

5a.
EDICIÓN



booksmedicos.org

Toxicología

Darío Córdoba



Manual Moderno®

TOXICOLOGÍA



EL LIBRO MUERE CUANDO LO FOTOCOPIA

AMIGO LECTOR

La obra que usted tiene en sus manos posee un gran valor. En ella, su autor ha vertido conocimientos, experiencia y mucho trabajo. El editor ha procurado una presentación digna de su contenido y está poniendo todo su empeño y recursos para que sea ampliamente difundida, a través de su red de comercialización.

Al fotocopiar este libro, el autor y el editor dejan de percibir lo que corresponde a la inversión que han realizado y se desalienta la creación de nuevas obras. Rechace cualquier ejemplar "pirata" o fotocopia ilegal de este libro, pues de lo contrario estará contribuyendo al lucro de quienes se aprovechan ilegítimamente del esfuerzo del autor y del editor.

La reproducción no autorizada de obras protegidas por el derecho de autor no sólo es un delito, sino que atenta contra la creatividad y la difusión de la cultura.

Para mayor información comuníquese con nosotros:



www.elmanualmoderno.com

Editorial El Manual Moderno, S. A. de C. V.
Av. Sonora 206, Col. Hipódromo, 06100
México, D.F.

Editorial El Manual Moderno (Colombia) Ltda
Carrera 12A No. 79-03
Bogotá, D.C.

TOXICOLOGÍA

Darío Córdoba P.

Editor

Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia. Toxicólogo y Pediatra,
Profesor Titular del Departamento de Farmacología y Toxicología desde 1960.

Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

Académico Honorario de la Academia de Medicina de Medellín.

Miembro Correspondiente de la Academia Nacional de Medicina.

Miembro de la Asociación Española de Toxicología.

Académico Honorario de la Sociedad Colombiana de Toxicología.

Miembro de la Asociación Latinoamericana de Toxicología.

Presidente de la Academia de Medicina de Medellín

Galardonado con el Premio "Eduardo Lleras Codazzi" de la Sociedad Colombiana de Toxicología - 1970

Condecorado por la Asociación Latinoamericana de Toxicología - 1998

Distinguido como "*Destacado*" en el Congreso Latinoamericano de Toxicología - 1998

Distinción "*A toda una vida*" otorgada por la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia - 2000

Distinción de egresados de la Universidad de Antioquia - 2000

Reconocimiento al *Mérito Comunitario*, Otorgado por la Asociación de Consumidores de Medellín - 2001

Medalla al Mérito, otorgada por la Secretaría Departamental de Agricultura - Departamento de Antioquia - 2001

booksmedicos.org

IMPORTANTE

Los conocimientos en ciencias clínicas están cambiando constantemente. A medida que se dispone de nueva información es necesario modificar el tratamiento y uso de medicamentos. Los autores y la Editorial de este volumen han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y programas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general en la fecha de la publicación. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada fármaco o agente terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. El autor y la Editorial no se hacen responsables por la pérdida, lesión o daño ocurrido como consecuencia, directa o indirecta, del uso y aplicación de cualquier agente terapéutico contenido en este volumen.

Toxicología

D. R. 2006 ©

ISBN: 958-9446-16-7

Editorial El Manual Moderno (Colombia) Ltda.

Carrera 12 A No. 79 - 03/05

e-mail: info.colombia@manualmoderno.com

Bogotá D. C., Colombia

Reimpreso en Colombia en los talleres de
Imagen Editorial S.A.S.

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema alguno de tarjetas perforadas o transmitida por otro medio –electrónico, mecánico, fotocopiador, registrador, etcétera– sin permiso previo por escrito de la Editorial.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission in writing from the Publisher.



Manual Moderno®

y el diseño de la portada son marcas registradas
de Editorial El Manual Moderno, S. A. de C. V.

Ficha Catalográfica

Córdoba Palacio, Darío

Toxicología / Darío Córdoba Palacio. -- 5a. ed.-- Bogotá :

Editorial Manual Moderno, 2006.

1044 p. : il., fots. ; 26 cm.

Incluye bibliografías e índice.

ISBN 958-9446-16-7

1. Toxicología 2. Toxicología de plaguicidas 3. Toxicología de los metales 4. Toxicología medicamentosa 5. Drogadicción 6. Animales venenosos 7. Plantas venenosas

I. Tit.

615.9 cd 19 ed.

A1075821

CEP-Banco de la República-Biblioteca Luis Ángel Arango

“Pues ser médico es mucho más que ser un mero dispensador de píldoras o un carpintero médico que remienda y compone carnes y almas rotas.

El médico es una piedra angular en la sociedad humana y un intermediario entre el hombre y Dios”.

Feliz Martí Ibáñez

“Formar en la época actual, un médico general sin ni siquiera conocimientos básicos de Toxicología, es una omisión tan grave que toca los linderos de la criminalidad”.

Darío Córdoba Palacio

Colaboradores

AGUSTÍN GUERRERO SALCEDO

Médico y Cirujano de la Universidad de Cartagena. Estudios de Toxicología en la Universidad de Antioquia. Especialista en Salud Ocupacional Universidad Libre. Coordinador del programa de Farmacología y Toxicología U. Libre. Coordinador del programa de Toxicología en el Hospital Universitario y Pediátrico de Barranquilla.

ALFONSO PEÑA MARTÍNEZ

Médico y Cirujano. Universidad Nacional de Colombia. Jefe del Servicio de Toxicología del Ministerio de Salud de Colombia. Consultor de la Organización Mundial de la Salud.

MARÍA DEL CARMEN VALLEJO ROSERO

Química Farmacéutica. Profesora Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina. Departamento de Farmacología y Toxicología.

SAMUEL CADAVID ISAZA

Médico Veterinario. Universidad de Antioquia. Profesor Titular Departamento Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

FANNY CUESTA DE FRANCO

Ingeniera Química. Universidad Pontificia Bolivariana. Profesora Titular Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Jefe del Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

ELSA HEREDIA DE CÓRDOBA

Química Farmacéutica Universidad de Antioquia. Profesora de Farmacología y Toxicología Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

SAMUEL HENAO HERNÁNDEZ

Médico y Cirujano. M.P.H. Licenciado en Salud Ocupacional. Profesor Facultad Nacional de Salud Pública. Universidad de Antioquia. Jefe de la División de Salud Ocupacional del Instituto de Seguros Sociales (Seccional Antioquia).

JORGE CÉSPEDES IBARRA

Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia. División de Salud Ocupacional del Instituto de Seguros Sociales (Seccional Antioquia).

JOSÉ IGNACIO RAMOS JARAMILLO

Médico Veterinario. Universidad de Antioquia. Profesor Titular Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia.

FRANCISCO JAVIER GUTIÉRREZ HENAO

Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia. Profesor del Departamento de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ

Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia. Profesor Titular del Departamento de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Profesor Distinguido de la Universidad de Antioquia. Miembro de la Comisión Revisora de Medicamentos del Ministerio de Salud de Colombia.

ALFREDO MUÑOZ BERRÍO

Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia. Neurólogo Clínico. Profesor de la Cátedra de Neurología. Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Profesor de la Universidad de San Buenaventura. Profesor Adjunto de la Universidad Pontificia Bolivariana.

FLAVIO GRANADOS AGUIRRE

Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia. Internista Cardiólogo. Profesor Universidad Pontificia Bolivariana. Profesor Corporación Estudios de la Salud (CES). Cardiólogo del Centro Cardiovascular Colombiano-Clinica Santa María.

FRANCISCO PUENTES CENTENO

Médico y Cirujano. Ex profesor de Toxicología Clínica Universidad Nacional de Colombia. Universidad Industrial de Santander. Ex becario Fundación Humboldt y Fundación Humphrey.

ROBERTO LOZANO OLIVEROS

Co. (R) Médico y Cirujano. Especialista en Pediatría, Toxicología, Medicina de Urgencias y Desastres y Administración de Servicios de Salud. Ex profesor Titular de Toxicología de la Escuela Militar de Medicina. Ex asesor de OPS/OMS. Presidente de Sociedad Colombiana de Toxicología.

ISAAC FASSLER R.

Médico y Cirujano. Profesor de Gastroenterología. Hospital de La Samaritana. Universidad del Rosario. Profesor invitado de la Cátedra de Toxicología Clínica. Universidad del Rosario, Bogotá-Colombia.

ALFREDO RAMOS

Ingeniero Agrónomo. Universidad Nacional – Palmira Directivo en Química Schering S.A. –División Agrícola Asesor en uso y manejo de Plaguicidas Asesor de la Asociación Nacional de Industriales Andi Coordinador en la campaña de la Andi-ISS en prevención y manejo adecuado de Plaguicidas. Ex presidente de la Sociedad de Profesionales en Agroquímicos Sopaq.

LUZ STELLA HOYOS GIRALDO

Bióloga. Universidad de Antioquia. Profesora del Departamento de Biología, Unidad de Toxicología Genética y Citogenética. Facultad de Ciencias Naturales, Exactas y de la Educación Universidad del Cauca-Colombia.

ALVARO JARAMILLO GÓMEZ

Médico y Cirujano Universidad de Antioquia. Máster en Medicina del Deporte. Medellín-Colombia.

SILVIA JIMÉNEZ RAMÍREZ

Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia. Profesora de Fitoquímica, Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia.

MYRIAM GUTIÉRREZ DE S.

Médica y Cirujana Universidad Nacional de Colombia. Docente Asociada del Departamento de Ciencias Fisiológicas Unidad de Toxicología-Facultad de Medicina Uni-

versidad Nacional de Colombia, Toxicóloga del Servicio de Urgencias del Hospital Universitario San Juan de Dios de Bogotá-Colombia.

CARLOS A. SOSA

Médico y Cirujano Universidad de Antioquia. Medellín-Colombia.

ROSAURA ARREDONDO A.

Médica y Cirujana. Toxicología. Profesora Cátedra de Toxicología Universidad Libre Barranquilla-Colombia.

CAMILO URIBE GRANJA

Director Científico de la Clínica de Toxicología “Guillermo Uribe Cualla”. Presidente de la Asociación Colombiana de Toxicología y Farmacodependencia. Jefe de Cátedra de Toxicología Universidad del Rosario. Profesor de Medicina Legal. Universidad Javeriana, Posgrado en Farmacodependencia. Bogotá-Colombia.

MANUEL URIBE GRANJA

Médico y Cirujano Universidad del Rosario Coordinador Docente de la Clínica de Toxicología “Guillermo Uribe Cualla” Bogotá.

RAFAEL VALDERRAMA H.

Ingeniero Agrónomo Universidad Nacional Entomólogo. Profesor Titular del Depto. de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia.

MANUEL JOSÉ PEÑA RESTREPO

Biólogo de la Universidad de Antioquia Profesor de Cátedra de la Universidad de San Buenaventura. Estudios sobre Impacto Ambiental, Florencia-Caquetá y Paname-ricana del Chocó.

OMAR BOTERO PATIÑO

Médico y Cirujano. Pediatra y Toxicólogo. Profesor de Pediatría. Facultad de Medicina de la Universidad del Quindío.

DANIEL TOLEDO ARENAS

Médico y Cirujano. Psiquiatra. Hospital Militar Central de Bogotá.

CÉSAR AUGUSTO GIRALDO GIRALDO

Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia. Patólogo. Profesor Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Jefe Seccional de Medicina Legal de Antioquia.

RAMÓN CÓRDOBA PALACIO

Médico y Cirujano Universidad de Antioquia. Especialista en Pediatría. Profesor Titular de Pediatría de la Universidad de Antioquia. Profesor Titular en el Instituto de Ética y

Bioética de la Universidad Pontificia Bolivariana. Profesor Emérito de la Universidad Pontificia Bolivariana. Doctor Honoris Causa de la Universidad Pontificia Bolivariana. Miembro de CECOLBE. Magistrado del Tribunal de Ética Médica de Antioquia. Medellín.

PEDRO LUIS SÁNCHEZ GAVIRIA

Médico y Cirujano. Psiquiatra. Jefe del Departamento de Servicios Ambulatorios del Hospital Mental de Antioquia. Profesor Adjunto de Psiquiatría. Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana.

JORGE ÁLVAREZ RESTREPO

Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia. División de Salud Ocupacional del Instituto de Seguros Sociales (Seccional Antioquia).

ULPIANO ECHEVERRI MONTOYA

Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia. Profesor Titular del Departamento de Medicina Interna – Sección de Neumología-Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

FRANCISCO ELADIO GÓMEZ RENDÓN

Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia. Dermatólogo. Dermatología Ocupacional Instituto de Seguros Sociales. Profesor Adjunto Universidad Pontificia Bolivariana.

EDUARDO LEÓN RODRÍGUEZ

Físico Médico. Profesor Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Departamento de Imagenología Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín.

FELIPE RUIZ GÓMEZ

Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia. Salud Ocupacional. Otorrinolaringólogo. Profesor Adscrito Universidad Pontificia Bolivariana. Cátedra de Otorrinolaringología.

FEDERICO VELÁSQUEZ POSADA

Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia. Docente del Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Médico Asistencial Servicio de Urgencia del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín.

RAÚL GUILLERMO OSORIO GUTIÉRREZ

Químico Farmacéutico. Universidad de Antioquia. M.Sc de la Universidad de Puerto Rico. Especializado en Toxicología Forense en la Universidad de Buenos Aires. Profesor de Toxicología de la Universidad de Antioquia.

GLORIA TOBÓN MEJÍA

Enfermera Licenciada. Universidad de Antioquia. Profesora Titular Facultad de Enfermería Universidad de Antioquia.

HUGO ALBERTO GALLEGU ROJAS

Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia. Médico de Planta del Departamento de Toxicología del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín.

RAMIRO VÉLEZ OCHOA

Médico Psiquiatra. Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá Colombia). Especialización en Psiquiatría en la Universidad de Antioquia (Medellín-Colombia) y en la Universidad de Barcelona (Barcelona-España). Ex profesor de Psiquiatría de la Universidad de Antioquia. Ex presidente de la Sociedad Colombiana de Psiquiatría. Ex presidente de la Academia de Medicina de Medellín.

CARLOS SANTIAGO URIBE URIBE

Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia. Neurólogo. Profesor Honorario de la Cátedra de Neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Presidente de la Academia de Medicina de Medellín.

SILVIA BECHARA CABRERA

Médica Cirujana de la Pontificia Universidad Javeriana - Colombia. Toxicóloga Ocupacional. Asesora de Custodia y Registro de Plaguicidas de Basf Química Colombiana S.A. Miembro de la Cámara de la Industria para la Protección de Cultivos de la Andi.

LUIS MARIANO GÓMEZ ZULUAGA

Médico Internista - Hospital San Vicente de Paúl. Profesor de Medicina Interna. Facultad de Medicina – Universidad de. Jefe de Urgencias - Clínica Las Américas. Medellín-Colombia

CARLOS ALBERTO GARCÍA CONGOTE

Ingeniero Químico. Universidad Pontificia Bolivariana Coordinador Grupo de Salvamento y Rescate Acuático-Cruz Roja Colombiana - Seccional Antioquia -Buzo YMCA

MARÍA EUGENIA BOTERO DUQUE

Médica Universidad de Antioquia. Directora Seccional en Boyacá del Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses

UBIER EDUARDO GÓMEZ CALZADA

Médico y Cirujano Universidad de Antioquia. Residente de Toxicología Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

CLARA INÉS MANRIQUE RODRÍGUEZ

Médica y Cirujana de la Universidad Militar Nueva Granada. Toxicóloga Clínica Universidad de Antioquia. Docente Toxicología Clínica Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín - Colombia

ANA MARÍA MENDOZA CASTRO

Médica y Cirujana. Universidad Militar Nueva Granada. Residente de Toxicología Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

IVÁN DARÍO GÓMEZ RAMÍREZ

Médico y Cirujano. Universidad de Antioquia.

MARITZA ROJAS MARTINI

Directora Centro de Investigaciones Toxicológicas de la Universidad de Carabobo (Cituc), Valencia-Venezuela.

FAVIO MAYORGA NIÑO

M.Sc. Química Farmacéutica. Profesor de la Escuela de Medicina. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Tunja-Boyacá.

ANA MARÍA GIRALDO LOPERA

Médica y Cirujana. Universidad de Antioquia. Médica del Departamento de Toxicología del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín.

CARLOS ALFONSO POLO GALÍNDEZ

M. V. Z. Decano de la Facultad de Ciencias Agropecuarias Universidad de Caldas. Profesor Asociado Universidad de Caldas. Departamento de Salud Animal. Manizales Departamento de Caldas - Colombia.

LILIAM EUGENIA GÓMEZ ÁLVAREZ

Ph D. Ingeniera Agrónoma. Universidad Nacional. Comité Departamental de Plaguicidas. Departamento de Antioquia.

JUAN MANUEL GALEANO ALZATE

Médico y Cirujano Universidad de Antioquia. Biólogo. Ofidiólogo. Profesor de Primeros Auxilios Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia Socorrista Cruz Roja. Antioquia.

ADRIANA ZAMORA SUÁREZ

Toxicóloga Clínica de la Universidad del Rosario. Docente de Toxicología Clínica Universidad del Rosario y Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Docente de Medicina Legal Universidad Javeriana. Miembro de

la Comisión Revisora de Medicamentos del INVIMA. Bogotá - Colombia.

PILAR JULIETA ACOSTA GONZÁLEZ

Médica y cirujana Universidad Nacional de Colombia. Residente mayor del programa de Toxicología Clínica Universidad del Rosario. Bogotá - Colombia.

MAURIX FERNANDO ROJAS MARTÍNEZ

Médico y cirujano Universidad del Rosario. Toxicólogo Clínico Universidad del Rosario. Bogotá - Colombia.

ANDRÉS FELIPE VELASCO BEDOYA

Médico y Cirujano Universidad de Antioquia. Especialista en Toxicología Clínica Universidad de Antioquia. Docente de Toxicología de Pre-grado en Universidad de Antioquia, Universidad Pontificia Bolivariana y Instituto de la Salud CES. Medellín - Colombia.

VLADIMIR ZANINOVIC'

Médico y Cirujano de la Universidad Javeriana. Residente Neurología Clínica, Baylor Collage of Medicine. Director Electroencefalografía, Miembro, American EEG Society, Miembro, Academia Nacional de Medicina. Profesor Titular Emérito (r), Neurología Clínica, Universidad del Valle, Cali - Colombia.

NANCY YANETH ÁNGULO CASTAÑEDA

Médica Cirujana de la Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario. Toxicóloga Clínica Universidad de Antioquia.

VLADIMÍR ANTONIO LLINÁS CHICA

Médico y Cirujano. Especialista en lexicología Clínica Universidad de Antioquia. Profesor de Cátedra del Departamento de Farmacología y Toxicología Facultad de Medicina Universidad de Antioquia.

SERGIO PARRA

Médico y Cirujano, Universidad de Antioquia. Magíster en Ciencias Básicas Biomédicas (Farmacología), Universidad de Antioquia. Profesor Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

RODRIGO ÁNGEL MEJÍA

Médico y Cirujano, Universidad de Antioquia. Especialista en Medicina Interna. Toxinólogo Clínico, ex profesor de la Universidad de Antioquia, CES y Universidad Pontificia Bolivariana. Investigador en el Instituto de Medicina Tropical, Medellín - Colombia.

Contenido

Unidad I GENERALIDADES

1 - Recuento histórico <i>Darío Córdoba Palacio</i>	3
2 - Pasado, presente y futuro de la toxicología en Colombia <i>Francisco Puentes Centeno</i>	15
3 - Toxicología <i>Darío Córdoba Palacio</i>	19
4 - Consideraciones sobre el diagnóstico de las intoxicaciones <i>Agustín Guerrero Salcedo</i>	31
5 - Bioética y toxicología <i>Ramón Córdoba Palacio</i>	36
6 - Diagnóstico de muerte cerebral en intoxicados <i>Carlos Santiago Uribe Uribe</i>	44
7 - Toxicocinética <i>Agustín Guerrero Salcedo</i>	48
8 - Toxicodinamia <i>Sergio Parra</i>	70
9 - Antídotos <i>Darío Córdoba Palacio</i>	75
10 - Indicaciones de la diuresis forzada en las intoxicaciones <i>Clara Inés Manrique Rodríguez</i>	85
11 - El paciente intoxicado y algunos problemas médicos asociados <i>Luis Mariano Gómez Zuluaga</i>	88
12 - Diálisis y hemoperfusión <i>Darío Córdoba Palacio</i>	96
13 - Síndromes tóxicos <i>Agustín Guerrero Salcedo</i>	99
14 - Clasificación y evaluación de toxicidad de sustancias <i>Alfonso Peña Martínez</i>	105
15 - Riesgo químico <i>Alfonso Peña Martínez</i>	110

Unidad II PLAGUICIDAS

16 - Química de plaguicidas <i>María del Carmen Vallejo Rosero</i>	121
17 - Insecticidas derivados clorados <i>Samuel Cadavid Isaza</i>	133
18 - Inhibidores de colinesterasas <i>Darío Córdoba Palacio</i> <i>Samuel Cadavid Isaza</i> <i>José Ignacio Ramos Jaramillo</i>	139
19 - Formamidinas - Amitraz <i>Darío Córdoba</i> <i>Hugo Gallego Rojas</i>	162
20 - Insecticidas a base de nereistoxinas y espinosinas <i>Darío Córdoba Palacio</i>	165
21 - Piretrinas y piretroides <i>Darío Córdoba Palacio</i>	168
22 - Herbicidas <i>Darío Córdoba Palacio</i>	171
23 - Paraquat - Nuevo enfoque terapéutico del paciente intoxicado <i>Ubier Eduardo Gómez Calzada</i>	182
24 - Otros plaguicidas <i>Darío Córdoba Palacio</i>	188
25 - Aplicación segura de plaguicidas <i>Alfredo Ramos Ángel</i>	217
26 - Investigación, desarrollo y registro de un plaguicida <i>Alfredo Ramos Ángel</i> <i>Silvia Bechara Cabrera</i>	221
27 - Legislación colombiana en medicamentos y agroquímicos <i>Ana María Mendoza Castro</i> <i>Clara Inés Manrique Rodríguez</i> <i>Ubier Gómez Calzada</i>	228

28 - Plaguicidas prohibidos o severamente restringidos y períodos de carencia <i>Darío Córdoba Palacio</i>	236
29 - Genotoxicidad de los plaguicidas Mutagenicidad, carcinogenicidad y teratogenicidad <i>Luz Stella Hoyos Giraldo</i>	239
30. Susceptibilidad y efectos genotóxicos de los plaguicidas <i>Luz Stella Hoyos Giraldo</i>	255
31. Plaguicidas y ecosistema <i>Liliam Eugenia Gómez Álvarez</i>	267
32. Gases neurotóxicos en conflictos bélicos <i>Roberto Lozano Oliveros</i>	273
33. Agentes químicos bélicos <i>Darío Córdoba Palacio</i> <i>Roberto Lozano Oliveros</i>	277

Unidad III METALES Y METALOIDES

34. Intoxicación por mercurio <i>Darío Córdoba Palacio</i> <i>Fanny Cuesta de Franco</i>	293
35. Arsénico <i>Fanny Cuesta de Franco</i>	303
36. Flúor y compuestos fluorados <i>Darío Córdoba Palacio</i>	308
37. Talio <i>Darío Córdoba Palacio</i>	313
38 - Rodenticidas <i>Darío Córdoba Palacio</i>	318
39 - Bario <i>Darío Córdoba Palacio</i>	325
40 - Fósforo, intoxicación por fósforo inorgánico <i>Manuel G. Uribe Granja</i> <i>Elsa Heredia de C.</i>	327
41 - Plomo <i>Darío Córdoba Palacio</i> <i>Samuel Henao Hernández</i>	337
42 - Cromo <i>Jorge Céspedes Ibarra</i>	346
43 - Intoxicación por selenio <i>Nancy Yaneth Angulo Castañeda</i>	353

Unidad IV TÓXICOS HEMATOLÓGICOS

44 - Tóxicos hematológicos. Aspectos generales <i>Darío Córdoba Palacio</i> <i>Fanny Cuesta de Franco</i>	359
45 - Cianuro <i>Darío Córdoba Palacio</i> <i>José Ignacio Ramos Jaramillo</i>	366

46 - Monóxido de carbono <i>Darío Córdoba Palacio</i> <i>José Ignacio Ramos Jaramillo</i>	371

Unidad V TÓXICOS MEDICAMENTOSOS

47 - Anticoagulantes <i>Francisco Javier Gutiérrez Henao</i>	377
48 - Colecalciferol <i>Darío Córdoba Palacio</i>	381
49 - Analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios <i>Darío Córdoba Palacio</i> <i>Jesualdo Fuentes González</i>	383
50 - Intoxicación por antibióticos <i>Adriana Zamora Suárez</i>	391
51 - Intoxicación por isoniácida y otros antituberculosos <i>Adriana Zamora Suárez</i> <i>Pilar Julieta Acosta González</i>	403
52 - Intoxicación por hipoglucemiantes orales <i>Adriana Zamora Suárez</i> <i>Maurix Fernando Rojas Martínez</i>	408
53 - Anticonvulsivantes <i>Alfredo Muñoz Berrio</i>	413
54 - Antidepresivos <i>Jesualdo Fuentes González</i>	418
55 - Barbitúricos <i>Darío Córdoba Palacio</i>	422
56 - Neurolépticos <i>Jesualdo Fuentes González</i> <i>Carlos A. Sosa Rodríguez</i>	426
57 - Morfina, derivados y sucedáneos <i>Samuel Cadavid Isaza</i>	431
58 - Digitálicos <i>Flavio Granados Aguirre</i>	434
59 - Litio <i>Jesualdo Fuentes González</i>	438
60 - Hierro <i>Francisco Javier Gutiérrez Henao</i>	441
61 - Fármacos y embarazo <i>Jesualdo Fuentes González</i>	445
62 - Intoxicación por inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) <i>Carlos Adolfo Sosa Rodríguez</i>	454

Unidad VI ALCOHOLES

63 - Alcohol etílico <i>Darío Córdoba Palacio</i>	459
64 - Alcohol etílico. Intoxicación etílica <i>Ubier Eduardo Gómez Calzada</i>	466

65 - Alcohol metílico	
<i>Omar Botero Patiño</i>	472
66 - Metanol	
<i>Agustín Guerrero Salcedo</i>	
<i>Nelly Beltrán L. y col.</i>	477
67 - Disulfiram (antabuse)	
<i>Darío Córdoba Palacio</i>	493
68 - Formaldehído y fenol	
<i>Darío Córdoba Palacio</i>	496
69 - Anilinas	
<i>Darío Córdoba Palacio</i>	501
70 - Glicoles - Intoxicación	
<i>Darío Córdoba Palacio</i>	
<i>Iván Darío Gómez Ramírez</i>	503
71 - Embriaguez no alcohólica.	
Enfoque medicoforense	
<i>María Eugenia Botero Duque</i>	510
72 - Drogas de diseño	
<i>Ana María Giraldo Lopera</i>	529

Unidad VII FARMACODEPENDENCIA

73 - Cocaína y base de cocaína. "Basuco"	
<i>Darío Córdoba Palacio</i>	
<i>Daniel Toledo Arenas</i>	537
74 - Cocaína base. Aspectos patológicos	
<i>César Augusto Giraldo Giraldo</i>	545
75 - Farmacodependencia.	
Aspectos medicolegales	
<i>César Augusto Giraldo Giraldo</i>	549
76 - La dosis personal	
<i>César Augusto Giraldo Giraldo</i>	564
77 - Diagnóstico de la	
farmacodependencia parenteral	
<i>César Augusto Giraldo Giraldo</i>	570
78 - Transporte de sustancias ilícitas	
intracorporales	
<i>Miriam Gutiérrez de S.</i>	572
79 - Marihuana	
<i>Rosaura Arredondo Almazo</i>	575
80 - El adolescente y la drogadicción	
<i>Ramón Córdoba Palacio</i>	
<i>Pedro Luis Sánchez Gaviria</i>	580

Unidad VIII TÓXICOS VEGETALES

81 - Estricnina	
<i>Darío Córdoba Palacio</i>	593
82 - Escopolamina	
<i>Agustín Guerrero Salcedo</i>	
<i>Darío Córdoba Palacio</i>	595

83 - Plantas tóxicas	
<i>Silvia Jiménez Ramírez</i>	602
84 - Yuca y neuropatías	
<i>Vladimir Zaninovic', M.D.</i>	
<i>(Publicado con autorización de la Revista</i>	
<i>"Colombia Médica")</i>	610
85 - Plantas tóxicas en veterinaria	
<i>José Ignacio Ramos Jaramillo</i>	
<i>Samuel Cadavid Isaza</i>	620
86 - Plantas tóxicas al ganado bovino	
<i>Carlos Alfonso Polo Galíndez</i>	624
87 - Alcaloides pirrolizidínicos	
<i>Rodrigo Ángel Mejía</i>	638

Unidad IX ANIMALES PONZOÑOSOS

88 - Accidente ofídico	
<i>Juan Manuel Galeano Alzate</i>	643
89 - Rana cocoi	
<i>Manuel José Peña Restrepo</i>	
<i>Darío Córdoba Palacio</i>	657
90 - Artrópodos venenosos.	
Arañas - escorpiones - abeja	
<i>Rafael Valderrama Hernández</i>	660
91 - Abejas. Intoxicación por picaduras de abejas	
<i>Juan Manuel Galeano Alzate</i>	678
92 - Marea roja	
<i>Darío Córdoba Palacio</i>	684
93 - Animales ponzoñosos arañas y escorpiones	
<i>Clara Inés Manrique Rodríguez</i>	687
94 - Leptidopterismo y erucismo	
Accidentes por <i>Lonomia</i>	
<i>Clara Inés Manrique Rodríguez</i>	692
95 - Accidentes causados por anfibios - peces	
y ciguatera	
<i>Rodrigo Ángel Mejía</i>	
<i>Debidamente autorizado del libro "Parasitoris</i>	
<i>humanas" CIB</i>	697
96 - Rayas venenosas	
<i>Vladimir Antonio Llinás Chica</i>	709
97 - Veneno de peces y animales acuáticos	
<i>Carlos Alberto García Congote</i>	713

Unidad X HIDROCARBUROS Y SOLVENTES

98 - Hidrocarburos - Intoxicación	
<i>Fanny Cuesta de Franco</i>	725
99 - Hidrocarburos clorados acíclicos	
<i>Jorge Álvarez Restrepo</i>	730
100 - Cloro y compuestos clorados	
<i>Darío Córdoba Palacio</i>	733

Unidad XI OCUPACIONALES

101 - Enfermedad profesional de origen tóxico	
Aspectos generales	
<i>Agustín Guerrero Salcedo</i>	739
102 - Asbestos	
<i>Samuel Henao Hernández</i>	760
103 - Bisinosis y bagazosis	
<i>Ulpiano Echeverri Montoya</i>	768
104 - Dermatitis ocupacionales	
<i>Francisco Eladio Gómez R.</i>	770
105 - Radiaciones ionizantes	
<i>Eduardo León Rodríguez</i>	775
106 - El ruido: efectos auditivos y extraauditivos	
<i>Felipe Ruiz Gómez</i>	779

Unidad XII MISCELÁNEA

107 - Toxicología de alimentos	
<i>María del Carmen Vallejo Rosero</i>	809
108 - Suicidio	
<i>Ramiro Vélez Ochoa</i>	818
109 - Complicaciones en el manejo del paciente intoxicado	
<i>Federico Velásquez Posada</i>	821
110 - Accidentes químicos	
<i>Roberto Lozano Oliveros</i>	825
111 - Doping	
<i>Alvaro Jaramillo Gómez M. D.</i>	
<i>Raúl Guillermo Osorio Gutiérrez Q. F.</i>	843
112 - Toxicidad hepática. Mecanismos	
<i>Isaac Fassier R.</i>	854
113 - Mecanismos neurotóxicos	
<i>Manuel Guillermo Uribe Granja</i>	861

114 - Parkinsonismo de etiología tóxica	
<i>Manuel Guillermo Uribe Granja</i>	873
115 - Enfermería y toxicología	
<i>Gloria Tobón Mejía</i>	883
116 - Intoxicaciones en pediatría	
<i>Dario Cordoba Palacio</i>	888
117 - Intoxicación por cáusticos	
<i>Hugo Alberto Gallego Rojas</i>	894
118 - Permanganato de potasio	
<i>Dario Córdoba Palacio</i>	903
119 - Hidroquinona	
<i>Clara Inés Manrique Rodríguez</i>	905
120 - Toxicología ocupacional	
<i>Maritza Rojas Martini</i>	908
121 - Inhalables	
<i>Camilo Uribe Granja M. D.</i>	917

Unidad XIII LABORATORIO

122 - Muestras para análisis de toxicología	
<i>Elsa Heredia de Córdoba</i>	923
123 - Pruebas rápidas para identificación de tóxicos	
<i>María del Carmen Vallejo Rosero</i>	926
124 - Análisis en toxicología forense	
<i>Fabio Mayorga Niño</i>	929

Unidad XIV ANEXOS

125 - Anexo de productos comerciales	935
Índice de materias	1009

Prólogo

Prologar un libro, cuando uno no es autor, se me ocurre que tiene bastante parecido con apadrinar a un niño; en ambos casos se adquiere compromiso de por vida. Uno se compromete en cierta medida con los autores (padres del niño), con el libro (el niño) y con los futuros lectores (amigos y compañeros).

En este caso el compromiso supone, para quien firma este prologo, un honor inmerecido y un placer extraordinario. La cuarta edición de *Toxicología*, del profesor Darío Córdoba Palacio, consigue una superación envidiable sobre las tres anteriores, pese a que éstas tuvieron una extraordinaria acogida en todo el mundo hispanoparlante, y cuando se mantiene durante más de 20 años una constante amistad con el autor, se experimenta un sincero orgullo y sana envidia.

El Dr. Darío Córdoba no sólo ha invertido en esta obra toda su ciencia y experiencia como docente y como toxicólogo clínico, sino que ha conseguido la colaboración de un considerable número de co-autores, y esto produce, a su vez dos importantes beneficios. Por una parte, cada colaborador enriquece el texto con sus conocimientos y su propia versión de las materias, y por otra refleja el gran número de especialistas

en toxicología que hay en Colombia actualmente, para los que sin duda supone un significativo reconocimiento y estímulo el hecho de participar en la obra.

El libro está conformado por unidades. La primera de ellas está dedicada a la toxicología básica, la que debieran cursar los pregraduados de todas las carreras de ciencias de la vida y de las ingenierías, quienes precisan unificar conceptos y términos, así como establecer unos firmes cimientos sobre los cuales construir cualquier especialidad toxicológica. En las sucesivas unidades se incluyen amplias monografías toxicológicas de las familias químicas o los grupos de productos aplicados de mayor fabricación, consumo o riesgo tóxico.

El cuidado con que está escrito, el volumen de bibliografía consultada y la amplitud del trabajo hacen de esta obra la auténtica “biblia” de la toxicología en lengua española.

Prof. Manuel Repetto

Sevilla, septiembre de 2000

Prólogo a la quinta edición

El 1 de Agosto de 1986, es decir hace 20 años, nos dimos a la tarea publicar la 1a Edición del Texto de Toxicología. Y decíamos en su Prólogo:

«Nuestro propósito al presentar el Texto de TOXICOLOGÍA, es ofrecer en él, una recopilación de principios básicos de TOXICOLOGÍA, y agregar nuestra experiencia y orientación para el manejo de los casos de intoxicación». Y decíamos en aquel entonces: «No es nuestra intención competir con los textos clásicos, de los que nos hemos nutrido en conocimientos y a cuyos autores, así como a nuestros maestros, rendimos nuestro sentimiento de respeto y agradecimiento».

Al entregar nuestra QUINTA EDICIÓN, nos sentimos satisfechos de haber cumplido nuestra intención, expresada hace 20 años. En nuestro empeño han participado Coautores cuyos méritos han dado valor a nuestros textos. A ellos, hacemos llegar nuestro sentimiento de gratitud.

Es cierto que algunos capítulos persisten en cada una de las ediciones, quizás con pocas o ninguna variación; ello se debe a que los consideramos básicos en el aprendizaje de la toxicología de pregrado: nos referimos a las generalidades, toxicocinética, definiciones, etc. Pero a su lado y como complemento de ellos, incluimos capítulos con temas novedosos y sobre todo, con temas que son de interés en nuestro medio; dejamos sin tratar temas que son de frecuente ocurrencia en otras latitudes, más no en la nuestra. Hoy nos complacemos en presentar la quinta edición en la cual incluimos varias decenas de temas «nuevos» en nuestro texto, porque hemos visto que se han hecho necesarios para completar el panorama que frecuentemente nos toca atender.

Al igual que hace 20 años, nuestra intención principal es brindar una recopilación de literatura en donde el estudiante pueda encontrar solución a sus inquietudes

y aunque tenemos especial interés en el estudiante del área biológica (medicina, enfermería, veterinaria, etc) el lenguaje que utilizamos es claro y sencillo, con el fin de hacerlo comprensible a los estudiantes de áreas diferentes como ingeniería agronómica, jefes de seguridad de empresas, etc. a quienes algunos términos comunmente utilizados en nuestra profesión, pueden resultar confusos.

Es nuestro deseo que esta Quinta Edición, cumpla, como las otras, la finalidad de servir en el aprendizaje y asistencia de los casos toxicológicos. Si ello es así, nos sentimos satisfechos por cumplir con nuestro deber médico, de velar por la salud de quienes nos rodean.

La labor no es fácil, pero nos alienta nuestra convicción sobre la necesidad de formar a nuestros colegas médicos y a todos los profesionales que de una u otra manera deben solucionar los problemas que, en forma creciente, enfrentan los seres vivos sean humanos o animales, en ese mar infinito de sustancias potencialmente tóxicas.

Bástenos pensar la responsabilidad que tiene el profesional, de cualquiera de las áreas que hemos mencionado, cuando de su decisión depende el tratamiento de una vida o la aplicación de sustancias en el ambiente, o la decisión frente a una contaminación letal.

Por ello, repetimos una y otra vez, la imperiosa necesidad de enseñar TOXICOLOGÍA, a todos aquellos futuros profesionales, médicos, odontólogos, enfermeras, veterinarios, químicos, agrónomos, legistas, etc., sin olvidar que además de los graves problemas de las intoxicaciones agudas y crónicas, aparece en el panorama cada vez más amenazante el daño por tóxicos en el ambiente, en el campo laboral, en una palabra, en cada paso de la vida diaria.

Esta posición puede parecer obsoleta para aquellos países y Universidades en donde históricamente se ha enseñado

la Toxicología, pero en muchas de nuestros centros de formación de profesionales aún se carece de esta disciplina o ella es insuficiente en su intensidad.

Con gran satisfacción podemos afirmar que nuestra lucha de tantos años, nos permitió ver como en nuestro país (Colombia), logramos el reconocimiento oficial del médico toxicólogo, cuando hasta 1997 no era reconocida la especialidad.

Toda esta ilusión, ha sido posible llevarla a la realidad, gracias quienes nos guiaron con sus enseñanzas, a quienes creyeron en nuestros ideales.

Sólo nos falta reiterar de todo corazón, nuestro sincero agradecimiento, a nuestros Maestros, a nuestros Coautores y a quienes nos brindan su confianza al consultar nuestro texto de toxicología, para resolver los casos que tienen entre manos.

Darío Córdoba Palacio

Unidad I

GENERALIDADES

Recuento histórico

Darío Córdoba Palacio

Remontémonos hasta la mitología

Entresaquemos de sus páginas varios puntos de contacto con la toxicología los cuales creemos que son importantes para completar nuestro panorama sobre el tema:

“Los dioses no envenenan ni hacen envenenar, por ser éste un recurso infame e indigno de la majestad de un dios”. Podemos deducir que esta afirmación se refiere a los dioses de la tierra porque como lo dice la literatura, los del mar sí intervienen en envenenamientos y suicidios mitológicos.

La grieta del Parnaso emitía gas carbónico, elemento deletéreo, pero quizá más conocido popularmente es el relato sobre las flechas empleadas por Hércules, las cuales eran previamente envenenadas con la hiel de la **hidra de Lerna**, e igualmente la flecha utilizada por Paris cuando mata a Aquiles, hiriéndole el talón. Recordemos así mismo que el veneno utilizado por Hércules con el cual provocaba heridas incurables, resultó fatal para el mismo Hércules, cuando por una equivocación infortunada, su esposa Deyanira le proporciona la túnica de Nessus, con el convencimiento de que era un filtro de amor.

Es llamativo el hecho de que corre similar suerte en la tragedia de Eurípides Medea, Glauce o Creusa, hija de Erecto y Praxilea, al tratar de envenenar a Ion, en un episodio de celos sufre envenenamiento, con la diferencia de que no es una túnica, sino una diadema la que ocasiona el envenenamiento de Glauce.

La mitología nórdica nos relata otro episodio: la muerte de Baldur lleva a Thor a aprisionar a Loki y una vez atado, le suministra una pócima venenosa que le despierta convulsiones.

Anfitrite envenena las aguas con las cuales se baña la ninfa Escila, por celos despertados por Neptuno. El autor de la **Odisea**, atribuye a Illus, rey de Ephiro (Corinto), un veneno semejante al de la hidra de Lerna, cuyo secreto no quiso revelar a Ulises. Recordemos también que Homero cuenta en la Odisea cómo Cirse empleaba estupefacientes para embriagar a los marineros de Ulises.

Pasemos ahora a la historia de la humanidad. En la búsqueda de datos históricos relacionados con la toxicología encontramos en el **papiro de Ebers** (1500 a.C.) una cita histórica que podemos relacionar con la toxicología: **“No hables del hombre de Yao bajo pena de durazno”.** Habla además el papiro de Ebers del uso del opio o adormidera conocida como **“spnn”** para calmar el llanto de los niños.

Por la misma época o quizá un poco antes encontramos citas del **papiro de Hearst** que data de la dinastía XVIII (1550 a.C.) en donde se hace mención de tóxicos como el cianuro, de la embriaguez con cerveza y del veneno de serpientes sobre las cuales Horus tenía el poder de hacerlas huir (Corbella 1998).

No obstante, aunque éstas son unas de las citas más antiguas y conocidas que se puedan relacionar con la historia de la humanidad, no podemos dejar de hacer referencia a otros papiros egipcios que datan de 1700 a.C. y en los cuales se advierte claramente el uso de **Cannabis indicus** y de **Papaver somniferum** y, como lo deduce Ladrón de Guevara (1995) el hecho curioso de que ya en esa remota época se hacía referencia a las intoxicaciones con plomo.

Los datos históricos hacen alusión al emperador **Shen-Nung**. Volvamos a retroceder el reloj del tiempo: corría el año 3500 a.C. cuando este célebre gobernante demuestra gran interés por su **Jardín Botánico** en el cual crecían plantas medicinales y tóxicas. Se sabe que los japoneses ya disponían en 700 a.C. de tóxicos muy refinados como el **dozo**, veneno extraído del crisantemo y el cual posee un importante cardiotóxico.

La historia de los faraones nos relata el uso de venenos sutiles y de elaboración sofisticada, cuya formulación era patrimonio de las clases sacerdotales y cuya divulgación se castigaba con la pena de muerte, precisamente por envenenamiento del sindicato.

En la medicina hindú sobresale **Veda** (900 a.C.) y en la griega **Hipócrates** (40 a.C.) quienes ya mencionaban venenos en sus escritos. Es precisamente Hipócrates quien nos trae una frase de ética médica inolvidable: **“No**

me dejaré inducir por las súplicas de nadie, sea quien fuere, a propinar un veneno...”

Paracelso habla de la medicina laboral y la toxicología foense.



Theophrastus Phillippus Aureolus Bombastus von Hohenheim

Paracelso (1493 - 1541)

Agreguemos algunos datos sobre Paracelso, su nombre Theophrastus Phillippus Aureolus Bombastus von Hohenheim, nació en 1493 en Einsiedeln (Suiza). Dice la historia que su padre era médico y a él se atribuye que haya despertado interés en aspectos de la naturaleza, la alquimia, la mineralogía y la medicina. Su familia viaja a Corintia y allí entra en contacto con la minería, especialmente en las minas de la familia Fugger. Paracelso es considerado el precursor de la medicina moderna, su pensamiento se encontraba centrado en las ideas místicas y religiosas de su época; la cual también lo llevó a sufrir múltiples acusaciones en la época del Renacimiento. Desde el punto de vista toxicológico sufrase: ***Todo es veneno y nada es veneno. La dosis sólo hace el veneno*** aunque acuñada en el siglo XVI, es válida en nuestro siglo XXI.

Es Paracelso el primero en utilizar el concepto de dosis como elemento curativo y hace entonces la distinción entre dosis y veneno según la cantidad.

Publicó su ***Las Siete Defensas*** y es en la ***Tercera Defensa*** donde hace una apología del uso de venenos en sus prescripciones y como lo dice Repetto en su Toxicología fundamental, *establece uno de los más importantes pensamientos toxicológicos de todos los tiempos...*

En ***de Historia Plantarum*** Teofrasto (370-286 a.C.) estudia los venenos vegetales. Es precisamente Teofrasto quien nos describe la acción de la cicuta y dice ***“produce una muerte fácil y rápida, aunque se administre a dosis pequeñas”*** y demuestra su preferencia por la de

la región de Susa, sobre la cual dice que tiene efectos mejores.

Citemos también a **Apolodoro de Alejandría**, quien vivió en el siglo IV a.C., y ha sido catalogado como uno de los precursores del estudio de los venenos.

Un médico griego del siglo II a.C., **Nicandro de Colofón**, publica uno de los primeros textos conocidos (siglo II a.C.) y que merece ser citado por cuanto fue el autor de una de las obras de mayor repercusión en la toxicología. (Marruecos, 1993).

Nicandro unía sus conocimientos en toxicología con su vena poética y de sus escritos destacamos dos poemas, **Teriaka** y **Alexipharmaka**. El primero consta de 1300 versos escritos en griego en los cuales describe intoxicaciones tales como la del opio al cual dedica 39 versos de doce sílabas, y esboza el síndrome de abstinencia, así como la sintomatología de sueño y demás efectos del cuadro opiáceo. Como dato curioso anotemos que habla de la intoxicación con plomo y propone un tratamiento exótico para esta época: **la mirra y la higuera salvaje** (Corbella 1998).

Debemos agregar que los etruscos (naturales de Etruria) y los eleusinos utilizaban con gran destreza distintos estupefacientes y alucinógenos que parecen relacionados con el cáñamo (marihuana), el mismo que curiosamente a finales del siglo XX invade con especial predilección a la juventud.

Es en la medicina griega en donde se establece la primera clasificación de venenos, realizada precisamente por **Dioscórides**, quien además habla de la utilidad de los eméticos en los casos de intoxicación.

De Dioscórides podemos afirmar que fue un personaje de gran importancia, médico griego del siglo primero después de Cristo, quien además ejercía el cargo de médico militar de Roma y cuyo texto sobre plantas y venenos, marca una pauta en el desarrollo de la ciencia toxicológica.

Plinio el Viejo

Cayo Plinio Cecilio Segundo, filósofo, escritor y naturalista de origen romano, cuyo nombre era Gaius Plinius Secundus, quien por cierto fue tío y padre adoptivo de Plinio el Joven. En el año 79 cuando la erupción del volcán Vesubio, dado su interés científico, viaja a Pompeya a estudiar el fenómeno volcánico y pierde su vida asfixiado por el humo del volcán.

De su producción se cuentan 37 libros sobre Cosmología y Astronomía, Geografía e Historia, Botánica y Agricultura, Medicina, Geografía y Mineralogía y Artes. Su tratado de Medicina consta de 13 tomos, que llegaron a ser textos básicos en la enseñanza de la medicina de la Edad Media, tratados que tuvieron gran influencia hasta cerca de 1492. (Reportajes)

Dicen los historiadores que en su tratado de **Historia Natural** es un compendio de conocimientos científicos en

muchas ramas de la ciencia tales como: geografía, cosmología, medicina, mineralogía, fisiología animal y vegetal, historia del arte, etc. (Protagonistas de la Historia).

Mitridates, rey de Ponto (132 a.C.) es quien hace uso de la *cicuta*, utilizando sus efectos tóxicos para la ejecución de los griegos condenados a muerte y Mitridates IV (140 a.C.) se distingue por realizar investigaciones sobre diversos tóxicos y posibles antídotos, llegando incluso a proponer uno *“universal”*, cuya composición se ha modificado a través del tiempo. Existe algo curioso en su historia, temeroso de ser envenenado, ingería regularmente antídotos con el fin de ser inmune a sus venenos. Pero ante el acoso de sus enemigos quienes estaban próximos a capturarlo y ejecutarlo, trató de suicidarse envenenándose, con un lógico resultado negativo, lo cual lo obligó a quitarse la vida con la espada de un soldado. Sus teorías dieron nombre a lo que se denomina *“mezclas mitridáticas”* o sea *mezclas antidotales*. Las mezclas mitridáticas contenían entre 41 y 58 ingredientes, cifra que varía de acuerdo con los historiadores que se estudien.

Son los griegos quienes clasificaron dichas sustancias en tres categorías para las sustancias: a. *alimentos*, b. *fármacos* y c. *tóxicos*.

Los césares de la antigua Roma se vieron vinculados a las intoxicaciones con fines bélicos y aun religiosos: citemos el caso de las **tropas de Ariovistus** las cuales en sus campañas contra las de su rival Julio César, eran dopadas con sustancias alucinógenas. Es precisamente en esta época de la Roma imperial, cuando se identifica el *“saturnismo”* sufrido por los trabajadores de minas y fundiciones de plomo.

Abramos ahora, con el respeto y la veneración que nos es debida, el **Libro Sagrado de la Biblia**, que además de ser la **Palabra de Dios**, encierra entre todos sus tesoros, el relato del verdadero derrotero de la humanidad:

En el **Génesis IX, 20-21** leemos: *“Y Noé que era labrador, comenzó a labrar la tierra y plantó una viña. Y bebiendo de su vino, quedó embriagado y echóse desnudo en medio de su tienda”*.

Más adelante, en el mismo **Génesis XIX, 31-38**, nos describe el estado de angustia después de la destrucción de Sodoma y Gomorra cuando las hijas de Lot conversan: *“Entonces dijo la mayor a la menor: nuestro padre es viejo, y no ha quedado en la tierra ni un hombre que pueda casarse con nosotras según es costumbre en todos los países. Ven, y emborrachémosle con vino y durmamos con él, a fin de poder conservar el linaje por medio de nuestro padre. Con eso le dieron a beber vino aquella noche; la mayor se acostó y durmió con su padre; pero él no sintió, ni cuando se acostó su hija, ni cuando se levantó”*. Hemos transcrito la cita hasta este punto para mostrar claramente la intensidad de la intoxicación etílica o “embriaguez” de Lot, hecho que se repite al día siguiente con la menor de sus hijas y se relata en los versículos siguientes para terminar con el nacimiento

de Moab (cuyo nombre significa *“esto es de mi padre”*) y del cual se derivan los **moabitas** y el nacimiento de Amón, padre de los **amonitas**.

En el **Levítico X-9** leemos: *“Cuando hayáis de entrar en la tienda de reunión, no bebáis vino ni bebida que pueda embriagar”*.

El capítulo VI, 4 del **Libro de Job** hace mención al veneno cuando dice: *“Porque parece que todas las saetas del Señor están clavadas en mí; el veneno de ellas va corroyendo mi espíritu”*.

El **Antiguo Testamento** nos relata en la historia de **Judith**, el abuso del licor y la embriaguez de Holofernes, opresor de su pueblo, quien perdió su vida como dice el **Libro Sagrado de la Biblia**: *“...el cual bebió vino sin medida, más de lo que nunca había bebido...”* y más adelante leemos: *“Y Holofernes estaba tendido en la cama, durmiendo profundamente a causa de su extraordinaria embriaguez”* (**Judith 22-23**).

Pero el **Libro Sagrado de la Biblia** nos trae una sentencia que hoy tildaríamos de “preventiva” en el **Libro de los Proverbios XX**: *“Lujuriosa cosa es el vino, y llena está de desórdenes la embriaguez; no será sabio quien a ella se entrega”*.

En la historia de la humanidad se contemplan muchos hechos de utilización de conocimientos en una especie de “ganancia ocasional”. Citemos el caso de **Sócrates** y el caso de **Cleopatra**. En el primero, Sócrates utilizando sus conocimientos escoge la *Cicuta maculata* como medio de ser ajusticiado, pues sabía que tendría una muerte rápida y sin mayores sufrimientos. (**Foto 1**) Y en el caso de **Cleopatra**, ésta se vale de la serpiente con igual fin.

En el caso homicida, crimen con el cual se construyeron y sostuvieron imperios, podemos citar algunos:

Tal vez de los más conocidos es el caso de **Agripina**, quien envenenó a **Británico** para dar paso hacia el trono a **Nerón**. Dice **Corbella (1998)**, que al parecer **Británico** muere por insinuación de **Nerón** y con la intervención de **Locusta**, célebre envenenadora de la época, como la persona que prepara el veneno, para cuando **Nerón** lo necesitase, veneno que éste guardó celosamente en una cajita de oro. Y que tal como era costumbre, el *“cataveneños”* probó una bebida preparada para **Británico**, la cual fue rechazada por estar muy caliente y al agregarle agua para enfriarla, también se le agregó veneno, lo cual causó la muerte de inmediato a **Británico** (episodio tomado de **Tácito**). Algunos afirman que el veneno causante fue la *Amanita phalloides*.

Mucho se ha discutido sobre la caída del imperio romano y su relación con el consumo de plomo. En **Historia de la Toxicología** de **Corbella** encontramos un dato que nos llama la atención: el pueblo romano consumía diferentes cantidades de plomo de acuerdo con su nivel social así: los de la aristocracia consumían entre 160 y 1.520 µg/día, la plebe entre 35 y 320 µg/día y los esclavos entre 15 y 77 µg/día, lo cual desvirtúa la hipótesis de que el

saturnismo se debiese al consumo del agua y la tendencia ante estas cifras es que dicho metal se encontraba en el contenido del vino, consumido en proporciones diversas de acuerdo con el estado social.

En la época de los Claudios, nace en Verona en el año 5 a.C. **Aurelio Cornelio: Celsus o Celso**, quien en ese entonces preconizaba un tratamiento, hoy muy discutido y tendiente a desaparecer, ante la mordedura de serpiente, decía: **“Ligar la zona mordida, extraer el veneno, sea con ventosas o incluso chupando la herida”**. Hoy, repetimos, este tratamiento no se aconseja, pero fue un procedimiento de primeros auxilios que llegó hasta el siglo XXI.

Ya mencionamos a **Plinio el Viejo** cuyo nombre es Caius Plinius Secundus, procurador de Hispania y quien vio el fin de sus días en Strabia, cerca al volcán Vesubio, en el año 79, cuando presidía como jefe, la escuadra de Misenum para estudiar el problema del volcán. Lo citamos acá por ser el primero en señalar el riesgo de la cal y el yeso e inclusive presume de que su amigo Augusto fue envenenado con agua cargada de yeso, pero no sólo esto, también deja importantes estudios sobre la toxicología del plomo y el mercurio.

Destaquemos a **Andrómaco**, natural de Creta que vivió en la mitad del siglo I, autor de un poema de 174 versos, en el cual explica la composición de los fármacos y lo escribe en verso con la consideración de que el poema es más fácil de recordar y más difícil de modificar. Andrómaco modifica la clásica fórmula del mitridato y establece una preparación similar al **“antídoto universal”** de ese entonces.

La Edad Media es un punto muy importante en muchos aspectos: en ella se abre el **primer centro** que atiende **exclusivamente pacientes intoxicados**: la epidemia surgió al sur de Francia, esa célebre epidemia de ergotismo, da piso para que se cree la orden religiosa de los hermanos Antonisti, orden que se dedica exclusivamente al manejo de estos pacientes, que según Ladrón de Guevara (1995) es el primer centro de atención especializada a intoxicados de que se tenga conocimiento en Europa.

Mujeres envenenadoras célebres:

Toffana

La Edad Media es rica en hechos históricos: una mujer de nombre **Toffana** preparaba cosméticos con arsénico y los suministraba con claras indicaciones para que su uso ocasionara el efecto deletéreo en las víctimas previamente seleccionadas para su eliminación. Se calcula que el acto criminal sobrepasa los 600 casos letales. Así encontró su fama con la producción del **Agua Toffana**.

Madame Toffana merece especial mención pues ella inicia una serie de asesinatos que llevan a sus autoras a recibir el rótulo de **“Toffanas”**.

Nos parece una de las mejores descripciones que hemos encontrado, la del Profesor José Manuel Reverte Coma, en su artículo sobre Criminología y por ello no resistimos el deseo de transcribir este pequeño aparte de su artículo:

“Las envenenadoras de Sicilia fueron muy famosas, tristemente famosas, pero entre todas llevase la palma Teofania d'Adamo, la “Gnura Tufana” o Toffana, nombre que después sería aplicado a otras envenenadoras. La primera Toffana, de la que aquí hablamos, fue ejecutada en Palermo en 1633, la segunda murió tranquilamente según se dice en Roma en 1651 y la tercera se retiró a un convento en Roma, desde donde salió para el patíbulo en el año 1780.

Aquellas Toffanas, que dieron nombre al veneno, utilizaban un compuesto de jugos de hierbas que no dejaba huella en sus víctimas, matándolas sin que los médicos pudiesen conocer la naturaleza del mal. Su clientela estaba compuesta por mujeres generalmente, que querían deshacerse de sus maridos, o por personas que tenían prisa en heredar y recurrían a la Señora Tuffana para que les ayudase a enviar al otro mundo al familiar que se lo impedía.”...

Llegó a estar tan convencida de su “profesión” y de la bondad de sus asesinatos, que nos trae a la memoria los tristemente célebres “sicarios de nuestra época” cuando suplican a la Divina Providencia o a la Santísima Virgen en cualquiera de sus advocaciones, pero especialmente en la de “Auxiliadora” los guíe en su tenebroso oficio para desarrollarlo correctamente; pues bien, cuando seguimos leyendo a Reverte y él nos describe parte del episodio de su juicio a muerte, brilla por su ausencia al pie del cadalso siquiera un soslayo de arrepentimiento; veamos:

...“La vieja Toffana fue detenida y sometida a un estrecho interrogatorio. El jefe de policía le preguntó si aquella receta de veneno se la había dado Francesca La Sarda, otra famosa envenenadora ejecutada años antes, a lo que la vieja contestó con desprecio:

–“La Sarda no sabía nada. El agua que vendía ella era la que yo preparé. Yo fui su maestra”.

Nos referimos al **“Agua Toffana”** necesariamente, pues ella llega con este nombre hasta nuestros días. Veamos un poco de la historia de esta famosa “agua” y recurrimos de nuevo a Reverte quien nos dice: **“Algunos autores como Rodríguez Solís, apuntan el hecho de que Toffana o La Toffarina, era una mujer de Palermo, dama de alta clase social, que comenzó a expender en Nápoles unas redomitas con la efigie de San Nicolás de Bari, razón por la cual fue llamada “Acqua de San Nicolás di Bari”, además de “acqua Toffana”, “acqua di napoli” o simplemente el “acquetta”. En otros lugares se llamó “acqua di Perugia” o “manna di Santo Nicola di Bari”...y podemos agregar otro calificativo dado por Donis “el veneno del amor”.**

Si bien madame Toffana es una de las más conocidas en estos menesteres, también existe un grupo numeroso

de mujeres que han pasado a la historia de la toxicología, entre las cuales citamos a **Jerónima Spra**, mujer italiana que desempeñó el oficio de envenenadora dentro de un grupo compuesto, como lo dice Repetto: *“Principalmente de mujeres casadas pertenecientes a las más opulentas familias”*. Quienes siguieron a su maestra Toffana, produjeron *“viudas jóvenes”* mediante el asesinato de sus esposos, lo cual llevó al gobierno a investigarla y a condenarla a pena de muerte y con ella a doce mujeres más. Podemos confeccionar un grupo de mujeres que tuvieron relación con el uso de tóxicos en forma homicida, grupo que por cierto puede ser complementado con otros muchos nombres más, según se profundice en la historia:

- Lucrecia Borgia
- Catalina de Médicis
- Madame Brinvillier
- Catalina Deshayes “La Voisine”
- Madame Lafarge
- Madame Toffana
- Jerónima Spra
- Madame Locusta
- Helena Jergao
- Lidia Fougines



Catalina de Médicis

Catalina de Médicis lleva a su país, Francia, los métodos italianos de *“perfumes florentinos”*. Nace en Florencia en 1519 y muere en Blois, Francia, en 1589. Fue reina de Francia. Fue una reina carente cualquier clase de escrúpulos, intrigante y seductora.

Locusta figura en la historia como aquella esclava condenada a muerte por asesina, quien una vez indultada pasa a ser **envenenadora oficial del imperio romano**. Ya hemos relatado su accionar en el caso de Nerón y aunque puede existir duda sobre el veneno que causó la muerte de Británico, los historiadores hacen expresa relación entre la amistad de Agripina, esposa de Claudio, y la envenenadora Locusta, quien por cierto fue ajusticiada posteriormente durante el reinado siguiente.

Canidia era una mujer envenenadora del barrio de las Esquilas, que al parecer era un buen reducto de estas mujeres.

Merece llamar la atención sobre el abismo de maldad que se muestra en la personalidad de **Catalina Deshayes “La Voisine”** quien fue declarada convicta por innumerables envenenamientos entre los cuales se incluyen **2.000 niños**.

Corbella describe a Catalina Deshayes como la esposa de Monvoisin, propietaria de una tienda en el puente Marie de París. Catalina inició su tétrica trayectoria cuando se interesa por las artes ocultas. Dice este autor que su nombre se deriva precisamente de su marido que llevó a que se le conociera como *La voisine*.

Catalina Deshayes, se destacó como la más célebre “sacerdotisa de Satán” y los autores la consideran como una verdadera especialista de “Misas Negras” en las cuales sobresalía algo muy especial y era su extrema crueldad con las víctimas, esto le valió el reconocimiento de los historiadores quienes no dudan en afirmar que “jamás su crueldad ha sido superada por nadie”. *La Voisine* se especializó en el uso de venenos con el fin de eliminar maridos o amantes. Fue arrestada el 13 de marzo de 1679 y fue ejecutada en febrero de 1680.

Son muchos los asesinatos con veneno que se encuentran en la historia: mencionemos a aquella posible inventora del uso del *rapé*, **Catalina de Médicis**. La historia la indica de haber asesinado a su marido Enrique de Navarra y a su hijo Carlos IX de Francia, así como a Enrique VI de Navarra.

Serían relatos muy extensos los que podríamos presentar de estas mujeres, hasta el punto que los casos se hicieron tan frecuentes, que el gobierno emite la **Ley Cornelia: Lex Cornelia de sicaris et venficiis** promulgada en el año 82 a.C. por Sila, la cual fue posteriormente complementada por la **Lex Julia**.

Con frecuencia se dice entre nosotros que un cadáver es colocado en *“Cámara ardiente”* para significar que es expuesto para rendirle honores póstumos, pero revisando la literatura nos encontramos que a raíz de los grandes crímenes cometidos por las mujeres que mencionamos aquí, nos encontramos que Trestrail J. en su texto *“Secretos de la Toxicología”* afirma que el término **Cámara ardiente** surge entre 1679 y 1682 cuando estas mujeres llevaron a establecimiento de **Cámara ardiente** como una prueba de seguridad de que se efectuó la ejecución, tales crímenes que en conjunto tuvieron igualmente el rótulo de *l’Affaire des poisons”*.

Manuel Repetto relata en su texto de **Toxicología Fundamental**, un curioso caso en el cual interviene la mujer. Dice Repetto: *“Otro envenenamiento legendario es el de Ladislao, rey de Nápoles, de quien se dice que murió a consecuencia de una intoxicación producida durante el coito por un algodón impregnado en el veneno, que su amante se había colocado en la vagina, quien previa-*

mente se había inmunizado mediante dosis progresivas del tóxico (Repetto 1988).

La historia del veneno constituye en cierta forma la savia de la vida política y cortesana durante largas etapas. La “Pócima” fue y quizá sigue siendo factor decisivo en la elección o deceso de algunos gobernantes. El uso de la “Cantarella” fue acogido como certero instrumento de gobierno.

Recordemos al Papa Alejandro VI de nombre **Rodrigo Borgia**, artífice de la unión del Estado pontificio y la cristianización de América, al mencionarlo por su importancia histórica aparece inmediatamente la figura de **Lucrecia Borgia**, que como dicen los historiadores *“conquistó el corazón y el terror de la plebe al hacerse conocida por sus amoríos clandestinos y el envenenamiento de amantes, cuyos cadáveres amanecían flotando en las tibias aguas del Tíber”*.

Víctor Hugo dice: *“Sí, los Borgia tienen venenos que matan en un día, un mes, o un año, como ellos quieran. Son infames venenos que mejoran el vino y hacen vaciar el frasco. Os creéis ebrios y estáis muertos. O bien un hombre cae de golpe en estado de languidez, se arruga su piel, se hunden sus ojos, se ponen blancos sus cabellos, se rompen sus dientes como cristal al morder el pan; no camina sino que se arrastra; no respira sino que está como el sarrillo del que agoniza; ni ríe ni duerme y tiritita de frío al sol en pleno mediodía; es joven y parece un anciano; agoniza así por un tiempo y, al fin, muere. Muere y entonces alguno se acuerda de que hace un mes o un año bebió un vaso de vino Chipre en casa de un Borgia”*.

Indudablemente son los Borgia actores importantes y han pasado a la historia por sus grandes nexos con los tóxicos, especialmente como elemento de homicidio y suicidio.

Debemos citar dos obras famosas en la historia de la toxicología: *De remediis venenorum* publicado por **Pietro de Albano** en el año 1300 y la obra de **Girolamo Mercuriale** *De venenis et morbis venenosis*. Albano describe cuadros tóxicos y propone tratamientos. Mercuriale complementa tratamientos y sintomatologías.

Y hemos llegado al tiempo en el cual debemos decir que los envenenamientos invaden el propio recinto del Vaticano: mueren envenenados los sumos pontífices Pío III, Clemente XVI, Víctor II, Cristóforo I, Clemente VII y quizás otros cuya muerte es motivo de especulaciones en nuestros días.

Los reyes son igualmente víctimas de métodos criminales con veneno: **Conrado de Nápoles**, **Carlos VIII**, **Luis XIII**, **Enrique VII**, quien según la cita de **Ladrón de Guevara** fue quizás envenenado con la Hostia.

Existe evidente relación de los casos de homicidios o *“ejecuciones políticas”* para llamar estos crímenes con diplomacia, existe, repetimos, una estrecha relación de poder, un estrecho vínculo con las artes, las letras, la ciencia y la política.

La famosa “cantarella” de los Borgia se preparaba, según los historiadores, en forma sencilla, veamos su fórmula, para ello recurrimos a la cita de **Cabanes y Nass** en su obra *Poisons et Sortileges* (1903): *“Se sacrifica un cerdo, se rocía con ácido arsénico los órganos abdominales y se espera que la putrefacción, retardada por el arsénico, sea completa. No hay más que hacer que sacar la masa putrefacta y recoger los líquidos; más tarde se desecan éstos para obtener una cristalización, una especie de polvo blanquecino parecido al azúcar”*.

Pero la sofisticación de los actos delictivos con veneno era asombrosa. Dice la historia que **Juana de Navarra** fue envenenada con unos guantes que preparó **René Bianco** y otro ejemplo lo encontramos en la historia en el relato de **Ambrosio de Paré**: el Papa **Clemente VII** muere bajo el efecto tóxico arsenical de una vela que le daba lumbre mientras leía. Pero aún más, relata la historia hechos de modalidades casi imposibles de creer; veamos: se afirma que el emperador **Augusto** es asesinado con tóxicos al consumir una manzana o higo que él mismo arranca de la planta. **Gian Galeazzo**, duque de **Milán**, cabalga inocentemente sobre una silla de montar impregnada con un tóxico y muere por la absorción del veneno a través de su piel.

Aunque el uso de tóxicos se remonta a la era del paleolítico, cuando el hombre ya los utilizaba en sus flechas con el fin de conseguir alimentos para su supervivencia o los empleaba en su propia defensa, según los estudios de **G. Saint-Hilaire** y **Parrot**, es importante mencionar algunos episodios que marcaron grandes adelantos en el estudio de la toxicología, bien por su influencia directa o por permitir su difusión y entre ellos destacaremos los siguientes:

El descubrimiento de América en 1492, por **Cristóbal Colón**, es un episodio que inesperadamente lleva al viejo continente gran número de animales y plantas hasta entonces desconocidas, las cuales con sus diferentes aspectos van a enriquecer múltiples conceptos científicos, así como a la toxicología existente, hecho fácilmente deducible al leer la historia, aun a los ojos más desprevenidos.

Un año más tarde, en 1493, nace un hombre considerado como uno de los pilares de la medicina: **Felipe Aureolo Teofrasto Bombast de Hohenheim** más conocido como **Paracelso**, quien expresa la famosa sentencia: *“Todo es veneno y nada es veneno. La dosis sola hace el veneno”*. Nacido en Suiza, tiene la fortuna de que su padre ejercía como médico en las minas de **Fugger**, lo cual lo enruta hacia la medicina del trabajo al estar relacionado con las patologías que aparecían en los mineros. Se doctoró en Italia en la Universidad de **Ferrara** y se distinguió por dar más importancia al enfermo que a los tratados que estudiaba. Creía en el equilibrio Hipocrático del cuerpo basado en el azufre, mercurio y sal y que el desequilibrio de estos tres pilares ocasionaba la enfermedad. Considera

al hombre como un microcosmos inseparable del macrocosmos del universo.

Paracelso muere en Salzburgo. En su epitafio podemos leer. “*Aquí yace Phillipus Teophrastus, distinguido doctor en medicina, que con artes maravillosas curó horribles heridas, lepra, gota, hidropesía y otras enfermedades contagiosas del cuerpo, y dio a los pobres los bienes que había obtenido y acumulado. En el año del Señor 1541, a 24 de septiembre dejó la vida por la muerte.*”



George Agrícola

George Agrícola

Su nombre: Bauer George Agrícola. Nace en 1494 quien se conoce más por George Agrícola, médico alemán quien publica su interesante obra *De Re Metallica*, en la cual estudió y recopiló los efectos de metales durante su ejercicio médico en las montañas de Erzbebirge, estudiando especialmente la patología del oro y la plata. Sobre este investigador volveremos a hablar en el capítulo del flúor y sus compuestos por ser él quien hace realmente el descubrimiento de las propiedades del flúor y quien lo denomina “*Fluor Lápiz*”. Muere en 1555.

Ferdinan Frédéric-Henri Moïussan

Nació en 1852 en París, recibió las primeras lecciones de química de su padre quien era un empleado del ferrocarril. Logró la electrólisis del flúor haciendo posible su identificación. Muere en 1894.

El advenimiento de la **imprensa** hace que los conocimientos se difundan y se puedan conocer en espacio y tiempo ilimitado.

Es en 1492, precisamente en el año del descubrimiento de América, cuando aparece el texto de **Sancte de Ardonis** que puede calificarse como el primer texto específico sobre el tema y que obtiene difusión, al que siguen los de **Dioscórides** y muchos más. Es que la imprenta ha hecho esto posible y su importancia aún la

vemos pese a los adelantos tecnológicos, pues todavía su primacía sigue siendo incontrovertible frente a los demás adelantos.

Corría el siglo XVII y la historia nos relata el famoso caso de **Margarita de Aubray**, marquesa de **Brinvillier**, quien inventa una mezcla de arsénico, cloruro de mercurio y opio para asesinar a su padre y a sus dos hermanos. La suerte le juega una “mala pasada”, su amante muere envenenado al manipular su invento. Juzgada, fue decapitada en 1676 en Francia y se da origen a la “**chambre de poisons**”, célebre tribunal que únicamente juzgaba los delitos por envenenamiento, llegando su poder hasta personas protegidas y sólo quedando fuera de su jurisdicción el rey. Llega al trono Luis XIV y dado que algunas de sus amantes se encontraban implicadas, se vio obligado a disolver dicho tribunal, para proteger sus favoritas. Entramos al siglo XVIII con la revolución científica y al siglo XIX con la revolución industrial; aparecen entonces **Raspail** (1794-1878) y **Mateo Orfila**, se inicia algo de importancia imposible de ponderar: profundos estudios sobre los métodos de identificación y dosificación de los principales tóxicos de la época.

Imposible abstenernos de citar el famoso caso de **Lafarge**, cuando ante una corte criminal, estando Raspail haciendo alusión al **método de Mazo** para detección y dosificación del arsénico, se permitió gritar desde la tribuna: “**Arsénico, señor presidente, lo podría encontrar yo hasta en el brazo de su sillón**”. Discusión que sirvió para estimular a los detractores de los métodos científicos.

Madame Marie Capelle Lafarge fue acusada de homicidio en la persona de su marido, a quien envenenó con un pastel con arsénico, que le envió el 16 de diciembre de 1839, pero también existe la acusación de una testigo, Anne Brun, quien declaró haber visto cómo Lafarge agregaba arsénico a la leche que le daba a su marido, quien falleció el 14 de enero de 1840 y ella fue condenada a cadena perpetua.

Mateo Orfila

Su nombre de pila es Mateo Juan Buenaventura Orfila. Sobre este hombre de ciencia nos dice Corbella que nació en 1787 en Mahón, isla de Menorca, el día 24 de abril. Estudió Medicina en Valencia, en Barcelona y en París, allí se doctoró con la tesis *Nouvelles recherches sur les urines des icteriques*, en el año de 1811 y en ese mismo año se hace ciudadano francés. Publica además: *Éléments de Chimie appliqués à la Médecine et aux Arts* y *Le Vons de Médecine Légale* (1821) en el cual recoge sus exposiciones como catedrático. Además podemos citar su *Traité de Médecine Légale*. De origen catalán con amplio recorrido y gran capacidad lingüística pues dominaba cinco idiomas, fue autor del *Tratado de Toxicología* (1814), continuando su trayectoria con la publicación, tres años más tarde (1817), de *Elements de Chimie Médicale* y posteriormente *So-corros que deben darse a las personas envenenadas o*

asfixiadas. Es autor de la clasificación de las sustancias en seis grandes grupos: corrosivos, astringentes, acres, estupefacientes, narcóticos-acres y sépticos. Su obra más importante se considera que es *Traité des Poisons (Tratado de los venenos de los reinos mineral, vegetal y animal o toxicología general)* publicado en París en 1814, a los 26 años de edad (Corbella 1998), obra que tiene importancia fundamental por sus conceptos sobre fisiología, patología y medicina legal.

Bernardo Ramazzini: (1633-1714) indudablemente un hombre que marca una trayectoria importante en la medicina, considerado justamente como el padre de la medicina laboral, nacido en Capri en 1633 y autor del texto *De morbis artificum diatriba* en el cual hace sus observaciones sobre la patología laboral, observaciones que hoy, siglo XXI, son totalmente válidas. Sobre Ramazzini volveremos en el capítulo del plomo, pero quizás lo más importante y que nunca debe ser olvidado por el médico su frase *“Cuando llegues a la cabecera de tu paciente, pregúntale en qué trabaja, para ver si en la fuente de su sustento no radica la causa de su mal”*. Si el médico no recuerda la recomendación de Ramazzini, posiblemente nunca hará el diagnóstico de intoxicación en su paciente, especialmente si la fuente es laboral, por cuanto todas las intoxicaciones, sin excepción, se parecen a enfermedades de otra índole.

El siglo XVIII tiene gran importancia en el desarrollo de la toxicología: la ciencia se enriquece con el aporte de nuevas sustancias cuyas características se fueron ampliando. Citemos como ejemplo el cobalto, el níquel, el cromo, etc.

Es justo citar aquí los trabajos publicados en su libro *Enfermedades Saturninas* de Tanquerel des Planches, en el cual presenta su colección de 1.200 casos de saturnismo, con descripciones verdaderamente admirables desde el punto de vista clínico, médico y científico. Uno de sus títulos es *Essais sur la paralysie de plomb ou saturnine* publicado en París en 1834, y cinco años después (1839) edita algo más completo e importante: *Traité des maladies de plomb ou saturnisme*. Muere en 1862, dejando una importante obra.

Friederich Wholer (1800-1882) con sus estudios sobre la **urea** en 1828 abre el espacioso camino de los conocimientos sobre sustancias de origen orgánico, lo cual trae como resultado otro verdadero alud de nuevos productos a la esfera científica. Wholer, de origen alemán, a edad temprana (28 años) ya marca un episodio de gran magnitud en el mundo científico.

François Magendie médico y fisiólogo, también merece mención, ya que es quien estudia el mecanismo de acción de la **estricnina** y la **emetina**. Magendie nace en 1783 y muere en 1855, es considerado como el iniciador de la línea de trabajo experimental, sus investigaciones lo llevaron a demostrar la existencia de convulsiones por fijación de tóxicos como la estricnina, en la médula espinal.

Uno de sus más aprovechados discípulos, **Claude Bernard** (1813-1878), nacido en Beaujolais, publica *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses* en París en 1857 y realiza estudios sobre el mecanismo de acción del monóxido de carbono y su forma de combinarse con la hemoglobina y describe el color rojizo de la sangre con carboxihemoglobina, estudia intensamente **“los líquidos del organismo y las sustancias tóxicas”**, tema que lo apasionó, tratando de buscar su explicación. Esto lo realiza siendo profesor del Collège de France en donde dicta el tema en siete lecciones.

Describe el sitio de acción del **curare**, utilizado por los nativos de América del Sur, quienes impregnaban sus flechas para obtener presas de caza para su sustento, produciéndoles a los animales un paro respiratorio. Abre este científico el estudio y conocimiento del sistema nervioso autónomo y un siglo más tarde, la aplicación farmacológica de uso cotidiano de derivados del curare, en anestesiología.

Lavado Gástrico - Historia

Esta medida imprescindible en la mayoría de las indicaciones orales como uno de los mejores medios de evacuación gástrica, tiene su historia:

Corría el año de 1805 cuando dos médicos utilizan por primera vez el **lavado gástrico** como mecanismo para tratar una intoxicación: los doctores Physik y Dupuytren el primero americano y el segundo francés. Pero 8 años más tarde se hace una demostración “teatral” y peligrosa por otro médico francés M. Bertrand quien ingiere 5 gramos de trióxido de arsénico y lo ingiere en público para probar la eficacia de la absorción de venenos y posteriormente sigue su ejemplo un farmacéuta francés Touery ingiriendo 10 dosis letales de estricnina. Lógicamente estos hechos causaron gran controversia en las academias de medicina, especialmente en la Francesa. (Ling.-2002).

El belga Stas (1813-1891) describe la técnica de **extracción de alcaloides**, con ocasión de otro caso judicial en el expediente del conde belga Hipólito de Boccarmé.

La muerte de Napoleón es uno de los casos de ejecución o asesinato más conocidos en la historia. Fue investigado por el sueco **Sten Forshufvud** quien encuentra arsénico en los restos mortales de Napoleón, un siglo después de su muerte, hecho que aún despierta interés de instituciones contemporáneas como el FBI y los laboratorios franceses, los cuales en 1995, aún estudian el caso. **René de Maury** afirma: *“Napoleón fue envenenado con arsénico entre 1817 y 1821 por uno de sus compañeros de exilio, el conde de Montholon”*, aseveraciones hechas en Montpellier el 8 de septiembre de 1995.

En 1863 con ocasión del caso Couty de la Pommeraie, **Tardieu, Rossin y Bermar** inician el proceso de búsqueda y extracción de la **digitalina** en vísceras y su posterior administración a animales en los cuales se pudiese ob-

servar la evidencia de sus efectos, pues era la época de la utilización de fármacos que en dosis de miligramos, podían producir la muerte.

Ahora bien, en la época moderna, siglo XIX, se abre el panorama de la **toxicología médico-legal**. Se llega a identificar y a dosificar un número cada vez mayor de tóxicos mediante determinaciones químicas, pero no sólo eso, que además se logra la identificación biológica y se inician procedimientos cada vez más precisos, mediante diluciones progresivamente mayores. En este siglo se ve la justicia ayudada por el concepto toxicológico, pues ya se podía afirmar cuál sustancia había sido encontrada en el cuerpo estudiado y cuáles eran sus efectos y aun la cantidad encontrada, mediante métodos científicos, en otras palabras, los análisis cualitativos y cuantitativos de los tóxicos.

K. Chen en 1934 aclara el mecanismo de **acción de antidotos** como los **nitritos** y **tiosulfatos**, tan importantes en el tratamiento del paciente intoxicado con cianuro.

Sir Rudolf Albert Peters

(1889-1982) fue Bioquímico y en 1945 sintetiza al **BAL (dimercaprol)** y sus aplicaciones como quelante en la intoxicación por arsénico y más tarde, en 1963, son sorprendentes sus estudios sobre la **síntesis letal**, como explicación del mecanismo tóxico del **fluoracetato de sodio**. Estos descubrimientos de Peters tienen una gran importancia, pues explicó algo que era desconocido 50 años antes.

Peters dirigía un pequeño grupo de investigación en su departamento de Oxford, sobre gas mostaza y arsenicales. Fue en ese entonces cuando descubrió el BAL. Después de la guerra se dedicó a estudiar los problemas del fluoracetato de sodio. En 1954 renuncia a su cátedra e ingresa al Agricultural Research Council Animal Physiology Unit en donde sigue investigando sobre los compuestos de fluor hasta su retiro definitivo en 1980.

De ella extraemos las líneas finales: *"The field of pest control is immense, and many problems impatiently await a solution. A new territory has opened up for the synthetic chemist, a territory which is still unexplored and difficult, but which holds out the hope that in time further progress will be made"*.

Paul Müller.

Su nombre completo es **Paul Hermann Müller** nacido el 12 de enero de 1899 en Olten, Suiza. Premio Nobel de Medicina y Fisiología, en la entrega del premio el 11 de diciembre de 1948 pronuncia su conferencia titulada *"Dichloro-diphenyl-trichloroethane and newer insecticides"*.

Hijo de un empleado del ferrocarril se vio obligado a cambiar de ciudades con frecuencia. A los 20 años entró a estudiar en la Universidad de Basilea y se doctoró como Químico a los 25 años, pero su interés por la ciencia lo lleva a estudiar también Botánica. Trabajó con los Laboratorio Geygy. Y al conocerse que los insectos son

transmisores de enfermedades en el hombre, se dedica a buscar los medios de eliminarlos. Su gran triunfo fue el descubrir los poderes insecticidas de los hidrocarburos organoclorados entre los cuales se dedicó especialmente al estudio del DDT, descubierto por el químico alemán Othmar Zeidler en 1874. Winston Churchill calificó al DDT como *"la penicilina de los insecticidas"*.



Paul Hermann Müller

Muere en Basilea a los 72 años de edad, en 1965.

Gerard Schrader

Químico alemán, desde 1934 inicia investigaciones de insecticidas y el 23 de diciembre de 1936 sintetiza el Tabum, conocido como insecticida inicialmente pero luego llevado al campo de la guerra en donde se le denominó *"Gas nervioso"*. Schrader y sus ayudantes fueron los primeros en experimentar sus graves efectos tóxicos, cuando en enero de 1937 él y su ayudante de laboratorio empezaron a experimentar miosis y dificultad respiratoria debido a la exposición a los vapores del Tabum con el cual estaban trabajando. Este accidente llevó al cierre del laboratorio por cerca de un mes, antes de permitir la entrada al mismo de cualquier persona. Posteriormente sintetizó el Sarín cuyo nombre son las siglas de sus colaboradores y en su honor lo llamó así: Schrader, Ambros, Rudriger, y van der Linde.

Realiza grandes estudios en el campo de los **fosforados orgánicos**, previamente descubiertos por el ruso Arbusow. Es Schrader el investigador que llega a obtener los **gases de guerra** tales como el **somán**, **sarín** y **tabum**, elementos que persisten en los arsenales bélicos y que aun en nuestros días vemos con asombro y temor como los mandatarios los mantienen como estrategias bélicas, como ocurrió y sigue ocurriendo en confrontaciones como la del Golfo Pérsico, o bien son usados por mentes alienadas, como ocurrió en el metro de Tokio el 19 de marzo de 1995.

Wilson y Meislich en 1953 descubren las oximas o reactivadores de las colinesterasas.

Podemos sintetizar grandes **pasos en la historia** de la toxicología:

Primer paso: casi primitivo y que tiene que ver más con el contacto directo o vecindad de determinados tóxi-

cos en el cual se dibuja la **toxicología ligada a la botánica y a la zoología**, cuando se inicia el estudio de plantas y animales como posibles fuentes de intoxicación.

Segundo paso: podríamos fijar el segundo paso cuando aparece el uso intencional de los tóxicos, que configuran de la **toxicología criminal, o medicina legal o forense**.

Tercer paso: lo configura el deseo de ayudar al intoxicado, de curar o de remediar sus dolencias y es entonces la etapa de la **toxicología clínica**, que por su intencionalidad y por su misma esencia es la base de la toxicología ejercida por el médico o el veterinario. Paralelo al paso anterior se podría configurar el de la **toxicología analítica**, pues como es lógico el médico o el veterinario necesitan de la confirmación o descarte de su diagnóstico clínico o sospecha ante el agente agresor.

Ante el desarrollo industrial y la necesidad de mejoramiento de condiciones de trabajo, vemos aparecer la **toxicología laboral**. El aumento de productos de toda clase y su uso y abuso crean la necesidad de la **toxicología ambiental o ecotoxicología**.

La industria farmacéutica y el mundo de los medicamentos utilizados cada vez con mayor intensidad y con menos rigor científico llevan al surgimiento de la **toxicología farmacológica**, paso de interés creciente, diversidad y calidad de riesgo, tales que involucra a médicos y químicos ahora, y quizás con mayor responsabilidad en el futuro, cuando ese universo de medicamentos progrese hacia el infinito.

No podemos dejar de mencionar un paso de extrema importancia, derivado del uso y abuso de sustancias químicas que el hombre utiliza con o sin razón, abriendo el paso a lesiones carcinogénicas y mutagénicas, configurando la **toxicología genética**.

Y hoy existe también, aunque aún en desarrollo, el campo de la **toxicología inmunológica**.

Al hacer este rápido resumen sólo nos queda una verdad indiscutible: es la extraordinaria diversidad de ramas del saber que tiene la toxicología, y como dice Corbella (1998), *“es frecuente asistir a reuniones científicas de personas que se ocupan de la toxicología en las que las aportaciones son tan diferentes...”* y como lo afirmamos nosotros, el ejercicio de la toxicología es y tiene que ser, necesariamente multidisciplinario.

USO DE TÓXICOS ENTRE LOS INDÍGENAS

Recopilemos datos históricos sobre el uso de los tóxicos que hacían los indígenas:

Los **orites**, moradores de las inmediaciones del Indus, nos dice Andrés Posada Arango en su artículo publicado en 1888: *“Tenían dardos ponzoñosos con los cuales fue herido Ptolomeo a quien Alejandro Magno logró curar por medio de una yerba (hiperbatón); pero su veneno quedó desconocido”*.

Los **habitantes de Java** desde tiempo inmemorial han usado venenos en sus saetas, dos venenos por demás de gran actividad que ellos denominaron *“upas”*. De estos dos venenos se sabe que uno era el jugo lechoso de un árbol de la familia de las artocarpáceas el *Antiaris toxicaria* y el otro lo obtenían de la corteza de la raíz del *Strychnos tieute*.

Los **habitantes de Indostán** envenenaban sus flechas con el jugo lechoso de un vegetal, al parecer, una morácea.

Vamos ahora al continente africano. Los salvajes del occidente de **Africa**, habitantes de **Gabón**, utilizaban el veneno de una apocinácea, el *Strophantus hispidus*, el mismo que posteriormente formara parte del arsenal de nuestra terapéutica cardíaca. Los **bochimans**, al sur de ese continente, empleaban otro veneno extraído de una serpiente de la especie *Crótalus*. Los **hotentotes**, habitantes del suroeste africano, poseía un arsenal mayor de tóxicos para su caza o su defensa: utilizaban las amarilidáceas *Haemantus mudus*, *Amaryllis disticha* y algunas solanáceas, la *Acocanthera venenata*, y la *Naja tripudians*, serpiente conocida entre los portugueses como *“cobra de capello”*. A su vez, otras tribus se valían de diversas euforbiáceas: *virosa*, *heptagona*, *cereiformis*, para fines similares. Los de **Mandinga**, por su parte, utilizaban veneno de las asclepiáceas.

Los **siberianos** del sudeste utilizaban como veneno sustancias hasta entonces desconocidas, que extraían de carnes podridas de las aves de caza.

En la **India Oriental** impregnaban sus puñales con la exudación lechosa de un pequeño lagarto verde: el *Eckos virosus*, veneno de consecuencias mortales.

En **Brasil** los nativos se valían del veneno de la *Euphorbia cotinifolia*, una arbusto que se encuentra nativo también en nuestro territorio colombiano, en zonas cálidas y que el vulgo conoce con el nombre de *“lechero o manzanillo”*.

En la **Guayana**, los venenos eran extraídos de los frutos de las sapindáceas *Paullima cururu* o la *pinnata*, o bien del *Ficus venenata*.

USO DE VENENOS POR LOS ABORÍGENES COLOMBIANOS

En nuestras costas sobre el Atlántico, en las cercanías de la ciudad de Santa Marta, nuestros nativos al oponerse al conquistador Lugo, utilizaron sus flechas que estaban impregnadas o *“herboladas”* como se les denominaba y es preciso citar aquí a **Andrés Posada Arango** en su publicación del año 1888, pues este científico colombiano, nacido en Medellín el 11 de febrero de 1839 y fundador de la Academia de Medicina de Medellín (1887), con su gran capacidad científica afirma: *“...estos efectos no los causa el curare”* sembrando así la duda sobre el tóxico que causa los episodios conocidos en hechos históricos. Es este ilustre médico y científico quien nos dice en 1888, cuando

los métodos científicos eran escasos en el medio: “...**Los síntomas tetánicos que este último ocasiona han hecho mirar su base como análoga a la estricnina, mientras que se desconoce aún la naturaleza del principio tóxico de ‘upas antiar’, que parece ser una resina**”.

En las Antillas, los caribes que habitaban la zona, se servían de un veneno extraído de un arbusto que todavía causa problemas entre nosotros, “el manzanillo”, como se conoce popularmente a la *Hippomane mancinella*, es interesante citar a Bomare quien cuenta que al tocar un dardo impregnado de veneno, 140 años antes, produjo la muerte de un sujeto en forma fulminante, pues a la luz de lo que hoy conocemos sobre esta planta, tenemos que dudar sobre la identidad de la misma, a no ser un fenómeno de colapso mortal por anafilaxia, lo cual sería un caso excepcional.

En el Orinoco, los nativos se defendían y cazaban con el uso del *curare*, aquella sustancia que sería motivo de estudio por científicos como Humboldt, Boussingault, Roulin, Schomburgk, Bernard y Reinoso, sustancia que se extrae del *Strychnos toxifera*, conocida popularmente como “*bejuco de mavacure*”.

Es incontrovertible el hecho de que nuestros indígenas del norte de Colombia, península de la Guajira, igualmente los que habitaban el río Grande de la Magdalena y los del río Orinoco sabían dosificar sus venenos para la caza y la guerra.

Nos llama la atención la manera de utilizar el veneno por parte de los pobladores de la región de Muzo en

Colombia, zona conocida por la pureza y calidad de sus esmeraldas, porque ellos no sólo utilizaban los venenos en sus flechas, sino que como dicen los historiadores “**envenenaban también las puntas o espigas, que erizaban los caminos que los españoles debían transitar...**” es decir, su uso era además preventivo ante sus enemigos.

Al mencionar que los indios, antes del descubrimiento, ya manejaban con maestría los tóxicos animales y vegetales, es de notar que el primer personaje que se conoce víctima de las flechas envenenadas por los indios fue Juan de la Cosa, aunque como dice Corbella (1998) no se sabe con certeza cuál fue el veneno utilizado en este episodio y se especula sobre el manzanillo y el curare. Igualmente, este autor hace mención del uso de *barbascos o varbascos* para la pesca.

Queremos hacer especial mención de los aborígenes de nuestra costa occidental, sobre el océano Pacífico, es decir los moradores de lo que hoy es nuestra provincia o departamento del Chocó, porque estas tribus eran eminentemente pacíficas; sin embargo, también utilizaban y utilizan el veneno de un batracio, la rana kro kro, conocida popularmente como rana dorada o rana del Chocó, pues su maestría es impresionante en la dosificación del tóxico, de acuerdo con sus deseos de paralizar o matar a su víctima humana o animal (ver capítulo correspondiente).

Nos haríamos interminables en la enumeración de hechos que se relacionan con la historia de la Toxicología, por tanto, dejamos en este punto, este inconcluso “relato histórico”.

BIBLIOGRAFÍA

- CORBELLA, Jacinto. *Historia de la Toxicología*. Seminario Pere Mata, Unidad de Medicina Laboral y Toxicología y de Historia de la Medicina. Universidad de Barcelona. España, 1998.
- FÉLIX TORRES AMAT: *La Sagrada Biblia*. Ed. Clute, S.A. México, 1965.
- REPETTO, M. *Toxicología Fundamental*. Ed. Científico-Médica. Barcelona, España, 1988.
- REPETTO, M. *Toxicología Avanzada*. Ed. Díaz de Santos. Madrid, España, 1995.
- LADRÓN DE GUEVARA J., MOYA PUEYO J. *Toxicología Médica*. Ed. Interamericana McGraw Hill. Madrid, 1995.
- CASARETT and DOULL'S. *Toxicology*, 4ª. Ed. McGraw Hill. 1992.
- FONSECA, T.M.A. *Historia del delito en Colombia*. El veneno del Arzobispo. Ed. C.O. Bogotá, Colombia, 1983.
- CLOULAS, IVÁN. *Los Borgia*. Vergara Ed. Buenos Aires, 1988.
- BIBLIA DE JERUSALÉN. Desclée de Brouwer-Bruxelles, Belgicum, 1966.
- LAÍN ENTRALGO PEDRO. *Historia Universal de la medicina*, Tomo IV. Medicina Moderna. Salvat Ed. Barcelona, 1973.
- GIRAND F. *Mitología General*. Ed. Labor, Barcelona, 1960.
- POSADA ARANGO ANDRÉS. *El veneno de Rana*. Anales de la Academia de Medicina de Medellín. Año I No. 3. Enero de 1888, 70-81.
- NARANJO, ALFREDO. *Anotaciones para una historia de la medicina*. Ed. Marín-Vieco. Medellín, 1992.
- WEISS-RUIZ, AMADO. *Historia Universal*. Ed. La Educación. Barcelona, 1933.
- MARRUECOS L. NOGUÉ, S., NOLLA J. *Toxicología Clínica*. Springer. España. Barcelona, 1993.
- MOMMSEN, TEODORO. *Historia de Roma*. Ed. Clásicos Universales. Buenos Aires, 1960.
- SUETONIO, CAYO. *Los Doce Césares*. Ed. Ateneo, Buenos Aires, 1951.
- POSADA DE GREIF, LUZ. *Andrés Posada*. Ed. Fen Colombia, 1995.
- CATHOLIC ENCYCLOPEDIA : <http://www.newadvent.org/cathen/01231a.htm> 13/05/2004
- LING L. J., et al. *Secretos de la Toxicología*. Mc.Graw. México. 2002

BIOGRAFÍAS Y VIDAS:

http://www.biografiasyvidas.com/biografia/c/catalina_medicis.htm 13/05/2004

REPORTAJES:

<http://www.oja-es.net/reportajes/portada.htm> 14/05/2004

LA HISTORIA y SUS PROTAGONISTAS:

<http://www.artehistoria.com/frames.http://www.artehistoria.com/historia/personajes/4530.htm> 14/05/2004

FREDERICK SIDELL: Historia de los agentes nerviosos:

<http://www.whiteknuckles.com>

ARTICLES

<http://www.ucmp.berkeley.edu/history/agricola.html> 26/04/2004

<http://www.ucmp.berkeley.edu/history/agricola.html> 13/05/2004

<http://www.nobel.se/medicine/laureates/1948/> 13/05/2004

Pasado, presente y futuro de la toxicología en Colombia

Francisco Puentes Centeno

La toxicología clínica es de muy reciente implantación en Colombia, con aproximadamente 35 años de historia. La neurotoxicología entre nosotros lo es aún más, puesto que a nivel mundial tan sólo se inició hace 25 años, el primer grupo colombiano se creó en la Universidad Industrial de Santander (UIS), en la ciudad de Bucaramanga, hace 16 años. Vale la pena subrayar como anécdota especial que sólo en 1960, en la ciudad de Medellín, departamento de Antioquia, el editor de este libro, doctor Darío Córdoba Palacio, hizo los primeros esfuerzos por establecer estos temas en la docencia de pregrado en medicina, en la Universidad de Antioquia.

En 1965 aparece el primer centro de asesoramiento toxicológico, en la ciudad de Cali, departamento del Valle del Cauca, mediante tarjetero elaborado por el doctor Alfonso Matallana, en la Universidad del Valle.

La docencia de la toxicología médica se inició en 1966 en la Universidad Nacional de Colombia en la ciudad de Bogotá, por los doctores Francisco Puentes, Hernán Pérez y Mercedes Jaimes. Sin embargo tan sólo en 1990 se logró establecer en esta universidad la Unidad de Toxicología Clínica en el Hospital Universitario San Juan de Dios bajo la dirección de los doctores Myriam Gutiérrez y Jairo Téllez y el apoyo eficiente del departamento de medicina interna de dicho hospital.

Un hecho de trascendental importancia tanto por su impacto en la opinión pública y el gobierno nacional, como por su significado para el cuerpo médico colombiano, fue la dramática intoxicación masiva ocurrida en la ciudad de Chiquinquirá (departamento de Boyacá) en la mañana del 25 de noviembre de 1967 por consumo de pan contaminado con parathion, insecticida que había sido transportado en un vehículo desde Bogotá, peligrosamente colocado sobre unos sacos de harina de trigo, en recipientes de vidrio, so-

metidos a los golpes en el transporte por carreteras tradicionalmente en mal estado y que lógicamente se rompieron contaminando la harina de trigo que para colmo de males fue llevada a horneado lo cual transformó el parathion inicial en paraoxón, tóxico 60 veces más activo que el parathion.

Se presentaron 800 intoxicados y 88 muertes, aceptándose por primera vez la **necesidad de capacitar a los médicos colombianos en esta especialidad médica y concluyéndose sobre la necesidad de adoptar una legislación** estricta sobre el manejo de sustancias tóxicas en producción, transporte, manejo, empaque, distribución y aplicación de las mismas.

A pesar de esta advertencia tan trágica en la salud pública de Colombia, 26 años después, tan sólo unas pocas universidades han incluido la cátedra de toxicología dentro de la formación del pregrado en medicina; pero vamos más lejos: los que trajinamos en esta difícil rama de la medicina nos preguntamos sobre la docencia a otros profesionales del área de la salud y aun a los profesionales del área agrícola, pues son precisamente los ingenieros agrónomos quienes tienen en nuestro país la responsabilidad profesional en las formulaciones sobre la aplicación; son ellos los responsables directos con sus determinaciones profesionales del daño o beneficio de su repercusión ecológica en un mundo cuyo medio ambiente vemos cada día más y más lesionado.

Existen en Colombia dos corporaciones dedicadas al área de toxicología y al cuidado del progreso de su docencia e investigación, así como a servir de consultoras cuando sean requeridas. La Sociedad Colombiana de Toxicología fundada el 17 de agosto de 1967, y la Asociación Colombiana de Toxicología y Farmacodependencia fundada en junio de 1974; igualmente, ya con carácter internacional se fundó en la ciudad de Buenos Aires, Ar-

gentina, en agosto de 1970 la Asociación Latinoamericana de Toxicología (Alatox).

NE: El Editor siente la necesidad de rendir un sincero y sencillo homenaje a los Maestros suramericanos que dieron especial impulso a la Toxicología Colombiana y que ya han sido llamados por el Creador.

EMILIO ASTOLFI: (1930-1995). Argentino, gran amigo, gran maestro, consejero y formador, con un sentido diplomático que amalgamaba las tendencias de quienes fuimos sus discípulos y pretendíamos instaurar la Toxicología en nuestra Colombia y por qué no, en Suramérica.

WALDEMAR ALMEIDA. Brasileño, amigo y maestro que siempre tuvo la palabra de ánimo y el espíritu alerta para guiarnos en nuestra formación, él también esculpió sus características en muchos de nosotros.

CAMILO URIBE GONZÁLEZ. (1935-1990): Colombiano, emprendedor, luchador incansable, quien fundó y dirigió la primera Clínica de Toxicología en nuestro país. Sembró en muchos de nosotros la inquietud y el deseo de que la Toxicología, surgiera como una necesidad en la formación del Médico.

ALFONSO MATALLANA. Colombiano, farmacólogo y toxicólogo, fundador en del primer Centro de Información en Cali, y el 1° de Diciembre de 1971, en Medellín, con la colaboración de los Drs. Raúl Guillermo Osorio, Rodrigo Posada y Darío Córdoba, da al servicio otro Centro de Información Toxicológica, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

En 1970 se crea en la Universidad Industrial de Santander (Bucaramanga), la primera cátedra obligatoria de toxicología clínica dentro del currículum de pregrado en medicina, dirigida por los doctores Francisco Puentes, Ernesto Rivera y Carlos Uribe. A partir de 1970 se inicia una etapa de rápido crecimiento de la toxicología en nuestro país, con la creación de grupos de investigación en diferentes universidades como la Universidad de Antioquia, bajo la dirección del doctor Darío Córdoba, quien hace importantes aportes con sus trabajos sobre tratamientos alternativos en casos de intoxicaciones por inhibidores de colinesterasas, con el uso de la difenhidramina y más recientemente, preconiza el uso del bicarbonato de sodio por vía endovenosa en las mismas intoxicaciones (ver capítulo de inhibidores de colinesterasas).

Igualmente aparece un grupo de investigadores en el norte del país, con los doctores Jairo Cepeda, Agustín Guerrero y Rosaura Arredondo y con el incremento de la docencia en nuestra Costa Atlántica.

Se inicia en las universidades colombianas la docencia de la toxicología clínica en universidades como la de Antioquia, la del Norte, la del Rosario, la de Caldas, Escuela Militar de Medicina con el doctor Roberto Lozano, y otras.

1971-1972. Se establece el primer enfoque práctico de manejo de neurotoxicología (principalmente encefalo-

patías) con la creación del Centro de Tratamiento de Farmacodependientes y su prevención, en Barranquilla (asesoría del doctor Jairo Cepeda) y en Bucaramanga (Universidad Industrial de Santander a través de la cátedra de toxicología, bajo la dirección del doctor Francisco Puentes). Aunque la neurotoxicología como disciplina científica no había empezado actividades, la concepción actual es que se trata de consumo de sustancias neurotóxicas y es una de las de mayor estudio en la actualidad.

1974. Creación del primer servicio de toxicología analítica a nivel universitario de carácter regional, en la Universidad Industrial de Santander, por las doctoras María del Carmen Vallejo, E. Vesga y L. A. de Arenas. En este mismo año se iniciaron con la coordinación regional del Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) las actividades en Bucaramanga, del primer comité agromédico en Colombia, sobre los problemas de aplicación de plaguicidas y su prevención.

1974-1976. Iniciación de gestiones ante la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (Ascofame), con el fin de lograr la inclusión formal en el currículum de pregrado de medicina, de la toxicología clínica, como materia obligatoria para el médico en formación.

1975-1976. Estudio de la contaminación por mercurio en la bahía de Cartagena y sus repercusiones en los pescadores de Chambacú, por el doctor E. Podlesky y colaboradores del Instituto Nacional de Salud en Bogotá. Sus resultados fueron presentados en la reunión Internacional de Ecotoxicología en Sao Paulo, Brasil, en 1976; afortunadamente a pesar de la alta contaminación de la bahía, no se detectaron problemas de salud en los pescadores de Chambacú, ni en sus familias, como sí sucedió con una planta de fabricación de hidróxido de sodio; en las bahías de Minamata y Niigata en el Japón, en donde se vertió al mar, como en la bahía de Cartagena el mercurio utilizado como agente necesario en el proceso industrial, en vez de recuperarlo, ocasionando la formación de metilmercurio, compuesto orgánico altamente neurotóxico (ver capítulo de Mercurio).

1978. Iniciación de actividades del primer grupo de investigación en neurotoxicología, en Colombia y Latinoamérica, en la Universidad Industrial de Santander (UIS) con la dirección del doctor Francisco Puentes C. y la coodirección del doctor Gustavo Pradilla, profesor de neurología. Los primeros 4 trabajos sobre encefalopatías y neuropatías periféricas ocasionadas por plaguicidas, plomo, arsénico y talio, fueron presentados en el Congreso Mundial de Neurología en Kyoto, Japón. Estos trabajos tuvieron el reconocimiento especial del doctor Peter Spencer, autoridad mundial en neurotoxicología.

1979. Premio Nacional al trabajo sobre método de quelación UIS (utilización de penicilina benzatínica, como sustituto de quelantes) en el tratamiento de encefalo-

falopatías y neuropatías por plomo (doctores F. Puentes, L. A. Arenas, E. Vesga y L. M. Jurado).

1982. Primer curso nacional sobre neurotoxicología en la UIS, con la participación del doctor Peter Spencer.

1982. Publicación del primer libro de toxicología en Colombia, Universidad Industrial de Santander (UIS) por el doctor Francisco Puentes C. y colaboradores.

1986. Aparece el texto de toxicología bajo la dirección del doctor Darío Córdoba Palacio, texto que ya cuenta con su quinta edición y que ha tenido aceptación internacional.

1993. Se funda el primer Centro de Asesoramiento Toxicológico en la Universidad del Valle, en la ciudad de Cali, en una cátedra de pediatría, completamente automatizado, dirigido por el doctor Jaime Roa.

1993. Aparece la Ley 100 (diciembre 23) por la cual se crea el sistema de seguridad social integral, la cual en su artículo 247 normatiza los convenios docente-asistenciales por parte de las instituciones de educación superior y las instituciones de salud. En la nueva concepción del seguro social colombiano se deben establecer tres grandes programas en las áreas de prevención, promoción y cuidados de la salud, que es lo que tradicionalmente hace el Instituto de Seguros Sociales, y accidentes de trabajo y enfermedad profesional. Es necesario que las universidades colombianas acepten esta responsabilidad y ofrezcan programas concretos, superando la fase inicial de hablar únicamente de la prevención, diagnóstico, manejo y rehabilitación de las intoxicaciones crónicas, que son los verdaderos problemas que el usuario del ISS afronta en toxicología industrial y toxicología ocupacional. Valga la pena recalcar que a este respecto existen dos derechos y un deber que deben ser normas obligatorias en nuestro país:

1. Derechos de los usuarios del ISS y de todos los trabajadores colombianos de saber con qué sustancias tóxicas trabajan, los riesgos para su salud tanto en forma aguda como crónica y las medidas correspondientes para su prevención.

2. Derecho de los médicos y de todos los profesionales de la salud de recibir capacitación por parte de las universidades colombianas sobre todas las sustancias tóxicas que se utilizan en el medio doméstico, rural e industrial, para el manejo adecuado del problema de la salud.

3. Deber del Estado de prestar asesoría científica de alto nivel y financiar estudios de investigación, así como crear y dotar de unidades de toxicología clínica y analítica a los hospitales universitarios y demás instituciones de salud en el país.

1994. Mención honorífica de la Academia Nacional de Medicina al trabajo sobre neurotoxicología del mercurio y el cianuro en la explotación artesanal del oro en las minas de Vetas y California en Santander, del grupo de neurotoxicología de la UIS.

1994. Realización del primer simposio nacional de neurotoxicología en la UIS, Bucaramanga.

Queremos hacer especial mención de la neurotoxicología, por ser un grupo bien estructurado y que ha adelantado estudios concretos en el país.

La neurotoxicología puede definirse como una ciencia interdisciplinaria que estudia las propiedades físicas y químicas de las sustancias neurotóxicas de origen mineral, vegetal o animal, sintéticas o semisintéticas, su mecanismo de acción, sus efectos, el modo de prevención general y de complicaciones y secuelas, el diagnóstico y tratamiento de enfermedades agudas o crónicas por estas sustancias, en los animales y en el hombre. El término interdisciplinario se refiere al trabajo en equipo necesario e indispensable de toxicólogos, neurólogos, psicólogos, psiquiatras, trabajadores sociales, epidemiólogos, licenciados en educación, toxicólogos analíticos, fisioterapeutas, terapeutas del lenguaje y otros profesionales en campos especializados.

Para los trabajos epidemiológicos de campo, además de la colaboración de trabajo social, es muy importante la participación de estudiantes de medicina, laboratorio clínico, trabajo social y otros, según las universidades, como es el modelo actual del grupo de neurotoxicología de la UIS.

En Colombia las tareas presentes y futuras pueden clasificarse dentro de la concepción amplia de prevención de la neurotoxicidad propuesta por Grandjean en 1968:

1. En la prevención primaria deben identificarse las sustancias neurotóxicas en todos los ambientes de exposición en nuestro país y en especial en el área industrial y ocupacional, labor que debe continuarse con la diseminación organizada a todos los niveles de la información científica, por los organismos oficiales de salud y las universidades colombianas, para establecer programas efectivos de limitación y vigilancia epidemiológica de las exposiciones.

2. En la prevención secundaria deben hacerse estudios permanentes y continuos de detección de la susceptibilidad individual, de detección precoz de disfunciones mediante el establecimiento estandarizado de marcadores biológicos y su aplicación en los niveles subclínicos de enfermedades por agentes neurotóxicos, así como de diseño de métodos confiables de evaluación y establecimiento de pronósticos.

3. En la prevención terciaria se deben establecer parámetros para la determinación de la verdadera etiología por sustancias neurotóxicas de las enfermedades o alteraciones de salud correspondientes, así como establecer una clasificación de las enfermedades neurotóxicas que tenga validación internacional y criterios claros y precisos sobre la evaluación de las alteraciones funcionales respectivas.

Es importante tener en cuenta que los efectos potenciales sobre el sistema nervioso central y periférico, de las sustancias neurotóxicas, en forma general pueden manifestarse en la siguiente forma:

- a. Cambios conductuales: neurastenia, irritabilidad, depresión, alteraciones psicomotoras, alteraciones de la memoria, inestabilidad emocional, trastornos del sueño y psicosis agudas.
- b. Depresión general del sistema nervioso central.
- c. Neuropatías periféricas motoras, sensitivas o mixtas.
- d. Otros: marcha atáxica, temblor, neuropatía de la vejiga, alternación de la agudeza visual, convulsiones, parestias y parálisis, síndrome similar al Guillen-Barré, neuropatía craneana, cefalea, parkinsonismo, mioclonias, alteraciones de la función sexual, presión intracraneana y neoplasmas.

Futuro de la toxicología

Creemos que es necesario que en Colombia continuemos los estudios de investigación epidemiológica en todos los aspectos, pero hacemos especial mención de las investigaciones del grupo de neurotoxicología de la Universidad Industrial de Santander, con el cual hemos trabajado y es nuestro criterio que se sigan las recomendaciones generales establecidas por las agencias de sustancias tóxicas y registro de estas enfermedades en los sitios con riesgo de exposición a las mismas:

1. Caracterización del sitio de estudio. Aquí es importante la participación de trabajo social.
2. Estudio piloto sobre la salud en el sitio seleccionado.
3. Investigaciones en grupos limitados de acuerdo con el punto anterior.
4. Estudio de prevalencia de los potenciales efectos.
5. Estudios sobre la exposición mediante uso de marcadores biológicos con métodos previamente estandarizados.
6. Estudios analíticos sobre la relación entre la exposición y la posible enfermedad.
7. Estudio de comparación de casos.
8. Estudio de seguimiento de cohortes.
9. Registros de vigilancia epidemiológica.
10. Registro de exposición en forma continuada.

11. Registro de las enfermedades en forma continuada cuando éstas ofrezcan similitud.

Debe hacerse énfasis en que la evaluación de las personas expuestas requiere una documentación de la naturaleza y extensión de la exposición, una definición precisa de la población expuesta, un diagnóstico específico de las enfermedades tanto en la población expuesta como en la no expuesta y una evaluación rigurosa de la relación entre exposición y enfermedad y de ser posible determinar las relaciones dosis-respuesta.

Finalmente, debe pensarse en el planteamiento científico hecho en 1986 por Calne y colaboradores sobre la existencia de sustancias en forma latente que pueden ocasionar los cuadros tóxicos.

PROGRAMAS DE PRE Y POSGRADO

Terminamos enunciando lo que en la actualidad se está haciendo en docencia de pre y posgrado.

La gran mayoría de toxicólogos nos dedicamos a la docencia de pregrado en las áreas de medicina, enfermería, odontología, química farmacéutica, medicina veterinaria, bacteriología, etc., y en lo referente a posgrado, la Universidad de Antioquia en el año de 1990 aprobó los programas **de pasantías en posgrado y en 1993 inició los programas de magister de toxicología básica**, actualmente hemos iniciado la especialización en toxicología clínica.

Consideramos este punto como culminante porque es el reconocimiento **de la especialidad de médico toxicólogo**, la cual no existía oficialmente reconocida como tal y porque nos permite la formación del médico que ejercerá como clínico y como docente. Insistimos en considerar como un logro culminante, el inicio de la residencia como **especialidad clínica de toxicología**, mediante Resolución Académica 0669 del Consejo Académico de la Universidad de Antioquia, fechada el 29 de abril de 1997, hoy es afortunadamente un programa en pleno funcionamiento. Dicho programa ha sido incorporado al **Sistema Nacional de Información de la Educación Superior (Snies)** con el código **120153630-620500111400**.

Nos complace registrar que en 1998 se inician programas similares en la ciudad de Bogotá.

Toxicología

Darío Córdoba Palacio

EN EL MOMENTO ACTUAL, LA FORMACIÓN DEL MÉDICO GENERAL, SIN RECIBIR SIQUERA CONOCIMIENTOS BÁSICOS DE TOXICOLOGÍA, ES UNA OMISIÓN TAN GRAVE QUE TOCA LOS LINDEROS DE LA CRIMINALIDAD.

GENERALIDADES

Con frecuencia se utilizan los nombres tóxico y veneno haciendo una distinción popular al atribuir la denominación de veneno a aquella sustancia que ha sido suministrada con fines lesivos premeditados y dejar el nombre de tóxico a la sustancia que aunque puede ocasionar daño no se suministra con esta intención. Se acepta, también en forma popular, la idea de que veneno es aquello que tiene naturaleza intrínsecamente peligrosa aun en dosis pequeñas, tales como el cianuro, el arsénico, etc., y tóxico, aquello que puede ocasionar daño pero no por la naturaleza misma de la sustancia; en este caso entrarían los fármacos, el agua, el oxígeno, etc.

Para efectos generales y su uso en el área biológica utilizaremos ambos términos como sinónimos, bien tóxico o veneno, evitando complicaciones innecesarias.

No obstante, nos parece importante dar una idea más concreta sobre lo que podemos definir como: tóxico o veneno.

TÓXICO O VENENO

Es cualquier elemento que ingerido, inhalado, aplicado, inyectado o absorbido, es capaz por sus propiedades físicas o químicas, de provocar alteraciones orgánicas o funcionales y aun la muerte. La palabra tóxico viene del latín *toxicum* y del griego *toxikón*.

Por lo tanto *toxicología* es el estudio científico de estos elementos, su comportamiento, su metabolismo, sus mecanismos de acción, las lesiones que ocasionan,

su forma de acumulación, excreción y el tratamiento adecuado para proteger el organismo afectado.

En relación con los anteriores delineamientos y siguiendo lo dicho por los maestros de la toxicología de tiempos muy remotos, podemos afirmar que “todo es veneno y nada es veneno, de acuerdo con la dosis”, así por ejemplo: el oxígeno, elemento indispensable para nuestro sistema de vida, puede llegar a ser tóxico administrado en dosis inadecuadas; el agua, también indispensable, es causa de intoxicaciones iatrogénicas.

Acogiéndonos a esta idea podemos entonces clasificar estos elementos en tóxicos: **químicos** y **físicos**.

Los tóxicos químicos pueden ser a su vez tóxicos de origen mineral, vegetal o animal. Destacamos un grupo de importancia creciente que, aun perteneciendo al mundo de los químicos, se destaca por su gran número y profusión y el cual podríamos independizar como el grupo de los sintéticos, creados por el hombre y que inundan cada vez con mayor profusión todos los ambientes.

Por lo general existe predisposición a limitar el concepto de tóxico al efecto de sustancias químicas, dejando por fuera los efectos tóxicos de elementos físicos. Bástenos citar el efecto deletéreo de los rayos X, de los ultravioleta, el efecto nocivo del ruido, las graves consecuencias de la sobredosis de radiaciones iónicas, no sólo para la esfera somática, también para la esfera psíquica.

ORIGEN DE LA TOXICOLOGÍA

Si fuésemos a establecer el origen de la toxicología, tendríamos que situarlo paralelo con el origen de la biología, puesto que normalmente podemos suponer que en el momento en el cual surge la vida, aparece también el riesgo de entrar en contacto con agentes nocivos que ponen en peligro el normal funcionamiento del organismo.

Pero la toxicología es una rama de la medicina que adquiere cada vez mayor importancia.

Si bien al principio, antes de la revolución científica y de la industrial, los tóxicos se podían contar fácilmente, hoy, con la evolución de la humanidad, **contamos con cerca de 6'000.000 de sustancias potencialmente tóxicas y cada año el hombre crea cerca de 500.000 nuevos productos**, por ello en la actualidad es preciso pensar tanto en el tratamiento y manejo del paciente, como en la información y prevención.

Aparecen entonces los centros de información y tratamiento. Se agiganta en estos momentos la necesidad de formación del profesional médico o de los profesionales involucrados en el manejo e identificación de sustancias tóxicas. Surgen los **tóxicos sintéticos** creados en verdaderas avalanchas por el hombre y puestos en manos de todo género de usuarios, preparados o no.

Hagamos historia de los centros de información toxicológica: en 1949 aparece en Holanda el primer centro de información bajo el comando de la Real Sociedad Holandesa para el Progreso de la Farmacia, y como tal, se dedicaba a la información de los farmacéuticos mediante un fichero. En el mismo año en Dinamarca aparece un centro especializado en reanimación, con especial énfasis en intentos de suicidio y sobredosis de medicamentos.

Pero fue en Inglaterra en 1950 cuando el hospital de Leeds abre el primer centro *"completo"* de **información y tratamiento**.

Vale la pena hacer hincapié en nuestra posición invariable de que los centros de toxicología deben ser de información y tratamiento.

No es posible para mí, en mi calidad de médico, aceptar el centro de información como único servicio al consultante. No creo ético que al recibir la llamada de consulta, quizá por una persona no médica o por un colega que pide ayuda, se reprimió el instinto humano de colaborar con los conocimientos o recursos adquiridos a través de años, en la salvación de esa vida que corre peligro. No satisface ello tampoco, la expectativa del consultante no médico, quien desde el otro extremo de la línea espera y demanda ayuda adecuada que solucione su ansiosa esperanza de salvación.

El refuerzo histórico lo traen Bodín y Cheinisse (1969) cuando dicen *"y el toxicólogo de guardia de un centro de información, sentado en su despacho entre sus fichas, su biblioteca y sus teléfonos, jamás olvidaba que era médico y con mucha frecuencia procedía espontáneamente a misiones de urgencia 'sobre el terreno' que se salían de los límites teóricos de su cometido"*. No dudamos, como no lo hemos hecho nunca, de la necesidad de los centros de información pero, para nosotros, el ideal es el centro de información y tratamiento. Bástenos citar los originales de nuestras comunicaciones en las cuales sugeríamos en 1968, a nuestro Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, la fundación de este tipo de institución para beneficio de los pacientes que lo requirieran dentro de las posibilidades del hospital.

En 1950 se abre en París el primer centro francés.

En 1953 en EE.UU. la Academia Americana de Pediatría abre en Chicago uno de los primeros centros estadounidenses. Para 1965 ya existían en Estados Unidos cerca de 600 centros.

No es posible para nosotros dar fin a este relato histórico sin formular un ferviente y sincero pedido a nuestras autoridades de salud y a nuestras universidades para que nos escuchen y raciocinen sobre la necesidad inaplazable de introducir (en aquellas que aún no lo han hecho) y de incrementar en las que ya tienen en su pénsum de pregrado, la enseñanza de la toxicología a nivel médico, del profesional de la salud, la enfermera, el odontólogo, el biólogo, el médico veterinario, el abogado, el químico, el ingeniero agrónomo, etc., es decir, en los pregrados de los profesionales que de una u otra manera están involucrados en el manejo de estas sustancias.

En el campo de la abogacía resulta innecesario recalcar su vinculación si pensamos que este profesional frecuentemente tendrá que emitir su concepto en casos accidentales, homicidas y suicidas.

Hemos incluido en la lista de profesionales al ingeniero agrónomo; intencional y conscientemente lo hemos hecho, porque consideramos que en manos de este importante profesional está el "arsenal" de gran cantidad de sustancias empleadas en el agro, que deben ser conocidas hasta la saciedad por él, pues en su responsabilidad está la "formulación", la aplicación adecuada, la valoración de efectos inmediatos y tardíos de ese incontable "arsenal" de agroquímicos de que dispone.

Siendo los tóxicos elementos que atentan contra la salud, y siendo el progreso y la industrialización factores que multiplican el número de sustancias y la posibilidad de producir intoxicaciones, es fácil deducir que la importancia de esta ciencia es cada día mayor. El progreso de un pueblo va unido al aumento de los riesgos de accidentes; a ese mismo progreso va unido un ritmo de agitación, de mayor ansiedad, de angustia, de estrés que con frecuencia ocasionan intoxicaciones laborales, homicidas, suicidas, etc. Podríamos afirmar que un pueblo "primitivo" tiene menos incidencia de intoxicaciones que un pueblo "culto". No obstante, en el área primitiva también se presentan intoxicaciones, aunque por orígenes y motivaciones diferentes. No podemos dejar de recalcar la inaplazable necesidad de ofrecer enseñanza adecuada para cada área en las entidades vinculadas a la medicina, a la biología, a la química, a la agronomía y a todas las áreas que normalmente manejan elementos potencialmente tóxicos.

En esta época de industrialización es casi redundancia, hacer hincapié en la gran importancia que debe darse a la salud ocupacional y a la prevención de accidentes laborales con elementos tóxicos, así como a la prevención de las intoxicaciones individuales o masivas derivadas de la contaminación ambiental. Gran labor se puede desarrollar en el campo ocupacional si se tiene en cuenta que

su misión es, precisamente, llegar al obrero antes de que éste sufra los efectos deletéreos de los tóxicos químicos o físicos.

Es imperativo ilustrar sobre los riesgos y medidas de precaución y enseñar los primeros auxilios adecuados para cada emergencia. Si hacemos énfasis en la prevención, debemos dar importancia a la necesidad de enseñar a nivel público el correcto manejo de sustancias químicas y sus peligros, especialmente en lo que corresponde a la prevención de accidentes con elementos tales como los pesticidas, que de por sí tienen alto poder letal; cada profesional debe saber utilizar las sustancias correctamente y adquirir el concepto de responsabilidad profesional, concepto éste muchas veces ignorado y olvidado.

CLASIFICACIÓN DE LAS INTOXICACIONES SEGÚN SU ORIGEN

Las intoxicaciones pueden tener diferentes orígenes:

Intoxicaciones sociales

Las distintas costumbres sociales y religiosas llevan al uso y abuso de muchas sustancias que pueden ocasionar intoxicaciones agudas o crónicas. Sería suficiente mencionar el alcohol, el tabaco, la marihuana, el yagé, etc.; con gran rapidez están siendo admitidas otras sustancias que muy posiblemente llegarán a formar parte de la lista de tóxicos sociales tales como el canabinol y la cocaína.

Estos tóxicos tienen como característica su influencia sobre grandes masas de población y su progresiva aceptación por parte de las sociedades, algunas de las cuales los aceptan como ritos y signos de progreso. El consumo cotidiano y la presencia de intoxicación crónica opaca, con frecuencia inusitada, la gravedad de las intoxicaciones agudas; es frecuente ver cómo al intoxicado alcohólico se le trata despectivamente como un “miserable beodo” y no como a un intoxicado y enfermo, como es lo adecuado.

Finalmente aunque dudamos si lo correcto es clasificarlo como intoxicación “social” o como intoxicación “iatrogénica”, traemos a la memoria un hecho histórico de nuestra Amazonia cual es el consumo de sustancias psicodélicas como el **yagé**, **caapi**, **ayahuasa** o **ayahuasca** (en el Ecuador) que es uno de los más antiguos psicoactivos conocidos; su nombre se deriva de: “*aya*” que significa “cuerpo muerto” y “*huasca*” que significa “cordel grueso o sogá” y el significado total sería, sogá o liana que permite ir al lugar de los muertos.

La ayahuasca data de 5000 años y fue utilizada por los chamanes para curar a su gente y predecir ciertos acontecimientos como el tiempo y la caza.

Curiosamente en el continente europeo, se ha incrementado su consumo especialmente en España (Cortese R.A.) o bien como la denominan otros: “*vid de los muer-*

tos” en una forma gráfica de ver el bejuco o sogá de la planta, esta última denominación se usa especialmente en Latinoamérica, sobre todo en Perú y Ecuador, por la cultura Quetchua. Se obtiene de hervir el tallo de la **Banisteriopsis caapi** (*Banisteriopsis B. caapi* e *B. rusbyana*) con las hojas de la Chacruna durante varias horas. Su efecto se debe a las Carbolinas que posee, además de la **n, n-dimetiltriptamina (DMT)**. La “ayahuasca” contiene considerables cantidades de **harmina**, **tetrahidroarmina** y **harmalina**) y **dimetiltriptalina (DMT)**” y en ello parece tener toda la razón, puesto que se ha observado que con el suministro oral no se presentan los efectos psicodélicos, lo cual se explica porque el DMT es activo oralmente, si es ingerido la MAO, destruye el DMT al ser digerido, por ello la asociación de las otras plantas, para obtenerla inhibición de la MAO. Entonces por vía oral para obtener el efecto psicoactivo es necesario administrarla con Harmina y Harmalina pues estas inhiben la MAO y la sustancia produce así el efecto psicoactivo.

La ingestión de la sustancia se inicia con lo que los nativos llaman “**Marcación**” momento en el cual experimentan somnolencia y relajación muscular pero que curiosamente no los lleva al sueño.

Cuando se está bajo sus efectos el EEG muestra aumento de las frecuencias y del voltaje cortical y del hipocampo, se activa la corteza visual lo cual trae como resultado la aparición de imágenes increíbles, permite así que el chamán pueda “comunicarse” con otros seres, escuchar sonidos extraños, sus pupilas se dilatan, experimenta hipertensión arterial y taquicardia. (Rubén Alberto Cortese- Guía de la Ayahuasca).

Intoxicaciones profesionales

Se producen por el uso de elementos químicos o físicos propios del oficio y dentro del mismo. Es lógico pensar que el progreso industrial conlleva al aumento en la incidencia de accidentes y que la adecuada información y manejo traerán como resultado la disminución de su ocurrencia. Este capítulo de intoxicaciones profesionales en la época de la medicina socializada, debe despertar en los organismos responsables un especial interés de carácter investigativo y preventivo, ya que la medicina socializada en nuestros países se ocupa muy especialmente del grupo de trabajadores y empleados. Ramazzini citado por Calabrese-Astolfi dice muy sabiamente: “**Cuando llegues a la cabecera de tu enfermo, pregúntale en qué trabaja, para saber si en la fuente de su sustento no radica la causa de su mal**”. (Ramazzini siglo XVII).

Intoxicaciones endémicas

La presencia de determinados elementos en el medio ambiente puede traer como consecuencia la ocurrencia de intoxicaciones. Por lo general, éstas son de estableci-

miento crónico ya que se deben al contacto prolongado con elementos en dosis pequeñas.

Intoxicaciones por medio ambiente contaminado

Podría encontrarse alguna similitud entre la intoxicación producida por el medio ambiente contaminado y la intoxicación endémica, en cuanto ambas actúan sobre núcleos de población; pero la endémica la podríamos atribuir a fenómenos naturales, en cambio, la del medio ambiente contaminado es por lo general resultante de fuentes contaminantes creadas por el hombre, tales como combustión, residuos de industrias, etc., arrojadas al aire, tierra o aguas.

En la época actual, sustancias que podríamos calificar de inocuas, tales como los materiales plásticos, han pasado a ser graves y grandes contaminantes que rompen sistemas ecológicos. Los detergentes lanzados a las aguas hacen que se eliminen formas vivientes.

La concentración de residuos de industrias químicas, el aumento de residuos de carbón, conllevan a que los seres vivos sufran progresivamente intoxicaciones que alteran su salud y causan acortamiento de su promedio de vida.

Doping

El uso irreglamentario o mejor, el uso de sustancias perjudiciales para el deportista, con el deseo de aumentar su rendimiento, se ha generalizado en gran manera.

Su origen podemos establecerlo en el uso de estimulantes en caballos de carrera, para luego extenderse a los humanos.

El peligro radica en que los efectos pueden llegar a ocasionar daños severos, cuando no la muerte del deportista o el animal (ver capítulo sobre doping).

Intoxicaciones alimentarias

La presencia de elementos nocivos en los alimentos trae como consecuencia la intoxicación alimentaria.

Pueden ser estos elementos de origen bacteriano o bien de origen químico, como sería la presencia de arsénico, plomo, mercurio o sustancias venenosas de algunos vegetales, entre los cuales podríamos citar hongos, vegetales cianogénicos, cardiotoxicos, etc. (ver capítulo sobre intoxicaciones alimentarias).

Intoxicaciones genéticas

Sería más apropiado denominarlas intoxicaciones por factores genéticos, pues son ocasionadas por alteración en el metabolismo normal de sustancias producidas por cambios genéticos del paciente.

Intoxicaciones por interacción medicamentosa

En muchas ocasiones, el suministro simultáneo de varios fármacos, es causa de intoxicaciones al producirse alteración del metabolismo, en sus efectos, potenciación, antagonismos, bloqueos metabólicos, etc.

En la época moderna el médico se ve presionado por la avalancha de fármacos impulsados por factores comerciales, agravándose esta situación porque posiblemente el facultativo carece de información completa y oportuna. El panorama de interacción se amplía cada vez más y el peligro de intoxicaciones y de ineficacia de tratamientos se hace cada vez mayor. Tales problemas serán analizados más adelante (ver capítulo correspondiente).

Intoxicaciones iatrogénicas

Son las ocasionadas por el hombre mismo, en forma no intencionada, a diferencia de la homicida o la suicida. La formulación de drogas con desconocimiento de acciones indeseables, de dosis adecuadas, etc., puede desencadenar estas intoxicaciones.

Por otra parte el libre expendio de drogas sin control, sin conocimiento y con absoluta libertad e irresponsabilidad, es igualmente causa de graves y frecuentes accidentes tóxicos. Aunque los curanderos y yerbateros tienden a desaparecer, no podemos dejar de mencionarlos como autores de este tipo de intoxicaciones, con el agravante de que sus mezclas son por lo general de sustancias desconocidas, tanto en calidad como en cantidad, lo que hace más difícil el tratamiento adecuado del paciente.

Intoxicaciones homicidas

La intención de ellas es causar daño a uno o más congéneres. Implican por tanto la premeditación y la intención de causar perjuicio o muerte.

Son causa de acción penal y establecen un amplio contacto entre la toxicología clínica y la forense o toxicología legal.

La historia de la humanidad trae muchísimos ejemplos de estas intoxicaciones homicidas que curiosamente surgieron como signo de corrupción de las grandes cortes. Hoy en día, el homicidio con tóxicos deja de ser patrimonio de las cortes para generalizarse aun a los más bajos niveles sociales.

Intoxicaciones suicidas

El intento de autoeliminación lo encontramos casi siempre rodeado de fenómenos que angustian al enfermo y que lo debilitan para luchar contra los problemas que lo atormentan. La intoxicación con intenciones de autoeliminación, toca en un amplio campo con la psiquiatría (ver capítulo de manejo del paciente suicida).

Desde el punto de vista de asistencia, nos parece necesario dejar claras algunas ideas:

Sea la primera considerar al suicida como una persona con graves problemas de salud, tan severos, que lo llevan a perder el instinto de conservación.

En segundo lugar, el hecho de que algunos enfermos de esta índole repiten y aun perfeccionan su intento de suicidio, o son verdaderos psicópatas con ideas obsesivas de muerte, no justifica la deficiente o nula atención, cuando llegan a manos del médico. Esta posición es tan absurda, que bástenos simplemente hacer un símil de ocurrencia diaria: ¿qué diríamos si dejásemos sin tratamiento a quien sufre un infarto por el simple hecho de que el infarto repite?

En tercer lugar no compartimos la posición de que el paciente es dueño de su vida y puede disponer de ella como a bien tenga. No la compartimos, porque creemos que de hecho ya el paciente suicida tiene pérdida de una visión clara, de unos mecanismos de lucha y de otros factores que hacen necesaria la ayuda del médico.

Para completar estos conceptos, somos defensores de la interacción del médico clínico y del psiquiatra en el caso del intento de suicidio, dejando a este especialista la función de valorar la posibilidad de ordenar la salida del paciente del hospital, cuando con un buen criterio científico, su enfermo tenga menos riesgo de recaída.

Por lo general estos pacientes deben continuar tratamiento en manos del psiquiatra.

Una modalidad son los **Suicidios Colectivos** que se presentan con alguna frecuencia, entre ellos citamos los que documenta el diario "El Mundo" en su edición del 19 de Marzo de 2000:

- "...27/03/1997. Suicidio colectivo de 39 miembros de la secta "Heaven's Gate" (Puerta del Paraíso), dirigida por Marshall Applewhite (66 años). Los cadáveres, hallados en una lujosa mansión de San Diego (California, EEUU), estaban dispuestos boca arriba, como si durmieran plácidamente, con un velo morado que les cubría el rostro y torso en "viaje"....
- 22/03/1997. "La policía de la localidad de Saint Casimir (Canadá) descubre en una casa devastada por el fuego los cuerpos carbonizados de tres mujeres y dos hombres, de los cuales al menos cuatro que yacían formando una cruz integraba la orden del "Templo Solar". El grupo, con ramificaciones en ambos lados del Atlántico y en Australia; tiene la creencia de que estos suicidios rituales sirven para el renacimiento en una especie de paraíso conocido como Sirius.
- 12/1995. Se encuentran a las afueras de Grenoble (Alpes franceses) los cuerpos calcinados de 16 miembros de la secta del "Templo Solar", cuyos integrantes se consideran descendientes de los templarios medievales.

Entre los cadáveres, que yacían formando el diseño de una estrella, figuraban afamados profesionales y dos agentes de Policía.

- 10/1994. Son localizados en una granja y tres chalets de Suiza los cadáveres abrasados de 48 miembros del "Templo Solar". También fueron hallados, en Quebec (Canadá) otros cinco cuerpos, incluido el de un bebé, en similares circunstancias.
- 10/1993. En Vietnam se suicida medio centenar de miembros de una remota tribu dirigida por Ca Van Liem, una persona ciega que recibía grandes donaciones a cambio de promesas de una rápida entrada al paraíso.
- 19/4/1993. El alucinado David Koresh y 87 de sus seguidores, entre ellos 18 niños, mueren en el incendio de Monte Carmelo, la granja-fortaleza de Waco (Texas, EEUU), mientras el FBI intentaba un asalto con gases lacrimógenos para terminar con un sitio armado de 51 días. Más tarde se supo que algunos de los que perecieron lo hicieron a causa de las balas y no del fuego. El propio Koresh, considerado por sus adeptos como el Mesías y con derecho a mantener relaciones sexuales con sus seguidoras, murió de un tiro entre las cejas.
- 12/1991. Treinta miembros de una secta en México fallecen cuando el reverendo Ramón Morales les obliga a continuar rezando mientras gases tóxicos se extienden por su templo. Las autopsias revelaron la presencia de alcohol industrial venenoso en una bebida consumida durante sus rituales.
- 20/11/1978. Los 914 seguidores de la asociación "El Templo del Pueblo", fundada por el paranoico pastor protestante estadounidense James Warren Jones, se suicidan en la localidad de Jonestown (Guayana), al ser inducidos por su líder a ingerir frambuesas con cianuro. Los escasos supervivientes narraron después como los menos convencidos de la grandeza del sacrificio fueron obligados a ingerir el veneno o murieron acibillados a tiros. La secta había nacido a principios de la década de los 60 en San Francisco (EEUU), donde se anunciaba como servicio sanitario gratuito y de rehabilitación para toxicómanos. Fueron unas primeras denuncias por malos tratos y trabajos forzosos las que motivaron el cambio del cuartel general a Guayana. Jones organizó el suicidio de todos los fieles que le seguían. Entre las muertes figuraba la del propio Jones, quien falleció de dos disparos, que nunca se supo de dónde procedieron".

Hasta acá la cita textual del diario EL MUNDO, (España).

Nos llama la atención la persistencia de un cierto "rito religioso" en la ocurrencia de estos casos que hemos citado.

Intoxicaciones accidentales

La gran facilidad con la que ocurren estas intoxicaciones hace que ocupen un especialísimo lugar y que sea necesario dedicarnos más adelante a analizar sus causas y mecanismos de prevención. Son ocasionadas generalmente por la imprevisión de las personas, por descuido, por ignorancia y no conllevan, como las homicidas, ninguna intención; ocurren al azar.

TÉRMINOS

Es importante definir los términos que utilizaremos con alguna frecuencia en los distintos capítulos; consideraremos:

DOSIS LETAL (DL) es la cantidad de tóxico que puede producir la muerte.

DOSIS LETAL 50 (DL 50) cantidad de tóxico que causa la muerte al 50% de la población expuesta.

DOSIS LETAL MÍNIMA (DLm) es la cantidad más pequeña capaz de producir la muerte.

DOSIS TÓXICA MÍNIMA (DTm) dosis menor, capaz de producir efectos tóxicos.

MÁXIMA CONCENTRACIÓN ADMISIBLE (MAC), máxima concentración que no debe ser sobrepasada en ningún momento.

VALOR UMBRAL LÍMITE (Threshold Limit Value: TLV) es el valor medio de la relación concentración/peso/tiempo, considerada como máximo admisible en exposición laboral, es decir, 8 horas/día/ por 5 días/semana, sin ocasionar ninguna alteración de la salud. Y en el caso de población general lógicamente serán 24 horas diarias sin ocasionar ninguna alteración de la salud.

Hacemos distinción entre los conceptos de intoxicación aguda e intoxicación crónica y dosis aguda y crónica, éstas las definimos así:

INTOXICACIÓN AGUDA: cuando los síntomas aparecen poco tiempo después del contacto con el tóxico.

INTOXICACIÓN CRÓNICA: cuando los síntomas aparecen después de mucho tiempo de contacto con el tóxico.

Un paciente que se intoxica con un hidrocarburo clorado como el DDT, y meses o años después presenta una hepatopatía causada por el agente tóxico, es un caso de intoxicación crónica. En cambio el paciente que es fumador y recibe una dosis de un inhibidor de colines-

terazas, cuya cantidad es insuficiente para producir signos o síntomas, pero que día a día recibe esta cantidad hasta llegar a producir sintomatología, es un caso de intoxicación aguda por dosis crónica.

Otras veces la acumulación de sustancias en los sitios de depósito del organismo y su liberación progresiva, puede explicar este fenómeno.

INTOXICACIÓN SUBAGUDA: difícil de calificar en humanos; podría decirse que es la aparición de síntomas sin la explosión súbita de ellos, como ocurre en la aguda.

RIESGO: es el grado de toxicidad por tiempo de exposición así:

$$R = T \times \text{tiempo}$$

TOXICIDAD: es la capacidad de producir daño.

TOXICIDAD LOCAL: es la que ocurre en el sitio de contacto entre el tóxico y el organismo.

TOXICIDAD SISTÉMICA: después de la absorción, el tóxico causa acciones a distancia del sitio de administración.

Nos parece importante dar a conocer la reglamentación y la manera de hacerlo por parte de las autoridades de salud de Colombia, porque su conocimiento puede ser útil en la apreciación de la emergencia toxicológica.

El Decreto 1843 de 1991 del Ministerio de Salud de Colombia en su parte reglamentaria establece las siguientes categorías toxicológicas para plaguicidas y una banda de color en la parte inferior de la etiqueta, que identifica el envase así:

CATEGORÍA I	“Extremadamente Tóxicos”	En color rojo
CATEGORÍA II	“Altamente Tóxicos”	En color amarillo
CATEGORÍA III	“Medianamente Tóxicos”	En color azul
CATEGORÍA IV	“Ligeramente Tóxicos”	En color verde

Se tienen en cuenta los siguientes criterios para clasificarlos:

Dosis letal media oral y dérmica y concentración letal inhalatoria para ratas.

Estudios de toxicidad crónica.

Efectos potenciales carcinogénicos, mutagénicos y teratogénicos.

Presentación y formulación.

Formas y dosis de aplicación.
 Persistencia y degradabilidad.
 Acción tóxica aguda, subaguda y crónica en humanos y animales.

Factibilidad de diagnóstico médico y tratamiento con recuperación total.

Efectos ambientales a corto plazo.

CONCENTRACIÓN LETAL PARA INHALACIÓN CL_{50}

CATEGORÍAS AIRE. 4 HORAS	CL_{50} Mg/Litro
CATEGORÍA I	< 0,5
CATEGORÍA II	0,5 – 2
CATEGORÍA III	2 – 20
CATEGORÍA IV	>20

CINÉTICA

Si analizamos el esquema 1 podemos darnos cuenta de que las vías de entrada de los tóxicos son las mismas que se estudian en los procesos farmacológicos.

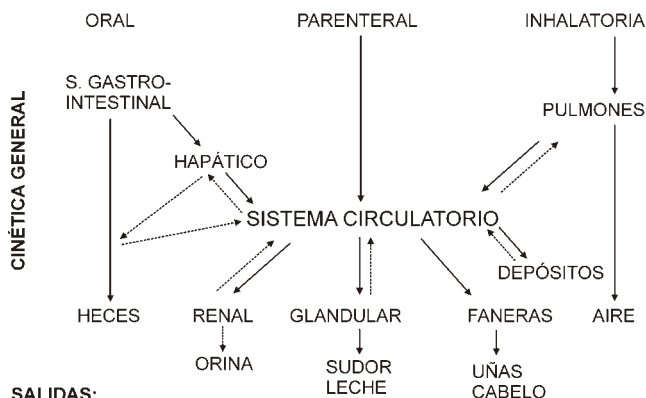
Existen vías de entrada y de salida. Analizaremos primero las vías de entrada; los tóxicos pueden entrar al organismo por:

Vía oral. Esta ruta es de mucha importancia debido a que es la más frecuente en los accidentes de los niños y en general es la puerta de entrada de la mayoría de las intoxicaciones voluntarias o suicidas.

Pueden existir varias posibilidades: el tóxico puede ser deglutido y pasar al tracto gastrointestinal, siguiendo hacia el sistema hepático para ser enviado al sistema circulatorio, de donde puede ser eliminado por las distintas vías de salida como la renal, sistema de glándulas exocrinas o faneras, o bien, sistema digestivo o pulmonar; pero puede

ESQUEMA 1 CINÉTICA GENERAL

ENTRADAS:



SALIDAS:

también ser devuelto por el sistema circulatorio hacia el hígado y por éste, pasando por la vía biliar, volver al tubo digestivo para ser eliminado o reabsorbido nuevamente del tubo digestivo (circuito enterohepático), o bien, pasar a sitios de depósito del organismo.

Vía parenteral. En ella podemos determinar distintas puertas de entrada que nos permiten analizar los primeros auxilios de cada una. Vía venosa, intraperitoneal, conjuntival, dérmica, muscular, subcutánea, etc. En todas ellas el destino de la sustancia será el sistema circulatorio, para luego pasar a las vías de salida o a los depósitos.

Vía inhalatoria. Si bien la oral tiene su importancia en las accidentales de los niños y en las suicidas, la inhalatoria tiene grandísima importancia en el ámbito profesional. El tóxico ingresa por la vía aérea o pulmonar y de acuerdo con el tamaño y presión va a ser filtrado a través del tracto respiratorio, desde vías aéreas altas hasta alvéolos. Cuando las sustancias están en alvéolos, llevadas con suficiente presión y dispersión sólo se interpone entre ellas y el sistema circulatorio la membrana del alveólo y por lo

CATEGORÍAS TOXICOLÓGICAS SEGÚN DL_{50} DL_{50} RATAS (mg/kg) de peso corporal

CATEGORÍAS	ORAL		DÉRMICA	
	SÓLIDOS	LÍQUIDOS	SÓLIDOS	LÍQUIDOS
Ia. = EXTREMADAMENTE TÓXICO	5 o menor	20 o menor	10 o menor	40 o menor
Ib. = ALTAMENTE TÓXICO	5-50	20-200	10-100	40-400
II = MODERADAMENTE TÓXICO	50-500	200-2000	100-1000	400-4000
III = LIGERAMENTE TÓXICO	>500	>2000	>1000	>4000

tanto las posibilidades de paso al torrente sanguíneo se amplían, con lo cual los riesgos se aumentan fácilmente. De los pulmones pueden pasar a la sangre o de ésta a aquéllos, para ser luego lanzados al exterior.

El sistema circulatorio desempeña entonces papel importante, puesto que desde él las sustancias pueden iniciar procesos tóxicos y de distribución a diferentes órganos y sistemas, para luego ser enviadas al exterior o a sitios de depósito, de los cuales pueden ser puestas nuevamente en circulación mediante determinadas circunstancias.

Aludiendo a las vías de salida, podemos decir que las principales en general son las vías digestiva y urinaria, pero que el sistema glandular y las faneras también tienen mecanismos por los cuales pueden expulsar al exterior sustancias tóxicas, como lo puede hacer también el pulmón. Es importante anotar la posibilidad de transmisión de tóxicos por el sistema glandular, en casos de lactancia, bien sea humana, o por el consumo de leche de animales. Cabe anotar que en caso de secreción por las glándulas salivares, las sustancias pueden reingresar al organismo por el sistema digestivo. Igualmente, cuando el tóxico se excreta por el sudor, se corre el riesgo de reingreso a través de la piel.

PRIMEROS AUXILIOS INESPECÍFICOS

Trataremos aquí de indicar los primeros auxilios inespecíficos que cualquier persona puede prestar en el momento de una emergencia, aun sin conocer cuál es la sustancia causante del problema.

Todo paciente debe recibir una *rápida* valoración de sus signos vitales y un apoyo sintomático de los sistemas que se encuentren comprometidos. Pero el médico o quien esté prestando los primeros auxilios debe tener en cuenta que el tiempo entre el contacto con el tóxico y la instalación del tratamiento, en la mayoría de las intoxicaciones es de primordial importancia.

La identificación del tóxico que causó la emergencia si bien es un acto académico y de gran importancia en el manejo etiológico y médico-legal, no es en este momento el punto crucial. **Lo más importante es la conservación de la vida** y en tal sentido debe encaminarse el tratamiento. Por lo tanto la búsqueda del agente causante nunca debe retrasar el inicio de las medidas terapéuticas tendientes a la conservación de la vida.

Vía inhalatoria. Cuando el accidente ocurre por un ambiente contaminado, es preciso retirar al paciente del área tóxica, pero debe tenerse siempre en cuenta la protección de quien vaya a efectuar el retiro del intoxicado, so pena de ser víctima del mismo accidente. La utilización de elementos de protección como máscaras, gasa, etc., son imperativos de acuerdo con la agresividad del tóxico. Retirada la víctima, debe ser colocada en ambiente no

contaminado e iniciarse la oxigenación despejando vías aéreas, vigilando su permeabilidad, ejercitando diferentes sistemas de respiración, etc. Debe colocarse en posición adecuada, generalmente decúbito dorsal con hiperextensión de cuello, tracción y fijación de la lengua. Eliminación de elementos que impidan la fácil oxigenación como corbatas y demás prendas que opriman. Extracción de secreciones o aspiración de las mismas para permitir la entrada de aire al paciente.

Vía parenteral. Analicemos la vía venosa: como primeros auxilios inespecíficos en estos casos, no hay realmente ninguno para indicar, puesto que el tóxico ha sido colocado de una vez en el sistema circulatorio y no hay entonces manera de aminorar su absorción, ya que es bien sabido que la administración venosa carece de absorción.

La **vía peritoneal** ofrece circunstancias muy similares a la venosa, aunque ésta sí posee período de absorción, pero los primeros auxilios inespecíficos prácticamente no existen, pues ellos se reducirían a efectuar la diálisis, proceso que debe ser realizado por profesionales y en cuyo caso deberá tenerse en cuenta el tratamiento específico de la intoxicación por tratar.

Para la **vía intramuscular** y para la **subcutánea** se presentan tres grandes escuelas en relación con la prestación de primeros auxilios inespecíficos: a. la aplicación de torniquete; b. la crioterapia o aplicación local de frío y c. la succión.

La función del torniquete es la de impedir la circulación de retorno y con ella la diseminación del veneno o tóxico. Ofrece problemas tales como la posibilidad de lesiones circulatorias y nerviosas a nivel periférico y el aumento de la posibilidad de cultivos bacterianos, especialmente de gangrena gaseosa. La crioterapia igualmente ofrece algunos riesgos, como la lesión local por quemadura, la vasodilatación compensatoria, etc. La crioterapia es, en resumen, la aplicación de un torniquete térmico.

La succión bien sea mediante incisión o punción tiene como finalidad extraer la mayor cantidad del tóxico que sea posible y evitar así la absorción.

Vía conjuntival. Esta es una puerta de fácil entrada para los tóxicos; los primeros auxilios indicados serán los encaminados a diluir o lavar el tóxico, con abundante agua.

Vía dérmica. Igualmente cuando el tóxico entra en contacto con la piel, es preciso diluir y lavar abundantemente, teniendo en cuenta que no se debe hacer fricción sobre la piel, pues ello conlleva a vasodilatación y facilitación del ingreso del tóxico; en otras palabras, lavar abundantemente sin producir vasodilatación.

Aunque debemos reconocer que en nuestro medio no hemos utilizado estos productos, nos parece de interés conocerlos y por ello los adicionamos en la parte de intoxicaciones dérmicas y oculares, pues sus laboratorios los presentan como de gran utilidad y con resultados muy satisfactorios.

Ellos son los anfóteros

Anfóteros:

Sustancias que sirven para los casos de contaminación tanto ácida y básica.

Nombres comerciales:

Diphoterine®, Difoterine®, Hexafluorine®

Estos productos son compuestos hipertónicos, polivalentes con acción anfótera utilizados en casos de contacto con ácidos o bases en piel o en ojos. Las casas productoras los recomiendan en casos de contacto con ácidos, agentes irritantes, gases lacrimógenos, solventes, sulfuro de mostaza, y agentes radioactivos, tales como el U-238, Cs137, Sr/Y90, Co-60. Hall y col. dicen en su publicación "*Diphoterine for Emergent eye/skin Chemical Splash contamination*", que este producto es capaz de neutralizar más de 600 sustancias químicas y agregan los que la reacción química no genera calor (exotermia) y que su actividad neutralizante y descontaminante es mayor que la de lavar simplemente con agua.

DL₅₀: oral para ratas es >2.000mg/k

Los experimentos en ojos de humanos voluntarios no demostraron irritación y en los casos de contacto con sustancias ácidas o básicas y mostraron disminución de las secuelas.

El Hexafluorine es un compuesto similar pero con mayor especificidad para los casos de accidentes dérmicos u oculares con ácido fluorhídrico.

Hemos incluido como parenterales algunas vías que no son estrictamente parenterales, sólo con miras a facilitar el enunciado de los primeros auxilios inespecíficos.

Vía oral. Es importante la extracción del tóxico; impedir su absorción y su paso al torrente circulatorio, la neutralización de sus efectos y finalmente la aceleración de su tránsito a través del tracto digestivo.

Para la evacuación del tóxico existen dos posibilidades: a) la provocación del vómito o emesis y b) el lavado gástrico.

EMESIS

La provocación del vómito puede realizarse también mediante la administración de un emético y el más utilizado ha sido el **jarabe de ipeca** (ipecaacuana). Cuando se va a administrar siempre es necesario evaluar el estado de consciencia, pues las alteraciones, tanto depresión como estimulación del sistema nervioso central, lo contraindican por la posibilidad de broncoaspiración en el primer caso y de espasmo y convulsiones en el segundo.

La dosis de administración es para el adulto de 15 mililitros en 250 mililitros de agua. Para niños menores de 12 años: 10 ml y para los pacientes de 6 a 12 meses 5 ml. Si no se ocasiona el vómito esperado, debe

repetirse la dosis a los 20 o 30 minutos y si aun así ello no ocurriese, podría repetirse la dosis por una vez más. Dicho fármaco no carece de efectos indeseables tales como el vómito repetido, además el hecho de ser un opiáceo puede ocasionar la depresión del sistema nervioso central del paciente, de tal manera que si no surte efecto se hará imperativa su extracción por sonda naso u orogástrica.

Existen otros eméticos como las sales de **cobre (sulfato)** o las sales de **sodio (cloruro)** que en general son poco usadas hoy en día y ello se debe a su falta de efectividad especialmente.

La **apomorfina** en realidad es poco usada entre nosotros. Su dosis es de 0,1 mg/kg por vía subcutánea.

La provocación de la emesis o vómito también puede hacerse por métodos físicos. Veamos:

Estimulación del reflejo nauseoso tocando la faringe con el dedo o con un objeto romo, nunca filudo o puntudo, el cabo de una cuchara, un bajalenguas, etc. En los campos se utiliza a veces la estimulación antes dicha, con la pluma de aves, pero es una medida de las gentes del campo, que en realidad no se efectúa en las ciudades.

La provocación del vómito tiene la ventaja de que con su ejecución no se pierde tiempo y puede hacerse en forma inmediata, sin necesidad de técnicas sofisticadas y además es un procedimiento que está al alcance de cualquier persona. Con ella se provoca la salida de elementos sólidos que puedan existir en el contenido gástrico. Pero en contraposición a esto, existen otros puntos por considerar: sólo puede hacerse cuando los reflejos del paciente están normales, es decir, cuando el intoxicado esté en pleno uso de su conciencia; con la provocación del vómito se aumenta la presión intracraneana y torácica, lo cual no deja de ser un riesgo. En ocasiones el paciente tolera toda clase de estímulos sin obtenerse resultado positivo y si la pérdida de tiempo precioso. Para la provocación del estímulo faríngeo debe utilizarse siempre un objeto romo, nunca filudo ni cortante.

Se facilita la provocación del vómito teniendo la cavidad gástrica llena; el suministro de agua o agua tibia con sal, son algunos de los mecanismos para facilitar y producir el vómito.

CONTRAINDICACIONES DE LA PROVOCACIÓN DEL VÓMITO

Se contraindica provocar el vómito en casos especiales:

1. Cuando la persona ha ingerido cáusticos, porque su provocación conlleva a nuevas lesiones por acción del elemento cáustico. En este caso es preferible diluir o proceder con otros métodos por ejemplo el paso de sonda gástrica, como veremos más adelante.

2. Cuando existe la ingestión de hidrocarburos y derivados de éstos, por cuanto existe el riesgo del paso de ellos al sistema respiratorio.

3. Cuando la persona presenta depresión del sistema nervioso central, por cuanto no existen mecanismos reflejos que permitan la defensa de su sistema respiratorio permitiendo así el paso del contenido gástrico a los pulmones, lo que se conoce como el síndrome de Mendelson.

No se contraindica por la ingestión de depresores del sistema nervioso central si ellos no han producido su efecto; es decir, la contraindicación se hace por el estado de conciencia y no por la sustancia misma.

4. Cuando existe estimulación del sistema nervioso central, no cuando se han ingerido estimulantes sino cuando ellos ya han producido sus efectos, debido a la amplificación de la respuesta a los estímulos que se presentan y a la posibilidad de espasmo laríngeo y de estados convulsivos que se puedan desencadenar.

5. Cuando ingieren elementos de narcotráfico como la cocaína, con el fin de transportarlos (en el argot popular son los denominados “mulas”), por cuanto estos productos así envasados no logran ser expulsados por la provocación de la emesis y por el contrario se pueden presentar complicaciones como ruptura de los envases de plástico o polietileno, o bien la obstrucción de las vías aéreas.

Amplíemos un poco más nuestro concepto en relación con los accidentes ocurridos a **narcotraficantes** (no narco-consumidores), quienes ingieren gran cantidad de droga con envolturas de látex o de plástico; nos hemos visto en la necesidad de recurrir a gastrotomía y evacuación quirúrgica de las sustancias y a contraindicar el vómito y el lavado gástrico en estos pacientes, porque con ello se provoca la ruptura de las bolsas que contienen el tóxico. Repetimos, es una medida para narcotraficantes o “mulas” pero no para drogadictos o consumidores.

Esta contraindicación fue válida cuando atendimos los primeros casos de “mulas” transportando “droga” por ser empaquetado el estupefaciente en preservativos o condones de sólo una capa de látex como ocurría al comienzo del narcotráfico, pero hoy en día se ha modificado la forma de “empaquetar” dichos elementos y se hace ya no en preservativos o condones, sino en envases de plástico o látex de múltiples capas que los hacen más resistentes a la ruptura, y por lo tanto, en estas circunstancias nuevas, sí pueden y deben suministrarse catárticos entre los cuales recomendamos las oleosos no absorbibles (Fotografías 2, 3 y 4).

LAVADO GÁSTRICO

Historia del lavado gástrico: Del texto “Secretos de la Toxicología” tomamos este interesante apunte sobre el lavado gástrico: *“Dos médicos fueron los primeros en proponer el lavado gástrico para tratar una intoxicación, un estadounidense de nombre Philo P. Physick (en 1805) y un francés llamado Baron Guillaume Dupuytren...”*

El lavado gástrico comparado con la opción de provocar el vómito es un procedimiento que exige entrenamiento y experiencia, elementos físicos y técnica. Se dificulta la extracción de sólidos de la cavidad gástrica, tiene peligro de lesión de la vía oral, es en ocasiones factor de complicaciones por equivocar la ruta y colocar sonda y líquidos en vías respiratorias, pero obtenida la certeza de haber ejecutado el procedimiento correcto, este método ofrece la posibilidad de una limpieza gástrica muy completa aun sin la colaboración voluntaria del paciente y con la posibilidad de repetir el procedimiento cuantas veces se juzgue necesario.

Debe efectuarse el lavado gástrico con cantidades apropiadas de líquidos, sin forzar la pared gástrica, la cual puede encontrarse lesionada por acción del tóxico, o bien por aumento de presión en la cavidad gástrica, ocasionar la apertura del esfínter pilórico y el paso del contenido del estómago al duodeno. Podemos recomendar en términos generales que a los adultos se les suministren cantidades entre 100 y 200 ml de líquidos por vez y se repita el suministro varias veces. En niños la cantidad debe calcularse en proporción de 10 ml por cada kilogramo de peso.

Es aconsejable: a. Obtener muestra del contenido gástrico antes de suministrar cualquier líquido, porque ello facilita el análisis en el laboratorio toxicológico o legal. b. Es preferible hacer el suministro de líquidos en poca cantidad y varias veces, que suministrar grandes cantidades de líquidos en pocas veces.

Se recomienda para el lavado gástrico:

- Usar sonda de Faucher de calibre suficiente pero adecuado al paciente. Para adultos se pueden utilizar sondas de calibre 20 (0,5 cm) a 32 (1,1 cm); en niños el diámetro del dedo meñique del paciente puede ser el de la sonda por utilizar.
- Colocación del paciente en posición decúbito con la cabeza de 10 a 20 grados más baja que los pies.
- No olvidar extraer el residuo gástrico para examen de laboratorio toxicológico, clínico o forense, antes de suministrar líquidos a la cavidad gástrica.
- Observar y anotar apariencia físico-química del líquido extraído.
- Valorar la necesidad de suministrar catártico o cualquier otra sustancia, antes de retirar la sonda de lavado.
- Retirar la sonda evitando la aspiración del paciente.

Clásicamente se ha dicho que la evacuación gástrica (emesis o lavado) tiene valor si se efectúa dentro de las cuatro a seis horas después de la ingestión del tóxico. Creemos que este límite debe borrarse por cuanto la experiencia nos ha demostrado que existen tóxicos en cavidad gástrica después de cuatro a seis horas como es el caso del fósforo, depresores del sistema nervioso central y tranquilizantes, medicamentos con revestimiento entérico, etc. **Por lo tanto no dudamos en recomendar que la evacuación gástrica se efectúe aun después de trans-**

curridas las seis horas o más, o siempre que se presuma que en el estómago pueda existir tóxico.

EVACUACIÓN INTESTINAL

Hasta aquí hemos enunciado los procedimientos para evacuar el tubo digestivo superior, pero la superficie de absorción que ofrece el tracto intestinal es de mucha importancia y con frecuencia causa de recaídas y muerte, porque el tóxico seguirá absorbiéndose a través de la mucosa intestinal. Con esto estamos sustentando la importancia de suministrar catártico en los casos de ingestión. Somos partidarios de recomendar los catárticos de tipo salino (sulfato de sodio o magnesio) porque los oleosos pueden ofrecer más riesgos para el paciente, tales como la equivocación en la elección del catártico, dando una sustancia oleosa absorbible y facilitando, absorción del tóxico, o la posibilidad de neumonía lipoídica al pasar a los pulmones.

Si bien los tóxicos en su gran mayoría producen catarsis, creemos que ésta debe acelerarse. El problema de deshidratación se neutraliza con el suministro de líquidos de reemplazo.

En caso de intoxicación por vía rectal, la medida aconsejable en primer lugar es la administración de enema evacuante o un supositorio, porque frente a la provocación de catarsis por los laxantes o catárticos, su efecto ocurre en menor tiempo, evitando lapsos importantes durante los cuales el tóxico sigue absorbiéndose.

VENOCLISIS

Recomendamos instalar al menos una venoclisis cuando se *presuma* que el paciente es un intoxicado, es decir, antes de tener la confirmación plena del caso de intoxicación.

No puede negarse la importancia de tener esta vía disponible, por cuanto es una vía que nos permite una

rápida recuperación de volumen, el suministro de gran cantidad de fármacos y antidotos, el aumento de diuresis, bien sea por volumen, por diuréticos etc. Recomendamos que sea precoz, por cuanto el paciente intoxicado puede tener grandes cambios en su estado y la presencia de la misma urgencia médica; la presencia de convulsiones o el colapso vascular, aumentan la dificultad de obtener esta vía, hecho que pudo haber sido realizado con calma y sin la angustia de tiempo ante la gravedad del paciente.

Decimos **al menos una venoclisis**. Con ello queremos expresar que preferimos la **canalización de dos venas**, pues es frecuente que por cambios del paciente debamos acelerar el paso de líquidos y si sólo tenemos una vena canalizada, podemos estar incurriendo en el error de acelerar la administración de fármacos que hemos adicionado a ese suero, a velocidades peligrosas para el paciente. Es mejor, a nuestra manera de ver, tener una vena para administrar los fármacos y otra para administrar los líquidos y electrolitos que necesitemos para recuperar volumen y equilibrio acidobásico

POSICIÓN DEL PACIENTE

La posición adecuada del paciente tanto para la provocación del vómito, la ejecución del lavado gástrico o para su permanencia mientras carezca de plena conciencia, es importante: debe colocarse con los pies más altos que la cabeza, con una inclinación corporal de unos 10 a 15 grados, con el fin de evitar el paso de contenido gástrico a los pulmones, lo cual produce la muerte por asfixia o graves neumonías por aspiración. Este accidente es muy frecuente en la asistencia de los pacientes en los servicios hospitalarios y aún, en el lapso de traslado hasta los sitios de atención.

Es importante recordar los cambios de posición frecuentes en el paciente, ya que su estadía en decúbito dorsal por tiempo prolongado facilita la aparición de neumonías hipostáticas.

BIBLIOGRAFÍA

- ASTOLFI, E. y col. *Toxicología de Pregrado*. Libreros López Ed. Buenos Aires, Argentina, 1982.
- CALABRESE, A. y ASTOLFI, E. *Toxicología*. Ed. Kapelusz, Buenos Aires, Argentina, 1972.
- CASARETT L, J. and DOULL, J. *Toxicology*, MacMillan Ed. New York, 1975.
- REPETTO, M. *Toxicología Fundamental*, 2ª. Ed. Científico-Médico, Barcelona, España, 1988.
- DREISBACH, R. *Handbook of Poisoning*. 10ª. Ed. Lange Medical Publications. California, 1980.
- DICCIONARIO DE CIENCIAS MEDICAS, Dorland. 4ª. ed. Ed. Ateneo.
- VICCELLIO PETER. *Handbook of Medical Toxicology*. Ed. Little, Brown & Company. Boston, 1993.
- LADRÓN DE GUEVARA, J., MOYA PUEYO, V. *Toxicología Médica*. Ed. Interamericana. McGraw Hill. Madrid, 1995.
- MATEU SANCHO, J. *Toxicología Médica*. Ed. Doyma. Barcelona, 1994.
- MARRUECOS, L., NOGUE, S., NOLLA, J. *Toxicología Clínica*. Ed. Springer. Barcelona, 1993.
- GOLDRANCK'S *Toxicologic Emergencies*. Ed. International. 4ª ed. Connecticut, 1990.
- CASARETT and DOULL'S. *Toxicology*. 4ª ed. McGraw Hill. New York, 1992.
- DUEÑAS LAIT, Antonio. *Intoxicaciones agudas en medicina de urgencias y cuidados críticos*. Ed. Masson. Barcelona. 1999.
- CASARETT AND DOULL'S. *Toxicology*. McGraw-Hill. New York 1999.
- EL MUNDO – Diario Español edición del Domingo 19 de Marzo del 2000.
- LING L.J. et al. *Secretos de la Toxicología*. McGraw Hill México, 2002.
- ISLAM SS et al. Epidemiology of compensable workrelated ocular injuries and illnesses J. Occup Environ Med. 2000 42: 575-581
- TIMBRELL JOHN Principles of Biochemicla Toxicology 3a ed. F&T 2001
- TIMBRELL JOHN Introduction to Toxicology 3a ed. F&T London 2002
- DAVID RANSOM: <http://www.newint.org/issue281/keynote.html> 11/03/2004

Consideraciones sobre el diagnóstico de las intoxicaciones

Agustín Guerrero Salcedo

Tóxico es un agente químico que produce un efecto nocivo alterando el equilibrio dinámico de una célula, órgano o sistema en un ser vivo o de su medio ambiente. Ateniéndonos a esta definición, “toda alteración del equilibrio dinámico en los seres vivos equivale a estar enfermo”, por lo tanto una intoxicación es una enfermedad.

En este orden de ideas, al igual que para una enfermedad, los pilares para el diagnóstico de una intoxicación son:

- a. La anamnesis.
- b. La exploración física.
- c. La exploración complementaria.

a. La anamnesis

Aporta la mayor parte en la configuración de la historia clínica, y según Sir William Osler podría conducir en un alto porcentaje al diagnóstico si es bien elaborada.

Entre la información de importancia que se debe solicitar está lo siguiente:

1. Edad - sexo - lugar de procedencia.
2. Profesión u oficio - empresa donde labora
3. Hábitos. Antecedentes patológicos.
4. Hora aproximada de contacto o digestión del toxico.
5. Clase de exposición o vía de ingreso.
6. Forma de la intoxicación: accidental, voluntaria o suicida, iatrogénica, inducida, delincuencial, social, profesional, etc.
7. Tipo y cantidad de sustancia que ha sido ingerida.
8. Medidas de primeros auxilios realizadas, etc.

En las intoxicaciones, se presenta una serie de factores que impide la obtención completa de esta información, lo que conlleva a crear dificultades para el diagnóstico.

Entre estos factores se pueden señalar:

1. El informe incompleto dado por el familiar o por el acompañante: en un gran número de veces estos accidentes ocurren en niños, quienes están solos en casa o al cuidado de otros niños, de la vecina o de una abuela que habitualmente es de edad avanzada y los informes que suministran son incompletos. La madre, a veces por sentirse culpable del accidente, oculta la información adecuada y veraz.
2. Demora en el tiempo de consulta, lo que facilita un mayor tiempo de contacto con el tóxico y en donde además de los efectos propios de la sustancia aparecen las complicaciones que son las que se diagnostican y se registran desapareciendo la causa o enfermedad de base.
3. Los primeros auxilios que se realizan, casi siempre son perjudiciales y contraindicados. Lo cual conlleva a complicaciones que muchas veces son más severas y complejas que las originadas por el mismo tóxico, por ejemplo, cuando se le provoca el vómito a un niño que ingirió kerosene, esto los lleva a riesgos de producirles neumitis química muy severa.
4. Intoxicaciones con medicamentos o sustancias de uso domésticos o recomendadas por empíricos, en donde se hacen mezclas y cantidades no precisadas y con principios activos difíciles de conocer.
5. Ausencia de rótulos en los envases, porque se deterioró o ausencia del principio activo en las rotulaciones.
6. Confusión con los nombres de los envases de productos farmacéuticos.
7. La presencia en el mercado de productos prohibidos y adulterados.
8. La presencia en el mercado de productos con idéntico nombre comercial y con distintos principios activos, etc.

b. La exploración física

Permite apoyar o establecer una hipótesis diagnóstica y en cualquier caso, ayuda a calificar la gravedad de una intoxicación. Se sugiere un examen físico minucioso, rápido y completo.

Entre los signos y síntomas más recomendados para buscar en la exploración física del paciente intoxicado están:

1. Signos vitales: presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, olor del aliento.
2. Respiratorio: taquipnea, bradipnea, apnea.
3. Nivel de conciencia: consciente, excitado, confuso, letargia, estupor, coma, convulsiones.
4. Pupilas: isocóricas, anisocóricas, miosis, midriasis.
5. Piel: resequedad, rubicundez, diaforesis, estigmas.
6. Gastro-intestinal: lesiones en cavidad oral, sialorrea, vomito, diarrea, cólico.
7. Reflejos: hiper-hipo o arreflexia. Si hay o no déficit neurológico.

Al igual que para la anamnesis, en la exploración física del paciente intoxicado hay una serie de factores que dificultan o inciden en el diagnóstico adecuado, entre ellas **están las características de las manifestaciones clínicas de las intoxicaciones** que podemos señalar:

- En la mayoría de los casos las manifestaciones clínicas son inespecíficas.
- Pueden ser semejantes a los que se presentan en la mayoría de las patologías comunes.
- Puede aparecer en el curso de una enfermedad y ser enmascaradas por las manifestaciones de la enfermedad de base.
- Pueden ser similares en tóxicos diferentes.
- La relación de causalidad entre el cuadro clínico y el tóxico puede pasar desapercibida o es puesta en duda.

Criterios de orientación

Hay una serie de criterios que sirven de orientación para el diagnóstico de un paciente intoxicado:

1. Antecedentes de ingestión o de contacto con un tóxico.
2. Pérdida súbita de la salud en una persona que estaba bien.
3. Cuadro clínico confuso o con compromiso sistémico que no se puede explicar por una causa definida.
4. Síntomas y signos que están entre los **“toxidromos”** que presentan algunos tóxicos determinados.
5. El hallazgo del tóxico o de sus metabólicos en las muestras biológicas o de las alteraciones bioquímicas o fisiológicas inherentes al tóxico.

Otras situaciones que hacen sospechar una intoxicación son

Pacientes con trauma de cráneo con mala evolución sin que esta causa lo justifique.

La presencia de arritmias (sobre todo en personas jóvenes)

sin enfermedades previas que la justifiquen.

Alteraciones en la salud mental no relacionadas con una enfermedad de base.

Alteraciones de la conciencia y/o convulsiones de causa desconocida.

Las situaciones clínicas más frecuentes que se presentan en toxicología son las siguientes:

1. Una intoxicación aguda con un tóxico conocido.
2. Una intoxicación aguda con un tóxico desconocido.
3. Una enfermedad en la cual cabe la posibilidad que sea de origen tóxico.

En la primera situación clínica no hay mayores problemas para el diagnóstico; en la segunda y en la tercera sí se presentan.

Por ello, lo más recomendado es buscar en el examen físico de un paciente (inconsciente o no) en quien se desconoce la naturaleza del tóxico, es:

La presencia de traumas. Su hallazgo hace suponer que es la causa del compromiso neurológico. Pero hay que tener presente que una intoxicación puede preceder a un trauma, lo cual se da con frecuencia en los accidentes de tránsito que están asociados a intoxicación etílica, la cual se le presta poca atención y en donde el paciente puede sufrir trastornos neurológicos secundarios a las alteraciones metabólicas (acidosis, hipoglucemia) originadas por el etanol.

La presencia de fiebre. Este dato casi siempre orienta hacia un proceso infeccioso, sin embargo hay algunos tóxicos que la producen, (simpaticomiméticos atropínicos, antihistamínicos, salicilatos, cocaína, etc.)

Rigidez de nuca. Orienta hacia una neuroinfección pero hay un grupo de medicamentos (fenotiazínicos) que pueden producir manifestaciones extrapiramidales y por ende meningismos.

Sitio de venopunción. Que nos orienta al uso de drogas ilegales.

Tamaño y reactividad de las pupilas. En el paciente intoxicado deben de estar isocóricas ya sea midriáticas o mióticas y muy excepcionalmente anisocóricas. La miosis bilateral se da en la sobredosis de opiáceos y en los inhibidores de colinesterasa, pero también en la lesión de la protuberancia y la midriasis bilateral en los anticolinérgicos y también en daño por anoxia.

Tipos de movimientos oculares. En el intoxicado deben ser espontáneos y mirada centrada, estar presentes los reflejos oculocefálicos “ROC” (dirección de los ojos de manera conjugada hacia el lado contrario del movimiento cefálico) y los oculo vestibulares “ROV” (dirección de los ojos de manera conjugada hacia el lado irrigado con agua helada).

Respuesta motora. En el intoxicado debe haber motilidad espontánea de las extremidades, respuesta apropiada a los estímulos dolorosos (reacciona intentando eliminar los estímulos) y puede encontrarse flacidez, pero no debe haber signos de focalización o déficit neurológico. Aunque los hallazgos de la exploración neurológica en un intoxicado pueden ser cambiantes.

El olor del aliento. Que muchas veces delata el tipo de sustancia, orientando el diagnóstico.

En casos de **coma de origen desconocido** hay datos importantes que sirven de orientación clínica para diferenciar su origen **tóxico** en donde hay una difusión difusa, del **estructural** en donde hay una destrucción difusa producida por lesiones que causan isquemia, o hemorragias. (Ver cuadro 4.1).

Cuadro 4.1. DIFERENCIA ENTRE EL COMA TOXICO - METABÓLICO Y EL ESTRUCTURAL

Sinología	Coma toxico-metabólico	Coma Estructural
Pupilas	No se modifican	Si se modifican
Reflejos oculocefálicos y oculovestibulares	Se conservan	Alterados
Papiledema	Raras veces	Es frecuente
Sistema motor	Casi nunca se compromete	Usualmente se compromete
Signos vitales	Son alterados en forma importante	No son alterados en forma importante

Si después de la anamnesis y del examen físico, aún no se tiene el diagnóstico claro en un paciente con intoxicación aguda con un tóxico desconocido, después de haberlo estabilizado, el parámetro a seguir es: agrupar los síntomas y signos en toxidromos o síndromes tóxicos.

Existen muchos **toxidromos o síndromes tóxicos** pero hay cuatro que son los básicos y los más trascendentes:

1. Síndrome Colinérgico.
2. Síndrome Anticolinérgico.
3. Síndrome Simpaticomimético.
4. Síndrome Depresor del SNC.

Síndrome Colinérgico

- Signos frecuentes: Confusión, depresión del SNC, debilidad, mareo, salivación, lacrimación, diaforesis, emesis, diarreas, calambres abdominales, incontinencia urinaria, miosis, fasciculaciones musculares, convulsiones, bradicardia, etc.
- Causas frecuentes: Insecticidas del grupo de los organofosforados y carbamatos, también la fisostigmina.

Síndrome Anticolinérgico

- Signos frecuentes: Delirio, voz arrastrada, piel seca y enrojecida, pupilas dilatadas, temperatura discretamente alta, mioclonias, retención urinaria y peristales disminuida, convulsiones y arritmias en casos severos.
- Causas frecuentes: Atropínicos y escopolamina, Antihistamínicos, Antidepresivos, antisicóticos, etc.

Síndrome Simpaticomimético

- Signos frecuentes: Paranoia, hiperpirexia, taquicardia, hipertensión, diaforesis, piloerección, midriasis, convulsiones, hipotensión, arritmias en casos severos.
- Causas frecuentes: Cocaína, anfetaminas, caféina, teofilina, descongestionantes a base de fenilefrina.

Síndrome Depresivo del SNC

- Signos frecuentes: Coma, depresión respiratoria, miosis, hipotensión, bradicardia, hipotermia, edema pulmonar, peristalsis disminuida, hiporreflexias, en algunos casos convulsiones.
- Causas frecuentes: Narcóticos (opiáceos), barbitúricos, benzodiacepinas, etanol, clonidina, etc.

c. Las Exploraciones Complementarias

Entre las exploraciones complementarias de importancia diagnóstica que se pueden practicar a un intoxicado se destacan:

- La Analítica General.
- La Analítica Específica.
- La Exploración Imagenológica y Electrofisiológica.
- Analítica Toxicológica.

Analítica General. Comprende lo que comúnmente se ha denominado exámenes de rutina y entre ellos están: el cuadro hemático completo, la glicemia, el ionograma y el equilibrio ácido-base y a veces las pruebas de función renal, que pueden servir para tratar cualquier intoxicación clínicamente grave. La mayoría de las veces esos parámetros en las intoxicaciones agudas inicialmente no están alterados, por lo que en gran número de casos se hace innecesario su ordenamiento.

Analítica Específica. Es la que se realiza en función de una determinada sospecha diagnóstica, que origine la anamnesis y la exploración física. Por ejemplo: El tiempo de protombina por manifestaciones de sangrado que tenga el paciente y ante la sospecha de haber ingerido un anticoagulante; la osmolaridad o el vacío aniónico ante la sospecha de intoxicación por metanol, etc.

Estudios imagenológicos y electrofisiológicos. Revisiten importancia los estudios radiológicos cuando hubo inhalación de un gas irritante o la ingestión de kerosene; así como la tomografía y la resonancia en

encefalopatías o estados de coma no aclarados, también la electromiografía y los potenciales evocados en la neuropatía tóxica.

Analítica Toxicológica. Debe dar el soporte al diagnóstico clínico, confirmando el producto responsable y cuantificándolo cuando sea necesario, lo cual es importante para el inicio de un tratamiento en función de los niveles detectados o para establecer un factor pronóstico que pueda conllevar a actitudes terapéuticas más energéticas.

Incluye un conjunto de procesos que tienen por objeto el aislamiento, la identificación y determinación cualitativa y/o cuantitativa de los tóxicos.

La investigación analítica debe efectuarse cuando se haya reunido toda la información posible. Cuando el **tóxico es conocido** el análisis ya sea cualitativo o cuantitativo, es para ver si corresponde al cuadro clínico o buscar la posibilidad de otros tóxicos que podrían alterar y potenciar los efectos. Cuando el **tóxico es desconocido**, con clínica poco clara, o el paciente está inconsciente, desorientado, confuso, no responde al interrogatorio o no hay quienes den información, la investigación se debe dirigir hacia los tóxicos que, según las estadísticas están implicadas en la mayoría de los casos, también de acuerdo a parámetros clínicos (toxídromo) y a los parámetros biológicos.

Hay **pruebas específicas** o selectivas, en donde se obtiene el tóxico o su metabolito, que en el caso de las sustancias químicas representan la prueba de exposición que algunos denominan prueba reina, y **pruebas inespecíficas**, que representan alteraciones bioquímicas o fisiológicas que no son únicas del tóxico en mención, llamadas pruebas de acción biológica o de efectos.

Debido a los cambios metabólicos o biotransformaciones que sufren los tóxicos cuando ingresan al organismo, desde el punto de vista de la investigación analítica, debemos resolver los siguientes interrogantes:

1. ¿Qué vamos a buscar? Al tóxico, a sus metabolitos o una alteración fisiológica. Un tóxico puede aparecer en los fluidos o tejidos en su forma original, o como producto de su biotransformación metabólica (metabolitos), o producir alteraciones fisiológicas detectables por análisis bioquímico.
2. ¿Dónde buscar? La selección de la muestra adecuada y su correcta conservación son requisitos indispensables. Las muestras usadas con mayor frecuencia son: Contenido gástrico, orina, sangre, saliva, hígado, bilis, cerebro, cabellos, uñas y riñones.
3. ¿Cómo buscar? Una vez resueltos los dos interrogantes anteriores, le compete al analista seleccionar el método apropiado para la determinación.

Hay **Pruebas Generales** aunque no específicos pero si sensibles que pueden detectar gran número de sustancias, de modo que los resultados negativos permitan centrar la atención en unos pocos grupos. Y **Métodos Cuantitativos**, que son más fiables y confirman y cuantifican el tóxico o sus metabolitos.

La interpretación de los resultados: hay que tener en cuenta que el dato numérico es sólo una parte del análisis toxicológico y aunque es una parte esencial, no es la única que ha de considerarse. No debe tomarse en un sentido matemático absoluto, sino que debe interpretarse de acuerdo con el conjunto de datos y circunstancias que acompaña a cada caso en particular.

BIBLIOGRAFÍA

- BÉNICHOU C. Adverse drug reactions: a practical guide to diagnosis and management Chichester: Wiley & Sons, 1995.
- BRYSON PD. Comprehensive review in toxicology. Rockville, An Aspen Publication, 1989.
- CASTILLA CASTELLANO J. V. Comas tóxicos. En Gisbent Calabuig J. A. en Medicina legal y Toxicología. 5ª ed. 1998 pag. 629-633.
- CORMELLA CONBELLA J. Introducción a la toxicología en Marruecos L; en Toxicología clínica. 1993; pag. 3-9.
- CÓRDOBA PALACIO DARÍO. Intoxicaciones en pediatría. En Toxicología. 4ª ed. Manual Moderno 2000. pag. 757 - 763.
- CUJAR, Ma.; VALENCIA, M. L. Intoxicaciones atendidas en el Hospital Infantil 1981-1987 - Medellín comunicación personal.
- D.P. FOSTER, C.E.B. FROST. Medical self-poisoning and prescription frequency. Acta Psychiatr Scand 1985; 71:567-574.
- DUFFUS JH, WORTH GJ. Fundamental toxicology for chemists. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 1996.
- GISBENT CALABUING. J. A. Medicina legal y toxicología. 5 edición 1998. Barcelona, España.
- GOSSEL TA, BRICKER JD. Principles of clinical toxicology. New York, Raven Press, 1990.
- GUERRERO SALCEDO AGUSTÍN, Síndromes Tóxicos en Toxicología. Córdoba Palacio D. 4 Ed. Manual Moderno 2000. pag. 91-97.
- JERRY, G. JONES. Preventing poisoning accidents in J. Children. Clinical Pediatrics. 8 484, 1989.
- HABBAD LM, WINCHESTER JF. Clinical Management of poisoning and drug overdose Philadelphia, WB Saunders Company, 1990.
- HAGGRTY, R. Aspectos generales de envenenamientos en niños. Clínica Pediátrica de N.A. 1990.
- KLAASEN, C.D., AMDUR, M.O. Y DOULL, J. Cassarett and Doull's Toxicology, 3ª ed. Macmillan, New York. 1986.
- MARRUECOS L; NOGUE S.; HOLLA J. Toxicología clínica. Editorial Spinger – Verlag Ibérica, S.A. Barcelona, 1993.
- MOFFAT A. C, JACKSON, M.S. MOSS, M, S. Y WIDDOP, B: Clarke, Isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material 2a ed. Pharmaceutical press, London, 1986.
- MONTEIS CALAT J. Epidemiología de la Intoxicación aguda. En Marruecos L; en Toxicología clínica 1993; pag. 9 y 16.
- OLSON KR, PENTEL PR, KELLY MT. Physical assessment and differential diagnosis of the poisoned patient. Med Toxicology 1987; 2:52-81.
- REPETTO M. Toxicología fundamental. 3ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 1997.
- REPETTO M. Toxicología avanzada. Madrid: Díaz de Santos, 1995.
- ROBINSON A.E. What is identification? Med. Sci. Law, 11, 128-130, 1989.
- SCHARDEIN JL. Chemical induced birth defects. 3ª. ed. New York: Marcel Dekker, 2000.
- TIMBRELL J. Principles of biochemical toxicology. 3ª. ed. London: Taylor & Francis, 2000.
- VALENZUELA, R. H. PICAZO, E. Intoxicaciones en Pediatría. Manual de Pediatría. Interamericana, México, 1970.
- VILLANUEVA CAÑADA ENRIQUE. Introducción a la Toxicología. En Gisbent Calabuig J.A. En Medicina legal y Toxicología. 5ª ed. 1998. pag. 597-599; 686-718.

Bioética y toxicología

Ramón Córdoba Palacio

INTRODUCCIÓN

El acelerado progreso de los conocimientos en las áreas de la física y de la química, que ha permitido al hombre apoderarse de las sustancias activas producidas naturalmente por los animales, por las plantas, o extraídas de los minerales, además de las nuevas creadas por su ingenio y que hacen factible la intervención, directa o indirectamente, en procesos relacionados ineludiblemente con el desarrollo pleno del ser humano, de su salud y aún de su supervivencia –abonos, alimentos, plaguicidas, insecticidas, etc.–, ha ampliado inmensamente la responsabilidad ética en relación con todas las aplicaciones al respecto y exige permanente reflexión y énfasis en los valores que se ponen en juego en dichas actividades.

En cualesquiera de las decisiones que haya que tomar, en uno u otro sentido, sobre la aplicación de esos conocimientos físico-químicos, entran en juego diferentes ciencias y, a veces, poderosos intereses de índole muy diversa, lo que obliga a fijar conceptos muy claros sobre los valores humanos que pueden ser afectados positiva o negativamente, a una profunda reflexión sobre ellos como lo expresamos antes, a una permanente capacidad para escuchar y evaluar honestamente los aportes que surgen en cada una de las áreas del saber comprometidas en la decisión. Con esas características en su finalidad y en su desarrollo, con esas cualidades en su modo de análisis apareció la Bioética, concepto creado por Rensselaer van Potter en 1971 y que él mismo explica así en su libro *Bioethics: Bridge to Future*, en el cual aparece el vocablo por primera vez: *“Puede definirse como el estudio sistemático de la conducta humana en el área de las ciencias humanas y de la atención sanitaria, en cuanto se examina la conducta a la luz de los valores y principios morales”*.

Desde entonces son muchas las definiciones que se han dado de la bioética. Recogemos algunas que aclaren su meta y su metodología. Abel afirma: *“Es el estudio interdisciplinar de los problemas suscitados por el progreso*

biológico y médico, tanto a nivel micro-social como al nivel de la sociedad global, y sus repercusiones sobre la sociedad y su sistema de valores, hoy y mañana”. David Roy enseña: *“La bioética es el estudio interdisciplinar del conjunto de condiciones que exige una gestión responsable de la vida humana (o de la persona humana) en el marco de rápidos y complejos progresos del saber y de las tecnologías biomédicas”*. Guy Durán propone dos definiciones, así: *“La bioética es la búsqueda ética aplicada a las cuestiones planteadas por el progreso biomédico y La bioética es la búsqueda de soluciones a conflictos de valores en el mundo de la intervención biomédica”*. Por último, Jean-François Malherbe expresa: *“La bioética es el estudio de las normas que deben regir nuestra acción en el terreno de la intervención técnica del hombre sobre su propia vida”*, definición de significativa profundidad y claridad.

Javier Gafo escribe: *“El término bioética es un neologismo que responde, sin embargo, a una realidad muy antigua”*. Real e históricamente surge de la ética o moral médica, disciplina tan antigua como la medicina misma, es decir, como el hombre mismo y las inquietudes que le planteaban la vida, la muerte, la salud y la enfermedad. Pero su campo de estudio se amplía con los progresos de las ciencias y de la técnica –la tecnociencia, como se la denomina hoy– y las aplicaciones de las mismas en lo que atañe al hombre, a su vida, a su dignidad, y exige, por lo tanto, la participación de representantes de múltiples áreas del conocimiento cuyos aportes permitan encontrar la solución más adecuada a la luz de los valores humanos permanentes y universales, como se dijo antes.

Surge una pregunta: ¿No son las ciencias y la técnica independientes, libres de juicios éticos o morales? ¿No tienen ellas en sí mismas su propia dinámica, y su actividad no está limitada solamente por sus propias reglas y deficiencias? Cualquier actividad humana, y las ciencias y la técnica lo son, tiene que estar sometida al juicio ético pues de otra forma las creaciones del hombre –como lo son, repetimos, las ciencias y la técnica–, convertirían a su

creador, al hombre, en objeto a su servicio en vez de estar ellas al servicio del hombre. No existe ningún otro valor que justifique reducir el hombre a “objeto”. Ni siquiera el valor de la ciencia: “porque la ciencia no es valor más alto al que todos los otros órdenes de valores “o en su mismo orden de valor, todos los valores particulares– están sometidos” ...El hombre es y debe ser tratado siempre como un “fin” nunca como un “medio”. El hombre es una realidad “absoluta” y no “relativa”, afirman Vidal y Santidrián, y sería convertirlo en “objeto” cuando los dictados de las ciencias –el cientificismo– y las posibilidades de la técnica –el tecnificismo, si se me acepta el vocablo– sean los únicos principios que orientan la actividad humana, en cualesquiera de las posibilidades de su quehacer. El hombre, el acrecentamiento de su óptimo desarrollo pleno humano, el sumo respeto por su dignidad de persona, su libertad, su bienestar total individual, social, orgánico, emocional, mental y cultural, son los únicos elementos que justifican la existencia y el progreso de las ciencias y de la técnica. Ninguna de éstas, como creaciones y como “actos” humanos, pueden estar exentos del juicio ético, de ser evaluados a la luz del “Bien” y del “Mal” como valores éticos, así lo proclamen tendencias positivistas de la “tecnociencia”, pues, además de invertir el orden lógico, se constituirían en verdaderas amenazas para el hombre mismo y para su integridad.

RELACIÓN MÉDICO PACIENTE

Es en el desarrollo del acto médico cuando se pone a prueba la vocación del profesional de la medicina, la calidad moral de su actuar, el sentido que inspira su quehacer, pues lo que nos hace verdaderamente médicos no son los conocimientos académicos, que son no obstante indispensables, sino la voluntaria decisión de prestar ayuda en el campo de la salud a quien requiera de dicha ayuda y siempre con la firme intención de hacer el bien, de “favorecer o no perjudicar”, lo que enseña el Corpus Hippocraticum desde los orígenes de la medicina “científica o técnica” y que ha orientado siempre el ejercicio de toda actividad que merezca el nombre de “actividad médica”, tanto precientífica como hipocrática. Si este principio fundamental se olvida o se desdibuja, dejamos de ser médicos para convertirnos en verdugos.

Vimos antes que la persona humana no puede ser considerada como un “medio” sino siempre como un “fin en sí misma”. Su dignidad no permite posponerla a ningún otro interés, ni científico, ni económico, ni de prestigio, pues la convertimos en simple “objeto” de mezquinos propósitos y, obviamente, transformamos la profesión médica en profesión de mercaderes de la existencia del ser humano, de su salud, de su óptimo desarrollo como persona humana, poseedora de valores absolutos por su condición de persona.

Los dos principios anteriormente expuestos, vale decir el de honestidad y el de bondad son, con la buena preparación académica –que podríamos incluir en el principio de honestidad–, fuente de la amistad médica que surge en el momento del encuentro personal del paciente y del médico y, no pocas veces y por diferentes circunstancias, desde antes. Esa amistad implica una mutua confianza, que puede acrecentarse, menoscabarse o destruirse totalmente en el transcurso de los otros “momentos” o elementos que constituyen el acto médico. La confianza, la amistad médica –con sus características especiales que no es del caso exponer aquí– es un elemento indispensable en el mejor cumplimiento del acto médico. Esa confianza ayuda, impulsa podríamos decir, al paciente a entregar al médico toda su intimidad, toda su forma de existir, y contribuye así al buen diagnóstico y, además, lo lleva a colaborar activamente en la terapéutica, en “ese nuevo *bios*” que le traza **su médico**, la persona que él erigió como responsable solidario, solidario pleno, *in solidum*, de la perfección de su existencia, de la posibilidad de llevar a perfección su vida, según las circunstancias, a veces inmodificables, en las cuales transcurre ésta. Sin esta confianza mutua no es posible el ejercicio de la medicina, cualquiera sea la modalidad de su ejercicio.

PRINCIPIO DE BENEFICENCIA Y PRINCIPIO DE AUTONOMÍA

Pero, frecuentemente, en pacientes que deben ser atendidos por problemas toxicológicos, como en otros casos de urgencia, el acto médico no se instituye como se lo describe idealmente; no obstante, en todos ellos podemos encontrar y evaluar cada uno de los “momentos” que, según Pedro Laín Entralgo, estructuran el acto médico, con variaciones en su presentación pero que no deforman su dinámica.

Cuando el paciente, por su situación, no elige al médico ni puede confiarle directamente el cuidado de su existencia, ¿falta la “amistad médica”, está eximido el médico de hacerse verdaderamente responsable de la solidaridad plena, *in solidum*, que lo vincula a la posibilidad de que la existencia del enfermo, se desarrolle óptimamente? El citado Laín Entralgo, al reflexionar sobre el aspecto ético en relación con esta circunstancia del quehacer médico, dice: “la ayuda ocasional y no solicitada al enfermo”, destaca tres situaciones: “1. Aceptación personal de la tendencia a la ayuda al semejante menesteroso y enfermo”, es decir, el optar por cumplir con el deber de ayudar a quien lo necesita como médico, frente al natural y simultáneo sentimiento de repulsión, de huida, conculcando conscientemente su deber profesional. “2. Decisión de ayudar técnicamente al enfermo y conversión de la voluntad de ayuda en proyecto de acción; aceptada la opción de ayuda, el médico puede prestarla en forma

genéricamente humana o asumir, como profesional, si quiera sea inicial y provisionalment", la asistencia técnica y humana del enfermo, lo cual imprime a su conducta un carácter esencialmente ético". "3. Ejecución más o menos cuidadosa y diligente de los actos en que el proyecto de acción cobra realidad concreta". Laín afirma: "Caben, en efecto, una atención mayor o menor en el ejercicio del diagnóstico, una diligencia mayor o menor en la práctica del tratamiento y una mayor o menor adecuación de la conducta a las normas que socialmente la regulan"; una vez más la opción entraña una decisión ética.

La "amistad médica" surge aquí, primordialmente, de la vocación del médico de ayudar a quien necesite de su profesión y se acrecienta en la medida en que su labor de tal se ajuste a los principios éticos más exigentes de su misión. Posteriormente puede afianzarse o deteriorarse en el contacto con los familiares, con las "terceras personas", que tengan legal y verdaderamente idoneidad para decidir y colaborar con la suerte del paciente. Es muy importante que el médico analice y valore los posibles "intereses" que puedan inspirar las determinaciones de dichas "terceras personas" y con una honestidad a toda prueba se convierta en defensor imparcial del paciente y, en no pocas veces, de éstas, las "terceras personas", cuando sus decisiones estén equivocadas por ignorancia o por causas menos confesables. De la colaboración adecuada de estas "terceras personas" dependerá en buena parte el correcto diagnóstico y por lo tanto el buen éxito del tratamiento.

El Decreto número 1.172 de 1989, que reglamenta parcialmente el Título IX de la Ley 09 de 1979, en cuanto a la obtención, preservación, almacenamiento, etc. de órganos o componentes anatómicos y los procedimientos para trasplantes de los mismos en seres humanos, establece, en el artículo 19, un orden que debe tenerse en cuenta "cuando quiera que deba expresarse el consentimiento bien sea como deudo de una persona fallecida o en otra condición" y que, a mi juicio, debe ser seguido por el médico cuando el consentimiento informado del paciente no pueda obtenerse o se considere que no es una decisión verdaderamente idónea, dadas las circunstancias de su salud. El orden establecido es:

1. El cónyuge no divorciado o separado de cuerpos;
2. Los hijos legítimos o naturales, mayores de edad;
3. Los padres legítimos o naturales;
4. Los hermanos legítimos o naturales, mayores de edad;
5. Los abuelos y nietos;
6. Los parientes consanguíneos en la línea colateral hasta el tercer grado;
7. Los parientes afines hasta el segundo grado".

Y agrega: "Los padres adoptantes y los hijos adoptivos ocuparán dentro del orden señalado en este artículo, el lugar que corresponde a los padres e hijos por naturaleza.

Cuando quiera que a personas ubicadas dentro del mismo numeral de este artículo, corresponda expresar su consentimiento, en ausencia de otras con mayor derecho dentro del orden allí señalado, y manifiesten voluntad encontrada, prevalecerá la de la mayoría. En caso de empate, se entenderá negado el consentimiento".

Y, en estas situaciones, ¿además del principio fundamental de "favorecer o no perjudicar", cuáles otros deben orientar la labor del médico? En el momento actual se hace mucho hincapié sobre el principio de autonomía frente al "tradicional" de beneficencia. Y digo tradicional, resaltando la palabra con comillas, porque considero que un análisis cuidadoso y profundo del llamado "Juramento hipocrático", nos obliga a aceptar que la dignidad del paciente y el respeto a la misma han inspirado desde siempre el *ethos* (*Etos*) de la medicina técnica, científica o hipocrática, pese a las desviaciones en que han incurrido, en uno u otro momento histórico, parte de sus seguidores.

Ambos modelos, el de beneficencia y el de autonomía, comparten el concepto de que "el fin de la medicina es fomentar los mejores intereses del paciente", pero para el primero, el de beneficencia o paternalismo fuerte, éstos "se entienden desde el punto de vista de la medicina" como disciplina académica, para el segundo, el de autonomía, se entienden "tal y como vienen determinados por las decisiones autónomas" de cada persona. Aparentemente entre una y otra posición existe una franca oposición, pero cuando se estudian profundamente se encuentran puntos de convergencia que favorecen siempre, en primer lugar, al paciente y, en consecuencia, al médico al aclararle la conducta adecuada. Sin embargo, si uno u otro se aplican ciegamente, en forma plena, extrema, presentan serios reparos porque se puede caer en el "cientificismo" o en el "tecnificismo" –si se acepta el vocablo–, o tomar como decisiones autónomas las que verdaderamente no lo son.

¿Qué elementos permiten al médico evaluar si la decisión del paciente es verdaderamente autónoma? Para merecer este calificativo la decisión debe asumirse con pleno conocimiento, con plena comprensión y con juicio independiente, sin ninguna coacción, y respetando los derechos de terceros y los principios de la justicia. Además, debe analizarse a la luz de la "integridad de la persona", es decir, de los valores que han inspirado la existencia toda, la historia del propio existir de la persona en cuestión. Sólo así podemos evaluar y respetar la integridad del pensamiento y de la decisión del paciente. Pellegrino lo expresa con meridiana claridad: "Por último –afirma–, si consideramos la autonomía como algo que deriva de la integridad de la persona y no como un principio ético aislado, el presunto conflicto entre autonomía y beneficencia desaparecería. ...El principio de respeto a la integridad puede subsanar, y de hecho lo hace, algunas de las deficiencias del principio de autonomía. ...Para poder respetar verdaderamente la integridad de otra persona, debemos esforzarnos también por impartir integridad a

su decisión, la entereza que coloca esa decisión dentro de la historia y los antecedentes de la vida del paciente. Una decisión particular nunca puede mantenerse aislada de la historia de la vida del paciente, el drama que ha vivido y que vive y de la idea que tiene de sí mismo, su familia y la comunidad en relación con la decisión en cuestión. En la decisión final se debe tener en cuenta por qué, cómo y cuáles de las recomendaciones del médico acepta o rechaza el paciente, para que esa elección tenga integridad en sí misma y sea el acto o la decisión de una persona entera y completa”.

Como el derecho a la autonomía ha recibido tanta difusión, y aun algunas determinaciones legales recientes se apoyan en el “libre desarrollo de la personalidad” sin tener en cuenta los males que puedan acarrear así a personas sin una bien fundada autonomía, vale la pena detenernos en algunas observaciones de Pellegrino al respecto: “Sin embargo –escribe–, el concepto de autonomía tiene de por sí ciertas limitaciones que pueden impedir la expresión plena del respeto a las personas que la autonomía debe fomentar. ...Por un lado, la autonomía ha llegado a tener una acentuada cualidad legalista, centrada con demasiada frecuencia en las leyes generales relativas a la invasión de la intimidad, el asalto, la agresión y los agravios. Esas concepciones tienden al minimalismo moral, es decir al cumplimiento exclusivo de lo específicamente prescrito”. Quizás de mayor significación en el ejercicio de la misión médica son las siguientes opiniones del mismo autor: “Por otro lado, la gran importancia dada a la autodeterminación también minimiza las obligaciones del médico respecto a la beneficencia y a la renuncia al propio interés. Algunos llegan a considerar la beneficencia como algo opuesto a la autonomía, una falsa dicotomía que se tratará un poco más adelante. La autonomía, cuando se considera un derecho legal o incluso moral, puede restringir mucho la gama de decisiones discrecionales, aquellas opciones imprevistas que un médico puede verse obligado a elegir ante una determinada situación clínica. De ordinario, el médico se sentiría libre para obrar, según su propio criterio, en beneficio del paciente. ...Cuando los pacientes no pueden especificar todo con anticipación, el médico puede pasar más tiempo tratando de determinar lo que el paciente desea que lo que más le conviene”. Más adelante agrega: “Por último, el interés predominante en la autonomía genera un culto de privativismo moral, atomismo e individualismo insensible al hecho de que los seres humanos son miembros de una comunidad moral. Cuando la autonomía se convierte en algo absoluto, cada persona llega a ser un átomo moral que determina sus derechos independientemente e incluso contra las exigencias de la entidad social a la que pertenece”.

En el diario quehacer del médico no siempre es fácil juzgar la autenticidad de la decisión del paciente y, por consiguiente, si ésta fue o no asumida con plena autonomía. Cuando las condiciones que debe llenar la

determinación de la persona para aceptarla como autónoma no se cumplen o se cumplen sólo parcialmente, “la autonomía o autogobierno está debilitado y, quizá destruido”, afirman Beauchamp y McCaullough. Y esto se presenta en un buen número de enfermos bien por el nivel de conocimiento, por el grado de maduración humana alcanzado, por presiones externas o internas no claramente dilucidadas. En estos casos puede, debe en mi concepto, aplicarse la modalidad llamada por los autores sajones, especialmente estadounidenses, “paternalismo débil” en contraposición al “paternalismo fuerte” o extremo, o simplemente “paternalismo” médico.

¿Qué diferencia uno y otro de estos paternalismos? El paternalismo fuerte se configura cuando alguien limita intencionadamente la autonomía de otro y “cuando la persona que limita la autonomía apela exclusivamente a motivos de beneficencia hacia la persona cuya autonomía está limitada”. “La esencia del paternalismo, por lo tanto, es dejar de lado el principio de respeto a la autonomía apoyándose en el principio de beneficencia. ...El *paternalismo fuerte* apela al derecho de no tener en cuenta o prevenir tanto los actos autónomos como los no autónomos de las personas, aunque dichos actos sólo afecten significativamente a las mismas personas”. El médico se constituye así en único determinante y ejecutor de lo que él considera lo correcto, desde su punto de vista, convirtiendo al paciente en objeto pasivo de dichas determinaciones.

En cambio, en el *paternalismo débil*, realmente “no existe ninguna autonomía destacable que pueda ser restringida, pues la decisión o acción del paciente con que se interfiere no pertenece al paciente: no es fundamentalmente autónoma. El paternalismo débil no puede limitar la autonomía si ésta no existe o está ya considerablemente limitada”, opinan Beauchamp y McCollough. Este modelo de atención médica y estos autores presuponen “que, en muchos casos, el médico tiene mayor capacidad para determinar cuales son los mejores intereses del paciente: puede limitarse la autonomía del paciente con el fin de protegerle de consecuencias cuyo significado completo él no podría apreciar. ...es la postura que mantiene que en los casos en que la capacidad de una persona para tomar decisiones autónomas se encuentre básicamente disminuida respecto a la decisión médica en cuestión, está justificado dejar del lado las elecciones y deseos expresados por el paciente. ...Todas las teorías éticas mantienen que sería injustificable permitir que la gente muriese o sufriese lesiones graves como consecuencia de decisiones que no son autónomas o cuya autonomía es discutible”. Lo anterior crea para el médico una ineludible obligación ética de ser orientador honesto con cada uno de sus pacientes, informándolos con objetividad, con respeto por su dignidad, su grado de madurez y su capacidad de comprensión mental. Diego Gracia escribe al respecto: “Porque cuando el médico, sin renunciar a su papel de

monarca –¿y cuándo ha renunciado a él?– olvida el más divino de los paradigmas, el del padre, cae en el peor de los procedimientos posibles, el del tirano–.

El médico es, o debe ser, un hombre de bien, un hombre hacedor de la bondad, y su mente y su espíritu, deben estar preparados para asumir su responsabilidad en diferentes circunstancias y situaciones, pero siempre buscando que su acción contribuya al óptimo desarrollo de la persona humana frente a los valores universales y absolutos del bien y del mal, cooperando a la realización de aquél y evitando con toda sus fuerzas éste, y las anteriores reflexiones nos abren horizontes en este sentido.

EL SIGILO MÉDICO

La inmensa mayoría de los pacientes confían al médico que eligieron como guardián de su existencia, o al que les cupo en suerte según el sistema de medicina que impera en su ambiente, su modo de vivir, sus hábitos orgánicos, sus sentimientos y costumbres más íntimos, porque saben y esperan, consciente o inconscientemente, que lo así revelado está totalmente amparado por el sigilo o secreto médico. Esa seguridad, proclamada desde el origen de la medicina hipocrática, y aun desde antes en las medicinas llamadas primitivas, es uno de los fundamentos de la confianza que necesariamente tiene que existir en la relación médico-paciente. Sin la obligación estricta de guardar este sigilo no es posible la confianza entre la persona del paciente y la del médico, y si falta esta confianza no es posible el ejercicio de la medicina: la anamnesis sin duda se falsearía en gran número de consultas, el diagnóstico en consecuencia no sería de fiar y la terapéutica, el pronóstico, etc., carecerían de certeza.

Vale la pena recordar algunos conceptos básicos sobre el sigilo médico. El fundamento del secreto o sigilo médico no es lo vergonzoso o no de la enfermedad sino el derecho y la necesidad de la persona humana de salvaguardar su intimidad, que le permite ser el “yo” y al mismo tiempo el “mí” de la expresión “yo soy mí mismo”, expresión que se refiere a su “intimidad metafísica”, que le permite –según enseña Laín Entralgo–, como condición de toda vivencia y aún anterior a toda vivencia de “mí mismo”, “ser dueño de sí”, poder afirmar y vivir el “yo soy mío”, el ser “*pertinencia propia*”, el ser “*una realidad que me es propia*”. En consecuencia, si se lesiona la intimidad de la persona se menoscaba su libertad y, por lo tanto, su dignidad; se desacredita una profesión que es indispensable en toda agrupación humana y, además, se socavan las relaciones interpersonales y las comunitarias. El respeto al otro como persona, el reconocimiento de su dignidad como valor absoluto, fue lo que inspiró el voto del Juramento hipocrático que aún tiene plena vigencia: “Lo que en el tratamiento, o incluso fuera de él, viere u oyere en rela-

ción con la vida de los hombres, aquello que jamás deba trascender, lo callaré teniéndolo por secreto”.

Hoy en día la práctica de la medicina exige la participación de diferentes personas, médicas unas, no médicas otras, que por razón de su profesión o de su oficio tienen acceso al “secreto”, a lo que el paciente confía al médico sin pensar siquiera que alguien más lo conocerá. Algunos piensan que deja de ser secreto lo que conocen más de dos personas, pero esta creencia popular, que apoya Menéndez en su Tratado de Ética Profesional, carece de fundamento, pues la obligación del secreto se debe, subjetivamente, a conocer algo que no debe revelarse y no es el número de personas que lo conozcan lo que crea o exime del deber ético de callar. Insisto: no es el número de los confidentes lo que constituye el meollo del sigilo, la substancia del secreto, sino lo revelado, como objeto del mismo, y, subjetivamente, el compromiso de no descubrirlo. Así, pues, todo aquel que por razón de su oficio o de su profesión –los llamados “confidentes necesarios”– se entere parcial o totalmente de lo confiado como intimidad al médico, queda éticamente obligado a callar, a salvaguardar esa intimidad que hace parte de la libertad y de la dignidad de otra persona. Violar la intimidad del “otro”, revelar lo que se conoce de su intimidad, es violentar injustamente su persona, atropellar su libertad y su derecho a realizar su existencia, es introducir un elemento perturbador en las relaciones interpersonales en la comunidad en la cual convive y desconocer ofensivamente la dignidad de la persona humana.

No debemos olvidar que no es el médico ni ninguno de los “confidentes necesarios” quien determina qué es lo que constituye la intimidad del paciente, sino que es éste el que eleva a esta categoría cualesquiera de los hechos o actitudes de su existencia, por trivial o insignificante que parezca a otros. Él es el dueño absoluto de esa intimidad y por lo tanto del sigilo que obliga a quien, por razón de su profesión u oficio, conozca de ella, obligación que se fundamenta en el llamado “secreto confiado o cometido” o “secreto fidei comisso”. Mas aún, la prudencia, que debe ser virtud de todo médico y de quienes lleguen a ser “confidentes necesarios” en el ejercicio de su misión, exige que muchas de las cosas que se intuyan o se sepan sobre la vida del paciente deban callarse como secreto natural, es decir, porque su “revelación está prohibida por la propia naturaleza de la cosa que se conoce”, porque traería daño o simple disgusto, injustamente proporcionado al interesado.

La obligación de guardar el secreto médico es de tal importancia para el paciente y para mantener la confianza general en quienes participan en el ejercicio de la medicina, cualquiera sea el nivel de su actuación, que no cesa con la muerte de aquél y que, para algunos tratadistas, ni siquiera él, por carecer generalmente de la suficiente información sobre los perjuicios que en determinadas

circunstancias le acarree la revelación del mismo, puede eximir al médico ni a los “confidentes necesarios” de ese deber. Sin embargo, para la mayoría de los autores el paciente es el único dueño del secreto confiado y es el único que puede dispensar de su guarda. El paciente es el dueño del secreto o sigilo, pero el médico es su principal guardián y tiene obligación ética y legal de evitar, por todos los medios a su alcance, que se divulgue. Esto exige un cuidadoso manejo de la historia clínica, de los resultados de los exámenes paraclínicos, de los informes sobre el estado de salud del enfermo, etc., pero infortunadamente y con mucha frecuencia, se emplean irresponsablemente y se causan con ello, injustamente, perjuicios o disgustos al paciente o a sus familiares.

Pese al significado e importancia del sigilo médico, se presentan circunstancias en las cuales no sólo es permitido sino aconsejable revelarlo, procurando causar al paciente el menor daño y la mínima molestia posible y guardando siempre para con él las consideraciones debidas a su dignidad humana, evitando el escándalo, cumpliendo los deberes de caridad o de filantropía para con él. Las excepciones provienen de exigencias éticas o legales. Las ordenadas por disposiciones legales deben cumplirse siempre que sean justas, pues enseña un viejo adagio: “ley injusta no es ley”. Las excepciones por motivos éticos podemos resumirlas así: en razón del bien común, cuando verdaderamente es bien común y no capricho de los representantes de una comunidad, cuando el silencio conlleva un peligro mayor para dicha comunidad; para evitar un daño grave e irreparable a tercera persona inocente, siempre que sea un daño cierto; por bien del paciente mismo, en circunstancias en las cuales necesite ayuda o su autonomía este limitada y no pueda valerse por sí mismo: niños, ancianos, enfermos mentales, etc.; cuando mantenerlo “constituye un peligro cierto” y verdaderamente grave para el profesional, proporcionalmente más grave que el daño que por su violación se derive para el paciente, peligro no evitable por otros medios; por último, el consentimiento ilustrado del paciente, es decir, la autorización de éste a que su intimidad se revele, total o parcialmente, previo conocimiento de las consecuencias que la divulgación de ella puede acarrearle tanto personal como socialmente –relaciones interpersonales, laborales, comunitarias, etc.–, información que debe suministrarle el médico con lenguaje accesible al paciente, y consentimiento que exige inexcusablemente su dignidad. Es necesario recalcar que el dueño absoluto de este secreto es el paciente, no es el médico ni la sociedad ni el Estado, tampoco ninguna otra institución, por importante o benéfica que sea. Determinadas situaciones exigen aún un mayor cuidado en el manejo de los datos médicos, por ejemplo, cuando impliquen responsabilidades legales para el paciente.

INTENTO DE SUICIDIO

Afirma Vidal: “Son múltiples las formas con que el hombre puede llegar a disponer de su propia vida”. La “cobarde desgana de vivir” tiene múltiples versiones históricas: la exaltación exagerada de un valor (la patria, una operación bélica, etc.), el deseo de disponer libremente de la propia vida (o de “elegir libremente la propia muerte”), la búsqueda más o menos patológica de la muerte como solución a la depresión vital, etc.”. No es nuestro propósito plantearnos el análisis ético del suicidio sino el de la conducta del médico frente a estos pacientes. Hoy en día es más frecuente, al menos en nuestro medio, el usar sustancias tóxicas como medio para “disponer libremente de la propia vida” o “de elegir libremente la propia muerte”, y esta es la razón para reflexionar sobre el tema en este capítulo.

Los principios básicos que deben orientar la conducta del médico y la de sus colaboradores o “confidentes necesarios” no difieren en nada éticamente de los que rigen para otros pacientes atendidos en situaciones de urgencia y que fueron comentados antes: “favorecer o no perjudicar”; respeto sumo por la dignidad de la persona humana, de su existencia y de su integridad; cuando se hayan agotado los medios científicos y técnicos necesarios y disponibles para la atención óptima y honesta del enfermo, medios que el médico debe poner al servicio de éste porque tiene sentido humano hacerlo y porque son proporcionalmente útiles dado su estado biológico (los cuidados debidos, necesarios y con sentido, de que habla Masiá), aceptar que no está en sus manos infundir vida con sentido humano más allá de unos límites, pero que tampoco puede trocar su tarea por la del verdugo, que más allá de su labor técnica o científica su profesión tiene fundamentalmente un motivo humanitario que no le permite, éticamente, abandonar al paciente desahuciado y que le exige brindarle su afecto, su apoyo, su orientación. La misión del médico, enseña Laín Entralgo, es “Curar con frecuencia; aliviar siempre; consolar aliviando no pocas veces; consolar acompañando, en todo caso” y un poco más adelante agrega: “como en la época de Bérard y Gluber –más aún, como siempre–, allá donde no puede llegar la técnica debe llegar la misericordia”. En otras palabras, para el médico, a la luz de la ética axiológica, no son permitidas ni la eutanasia ni la distanasia, sólo la ortotanasia.

Pero, en el intento de suicidio, ¿no debe respetarse la autonomía del paciente y dejarlo morir o ayudarlo a morir? La mayoría de los autores reconocen que a la decisión de autoeliminarse como gesto para “elegir libremente la propia muerte”, para “disponer libremente de la propia vida”, o como “solución a la depresión vital”, se llega precisamente en estados de depresión, de angustia existencial que cierra todo camino al paciente y, por lo tanto, queda la duda, bien fundada, de si su decisión es verdaderamente autónoma o si se asumió bajo presiones

que obnubilaron su capacidad de raciocinio y su libertad de opción. Por esta razón es obligación ética del médico aplicar todos los recursos a su alcance, su capacidad académica y su interés humano en ayudar a recuperar la salud del paciente cuyo futuro se le confía. El principio del paternalismo débil, al cual hicimos alusión antes, tiene en estas situaciones plena aplicación.

No obstante los cambios culturales en relación con el suicidio, lo cierto es que aún tiene una connotación social negativa, de rechazo, que involucra al enfermo, a los familiares y a las “terceras personas”, lo que acrecienta su angustia, les plantea elementos de culpabilidad, interrogantes graves sobre el futuro, etc., y que necesitan atención, manifestación franca y sostenida de comprensión, de afecto, de orientación, de apoyo de parte del profesional médico que esté más cerca de ellos en estas situaciones, generalmente el mismo que atiende al paciente, situaciones que crean zozobra y angustia. Muchas veces este aspecto de la misión humanitaria del verdadero médico es olvidado o dejado de lado por las exigencias científicas o técnicas que requiere el paciente mismo, pero es necesario hacer hincapié sobre su importancia y su valor ético.

BIOÉTICA Y ECOLOGÍA

En las páginas anteriores nos hemos detenido especialmente en los aspectos éticos de la toxicología en relación con la persona humana, pero es necesario insistir y ampliar el concepto de responsabilidad, no sólo frente al ser humano que tenemos cerca, quien comparte con nosotros el momento cronológico e histórico, sino proyectar nuestra responsabilidad a los seres humanos, a las personas que poblarán la tierra años, e inclusive siglos más adelante y que exigen de nosotros heredar un mundo donde la vida permanezca, donde pueda desarrollarse a plenitud.

El vertiginoso desarrollo de las ciencias y de la técnica en general, de la tecnociencia, no implica siempre un verdadero progreso en el sentido pleno humano, es decir, en el sentido de mayor respeto por la vida y por la dignidad de cada una y de todas las personas humanas, de la búsqueda y realización del bien total de cada una de ellas, ya que con mucha frecuencia la aplicación de estos conocimientos trae aparejadas, directa o indirectamente, amenazas graves incluso para la supervivencia de la especie sobre la tierra, amenazas que gravitan especialmente sobre las regiones donde habitan poblaciones con menos posibilidades económicas y técnicas que les permitan defender sus recursos naturales y sus derechos humanos –explotación de recursos no renovables, deforestación, depósitos de “desechos atómicos”, contaminación de fuentes de agua, etc.–. Otras veces la amenaza es universal y con pocas o ninguna respuesta por parte de los países industrializados que son los mayores responsables del peligro que se cierne sobre la humanidad en

general –pérdida de la biodiversidad, riesgos de cambios climáticos, alteraciones de la capa de ozono, etc.–. “[...] La naturaleza no es una esclava generosa ni una severa madrastra: la naturaleza es fuente de recursos y, a la vez, fuente de significado para el ser humano. El ser humano, por su parte, no es dueño ni miembro insignificante de la naturaleza, sino su administrador y custodio”, enseña Bellver Capella.

Pero desde la bioética no son cuestionables y condenables solamente estos peligros que podemos calificar de catastróficos, sino toda destrucción de seres vivos llevada a cabo con mentalidad utilitarista e individualista que desconozca la obligación de conservar el equilibrio de la naturaleza para las generaciones venideras a corto y a largo plazo. Toda destrucción de seres vivos –animales, vegetales, etc.–, toda alteración de un ecosistema puede significar una mengua para la plena realización de la vida humana, pues ésta no alcanza su plenitud sin la ayuda y colaboración de las que destruimos, razón por la cual es necesario tomar conciencia de nuestra responsabilidad frente a la naturaleza. Es el sentido profundo de la enseñanza de Albert Schweitzer: “Bueno es conservar la vida, hacer prosperar o fomentar la vida, llevar la vida capaz de perfeccionarse a su más alto valor [...] Malo es: destruir la vida, dañar la vida, inhibir la vida capaz de perfección”.

Esta deshumanización en el campo de la tecnociencia fue uno de los motivos que indujeron a Rensselaer van Potter a crear la Bioética con las características que enunciamos al principio del capítulo, y que amplía su interés y su estudio a todo lo que exalta o amenaza la vida en general y la del hombre en particular, pues, como lo vimos antes, el progreso de ésta exige su conservación y desarrollo en toda sus expresiones. El auge cultural de la bioética y la inquietud por las amenazas creadas por el mal uso y el abuso de los recursos de la naturaleza, nos permite observar hoy el inusitado despliegue de campañas ecológicas inclusive con carácter de partidos políticos. Sin embargo, es necesario tener presente que no todo lo que se afirma o se niega en nombre de la bioética y de la ecología tiene sentido, ya que con demasiada frecuencia carece de fundamento y sólo es palabrería vana o frases a favor de ideologías poco humanas. Bien lo afirma Bellver Capella: “Pero cuando todo el mundo se cubre con la capa de la ecología y casi cualquier reclamación social se puede hacer en nombre de la misma, quiere decir que la ecología significa cosas tan distintas, e incluso contradictorias entre sí, que apenas significa nada”.

Las posibles soluciones a la problemática esbozada se reúnen, según el citado Bellver Capella, en diferentes ecofilosofías así:

Ecofilosofías tecnocráticas, que proclaman la prioridad del desarrollo tecnológico sin “[...] límite alguno en la manipulación de la naturaleza. Están influidas profundamente por concepciones individualistas y utilitaristas,

que niegan “[...] que la naturaleza contenga un significado orientador de la conducta humana”. Predominan en los países desarrollados, especialmente en los anglosajones. Son la quintaesencia del cientificismo y del “tecnificismo”. Sólo reconocen, como lo enseñan Peter Singer y H. Tristram Engelhardt Jr., valor al ser humano autónomo y con capacidad de conocer; y niegan, por principio, el valor incondicional de todo ser que pertenezca a la especie humana, a toda persona humana. Son inhumanas y rechazables antropológica y éticamente.

Ecofilosofías biológicas, que, en general, divinizan la naturaleza como Madre Tierra o Gaia, hacen de las leyes de ésta las leyes morales que debe obedecer el hombre, y niegan el valor primordial del ser humano. Para sus seguidores, el antropocentrismo y la tecnología son la causa de los males ecológicos y, en consecuencia, debe imponerse el ecocentrismo, reducir el crecimiento de la población humana hasta alcanzar un nuevo equilibrio con las demás especies. Su proyecto se dirige especialmente a los países menos desarrollados imponiéndoles la limitación de la población y del progreso tecnológico. Igual que las ecofilosofías tecnocráticas, las biológicas tienen conceptos inhumanos y condenables éticamente.

Ecofilosofías personalistas, que se fundamentan en el reconocimiento de la prioridad del ser humano, de la

dignidad incondicional de todo ser humano sin distinción de sexo, raza, condición social, económica y cultural y, por ende, del derecho a satisfacer sus necesidades básicas con los recursos que la naturaleza le ofrece. Este derecho, como todo derecho, exige deberes; y para el hombre, estructuralmente ser inteligente, racional y social, creó al respecto la obligación de cuidar de esos recursos —de la naturaleza en general—, para él y para los que heredarán ese hogar, la tierra, años y siglos más adelante para que ellos también puedan realizarse como tales hombres en su momento histórico. Esas necesidades básicas “son tanto materiales —alimento, vestido, habitación— como espirituales —apertura a la trascendencia, deleite estético y lúdico—.”

El hombre, como “ser-en-el-mundo” tiene la necesidad de usufructuar los recursos que le brinda la naturaleza para poder sobrevivir y realizar su proyecto de vida, pero como bien lo indica el sentido del verbo usufructuar, “con la obligación de conservarlos”, no de agotarlos o destruirlos, con sentido individualista y utilitarista. Por nuestra condición estructural de seres inteligentes, racionales, sociales, libres y responsables adquirimos el deber ético de no hacer mal uso de dichos recursos que también pertenecen a las generaciones venideras a corto y a muy largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- ASHLEY, B. M. and O'ROURKE, K. D. Health Care Ethics. A Theological Analysis. St. Louis, MO. The Catholic Health Association of United States. 1982. pp. 71, 74, 75.
- BELLVER CAPELLA, V. Bioética y ecología. En Tomás Garrido, G. M. (Coord.) Manual de Bioética. Barcelona. Ariel. 2001. pp. 279 –294.
- CÓRDOBA PALACIO, R. El médico frente a la vida y frente a la muerte. Anales de la Academia de Medicina de Medellín. 2, 2: 66 – 72. Junio de 1989.
- _____. El secreto profesional médico. Bioética fundamental I. Medellín Universidad Pontificia Bolivariana. Primera reimpresión. 2000. pp. 141 – 170.
- _____. Los fundamentos de la relación médico paciente. Bioética fundamental II. Medellín, Universidad Pontificia Bolivariana. Primera reimpresión. 2001. pp. 29 –56.
- DURAND, G. La Bioética. Bilbao. Desclée de Brouwer. 1.992.
- GAFO, J. Bioética teológica. Madrid. Comillas. 2003. pp. 481 – 510.
- MALHERBE, J-F. Hacia una ética de la Medicina. Santafé de Bogotá. San Pablo. 1993.
- MASIÁ, J. ¿Eutanasia o buena muerte? Cuestiones éticas más allá y más acá de la muerte. En Gafo, Javier. Editor. La eutanasia y el arte de morir. Dilemas éticos de la Medicina actual 4. Madrid. Universidad Pontificia. Comillas. 1990. pp. 125 - 145.
- LAÍN ENTRALGO, P. Antropología médica para clínicos. Barcelona. Salvat. 1984.
- LÓPEZ AZPITARTE, E. Ética y vida. Desafíos actuales. Segunda edición. Madrid. Paulinas. 1990.
- PELLEGRINO, E. D. La relación entre autonomía y la integridad en la ética médica. En Bol Of Sanit Panam 108 (5-6): 379 - 389. 1990.
- VIDAL, M. Moral de actitudes. Tomo segundo. Primera parte. Moral de la persona y Bioética teológica. Octava edición. Madrid. PS Editorial. 1991.

Diagnóstico de muerte cerebral en intoxicados

Carlos Santiago Uribe Uribe

INTRODUCCIÓN

Es necesario precisar qué se entiende en la actualidad por **muerte cerebral**. Se define como **la pérdida irreversible de la función clínica del cerebro, incluyendo el tallo cerebral**.

El diagnóstico de muerte cerebral hoy en día es tan importante como cualquier otro diagnóstico clínico debido a varias razones:

a. El tratamiento en unidades de cuidados intensivos es costoso. b. El trasplante de órganos ha aumentado en forma considerable y la necesidad de conseguir donantes con órganos sanos constituye una realidad. c. Los criterios claros de muerte cerebral ayudan al clínico a reconocer a aquellos pacientes que se encuentran en coma severo y aún no cumplen las condiciones necesarias para declararlos en muerte cerebral y por los cuales vale la pena seguir luchando y hacer cualquier esfuerzo para salvarlos y lograr que se recuperen sin secuela alguna, tal como ocurre con los pacientes intoxicados con depresores del sistema nervioso central, causas metabólicas o endocrinas e hipotermia primaria en los cuales no se pueden aplicar los criterios clínicos de muerte cerebral.

HISTORIA

En el año 1960 los franceses empezaron a hablar del **"coma dépassé"** o irreversible en el cual se sostenían las funciones cardíacas y respiratorias artificialmente y tenían un electroencefalograma (EEG) plano, sin actividad eléctrica cerebral. En 1968 un comité de la Universidad de Harvard presentó por primera vez los criterios de muerte cerebral a saber: a. Coma profundo. b. Ausencia total de reflejos. c. Silencio eléctrico cerebral en el EEG por 24 horas. Esto contradecía los criterios clásicos de muerte de

Bichat (1771-1802), o sea detención funcional del sistema nervioso, respiratorio y temperatura corporal.

Fue el Papa Pío XII el primer líder religioso en el mundo que reconoció que en ciertos casos especiales no era necesario emplear medios extraordinarios para sostener la vida del paciente. En 1971 Mohandas y Chou hicieron énfasis en que los criterios de muerte cerebral debían ser aplicados en aquellos casos en los cuales había verdadera certeza diagnóstica de un daño estructural cerebral, tales como un trauma, infección, enfermedad cerebro-vascular aguda o tumor.

En 1971 el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos de Norte América (NIH) presentó un estudio cooperativo para examinar los criterios de muerte cerebral y concluyó, después de estudiar 503 pacientes en coma con los requisitos previos, que los criterios necesarios consistían en **ausencia total de respuesta cerebral, pupilas dilatadas, ausencia de reflejos óculo-encefálicos y silencio eléctrico cerebral en el EEG por un período mínimo de seis horas de observación**. En 1976, los colegios médicos británicos aprobaron los criterios de muerte cerebral, los cuales incluían ciertos prerrequisitos indispensables para el diagnóstico: 1. Se deben excluir, como causa del coma, la ingestión de drogas depresoras del sistema nervioso central, causas metabólicas, endocrinas e hipotermia primaria. 2. El paciente se debe mantener con respirador y debe excluirse la posibilidad de relajantes musculares como causa de la apnea. 3. No debe existir ninguna duda de que la condición del paciente se deba a un daño cerebral estructural irremediable y debe existir un diagnóstico etiológico preciso. Con estos prerrequisitos, la muerte cerebral incluye el coma profundo, la apnea y la ausencia de reflejos del tallo cerebral. El EEG no es necesario por existir resultados falsos positivos y falsos negativos. Se pueden ver EEG planos o isoelectrícos en pacientes que han sobrevivido a trauma encefalocraneano, a me-

ningitis y a encefalitis herpética. Hughes concluye que el silencio eléctrico cerebral es reversible en condiciones distintas a la intoxicación por drogas o hipotermia; lo que ocurre es que estos pacientes pueden tener muertos los hemisferios cerebrales; pero el tallo cerebral no lo está y por consiguiente nunca deben considerarse muertos y su expectativa de vida puede ser de días, semanas, meses o hasta años.

También ocurren resultados falsos negativos o sea actividad residual en los EEG en pacientes que se han declarado como muerte cerebral después de riguroso examen clínico; aunque todos estos pacientes fallecen después.

Otra razón evidente es la dificultad de interpretar el EEG tomado en unidad de cuidados intensivos por la gran cantidad de artefactos que generan interferencias: el respirador, los goteos intravenosos, el aspirador, aparatos eléctricos, etc.

MUERTE CEREBRAL EN INTOXICACIÓN

AGUDA

En los prerrequisitos de muerte cerebral sigue siendo válido el hecho de que el coma no sea causado por intoxicación por drogas o envenenamiento, esto quiere decir que si la etiología del coma es de origen tóxico no pueden aplicarse los criterios de muerte cerebral.

Son muchos los casos de pacientes que han sobrevivido sin daño o secuela neurológica y que han llegado a presentar silencio electrocerebral en el EEG; el más llamativo fue el publicado por Bird y Plum en 1968, el paciente sufrió una intoxicación aguda por barbitúricos seguido de seis días de coma; los EEG fueron isoeletrícos por un periodo al menos de 23 horas, el tratamiento fue hecho con líquidos endovenosos, antibióticos, hemodiálisis, sostenimiento de la presión arterial y respiración, así como un adecuado cuidado de drenaje de las vías aéreas. El paciente se recuperó exitosamente, sin secuelas neurológicas y su cociente de inteligencia fue de 122 y un EEG moderadamente anormal. La mejoría gradual del EEG ayuda a predecir el pronóstico.

Los sedantes como los barbitúricos, drogas ansiolíticas fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos pueden producir coma; todos ellos deprimen el metabolismo celular oxidativo y no dañan las funciones neuronales en forma permanente. El mero carácter funcional de depresión del sistema nervioso central después de una sobredosis aguda indica un pronóstico menos grave, aún en presencia de signos clínicos y electroencefalográficos serios.

Según los diferentes niveles de acción de los barbitúricos, los síndromes clínicos pueden ser corticales, reticulares, vestibulares o del tallo cerebral. El examen

neurológico no permite descartar las causas del coma ni tampoco clasificar el diagnóstico diferencial; sin embargo el coma por sobredosis es bastante característico, al juntar la profundidad del coma o falta de respuesta a estímulos en combinación con el tono muscular flácido, ausencia de respuesta plantar flexora y la preservación de las respuestas pupilares (Plum y Posner).

Los signos electroencefalográficos en los diferentes estados de intoxicación semejan muy estrechamente los que se observan durante la anestesia: inicialmente desaparición del ritmo alfa y aparición del ritmo theta, seguido de actividad lenta con ritmos sobreagregados de 10-16Hz/segundo en las regiones anteriores. Este EEG es sugestivo de intoxicación con drogas depresoras de cualquier tipo, sin embargo el coma con *“husos de sueño”* que ocurre después de trauma craneano puede ser similar y solamente la historia clínica y las dosificaciones de tóxicos en sangre pueden hacer el diagnóstico. Al profundizarse el coma, las frecuencias rápidas desaparecen y predomina la actividad lenta (delta) en forma difusa. Posteriormente aparecen periodos de supresión del ritmo y silencios eléctricos que indican mal pronóstico, excepto en casos de intoxicación, puesto que varios pacientes han sobrevivido sin daño neurológico permanente.

CRITERIOS CLÍNICOS

DIAGNÓSTICO DE MUERTE CEREBRAL

El subcomité de la Academia Americana de Neurología, aprobó en 1994, las siguientes recomendaciones:

Criterios para diagnóstico clínico de muerte cerebral

Prerrequisitos. La muerte cerebral es la ausencia de las funciones clínicas cerebrales cuando la causa próxima es conocida o demostrada que es irreversible.

- Evidencia clínica o por neuroimagen de una catástrofe aguda compatible con el diagnóstico clínico de muerte cerebral.
- Exclusión de condiciones médicas que puedan confundir (que no haya severo desequilibrio hidroelectrolítico acidobásico, o trastorno endocrino).
- Que no haya intoxicación por drogas o envenenamientos.
- Temperatura corporal $>32^{\circ}\text{C}$ (90°F).

Los tres hallazgos cardinales de muerte cerebral son: coma o falta de respuesta, ausencia de reflejos del tallo cerebral y apnea.

Coma o no respuesta

Ninguna respuesta cerebral motora al dolor en todas las extremidades (presión sobre las uñas o presión supraorbitaria).

Ausencia de reflejos del tallo

- Pupilas. No respuesta a la luz brillante. Tamaño 4 a 9 mm.
- Movimientos oculares: ausencia de reflejos óculo-cefálicos.
- No desviación de los ojos al irrigar en cada oído con 50 ml de agua helada (esperar un minuto después de la irrigación y al menos cinco minutos entre cada prueba).
- Ausencia de reflejos corneales.
- Ausencia de reflejos después de la estimulación faríngea con bajalengua.
- Ausencia de respuesta a la tos o bradirritmia con la succión bronquial.
- Apnea. Conecte un oxímetro de pulso o desconecte el ventilador.
- Conecte una cánula a nivel de la carina y suministre 100% de oxígeno, 8 litros/minuto y observar movimientos respiratorios. Medir PO_2 , PCO_2 y pH después de ocho minutos aproximadamente, vuelva a reconectar el ventilador.
- Si los movimientos respiratorios están ausentes y el PCO_2 arterial es 60 mmHg el test de apnea es positivo y apoya el diagnóstico de muerte cerebral. Si se observan movimientos respiratorios, el test de apnea es negativo y no ayuda al diagnóstico de muerte cerebral.

Errores en el diagnóstico de muerte cerebral

Las siguientes condiciones pueden interferir con el diagnóstico clínico de muerte cerebral:

- Trauma facial severo
- Anormalidades pupilares preexistentes.
- Niveles tóxicos de cualquier droga sedante, aminoglicósidos, antidepresivos tricíclicos, anticolinérgicos, drogas antiepilépticas, agentes quimioterapéuticos o bloqueadores neuromusculares.
- Apnea de sueño o severa enfermedad pulmonar que resulta en retención crónica de CO_2 .

Observaciones clínicas compatibles con muerte cerebral

Estas manifestaciones se ven ocasionalmente y deben ser mal interpretadas como evidencia de funcionamiento normal del tallo cerebral:

- Movimientos espontáneos “*espinales*” de extremidades (no confundirse con respuesta patológica en flexión o extensión).
- Movimientos similares a los respiratorios (tales como elevación de hombros y aducción).
- Sudoración o taquicardia.
- Presión arterial normal sin soporte farmacológico.
- Ausencia de diabetes insípida (mecanismo del control osmolar normal).
- Reflejos osteotendinosos presentes.
- Signo de Babinski.

Pruebas confirmatorias (opcionales)

La muerte cerebral es un diagnóstico clínico. La evaluación confirmatoria debe repetirse seis horas más tarde. Las pruebas confirmatorias no son obligatorias, pero son aconsejables en algunos pacientes cuyos criterios clínicos no están claros.

Estas pruebas son:

- Angiografía convencional. Ausencia de llenado a nivel de la bifurcación carotídea o polígono de Willems.
- EEG: ausencia de actividad eléctrica al menos por 30 minutos de registro, aplicando los criterios de EEG de la Sociedad Americana de EEG.
- Doppler transcraneal.
- SPECT cerebral (tomografía computarizada de emisión de fotón único).
- Potenciales evocados somatosensoriales: ausencia bilateral N20-P22 con estimulación del nervio mediano.

Documentación para la historia médica

- Etiología e irreversibilidad del coma.
- Ausencia de reflejo del tallo cerebral.
- Ausencia de respuesta motora al dolor.
- Ausencia de respiración con PCO_2 de 60 mmHg.
- Justificación para usar pruebas confirmatorias.
- Repetir el examen neurológico (opcional): tiempo o intervalo es arbitrario; pero seis horas es un período razonable y aceptado.

Debe tenerse en cuenta que los cerebros de los niños pequeños tienen un aumento de resistencia al daño cerebral y pueden recuperar funciones sustanciales aun después de presentar falta de respuesta al examen neurológico por largos períodos en comparación con los adultos. Los médicos deben ser cuidadosos al aplicar criterios neurológicos para determinar muerte en niños menores de cinco años.

BIBLIOGRAFÍA

- BAUER, G. EEG, *Drug effects, and central Nervous System Poisoning*. Chapter 35 p. 631-642. in Niedermayer E. *Electroencephalography: Basic Principles Clinical applications and related fields*.
- BIRD T., PLUM F. Recovery from barbiturate overdose with prolonged isoelectric electroencephalogram. *Neurology*, 1968; 18: 456-460
- ELLINGTON A.L. Electroencephalography pattern of burst suppression in case of barbiturate coma. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol*, 1968; 25: 491-493.
- HAIDER J., MATTEW H. and OSWAL J. Electroencephalographic changes in acute drug poisoning. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol*, 1971; 30: 2331.
- LORENZANA P. Muerte cerebral, un diagnóstico clínico. *Acta Méd. Col.* 1982; 17: 3-9
- AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY PRACTICE Parameters for determining brain death in adults, 1994; 207-211 Guidelines for determination of death 1981. *Arch. Neurol*; 246: 2184-2186 Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School. A definition of irreversible coma. *JAMA* 1968; 205: 337-340
- MOHANDASA., CHOU SN. Brain death: A Clinical and Pathological Study. *J. Neurosurg.* 1971; 35: 211-218 Conference of Royal Colleges and Faculties of the United Kingdom. Diagnosis of brain death. *Lancet*. 1976, 2: 1069-1070.
- HUGHES JR. Limitations of the EEG in coma and brain death. *Ann NY Acade. Sci.* 1978; 315: 121-136.

Toxicocinética

Agustín Guerrero Salcedo

INTRODUCCIÓN

Toxicocinética es la ciencia que estudia los cambios que ocurren a través del tiempo en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un tóxico cuando ingresa a un organismo. Los mecanismos fisiológicos que rigen la cinética de los tóxicos y de los fármacos, son similares y pueden afirmarse que, excepto para los metabolitos de procedencia natural (endógenos), deben contemplarse desde el punto de vista cinético-bioquímico; la farmacocinética y la toxicocinética están unidas en el marco cinético de las sustancias extrañas exógenas (xenobióticos) que invaden el organismo. Son dos caras de una misma moneda, siendo difícil, a veces, establecer una demarcación clara entre ambas, ya que cualquier fármaco puede comportarse como un agente tóxico (Repetto 1981). Sin embargo, en la cinética de los fármacos se busca una misión benéfica al obtener de alguna manera el bienestar; en el caso de los tóxicos, por el contrario, el resultado es el deterioro de la salud o de algunas funciones específicas y en muchos casos la muerte.

En el estudio cinético se supone el organismo como un sistema de compartimentos, separados por membranas biológicas, interconectadas entre sí a través de la sangre circulante, por medio del cual el tóxico puede llegar al lugar selectivo donde va a ejercer su acción, de tal manera que los cambios temporales en la concentración sanguínea o plasmática permiten inferir las variaciones correspondientes en los tejidos y en los medios de excreción.

El transporte del tóxico en el organismo se realiza por intermedio de un conjunto de procesos fisicoquímicos que son comunes a la absorción, distribución y excreción, su transferencia de un lugar a otro dependerá de una constante (k), cuya magnitud determinará la velocidad de la transferencia, así como la dirección en que se realiza (Figura 7.1).

Al igual que en la farmacocinética, uno de los objetivos en la aplicación del conocimiento toxicocinético, es el relacionar los datos cinéticos con los efectos producidos

por el tóxico, que sea útil para el diagnóstico y pronóstico de una intoxicación, que permita comparar, extrapolar y predecir su comportamiento en otro organismo. Por lo tanto, en modificar en alguna manera los eventos de la toxicocinética reside la base de todo tratamiento en toxicología (Córdoba, 1991).

ETAPAS DE LA TOXICOCINÉTICA

La interacción de un tóxico con el organismo comienza con la fase de exposición (Figura 7.2). Decimos que el individuo está expuesto cuando el tóxico se encuentra en la vecindad inmediata de las vías de ingreso al medio interno del organismo (Nebert, 1981). Estas vías son: las respiratorias (inhalación), la tegumentaria (piel y mucosas) y la vía gastrointestinal; pero solamente habrá un efecto biológico y tóxico cuando haya absorción de la sustancia, exceptuando el caso de exposición a sustancias radiactivas (Vallejo M. de C., 1984); la cinética de un tóxico que ingresa al organismo se inicia con los procesos que regulan su absorción y terminan con aquéllos que permiten extraerlo inalterado o en forma de metabolito, ya sean inactivos (no tóxicos) o activos (que muchas veces pueden resultar más tóxicos que el compuesto original).

Se señalan como etapas de la toxicocinética la absorción, distribución, metabolismo y eliminación (Figura 7.3).

ABSORCIÓN

Definimos la absorción como el ingreso de una sustancia a la circulación atravesando las membranas biológicas. Para ello el producto ha de pasar las diferentes barreras (cutánea, gastrointestinal, alveolar y vascular) por diferentes vías. (Tabla 7.1). Toda absorción biológica

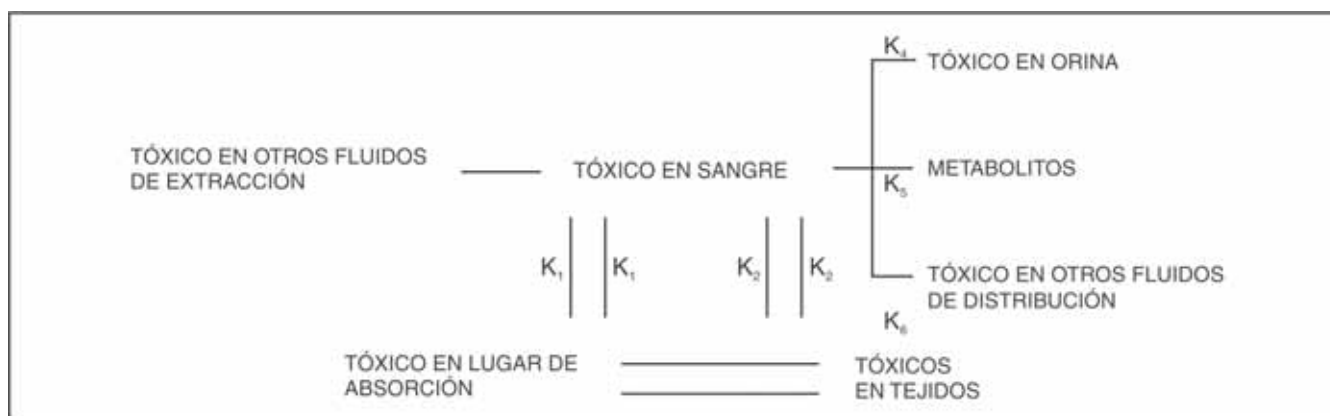


Figura 7.1. Rutas del tóxico en el organismo según Milo Gibaldi

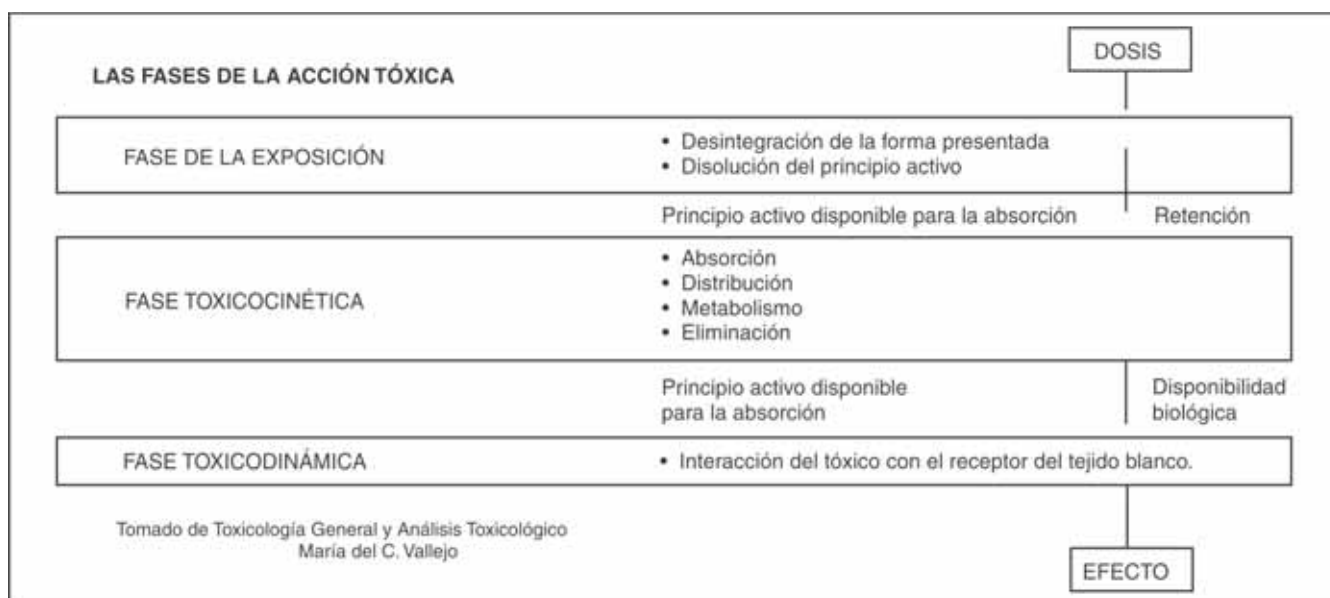


Figura 7.2 Etapas de la toxicocinética

de una sustancia requiere de un paso a través de una membrana. Para ello, repasemos someramente la estructura de la membrana celular, cuyas características crean un límite definido entre la célula y el ambiente que la rodea, conservando la homeostasis interna y capacidad de transportar iones y nutrientes. Sus propiedades modifican la distribución de drogas y tóxicos en el espacio extra e intracelular.

MEMBRANA BIOLÓGICA

La membrana consta de dos capas de moléculas lipídicas, cada una de ellas se halla cubierta por otra capa molecular de naturaleza proteica. En la mayoría de las membranas la capa proteica penetra la capa lipídica y la atraviesa en su totalidad confiriéndole características

de un poro o canal que está revestido de cargas positivas (Figura 7.4).

Estos poros tienen aproximadamente de 4 a 40 átomos y ocupan una superficie de 1/1.600 de la membrana. La capa lipídica biomolecular está compuesta por fosfolípidos altamente polares y de colesterol menos polar. Los fosfolípidos contienen ácidos grasos saturados e insaturados, siendo estos últimos los que le confieren a la membrana la característica de no ser una estructura totalmente rígida, sino que posee cierta fluidez, que rige el grado de permeabilidad; en otras palabras la permeabilidad de la membrana será mayor cuanto más rica en ácidos saturados sea.

Esta estructura da a la membrana biológica un notable carácter lipófilo, por lo cual es perfectamente atravesada por las sustancias liposolubles que son apolares, es decir, no ionizables; por el contrario, estas características

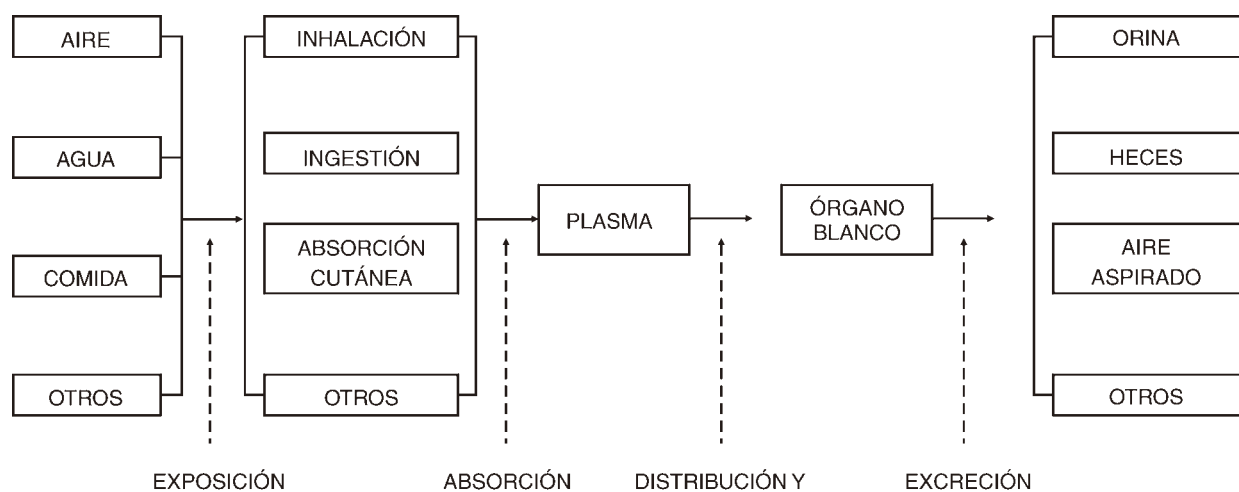


Figura 7.3 Etapas de toxicocinética

Tabla 7.1 Vías de absorción

ENTERAL	T. GASTROINTESTINAL	- Sublingual - Oral (ingestión) - Rectal
	PERCUTÁNEA	- Epidermis - Estrato córneo - Dermis Circulación
PARENTERAL	MUCOSA (mayor vascularización)	- Ocular - Bucal - Nasal - Vaginal
	SUBCUTÁNEA (implantación)	
	INTRADÉRMICA	
	INTRAMUSCULAR	
INHALATORIA	INTRAVASCULAR	- Intraarterial - Intravenosa
	INTRAPERITONEAL	
	TRACTO SUPERIOR: epitelio ciliado	
	TRACTO INFERIOR: alvéolo	

y la fuerte carga eléctrica de la membrana impiden el paso de sustancias polares, es decir, ionizables. De esto se deduce que por la piel, mucosa gastrointestinal y membrana alveolar, serán perfectamente absorbibles los compuestos liposolubles, sustancias apolares y lo será muy difícilmente las sustancias hidrosolubles, polares y en estado de ionización.

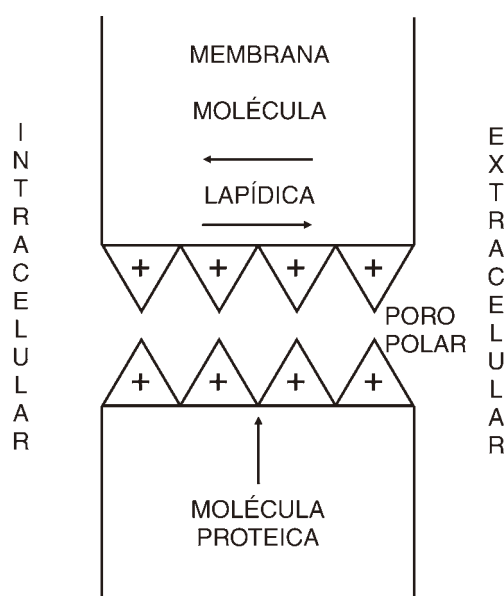


Figura 7.4 Estructura de la membrana celular

Transporte a través de las membranas biológicas

Hemos visto que una de las características de la membrana celular es la permeabilidad; pero una membrana puede presentar permeabilidad para unos tóxicos y para otros no. Es por eso que una variedad de compuestos, para poder ingresar o salir de la célula, emplean diferentes mecanismos: a. Difusión simple o pasiva. b. Difusión facilitada. c. Transporte activo. d. Difusión a través de los poros o canales de membrana. e. Pinocitosis y fagocitosis.

Difusión simple o pasiva

Debido a la diferencia de concentración de la sustancia a uno y otro lado de la membrana semipermeable se establece un gradiente que determina el paso de una sustancia del sitio donde está concentrada hacia el sitio de menor concentración. Es decir, es regulado por el gradiente de concentración. Es el mecanismo más importante en la absorción de los tóxicos en sus distintas vías de penetración, fundamentalmente en la respiratoria y digestiva. La velocidad de difusión de una sustancia a través de una membrana se realiza sobre la base de la ley de Fick:

$$\text{Velocidad de difusión} = \frac{A (C_1 - C_2)}{K}$$

En la que k es constante de difusión: A, la superficie de la membrana disponible para el intercambio: C1 y C2 las concentraciones de las sustancias a uno y otro lado de la membrana, y el grosor de ésta. De esta ecuación es fácil deducir que la velocidad de difusión es directamente proporcional (Vesga T., 1985).

Al gradiente de concentraciones. Las sustancias tóxicas tenderán a pasar del lugar más concentrado al menos concentrado, hasta conseguir el equilibrio.

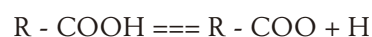
A la superficie. Cuanto mayor sea la superficie, más rápida será la absorción, de tal modo que el alvéolo pulmonar, que ofrece una amplia superficie (como dos campos de tenis), o la superficie del intestino delgado, en el que los repliegues de las vellosidades se multiplican extraordinariamente, son las zonas de máxima absorción.

A la constante de difusión. En ello intervienen los siguientes factores: peso molecular, forma, grado de ionización y liposolubilidad.

Peso o tamaño molecular. Cuando la sustancia ha de atravesar la membrana a través de los poros, por no ser liposoluble, el tamaño molecular tiene un carácter selectivo, de tal modo que las grandes moléculas no pueden pasar. Este factor desempeña un papel importante tanto en la absorción por vía digestiva como en la respiratoria.

Forma. Está un poco ligada al concepto anterior. La forma interviene favoreciendo la absorción a través de la mejor disolución. Cuando el tóxico está finamente dividido, tiene más superficie y la solubilidad es mayor. Como ésta es condición necesaria para la absorción, es de este modo que influye la forma. De otra parte, la sustancia tóxica puede presentarse de varias formas cristalinas o amorfas, las sustancias que pueden cristalizar en varios sistemas se llaman polimorfas y no presentan el mismo grado de disociación y solubilidad en todas. Las formas amorfas pasan más fácilmente al estado de solución que las cristalinas, de ahí que se absorban mas rápidamente.

Grado de ionización. Las sustancias tóxicas en disolución según la ley de Henderson-Hasselbach, se encuentran disociadas de acuerdo con el siguiente esquema:



La cantidad de sustancia no ionizada (R - COOH) es función de la constante de disociación pKa y del pH del medio. El pKa de una sustancia se expresa tanto para ácidos como para bases, como el logaritmo negativo de Ka (-log Ka). La relación entre pH y pKa viene dada por la ecuación de Henderson - Hasselbach:

Para ácidos:

$$pK_a - pH = \log \frac{\text{Forma no ionizada}}{\text{Forma ionizada}}$$

Para bases:

$$pK_a - pH = \log \frac{\text{Forma ionizada}}{\text{Forma no ionizada}}$$

El interés toxicológico de esta ecuación radica en que las formas no ionizadas son más liposolubles y por tanto capaces de atravesar una barrera biológica. Será interesante saber el porcentaje de formas no ionizadas e ionizadas en función del pH:

$$\% \text{ de forma ionizada} = \frac{100}{1 + \text{antilog. } (pK_a - pH)}$$

Un ácido débil, como el ácido barbitúrico, está poco disociado en medio ácido, por tanto predomina la forma no ionizada, es decir, la liposoluble y se absorberá en el estómago. De aquí se deriva un interés importante, por cuanto el pH puede ser modificado. La intoxicación por ácidos débiles se beneficiará de la alcalinización gástrica, al disminuir las formas no ionizadas y favorecer las ionizadas, impidiendo su absorción. Con las bases ocurre lo contrario.

Liposolubilidad. Viene expresada por su coeficiente de participación en una fase solvente de grasas y agua. El coeficiente de partición (lípidos/agua) de una sustancia X sería igual a la concentración de X que pasa a un solvente de las grasas, como por ejemplo, el cloroformo, y a la que pasa al agua, cuando esta sustancia se agita en presencia de ambos elementos. Tomemos en una ampolla de decantación volúmenes iguales de agua y cloroformo y añadamos una sustancia X. Se agita durante 5 minutos y se deja reposar. Al cabo de ese tiempo, agua y cloroformo se habrán separado en dos fases, la acuosa superior y la clorofórmica inferior. La sustancia X se habrá dividido entre ambas fases, dependiendo de que sea más soluble en una que en otra. Se mide la cantidad disuelta en la fase acuosa:

$$\text{Concentración en agua} = \frac{X \text{ (mg)}}{\text{ml}} = A$$

A su vez la cantidad disuelta en la fase clorofórmica será:

$$\text{Concentración en cloroformo} = \frac{X \text{ (mg)}}{\text{ml}} = B$$

El coeficiente de participación será:

$$K = \frac{B}{A}$$

La absorción de la forma no disociada, que como se ha dicho suele ser liposoluble, dependerá del coeficiente de partición.

Difusión facilitada

Sustancias que no son liposolubles atraviesan la membrana celular como si lo fueran, adquieren liposolubilidad al unirse a elementos existentes en la membrana, “molécula transportadora” que las lleva hasta la parte interna, donde son liberadas. Este proceso como el anterior, es regulado por el gradiente de concentración, no requiere gasto de energía y es saturable y selectivo (Figura 7.5).

Transporte activo

A semejanza del anterior, este proceso requiere de un transportador, con la diferencia de que se hace más en contra del gradiente de concentración, lo que implica gasto de energía. Ello se produce gracias a un sistema carrier, que, con un consumo energético (ATP), atraviesa la membrana (Figura 7.6).

En toxicología interesa conocer este sistema desde tres puntos de vista (Villanueva, 1985):

1. Aunque pocos agentes se absorben por este sistema (muy empleado en la absorción de glucosa, iones, - K, Na y Ca -, aminoácidos), algunos pueden hacerlo, máximo cuando se asemejan estructuralmente a otros que se absorben en esa forma como la penicilina con el aminoácido valina (ver otros mecanismos de la absorción digestiva).
2. Hay tóxicos que pueden inhibir los carriers, como el CN-, de este modo produce alteraciones en los nutrientes celulares y en los potenciales de membrana.
3. La eliminación de los tóxicos sí se hace por carrier. En los plexos coroides del sistema nervioso central hay dos sistemas de transporte, uno para los ácidos orgánicos y otro para las bases; en el hígado sucede igual, mientras que en riñón hay tres, uno para ácidos, otro para bases y otro para neutros.

Difusión a través de los poros de la membrana

La membrana lipóide tiene poros acuosos o canales de pequeño tamaño de 4 a 40 ángstroms, por donde pueden pasar de modo pasivo los compuestos hidrófilos, iones y electrolitos, que tengan un tamaño molecular de 60.000 para los poros más grandes y de 200 para los más pequeños. Se estima que el tamaño de los poros en el yeyuno es de 7,5 ángstroms y en el íleon de 3,5 ángstroms. El paso a través de los poros de la membrana está regulado no sólo por el tamaño de las moléculas, sino también por su carga eléctrica. Recordemos que la pared de los

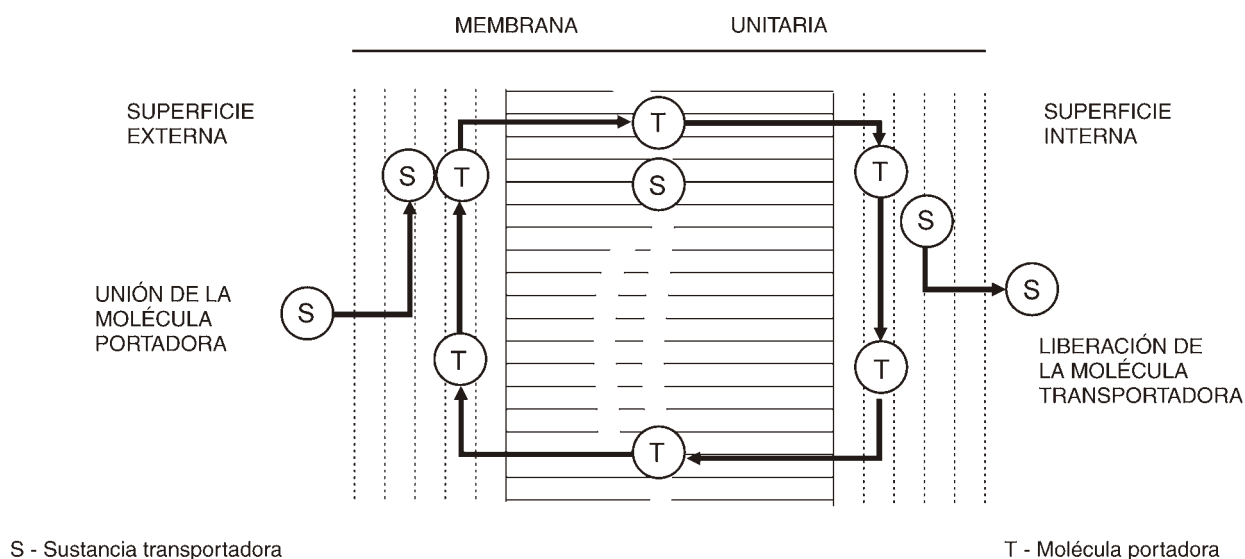


Figura 7.5 Difusión facilitada

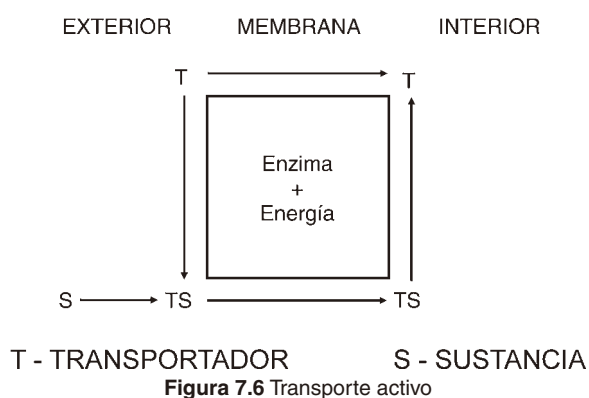


Figura 7.6 Transporte activo

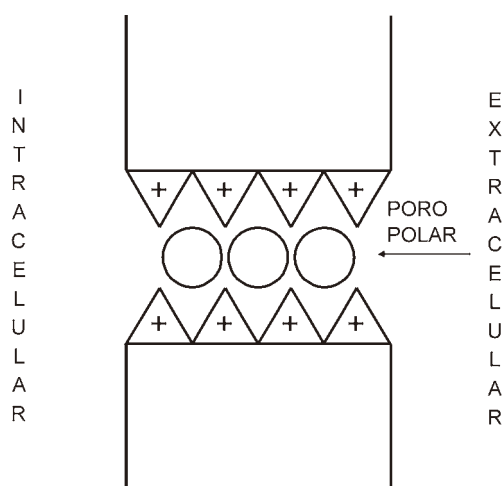


Figura 7.7 Estructura esquemática de un poro de membrana (Goldup, Ohki y Danielli)

poros está revestida de proteínas con carga positiva, por lo cual los iones o moléculas con carga negativa son atraídas y la atraviesan, siempre que el tamaño de la sustancia lo permita (Figura 7.7). Esto explica por qué las moléculas del tamaño adecuado, como el ion K, atraviesan la membrana con dificultad, necesitando para ello gasto de energía.

Fagocitosis y pinocitosis

Son procesos de transporte adicional, para transferencia de grandes moléculas a través de la membrana celular. En estos procesos la membrana engloba la sustancia y forma una invaginación que contiene la sustancia dentro de la célula, puede ser importante en la absorción de algunos polvos tóxicos.

En conclusión, la difusión de los diferentes tipos de sustancias a través de la membrana celular está regida por:

- Tamaño de las moléculas
- Liposolubilidad
- Grado de ionización
- pH del medio

Por todo lo anterior podemos afirmar que:

- Las sustancias liposolubles tienden a absorberse más fácilmente que las hidrosolubles.
- Las sustancias no ionizadas pasan membranas más rápidamente que las ionizadas.
- Las moléculas pequeñas tienden a pasar las membranas celulares más fácilmente, en tanto que las macro moléculas, las atraviesan muy lentamente o no pasan.

Absorción de los tóxicos por las diferentes vías

Absorción por vía digestiva

Es la vía de absorción más frecuente en las intoxicaciones suicidas, criminales y accidentales. Es así mismo la vía de penetración de los contaminantes ambientales que en su ruta final llegan a los alimentos, agua y suelos.

Dado que el tubo digestivo es una membrana biológica y por tanto sólo accesible a las sustancias liposolubles, sólo serán éstas las que puedan absorberse por esta vía. El tubo digestivo atraviesa el cuerpo humano desde la boca al ano, en él hay diversos compartimentos con características histológicas y fisicoquímicas muy diferentes. Dado que la absorción depende de todas ellas, su comportamiento es desigual en las respectivas porciones. En la mucosa de la boca pueden absorberse tóxicos por un mecanismo de difusión pasiva, de la misma forma pueden absorberse muchos fármacos en el recto cuando se emplea el vehículo adecuado; de hecho muchos medicamentos se administran por esta vía.

Pero los lugares de absorción más importantes son el estómago y el intestino delgado; en ellos el mecanismo de absorción fundamental es la difusión pasiva. Según la ecuación de Henderson, el pH desempeña un papel decisivo en la ionización de las sustancias y en la liposolubilidad. Habida cuenta de que en el estómago el pH es de 1 a 3 y en el duodeno de 5 a 7, la absorción será completamente distinta en uno y otro lugar. En el estómago se van a absorber fundamentalmente ácidos débiles, que en este medio están muy poco disociados, siendo la fracción no ionizada liposoluble. Ya se ha mencionado el caso del ácido barbitúrico. También en el estómago pueden absorberse otras sustancias no cargadas y que sean liposolubles. El alcohol se absorbe aquí en un 20%. En el intestino se absorben las bases débiles que a un pH entre 5 y 7 están poco disociadas. Como vimos, el ácido barbitúrico a este pH no se puede absorber, en cambio las bases débiles sí (Villanueva, 1985).

A pesar de que se supone que son pocas las sustancias ingeridas que llegan hasta el intestino grueso, actualmente se estudia el posible efecto que la microflora bacteriana puede tener en la biotransformación de las sustancias xenobióticas. La microflora bacteriana, que se encuentra en la parte distal del intestino delgado y en el intestino grueso, comprende más de 60 especies bacterianas que en condiciones anaeróbicas pueden llevar a cabo varias reacciones de biotransformación, la de hidrólisis y de reducción (Vesga, 1985).

En el tubo digestivo desempeñan también un importante papel los otros factores de la ley de Fick.

1. **Concentración.** La velocidad de difusión es directamente proporcional a la concentración. Las sustancias pasarán del lado más concentrado al más diluido. De aquí podría derivarse una máxima toxicológica; la dilución retrasa la absorción. Ello es cierto, siempre que no se incida

sobre la evacuación gástrica. En efecto, en el duodeno se absorben más sustancias que en el estómago, ya que la superficie de absorción es diez veces mayor y todos los mecanismos que favorecen la evacuación gástrica favorecen también la absorción duodenal, mientras que los que la retrasan la hacen más lenta.

El ejemplo del alcohol puede ser demostrativo: una bebida alcohólica de 40° debe absorberse más rápidamente que otra de 20°, si se cumple la ley de los gradientes de concentraciones. Pero si ese alcohol produce una irritación gástrica y un espasmo pilórico, se retrasa la evacuación y la absorción. Por ello la dilución terapéutica debe ser prudente y nunca superará el volumen de 500 ml que favorecería la evacuación gástrica.

2. **Solubilidad.** Muchas de las sustancias que penetran por la boca salen por las heces sin ser absorbidas, son los compuestos insolubles que no se absorben, mientras que las partículas finalmente divididas se absorben mejor por aumentar su superficie y la solubilidad y las formas amorfas son más fácilmente solubilizadas. Todo lo que tienda a favorecer la solubilidad como tamaño y forma, intervendrá a favor de la absorción; lo que le impida, como precipitarla o formar insolubles, actuará en contra. De aquí se deriva un principio toxicológico fundamental: intentar precipitar la sustancia o formar complejos insolubles, como base del tratamiento neutralizante, antes que haya tenido lugar la absorción del tóxico.

Otros mecanismos de la absorción digestiva

El transporte activo no es frecuente, pero algunos metales pueden beneficiarse de este mecanismo. Así ocurre con el Fe, que se absorbe unido a la transferrina; el Pb podría unirse al Ca y absorberse con él, en cuyo mecanismo intervendría la vitamina D. El talio se absorbe por el mismo mecanismo que el hierro. Entonces no sólo es la difusión pasiva el mecanismo por el cual se absorben las sustancias en el aparato digestivo. Se ha visto, por ejemplo, cómo el 2 - PAM, compuesto de amonio cuaternario completamente ionizado, se absorbe por vía digestiva, lo que indica la presencia de otros mecanismos (Repetto, 1981).

Otros factores que pueden incidir en la absorción por vía digestiva

Con independencia de los mecanismos de absorción hay una serie de factores que pueden incidir en ésta:

1. **El estado de repleción gástrica.** Cuando el tóxico tiene que competir con alimentos u otras sustancias por la mucosa gástrica, se retarda la absorción.
2. **La velocidad de tránsito.** A mayor velocidad, menos contacto con la mucosa y menor absorción.
3. **Interacciones.** En la absorción se pueden producir interacciones que la dificulten o la faciliten. Por ejemplo, un metal puede impedir la absorción de otro. En otros

casos la interacción favorece la absorción. Es el caso de EDTA y otros quelantes respecto de los metales pesados, como el plomo, que normalmente son poco solubles, pero al quelarse se forma un complejo más soluble, lo que favorece la absorción. De ahí el riesgo que representa dar algunos quelantes por vía oral.

Por último, en el tránsito se pueden producir **transformaciones de la sustancia**, bien por las enzimas digestivas o por la flora bacteriana. Así, en los niños los nitratos presentes en las aguas de bebida pueden ser transformados en nitritos por la acción de la *Escherichia coli*, en medio alcalino. Igualmente, se ha señalado la formación de nitrosaminas, agente cancerígeno, en el estómago por la acción de los nitritos que se añaden como conservantes a los alimentos, al reaccionar sobre aminas secundarias.

Principios de toxicidad por vía digestiva

En las intoxicaciones que se producen mediante la absorción por vía digestiva resaltan ciertos principios de toxicidad que el profesor E. Villanueva Cañadas resume en los siguientes puntos:

1. No se absorben todas las sustancias tóxicas que penetran en el tubo digestivo.
2. Los ácidos débiles se absorben en medio ácido, donde están poco disociados; por consiguiente debe tratarse la intoxicación con álcalis suaves.
3. Las bases débiles se absorben en medio alcalino, donde están poco disociadas; la intoxicación debe tratarse con limonadas ácidas.
4. La velocidad de difusión es inversamente proporcional al tamaño molecular. Un principio de tratamiento será formar macromoléculas, uniendo proteínas al tóxico; la clara de huevo es una magnífica fuente de proteínas.
5. La dilución disminuye la concentración y, como consecuencia, la velocidad de difusión.
6. La precipitación disminuye la solubilidad y la absorción.
7. La competitividad por la superficie de absorción disminuye la velocidad de difusión. Ello justifica el uso del aceite de parafina con fines terapéuticos; este aceite no se absorbe y al tapizar la superficie impide la absorción del tóxico.

Absorción por vía respiratoria

El aparato respiratorio está expuesto a sustancias que se encuentran en una variedad de formas físicas como son: gases, vapores, humos, aerosoles y polvos. Es la vía de absorción más frecuente e importante en el medio laboral, tiene peculiaridad en que deben resaltarse; bien descritas por el doctor E. Villanueva Cañadas.

Unas derivan de las propiedades fisicoquímicas de los agentes y otras de la configuración anatomofisiológica de la vía.

Dentro de las que derivan de las propiedades fisicoquímicas figuran:

1. **Los gases.** Son sustancias que ocupan inmediatamente todo el espacio que se les ofrece, pueden alcanzar a todos los individuos presentes en el lugar donde se libera dando lugar a intoxicaciones colectivas.

2. **Los vapores.** Son líquidos que pasan al estado de gas por vaporización a la temperatura ordinaria, o por ebullición. La velocidad con que un líquido pasa a vapor se llama velocidad de vaporización y para determinarla se hace referencia al éter, que se toma como unidad. Cuanto más rápida sea la velocidad de vaporización, más peligroso es un vapor, la tensión de vapor es la presión saturante, a este nivel hay un equilibrio entre las partículas que pasan a gas y las que pasan de nuevo a líquido. El valor de la tensión de vapor depende de la naturaleza del compuesto y de la temperatura.

3. **Los polvos.** Según su tamaño y caracteres se dividen en:

a. **Polvos propiamente dichos**, que son aquellos que tienen entre 100 y 400 micras de diámetro; dado su tamaño, en suspensión y el riesgo de su inhalación es escaso.

b. **Nieblas**, que son partículas de 50 a 100 micras, generalmente ricas en agua; entre ellas figuran los humos y los óxidos. Estos últimos resultan de la oxidación de la mayoría de los vapores metálicos originados en la fundición.

c. Finalmente los **aerosoles** son partículas pequeñas, dispersas en un medio gaseoso, de menos de 50 micras, por lo que pueden permanecer mucho tiempo en el ambiente, dependiendo de su volumen, carga eléctrica y tensión de vapor del líquido que los vehiculiza.

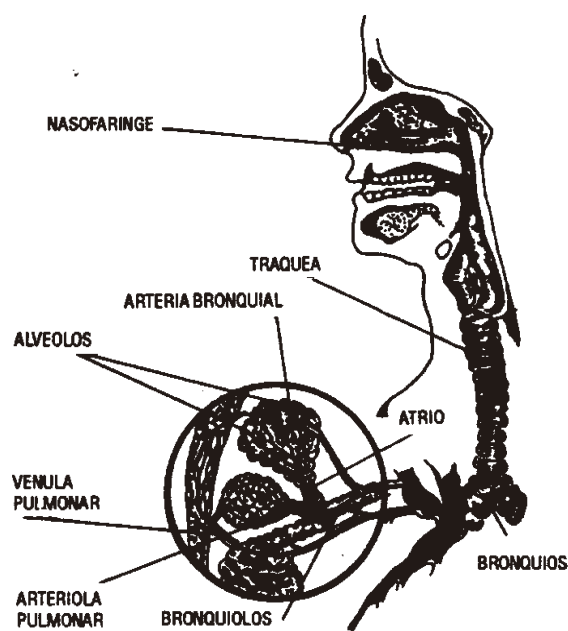


Figura 7.8 Esquema del aparato respiratorio

En cuanto a su configuración anatomofisiológica, las vías pueden desempeñar un papel positivo o negativo según los casos (Figura 7.9).

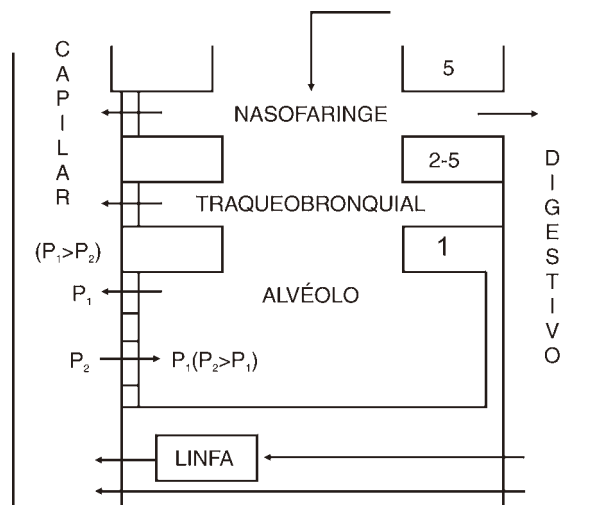


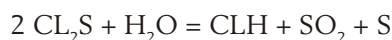
Figura 7.9 Configuración anatomofisiológica de la vía de absorción respiratoria, según Casarett

1. Las fosas nasales tienen un papel defensivo y retienen el 50% de las partículas que tienen más de 8 micras. El moco nasal y los cilios son los agentes. El moco que engloba la sustancia tóxica, puede ser deglutido y pasar al tubo digestivo, donde seguirá las vicisitudes de las sustancias que se absorben por vía digestiva. Sin embargo, una parte puede pasar desde este punto directamente al capilar, por un mecanismo de difusión.

2. Las sustancias que se inhalan por la boca sólo serán retenidas en un 20%. Aquellos trabajadores que a consecuencia de una patología nasal se vean obligados a una respiración oral pueden sufrir una intoxicación con mayor rapidez que aquellos que realizan la función respiratoria por vía nasal. Es frecuente menospreciar el papel que puede desempeñar en la absorción todo el espacio existente entre la nasofaringe y el alvéolo, que a los efectos respiratorios es un espacio muerto. Por el contrario, toxicológicamente este espacio es activo, en el hay un epitelio que segrega moco y una capa líquida compuesta por agua, lípidos y otras secreciones procedentes del epitelio alveolar, cuyas características fisico-químicas intervienen en la solubilización e inactivación de las sustancias tóxicas. El gas que atraviesa ese espacio tiene necesariamente que reaccionar con los elementos químicos de la capa líquida y de esa reacción se derivan efectos positivos y negativos.

1. Positivos. Cuando el gas es soluble, queda retenido aquí y su efecto a nivel traqueobronquial es en forma de irritación o quemadura; es el caso del amoníaco y del ácido clorhídrico que producen traqueobronquitis. Cuando el vapor no es soluble, caso del NO_2 , llega al alvéolo y produce una alveolitis, lesión mucho más severa.

2. Los efectos negativos se generan por la reacción química que la sustancia tóxica tiene con el agua, que engendra una sustancia más tóxica, como ocurre con el cloruro de azufre, que, con el agua, produce anhídrido sulfuroso, ácido clorhídrico y azufre:



Los cilios y mocos de la nasofaringe retienen, además de los polvos, las partículas tóxicas que sean de un tamaño superior a 5 micras. A su vez los cilios y moco de la tráquea y bronquios retendrán y expulsarán aquellas partículas de un tamaño entre 2 y 5 micras. Se produce una corriente centrífuga de expulsión, cuyo resultado puede ser expectorarlas o deglutirlas. Las partículas de 1 m de diámetro pasarán al alvéolo. Por su parte los líquidos de las nieblas pueden absorberse por difusión pasiva si son liposolubles.

Mecanismos de absorción por vía respiratoria

La absorción se realiza fundamentalmente en el alvéolo por un mecanismo de difusión pasiva; en él intervienen los siguientes factores:

Ventilación pulmonar, que suministra aire fresco a los alvéolos en cada inspiración.

Difusión del disolvente a través de la membrana alvéolo-capilar.

Circulación de la sangre por los pulmones y otros órganos.

Solubilidad del disolvente en sangre.

Difusión del disolvente a través de las membranas tisulares.

Solubilidad del disolvente en tejidos.

Además todos los parámetros que se han analizado al hablar de la ley de Fick en el paso del gas o vapor del alvéolo a la sangre para la difusión se realizará en la dirección de la menor presión tendiendo a un equilibrio a ambos lados. Cuando la presión es mayor en el aire alveolar que en la sangre capilar el tóxico penetra; cuando se invierten las presiones, el tóxico sale, se exhala. Es decir, las sustancias que penetran por vía respiratoria se expulsan también por esta vía. Además de las presiones parciales, en la difusión puede intervenir también la temperatura, según la ley de Dalton Henry. A mayor temperatura la solubilidad de los gases aumenta en el líquido sanguíneo.

Cuando el gas o vapor es inerte en relación con la sangre, sólo intervienen las presiones parciales, pero puede ocurrir que el tóxico reaccione con la sangre, caso en que intervendrá el pKa , el coeficiente de partición liposolubilidad/hidrosolubilidad, que introduce una modificación en la velocidad de equilibrio entre gas alveolar y gas en sangre. Si se produce una reacción química, la sustancia puede sufrir una transformación total; su elimi-

nación ya no será por vía respiratoria y quizá quede ligada a un tejido específico hasta su metabolización.

Las sustancias líquidas que llegan al alvéolo en forma de nieblas y aerosoles se absorben según la ley de Fick, siendo fundamental su liposolubilidad. Como se ha dicho, ésta dependerá del coeficiente de partición y de la ionización.

Los compuestos que llegan al alvéolo se pueden absorber por tres vías:

1. Se disuelven en la capa fluida producida por la secreción alveolar y siguen después una difusión pasiva según la ley de Fick. En este caso, además del coeficiente de partición liposolubilidad/hidrosolubilidad y de la ionización, son también importantes la forma de cristalización de las partículas, la carga, densidad, etc. Todas ellas desempeñan un papel en la solubilización del sólido en la capa fluida alveolar.

2. Difusión por fagocitosis, por macrófagos y mononucleares.

3. Difusión por vía linfática.

En general, las partículas sólidas tienen formas irregulares y diversas densidades; por lo tanto, el tamaño de la partícula sólida se refiere a su diámetro aerodinámico, el cual para partículas mayores a 0,5 micras no coincide con su diámetro físico. El diámetro aerodinámico de una partícula se obtiene al comparar su velocidad de sedimentación con el de una partícula esférica de una densidad igual a uno, de tal manera que una partícula puede tener un diámetro físico de 20 micras pero tener propiedades aerodinámicas equivalentes al de una partícula esférica de densidad 1 con diámetro de 5 micras (Figura 7.10).

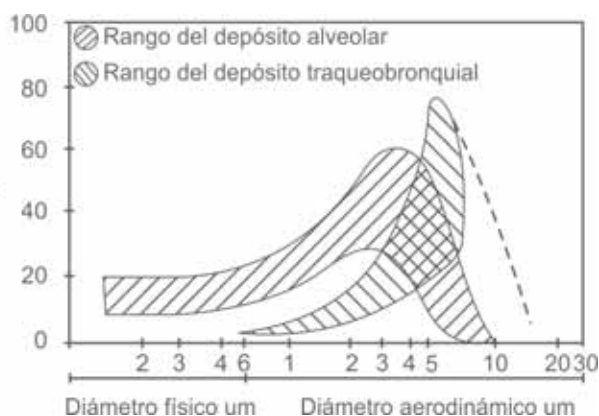


Figura 7.10 Relación entre el diámetro de las partículas inhaladas y su depósito a lo largo del tracto respiratorio.

Principios de toxicidad por vía respiratoria

Las intoxicaciones producidas por vía respiratoria presentan las siguientes características, que condicionan su toxicidad; éstas son expuestas por el doctor E. Villanueva Cañadas en la siguiente forma:

1. Suelen ser muy agudas y graves, dado que el tóxico alcanza rápidamente el torrente circulatorio, al estar muy próximas las membranas alveolar y capilar. La gran superficie de difusión que representa el aparato respiratorio hace que se alcance una alta concentración en sangre de modo inmediato.

2. El pulmón intercambia unos 6 a 8 m³ de aire al día. En consecuencia pueden producirse intoxicaciones, incluso con pequeñas concentraciones de tóxico en la atmósfera.

3. Al no pasar el tóxico por el hígado, los mecanismos de defensa y metabolismo no son eficaces.

4. No se puede hacer un tratamiento neutralizante.

5. La toxicidad dependerá de la constante de Haber y de la frecuencia y volumen respiratorios del sujeto. La constante de Haber es el producto de la concentración del tóxico en la atmósfera por el tiempo respirado; su influencia sobre la toxicidad es progresiva, salvo que la concentración alcanzada sea tal que produzca una muerte fulminante.

ABSORCIÓN POR LA PIEL

ESTRUCTURA DE LA PIEL

La piel está constituida por 3 capas: la epidermis, la dermis y la capa de grasa subcutánea. Entre la grasa subcutánea y la dermis se encuentran los plexos capilares (Figura 7.11).

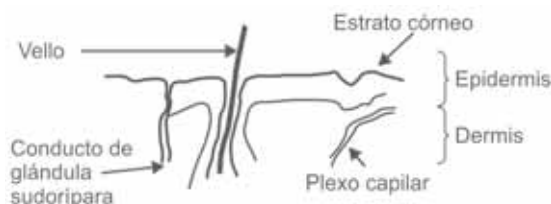


Figura 7.11 Corte transversal de la piel

La capa exterior de la piel, la epidermis, consta a su vez de varias capas (Figura 7.12). La barrera principal de la epidermis consiste en una delgada membrana (de alrededor de 10 nm) de células queratinizadas. Es el estrato córneo que a su vez está formado por capas. Las células de este estrato córneo son reemplazadas continuamente por la capa basal; la regeneración total ocurre en unas dos semanas. Estas células están compuestas de filamentos de queratina y tono filamentoso (50%) siendo el resto proteínas amorfas con puentes disulfuro, lípidos y sustancias solubles en agua que permiten la hidratación del estrato córneo. Cada célula está rodeada de una fuerte membrana resistente a los agentes queratolíticos (Ditter, 1979). Los espacios intercelulares están llenos de lípidos que se liberan

durante la queratinización y representan el 1% del volumen del estrato córneo. En conclusión la piel es un conjunto de diferentes tejidos, musculatura lisa, fibras, grasa, etc. En 1 cm² se pueden encontrar 3 millones de células dinámicas, 15 glándulas sebáceas, 100 glándulas sudoríparas, 90 cm de vasos sanguíneos, 350 cm de nervios y 200 terminaciones nerviosas. La superficie total de la piel de un adulto es aproximadamente de 18.000 cm² y su peso, incluida la grasa, de 9 kg. Es uno de los mayores órganos del cuerpo y uno de los menos homogéneos, variando de un sitio a otro su espesor y el número de apéndices (pelos, glándulas sudoríparas, etc.).

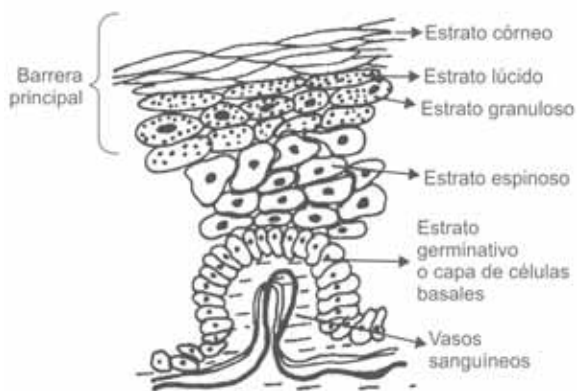


Figura 7.12 Representación esquemática de las capas de la epidermis

Mecanismos de absorción por la piel

Las sustancias atraviesan la piel a través de dos vías: por las soluciones de continuidad que representan las glándulas sebáceas, sudoríparas y folículos pilosos o atravesando la epidermis.

Las sustancias se pueden difundir de la epidermis hacia la dermis y llegar a los plexos capilares de donde pasan al torrente circulatorio. La capa externa de la epidermis, al estrato córneo, sirve como barrera para la penetración de agentes químicos y físicos; la resistencia del estrato córneo está dada principalmente por la presentación de una sustancia fibrosa, la queratina. Las sustancias que modifican la estructura del estrato córneo y aumentan la permeabilidad de la piel son las tensoactivas que reducen la tensión superficial, las alcalinas que solubilizan la queratina y las ácidas que precipitan las proteínas (Vega, 1985). Por otro lado, los solventes orgánicos interactúan con los lípidos del estrato córneo y facilitan la absorción, tanto de compuestos liposolubles como de hidrosolubles.

El grosor del estrato córneo es diferente según las zonas del cuerpo, siendo más delgado en la cara, cuello, cuero cabelludo, axilas y escroto, que a la vez son zonas de mayor capacidad de absorción. También se debe considerar que la piel del niño es más permeable que la del

adulto y que en la piel de las personas de edad avanzada la permeabilidad aumenta por cambios atróficos de la dermis. Cuando hay una solución de continuidad en la piel, como quemaduras, lesiones alérgicas o heridas, la penetración es fácil y el tóxico se pone rápidamente en contacto con la dermis.

DISTRIBUCIÓN Y ACUMULACIÓN

Después de la absorción viene la distribución, proceso también influenciado por varios factores como las propiedades fisicoquímicas del tóxico, el coeficiente de lipo-hidrosolubilidad, el grado de ionización, la unión a las moléculas o proteínas, las reacciones químicas y también por el flujo de sangre a los diversos órganos. Recordemos que independiente de la vía de entrada, el sistema circulatorio desempeña un papel importante puesto que desde él pueden las sustancias iniciar procesos tóxicos y de distribución a diferentes órganos y sistemas, para luego ser enviados al exterior o a sitios de depósito en los cuales pueden ser puestos nuevamente en circulación mediante determinadas circunstancias.

Como el gasto cardíaco es aproximadamente de 5 a 6 litros/minuto, resulta que en un minuto la sangre ha recorrido el sistema completo, al menos una vez. Y los tóxicos no suelen estar en la sangre disueltos en el plasma, sino que se unen a las proteínas plasmáticas en forma reversible o irreversible, dependiendo de la intensidad de fijación del tipo de enlace fisicoquímico, el cual en orden decreciente de intensidad, puede ser *covalente*: se comparten electrones entre dos átomos, *iónico*: se forma entre iones de carga opuesta, *punto de hidrógeno*: se enlaza al oxígeno o al nitrógeno, *fuerzas de Van Der Waals*: Cuando dos átomos se aproximan mucho son más débiles.

REACCIONES Y ENLACES QUÍMICOS

Las características físicas del tóxico y el sitio específico de unión dan a esta fijación el carácter de una reacción y enlace químico, así podríamos establecer los siguientes grupos:

1. **Ácidos y bases.** Al ceder o aceptar electrones se producen cambios en el pH intracelular, ejerciendo con ello un efecto nocivo, el cual depende en parte del grado de ionización.
2. **Reacción covalente.** Ciertos tóxicos se fijan a su receptor de una manera poco reversible, mediante enlaces covalentes, más o menos estables:

$$T = R \frac{k_1, \text{ rápido}}{K \text{ lento}}$$

Un ejemplo lo da la intoxicación con fosforados orgánicos, cuyo proceso se hará reversible cuando el organismo regenere proteínas receptoras (R). Este tipo de reacción tiene efectos acumulativos a corto plazo y su acción continúa después que la absorción cesa.

3. **Alquilantes.** El término alquilo significa que la sustancia tóxica se une a un grupo alquilo de una cadena de hidrocarburos, alterando en forma importante las características químicas del compuesto; son enlaces covalentes de gran estabilidad (alkilación), la unión es irreversible lo que supone lesiones celulares de gran importancia y no un efecto transitorio; por ser unión estable a la proteína, estos tóxicos se comportan como haptenos y desencadenan reacciones de tipo alérgico y además el efecto es acumulativo y aditivo aun con tiempos de exposición muy lejanos entre sí. Podemos citar como representantes característicos de estos tóxicos los agentes inmunosupresores y los agentes alquilantes empleados en farmacoterapia de neoplasias. Se unen las proteínas a los ácidos nucleicos; como esas proteínas y ácidos nucleicos participan en el desarrollo de otros tejidos, son útiles para controlar el crecimiento rápido de las patologías tumorales; al mismo tiempo, se muestran tóxicos para tejidos normales de crecimiento rápido, por ejemplo la médula ósea.

4. **Radicales libres.** La separación de dos átomos unidos por enlaces covalentes que deja en cada átomo un par de electrones, produce el radical libre, de gran afinidad por las cadenas de hidrocarburos y fosfolípidos de la membrana celular. Es el caso del ozono o el óxido de nitrógeno que en contacto con el pulmón produce graves daños; de metabolismo tóxico como el tetracloruro de carbono, que a nivel del ribosoma hepático libera

radicales que producen hiperoxidación de la membrana celular y citolisis. Otro caso similar es el que se produce en la intoxicación por herbicidas bipyridílicos (paraquat) a nivel de las estructuras del pulmón con peroxidación y destrucción del tejido alveolar, al atacar y destruir los neumocitos tipo I y II.

De acuerdo con lo anterior, podemos afirmar en relación con la cantidad de tóxicos que se encuentran en el plasma, tejidos o sitios de acción (Figura 7.13).

1. Parte del tóxico se encuentra libre y parte ligado a proteínas.

2. La fijación es reversible o irreversible dependiendo del tipo de enlace electrostático.

3. Solamente la fracción libre puede atravesar las membranas que separan los distintos compartimentos.

SITIOS O LUGARES EN DONDE ACTÚAN LOS TÓXICOS

1. **Membrana celular.** Modificando las funciones de transporte como ocurre con el DDT que facilita el ingreso de sodio intracelular, lo que lleva a un aumento de la excitabilidad neuronal.

2. **Receptores específicos.** Estimulando o inhibiendo receptores específicos especialmente a nivel de sinapsis, ejemplo: adrenalínicos, anticolinérgicos.

3. **Endocelular.** Produciendo inhibición enzimática y bloqueando por ello procesos metabólicos específicos.

Induciendo la formación de metabolitos tóxicos.

4. **Acción sobre el ribosoma.** En el ribosoma se encuentran las enzimas adaptativas, responsables de la biotransformación de los tóxicos lo que conduce a la formación

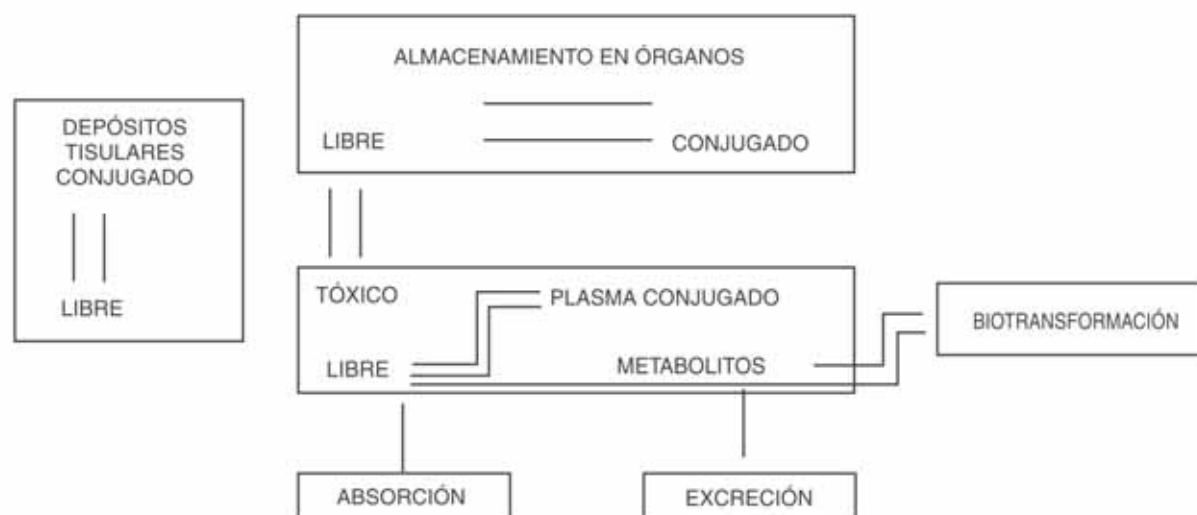


Figura 7.13 Esquema del proceso de distribución de los tóxicos

de un compuesto más tóxico que el original; ejemplo: el metanol que se transforma en ácido fórmico que es al parecer el causante de los graves daños.

Los tóxicos se ligan generalmente a la albúmina que es la proteína transportadora por excelencia, aunque también puede hacerlo a otras más especializadas, como la transferina para el hierro, la ceruloplasmina para el cobre y la B-lipoproteína para sustancias muy liposolubles. El tóxico unido a proteínas no es activo desde el punto de vista toxicológico, ya que su tamaño molecular es muy grande y, en consecuencia, no puede difundir a los tejidos ni ser excretado. Tampoco podrá fijarse a sus receptores y producir los efectos tóxicos.

Como se anotaba anteriormente de las proteínas plasmáticas o intracelulares, la albúmina es la que fija mayor cantidad de compuestos debido posiblemente a su mayor tamaño y a su superficie relativamente grande, es así como algunas drogas desplazan a la bilirrubina de su unión a la albúmina (competencia por el sitio de unión), siendo este fenómeno manifestación de toxicidad, por ejemplo, en los niños recién nacidos, ya que aumenta las concentraciones libres de bilirrubina indirecta y causa así el *kernicterus*.

Las proteínas intracelulares también tienen capacidad para fijar los tóxicos, y como en los diferentes tejidos existe una gran variedad de proteínas, no sorprende que el grado de fijación de un tóxico varíe de una proteína a otra. Es por esto que, debido a los diferentes grados de fijación intra y extracelular, el volumen de distribución de un tóxico en el plasma y en los tejidos no es igual.

Recordemos que la intensidad del efecto tóxico sólo depende del tóxico libre, que es el único eficaz. La intoxicación, de algún modo, está condicionada por la ecuación:

$$\text{Tóxico} - \text{proteína} (=) \text{Tóxico libre}$$

El que esta ecuación se desplace de un lado o del otro depende:

1. De la cantidad de proteínas. En los estados hipoproteicos, o en los fluidos donde la concentración proteica es menor, la cantidad de tóxico libre es mayor.

2. De que la proteína existente esté ya ocupada por otro agente químico. Si un sujeto está sometido a tratamiento con un fármaco, éste ocupará una fracción proteica que ya no podrá ser ocupada por otro.

3. Del grado de afinidad de los agentes por las proteínas. Cuando varios fármacos o tóxicos compiten por la misma proteína, se fijará aquel que tenga mayor afinidad o capacidad de combinación.

PASO Y ACUMULACIÓN A LOS TEJIDOS

Desde la posición de tóxico libre plasmático pasará a los tejidos a través de las etapas que se esquematizan en la Figura 7.14.

La penetración del fármaco en la célula depende pues de los mismos factores señalados en el proceso de absorción. Las sustancias polares y los iones lo harán a través de los poros de las membranas o mecanismos de transporte activo. Los compuestos lipófilos lo hará a través de la membrana por difusión simple. Los ácidos y bases débiles se beneficiarán del pH del medio (líquido extracelular, intracelular o citoplasmático). El pH del medio interno suele mantenerse muy constante; no obstante, en ciertos estados patológicos, o por la acción terapéutica, puede variar.

La fijación o acumulación a un tejido determinado o el paso a un órgano de depósito dependerá de:

1. Afinidad a proteínas. En los tejidos y órganos de depósito el tóxico se fija al mismo tipo de proteína que en plasma; se vuelve de nuevo aquí a una situación de equilibrio.

$$\text{Tóxico} - \text{ligado} = \text{tóxico libre}$$

2. Coeficiente de lipo-hidrosolubilidad. Va a condicionar el almacenamiento y fijación en determinados lugares. Por esta razón todos los tóxicos muy liposolubles se fijan en los órganos ricos en grasa, sistema nervioso central y tejido adiposo. Los compuestos hidrosolubles se distribuirán de acuerdo con la riqueza en agua del tejido, así como con su irrigación, pero su permanencia

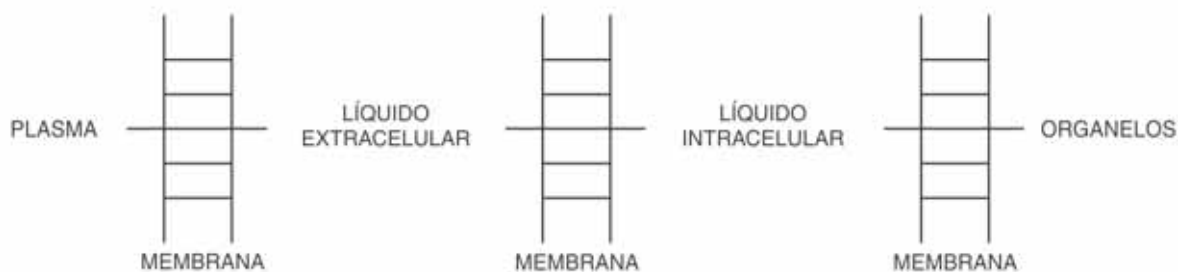


Figura 7.14 Esquema del paso de los tóxicos desde el plasma a los organelos celulares

en el organismo será breve porque pronto serán eliminados por la orina sin que sufran reabsorción tubular. Ejemplo de esto lo tenemos en el alcohol, cuya máxima concentración corresponde a los órganos ricos en agua, cerebro, sangre, riñón.

3. Fijación selectiva por afinidad química. Ejemplo típico de esto es el plomo, que se fija en el hueso siguiendo el metabolismo del calcio. En el tejido óseo resulta inofensivo y puede alcanzar concentraciones letales; su acción tóxica, sin embargo, la realiza en los tejidos. El flúor se fija igualmente en el hueso. Por su parte el arsénico se acumula en los tejidos ricos en sustancias azufradas como pelo, uñas, piel, etc.

4. La ionización. Ya se ha señalado el papel que el pH desempeña en este mecanismo.

Los depósitos actúan un poco como mecanismo defensivo al retener en este espacio muerto, o biológicamente inactivo, una importante cantidad de tóxico. Pero no debe olvidarse que son una reserva potencial de éste y puede movilizarse dando origen a una alta concentración en sangre.

PASOS DE AGENTES TÓXICOS A TRAVÉS DE LAS BARRERAS HEMATOENCEFÁLICA Y PLACENTARIA

La sustancia tóxica que ha pasado a la sangre por el proceso de absorción debe atravesar muchas membranas biológicas hasta llegar al lugar específico donde va a fijarse a su receptor. Hay membranas biológicas que sólo son accesibles a las sustancias lipófilas, y aun dentro de ellas las hay peculiares, como la membrana hematoencefálica, que tiene un poro muy fino, un endotelio muy grueso y con pocas proteínas, de tal modo que sólo es franqueable por las sustancias liposolubles; en el niño está menos estructurado, de ahí que sea accesible, por ejemplo, al plomo, dando una encefalitis que es muy rara en el adulto. Las sustancias altamente ionizadas penetran muy mal en el sistema nervioso central. Lo mismo cabe decir para la salida desde éste. Atraviesan igualmente la barrera moléculas hidrosolubles muy pequeñas tales como el agua y alcoholes etílico y metílico.

La placenta tiene también sus peculiaridades, comportándose como una membrana lipóide que es atravesada con facilidad por los compuestos liposolubles y con mucha dificultad por los hidrosolubles. Las sustancias atraviesan la placenta principalmente por difusión sencilla. Los tóxicos liposolubles no ionizados llegan principalmente a la sangre fetal desde la circulación materna como los insecticidas organoclorados, los herbicidas fenoxiacéticos (2, 4, D, 2, 4, 5, T), nicotina, talidomida (Vallejo, 1985) y pueden causar anomalías congénitas. Este fenómeno es menor con sustancias que poseen alto grado de disocia-

ción, solubilidad baja en lípidos o ambas cosas. El feto está expuesto en esencia a todos los tóxicos que recibe la madre, y la concentración de la sustancia en la sangre fetal y materna es la misma.

Tabla 7.2 Depósitos de algunos tóxicos

Órgano o tejido	Sustancias
Proteínas plasmáticas	Antipirina 3-5% Secobarbital 50% Digitoxia
Depósitos intracelulares Combinación con proteínas celulares (hígado, riñón, bazo)	Corticosteroide Metales pesados Colorantes azoicos
Tejido adiposo	Plaguicidas organoclorados (DDT, DDE, dieldrin, endrin clordano, etc.) Bifenilos policlorados (arocloros). Tiobarbitúricos (tiopental)
Tejido pulmonar	Bipiridilos: Paraquat (gramoxone)
Tejido óseo	Plomo, flúor, uranio Tetraciclinas
Tejido dentario	Plomo Flúor
Depósito en faneras (pelos, uñas)	Arsénico Mercurio Talio

METABOLISMO O BIOTRANSFORMACIÓN DE LOS TÓXICOS

Algunos tóxicos son eliminados sin sufrir ningún tipo de alteración; pero la mayoría son eliminados sufriendo un proceso de transformación para lo cual se lleva a cabo una serie de pasos metabólicos que tiene como principal objetivo introducir una serie de alteraciones bioquímicas en la molécula que la transforme de liposoluble en hidrosoluble, el cambio en sustancias más polares, ionizables, que no sean reabsorbidas por el túbulo renal y sean fácilmente excretadas por la orina. Si no se produjeran estas transformaciones los compuestos apolares liposolubles no serán filtrados o serán reabsorbidos por los túbulos renales y sólo podrían excretarse junto con la bilis en las heces y en menor proporción en la leche, sudor y saliva.

Resumiendo podríamos decir que un tóxico sigue diferentes caminos:

1. Puede ser eliminado sin sufrir alteración alguna.

2. Puede experimentar transformaciones que hagan más fácil su eliminación.

3. Puede experimentar transformaciones estructurales que aumenten o disminuyan su toxicidad.

FASES DE LA BIOTRANSFORMACIÓN

ASPECTOS GENERALES

La biotransformación de las sustancias xenobióticas se lleva a cabo en dos fases:

– **Fase I o presintética.** Las sustancias son oxidadas, reducidas o hidrolizadas y se transforman en productos más hidrosolubles que las sustancias originales.

– **Fase II o sintética.** Consiste en la conjugación de los metabolitos producidos en la fase I con el ácido glucurónico, péptidos, sulfatos, etc., estos conjugados son estables e hidrosolubles y se excretan rápidamente del organismo (Figura 7.15).

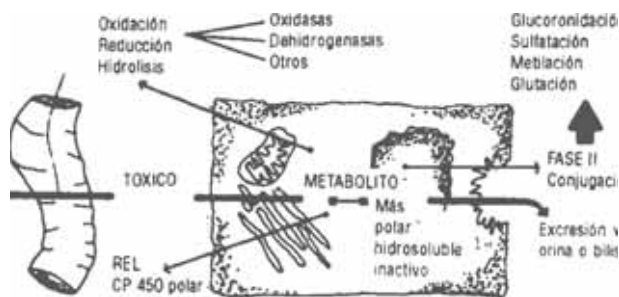


Figura 7.15

Las reacciones de la fase I y II se efectúan en el hígado, las de la fase II puede realizarse también en el riñón, la hidrólisis puede efectuarse en el plasma sanguíneo y en todos los tejidos en menor escala. El metabolismo de los agentes tóxicos al igual que otras sustancias naturales del organismo se efectúa mediante sistemas enzimáticos y la mayoría son metabolizados por enzimas diferentes con poca especificidad, ya que actúan sobre muchas clases de tóxicos. Las enzimas que metabolizan las sustancias naturales se encuentran en las mitocondrias de las células, en cambio las que metabolizan los agentes tóxicos se encuentran en el retículo endoplasmático del hígado en fracciones denominadas "microsomas". Los microsomas contienen enzimas que metabolizan los tóxicos como oxidasas, aminoxidasas, flavoproteínas, esterasas, sulfoquinazas, acetilasas, metiltransferasas.

Todas estas biotransformaciones se producen normalmente para la adquisición de grupos funcionales reactivos como OH, NH₂, COOH, COO, SH, etc., y requieren la intervención de enzimas deshidrogenasas, oxidasas reductoras responsables de la biotransforma-

ción, se localizan en el retículo endoplasmático (REL) localizado fundamentalmente, mas no en forma exclusiva en los microsomas hepáticos. El retículo endoplasmático se encuentra en el interior de las células de todos los tejidos, pero la concentración y la actividad de las enzimas es mayor en el hígado que en cualquier otro órgano. Consiste en un laberinto de tubos comunicados por el cual circulan las sustancias que se van a metabolizar. Aparece el corte como membrana o vesículas de dos tipos, denominados retículo endoplasmático liso (REL) y retículo endoplasmático rugoso (RER), así llamado por mostrar en su superficie a los ribosomas, encargados de la síntesis proteica; en las membranas del REL se hallan las enzimas metabolizadoras (Figura 7.16). Parece que cuando llega una sustancia al citoplasma, el REL sintetiza las enzimas necesarias y los ribosomas que intervienen se desprenden, con lo que el RER se transforma en REL por ello si la sustancia que llegó fue un inductor enzimático, el REL experimenta una notable proliferación (ver inducción enzimática). Una vez que se desarrollan reacciones enzimáticas metabólicas, el aparato de Golgi se encargará de excretar los productos fuera de las células.

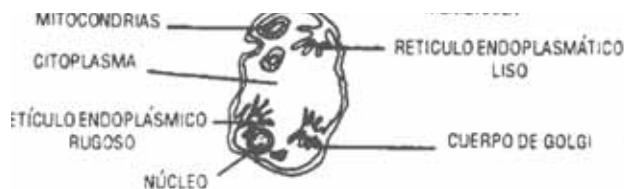


Figura 7.16 Esquema de una célula donde se puede observar el retículo endoplasmático liso

Fase I. Oxidación, reducción e hidrólisis

Los sistemas enzimáticos que catalizan los procesos bioquímicos de esta fase se encuentran localizados en el interior de las células. Las principales localizaciones son: el retículo endoplasmático liso, la fracción microsomal, la mitocondria, el citoplasma y, eventualmente, el sistema reticuloendotelial.

El mecanismo de funcionamiento del sistema es idéntico al que acontece en la respiración celular: una cascada de mecanismos de oxirreducción en los que intervienen los receptores de H (NAD - FAD), transportadores de electrones, un aceptor de oxígeno y liberación de energía en cada paso. Como anotábamos, muchas de las biotransformaciones que sufren los tóxicos consisten en reacciones de oxidorreducción. En los microsomas asientan los dos sistemas más importantes en la oxidación de los tóxicos: el monooxigenasas y el aminooxidasas:

1. **Sistema monooxigenasa.** Está constituido por el citocromo P450, que tiene acoplado un sistema de dos

coenzimas: la NADPH-citocromo C-reductasa también conocida como sistema NADPH-citocromo P450 y el hem-citocromo P450 (Figura 7.17). El NADPH, nicotinamida-citocromo P450 son proteínas con hierro ligado. Es el último de la cadena oxi-red; mediante el paso de su hierro ferroso a férrico favorece el intercambio de electrones.

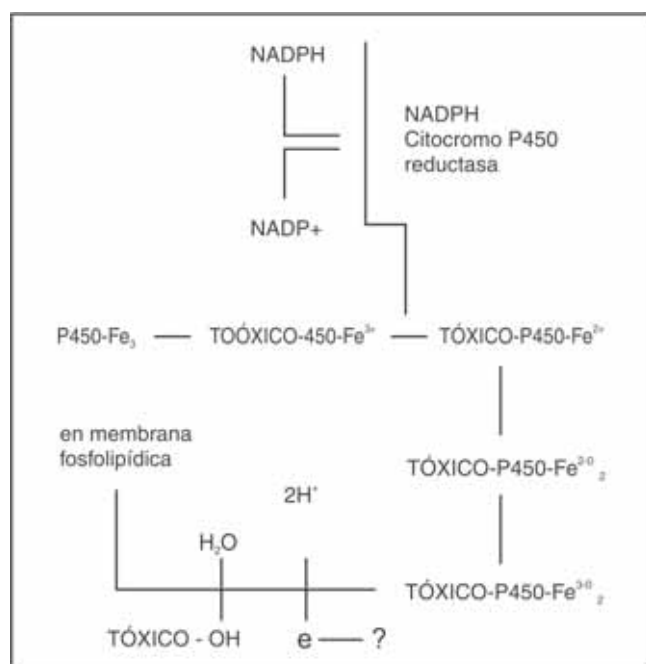


Figura 7.17

2. Sistema aminooxidasa. Es también microsomal y tiene acoplada a una enzima, la FAD (flavin-adenil-dinucleótido) la cual es un derivado de la vitamina B12 (riboflavina). Cataliza aminas terciarias y secundarias a compuestos hidroxilados. Esta acción también la puede hacer el sistema monooxigenasa; el que lo realice uno u otro depende del pKa de la sustancia.

Mecanismos de oxidación del tóxico

En el caso de la oxidación el mecanismo es el siguiente: el NADPH se oxida a NADP y cede un hidrógeno a la flavoproteína que pasa de FAD a FADHh. La flavoproteína reducida se oxida, cediendo un electrón al Fe del citocromo que, de este modo, se reduce. La fase final es la realmente interesante. El tóxico se uniría al citocromo P450 en estado oxidado. El citocromo se reduce al recibir un electrón en la cadena anterior y queda un complejo de citocromo P450 (reducido). El citocromo P450 del complejo cede dos electrones al oxígeno que transporta la Hb, de tal modo que el citocromo se reoxida y el oxígeno queda en una situación inestable que se resuelve uniéndose una parte al H₊ que transportaron

las cadenas respiratorias para formar agua, y otra parte al tóxico, que de este modo queda oxidado y en una forma más hidrosoluble (Villanueva, 1985) (Figura 7.18).

En la fase I actúan también otros mecanismos como la reducción, que da lugar al paso de nitro a aminoderivados R-NO-R NH₂ y la hidrólisis, catalizada por esterasas, como la colinesterasa, que hidroliza el paso de acetilcolina a acetil Co A + colina.

A continuación señalamos las reacciones de la fase I más comunes (la estructura de las fórmulas deben ser consultadas en textos de química o de bioquímica).

Oxidaciones

Hidroxidación - acetanilada ==> P

Hidroxiacetanilida (analgésico)

Desaminación oxidática: anfetamina ==> Fenilacetona (inactivo)

Desalquilación: codeína ==> Morfina

Sulfoxidación paratión ==> Paraoxón (tóxico)

Reducciones

Ácido paranitrobenzoico ==> Ácido paraminobenzoico.

Hidrólisis

Palmitato de cloranfenicol ==> Cloranfenicol

Fase II: Conjugación

El fármaco o tóxico acaba por conjugarse para formar una molécula soluble que pueda ser eliminada por la orina. Dentro de los sistemas que intervienen en esta segunda fase, destacaremos:

– **Conjugación con el ácido glucorónico.** Intervienen aquí la glucoroniltransferasa. Muchísimos tóxicos y agentes químicos se eliminan así conjugados por la orina.

– **Conjugación mercaptúrica.** Aquí interviene la glutathion S transferasa. En esta conjugación se pierden sustancias biológicamente activas, como el glutathion y la cisteína.

– **Sulfoconjugación.** Catalizada por la sulfotransferasa. Es típica de la eliminación del fenol y tiene un interés diagnóstico en la intoxicación por el benzol.

– **Conjugación con aminoácidos.** Los más importantes de éstos son la glicocola y la glutamina, con la colaboración del ácido benzoico.

– **Conjugación con grupos metílicos.** La coenzima para la metilación es la S-adenosil-metionina (SAM). Por este mecanismo la piridina se transforma en metilpiridina.

– **Conjugación con el ácido acético.** La acetilación es catalizada por la acetiltransferasa, siendo el cofactor acetil coenzima A.

Son pocas las biotransformaciones que se llevan a cabo fuera del hígado; señalemos la acción de las esterasas plasmáticas que producen hidrólisis de los ésteres de la colina; las conjugaciones con ácido glucorónico comprobadas en riñones y tubo digestivo. La acción tóxica localizada se

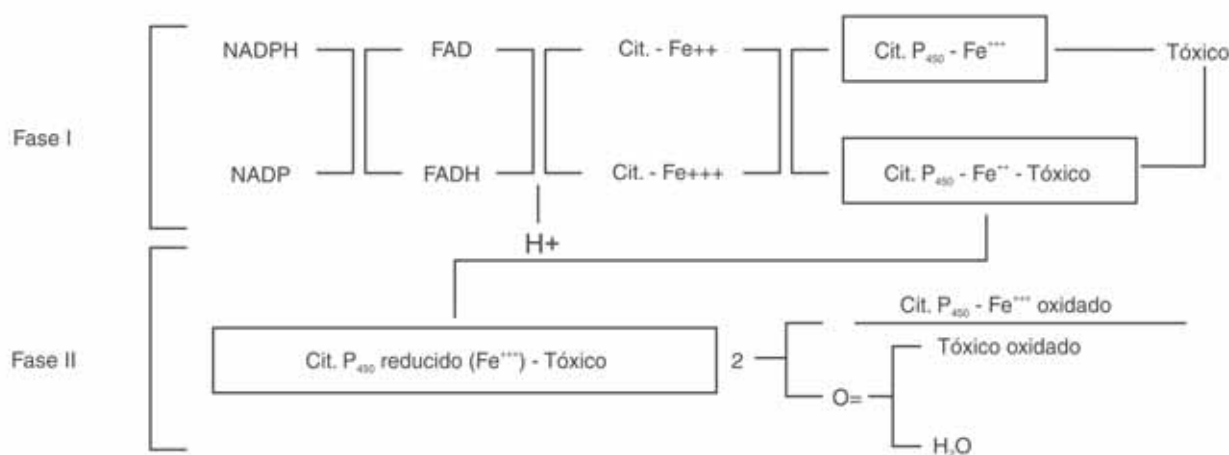


Figura 7.18 Oxidación de los tóxicos

explica en algunos casos por la biotransformación en un sitio determinado; así por ejemplo, el hidroxinaftaleno se transforma en naftoquinona en el ojo, lo que explica la aparición de cataratas como manifestación de toxicidad. También es de anotar que la capacidad de biotransformación está condicionada por diferentes factores entre los cuales vale la pena destacar: raza, edad, sexo, estado nutricional, susceptibilidad individual, trastornos genéticos, etc.

Todas estas vías metabólicas que buscan obtener moléculas ionizadas que sean poco absorbibles son de gran importancia fisiológica y son en general independientes de los procesos metabólicos comunes. Estas vías son patrimonio de las especies más desarrolladas.

Las reacciones de biotransformación de los agentes tóxicos las podemos resumir en la Tabla 7.3.

CONSECUENCIAS DE LA BIOTRANSFORMACIÓN

Se pueden considerar las situaciones siguientes:

1. Favorecer la eliminación de los agentes tóxicos, debido a que la reacción de biotransformación produce compuestos más polares, por tanto se favorece su eliminación principalmente a través de la orina.

2. Transformar los agentes tóxicos en compuestos de mayor toxicidad. En casos de intoxicación o exposición a metanol, éste pasa a formar ácido fórmico, siendo el responsable de producir ceguera irreversible; la 2 naftilamina se oxida a 2 naftilhixilamina, la cual se considera que desarrolla cáncer en la vejiga; el tetraetilo de plomo se transforma en trietilo de plomo, productor de los daños del sistema nervioso central, y así hay muchas más sustancias que al metabolizarse se convierten en agentes tóxicos más potentes.

3. Reducir la toxicidad. Este es el caso más frecuente, así el cianuro se transforma en tiocianato; los fenoles pasan a glucosánidos, etc.

4. Agotamiento o pérdidas de enzimas necesarias para el metabolismo celular normal.

Tabla 7.3 REACCIONES DE BIOTRANSFORMACIÓN DE AGENTES TÓXICOS

	Tipo de reacción	Metabolismo
FASE I	Oxidación	Activos
No sistemática	Reducción	Poco activos
	Hidrólisis	Inactivos
FASE II	Conjugación	Inactivos
Sistemática		"Detoxificación"

Reacciones de la fase I

- Aumentan la polaridad de la sustancia.
- Por lo general se produce un cambio en la actividad farmacológica.
- Las sustancias inactivas pueden tornarse en activas y viceversa.

Reacciones de la fase II

El grupo polar de las sustancias se combina con un sustrato endógeno del organismo dando metabolitos.

- Más polares o ionizados
- Inactivos
- Que se excretan rápidamente del organismo

Sustrato: Ácido glucurónico
 Ácido acético
 Ácido sulfúrico
 Aminoácidos
 Grupo alquilo

Se pueden citar tres ejemplos muy ilustrativos: el del alcohol, el de la superoxidación y el de las lesiones bioquímicas de Peters (Villanueva, 1991).

1.1. El alcohol se oxida a ácido acético; este proceso consume una gran cantidad de NAD; se invierte el cociente NAD/NADH, las consecuencias de esta inversión en la acción patógena del alcohol son importantes y han sido destacadas por diversos autores; lactacidemia, acumulación de ácidos grasos, uricidemias, acumulación de acetaldehído y retraso en los procesos de oxidación que precisan del NAD, así como inhibición de muchos procesos bioquímicos que igualmente requieren esta enzima en estado oxidado.

1.2. La superoxidación. Ya se ha visto cómo la oxidación de los tóxicos se realiza a merced de la cadena de transporte electrónico, que tiene como fase final la aceptación por parte del oxígeno de los electrones que le transfieren el citocromo P450. La reducción del oxígeno debe ser completa, dando lugar a agua y un tóxico oxidado. La reducción incompleta del oxígeno da lugar a un radical superóxido O₂ que es sumamente tóxico. Por este mecanismo actúan al parecer muchos radicales libres activos, entre ellos los bipiridilos (paraquat).

1.3. Lesiones bioquímicas de Peters. Se trata de un mecanismo más sutil, consistente en la pérdida por conjugación de elementos esenciales para el metabolismo celular; puede ser el glutatión, que desempeña un papel importante en los mecanismos de oxirreducción, o pueden ser aminoácidos esenciales, como las metioninas o compuestos azufrados, como la cisteína. Estas lesiones tienen interés en las intoxicaciones crónicas, donde el organismo debe depurar una gran cantidad de tóxico.

Inducción e inhibición de enzimas

Las sustancias químicas pueden aumentar la actividad de los sistemas enzimáticos metabolizantes. Estas sustancias se han denominado "inductores" de enzimas. Los inductores ejercen su propia actividad mediante un aumento cuantitativo de las enzimas y de los componentes a los que incumbe el metabolismo de compuestos extraños. La inducción tiene una doble importancia para el toxicólogo. Si el metabolismo lleva a la formación de metabolitos excretables o atóxicos, la inducción realizará la detoxificación y la excreción del compuesto. Sin embargo, si el metabolismo lleva a la formación de un metabolito más tóxico, la inducción aumentará la toxicidad del compuesto (Vallejo, 1984).

La inducción enzimática se produce por el siguiente mecanismo: fármaco ==> retículo endoplasmático liso ==> aumento de la ALA sintetasa ==> aumento de la producción de citocromo P450.

La estimulación del retículo endoplasmático la pueden realizar multitud de sustancias; el retículo responde inespecíficamente, aumentando de tamaño y produciendo mayor concentración de citocromo P450. Tal respuesta inespecífica del retículo endoplasmático liso explica cómo sujetos que están sometidos a tratamiento con fenobarbital degradan con mucha mayor rapidez cualquier otro fármaco. De aquí se derivan dos hechos que tienen especial relevancia en el mundo médico legal y concretamente en las iatrogenias y en las toxicomanías (Villanueva, 1991).

1. **En la iatrogenia.** Fijemos la atención en un enfermo sometido a tratamiento con anticoagulante, tipo cumarina.

Si ingiere simultáneamente otro fármaco de los que producen inducción enzimática, la dosis de cumarina debe aumentarse para que siga siendo eficaz. Si se deja de tomar el fármaco estimulante, el retículo endoplasmático regresa y el citocromo P450 disminuye, y con ello su capacidad de metabolización de la cumarina, que en este momento alcanzará una concentración capaz de producir hemorragias.

2. **En las toxicomanías.** El fenómeno de la tolerancia, característico de la dependencia a las drogas, tiene la misma base. La droga estimula el retículo endoplasmático, que acorta la vida media de la droga. De este modo se precisará aumentar la dosis para conseguir los mismos efectos: así se alcanza una tolerancia muy alta frente a la droga, y una dosis que aisladamente considerada sería mortal para cualquier persona, no lo es para el toxicómano. Si este toxicómano es detenido e ingresa a prisión, estará por ello algún tiempo en deshabitación y el retículo endoplasmático regresa a su funcionamiento. Si el toxicómano vuelve a la droga, retomará la dosis última que para él era eficaz, pero para otro no habituado sería tóxica; como su sistema de biotransformación no funciona ya al mismo ritmo, se producirá una concentración muy alta, una sobredosis y posiblemente la muerte (Tabla 7.4) Inductores e inhibidores enzimáticos (Vega, 1985).

Otros factores que influyen en la biotransformación de los tóxicos

Además de las drogas inductoras o inhibidoras de los sistemas enzimáticos, hay otros factores que influyen grandemente en la biotransformación, entre ellos tenemos:

La edad. En los neonatos, especialmente los prematuros, los sistemas enzimáticos son deficientes. Así la administración de fármacos conlleva a la toxicidad, pues no podrán activarse rápidamente. La disminución de la capacidad de conjugación contribuirá para producir hiperbilirrubinemia. Los ancianos tienen igualmente

los sistemas enzimáticos microsomales deteriorados, y la exposición a ciertas sustancias llevará a la producción de efectos tóxicos.

Los estados de desnutrición. Ciertos estados patológicos como las lesiones hepáticas y renales influirán grandemente en la biotransformación de los agentes tóxicos. Hay factores genéticos, como la deficiencia de la enzima 6-glucosa fosfato deshidrogenasa en la raza negra, en presencia de ciertos agentes tóxicos que se inactivan con esta enzima no podrán hacerlo. Ciertos factores ambientales ayudan igualmente en la biotransformación de los agentes tóxicos, tal como la temperatura, etc.

Tabla 7.4 Inductores e inhibidores enzimáticos

INDUCTORES ENZIMÁTICOS		INHIBIDORES ENZIMÁTICOS
Fenobarbital	Benceno	Cloranfenicol
Fenilbutazona	Cafeína	Metronidazol
Aminopirina	Clordecone*	Antineoplásicos
Tolbutamida	Declorano	
Clorpromazina	Griseofulvina	
Pentobarbital	Lindano*	
Teofilina	Insoniacida	
Acetona	Tolueno	
Ciclohexano	Alcohol	
Diclorodifeniltricloroetano (DDT)*		Fenitoína
Dibromocloropropano (DBCP)		Ac. valproico
Dimetilbenzoantraceno	Carbamazepina	
	Rifampicina	
Bifenilos policlorados		
Antibacterianos clorados		
Triclorodibenzodioxina (TCDD)		

* Plaguicidas organoclorados

ELIMINACIÓN DE LOS TÓXICOS

Las rutas de excreción de las sustancias tóxicas o de sus productos de biotransformación son las siguientes: la orina, la bilis, el aire espirado, el sudor, la saliva, la leche, la secreción gastrointestinal. Por la leche, sudor y saliva, aunque cuantitativamente no sean relevantes, en algunos casos como el de la leche, tiene importancia y peligro para quienes la ingieren como alimento (ver más adelante otras rutas de eliminación).

Excreción urinaria

Pese a la existencia de varias vías, es la renal la que realiza un papel primordial en la eliminación de sustancias nocivas al organismo. Se puede realizar por tres mecanismos: filtración glomerular, transporte pasivo y transporte tubular activo, o sea, la concentración final de una sustancia en la orina depende esencialmente de la filtración glomerular, del flujo plasmático renal, pH de la orina, y de la reabsorción tubular; y todas las sustancias que son eliminadas por el riñón aparecen en la orina en la misma concentración que tiene su forma libre en el plasma. En síntesis, los factores que influyen en la absorción de los tóxicos, son los mismos que rigen los procesos de excreción: tamaño de la partícula, liposolubilidad, grado de ionización y pH.

Tamaño de la partícula. Ya que la membrana del glomérulo y del túbulo renal se rige en un todo por los principios de difusión, y así como los poros del glomérulo poseen un diámetro del orden de los 40 ángstroms, que permite el paso por simple filtración de sustancias de peso molecular de hasta 70.000, así como del agua y todas las sustancias disueltas en ella, no pueden ser excretadas en la orina las proteínas plasmáticas, ni los tóxicos unidos a ellas, a menos que haya lesión glomerular.

Liposolubilidad. Las sustancias liposolubles que se encuentran en el filtrado glomerular se reabsorben en forma pasiva en el túbulo, por lo que aumenta su excreción en la medida que aumenta el nivel plasmático de la sustancia, el volumen del líquido tubular y la hidrosolubilidad; ésta es la razón para emplear diuresis forzada en tóxicos que tengan depuración renal, sean o no reabsorbidos pasivamente por el túbulo.

El pH y grado de ionización. La diferencia de pH entre la orina y el plasma influye también en la excreción de una gran cantidad de sustancias, lo cual depende del grado de ionización de las sustancias, es decir, del pKa. Si tenemos una base débil con pKa igual al del plasma y al filtrado glomerular, tendrá igual número de moléculas en forma ionizada y no ionizada y por consiguiente, la concentración en la orina y en el plasma será igual, es decir, que existe un equilibrio químico entre ambos compartimentos; si acidificamos el filtrado tubular distal, o sea, bajamos el pH, se aumenta la fracción ionizada del compuesto, el cual será excretado al no poder reabsorberse. Este es el principio por el cual se aplica la llamada trampa de iones, como mecanismo de eliminación de tóxicos susceptibles (ácidos-bases) al cambiar el pH urinario ya que alcalinizándolo o acidificándolo se logra que ácidos o bases débiles se excretan con mayor rapidez al impedir su reabsorción pasiva, así por ejemplo: al alcalinizar la orina, los salicilatos y el fenobarbital se ionizan en mayor proporción, con lo cual se aumenta su excreción considerablemente, y las anfetaminas y quininas aumentan su eliminación al acidificar la orina.

Uno de los factores que producen síntomas de fatiga es la formación de ácido láctico durante un ejercicio muscular intenso. Los ciclistas, a menudo para contrarrestar la acidosis causada por el ácido láctico (fatiga) utilizan el bicarbonato sódico asociado con estimulantes como anfetamina y metanfetamina. La acidosis causada por el ácido láctico se contrarresta por la acción del bicarbonato. Sin embargo, el aumento del pH urinario debido al bicarbonato inhibe la eliminación de la anfetamina. Como resultado, la anfetamina no ionizada se reabsorbe en los túbulos originando una acumulación, especialmente después de dosis repetidas, que puede conducir a concentraciones tóxicas en el organismo a partir de dosis que normalmente no lo son. Por otra parte, esta inhibición en la eliminación de anfetamina hace difícil su detección en el control antidoping.

Algo similar ocurre con la nicotina. La acidificación de la orina como consecuencia de tomar grandes dosis de vitamina C aumenta la eliminación de nicotina y las ganas de fumar. Por otra parte, el consumo de bicarbonato sódico reduce las ganas de fumar ya que la reabsorción de nicotina disminuye el número de cigarrillos necesarios para mantener su nivel en plasma. El uso de cigarrillos bajos en nicotina puede aumentar el consumo de los mismos y el riesgo de cáncer de pulmón, debido al contenido de hidrocarburos policíclicos (González, 1988).

Eliminación pulmonar

Algunas sustancias químicas tienen la suficiente presión de vapor a la temperatura del cuerpo, como para que cantidades significativas de ellas puedan ser eliminadas en el aire exhalado. La cantidad de líquido eliminado por los pulmones está relacionada con su presión de vapor. Este principio es muy usado para determinar la cantidad de etanol en el organismo. La presión de vapor a la temperatura del cuerpo no es el único factor que determina el grado de eliminación, sino que éste está influido por fenómenos de transporte a través de las membranas y por la ventilación pulmonar, y a que las moléculas de los compuestos orgánicos que abandonan los alvéolos respiratorios en el aire exhalado han tenido que pasar desde la sangre venosa al aire atravesando la membrana capilar; este fenómeno de transferencia tendrá lugar por el mismo mecanismo que la absorción de tóxicos y estará gobernado por las mismas variables. En general, se puede afirmar que la velocidad de eliminación de los tóxicos gaseosos depende básicamente del coeficiente de solubilidad sangre/aire que posean. Así, cuando el valor de este coeficiente es bajo, es decir, cuando la sustancia es poco lipofílica, los tóxicos se eliminan rápidamente mientras que cuando el coeficiente de solubilidad sangre/aire es alto, la eliminación pulmonar es lenta. La eliminación disminuye al aumentar la reactividad de los compuestos, así compuestos muy reactivos como la anilina tienen

porcentajes de eliminación mínimos, en compuestos que se pueden considerar inertes el porcentaje de tóxico eliminado por esta vía supera el 90%. Esto sucede con el monóxido de carbono, hidrocarburos alifáticos, algunos compuestos metálicos volátiles. Por otra parte, durante el metabolismo de ciertas sustancias se pueden formar productos sencillos como el dióxido de carbono que puedan eliminarse por vía pulmonar.

Excreción biliar y fecal

Después de la administración oral de un agente tóxico y una vez absorbido, pasa al sistema linfático o a la circulación porta; los que aparecen en la sangre son transportados directamente al hígado. Un gran número de agentes tóxicos absorbidos en el intestino son eliminados a través de la bilis, produciendo un ciclo desde el intestino, al hígado, a la bilis y nuevamente vuelve al intestino. A este ciclo se le denomina circulación "enterohepática". Varios productos como los plaguicidas organoclorados entran a la circulación enterohepática, tales como el DDT y muchos metabolitos que se forman en el hígado se excretan hacia el aparato intestinal por la bilis. Estos metabolitos pueden excretarse por las heces; por lo regular experimentan resorción hacia la sangre y en última instancia son eliminados a través de la orina.

Los aniones orgánicos, que incluyen los glucoronidos, y los cationes orgánicos, experimentan transporte activo a la bilis por sistemas portadores semejantes a los que transportan estas sustancias a través de los túbulos renales.

Otras rutas de eliminación

Además de las vías de eliminación, no se deben descuidar otras rutas de excreción de las sustancias químicas extrañas y sus metabolitos. De acuerdo con la teoría de la partición al pH, ciertas bases orgánicas altamente ionizadas al valor de pH en el jugo gástrico, se pueden secretar en el estómago. Análogamente, algunos ácidos débilmente ionizados al pH neutro se pueden transferir del plasma a la luz del intestino. Estas sustancias son secuestradas por el contenido intestinal, lo que aumenta la excreción en las heces.

Muchos compuestos exógenos se eliminan en diferentes cantidades en la leche, tanto en la fase acuosa como en la lipídica. Aunque esta ruta es de menor importancia en la eliminación de un compuesto del organismo, puede ser importante cuando se quiere evaluar el riesgo de toxicidad para el hombre. Por un lado el consumo de leche de vaca puede suponer un importante vehículo de intoxicación pues el animal se alimenta con pastos contaminados, con DDT, etc. Por otra parte un recién nacido al consumir la leche materna puede ingerir grandes cantidades de un tóxico acumulado en ella.

Los tóxicos pueden eliminarse también en la saliva aunque ésta pasa normalmente al tracto gastrointestinal al tragarse y por lo tanto no lleva a la eliminación del agente

del cuerpo. En trabajos recientes se ha demostrado que con el análisis de saliva para determinar la presencia de un tóxico puede evitarse la necesidad de venipuntura.

BIBLIOGRAFÍA

- ASTOLFI, Emilio, et al. *Toxicología de pregrado*. López Editores. Argentina, 1982.
- ARIENS, E. J. Lehmann. *Introducción a la toxicología general*. Editorial Diana. México, D.F., 1981.
- BEVAN, John, et al. *Fundamentos de farmacología*. Harla, México, 1982.
- BOCHNER, Félix, et al. *Handbook of clinical pharmacology*. Little Boston, 1978.
- BIRD, M.G. *Ann Occup. Hyg.* 2:235, 1981.
- BOTERO, O. *Toxicología Clínica en Pediatría*. Usuario Pediátrico, 3ª edición. Hospital Infantil Lorencita Villegas de Santos, de Bogotá, Colombia, 1982.
- BOWAN and BRAND, *Farmacología. Bases Bioquímicas y Patología*, 2ª. Edición Interamericana, 1984.
- CASSARETT, Louis J. *Toxicology*. McMillan Publing C.O. New York, 1975.
- CÓRDOBA, D. *Toxicología*. Ed. Corporación de Estudios Médicos. Medellín, Colombia, 1986.
- CÓRDOBA, Dario. *Toxicología*. 2ª edición. Medellín, Colombia, 1991.
- CHRISTIANS, G.D. *Química Analítica*. Editorial Limusa. México, 1981.
- CURRY, S.H. *Drug Disposition Pharmacokinetics*, Blackwell. Scientific publication.
- DREISBACH, Robert. *Manual de envenenamiento*. Editorial El Manual Moderno, S.A. México, 1981.
- DREISBACH, Robert. *Toxicología Clínica*. 6ª edición, 1988. Editorial El Manual Moderno, México, D.F.
- DITTER, L.W. and BOURNE, D.W. *Pharmacokinetics*. Inbauer, Gilbert S. Rhodes, Cristoper T. *Modern Pharmacokinetic*, 2ª ed. New York Marcel Dekker, Inc. 1979, chapt. 3.
- Environmental Health Criteria 6. *Principles and Methods for evaluating the toxicity if chemicals*. Part I World Organization Geneva, 1978.
- FILOV, V.A. GOLUBEY, A.A. LIUBLINA, E.I. TOLUKONTSEV, N.A. *Quantitative toxicology* Wiley Interscience, New York, 1979.
- GIBALDI, M., and PERRIER, D. *Pharmacokinetic, drugs and the pharmaceutical sciences*. New York: Marcel-Dekker. Inc. 1975. V.I. y Pharmacokinetics Marcel Dekker, Inc. 1982.
- GILBERT, Calaburg, J.A. *Medicina Legal y Toxicología*. 4ª edición 1991. Salvat Editores. Barcelona, España. Págs. 542-557.
- GONZÁLEZ, Ugarte; TEJEDOR, J.N. *Toxicocinética aplicada a la Higiene Industrial*. Primera edición, diciembre 1988 edit. Inst. de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Madrid, España, 1988.
- GOODMAN, L. and GILMAN, A. *The pharmacological basis of therapeutic*, 7ª ed. MacMillan Publishing New York, 1987.
- GOODMAN, Alfred, et al. *The pharmacological basis of the therapeutics*. MacMillan Ed. Barcelona, España, 1983.
- GRAEME, S.A. *Farmacología Clínica y Terapéutica*. Salvat Ed. Barcelona, España. 1983.
- LAUWERYS, R.R. *Toxicology Industrielle et Intoxication Professionnelles*. Masson, 1982, 2ª ed.
- HAMILTON and HARDY'S. *Industrial Toxicology*. John Weight. P.S.G. Inc. Boston, 1983.
- HAYES, A.W. *Principles and methods of toxicology*. Raven Press. New York, 1982.
- HUNTER, J. Maxwell, STEWART, J.D., ROBINSON, William R. and RICHARDSON, A. Increased hepatic microsomal enzyme activity from occupational exposure to certain organochlorine pesticides. *Natures*, 273, 1972. 399-401.
- IOVINE, Enrique, SELVA, Alejandro A. *El laboratorio en la Clínica Panamericana*. Buenos Aires, 1979.
- JAY, James. M. *Microbiología Moderna de los Alimentos*. Editorial Acribia. España, 1981.
- KLAASEN, C.D., AMDUR, M.O. y DOUL, Cassaret and Doull's. *Toxicology*. 3ª ed. MacMillan. New York, 1986.
- MOFFAT, A.C.; JACKSON, V.; MOSS, M.S. y WIDDOP, B. *Clarke's Isolation and Identification of drugs*. 2ª ed. Pharmaceutical Press. London, 1986.
- NEBERT, D.W., EISEN, H.J., NEGISHI, M., IANG, M.A. Hjerlmeland, L.M. and Okey, a.B. *Genetics Mechanims Controlling the Induction of Polysubstrate Monooxygenase* (p. 45) activities. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 21, 1981: 431-461.
- PETERSON, R.G. and PETERSON, L.N. *Limpieza de la sangre*. Clínicas pediátricas de Norteamérica. Ed. Interamericana. Vol. 3, 1986.
- PUENTES, Francisco. et al. *Manual de manejo de Intoxicaciones de la Unidad de Toxicología*. Clínica de la Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, 1982.
- Ayudas diagnósticas en Toxicología en el Hospital Universitario Ramón González Valencia*. Revista UIS. Medicina. Vol. 10 No. 1. Bucaramanga, agosto 1982. Pp 41-46.
- Técnicas e indicaciones del recambio sanguíneo periódico en intoxicaciones agudas, severas*. Primer Congreso Iberoamericano de Toxicología. Resúmenes Bicongrestox 1982, Sevilla.
- REPETTO, Manuel. *Toxicología Fundamental*. Editorial Científico Médica. Barcelona, 1981.
- SHARGEL, León and yu, ANDREW, B.C. *Applied Biopharmaceutics and pharmacokinetics*. New York. Appleton, Century Crofts, 1980.
- SINELL, Hans Jurgen. *Introducción a la higiene de los alimentos*. Editorial Acribia, España, 1981.

- SKOUTAKIS, Vasilios, A. *Clinical Toxicology of drugs: Principles and practice*. Editorial Lea and Febiger. Philadelphia, 1982.
- TIETZ, Norbert W. *Química. Clínica Moderna*. Interamericana. México, 1972.
- Fundamental of Clinical Chemistry, W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1982.
- VALLEJO R., María del C. *Toxicología Analítica. Diario del Sur*. Pasto, 1984.
- VALLEJO R. María del C. *Toxicología General y Análisis Toxicológico*. 1ª ed. Editorial Consejo Col. de Seguridad. Bogotá, Col. Págs. 33 - 66. 1984.
- VEGA G., Silvia. *Toxicogenética. Toxicología II. Evaluación epidemiológica de riesgos causados por agentes químicos ambientales*. Centro Panamericano de Ecología Humano y Salud. O.P. de la Salud; O.M.S. 1985.
- VESGA T., Esperanza; ARENAS, Luz. *Toxicología Analítica*. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia, 1985.
- VILLANUEVA CAÑADAS, E. *Toxicogenética en Medicina Legal y Toxicología*. 4ª edición. 1991. Edit. Salva Editores, Barcelona.
- VILLANUEVA CAÑADAS, E.: *Toxicología. Fisiopatología de las Intoxicaciones*. En GISBERT CLABUIGH, J.A. (dir.: Medicina Legal y Toxicología. 3ª ed. Fundación García Muñoz, Valencia, 1985.
- WAGNER, J.G. *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*. Drugs Intelligence Publications. Inc. 1979.
- WILLIAM, R.T. *Detoxication mechanisms*. 2ª. ed. Chapman & Hall. Londres, 1979. RM, 65.

Toxicodinamia

Sergio Parra

INTRODUCCIÓN

Para entender las acciones de un xenobiótico es necesario considerar los efectos producidos sobre los sistemas biológicos en sus diferentes niveles de organización, desde el más simple hasta el más complejo. Estos niveles incluyen: moléculas biológicas, estructuras subcelulares, células, tejidos, órganos, sistemas, organismo completo, e incluso, en el nivel de mayor complejidad, el efecto que el xenobiótico puede desencadenar sobre las relaciones entre los organismos.

La toxicodinamia puede ser definida como el estudio de los efectos biológicos de las sustancias tóxicas. Este estudio profundiza hasta el nivel celular y molecular al establecer los mecanismos de acción de tales sustancias. A través de éstos mecanismos se pueden delinear las secuencias completas (al menos en teoría) y la multiplicidad de efectos de cada toxico. Aunque en estos aspectos es igual a la farmacodinamia, la toxicodinamia implica una diferencia importante con la primera, mientras que los esquemas posológicos del consumo de medicamentos favorecen una interacción específica con un blanco molecular, en el caso de las sustancias tóxicas, la exposición a una elevada concentración de dichas sustancias entraña la posibilidad de una interacción relativamente inespecífica con varios blancos moleculares.

En este capítulo se revisan de forma general los mecanismos que contribuyen a la toxicidad, aportando la base fundamental necesaria para la comprensión de las particularidades toxicodinámicas que se analizan en detalle para cada uno de los grupos de xenobióticos tratados en otros capítulos. Una buena comprensión de estos fenómenos por parte del personal médico posibilitará, tanto una apropiada aproximación diagnóstica como, un adecuado manejo terapéutico para los pacientes intoxicados, y seguramente facilitará la concepción de nuevas alternativas de tratamiento.

MECANISMOS DE ACCIÓN TOXICOLÓGICA

Los efectos tóxicos de la mayoría de sustancias se derivan de su interacción, en un rango de concentraciones, durante cierto período de tiempo, con uno o varios blancos moleculares ubicados en algunos sitios en el organismo. Estos blancos moleculares son principalmente componentes celulares de tipo proteico, cuya perturbación funcional, debida a la interacción con el tóxico (o sus metabolitos), inicia una serie de cambios bioquímicos y fisiológicos que dan cuenta de las respuestas biológicas que podemos observar en los organismos intoxicados.

Blancos moleculares

La mayoría de los blancos de acción toxicológica se pueden clasificar dentro de cualquiera de los siguientes grupos de proteínas:

Receptores

Aunque tradicionalmente todos los blancos de acción molecular han sido denominados como receptores, en los últimos años este término se ha restringido a aquellas macromoléculas celulares que están encargadas directa y específicamente de la comunicación celular. Cada célula expresa un grupo específico de receptores y no otros, esto la capacita para responder solo ante ciertos estímulos químicos. Los receptores cumplen con las funciones de reconocimiento y transducción; es decir, unen selectivamente los ligandos endógenos, pero además convierten la información proveniente de tales ligandos en una forma que las células puedan interpretar, para generar un cambio de su estado previo, ya sea alterando la transcripción del DNA, activando o inhibiendo proteínas reguladoras o cambiando la permeabilidad de sus membranas; razón por la cual son indispensables para el inicio de la regulación de algunas funciones bioquímicas. Adicionalmente, los receptores son las únicas proteínas que pueden terminar siendo activadas o inhibidas por la interacción con los

xenobióticos, mientras que cualquiera de los otros grupos solamente puede ser inhibida por tal interacción.

Para un mejor entendimiento se han propuesto algunas clasificaciones; primero, una división acorde al lugar en la célula en el que se encuentran, de acuerdo a su ubicación los receptores se clasifican en receptores de membrana plasmática y receptores intracelulares; segundo, una división funcional que se aplica especialmente a los receptores de membrana dependiendo de la vía de señalización celular que involucren. Existen tres grandes grupos de receptores de membrana plasmática: acoplados a proteínas G, tipo canales iónicos y con actividad enzimática, mientras que los receptores intracelulares funcionalmente pueden caracterizarse como factores de transcripción.

Enzimas

Son macromoléculas celulares que se encargan de catalizar la reacción de conversión de un sustrato en uno o varios productos. Su ubicación es diversa, pueden encontrarse como constituyentes de las membranas celulares, disueltas en el citosol o en el interior de las vesículas celulares e incluso pueden estar en el espacio extracelular.

Bombas

Son proteínas de membranas celulares que se encargan de los procesos de transporte activo primario, es decir, aquel tipo de transporte en contra de gradientes de concentración con gasto energético directo proveniente desde el ATP.

Transportadores

También son proteínas de membranas celulares, pero estas, a diferencia de las bombas, se encargan de procesos de transporte activo secundario, es decir, aquel tipo de transporte en contra de gradientes de concentración con gasto energético proveniente de los gradientes de concentraciones de otras sustancias y que indirectamente depende del consumo de ATP. Según la forma en que realizan el transporte se clasifican en cotransportadores y contratransportadores (simportadores y antiportadores respectivamente).

Canales iónicos

Tienen igual ubicación que bombas y transportadores, se encargan de procesos de difusión facilitada. En este grupo solo tendremos en consideración a los canales iónicos operados por voltaje, es decir, aquellos canales cuyo estado funcional de apertura o cierre del poro depende fundamentalmente de las condiciones eléctricas de las membranas celulares, ya que otros tipos de canales iónicos como aquellos operados por ligando quedan abarcados bajo el concepto de receptores, mientras que de los canales iónicos operados mecánicamente se sabe muy poco de alteraciones funcionales ocasionadas por xenobióticos.

Adicionalmente, debemos considerar otros blancos no proteicos de acción toxicológica como son los lípidos, coenzimas, ácidos nucleicos, iones e incluso el agua. La interacción del xenobiótico con algunas de estas sustancias simplemente altera el microambiente celular que es esencial para un adecuado funcionamiento; por ejemplo, pueden perturbar la osmolaridad, el equilibrio ácido-básico o la estabilidad de las membranas celulares.

Reacción del tóxico con su blanco molecular

En última instancia, la mayoría de sustancias tóxicas actúa sobre moléculas endógenas con base en su reactividad química. La unión de las sustancias tóxicas a los diferentes blancos moleculares puede involucrar cualquiera de los tipos de interacción conocidos (puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, fuerzas hidrofóbicas, enlaces iónicos y enlaces covalentes). En la mayoría de los casos es probable que se requiera una combinación de estos tipos de interacción, pero el caso de los enlaces covalentes es de especial importancia ya que este tipo de interacción es esencialmente irreversible desde el punto de vista de la función biológica, y es de esperar que los efectos de los xenobióticos persistan en el tiempo, no solo hasta que las concentraciones plasmáticas o tisulares disminuyan, sino hasta que las células hayan reparado el daño o sintetizado nuevos componentes biológicos (al menos en su mayor parte). La unión, en una buena proporción de casos, involucra una complementariedad estructural y química entre el blanco de acción y el xenobiótico, pero un número apreciable de tóxicos se caracteriza por interacciones carentes de tal complementariedad y que son completamente inespecíficas, pero favorecidas por la reactividad química y la alta concentración; por ejemplo, la extracción de átomos de hidrógeno y la transferencia de electrones.

Consecuencias de la interacción

La interacción entre el tóxico y su molécula blanco de acción tiene dos posibles consecuencias funcionales generales:

Alteración de la función del blanco molecular: Dependiendo de la molécula blanco, el tóxico puede estimular o inhibir la función de dicha molécula, e incluso la inhibición puede ser debida al deterioro estructural o a la destrucción.

Formación de nuevos antígenos: Es el mecanismo por el que se producen reacciones de hipersensibilidad. La interacción del tóxico (comportándose como un hapteno) con una molécula blanco, en un organismo predispuesto, desencadena el reconocimiento como extraño del complejo con la subsiguiente respuesta inmune en contra.

LA RESPUESTA TÓXICA Y SU RELACIÓN CON LA CONCENTRACIÓN

Para la gran mayoría de efectos desencadenados por los xenobióticos uno de los conceptos fundamentales es que existe una clara correlación entre la concentración y el grado de respuesta del sistema biológico. Cómo logran los tóxicos una alta concentración en íntima proximidad con su blanco y cómo evolucionan temporalmente dichas concentraciones son preguntas motivo de análisis en el capítulo de cinética, pero se debe tener en cuenta que los procesos cinéticos y dinámicos se llevan a cabo en forma conjunta, secuencial o paralela, y la integración de dichos procesos puede ayudar a mejorar nuestra comprensión de los cambios que ocurren en la respuesta clínica con el tiempo.

Para efectos del análisis práctico de la interacción de un tóxico con su blanco molecular tomaré como prototipo a los receptores. La simplificación de dicho problema nos llevaría entonces a la consideración representada en la figura 8.1.



Figura 8.1. La interacción de la sustancia tóxica (T) con los receptores (R) lleva a la formación de un complejo tóxico – receptor (TR) que puede tener las consecuencias funcionales que se mencionaron previamente.

Teniendo en cuenta que una de las consecuencias funcionales de tal interacción es la alteración de la función, es conveniente en este momento hacer claridad acerca de algunos conceptos:

Agonista

Es aquel xenobiótico que al unirse con los receptores, es capaz de cambiar su estado de actividad y de esta manera desencadena una respuesta biológica, que es observable y medible.

La representación del cambio en la respuesta en relación con la concentración usualmente se realiza a través de las denominadas curvas graduales. (Figura 8.2).

En esta gráfica se puede observar que hay un incremento de la respuesta a medida que se aumenta la concentración del agonista hasta que se logra un límite biológico. Esto ha sido explicado por la capacidad progresiva de ocupación de los receptores, hasta que se alcanza un nivel de ocupación que desencadena la máxima respuesta. De otro lado, hay una porción de la curva que es lineal y la respuesta varía de una forma proporcional

al cambio de la concentración de la sustancia, lo cual permite predecir con cierta exactitud el cambio en la respuesta de acuerdo a la variación en la concentración de la sustancia.

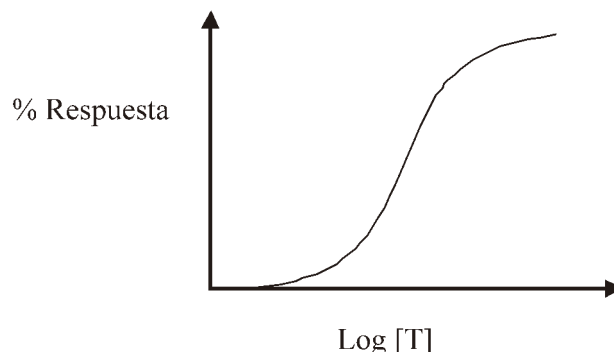


Figura 8.2. Representación esquemática de la relación entre la concentración y la respuesta.

Antagonista

Es aquel xenobiótico que inhibe o bloquea una respuesta que es ocasionada por otra sustancia y siempre lleva implícita una situación de interacción. Los mecanismos para ocasionar antagonismo son diversos y pueden explicar tanto la toxicidad desencadenada por alguna sustancia, como las estrategias terapéuticas para tratar de revertirla. Es por ello que vale la pena ilustrar los mecanismos y sus características en forma separada.

- **Antagonista competitivo.** Es aquel xenobiótico que inhibe la respuesta ocasionada por otra sustancia, debido a que la interacción con el blanco de acción ocurre en el mismo sitio molecular y la unión es mutuamente excluyente.
- **Antagonista no competitivo.** La unión del xenobiótico se produce en el mismo blanco de acción que la sustancia cuya respuesta es bloqueada, pero la interacción ocurre en un dominio diferente y la unión no es mutuamente excluyente.
- **Antagonista reversible.** El complejo que se forma entre el antagonista y su blanco molecular se disocia en el tiempo, existe una dinámica de unión y separación entre ambas sustancias.
- **Antagonista irreversible.** El complejo que se forma entre el antagonista y su blanco molecular no sufre disociación en el tiempo, o por lo menos la dinámica de separación es demasiado lenta.
- **Antagonista fisiológico.** Este tipo de antagonismo solo es aplicable a aquellas sustancias que se comportan como agonistas en otro receptor diferente al de la otra sustancia (que también es un agonista). Dichos receptores están dispuestos funcionalmente para provocar respuestas contrarias.
- **Antagonista químico.** En este caso dos sustancias se combinan en solución, el antagonista al combinarse con la otra molécula impide su interacción con el

blanco de acción y de esta manera bloquea el efecto.

- **Antagonista indirecto.** La unión del xenobiótico se produce en un blanco molecular diferente al de la sustancia antagonizada, pero el blanco molecular del xenobiótico está relacionado secuencialmente con la misma respuesta.

Con la información suministrada por las curvas graduales se puede caracterizar una de las propiedades más importantes de los xenobióticos antagonistas y es la posibilidad de superabilidad de su efecto. (Figura 8.3).

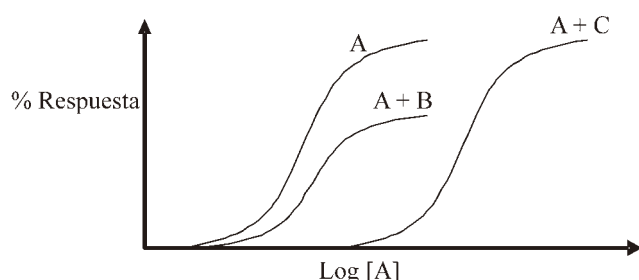


Figura 8.3. Representación esquemática del antagonismo. A: agonista solo; A + B: agonista en presencia de un antagonista no superable; A + C: agonista en presencia de un antagonista superable.

Variación en la respuesta

Uno de los aspectos más interesantes en relación con la respuesta a los xenobióticos es la gran variabilidad que presentan los diferentes organismos de una población en la respuesta (variación interindividual), e incluso en un mismo organismo en diferentes momentos (variación intraindividual). Las variaciones pueden ser cuantitativas o cualitativas. Las variaciones interindividuales cuantitativas se aprecian fácilmente en las curvas dosis-respuesta cuantales y nos permiten clasificar a los individuos como pertenecientes a tres grandes grupos: hipersusceptibles, normosusceptibles e hiposusceptibles. (Figura 8.4), dependiendo de la cantidad de xenobiótico que deba ser

administrado para producir la respuesta. Mientras que las variaciones cualitativas no se pueden representar gráficamente, pero corresponden a respuestas diferentes a la que usualmente se espera de un xenobiótico; por ejemplo, las reacciones de hipersensibilidad y algunas idiosincrásicas.

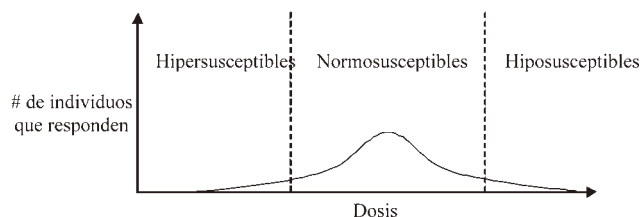


Figura 8.4. Curva dosis-respuesta cuantale donde se puede apreciar la variabilidad interindividual en la respuesta a los xenobióticos.

EL PROBLEMA DE LA SELECTIVIDAD EN TOXICOLOGÍA

Las clasificaciones de los xenobióticos tratan de tener en cuenta los principales mecanismos de acción, pero como se comentó en la introducción, a las altas concentraciones que logran las sustancias tóxicas en los organismos, es altamente improbable que la unión ocurra específicamente en un único blanco molecular, usualmente la regla será la interacción con varios blancos moleculares. Como resultado de esta situación podemos percibir varios efectos de un mismo tóxico en un organismo (en una buena proporción debido a varios mecanismos de acción) y aunque puede presentarse cierta selectividad por un blanco particular sobre el cual se centra el tratamiento y la administración de antidotos, muy probablemente una única medida farmacológica no será suficiente para manejar la gravedad y complejidad de algunas intoxicaciones. Así el conocimiento de estos problemas y la pericia del clínico lo orientará certeramente en la definición de estrategias para guiar un buen resultado terapéutico en los pacientes intoxicados.

BIBLIOGRAFÍA

- NEUBIG R, SPEDDING M, KENAKINT, CHRISTOPOULOS A. International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on Terms and Symbols in Quantitative Pharmacology. *Pharmacological Reviews*, 2003; 55:597-606.
- CASARET AND DOULL'S. *Toxicology. The Basic Science of Poisons*. 6th ed. McGraw-Hill. New York, 2001.
- REPPELO M. *Toxicología Fundamental*. 3^a ed. Editorial Científico-Médica. España, 1997.
- JONES GM, VALE JA. Mechanisms of Toxicity, Clinical Features, and Management of Diquat Poisoning: A Review. *Clinical Toxicology*, 2000; 38:123-128.
- RAY DE, FORSHAW PJ. Pyrethroid Insecticides: Poisoning Syndromes, Synergies, and Therapy. *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology*, 2000; 38:95-101.
- WILKS MF. Pyrethroid-Induced Paresthesia. A Central or Local Toxic Effect? *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology*. 2000; 38:103-105.
- BRADBERRY SM, WATT BE, PROUDFOOT AT, VALE JA. Mechanisms of Toxicity, Clinical Features, and Management of Acute Chlorophenoxy Herbicide Poisoning: A Review. *Journal of Toxicology – Clinical Toxicology*. 2000; 38:111-122.
- MORETTO A. Experimental and clinical toxicology of anticholinesterase agents. *Toxicol Lett*. 1998; 102-103:509-13.
- VALE J.A. Toxicokinetic and toxicodynamic aspects organophosphorus OP insecticide poisoning. *Toxicology Letters*. 1998; 102-103:649-652.
- KLYS M, BYSTROWSKA B, BUJAK-GIZYCKA B, NOWAK G. Significance of toxic interactions in medicolegal evidence. Complex fatal poisoning with drugs of abuse in the material of the Chair of Forensic Medicine, Collegium Medicum, Jagiellonian University in Krakow. *Pol J Pharmacol*. 2001; 53:653-8.
- KITA H, MATSUO H, TAKANAGA H, KAWAKAMI J, YAMAMOTO K, IGA T, NAITO M, TSURUO T, ASANUMA A, YANAGISAWA K, SAWADA Y. In vivo and in vitro toxicodynamic analyses of new quinolone-and nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced effects on the central nervous system. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43:1091-7.
- MEHENDALE HM. Toxicodynamics of low level toxicant interactions of biological significance: inhibition of tissue repair. *Toxicology*. 1995; 105:251-66.
- GABRIELSSON J, WEINER D. *Pharmacokinetic Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications*. 3rd ed. Swedish Pharmaceutical Press. Sweden, 2000.
- SZTAJNKRYCER M. Valproic acid toxicity: overview and management. *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology*. 2002; 40:789-801.

Antídotos

Darío Córdoba Palacio

Existen procesos diferentes para evitar, aminorar o tratar los distintos efectos de los tóxicos.

Evitar. Este enunciado es quizás el más importante en la epidemiología de las intoxicaciones: “Prevenir es mejor que curar”.

Hacemos hincapié en la identificación de los distintos errores y su prevención, en la necesidad de ilustrar y de prevenir la ocurrencia de los accidentes con sustancias tóxicas, como una de las medidas esenciales que sin lugar a dudas repercuten en la salud individual y colectiva.

Aminorar. Si por desgracia ha ocurrido el accidente, la tendencia a mermar los efectos deletéreos de los tóxicos será el segundo escalón en la búsqueda de la total recuperación de la salud del paciente.

Tratar. Una vez iniciado el proceso tóxico, es imperativo el tratamiento del daño causado y la ayuda a la supervivencia del intoxicado. Al mencionar los antídotos y su aplicación práctica debemos hacer énfasis en que el uso de estas sustancias es de gran importancia y en ocasiones su aplicación es condición vital pero que el desmedido empeño en su búsqueda y consecución ha llevado a que el personal encargado de la vigilancia del o de los pacientes, descuide medidas de sostenimiento, las cuales en un buen porcentaje son suficientes para la recuperación de los intoxicados.

Es necesario que entendamos qué es un antídoto y qué es un antagonista para comprender mejor su actividad en los casos de intoxicación.

ANTÍDOTO

Lo definimos como una sustancia capaz de combinarse con un tóxico para dar lugar a un nuevo compuesto en general, atóxico o menos tóxico y eliminable. Es decir una sustancia que forma otros compuestos con el agente tóxico, sustancia nueva que disminuye o anula las acciones deletéreas del tóxico inicial.

ANTAGONISTA

Por su parte el antagonista es una sustancia que compite con el agente tóxico por el receptor anulando o aminorando la acción que desarrollaría el tóxico. Generalmente está relacionada químicamente con el tóxico para poder competir con éste por su sitio de acción; por ejemplo, la morfina tiene su antagonista la allilmorfina, la cual compite con la morfina por el receptor y aunque tiene acciones similares es menos depresora del centro respiratorio y permite así el manejo del paciente intoxicado por morfina.

CLASIFICACIÓN

Podemos, para mejor comprensión, establecer una clasificación con respecto a los diferentes mecanismos de acción de los antídotos.

Sustancias que impiden la absorción

Su finalidad es bloquear el paso del tóxico al organismo, mediante el mecanismo de **adsorción**. Aunque el gran número de sustancias que impiden la absorción van a tener indicaciones importantes en las intoxicaciones orales, no podemos dejar de mencionar algunos procedimientos útiles en intoxicaciones por otras vías: el agua como elemento de lavado o de dilución en caso de accidentes dérmicos o conjuntivales, puede ser un ejemplo valedero en este renglón.

Antídoto universal. Está compuesto por dos partes de carbón activado, una parte de hidróxido de magnesio o magnesia calcinada y una parte de ácido tánico. El carbón activado se obtiene por combustión de materia orgánica, como un polvo fino, de color negro, insaboro, el cual es tratado para aumentar su poder de adsorción.

Hoy en día se discute sobre la utilidad de emplear concomitantemente dos sustancias químicamente opuestas como son el hidróxido de magnesio y el ácido tánico; también se argumenta sobre los posibles efectos tóxicos del ácido tánico y sobre los del magnesio, éste como depresor del SNC y como hepato y cardiotóxico aquél.

Se recomienda utilizar el antídoto universal en forma de papilla de más o menos 8-10 g de la sustancia en agua, teniendo en cuenta que no reemplaza totalmente el lavado gástrico y que por lo tanto debe efectuarse la evacuación gástrica posteriormente.

Recientemente se ha preconizado en su reemplazo la utilización del carbón activado como filtro en el recambio sanguíneo.

Carbón activado. El suministro de carbón activado con el fin de adsorber las sustancias tóxicas que hayan sido ingeridas, fue descrito en 1791 y estudiado en humanos y en animales en 1913 por el químico francés Bertrand. Lichtwitz quiso introducirlo a la práctica clínica en 1908, pero sólo fue realmente utilizado en 1963 cuando lo promueven Holt y Holz.

El carbón activado se obtiene de la combustión de material como la pulpa de madera, hulla, petróleo, etc.,

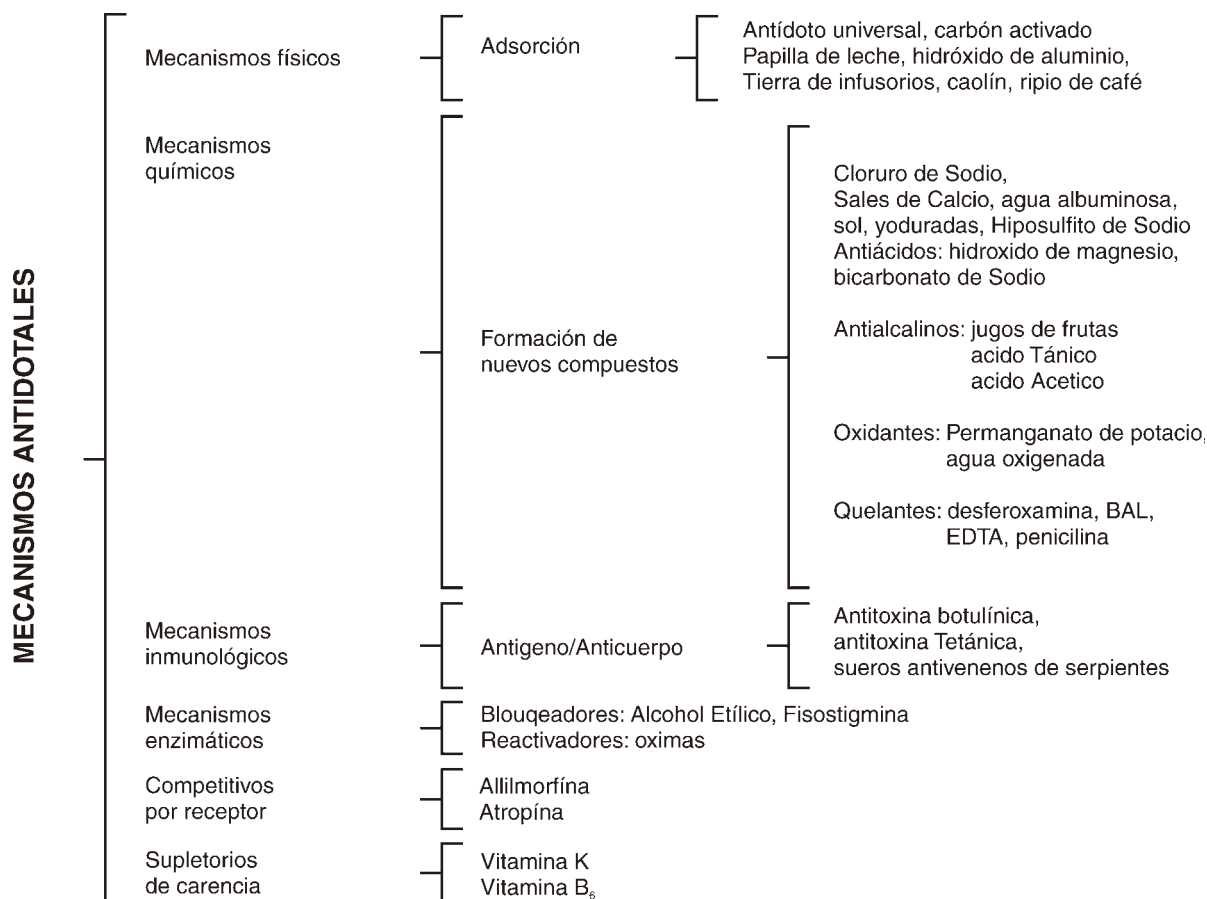
que luego es activado por oxidación con vapor o aire entre 600 y 900 grados centígrados.

La capacidad de adsorción del carbón activado es la que presenta una superficie de 900 a 1.200 metros cuadrados por gramo de sustancia.

Un gramo de carbón activado es capaz de adsorber 1.800 mg de cloruro de mercurio, 950 mg de estricnina, 800 mg de morfina, 700 mg de sulfato de atropina, 350 mg de fenobarbital y 550 mg de ácido salicílico; esto para dar algunos ejemplos sobre el poder de absorción del carbón activado.

Carbón superactivado. Hoy en día se esta evaluando un carbón superactivado que ofrece hasta 3.000 metros cuadrados de superficie por gramo para adsorción del tóxico.

Como es apenas lógico, la presencia de sustancias diferentes en la cavidad gástrica disminuye la posibilidad de captación del tóxico por el carbón activado; mencionemos, por ejemplo, alimentos, saborizantes, jarabes, cremas, etc., porque ellas pueden saturar los sitios de unión en el carbón; en estos casos la dosis recomendada debe aumentar con el fin de obtener el efecto deseado.



Otro factor importante que se debe tener en cuenta es el tiempo transcurrido entre la ingesta del tóxico y la administración del carbón activado, puesto que su eficacia disminuye si ha transcurrido más de una hora de la ingesta del tóxico. No obstante, razones como la ingestión de cantidades masivas, comprimidos o tabletas y efectos anticolinérgicos en el paciente, permiten la presencia prolongada del tóxico en la cavidad gástrica, haciendo recomendable y justificable la administración del carbón activado después de varias horas de ingerido el tóxico, o en los casos de recirculación enterohepática.

Investigaciones realizadas por Neuvonem y Curtis demostraron que el carbón activado es más efectivo en detener la absorción que el suministro de eméticos como el jarabe de ipeca. No es recomendable el suministro del jarabe de ipeca conjuntamente con el carbón activado, por cuanto la producción de la emesis conlleva a la evacuación del carbón, impidiendo la prolongación de sus efectos absorbentes.

Es recomendable repetir la dosis cuando el tóxico es lipofílico, se encuentra no ionizado en el plasma, tiene recirculación enterohepática, es secretado activamente dentro de la luz del intestino, tiene una larga vida media de eliminación, un bajo volumen de distribución o se une pobremente a las proteínas plasmáticas y a los tejidos. Pero existe un caso especial que sin cumplir las condiciones arriba anotadas, ofrece importante efectividad del carbón activado: los antidepresivos tricíclicos (ver capítulo de antidepresivos tricíclicos*).

CARBÓN ACTIVADO SUSTANCIAS

No captadas	Captadas
Cáusticos	Antidepresivos tricíclicos(**)
Cianuro	Benzodiazepinas
Electrolitos	Carbamazepina
Etanol	Clordecon
Etilenglicol	Dapsona
Hidrocarburos	Digitoxina
Hierro	Digoxina
Metanol	Fenobarbital
Fenilbutazona	
Fenitoína	
Metroxate	
Nadolol	
Quinina	
Salicilato	
Teofilina	

El efecto del carbón activado ha sido llamado **diálisis gastrointestinal** debido a que no solamente es capaz de impedir la absorción de las sustancias existentes en la luz del tracto digestivo, sino que también es capaz de extraer los tóxicos del compartimento vascular, mediante

difusión, por creación de gradientes, entre la sangre y la luz intestinal.

Como siempre se ha recomendado el suministro de catárticos concomitantemente con las sustancias absorbentes, es preciso anotar que algunos autores encuentran menos efectividad cuando se suministran ambas sustancias, pero Shannon afirma que cuando el catártico es sorbitol, la catarsis es rápida y no interfiere con la actividad del carbón.

Dosis. La dosis fluctúa entre 25 y 50 g o 0,5 g por kg de peso, y se recomienda repetir cada 2 a 4 horas hasta que los niveles del tóxico descendan.

El carbón. Obtenido de la combustión de materia orgánica, como pan, galletas, etc., no tiene efectividad y a ello puede atribuirse el fracaso en el tratamiento de pacientes intoxicados.

Leche en polvo, papilla de leche, harinas. Con un mecanismo de absorción similar estas sustancias absorben los tóxicos del sistema digestivo e impiden que ellos pasen al torrente circulatorio, como en el caso de la ingestión de hidrocarburos o derivados del petróleo.

Tierra de Fuller o tierra de Bentonita. Estas **tierras de infusorios** son de gran utilidad en los casos de intoxicación por bipiridilos (paraquat) con los cuales forman compuestos muy estables que impiden que el tóxico pase al torrente sanguíneo.

Borra de Café. En la Universidad de Antioquia se ha investigado sobre la utilidad que el ripio o restos de café puede tener como un absorbente más. Los resultados obtenidos hasta ahora son buenos, al someter este ripio a diferentes procesos fisicoquímicos (Ortega, F. 1988).

Formación de nuevos compuestos

Dentro de la mención de algunos ejemplos útiles en casos de intoxicaciones orales, podemos citar las sales de calcio (gluconato o lactato) cuya aplicación en casos de intoxicación por oxalatos o por compuestos fluorados permiten la formación de compuestos no absorbibles. El cloruro de sodio en los casos de intoxicación por sales de plata forma cloruro de plata, convirtiéndolo en compuesto no tóxico.

La oxidación del fósforo metálico o blanco efectuada por sustancias como el permanganato de potasio (al 1:10.000) o por las soluciones de agua oxigenada al 2%, disminuye la toxicidad del elemento.

La inactivación ejercida por el bicarbonato de sodio en los casos de intoxicación por fosforados orgánicos, es un ejemplo de otro mecanismo en el cual la disminución del poder tóxico o su desaparición se hace mediante el cambio de pH del medio y la facilitación del rompimiento de la molécula del éster del ácido fosfórico.

Igualmente podemos mencionar la acción anfótera de la leche, su efecto demulcente y la acción de los hidróxidos de magnesio o de sustancias alcalinas.

Es necesario dejar claramente establecido que **no debe suministrarse ácido fuerte en caso de ingestión de álcali fuerte, o a la inversa**, pues ello trae como consecuencia la producción de reacción exotérmica que puede lesionar más intensamente los tejidos.

Papilla de leche. La leche es un buen elemento para utilizar en los casos agudos de intoxicación oral. Tiene la propiedad de ser anfótera y demulcente; se contraindica en los casos en los cuales el tóxico se transporte en grasas, por facilitar la absorción. Habíamos mencionado la papilla de leche como absorbente, aquí la utilizamos como modificadora del pH de la cavidad gástrica en casos de ingestión de cáusticos, bien sean ellos ácidos o bases.

Cloruro de sodio, cloruro de calcio, soluciones yoduradas. El cloruro de sodio en solución normal (9 g en 1 litro de agua) efectúa un mecanismo antidotal formando compuestos insolubles y atóxicos. Bástenos citar la formación de cloruro de plata que se precipita y no se absorbe. Igual proceso ocurre con las sales de calcio y los yoduros; el cloruro de calcio o el lactato forma con el ácido oxálico oxalatos de calcio que se precipitan. Las soluciones yoduradas forman con el sulfato de talio yoduro de talio no absorbible.

Agua albuminosa. La preparación de 5-6 claras de huevo en agua es otro recurso para impedir la absorción de metales. Esta preparación forma con ellos albuminatos que no se absorben.

Antiácidos. El bicarbonato de sodio y el hidróxido de magnesio o de aluminio cumplen con la función de cambiar el pH del contenido gástrico, hacia la alcalinidad.

Con respecto al bicarbonato de sodio, se recomienda utilizarlo en solución entre el 3% y el 5%; es un buen elemento para el lavado gástrico, pero tiene el inconveniente de liberar CO₂ y distender la pared gástrica, la cual puede estar lesionada por el tóxico; en pacientes pediátricos si se deja cantidad apreciable de la solución, se puede correr el riesgo de alterar el equilibrio acidobásico del paciente. Se contraindica su utilización en los casos de intoxicación oral por ácidos fuertes, como ya se dijo, debido a la reacción química que el bicarbonato con el ácido fuerte puede ocasionar, liberando calor.

El hidróxido de magnesio o de aluminio tiene la ventaja sobre el bicarbonato de sodio de no desprender gas ni alterar prácticamente el equilibrio acidobásico del intoxicado y la absorción del magnesio no parece ofrecer peligro en cuanto a su poder depresor del SNC.

Antialcalinos. En este grupo podemos citar ácido tánico, jugos de frutas cítricas, ácido acético diluido.

Ya mencionamos el poder hepato y cardiotóxico del ácido tánico cuando es dejado en el tubo digestivo. Se recomienda utilizarlo en concentraciones de 30-50 g en un litro de agua. Precipita algunos alcaloides como la estricnina, pero no otros como la atropina, cocaína, ni la morfina o la fisostigmina.

Los jugos de frutas cítricas se indican en los casos de intoxicación por alcalinos y en este caso, como en el de la intoxicación por ácidos fuertes, se debe tener cuidado de no provocar reacción exotérmica.

Sales solubles. El cianuro en presencia de hiposulfito de sodio nos sirve como ejemplo para mostrar cómo puede ser la formación de compuestos menos tóxicos, en este caso con la formación de tiocianatos.

Oxidantes. El agua oxigenada diluida y el permanganato de potasio son elementos que mediante la oxidación de algunos tóxicos impiden o aminoran su acción. La acción tóxica del fósforo blanco o metálico en presencia de agua oxigenada o del permanganato de potasio, es disminuida y aun puede llegar a desaparecer.

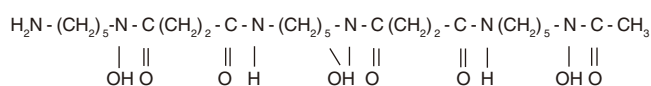
Quelantes

El término quelante viene del griego “chele” que significa “garra” y que gráficamente podemos imaginar como las pinzas o garras de los cangrejos cuando atrapan su presa; en forma similar, estos compuestos poliamínicos utilizados en intoxicaciones por metales y metaloides, atrapan el tóxico formando **quelatos**, compuestos éstos que deben ser **solubles**, para poder viajar en los líquidos orgánicos y **estables**, para mantener atrapado el tóxico.

Desferoxamina

Es un polímero del ácido hidroxámico (ácido trihidroxámico), que se aisló inicialmente del *Streptomyces pilosus* y luego por procesos químicos se convirtió en una sustancia que tiene especial apetencia por el ion férrico y poco por el ion cálcico, lo cual es una ventaja apreciable en el proceso de quelación de metales en los pacientes intoxicados. Compite por el hierro de la ferritina y de la hemosiderina, pero poco por el de la transferrina, de la hemoglobina o de los citocromos, debido a su afinidad con el hierro trivalente. En relación con el peso, 100 mg de deferoxamina son capaces de quelar un poco más de 9 mg de hierro.

Se metaboliza y se excreta por orina en forma de un compuesto que confiere a la orina un color rosado que puede llevar a pensar en la presencia de hematuria, pero que a su vez es un parámetro macroscópico importante en la medición del proceso de quelación.



Desferoxamina

Su acción quelante es mayor cuando se alcaliniza el medio, puesto que con esto se favorece la oxidación de sales

ferrosas a férricas y por ende la quelación es mayor. Se puede administrar por vía oral o parenteral. Si el paciente se encuentra en estado grave, se recomienda la inyección de 1 g venoso, seguido de 0,5 g cada cuatro horas, sin pasar de 6 g al día.

En caso de colapso, puede ser útil un esquema similar o la infusión gota a gota, teniendo en cuenta que no se debe suministrar más de 15 mg/kg por hora. Por vía intramuscular se puede administrar 20 mg/kg cada 4-6 horas y por vía oral dar 1-3 g diarios para el adulto.

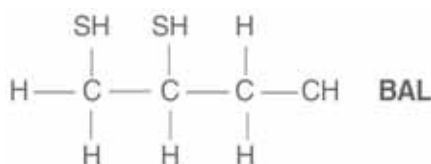
Embriotoxicidad

Aunque en general nosotros no somos partidarios del suministro de quelantes en mujeres en embarazo, salvo casos de extrema necesidad, por la posibilidad de movilizar metales careciendo de una absoluta seguridad de eliminación y por lo tanto la existencia de la posibilidad de llevar el metal al hijo en formación y considerando que éste tiene a veces mayor poder de acumular el metal tóxico que la madre (ver capítulo de Mercurio), nos parece interesante conocer algunos trabajos experimentales sobre el tema.

En mujeres gestantes no se ha informado teratogénicos a las dosis terapéuticas de desferoxamina; en general podemos decir que los estudios experimentales no han demostrado efectos graves en ratas gestantes, el NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) se fijó entonces en <44 mg/kg/día y el NOAEL para toxicidad embriofetal es de 176 mg/kg/día (Domingo J.L. 1995).

BAL O DIMERCAPROL

La Universidad de Oxford, a raíz del uso de gases en la Segunda Guerra Mundial, intensificó la búsqueda de sustancias que pudieran evitar la intoxicación producida por elementos que tenían gran afinidad con los grupos SH, ya que éstos eran especialmente atacados por el gas "Lewisite", se llegó entonces a la conclusión de que el 2-3 dimercaptopropanol era efectivo y se le dio el nombre de British Anti-Lewisite (BAL) según estudios realizados por Stocken y Tomson en 1949 y cuya fórmula química es:



El dimercaprol forma quelatos que son parcialmente liberados, por lo cual es importante mantener dimercaprol en circulación con el fin de que los metales liberados sean

nuevamente quelados por el dimercaprol y finalmente eliminados por la orina.

Dentro del proceso de toxicidad de los metales, éstos intoxican la enzima debido a su apetencia por los grupos SH; el dimercaprol no sólo actúa protegiendo las enzimas, sino que es capaz de reactivar las ya inhibidas, mediante un proceso de competencia por el metal con los grupos sulfidrilos; este proceso es inversamente proporcional al tiempo de inactivación, es decir, que el envejecimiento de la intoxicación enzimática disminuye la eficacia del dimercaprol a este nivel. De esto se desprende la recomendación de precocidad en el establecimiento de los tratamientos a pacientes intoxicados, lo cual confiere mayor éxito por muchas razones.

El mal uso del dimercaprol tiene efectos que pueden llegar a producir la muerte del paciente: la glicemia aumenta inicialmente, para luego descender a niveles mortales; la presión arterial se eleva, tanto en sus cifras diastólica como sistólica y esta elevación va acompañada de taquicardia.

Otros fenómenos pueden hacerse presentes: aumento de secreciones lagrimales, nasales y salivares; dolor localizado en manos y garganta, así como dolor abdominal. Puede presentarse vómito y convulsiones, coma y muerte, por acción sobre el sistema nervioso central.

Estos efectos indeseables se hacen más notorios en los casos de sobredosis o en aquellos casos en los cuales los metales tóxicos tengan niveles bajos en el organismo.

En tratamientos prolongados debe tenerse en cuenta que puede quelar el yodo y repercutir en la función tiroidea.

El dimercaprol debe aplicarse por vía intramuscular, ya que es una solución oleosa. Se recomienda una dosis de 2.5 a 3 mg/kg aplicada cada cuatro horas el primero y segundo día; cada seis horas el tercero; cada ocho horas el cuarto y cada 12 el quinto día. Si aparecen reacciones indeseables se aconseja disminuir la dosis.

Embriotoxicidad

Domingo J.L. (1995) cita los trabajos efectuados por Nishimura y Takagaki quienes en experimentos hechos con ratones administrando 125 mg/kg subcutáneo encontraron teratogenicidad, y observaron malformaciones como dedos con dirección y situación anormal, sindactilia, adactilia, polidactilia, etc., pero por el contrario no encontró efectos con dosis de 15, 30 y 60 mg/kg.

DMS: ÁCIDO DIMERCAPTOSUCCÍNICO

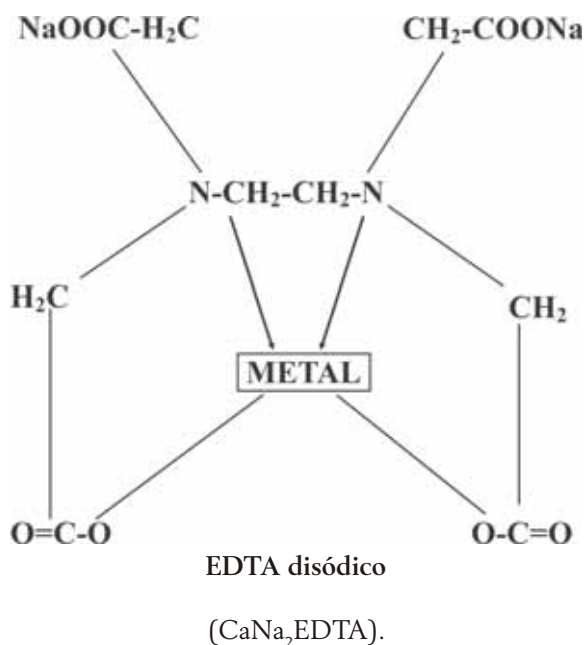
Se ha propuesto el uso del DMS (ácido dimercapto-succínico) y quienes lo han usado aseguran que es quelante de mercurio, arsénico, antimonio, aunque posee mayor poder de excreción urinaria que el BAL.

Embriotoxicidad

El uso experimental demostró que los efectos teratogénicos eran escasos o nulos y que ellos posiblemente se debían a quelación del zinc, por lo cual, el suministro de éste podía ser la solución a dichos efectos.

EDTA - VERSENATO

La sal sódica del ácido dietilenodiaminotetracético es otro quelante. Tiene gran afinidad con los metales y es capaz de quelar compuestos propios de la sangre como el calcio, produciendo hipocalcemia y tetania; por ello se utiliza la sal cálcico-disódica del ácido:



Puede quelar calcio, zinc, cadmio, manganeso, plomo y vanadio. Su mayor utilidad está en los casos de saturnismo, pues intensifica notablemente la movilización y eliminación urinaria de plomo; su aparición en la orina es debida a dos fenómenos: la filtración glomerular y la secreción tubular del compuesto.

Pueden aparecer fenómenos indeseables por la aplicación de este quelante: fiebre, fatiga, sed, hipocalcemia, tromboflebitis, escalofríos, mialgias, cefaleas y sensaciones de urgencia de micción.

Se recomienda utilizar el EDTA cálcico-disódico en soluciones que no excedan concentraciones del 0,5%, en solución glucosada, salina o acuosa, vía endovenosa, lenta. En los niños no se debe pasar de una dosis de 1 g por cada 13 kg de peso, repartidos en varias infusiones, como dosis total.

Los efectos con sales disódicas, trisódicas, disódicas-cálcicas (esta última es la más frecuentemente utilizada por nosotros) no son embriotóxicos. No obstante,

se puede enunciar que si el efecto se debe a depleción del zinc, causado por quelación, debe recomendarse el suplemento del mismo.

PENICILAMINA (B-B DIMETIL CISTEÍNA)

A raíz del advenimiento de la penicilina, se encontró en la orina de los pacientes a quienes se les suministraba este antibiótico, una sustancia que resultó ser la D-B-tiovalina producida por la hidrólisis de la penicilina, la cual en el organismo es metabolizada en tres sustancias: ácido tiólico, la penicilamina, un aminoacetaldehído acilado, fenilaldehído y una molécula de CO₂.

La penicilamina empezó a utilizarse como antidoto quelante de metales: Cu, Hg, Zn y Pb.

Se pueden presentar fenómenos indeseables con el uso de la penicilamina, generalmente comprenden: cefaleas, náuseas, anorexia, hemorragias retinianas, interferencias metabólicas, edema angioneurótico, equimosis, fiebre, síndrome nefrítico, anemia microcítica, leucopenia, trombocitopenia y agranulocitosis. Existe reacción cruzada con el fenómeno alérgico de la penicilina; en caso de presentarse, el paciente debe ser desensibilizado. Se ha descrito deficiencia de la piridoxina, efecto que en humanos, usando la forma D-penicilamina, es prácticamente de poco valor; sin embargo, es recomendable dar suplemento de piridoxina en estos casos. En nuestra práctica hemos observado con alguna frecuencia cefalea, dispepsia y anorexia.

La penicilamina tiene la ventaja de poderse administrar por vía oral, ya que se absorbe bien y resiste la acción de la sulfidrasa intestinal, fenómeno que no ocurre con la cisteína, la cual es lábil a la acción de ésta (la cisteína fue utilizada con este fin, en el tratamiento de la intoxicación por talio).

Las dosis recomendadas están entre 1 y 4 g por día, fraccionadas cada 6 a 8 horas. En nuestra experiencia sólo usamos dosis de 750 mg por día, para pacientes adultos, con resultados satisfactorios y sin que hayamos registrado fenómenos indeseables de importancia en tratamientos por lo general de 10 a 15 días de duración y a veces repetidos en varias ocasiones (ver capítulo de intoxicación por plomo o por mercurio).

Embriotoxicidad

Estudios realizados en ratas demostraron malformaciones teratogénicas con el suministro de la penicilamina en la dieta, consistentes en hernias abdominales, diafragmas incompletos, osificación reducida de falanges y vértebras de la cola. Las mediciones de cobre en plasma y los niveles de cobre hepático en las madres gestantes fueron menores; ello lleva a plantear la hipótesis de que el suministro de suplementos de cobre podría evitar los efectos del quelante.

MECANISMOS INMUNOLÓGICOS

Antitoxinas - Sueros antiveneno de serpientes

La presencia de determinadas sustancias como las toxinas liberadas por bacterias, venenos de animales, etc., despiertan en el organismo reacciones de defensa o inmunidad, con producción de anticuerpos, los cuales procesados adecuadamente pueden ser utilizados en organismos no inmunizados, como tratamiento.

Las antitoxinas diftérica, tetánica, botulínica y los sueros antiveneno de ofidios, obtenidos de suero o plasma de equinos inmunizados, forman parte de esquemas terapéuticos; nos referiremos al manejo del suero antiveneno de serpientes en el capítulo correspondiente a ofidiotoxicosis (accidente ofídico).

MECANISMOS ENZIMÁTICOS

Bloqueadores enzimáticos

Podemos citar el caso del bloqueo de la enzima alcohol-dehidrogenasa en la intoxicación por metanol, pues se sabe que esta enzima interviene en el metabolismo del metanol y del alcohol etílico, teniendo la dehidrogenasa mayor afinidad con el etanol, con lo cual se detiene el metabolismo del metanol hacia ácido fórmico y aldehído fórmico, productos finales de su metabolismo.

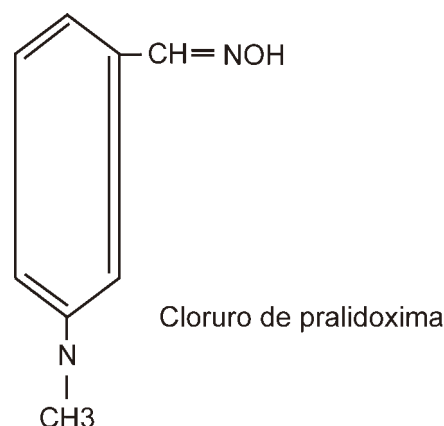
Casos similares se pueden denunciar a raíz de la terapéutica con algunos fármacos imidazoles, que bloquean la misma enzima, tal como ocurre con el disulfiram (antabuse), la carbamida cálcica citratada (temposil) y las sulfonilureas, impidiendo el metabolismo normal del alcohol etílico y produciendo en estos casos un cuadro tóxico de acumulación de ácido acético y aldehído acético (fenómeno "antabuse").

Se recomienda utilizar etanol en dosis de 0,5 ml a 1 ml/kg dosis, cada 2 a 4 horas, en el tratamiento de la intoxicación por metanol, hasta obtener niveles de alcoholemia entre 1 y 1,5 mg/ml administrándolo en solución glucosada en concentraciones entre 5% y 20% por vía venosa o por vía oral, dependiendo del caso (ver capítulo de Metanol).

Reactivadores enzimáticos

Las oximas, pralidoximas o reactivadores de colinesterasas, descubiertas en 1953 por Wilson y Meislich, reactivan las colinesterasas inhibidas por sustancias como los fosforados orgánicos, la neostigmina y los carbamatos.

Se pueden presentar fenómenos indeseables en su utilización, tales como sensación de quemadura en el sitio de la inyección, sensación de debilidad, mareos, diplopia, cefalea, taquicardia, hiper o hipotensión arterial y visión borrosa.



La utilización en casos de intoxicación por carbamatos o en casos de diagnóstico equivocado, pueden producir fenómenos de bloqueo de la enzima, con aparición de signos y síntomas de inhibición enzimática iatrogénica; en este caso los reactivadores se convierten en bloqueadores por su mal uso.

Las oximas no son útiles para la prevención de la intoxicación en personas o animales que vayan a estar en contacto con sustancias inhibitoras de la colinesterasa y tampoco son recomendadas para utilizarlas solas en los casos de intoxicación, pues es necesario combatir rápidamente la sintomatología del paciente, para dar tiempo a su recuperación.

COMPETITIVOS POR EL RECEPTOR

Antagonistas de los narcóticos

La nalorfina y otros antagonistas de los narcóticos tienen especial acción sobre la depresión del centro respiratorio, sin que se pueda despreciar tampoco la acción depresora sobre el SNC en general.

Mediante efecto competitivo, los antagonistas ocupan el receptor celular de los opiáceos y la depresión del centro respiratorio disminuye.

En los pacientes adictos debe tenerse precaución en su utilización por el cuadro de abstinencia que pueden inducir los antagonistas, especialmente los antagonistas puros como la naloxona (narcán).

Las dosis recomendadas para adultos son de 0,4 mg de naloxona, vía venosa, muscular o subcutánea, repetida de acuerdo con la respuesta del paciente. En niños se recomiendan dosis de 0,01 mg/kg también con posibilidades de repetir según la respuesta, en pocos minutos.

Atropina

Ejerce su acción antagonista frente a la acetilcolina aumentada por inhibidores de colinesterasa.

Se recomienda en casos de intoxicación, “atropinizar” al paciente, recomendación que discutiremos ampliamente, en el capítulo correspondiente a la intoxicación por inhibidores de colinesterasas.

Dosis

Administrar entre 2 y 5 mg vía venosa para adultos y para niños 0,05 mg/kilogramo endovenosos.

La Atropina es el tratamiento básico en los casos de intoxicaciones por inhibidores de colinesterasas, tanto organofosforados como carbamatos inhibidores de la enzima y es de una gran utilidad, hasta considerarla “antídoto”.

Supletorios de carencia

Vitamina K - Vitamina B₆

Algunos tóxicos disminuyen los niveles normales de estas vitaminas en el organismo, por ejemplo: el uso de la isoniazida por tiempo prolongado produce un efecto anti B₆ o antipiridoxal. La isoniazida inhibe la reacción catalizada por la cinasa del piridoxal y otras enzimas, en las que interviene como coenzima el fosfato de piridoxal. En el caso de la vitamina K, su acción se basa en la facultad que ésta posee de corregir las deficiencias existentes, efectos hemorrágicos, hipoprotrombinémicos y de factores de la coagulación.

El fenómeno hemorrágico se puede presentar por fármacos que obren como antagonistas en la formación de vitamina K, como es el caso de los cumarínicos, el uso prolongado de salicilatos y de fármacos que inhiban la flora bacteriana intestinal, como es el caso de las sulfonamidas en uso igualmente prolongado; de tóxicos hepáticos como el fósforo blanco, venenos de serpientes, etc.

Algunos tóxicos obran como antagonistas de la vitamina K en el proceso de síntesis de protrombina a nivel hepático, cumarínicos; otros alteran la flora intestinal impidiendo la síntesis de vitamina K, como es el caso de algunos quimioterapéuticos.

Ante la deficiencia de estas vitaminas, se recomienda entonces su suministro como manera de suplir su carencia; igual que en estas dos circunstancias, existen más ejemplos que podríamos citar como casos en los cuales el suministro del elemento faltante suple su déficit.

Para comodidad en la consulta terminamos este breve capítulo haciendo un resumen general de las sustancias más frecuentemente utilizadas con fines antidotales.

Otras drogas de uso frecuente

Bicarbonato de sodio

En casos de intoxicación por antidepresivos tricíclicos y en intoxicación por salicilatos, es necesario alcalinizar al

paciente para obtener una mayor eliminación del tóxico en cuestión, como es el caso de la intoxicación por fenobarbital y salicilatos.

En las intoxicaciones por organofosforados y carbamatos, el uso de bicarbonato de sodio, nos permite inactivar los inhibidores de colinesterasa ya que éstos son lábiles a la hidrólisis y a la alcalinización.

Azul de metileno

El azul de metileno químicamente es el cloruro de tetrametiltianina el cual es reducido en presencia del NADPH y de Reductaza a azul de Leucometileno. La dosis general es de 2 a 5 miligramos/kilo para adultos y de 0.05 mg/k en solución endovenosa al 1% lento.

Calcitonina

Cibalcín® (calcitonina humana). Miocalcic®. Calcimar®.

Dosis

4 UI/k cada 12 horas, 8UI/k cada seis horas. Parenteral. Las presentaciones para inhalación se encuentran en fase de experimentación.

Difenhidramina

Benadryl®

Dosis terapéuticas para adultos y niños, es decir:

Adultos: 50 mg. cada 8 horas, vía venosa o muscular u oral, (preferimos la vía venosa en casos graves: intoxicación por inhibidores de colinesterasa, por su rapidez de acción).

Niños: 3-5 mg día. Vía venosa, muscular u oral en igual condición.

Otros antídotos

Flumazenil

Lanexat®

Dosis para adultos de 0,25 mg cada 1-3 minutos repitiendo hasta mejoría o sin pasar de 5 mg. Si persiste la depresión puede administrarse 1 mg en solución de dextrosa al 5% 500 ml endovenosos en cuatro horas.

N-Acetilcisteína

La N-acetil-cisteína recomendada en los casos de intoxicación por acetaminofén ofrece también efectos benéficos en otras intoxicaciones por la formación de cisterna que es una precursora del glutatión afectado por varios tóxicos.

En general no ofrece mayores inconvenientes en su administración y es bien tolerada por los pacientes, pero

en raras ocasiones pueden aparecer fenómenos de intolerancia gástrica cuando esta es la vía de administración, con sensación de plenitud y dispepsia e igualmente se ha informado de fenómenos de tipo alérgico con aparición de eritema cutáneo. No obstante estas manifestaciones no son en general de carácter grave y el tratamiento puede continuarse.

Fluimucil®

Por vía venosa: 150 mg/k en 200 ml de dextrosa al 5% y continuar con 50-100 mg/k en 24 horas.

Vía oral: 140 mg/k. y dosis de mantenimiento de 70 mg/k cada cuatro horas durante tres días.

Naloxona

Narcán®

Vía venosa adultos: 0,4 a 2,4 mg para adultos y 0,01 mg/k para niños.

Obidoxima

Toxogonina®

Vía venosa 250 mg lentos para adultos y 3-6 mg/k venosos lentos para niños. Dosis repetibles.

Penicilamina

Cuprimine®

Adultos: 1 g día, oral por 15-20 días.

Niños: 250 mg día. Por 15 días.

Pralidoxima

Protopam®

En solución de dextrosa 1 g repitiendo cada seis horas para adultos, vía venosa. Para niños 25 a 50 mg/k.

Sulfato de magnesio

Vía oral. Adultos: 30 gramos en 200-400 ml de agua

Para niños: 250 mg/k en solución al 10%

Tierra de Fuller o Tierra de bentonita

60 gramos en solución acuosa por vía oral y repetir durante 2-3 días.

4-Metil-Pirazol

El 4-metil-pirazol al parecer es un coadyuvante en el tratamiento de metanol y el etilenglicol, pero no tenemos ninguna experiencia al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

- ASTOLFI, E. et al. *Toxicología de Pregrado*. Libreros López. Ed. Buenos Aires, Argentina, 1982.
- CALABRESE, A. Y ASTOLFI, E. *Toxicología*. Ed. Kapelusz. Buenos Aires, Argentina, 1972.
- CASARETT, L.J. and DOULL, J. *Toxicology*. MacMillan. Ed. New York, 1975.
- DREISBACH, R. *Handbook of Poisoning*. 10ª ed. Lange Medical Publications. California, 1980.
- REPETTO, M. *Toxicología Fundamental*. Ed. Científico-Médico. Barcelona, España, 1981.
- GOODMAN, L. and GILMAN, A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6ª ed. MacMillan Publishing. New York, 1980.
- GOTH, A. *Farmacología Médica*. 11ª ed. Doyma. Barcelona, España, 1984.
- DONOVAN, J. W. *Activated charcoal in management of poisoning. Postgraduate Medicine*. 82 (1) 54-59. Jul. 1987.
- SHANNON, M. F. et. al. *Cathartics and laxatives*. *Med. Toxicol.* 1 (4): 247-252. 1986.
- NEUVONEN, P.J. et al. Effect of activated charcoal on absorption and elimination of phenobarbitone, carbamazepine and phenylbutazone in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 17 (1) 51-57, 1980.
- ACTIVATED CHARCOAL REDISCOVERED. *British Med. J.* 3:487-488, 1972.
- HOLT, L. E., HOLZ, P. H. The black bottle. *J. Pediatr.* 63 (2) 306-314, 1963.
- PARK, G.D. et al. Expanded role of charcoal therapy in the poisoned and overdosed patient. *Arch. Int. Med.* 146 (5) 969-973, 1986.
- CURTIS, R.A. et al. Efficacy of ipecac and activated charcoal/cathartic: prevention of salicylate absorption in a simulated overdose. *Arch. Int. Med.* 144 (1) 48-52, 1964.
- CASARETT and DOULL'S. 3ª ed. McMillan. New York, 1986.
- DOMINGO, L.J. Efectos embriotóxicos y teratogénicos de agentes quelantes utilizados en la prevención y tratamiento de las intoxicaciones por metales. *Rev. Toxicología*. 12 (2-3): 56-64. 1995.
- DOMINGO, L.J. Chemical Toxicity of Uranium. *Toxicology & Ecotoxicology News*. 2 (3) July-Sept. 1995, pp. 74-78.
- HOFFMAN, D.J. et al. *Handbook of Ecotoxicology*. Lewis Publishers. London, 1995.
- GUIDE DE TRAITEMENT DES INTOXICATIONS Centre de Toxicologie du Quebec. 4ª ed. 1987.
- ORTEGA, F. Caracterización del ripio de café como material absorbente. Tesis de grado. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Química. Universidad de Antioquia, Colombia, 1988.
- VICCELLIO PETER. *Handbook of Medical Toxicology* Little, B&C. Boston EE.UU. 1993.
- GOODMAN & GILMAN'S *Pharmacological basis of therapeutics*. International Edition 9ª ed. 1996.
- MATEU SANCHO J. *Toxicología Médica*. Doyma. Barcelona 1994
- LEIKIN, J.B. PALOUCZEK, J. *Poisoning & Toxicology Handbook* Apha. 2ª ed. 1996-97.
- LADRÓN DE GUEVARA. *Toxicología Médica*, Interamericana. Mc.Graw Hill. Nueva York, 1995.
- MARRUECOS, L., NOGUÉ, S., NOLLA J. *Toxicología Clínica*. Springer. Barcelona, 1993
- MEDINET: <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/antidotos.htm> 23/09/2003

Indicaciones de la diuresis forzada en las intoxicaciones

Clara Inés Manrique Rodríguez

Una de las conductas médicas más generalizadas en el manejo del paciente intoxicado agudamente, es el de promover la eliminación del tóxico mediante la estimulación de la diuresis. Con no poca frecuencia, en la atención inicial del paciente, y buscando tal fin, se recurre a la administración habitual de furosemida. Sin embargo, esta conducta casi rutinaria sólo excepcionalmente logra su propósito y por el contrario, la gran mayoría de las veces resulta inútil o incluso deletérea en el intoxicado. Para ampliar este concepto es necesario recordar algunas definiciones básicas de farmacocinética.

Toda sustancia que ingresa al organismo sufre cuatro fases: absorción, distribución, biotransformación y excreción. Respecto a ésta última se deben tener presente tres comportamientos diferentes de los tóxicos:

Eliminación dependiente del pH

Se refiere a aquellas sustancias cuya eliminación es susceptible de ser modificada mediante la manipulación del pH urinario, como por ejemplo la intoxicación por salicilatos y barbitúricos.

Eliminación dependiente del volumen urinario

Son sustancias cuya eliminación puede ser aumentada mediante una adecuada hidratación y corrección de los trastornos hidroelectrolíticos de base, como por ejemplo la intoxicación con litio.

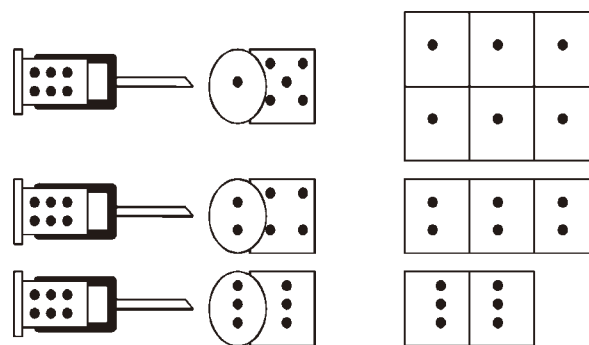
Eliminación independiente del pH y del volumen urinario

Se aplica a los xenobióticos en los que la estimulación de la diuresis es completamente inefectiva para la elimi-

nación del tóxico, debido a que son biotransformados a metabolitos con alta unión a proteínas o rápido paso a los tejidos, y lenta liberación desde éstos hacia el plasma, o ciclo enterohepático, como lo ilustra el caso de la intoxicación por metales como plomo y mercurio.

VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN

Es el tamaño de un compartimento necesario para contener la cantidad total de un fármaco en el cuerpo, si éste estuviera presente en todo el cuerpo a la misma concentración que se encuentran en el plasma. (Figura 10.1).



Xenobiótico Plasma - Tejido Volumen de distribución

Figura 10.1 Ilustración del concepto del volumen de distribución

La ecuación del volumen de distribución se expresa así:

$$V_d = \frac{A_b}{C_p}$$

donde V_d es el volumen de distribución, A_b es la cantidad total del fármaco en el cuerpo y C_p es la concentración plasmática del fármaco.

Los volúmenes de distribución que son superiores al volumen del compartimento plasmático (mayores de 3 L), sólo indican que el fármaco se encuentra concentrado a nivel tisular.

El volumen de distribución depende de la lipo e hidrosolubilidad del xenobiótico, y de su fijación a las proteínas plasmáticas y a los tejidos. Los factores que tienden a mantener el fármaco en el plasma, es decir, que aumentan la Cp (como baja solubilidad en lípidos, aumento de su unión a proteínas plasmáticas, o disminución de la fijación tisular), reducen el volumen de distribución. De manera inversa, los factores que disminuyen la Cp (tales como aumento de la solubilidad en los lípidos, menor fijación a proteínas plasmáticas, o aumento de la fijación al tejido), aumentan el volumen de distribución.

TRAMPA IÓNICA

Muchos xenobióticos son ácidos o bases débiles y en solución existen como formas ionizadas y no ionizadas.

Las moléculas no ionizadas son usualmente liposolubles y cruzan las membranas celulares por procesos conocidos como difusión no iónica. La forma ionizada en contraste es usualmente incapaz de cruzar la bicapa lipídica celular.

La excreción de xenobióticos por el riñón también depende del estado de ionización de la droga o sus metabolitos, y están involucrados tres procesos.

1. La filtración glomerular, en donde sustancias que no están unidas a la albúmina son ultrafiltradas.

2. La secreción tubular, proceso por el cual los xenobióticos son excretados en el túbulo contorneado proximal, mediante un sistema de transporte desde el plasma a la orina. El epitelio tubular también puede secretar sustancias libres o algunas unidas a proteínas.

3. El tercer proceso por el cual una sustancia es excretada por vía renal es la reabsorción pasiva tubular. Este proceso implica un movimiento bidireccional de xenobióticos a través del epitelio tubular; sin embargo, como agua y electrolitos son progresivamente reabsorbidos del fluido tubular, un gradiente de concentración favorable es creado para una absorción neta de materiales disueltos provenientes del plasma. Esta reabsorción requiere poca energía, y es limitada a sustancias liposolubles no ionizadas que sufren ionización parcial a pH fisiológico. Un aumento del pH del fluido tubular aumenta el grado de ionización de ácidos débiles y reduce la absorción pasiva tubular de la sustancia libre por disminución de la difusión de la fracción no iónica y aumento de su excreción; sucede lo contrario con las bases débiles. En resumen el riñón elimina las sustancias ionizadas y retiene las no ionizadas. A este fenómeno se le conoce con el nombre de trampa iónica.

pKa

El término pKa se define como el pH al cual el 50% de la sustancia está ionizada, y el 50% restante no lo está. La disociación de ácidos o bases débiles es determinada por la constante de disociación (pKa) y el gradiente de pH para cruzar la membrana tubular.

La eliminación de ácidos débiles por vía renal es mayor si su pKa se encuentra entre 3,0 y 7,5, y la eliminación de bases débiles es mayor en orina ácida si su pKa es mayor de 7,5.

Según esto para que un tóxico sea efectivamente removido por diuresis debe:

1. Ser excretado en la orina como el compuesto de origen o un metabolito activo.

2. Tener un bajo volumen de distribución (menor de 1L/kg) y un bajo grado de unión a proteínas.

3. Permitir la aplicación del concepto de trampa iónica, es decir, tener un pKa que permita alcalinizar la orina si el xenobiótico es un ácido, o acidificarla si la sustancia es una base.

Infelizmente son muy pocas las drogas o tóxicos que cumplen estos criterios.

Es inútil y contraproducente la manipulación del pH y la utilización de la diuresis forzada cuando la sustancia es eliminada de la circulación principalmente por metabolismo tisular o hepático, está fuertemente unida a proteínas o tiene un gran volumen de distribución y es altamente liposoluble.

Por lo anterior es claro que son pocas las indicaciones de promover la diuresis en las intoxicaciones. Las pocas sustancias en las cuales es útil la alcalinización urinaria para favorecer su excreción, son:

1. Fenobarbital: tiene un volumen de distribución de 0,7 L/kg y un pKa de 7,2.

2. Salicilatos: tiene un volumen de distribución 0,17 L/kg y un pKa de 3,0.

Con base en estas características se puede concluir que la alcalinización plasmática efectivamente aumenta la eliminación urinaria de ambas sustancias y es útil en intoxicaciones no muy graves con niveles plasmáticos entre 10 mg/dl y 100mg/dl; para las intoxicaciones severas (niveles mayores de 100 mg/dl) se debe recurrir a la hemodiálisis, la cual evita potenciales complicaciones como el edema agudo pulmonar no cardiogénico y el edema cerebral.

3. Ácido 2, 4 diclorofenoxiacético: intoxicaciones severas son efectivamente tratadas con alcalinización urinaria.

Esta alcalinización se realiza mediante la administración IV de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) a dosis de 1 mEq/kg de peso, en DAD 5%, solución salina o suero mixto, para pasar la mitad en una hora y el resto

en las tres horas siguientes, con monitoreo continuo del pH urinario cada hora para mantener el pH entre 7 y 8 y de ser posible pH y gases arteriales. El volumen urinario mínimo debe ser de 3 a 6 ml/kg/h. En ocasiones es necesario utilizar manitol o furosemida para mantener la diuresis. Bolos adicionales de NaHCO_3 a 0,5 mEq/kg pueden ser administrados, pero con estricto control de electrolitos, pruebas de función renal y gases arteriales, evitando la alcalosis que puede llegar a ser más peligrosa que la intoxicación misma que se está tratando.

La seguridad de la diuresis ácida en pacientes intoxicados quienes son susceptibles de desarrollar rabdomiolisis, hemólisis, convulsiones secundarias o hipertensión muscular, ha sido cuestionada. Se debe recordar que tanto la hemoglobina como la mioglobina, son proteínas ácidas, y por lo tanto es imposible eliminar por vía urinaria, con un pH ácido. Es por ello que la diuresis ácida no es recomendada para ninguna sustancia, incluyendo anfe-

taminas, fenciclidina, fenfluramina, quinina, estricnina o isoniazida, debido a la posibilidad de mioglobinuria, acidosis metabólica y falla renal secundaria.

Nunca se debe utilizar diuresis forzada en pacientes con edema pulmonar, edema cerebral, falla renal, falla cardíaca y síndrome de secreción excesiva de hormona antidiurética, en estos casos se deben considerar las alternativas de hemodiálisis o hemoperfusión. Debe recordarse además que el uso indiscriminado de las soluciones electrolíticas puede generar complicaciones como sobrecarga hídrica, edema cerebral, edema pulmonar, desequilibrio ácido-básico y alteraciones electrolíticas (hipernatremia, hipocalemia, hipocalcemia e hipomagnesemia).

De todo lo anterior se concluye que:

1. Son muy pocas y específicas las indicaciones de la diuresis forzada.

2. Son más los efectos adversos y complicaciones que los verdaderos beneficios, sobre todo si se usan diuréticos indiscriminadamente.

BIBLIOGRAFÍA

- CASSARET L, DOULL J. Toxicology: the basic science of poisons. Fourth edition. New York: MACMILLAN Publishing Co.; 1991.
- CÓRDOBA, DARÍO. Toxicología. 3ª impresión. Medellín, Colombia: Impresiones Vieco hijas, 1998.
- ELLENHORN, M. Medical toxicology diagnosis and treatment of human poisoning. Second Edition. Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland, 1997.
- GOLDFRANK LR, FLOMENBAUM NE, LEWIN NA, et al: Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 3rd ed. Appleton-Century-Crofts, Norwalk, CT, 1986.
- GOODMAN & GILMAN A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7ª ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina, 1990, 19.
- GOULD DB, SORRELL MR & LUPARIELLO AD Barium sulfide poisoning. *Arch Intern Med* 1973; 132:891-894.

- HADDAD LM & WINCHESTER JF: Clinical Management of Poisonings and drug Overdose. WB Saunders Company, Philadelphia, 1983, 158.
- OLSON K., ANDERSON I, et al. Poisoning & drug overdose: Enhanced elimination. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, 1994, 49.
- PETERSON RG & PETERSON LN. Cleansing the blood: hemodialysis, peritoneal dialysis, exchange transfusion, charcoal hemoperfusion, forced diuresis. *Pediatr Clin N Am* 1986; 33:675-689.
- REPETTO, M. Toxicología avanzada. Ediciones Díaz de Santos. 1995, 117-146.
- VICCELLIO P. Emergency Toxicology. Second edition. Lippincott-Raven. Philadelphia, 1998, 165.
- WINTER M., et al. Farmacocinética clínica básica. 2ª ed. Ediciones Díaz de Santos, S.A., 1994; p. 23.

El paciente intoxicado y algunos problemas médicos asociados

Luis Mariano Gómez Zuluaga

En el paciente intoxicado cualquier sistema orgánico puede afectarse, bien por acción inevitable del efecto tóxico o como consecuencia del retardo en el diagnóstico. No es fácil resolver estas situaciones si no se tiene un entrenamiento adecuado que permita alertar al personal de la salud en la posibilidad de una intoxicación. Una metahemoglobinemia puede ser fatal en un servicio de urgencias con todos los elementos tecnológicos, si el elemento humano no la tiene presente. Igualmente, una intoxicación por alcohol metílico será inexorablemente fatal, si no se actúa con la rapidez requerida o puede dejar consecuencias como una ceguera o una neuropatía. Las intoxicaciones como las producidas por los inhibidores de las colinesterasas, pueden llevar a un compromiso clínico inherente a la misma como el edema pulmonar, pero igualmente si no hacemos un manejo rápido e integral, tendremos otros hechos clínicos complicando el cuadro inicial como puede ser una neumonía por aspiración, o una convulsión por hipoxia. También existen intoxicaciones por drogas como los antidepresivos cíclicos que inicialmente pueden no presentar manifestaciones clínicas llamativas, y que erróneamente se interpretan como intoxicaciones leves, presentando posteriormente presentan arritmias severas que pueden ser fatales.

Quiere decir lo anterior, que aunque algunas de las complicaciones son inevitables, la gran mayoría no lo serían, si se hace un manejo rápido e integral. La gran mayoría de las complicaciones asociadas al paciente intoxicado son de manejo médico, pero igualmente pueden presentarse problemas quirúrgicos como en las intoxicaciones por cáusticos.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

El trastorno del sensorio es una complicación frecuente en el paciente intoxicado. Los trastornos del sensorio pueden

presentarse en los pacientes como agitación, alucinaciones o coma. Pueden a su vez asociarse con convulsiones, acidosis metabólica, depresión respiratoria y mioglobulinuria.

Aunque nuestros datos estadísticos son inadecuados, la observación en los hospitales de tercer nivel nos hace pensar que podemos superar las estadísticas norteamericanas, que llegan a informar hasta un 5% de los trastornos del sensorio en los pacientes que ingresan a los servicios de urgencias. De ahí que cuando la causa del compromiso neurológico no sea muy clara, y sobre todo cuando no hay evidencia de focalización neurológica, debe entrar siempre en el diagnóstico diferencial la posibilidad de una intoxicación.

El paciente en coma con sospecha de intoxicación

La sospecha diagnóstica se establece una vez se ha hecho un descarte racional de patologías de origen estructural o metabólico. En la sospecha de intoxicación por un elemento desconocido, tiene especial importancia la evaluación del tamaño y la posición de las pupilas, el patrón respiratorio, el olor expelido por el aliento y las circunstancias que lo precedieron. Sin embargo, aun el examen clínico más elaborado no siempre es preciso para establecer con seguridad la causa productora del coma en el paciente.

Cuando las circunstancias clínicas han exigido la utilización de algunas ayudas paraclínicas básicas, el diagnóstico presuntivo de intoxicación se establece si la tomografía cerebral y el líquido cefalorraquídeo son normales. Los signos neurológicos son simétricos bilateralmente y la función cardiovascular está preservada. Es de gran ayuda en el proceso de acercamiento diagnóstico agrupar los signos y los síntomas en síndromes tóxicos. De ellos, los que con más frecuencia presentan

algún compromiso del sensorio son: el anticolinérgico, el colinérgico, el simpaticomimético y el producido por opiáceos, sedantes y alcohol.

Algunas veces la situación se puede aclarar rápidamente con exámenes de laboratorio de tamizaje hechos en sangre y orina, entre ellas están las llamadas pruebas rápidas toxicológicas, interpretadas a la luz de la clínica. El estudio inicial debe incluir un electrocardiograma, una radiografía de tórax, la medición de gases arteriales y de electrolitos. Con dichos exámenes es posible detectar arritmias o trastornos de conducción, imágenes sugestivas de broncoaspiración o edema pulmonar, acidosis metabólica o respiratoria y alteraciones en la brecha aniónica y osmolar.

El olor a frutas o cetonas puede producirse en la intoxicación por etanol o alcohol isopropílico, presentando confusión con la cetoacidosis diabética; el olor a destilados del petróleo orienta hacia los hidrocarburos; el olor a ajo hace pensar en la intoxicación con fósforo blanco, arsénico u organofosforados; el olor a almendras amargas obliga a descartar intoxicación por cianuro. Cuando hay una acidosis metabólica persistente e inexplicada asociada al coma, el médico de urgencias debe entrar a considerar la posibilidad de intoxicación por salicilatos, metanol, etilenglicol, monóxido de carbono y cianuro. La medición de la osmolaridad sérica es de gran valor en la aproximación diagnóstica de la intoxicación por metanol, donde en general está aumentada y por encima de diez.

El tratamiento de los pacientes en coma causado por tóxicos está orientado al manejo del tóxico responsable, evitando la perpetuación del mismo por sobreposición de problemas como son los respiratorios y los metabólicos. Independiente de si se conoce o no el tóxico, la prioridad en el tratamiento se dirige al establecimiento y conservación de una vía aérea adecuada, manteniendo el soporte ventilatorio requerido, sin descuidar los otros parámetros metabólicos o el manejo de las complicaciones simultáneas.

Cuando los servicios de urgencias no disponen de la posibilidad de medir la glicemia por micrométodo y de elaborar un tamizaje con las pruebas rápidas toxicológicas, se acepta la utilización del "coctel para coma", consistente en dextrosa, oxígeno, naloxona y flumazenil. Como éstos no están exentos de riesgo, es preferible tener una glicemia por micrométodo y si es menor de 80 mg/dl, administrar 50 ml de dextrosa al 50%. La tiamina se recomienda aplicarla antes de la dextrosa o simultáneamente con ésta, para evitar la precipitación de una encefalopatía de Wernicke por parte de la dextrosa; debe aplicarse sobre todo a los desnutridos o a quienes tienen historia de ser consumidores de alcohol, que llegan con un estado mental alterado a los servicios de urgencias. Antes de aplicar el flumazenil, debe hacerse una evaluación muy juiciosa de los reflejos, pues un paciente intoxicado sólo por benzodiacepinas debe estar hiporrefléxico y flácci-

do; cuando no se encuentra en estas circunstancias debe sospecharse una intoxicación mixta con antidepresivos cíclicos o fenotiazinas, en donde el uso de flumazenil puede desencadenar convulsiones.

Delirio

El delirio tiene una amplia gama de alteraciones en el comportamiento y desde el punto de vista psicológico, por lo cual es difícil hacer un resumen descriptivo del mismo. Como vulnera las funciones de control, de integración y de inhibición, se dan manifestaciones individuales determinadas por el fondo cultural y el estilo personal. En el delirio puede predominar la ansiedad, que algunas veces progresa al pánico; en otros pacientes hay una profunda depresión y un síndrome de privación.

El diagnóstico de delirio requiere la demostración de una alteración en la función intelectual, para distinguirlo de otros trastornos psicológicos. La prueba más sencilla es evaluar si el paciente está orientado en tiempo y lugar, y si recuerda situaciones recientes.

Es importante resaltar que la concepción de delirio en toxicología se aproxima más a la concepción neurológica que a la psiquiátrica. Se concibe pues el delirio, como un estado confusional agudo, de inicio súbito y que no se acompaña de estupor u otros estados reducidos de alerta. Los pacientes están alerta, excitados y algunas veces agitados; con frecuencia sufren de alucinaciones. El estado confusional y de excitación puede llevar a la producción de convulsiones generalizadas.

El toxicólogo clínico frecuentemente encuentra delirio en los pacientes con síndrome de abstinencia, después de intoxicación crónica con alcohol, por el consumo de barbitúricos y otras drogas sedantes. Además, las convulsiones tipo gran mal de cualquier causa, pueden producir un buen período de delirio en el estado postictal. Las intoxicaciones agudas con varias drogas y químicos son una causa frecuente de delirio. La lista incluye la aminofilina, las anfetaminas, la atropina, la cafeína, la cocaína, algunos alcaloides del ergot, los antidepresivos cíclicos, la marihuana, la mezcalina, los salicilatos y la estricnina. Existen algunas formas atípicas de delirio, las cuales se han reportado ocasionalmente en intoxicaciones debidas a insecticidas convulsivantes, como el DDT, el clordano, el lindano; también se han descrito en intoxicaciones con el litio, la quinina, la quinidina, el talio y el plomo. El estado final del delirio se caracteriza porque los pacientes pueden presentar incoherencias, convulsiones, estupor y coma.

El tratamiento del delirio se dirige a la remoción de la causa si es conocida o en caso contrario a la detección de la misma. Igualmente es importante suprimir y prevenir cualquier situación que pueda llevar al paciente a una lesión o a la muerte. Excepto en el delirio por un síndrome de abstinencia, se debe evitar la sedación. La sobreactividad y el habla confusa no son indicaciones para

utilizar droga sedante, pues existe el peligro de prolongar e intensificar el estado de delirio. Las fenotiazinas y el haloperidol se pueden administrar para disminuir la excesiva actividad psicomotora en estos pacientes. El haloperidol a una dosis de 2 a 5 mg, por vía oral o intramuscular es muy efectivo y puede ser más seguro que las fenotiazinas.

Estos pacientes se manejan mejor en cuartos relativamente vacíos y bien iluminados. Deben estar vigilados, manteniendo las ventanas cerradas y un colchón en el piso. Además debe asegurarse un buen cuidado de enfermería.

El paciente intoxicado, con convulsiones

Aunque muchos productos químicos pueden producir convulsiones, en el paciente intoxicado también pueden deberse a las consecuencias de la misma, como son los trastornos metabólicos desencadenados por los tóxicos. Estos trastornos, entre ellos la hipoglicemia y la anoxia cerebral, tienen un umbral convulsivo menor entre los previamente epilépticos.

Algunos compuestos, en cantidad suficiente, son epileptógenos, entre los que se cuentan la estricnina, las anfetaminas, el DDT, muchos insecticidas clorados, los organofosforados, la cocaína, la tetracaína, varios de los antihistamínicos, los salicilatos y las sales de fluoroacetato.

En la mayoría de los envenenamientos fatales, la mayoría de las convulsiones terminales por estatus epiléptico son de origen anóxico, que se produce porque las contracciones tetánicas de los músculos respiratorios frenan los movimientos respiratorios, produciendo daño progresivo del centro respiratorio. Otra forma de causar un daño similar, es por agotamiento, debido a una sobreestimulación violenta. Igualmente, luego de un estatus epiléptico el paciente puede morir en falla circulatoria o por bronconeumonía.

El manejo cuidadoso del cuadro convulsivo debe ser ágil. En general, se sigue un tratamiento de soporte para todos los casos, aunque los mecanismos por los cuales los químicos inducen la hiperexcitabilidad y las convulsiones son diferentes.

Como norma general, los procedimientos de diagnóstico y de tratamiento se deben reducir a lo estrictamente necesario; por ejemplo, el lavado gástrico se pospone hasta que la medicación adecuada suprima toda actividad convulsiva. La estimulación sensorial se debe reducir para mantener al paciente cómodo, quieto y en un cuarto oscuro. En muchos casos, las medidas de soporte se deben acompañar de un tratamiento específico. Así, la atropina se debe administrar en intoxicaciones por inhibidores de las colinesterasas; la glucosa en las hipoglicemias; el oxígeno en las convulsiones anóxicas; la descompresión osmótica en los casos de edema cerebral y la reducción de la temperatura corporal en las convulsiones febriles.

El fin último del tratamiento anticonvulsivo en el paciente intoxicado, es suprimir las convulsiones, teniendo

cuidado de evitar los episodios convulsivos recurrentes, y tratando la causa disparadora. Las convulsiones repetidas producen una acidosis metabólica severa por una intensa acidemia láctica. También generan calor, que dan como resultado una hipertermia que compromete la vida. De otro lado, las contracciones fuertes y sostenidas del músculo esquelético, pueden producir rabdomiolisis, que conducen a un compromiso renal por la mioglobulinuria; esto hace necesario mantener una diuresis adecuada que proteja al riñón.

El mejor tratamiento en la mayoría de los casos es la administración parenteral inmediata de diazepam o cualquier otra droga barbitúrica con una corta duración de acción. El diazepam ha sido ampliamente aceptado como droga de elección para tratar el estatus epiléptico. Es efectivo en suprimir las convulsiones de muchas causas, incluyendo las intoxicaciones químicas, el síndrome de abstinencia, la epilepsia, el trauma craneano, los tumores cerebrales, etc. Es particularmente recomendado para suprimir las convulsiones que presentan grados importantes de depresión del sistema nervioso central, como en las intoxicaciones por imipramina y clorpromazina, donde los barbitúricos son peligrosos, debido a la mayor capacidad de producir apnea. En vista de la corta duración de acción del diazepam, la fenitoína de sodio debe iniciarse simultáneamente en el tratamiento del estatus epiléptico. Tiene una duración de acción más larga que el diazepam y causa menor depresión del sistema nervioso central que los barbitúricos.

COMPLICACIONES RESPIRATORIAS

Los problemas respiratorios en el paciente intoxicado pueden ser debidos a una acción directa del químico como el producido por la inhalación de gases, a una consecuencia de la alteración en el nivel de la conciencia, que produce fenómenos obstructivos llevando a broncoaspiración y atelectasias, por el síndrome de dificultad respiratorio del adulto debido a un manejo inadecuado, o por acción del mismo tóxico, o por otros mecanismos como sucede en la metahemoglobinemia.

Síndrome de dificultad respiratorio del adulto

Puede ser consecuencia de lesiones inhalatorias agudas, por gases irritantes del tracto respiratorio, como el amoníaco, el cloro, el dióxido de nitrógeno, el ozono, el dióxido de sulfuro, el cadmio; por químicos asfixiantes como el metano, el monóxido de carbono, el hidrógeno de cianuro; por toxinas sistémicas, como la fiebre por humo de metal o polímeros. También, en un sentido más amplio, el edema pulmonar producido por los inhibidores de las colinesterasas puede hacer parte de esta entidad, aunque el tratamiento precoz lleva a un resultado mejor.

Igualmente puede ser una complicación derivada de un manejo ventilatorio inadecuado. De ahí que siempre haya que estar alerta a los signos precoces que puedan hacer pensar en esta entidad. El aumento de la frecuencia respiratoria puede ser el primer signo. Los otros signos como el desasosiego, la ansiedad, la tos, la expectoración, la rigidez torácica, el dolor subesternal, la disnea, la cianosis y los crépitos se establecen gradualmente, aunque algunas veces se presentan en forma aguda.

En la forma hipoxémica de la falla respiratoria es razonable iniciar con flujos moderados de 5 a 10 litros por minuto de oxígeno al 100%, y monitorizar los gases arteriales, ajustando los flujos y concentraciones de oxígeno. Si con estas medidas menos invasivas no se puede mantener una adecuada oxigenación, se debe intubar al paciente e instalar la ventilación mecánica.

El objetivo es mantener una presión arterial de oxígeno mayor de 60 mm de mercurio. Estando la ventilación mecánica con una fracción inspirada de oxígeno de 1, el próximo paso es intentar reducir ésta a 0,6 o menos, siempre y cuando se logre mantener la presión arterial de oxígeno igual o mayor a 60 mmHg; la ventilación mecánica se debe mantener con esta fracción inspirada de oxígeno el tiempo que sea necesario. Hay dos indicaciones para agregar una presión positiva al final de la espiración (PEEP), con el fin de aumentar el volumen pulmonar al abrir los alvéolos previamente cerrados. La primera, si el FIO₂ no puede ser disminuido o mantenido en 0,6, se debe añadir el PEEP, para disminuir la FIO₂ por debajo de un rango tóxico. La segunda, si no se logra que la PaO₂ sea igual o superior a 60 mm. de mercurio con una FIO₂ de 1. La magnitud óptima del PEEP está determinada por la respuesta de la PaO₂ y la extensión de las alteraciones cardiovasculares que resultan de la mayor presión.

Broncoaspiración

Es frecuente en los pacientes intoxicados con compromiso del sensorio, pues el vómito facilita el ingreso de material alimenticio o gástrico a las vías respiratorias. Un punto crucial es el transporte desde el sitio donde es encontrado hasta el centro de urgencias, por el inadecuado manejo de las secreciones y por el desconocimiento en los cuidados iniciales, en los pacientes que han vomitado. El incorrecto manejo ventilatorio dentro del hospital es otra de las causas de broncoaspiración, por no hacer la limpieza de secreciones, y por la realización de la descontaminación gástrica sin haber intubado previamente a los pacientes con depresión respiratoria. Se puede presentar una insuficiencia respiratoria aguda como consecuencia de una obstrucción total de la vía aérea, produciendo la muerte en segundos si no hay una intervención inmediata, o un compromiso menos severo que puede ser mecánico, infeccioso o mixto, que igualmente debe recibir la atención oportuna.

Como se dijo, la broncoaspiración se debe sospechar cuando el paciente intoxicado con un compromiso importante del estado de conciencia, presenta dificultad respiratoria precedida por vómito. Se debe hacer limpieza de la cavidad oral, con aspiración de las secreciones para luego colocar al paciente en posición de trendelemburg. Cuando el reflejo tusígeno está ausente o deprimido se hace necesario intubar la vía aérea del paciente. Si la acción del tóxico ha llevado al paciente a una depresión respiratoria severa, que no permita la movilización espontánea de un volumen ventilatorio adecuado, se requiere hacer uso de la ventilación mecánica.

Los procesos infecciosos tienen una relación muy estrecha con la broncoaspiración, ya que el material que ingresa a las vías respiratorias puede estar contaminado desde el principio, o ser un material irritante que se sobreinfecta secundariamente porque actúa como cuerpo extraño o como facilitador por una mucosa lesionada. Un primer tipo de broncoaspiración resulta por el ingreso de sólidos a la vía aérea, usualmente alimentos luego de un vómito. En esta situación es típica la obstrucción de una vía aérea mayor con atelectasia, ocasionando una inflamación moderada e inespecífica. Su tratamiento está dirigido a la remoción del cuerpo extraño.

El segundo tipo de broncoaspiración es el que resulta de la regurgitación de jugo gástrico del estómago con aspiración de material químico. Es el llamado síndrome de Mendelson, el cual se desarrolla en horas. La gravedad de este tipo de broncoaspiración depende de la acidez gástrica. Los signos y síntomas se resuelven rápidamente con tratamiento sintomático, o puede evolucionar a insuficiencia respiratoria, a la que se le puede sobreagregar una infección bacteriana complicando el cuadro.

La verdadera neumonía bacteriana por aspiración se establece después de 72 horas, por ingreso de los gérmenes de la boca al tracto respiratorio, en los pacientes que tienen deprimido el reflejo tusígeno. El tratamiento, cuando no se ha hecho manipulación previa de la vía aérea por el uso de intubación o ventilación mecánica, se debe hacer tratando de erradicar los gérmenes que provienen de la boca, siendo ellos principalmente los anaerobios. La respuesta clínica a los antibióticos tradicionales como la penicilina es muy buena, pero igual se pueden utilizar otros con un espectro mayor como la clindamicina. Cuando ha habido manipulación de la vía aérea con elementos mecánicos, se deben considerar los gérmenes hospitalarios, ampliando la cobertura con una cefalosporina de tercera generación. Este régimen antibiótico, es modificable de acuerdo con los registros de gérmenes y antibiograma de la institución respectiva. De otro lado, cuando la neumonía se presenta después del quinto día hospitalario, debe considerarse como una neumonía nosocomial y como tal debe tratarse. Lo único que no debe olvidarse en cualquiera de estos regímenes terapéuticos, es que el origen infeccioso parte de una

depresión respiratoria, en la cual siempre tiene un papel importante la contaminación por anaerobios.

Atelectasias

Son producidas por obstrucción bronquial por moco o por intubación monobronquial. Se debe sospechar clínicamente en los pacientes intoxicados con disminución del murmullo vesicular en un hemitórax, y cuando hay lateralización de la tráquea. Se presentan con más frecuencia en los pacientes con intubación orotraqueal o que están recibiendo ventilación mecánica. La mejor manera de prevenir las atelectasias en este tipo de pacientes, es haciendo de 5 a 10 insuflaciones con ambú cada hora.

Cuando se sospechan, bien porque hay desviación de la tráquea y disminución del murmullo vesicular, o porque el paciente empieza a perder la saturación de oxígeno, se debe acudir a la radiografía de tórax por su utilidad, pues la mayoría de las veces muestra hallazgos típicos de atelectasia, además de otros signos indirectos. El tratamiento es simple, pero debe ser oportuno y consiste en una limpieza bronquial con el broncoscopio cuando es debido a un tapón mucoso, o a corregir la intubación cuando es monobronquial.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Insuficiencia cardíaca

La falla cardíaca en el paciente intoxicado puede tener diferentes presentaciones. Puede llegar en estado de shock, en insuficiencia cardíaca global o en franco edema agudo de pulmón. Aunque las tres formas son manifestaciones de un corazón en falla, cada una de estas presentaciones tiene un programa terapéutico. Los tóxicos pueden comprometer al corazón porque alteran los mecanismos de conducción, produciendo arritmias o porque lesionan directamente el músculo cardíaco dañando el mecanismo contráctil.

Como lo hemos venido señalando, en general los tóxicos en los diferentes sistemas pueden causar daño directo o indirecto. Igual sucede a nivel del corazón, cuya lesión puede además ser difusa o focal, reversible o irreversible. Independiente de si la falla se produce por alteración en el sistema de conducción o del músculo cardíaco, en ambas circunstancias el bombeo circulatorio es insuficiente para los requerimientos del organismo.

El manejo de la falla global o del edema agudo de pulmón no difieren mucho de la terapéutica clásica. No obstante, es importante tratar de diferenciar que el edema agudo de pulmón no sea de origen cardiogénico, pues el tratamiento en este caso es de soporte respiratorio. En todas las circunstancias, se debe tener en cuenta el

tóxico que ha originado el problema de bomba, pues es fundamental dentro del manejo integral.

La cianosis, las arritmias y los problemas metabólicos asociados al paciente intoxicado en insuficiencia cardíaca, ameritan una corrección rápida. El oxígeno para corregir la cianosis puede mejorar y aun suprimir el dolor y la disnea. El gasto cardíaco se verá más comprometido si no se trata de corregir la arritmia, que a su vez puede ser desencadenada por la hipoxia o por trastornos metabólicos. Éstos, a su vez, pueden contribuir a la debilidad miocárdica, por lo cual, si existen, se deben corregir la hipoglicemia, la hipocalcemia, la hipocalemia y la acidosis severa.

Si con las medidas clásicas no se obtiene una respuesta satisfactoria, el paciente debe ser invadido con catéter de swan ganz, una línea arterial y control oximétrico, para reforzar el manejo inotrópico con betaagonistas.

Trastornos del ritmo cardíaco

En los pacientes intoxicados se pueden detectar varios trastornos del ritmo cardíaco. La mayoría de las veces no hay lesión intrínseca, debido a la acción del sistema nervioso autónomo, pero igual pueden ser originados en la inflamación difusa o focal, con o sin necrosis del músculo cardíaco.

La arritmia se considera benigna cuando la frecuencia cardíaca no compromete el gasto cardíaco, y tiene un origen supraventricular. Muchas de ellas no requieren mas tratamiento que el manejo de la intoxicación. En otras se requiere además la sedación y el manejo con digital para disminuir la frecuencia cardíaca.

Para diagnosticar el tipo de arritmia se requiere tomar un electrocardiograma, el cual es fundamental para el manejo adecuado. En tres situaciones se requiere un tratamiento específico y rápido de las arritmias. En primer lugar, están las arritmias que evidencian una frecuencia ventricular extremadamente rápida, sea regular o no; luego está la bradicardia severa; y por último, los ritmos que tienden a deteriorarse rápidamente en fibrilación ventricular y muerte.

Las arritmias con frecuencia ventricular extremadamente rápida en general tienen origen en un foco supraventricular. Estas arritmias pueden retornar a un ritmo sinusal normal, con drogas como la procainamida, con o sin el uso previo de un digitálico. En algunos pacientes la frecuencia se puede mejorar y aun restaurar el ritmo sinusal normal por inducción de algunos reflejos vagales. Con el uso de la procainamida se debe tener en cuenta que su uso en algunos pacientes con fibrilación auricular puede tener un efecto paradójico al inducir bruscamente un aumento en la frecuencia ventricular antes de restaurar el ritmo sinusal. Para evitar esta situación que, es riesgosa, a los pacientes con fibrilación auricular se les administra antes la procainamida digital. Cuando no

hay respuesta al tratamiento farmacológico se recurre a la cardioversión.

La bradicardia extrema puede producir fenómenos de insuficiencia cerebral, convulsiones y ser el paso previo al paro cardíaco. Se debe buscar el aumento de la frecuencia cardíaca inicialmente con fármacos y luego con marcapasos si existe un bloqueo auriculoventricular que no sea debido a acción vagal anormal. Para la bradicardia sinusal encontrada en las intoxicaciones por inhibidores de colinesterasas, se debe utilizar atropina en la dosis requerida para la intoxicación. La atropina también es útil en los casos de bradicardia sinusal y de bloqueo auriculo-ventricular por acción vagal. Si el bloqueo por esta causa no puede ser superado, se puede utilizar epinefrina o norepinefrina, aunque en las intoxicaciones la epinefrina y otros agentes presores se deben evitar en lo posible, porque algunos agentes tóxicos sensibilizan el corazón a las catecolaminas y se puede inducir fibrilación ventricular fatal.

Algunos trastornos del ritmo como los latidos ventriculares prematuros y la taquicardia ventricular, tienen la tendencia a progresar a fibrilación ventricular y causar la muerte. Por lo tanto cuando se detecta este tipo de alteraciones en el ritmo se debe intervenir rápidamente con alguna droga antifibrilatoria y preparar todo el equipo para una eventual desfibrilación.

Paro cardíaco

El diagnóstico es claro con un registro electrocardiográfico o por la visualización directa del corazón. Se considera en términos clínicos al paro cardíaco, como la ineficiente contracción ventricular que impide que haya un bombeo adecuado de la sangre. Se puede presumir cuando faltan los pulsos, no se detecta la presión arterial y no son audibles los ruidos cardíacos, lo cual se puede dar porque los ventrículos están fibrilando o porque hay un paro cardíaco verdadero. En las intoxicaciones, donde por lo general existe un corazón estructuralmente sano, el paro cardíaco se produce por anoxia miocárdica severa o por profunda inhibición vagal.

Para iniciar la resucitación no es importante hacer esta diferenciación, pero sí se requiere para un tratamiento correcto y definitivo, pues con el manejo agresivo y rápido muchas de las víctimas intoxicadas en paro cardíaco pueden ser recuperadas. Las maniobras de resucitación cardiopulmonar no difieren de las descritas en los textos clásicos.

Shock

Aunque en el paciente intoxicado se puede producir shock cardiogénico por acción sobre el miocardio, es más frecuente la acción sobre los vasos sanguíneos produciendo vasodilatación llevando al paciente a un shock vasogénico, o shock hipovolémico por pérdida de volumen.

Tanto en el shock vasogénico como en el hipovolémico hay un desequilibrio entre el volumen sanguíneo circulante y la capacidad del volumen vascular. En el vasogénico, el volumen vascular es mucho mayor que el volumen sanguíneo capaz de circular, es decir, hay una reducción relativa de éste con respecto a la capacidad de los vasos. En el hipovolémico, el volumen sanguíneo es demasiado pequeño. Para ambos, la consecuencia es un inadecuado gasto cardíaco por un retorno venoso insuficiente.

En el shock vasogénico no hay pérdida de volumen y la hipotensión es debida a vasodilatación. Por el examen físico no es fácil diferenciarlo del shock hipovolémico, aunque en el shock vasogénico es menos frecuente la sed, la piel pegajosa y la hemoconcentración. Es definido como shock por parálisis vasomotora, que se debe algunas veces a un defecto en la respuesta del músculo liso vascular a los estímulos neurales y hormonales, como en el caso de las intoxicaciones con quinina y quinidina. Otras veces los vasos sanguíneos no tienen el estímulo tónico vasoconstrictor normal, por depresión del centro vasomotor del tallo cerebral.

En la intoxicación por drogas depresoras e hipnóticas, el mecanismo de shock parece ser debido a inactividad del centro vasomotor del tallo cerebral. Sin embargo, este mecanismo no es sostenible con los barbitúricos, pues la hipotensión en este tipo de intoxicaciones se da con una resistencia vascular periférica normal o alta. El shock en la intoxicación por barbitúricos parece ser una combinación de shock hipovolémico y cardiogénico y no por falla vasomotora. En la intoxicación con clorpromazina, la reserpina y la clonidina, la hipotensión se debe a una falla para mantener el tono venoconstrictor simpático.

Para el manejo del shock vasogénico se han utilizado drogas analépticas y vasoconstrictoras de acción periférica. Los analépticos tienen una acción poco predecible, sus efectos sobre la presión arterial son transitorios y no son útiles si la intoxicación vuelve insensible el músculo liso vascular en la transmisión de la sustancia al nervio adrenérgico.

La administración de drogas vasoconstrictoras ejerce un mejor control en el shock vasogénico, aun cuando el músculo liso vascular sea relativamente insensible al estímulo constrictor. La droga de elección es el levarterenol, el cual cuando se administra por vía venosa, tiene un efecto inmediato aunque transitorio. La administración de esta droga requiere un control estricto de la presión arterial en forma continua, porque las arritmias, aunque poco frecuentes, son un riesgo potencial. Un buen manejo de la hipotensión se puede lograr con una infusión de levarterenol, diluyendo cuatro miligramos en un litro de solución salina isotónica o dextrosa al 5%, para pasar a una velocidad de un mililitro por minuto, con un control de la presión arterial cada tres minutos.

El shock hipovolémico es consecuencia de la pérdida de volumen. En algunas intoxicaciones químicas, el

aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos causa filtración de grandes cantidades de plasma, con o sin glóbulos rojos dentro de los tejidos, las cavidades serosas y en el tracto gastrointestinal. Así mismo, se pierde en forma importante agua y sal. Aunque el manejo no difiere de lo presentado en los textos clásicos, es importante tener presente que el uso de los vasoconstrictores puede ser nocivo si no hay una adecuada reposición de volumen, porque comprometen el flujo sanguíneo en algunos órganos críticos.

SISTEMA METABÓLICO Y RENAL

Insuficiencia renal

En las intoxicaciones es frecuente que haya algún compromiso renal; sin embargo, no siempre en la insuficiencia renal por tóxicos el sitio primario de la lesión se localiza a nivel de los riñones. De hecho, puede ser desencadenada por un tratamiento inadecuado, al producir una diuresis masiva, o no corregir las pérdidas insensibles por vómito, diarrea, etc.

Los verdaderos nefrotóxicos atacan directamente al riñón, principalmente a nivel de los túbulos produciendo una necrosis tubular segmentaria y progresiva. Lo característico es que se haga evidente de dos a cuatro días después de la exposición al tóxico. Una vez se ha instaurado el daño renal, compromete todas las nefronas de los dos riñones, pero el proceso puede ser completamente reversible a medida que se regenera el epitelio tubular dañado.

Cuando se ingiere un tóxico renal como metales pesados a una dosis potencialmente tóxica y no hay evidencia clínica de síntomas, en general se acepta la utilización de quelantes como el dimercaprol (BAL) o el edetato de calcio disódico (EDTA). Como medida de protección renal se debe forzar la diuresis, y para ello la utilización de manitol como diurético osmótico, facilita la excreción de cualquier soluto tóxico que sea normalmente resorbido por el epitelio tubular renal. Al menos teóricamente existen algunas ventajas en mantener el líquido tubular diluido durante la excreción de un químico nefrotóxico. Igualmente, un flujo brusco dentro del túbulo renal es útil para prevenir el bloqueo por una proteína desnaturalizada u otro producto del debridamiento celular.

La efectividad del manitol depende de su rápida excreción renal. Si no se elimina, puede haber retención de líquidos, expansión del volumen extracelular, hiponatremia, hiperosmolaridad, edema y congestión circulatoria que puede producir edema agudo de pulmón. El manitol debe evitarse si hay edema o evidencia de sobrecarga de volumen. En tales circunstancias, la furosemida intravenosa puede ser útil para establecer la diuresis.

Para evitar un desbalance en el volumen con este tratamiento, se debe hacer una medición del flujo urinario cada hora, así como cuantificar la ingesta y el peso diario. Cuando se utiliza la diuresis forzada se requiere estar evaluando con frecuencia los electrolitos séricos.

En la fase preoligúrica de la intoxicación con ácidos orgánicos como las sulfas o con algunos metales pesados, es de gran valor la utilización cuidadosa del bicarbonato de sodio para alcalinizar la orina, sin producir alcalosis sistémica.

Los episodios convulsivos y repetitivos en los pacientes intoxicados también pueden precipitar una insuficiencia renal si no se tratan en forma adecuada, porque la acción contráctil muscular repetida produce mioglobina que se deposita a nivel de los túbulos renales.

Cuando se establece la fase oligúrica de la insuficiencia renal aguda, el objetivo central es evitar la hiperkalemia y mantener un adecuado balance hídrico. Durante esta fase el aumento del potasio es de gran riesgo para la producción de arritmias fatales, por lo cual se debe hacer medición diaria de este electrolito. Igualmente se debe hacer seguimiento electrocardiográfico, pues puede correlacionarse más fidedignamente con una hiperkalemia significativa. Por lo general, la acidosis metabólica en la insuficiencia renal no es tan severa, por lo cual se debe evitar en lo posible un manejo agresivo con bicarbonato, para evitar complicaciones de alto riesgo como la tetania hipocalcémica, o el desencadenamiento de convulsiones.

Además del tratamiento básico de la intoxicación, el manejo de la insuficiencia renal aguda establecida es mediante terapia de sustitución. De éstas, en los centros de nivel terciario la más utilizada es la hemodiálisis. Este procedimiento es tratamiento del síndrome de insuficiencia renal aguda producida como consecuencia de los nefrotóxicos y de la precipitada por un manejo inadecuado del problema inicial.

La hemodiálisis también es utilizada como parte del tratamiento de algunas intoxicaciones sin que exista insuficiencia renal. Es una indicación diferente, pues en estas circunstancias se considera que el tóxico es dializable, y se realiza para disminuir la elevada concentración del tóxico, tratando de minimizar las complicaciones. De esto no se debe sacar como conclusión que la hemodiálisis es un procedimiento necesario para todos los tóxicos. Algunas intoxicaciones como la producida por antidepresivos cíclicos no se benefician de la diálisis; en otras, como las producidas por algunos barbitúricos, la remoción por diálisis es tan lenta, semejante a las frecuencias de inactivación metabólica y de excreción renal, que es innecesaria; pero también existen intoxicaciones, como la producida por metanol, donde es fundamental para un tratamiento exitoso.

La diálisis peritoneal es otra alternativa en el tratamiento de la insuficiencia renal. Sobre la hemodiálisis tiene la ventaja de ser más barata, no requerir fistulas arterio-venosas y se poderse utilizar en recién nacidos y

en pacientes con compromiso hemodinámico. De otro lado, tiene la desventaja de ser más lenta en el dializado y de aumentar el riesgo de infección peritoneal.

Alteraciones en el potasio sérico

En los pacientes intoxicados no es usual encontrar hipokalemia severa que pueda crear algún riesgo, excepto en los pacientes con alteración en la función renal. En la lesión renal severa y específicamente en la anuria, el potasio de la dieta se acumula en el cuerpo. Aun cuando no se ingiera potasio, el catabolismo lo libera gradualmente del espacio intracelular, y produce en el espacio extracelular un aumento progresivo del mismo. Cuando el nivel sérico está entre 7 y 8 miliequivalentes por litro, el paciente puede presentar debilidad muscular, hiporreflexia, parestesias y alteraciones del ritmo cardíaco.

Debido a que el potasio está presente en la mayoría de los alimentos diarios, para que exista hipokalemia debe haber pérdidas excesivas del mismo. Así, la hipokalemia en términos generales está asociada a un déficit intracelular muy importante. Existen excepciones como la hipokalemia asociada a la alcalosis respiratoria, a la intoxicación por bario, y a la parálisis periódica familiar.

En los pacientes con exposición crónica al tolueno, se cree que la hipokalemia es debida a una acidosis tubular renal, que produce una excesiva pérdida de potasio por la orina. En la intoxicación por alcoholes y la sobreactividad adrenocortical también hay un aumento en las pérdidas urinarias de potasio. En la intoxicación por bario no tiene una explicación muy clara la profunda hipokalemia que se observa.

Las manifestaciones clínicas de la hipokalemia son astenia, letargia y distensión abdominal. El signo más

llamativo es la atonía muscular que puede progresar a una parálisis flácida. El compromiso cardíaco se presenta como un trastorno del ritmo o como dilatación ventricular. La nefropatía es producida por una deficiencia subaguda y crónica de potasio. Si no hay facilidades para la toma de electrolitos, la sospecha de hipokalemia se puede sustentar con los siguientes hallazgos electrocardiográficos: QT prolongado, aplanamiento de la onda T, aparición de una onda U prominente y depresión del segmento ST.

Acidosis metabólica

Aunque puede ser la consecuencia de alguna intoxicación, como la producida por el alcohol metílico y la aspirina, la mayoría de las veces es consecuencia de una insuficiencia renal durante el manejo de alguna intoxicación. Otras veces la acidosis metabólica no tiene una explicación evidente; en estos casos se debe investigar sobre la presencia de un estado convulsivo prolongado, de una sepsis o de un estado de hipoxia importante, que hayan producido una acumulación importante de ácido láctico.

El manejo de la acidosis metabólica en el paciente intoxicado en general cumple los mismos parámetros de tratamiento que la producida por otras causas, donde siempre se debe tratar el factor desencadenante y dializar al paciente cuando lo requiera.

No obstante, en la acidosis metabólica desencadenada directamente por algunos tóxicos, como el metanol o la aspirina, se debe administrar el bicarbonato de sodio con unas pautas muy bien definidas.

BIBLIOGRAFÍA

DOYON SUZANNE, AND JAMES ROBERTS. Reappraisal of the "coma cocktail". Dextrose, flumazenil, naloxone and thiamine. In: Emergency medicine clinics of North America. Vol.12. N° 2. pag: 301-16. 1994.

ROPPER ALLAN, AND JOSEPH MARTIN. Acute confusional states and coma. In: Harrison's. Principles of internal medicine. Vol. 1. International edition. 125- 134. 1997.

KULIG KENETH. Initial management of ingestion of toxic substances. NEJM. Vol.326. 1677-1681. 1992.

GOSSELIN, SMITH AND HODGE. Supportive treatment in acute chemical poisoning. In: Clinical Toxicology of commercial products. Section IV. 1-106. 1989.

PARSONS POLLY. Respiratory failure as a result of drugs, overdoses, and poisonings. In: Clinics in chest medicine. Vol.15. N° 1. 93- 102. 1994.

KIRK MARK, and STEVEN PACE. Pearls, pitfalls, and updates in toxicology. In: Emergency medicine clinics of North America. Vol 15. N° 2. 427 - 449. 1997.

RAMOS KS, CHACÓN E, ACOSTA D. Toxic responses of the heart and vascular system. In: Klaassen CD (de): Casarett and doull's toxicology: the basic science of poisons. 5 ed 487. 1996.

BOEHNERT M, LOVEJOY F. Value of the QRS duration vs. the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. NEJM. Vol. 313. 474. 1995.

BRETT A S. Implications of discordance between clinical impression and toxicology analysis in drug overdose. Arch Intern Med.: Vol 148. 437. 1988.

Diálisis y hemoperfusión

Darío Córdoba Palacio

Es frecuente que los pacientes intoxicados lleguen a manos del médico en condiciones tan graves que exigen tratamientos de emergencia, que aunque en otros países son utilizados con relativa frecuencia, en los nuestros, posiblemente por limitaciones de índole variada, entre las cuales podemos citar: carencia de dotación instrumental, necesidades de infraestructura física, limitación de disponibilidad de personal médico y paramédico, factores de orden económico, etc., son en realidad utilizados en escasas oportunidades.

Esta reflexión nos lleva a pensar sobre la utilidad que puede revestir en determinados casos el empleo de métodos como la hemoperfusión, la diálisis, etc., procedimientos que muchas veces pueden ser salvadores de vidas.

Suministramos a continuación un listado de utilidad para estos procedimientos que pueden ser salvadores en casos de intoxicación.

REMOVIDOS POR DIÁLISIS

Barbitúricos

Amobarbital	Apobarbital
Barbital	Butobarbital
Ciclobarbital	Pentobarbital
Fenobarbital	Quinabarbital
Secobarbital*	

Hipnóticos no barbitúricos Sedantes, tranquilizantes, anticonvulsivantes

Carbamacepina	Carbromal
Hidrato de cloral	Clordiazepóxido*
Diazepam*	Difenilhidantoína*
Difenilhidramina*	Etiato
Etilclorvinol	Etosuxamida
Galamina	Glutetimida
Heroína	Meprobamato
Metacualona*	Metilsuximida
Metiprilón	Paraldehído
Primidona	Ácido valproico

Antidepresivos

Amitriptilina*	Anfetaminas
Imipramina*	Isocarbazida
Inhibidores de la MAO	Pargilina*
Fenelzina	Tranilcipromina
Tricíclicos*	

Alcoholes

Etolol	Etilenglicol
Isopropanol	Metanol

Analgésicos y Antirreumáticos

Acetaminofén	Acetofenetidina
Acido acetilsalicílico	Colchicina
Metilsalicilato	D-propoxifeno*
Ácido salicílico	

Antibacterianos y Anticancerígenos

Amikacina	Dibecacina
Estreptomina	Fosfomicina
Gentamicina	Kanamicina
Neomicina	Metilmicina
Sisomicina	Tobramicina
Vancomicina*	Colisticina
Bacitracina	Amoxicilina
Azlocilina	Carbenicilina
Ácido clavulínico	Cloxacilina*
Floxacilina*	Nafcillin*
Mezlocilina	Piperacilina
Penicilina	Ticarcilina
Temocilina	Cexilo
Cefaclor*	Cefazolina
Cefamandole	Cefmenoxime
Cefixime	Cefoperazona*
Cefonocid*	Cefotaxima*
Cefotetán*	Cefotiam
Cefoxitín	Cefroxidina
Cefsulodín	Ceftazidina
Ceftriaxona*	Cefuroxime
Cefatril	Cefalexina
Cefaloridina	Cefalotina

Cefapiridina*	Cefradina
Aztreonam	Cilastín
Imipenem	Moxalactam
Cloranfenicol*	Ciprofloxacina
Clindamicina*	Eritromicina*
Metronidazol	Nitrofurantoína
Ornidazol	Zulfonamidas
Tetraciclina	Tinidazol
Isoniazida	Cicloserina
Etambutol	5-Fluorocitosina
Cloroquina*	Quinina
Amantadina	Aciclovir
Azatioprina*	Brenidina
Ciclosfamida	5-Fluoracilo
Metrotexate*	

Cardiovascular

Acebutolol	Atenolol
Bretilium	Captopril
Diazóxido*	Digoxina*
Lidocaína*	Metoprolol
Metildopa	Uabaína*
N-Acetilprocinamida	Nadolol
Propanolol	Practolol
Procainamida	Quinidina*
Sotalol	Tocainida

Metales-Inorgánicos

Aluminio**	Arsénico
Cobre**	Estaño*
Estroncio	Fosfato
Hierro**	Litio
Magnesio*	Mercurio**
Plomo	Potasio
Sodio	Zinc*
Bromo	Cloro
Yodo	Flúor

Miscelánea

Ácido bórico	Ácido crómico
Ácido fólico	Acipimox
Aminofilina	Anilina
Boratos	Clorpropamida*
Cimetidina	Citrato de sodio
Dicromato de potasio	Dinitro-o-cresol
Manitol	Metilprednisolona
Ranitidina	Teofilina
Tiocinato	

Solventes – Gases

Acetona	Alcanfor
Monóxido de carbono	Tetracloruro de carbono
Aceite de eucalipto*	Tioles
Tolueno	Tricloroetileno

Vegetales – Animales – Agroquímicos

Alkil-fosfato	Amanitina
Clorato de sodio	Demeton sulfóxido
Dimetoato	Metil mercurio
Demeton sulfóxido	Diquat
Organofosforados*	Veneno de serpiente

REMOVIDOS POR HEMOPERFUSIÓN**Barbitúricos**

Amobarbital	Butabarbital
Fenobarbital	Hexabarbital
Pentobarbital	Quinalbital
Vinalbital	

**Hipnóticos no barbitúricos
Sedantes – Tranquilizantes**

Carbromal	Hidrato de cloral
Clorpromazina	Diazepam*
Difenhidramina	Etilclorvinol
Glutetimida	Meprobamato
Metacualona	Metsuximida
Metilprilón	Promazina
Prometazina	

Analgésicos Antirreumáticos

Acetaminofén	Ácido acetilsalicílico
Colchicina	D-propoxifeno
Metilsalicilato	Fenilbutazona
Ácido salicílico	

Antimicrobianos – Antineoplásicos

Adriamicina*	Ampicilina
Carmustina	Cloranfenicol
Cloroquina	Clindamicina
Dapsone	Doxorubicina
Gentamicina	Isoniazida
Metrotexate*	Tiabendazol

Antidepresivos

Amitriptilina*	Imipramina
Tricíclicos	

Vegetales – Animales – Agroquímicos

Amanitin	Clordano
Demeton sulfóxido	Dimetoato
Diquat	Metilparation
Nitrostigmina	Organofosforados
Paraquat	Paration

Cardiovascular

Digoxina	Disopiramida*
N-acetilprocainamida	Procainamida
Quinidina	

Metales

Aluminio**	Hierro**

Miscelánea

Aminofilina	Cimetidina
Fluoracetamida*	Fenciclidina*
Fenoles	Podofilina
Teofilina	

Solventes – Gases

Tetracloruro de carbono Óxido de etileno
Tricloroetanol

NOTA: * No son bien removidos
** Removidos con agentes quelantes

(Adaptado de Winchester JF. Poisoning: Is the role of the Nephrologist diminishing. Am. J. Kidney Dis. 1989; 13:171-183, por Mario Arbeláez. Profesor de Medicina Interna. Sección Nefrología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín-Colombia).

DEPURACIÓN EXTRACORPÓREA

Suministramos a continuación una lista de sustancias que pueden ser depuradas mediante:

DIÁLISIS PERITONEAL	(DP)
HEMODIÁLISIS	(HD)
HEMOPERFUSIÓN CON CARBÓN	(HPC)
HEMOPERFUSIÓN CON RESINAS	(HPR)
Acetaminofén	HPC
Ácido bórico	DP – HD
Alcohol etílico	DP – HD
Alcohol isopropílico	HD
Alcohol metílico	DP – HD
Aminofilina	HD – HPR
Amobarbital	HD
Antidepres tricíclicos	HPC – HPR
Colchicina	HPC
Digoxina	HPR
Etilenglicol	HD
Fenobarbital	HD – HPC – HPR
Glutetimide	HPC – HPR
Idoniazid	HD – HPC
Litio	DP – HD
Meprobamato	HD – HPC – HPR
Metacualona	HPC – HPR
Paraquat	HD – HDR
Pentobarbital	HPC – HPR
Salicilatos	DP – HD – HPC – HPR
Secobarbital	HPR
Teofilina	HD – HPR

(Tomado de "GUIDE DE TRAITEMENT DES INTOXICATIONS". Centre de Toxicologie du Québec. 1987).

Síndromes tóxicos

Agustín Guerrero Salcedo

INTRODUCCIÓN

Cuando un paciente se intoxica y logra identificarse el agente tóxico y sus componentes, no existe problema de diagnóstico.

Sin embargo, en la práctica diaria, pese a la evidencia de que el paciente estuvo en contacto con una sustancia potencialmente tóxica, no es posible obtener datos que ayuden a identificarla, ni se logra conocer la cantidad del tóxico ni el tiempo transcurrido, se plantea un problema de diagnóstico que es necesario resolver.

No sólo tiene importancia el episodio dramático, sino que también importa el elevado número de intoxicaciones subclínicas, crónicas o no, de presentación sinuosa, cuadro difuso, de difícil diagnóstico.

Los signos y los síntomas que aparecen en los distintos envenenamientos pocas veces tienen características especiales y estos síntomas y signos son con frecuencia similares a los presentados por enfermedades de otras etiologías, como las infecciosas, accidentes cerebrovasculares, comas, etc. No obstante existen tóxicos que presentan un conjunto de síntomas que agrupados en forma de síndrome (toxidromos) pueden orientar el diagnóstico.

COMBINACIONES COMUNES DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS (TOXIDROMOS) FRECUENTEMENTE ENCONTRADAS EN INTOXICACIÓN POR DROGAS

Manifestaciones	Pensar en
Agitación Alucinaciones Midriasis Rubicundez Piel seca Hipertermia Taquicardia	ATROPINA Y DERIVADOS LSD ESCOPOLAMINA

Hiperactividad Cefalea Temor Sequedad de mucosas Taquicardia Arritmias Midriasis	ANFETAMINAS
Bradipnea Miosis puntiforme Euforia o coma	OPIÁCEOS
Salivación Lagrimeo Miosis Diarrea Congestión pulmonar Fasciculaciones	ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS
Sueño Nistagmus Palabra escandida Ataxia (sin olor a alcohol etílico)	BARBITÚRICOS Y TRANQUILIZANTES
Coma Convulsiones Arritmias cardíacas Vómitos	IMIPRAMINA (ANTIDEPRESORES) (TRICÍCLICOS)
Hipernea Fiebre Acidosis	SALICILATOS
Hipertonía Crisis oculógiras Ataxia Torsión de cabeza y cuello	FENOTIAZINAS

A pesar de lo anterior, los siguientes datos deben estudiarse cuidadosamente antes de atribuirseles a una intoxicación, ya que:

1. Muchas enfermedades pueden manifestar síntomas similares.
2. Tóxicos diferentes pueden producir los mismos fenómenos clínicos.

SÍNDROMES GASTROINTESTINALES

Náuseas y vómitos

Son probablemente los síntomas digestivos inespecíficos más comunes.

Pueden ser debido a una irritación directa de la mucosa gástrica o a efecto sobre el sistema nervioso central. Si se retrasa 24 a 36 horas se debe pensar en otras causas como necrosis hepática, pancreatitis o insuficiencia renal, etc.

Efecto inmediato: cobre, jarabe de ipecacuana, etc.

Efecto tardío: arsénico, amanita phalloides, fósforo, digital, etc.

Ulceración

De la cavidad bucal, de la faringe, de la lengua, del esófago o del estómago, cáusticos como:

Álcalis

Hiposulfito de sodio
Hidróxido de sodio
Creosota
Detergentes

Ácidos

Ácido acético
Ácido clorhídrico
Ácido sulfúrico
Ácido nítrico

Otros: bicloruro de mercurio, yodo y soluciones yoduradas, fenoles, formaldehído, soluciones de paraquat.

Los blanqueadores domésticos son alcalinos no lo suficientemente fuertes como para ocasionar lesiones en mucosas o dolor bucal importante.

Los cresoles y fenoles causan quemaduras bucales por lo general indoloras debido a la destrucción de las fibras algésicas.

Hay que anotar que las quemaduras pueden no ser evidentes hasta 24 a 36 horas después del contacto.

Sialorrea

Se presenta con:

- Inhibidores de colinesterasas: fosforados orgánicos y carbamatos
- Arsénico
- Mercurio
- Talio
- Bromuros
- Cáusticos en general
- Bromuros y yoduros pueden causar crecimiento de las glándulas salivares.

Sequedad de la boca

- Anticolinérgicos (atropina y derivados, escopolamina)
- Anfetaminas
- Antihistamínicos
- Depresores narcóticos.

Debe interpretarse este signo con cautela, en presencia de respiración bucal e hiperventilación.

Dolor abdominal y diarrea

También son inespecíficos, pero se deben tener en cuenta:

- Laxantes
- Corrosivos
- Sales de hierro
- Colchicina
- Metales: plomo, arsénico, mercurio
- Metaloides: talio, fósforo, etc.

Es preciso observar algunas características:

- Dolor abdominal sin diarrea; intoxicación crónica por plomo y fase tardía de la intoxicación por talio.
- Dolor abdominal con diarrea: arsénico.
- Diarrea disenteriforme: mercurio.
- Diarrea coleriforme: inhibidores de colinesterasas.

Hipoperistaltismo intestinal

- Opiáceos: difenoxilato (lomotil)
- Ioperamida (inmodium)
- Codeína (paracodina)
- Elixir paregórico
- Anticolinérgicos: atropina y derivados. Todos producen íleo paralítico y distensión abdominal.

Aliento peculiar

Este signo es de grandísima utilidad en un buen número de intoxicaciones, especialmente cuando la anamnesis no aporte luces sobre el tóxico causante del problema.

- Olor a almendras: cianuro
- Olor aliáceo (a ajo o cebolla): fósforo, fosforados orgánicos y arsénico
- Otros olores característicos: petróleo y derivados, alcoholes, ácidos como el acético, sulfúrico, sulfhídrico; acetona, formaldehído, amoníaco, entre otros.

Emesis violenta generalmente con hematemesis

- Aminofilina
- Corrosivos
- Ácido bórico
- Fluoruros
- Metales pesados
- Fenol
- Salicilatos
- Anticoagulantes

MANIFESTACIONES OCULARES

Visión borrosa

- Anticolinérgicos, por parálisis del reflejo de la acomodación
- Depresores del SNC (alcoholes, benzodiacepinas, barbitúricos, opiáceos)
- Drogas psicotrópicas
- Otros: fisostigmina
- Nicotina
- Indometazina

Pérdida de la visión

Parcial o total:

- Quinina
- Metanol
- Hidroxinaftaleno

Cambios pupilares

Son frecuentes y tienen valor diagnóstico. Es conveniente precisar su tamaño y reactividad.

La anisocoria debe hacer pensar en otra causa diferente a las intoxicaciones tales como lesión cerebral, trauma craneano, hipertensión endocraneana. En caso, por ejemplo, de contacto del globo ocular con sustancias inhibidoras de colinesterasa como los fosforados orgánicos y los carbamatos, si ello ocurre en un solo globo ocular, la anisocoria puede presentarse, pero en general cuando la etiología es tóxica lo más frecuente es la igualdad de pupilas. Sin embargo, en algunos casos puede apreciarse anisocoria mientras el paciente está inconsciente, pero luego las pupilas llegan a ser iguales a medida que recupera la conciencia. No existe una explicación clara para la ocurrencia de este fenómeno.

Pupilas mióticas puntiformes

- Opiáceos, sobre todo si hay depresión respiratoria
- Inhibidores de colinesterasa (fosforados orgánicos y carbamatos)
- Barbitúricos
- Hidrato de cloral
- Hongos (tipo muscarínicos)
- Drogas parasimpaticomiméticas

Midriasis

- Anticolinérgicos (atropina y derivados)
- Antidepresivos tricíclicos
- Antihistamínicos
- Anfetaminas
- Cocaína

- Estricnina
- LSD
- Metanol
- Efedrina
- Teofilina
- Cloroformo
- Eter
- Isoproterenol

Escotomas

- Quinidina
- Salicilatos

Nistagmus

Es un signo valioso de persistencia de la intoxicación, se observa en y durante la recuperación de la intoxicación por:

- Psicotrópicos
- Fenitoína
- Barbitúricos

Papiledema

No es frecuente en las intoxicaciones agudas, pero se puede observar en casos de intoxicación por:

- Monóxido de carbono
- Metanol
- Glutetimida

En los otros casos en los cuales se puede apreciar papiledema, su etiología se puede atribuir a edema cerebral, secundario a hipoxia prolongada.

MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS

Tos-expectoración-estertores-disnea

Inhalación de gases irritantes:

- Amoniaco
- Cloro
- Gases y humos de incendios
- Óxido de nitrógeno
- Gases lagrimógenos

Cianosis

Se debe a la combinación de varios factores:

- Obstrucción respiratoria.
- Hipoxemia: hipoventilación, desequilibrio de la relación ventilación y perfusión.
- Vasoconstricción periférica.
- Hipotensión arterial.
- Hipotermia.

Debe corregirse elevando la concentración de oxígeno inspirado, ventilación asistida.

Si fracasan las anteriores medidas, pensar en: Meta-hemoglobinemia por:

- Cloratos
- Fenoles
- Paraquat
- Anilinas
- Sulfas

Otros tóxicos como:

- Cianuro
- Nitratos y nitritos
- Estricnina
- Monóxido de carbono
- Opiáceos

Hipoventilación

– Depresores del SNC (barbitúricos, alcoholes, opiáceos, tranquilizantes).

Hiperventilación

En ausencia de otras causas como: cardíaca, pulmonar, renal o cualquier otra etiología orgánica, pensar en:

- Salicilatos
- Estimulantes del SNC (anfetaminas, alcanfor, nicotina, cocaína)
- Cianuro
- Atropina
- Destilados del petróleo
- Gas carbónico
- Herbicidas fenoxiacéticos

Edema pulmonar cardiogénico

Puede ser causado por varios tóxicos, su mecanismo no es completamente claro.

- Tóxicos inhalados (cloro, amoníaco, óxido nítrico)
- Tóxicos que lesionan directamente el epitelio respiratorio
- Paraquat (lo hace inclusive por ingestión)
- Ácido fluorhídrico
- Analgésicos narcóticos y salicilatos (se cree que lo producen por ruptura de la integridad de capilares)
- Barbitúricos
- Otros depresores del SNC
- Destilados del petróleo.

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Ausencia de pulso

- Puede ser debida a falla circulatoria periférica
- Depresores del SNC

- Betabloqueadores
- En raras ocasiones por construcción arterial intensa debida a ergotamina.

Taquicardia

- Anticolinérgicos
- Simpaticomiméticos
- Salicilatos
- Anfetaminas

Bradicardia

- Digital
- Depresores del SNC
- Betabloqueadores
- Cromatos
- Organofosforados y carbamatos
- Opiáceos

Arritmias

Pueden ser causadas por varios fármacos:

- Digitálicos
- Anticolinérgicos
- Antidepresivos tricíclicos
- Simpaticomiméticos
- Fenotiazinas
- Hidrato de cloral
- Quinina

Hipertensión arterial

En general es poco frecuente observar hipertensión arterial en casos de intoxicación aguda, pero puede presentarse en casos de:

- Simpaticomiméticos
- Inhibidores de la MAO.

PIEL

Lesionada

- Autolesiones de los drogadictos en cara, flexores de muñeca y antebrazos.
- Otras señales de punción venosa: abscesos, ulceraciones, tromboflebitis.
- Se debe tener cuidado con el contacto de secreciones y de sangre por el peligro de contraer enfermedades transmisibles por estos líquidos, como la hepatitis y el sida.

Diaforesis

- Descartar la posibilidad de infecciones y de hipoglicemia.
- Insulina

- Fosforados orgánicos
- Muscarínicos

Púrpura

- Salicilatos
- Butazolidina
- Cumarínicos
- Sales de oro

Rubicundez

- Atropina
- Antihistamínicos
- Escopolamina

Alopecia

- Talio
- Berilio
- Radiaciones
- Arsénico
- Hipervitaminosis A
- Citostáticos

Lesiones ampollasas

Antiguamente se creía que eran específicas de la intoxicación por barbitúricos, pero en la actualidad se han descrito asociadas a tan amplia variedad de intoxicaciones, que deben considerarse inespecíficas.

MANIFESTACIONES URINARIAS

Color anormal de la orina

Verde oscuro

- Fenol
- Resorcinol

Café oscuro

- Antipirina

Amarillo

- Anilinas
- Ácido pírico

Amarillo brillante

- Xantoninas

Oliguria – Anuria

- Metales pesados
- Tetracloruro de carbono
- Solventes
- Tóxicos hemolíticos

- Algunos analgésicos no narcóticos
- Sulfas
- Oxalatos.

SÍNTOMAS AUDITIVOS

Acúfenos – Tinnitus

- Salicilatos (concentraciones mayores de 30 mg/dL)
- Quinina
- Tabaco

TEMPERATURA

Hipertermia

- Salicilatos
- Atropina-escopolamina
- Inhibidores de la MAO
- Ditiocarbamatos

Hipotermia

En general los depresores del SNC

- Opiáceos
- Alcoholes
- Barbitúricos

Otros como:

- Inhibidores de colinesterasa

MANIFESTACIONES NEUROMUSCULARES

Inestabilidad y vértigo

- Depresores del SNC
- La mayoría de los anticonvulsionantes

Alteraciones de los reflejos

Hiporreflexia

- Barbitúricos y otros depresores del SNC

Mioclónicas

- Fenotiazinas

Hipertonía – Hiperreflexia

- Estricnina
- Cocaína
- Estimulantes del SNC
- Inhibidores de la MAO

Reacciones distónicas – Extrapiramidalismo

- Metoclopramida
- Haloperidol
- Trifluoperazina
- Piperazina

Delirios – Alucinaciones

- Derivados de la belladona
- Alcohol
- Cocaína
- Marihuana
- Anfetaminas
- Antihistamínicos
- Barbitúricos
- Supresión brusca de alcohol (*delirium tremens*)
- Supresión brusca de opiáceos (síndrome de abstinencia)

Parálisis

- Botulismo
- Metales pesados
- Triortocresilfosfatos
- Sulfuros

Ataxia

- Alcoholes
- Barbitúricos
- Benzodiazepinas
- Difenilhidantoína
- Alucinógenos.

Convulsiones

Pueden ser producidas indirectamente por hipoglucemia y por hipoxia.

- Estimulantes del SNC
- Anticolinérgicos
- Simpaticomiméticos
- Inhibidores de la MAO
- Analgésicos narcóticos
- Teofilina
- Piperazina

Coma

Es uno de los signos más frecuentes en intoxicaciones severas, generalmente se debe a depresión del SNC:

- Hipnóticos
- Antidepresivos
- Anticolinérgicos
- Anticonvulsivantes
- Tranquilizantes
- Opiáceos
- Alcoholes

BIBLIOGRAFÍA

BOWMAN y RAND. *Farmacología. Bases Bioquímicas y Patológicas*. 2ª ed. Ed. Interamericana. 1984.

REPETTO, M. *Toxicología Fundamental*. Ed. Científico-Médico. Barcelona, España, 1981.

ASTOLFI, E. et al. *Toxicología de Pregrado*. Ed. López Libreros. Buenos Aires, Argentina, 1982.

CÓRDOBA, D. *Toxicología*. Ed. Corporación de Estudios Médicos. Medellín, Colombia, 1986.

CASARETT, L. J. and DOULL, J. *Toxicology*, MacMillan. Ed. New York, 1975.

GOODMAN, L. and GILMAN, A. *The Pharmacological Bases of Therapeutics*. 6ª ed. Ed. MacMillan, New York, 1980.

VOLPE, J. *Urgencias en Toxicología Pediátrica*. Memorias del XIV Congreso de Pediatría. Bucaramanga, Colombia, 1984.

DREISBACH, R. *Toxicología Clínica*, 5ª ed. Ed. El Manual Moderno. México, 1983.

PROU FOUT, A. *Intoxicaciones Agudas*. Ed. Doyma. Barcelona, España. 1985.

ROGERS, G. and MAYUNAS, N. *Descontaminación gastrointestinal. Clínicas Pediátricas de N.A.* Vol. 2. 1986.

Clasificación y evaluación de toxicidad de sustancias

Alfonso Peña Martínez

La evaluación y clasificación de una sustancia se puede considerar como un proceso técnico-administrativo de carácter dinámico y permanente, mediante el cual se establecen las condiciones de seguridad para su uso y manejo.

El objetivo de este proceso es establecer, hasta donde sea posible, el riesgo para la salud que ofrece una sustancia, y la forma de controlarlo, teniendo en cuenta no sólo la toxicidad de la sustancia, sino las diferentes variables que van a incidir en las modalidades de exposición que van a tener las poblaciones ocupacional y ambientalmente expuestas por el manejo y uso de estas sustancias.

El fundamento de la evaluación es dar orientación al sector salud en sus planes y programas para la población expuesta, hacia la preservación de la salud, detección precoz de la enfermedad y establecimiento de medidas para los casos de intoxicación con estos compuestos.

Aunque la evaluación y clasificación inicial de una sustancia no permite establecer y controlar todos los riesgos, sí contribuye en gran medida al conocimiento de la naturaleza de éstos y a su control. Hay que tener en cuenta que este proceso requiere una base dinámica con el registro y análisis de los nuevos estudios relacionados que se vayan produciendo, con el propósito de mantener actualizado el grado de riesgo a que está sujeta la población expuesta, con ocasión del uso y manejo de estas sustancias y permitan una actuación oportuna, antes que los efectos en la salud se tornen irreversibles.

La experiencia obtenida con la forma de trabajo anterior, y teniendo en cuenta las características de algunos efectos, los cuales son susceptibles de evitar, ha generado en las instituciones y organismos relacionados con el control de sustancias químicas, una intensificación en todo tipo de investigación y experimentación en esta área, dado el alto grado de prevención que se puede lograr para el cuidado de la salud y por facilitar ampliamente la creación y desarrollo de los programas de

vigilancia y control, no sólo para atender la población permanentemente expuesta, sino para los casos accidentales de intoxicación, los cuales en su gran mayoría son de carácter masivo.

Si se considera que anualmente ingresan al consumo aproximadamente entre 500 y 1.000 sustancias químicas nuevas, además de las existentes, resultaría prácticamente imposible por razones de tiempo y costo, hacer la evaluación desde su aparición en el mercado, motivos por los cuales conviene establecer un orden de prioridades, para hacer aplicable esta actividad, basadas éstas en criterios que contemplen con cierta posibilidad a las sustancias que mayor probabilidad tengan de ocasionar daño en la salud de la comunidad.

Con base en lo anterior, existen algunos criterios que han sido aceptados siendo los principales los siguientes:

1. Consumo directo por el hombre.
2. Indicación o sospecha de peligro para la salud humana.
3. Tipo y gravedad de los efectos potenciales para la salud.
4. Potencial de persistencia en el medio ambiente.
5. Tipo y magnitud de las poblaciones que probablemente estarán expuestas.
6. Potencial de producción y consumo.
7. Factores especiales de cada comunidad.

Si analizamos los criterios anteriores, es posible deducir el porqué los plaguicidas ocupan un orden de gran prioridad para la evaluación y clasificación de toxicidad, máxime si se tienen en cuenta algunos aspectos especiales de nuestro país que hacen prever el aumento en consumo de plaguicidas, lo cual independientemente de los beneficios de su utilización, deben ser objeto de adecuados y actualizados sistemas de vigilancia y control para minimizar sus efectos sobre la salud, mediante el establecimiento de programas para el manejo seguro de estas sustancias.

Los principales aspectos del país que hacen prioritaria la evaluación, son los siguientes:

- La tendencia al aumento en la explotación agropecuaria del país.
- El probable aumento de consumo de plaguicidas y su forma de aplicación.
- La magnitud y nivel cultural de la población potencialmente expuesta a los plaguicidas que es directamente la mayoría de la población rural, como consecuencia de la aplicación e indirectamente la gran mayoría de la población por efectos de la contaminación ambiental y sus residuos en alimentos.
- La calidad y la infraestructura para el diagnóstico del tipo de enfermedades que pueden presentarse, el cual requiere de recurso humano y equipos de laboratorio especializados, actualmente no disponibles en las áreas de problema.
- Los efectos potenciales que sobre la salud de las personas pueden ocasionar estas sustancias, si no se usan con la adecuada seguridad.

Con base en las consideraciones anteriores, el Ministerio de Salud ha establecido como norma la evaluación y clasificación de los plaguicidas previa a su registro, como parte de los programas de vigilancia y control de la utilización de estas sustancias.

El apoyo legal para el desarrollo de esta actividad está descrito básicamente en la Ley 9 de 1979, Decreto 843, y las resoluciones 1304 y 388 de los Ministerios de Salud y Fomento.

PROCEDIMIENTO

Para que un plaguicida sea comercializado en el país, se requiere el Registro del Instituto Colombiano Agropecuario (ICA), cuando su uso es agrícola o pecuario y del Ministerio de Salud cuando se trata de un producto para uso en ambientes domésticos.

Previo al registro de cualquier modalidad de uso del producto, el Ministerio de Salud realiza la evaluación toxicológica del compuesto conforme con las normas vigentes.

La evaluación y clasificación toxicológica se hace con base en una revisión de los documentos de toxicidad, principalmente del ingrediente activo y ocasionalmente de la formulación.

La documentación exigida para tal evaluación consiste en:

Información básica

- Generalidades de la sustancia.
- Propiedades físicas.
- Propiedades químicas.
- Características de la formulación, dosis y forma de aplicación.
- Biotransformación.

Pruebas de toxicidad

- Aguda.
- A corto plazo.
- A largo plazo.
- Estudios especiales.

Con la evaluación de esta información se analiza el grado de toxicidad del producto y se determina la categoría toxicológica a la cual pertenece el producto, de acuerdo con la norma (Resolución 1304 Minsalud y Minfomento), estableciéndose las normas generales o especiales para uso y manejo.

EVALUACIÓN

Para el proceso de evaluación cuando la revisión se hace con base únicamente en estudios de experimentación animal, conviene hacer la consideración de que la extrapolación de datos obtenidos en animales, al hombre, presenta en la mayoría de los casos gran dificultad, lo cual requiere el aporte bien informado de varias disciplinas científicas. Con base en los resultados de las pruebas toxicológicas no se pueden obtener datos de absoluta seguridad de las sustancias para el hombre. Sin embargo, sí orientan en cuanto a la toxicidad relativa de un compuesto y contribuyen a identificar probables indicadores y mecanismos de acción en el hombre.

Del análisis de las generalidades, propiedades físicas, químicas, características de la formulación, dosis y forma de aplicación, se puede deducir el riesgo probable a que se va a exponer la población a un determinado producto y del análisis de los estudios de toxicidad se puede deducir el grado de riesgo potencial para la salud de la población expuesta.

Los estudios de toxicidad aguda en animales permiten pronosticar efectos potenciales de una sustancia en seres humanos expuestos a concentraciones casi letales. Con base en el resultado de estos estudios se puede prever la naturaleza de las respuestas agudas en el hombre, con el fin de aplicar medidas de mantenimiento de la vida o procedimientos terapéuticos o de primeros auxilios.

Los estudios a corto plazo y subagudos son particularmente valiosos para determinar los efectos tóxicos más sutiles de una sustancia química, los órganos más afectados y si los efectos son reversibles al cesar la exposición.

Las pruebas de toxicidad crónica y las de efectos en la reproducción ayudan a determinar el grado de riesgo para el hombre, lo que se puede esperar en una exposición de tiempo prolongado a concentraciones bajas de una sustancia. Los efectos que más suelen buscarse en este tipo de estudios son las enfermedades degenerativas,

principalmente cáncer, y su capacidad para alterar la reproducción.

De todos los datos obtenidos con los estudios anteriores, también se obtienen algunos datos que en la actualidad tienen aplicación práctica para la protección de la salud de la población expuesta, como son:

Los valores de DL_{50} y los efectos potenciales de una sustancia, los cuales se utilizan para la clasificación toxicológica y permiten definir si el producto es altamente tóxico, medianamente tóxico o moderadamente tóxico (Resolución 1304 de los Ministerios de Salud y Fomento 1969).

Los valores encontrados en los estudios de toxicidad subaguda o crónica que no producen efectos tóxicos se denominan “Nivel sin efecto tóxico observado” (NOEL), los cuales se aplican para el cálculo de los niveles permisibles en alimentos o en diferentes elementos del medio ambiente. Su aplicación para el cálculo de niveles permisibles en alimentos generalmente utiliza el siguiente procedimiento:

1. Se determina el nivel sin efecto observable (NOEL), el cual se define como la cantidad de sustancia ensayada, que no produce síntoma alguno en los animales experimentados y se expresa en partes por millón (ppm) de alimento dado al animal.

2. El nivel sin efecto observable para el animal ensayado se obtiene multiplicando la dosis tolerada, por el factor alimentario para el animal, con el fin de expresarlo con relación 0,5: a un kilogramo de peso del animal (para la rata que pesa aproximadamente 200 g y come diariamente 10 g) obteniéndose así la misma toma diaria sería sin efecto para el animal de ensayo en mg/kg.

3. Suponiéndose que el hombre es más sensible a estos efectos y de acuerdo con la gravedad de éstos, la calidad del estudio y el tipo de especie utilizada en el ensayo, se selecciona un factor de seguridad (el cual puede ser 10, 100, 1.000 o 10.000); en la mayoría de los casos es de 100.

La dosis máxima diaria para el hombre se calcula dividiendo el valor de la toma diaria sin efecto para el animal, por el factor de seguridad seleccionado, dando por resultado la máxima dosis tolerable para el hombre.

4. Para calcular la dosis máxima admisible para un alimento determinado, debe tenerse en cuenta la cantidad de dicho ingerido con relación al peso del hombre ($X = 60$ kg), multiplicado por la máxima dosis tolerable para el hombre.

Este nivel de dosis también suele llamarse **nivel permisible**, el cual de acuerdo con los procedimientos de algunas regiones se acepta como tolerancia, siempre y cuando su valor absoluto sea mayor que el encontrado en el análisis de residuos de los alimentos tratados adecuadamente con el plaguicida en estudio.

CARCINOGENÉISIS Y MUTAGÉNESIS

Aunque son efectos independientes, tal parece que existe alguna relación en el proceso de formación. El cáncer entraña la conversión en células malignas y el desarrollo de lo que comúnmente es un proceso mórbido maligno e irreversible.

Las mutaciones hereditarias son transmisibles a generaciones posteriores, en cuyo caso las células destinatarias son células germinativas de ambos sexos.

Los avances en la investigación de los últimos años han permitido examinar paralelamente ciertos aspectos de la mutagénesis y la carcinogénesis. En otros términos, se tiene ahora creciente evidencia de que en la mayoría de los casos probablemente intervienen mutaciones somáticas en la conversión de células normales, en células malignas. En consecuencia, la capacidad de un agente químico interesa tanto en lo relativo a las mutaciones hereditarias (mutaciones de la célula germinativa) como a la carcinogenicidad.

Existe un acopio de conocimientos que muestra una estrecha correspondencia entre el cáncer del animal entero estudiado en el laboratorio y el cáncer en el hombre, especialmente por exposiciones a largo plazo.

En fecha más reciente se ha demostrado una correlación relativamente estrecha entre las pruebas en sistemas biológicos sencillos y aislados (por ejemplo, las mutaciones bacterianas inversas) y la respuesta a los carcinógenos de animales enteros y seres humanos.

No sucede lo mismo con las mutaciones hereditarias humanas, aunque se ha podido observar que existe una correlación entre pruebas *in vitro* de mutagenicidad y las mutaciones hereditarias en insectos y mamíferos experimentales, en la actualidad sólo se puede inferir que esto se aplica también al hombre. La inferencia, no obstante, está evolucionando y todo hace pensar que en general el hombre probablemente responderá biológicamente de manera muy similar a la de otras especies cuando esté expuesto a mutágenos que afectan las células germinativas. La ausencia de una correlación plena se deriva quizás más de la falta de estudios apropiados en el hombre, que de incertidumbres respecto de las condiciones biológicas básicas. En la actualidad los métodos de detección de las mutaciones en el hombre son difíciles, engorrosos y poco sensibles, siendo imperativo que se precisen los estudios en animales de experimentación y en laboratorio para identificar los agentes que pueden producir mutaciones similares en el hombre.

Teniendo en cuenta lo anterior, dos procesos mórbidos relativamente distintos se pueden estudiar desde un punto de vista común para saber la capacidad de producir alteraciones en el material genético celular.

Los estudios más utilizados en este tipo de evaluación son:

El método tradicional de exposición del animal entero al compuesto de prueba (generalmente el estudio a dos años).

Ello va seguido de un análisis de los distintos sistemas *in vitro* o *in vivo* para el examen de mutagenicidad (*short terms essays*) o viceversa, los cuales incluyen principalmente lesión del DNA, mutagenicidad en bacterias y organismos eucarióticos y la transformación de cultivos celulares. Los tres primeros son particularmente pertinentes a la mutagenicidad de la célula germinativa y de la célula somática.

Luego se considera el problema general del examen de las mutaciones hereditarias, las cuales incluyen investigaciones a tres niveles: lesión del DNA, mutaciones puntuales y alteraciones cromosómicas, sobre los cuales sigue siendo importante la prueba de dos o tres generaciones. Sin embargo, cabe anotar que las pruebas referentes a la mutagenicidad y su interpretación atraviesa por un período de acelerada evolución, durante el cual se están haciendo adelantos en distintos aspectos. Por consiguiente se puede prever que los procedimientos actuales sufrirán modificaciones en un futuro próximo.

EVALUACIÓN

En principio, los estudios a corto plazo pueden considerarse útiles para:

1. Predecir el potencial carcinogénico de una sustancia de datos de carcinogenicidad animal.
2. Como una contribución para decidir cuáles químicos deben ser ensayados o reensayados en animales.
3. Para identificar fracciones activas o complejas de mezclas que contienen carcinógenos potenciales.
4. Para reconocer metabolitos humanos o animales de carcinógenos conocidos.
5. Para ayudar a elucidar mecanismos de carcinogénesis.
6. Como evidencia adicional para la interpretación de datos precedentes.

Así como se ha demostrado utilidad en este tipo de ensayos, conviene considerar sus limitaciones, algunas de las cuales son:

1. Los resultados no pueden ser utilizados para concluir cuándo un agente es o no carcinogénico.
2. Aun cuando los resultados hayan sido positivos en uno o más de estos ensayos, no está claro que esto sea evidencia para predecir que una sustancia sea carcinogénica en animales intactos.
3. Debido a que estos ensayos no detectan todos los carcinógenos, debe tenerse cuidado de no utilizarlos como único criterio para establecer prioridades de investigación, tanto en carcinogénesis como en los demás ensayos en animales.

En lo referente a carcinogenicidad, previo a los estudios de riesgo-beneficio, conviene considerar los diferentes grados de evidencia de carcinogenicidad que

puede presentar una sustancia, con el fin de aplicarlos a la legislación pertinente.

Este grado de evidencia, en general para humanos o animales de experimentación, es de gran utilidad para aplicarlo a la evaluación integral del producto y se puede sintetizar bajo los siguientes aspectos para ubicar su categoría.

GRADO DE EVIDENCIA DE CARCINOGENICIDAD

Suficiente evidencia

Indica una relación causal entre el agente y el cáncer.

Limitada evidencia

Cuando la interpretación causal es creíble pero existen sesgos y confusiones que no pueden ser adecuadamente excluidas.

Inadecuada evidencia

En la cual una de estas tres condiciones prevalece:

1. Hay pocos datos pertinentes.
2. Los estudios disponibles aunque muestran evidencia de asociación no excluyen la coincidencia, sesgos o confusión.
3. Los estudios disponibles no muestran evidencia de carcinogenicidad.

EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA DE CARCINOGENICIDAD, ESTUDIOS EN HUMANOS

1. Casos informados de pacientes individuales con cáncer, que han estado expuestos a un químico o a su proceso.
2. Estudios epidemiológicos descriptivos, en los cuales la incidencia del cáncer en poblaciones humanas se encuentra que varía en espacio o tiempo con la exposición a los agentes.
3. Estudios epidemiológicos analíticos (casos controles o de cohorte), en los cuales la exposición individual a un agente químico o grupo de químicos, se encuentra asociado con el incremento del riesgo de cáncer.

Antes de que la exposición causal pueda inferirse entre la exposición y el cáncer en humanos, deben tenerse en cuenta tres criterios:

1. No se identifica una tendencia que pueda explicar la asociación.
2. La posibilidad de confusión se ha considerado y se ha excluido como explicación de la asociación.
3. La asociación es improbable que sea debida a coincidencias, aunque en general un estudio puede ser indicativo de relación causa-efecto, este aumenta cuando varios estudios independientes concuerdan, cuando hay relación dosis-respuesta o cuando al reducir la exposición se reduce la incidencia.

EVALUACIONES DE CARCINOGENICIDAD, ESTUDIOS EXPERIMENTALES EN ANIMALES

Suficiente evidencia

Existe cuando se indica que hay un incremento en la incidencia de tumores malignos:

1. En múltiples especies o cepas.
2. En múltiples estudios (preferiblemente con diferentes rutas de administración o diferentes niveles de dosis).
3. Cuando se registra inusual incidencia de sitios o tipos de tumor o la edad de aparición. Evidencia adicional puede proceder de los datos de dosis-respuesta, así como la información de ensayos a corto plazo o similitud en la estructura química.

Limitada evidencia de carcinogenicidad

Significa que los datos sugieren un efecto carcinogénico pero se limita debido a:

1. Los estudios envuelven una sola especie, cepa o experimento.
2. Los ensayos son restringidos por inadecuada dosificación, inadecuada duración del experimento, exposición, seguimiento, supervivencia, pocos animales o malos informes.
3. Los neoplasmas producidos a menudo ocurren espontáneamente y en el pasado han sido difíciles de clasificar como malignos por criterio histológico.

Inadecuada evidencia

En la cual exigen mayores limitantes cuantitativos o cualitativos, los estudios no se pueden interpretar y no define presencia o ausencia de un efecto carcinogénico, o que dentro de los límites del ensayo usado, la sustancia no es carcinogénica.

BIBLIOGRAFÍA

- REYNAGA, J. Evaluación Epidemiológica de Riesgos causados por agentes químicos ambientales. *ECO* (3-9). 1985.
- VEGA, S. *ECO* (2-12). 1985.

Riesgo químico

Alfonso Peña Martínez

ORIENTACIÓN PARA EVALUACIÓN Y MANEJO

1. La evaluación y manejo del riesgo químico, definida como el conjunto de actividades tendientes a evaluar el riesgo que significa la utilización de una sustancia y a establecer, si éste es lo suficientemente alto, como para significar una inquietud de salud y cuales serían las alternativas más apropiados para su control, si es considerado importante. Su enfoque multidisciplinario, permite el aporte de diferentes sectores del conocimiento necesarios para diseñar y mantener bajo control el riesgo determinado

El procedimiento de evaluación comprende varios aspectos como son:

A. Información. La evaluación toxicológica, resulta de una serie de procedimientos que se apoyan en los resultados de diferentes estudios y por ende su utilidad depende de la calidad de los datos y su origen, razón por la cual el tema de la información y sus características de calidad justifican un análisis que garantice la profundidad de las decisiones.

El grado de confiabilidad con el cual se pueden estimar los riesgos potenciales para la salud basándose en datos experimentales depende de la metodología utilizada, la aplicación de principios de la buena práctica de laboratorio (BPL), la representatividad del modelo experimental frente a las características de los efectos y la extrapolación al hombre, lo cual no excluye la reproducibilidad como alternativa para dirimir las controversias.

Asimismo, hay que tener en cuenta que este proceso es dinámico y requiere una permanente recolección y análisis de los nuevos estudios relacionados que se van produciendo, con el propósito de mantener actualizado el diagnóstico de la situación y facilitar una actuación oportuna, ante la aparición de nuevos efectos.

B. Protocolos de Referencia. Dadas sus implicaciones tanto sociales como económicas y considerando la hasta ahora incipiente investigación con fines de evaluación y clasificación de riesgos en nuestro medio, algunos países

han perfeccionado y normalizado protocolos que siguen metodologías aceptadas y reconocidas internacionalmente tales como los de las agencias de las Naciones Unidas, los de la Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo (OECD), las entidades Gubernamentales y Asociaciones Profesionales de los Estados Unidos, y de la Unión Europea (EU) que se suelen tener como referencia tanto por su calidad técnico-científica como por su accesibilidad.

Como es comprensible se trata de desarrollar un proceso técnico y científico para proteger la salud, en consecuencia, siempre habrá la posibilidad de avanzar e innovar los diferentes estudios y plantear equivalencias, que serán consideradas, siempre que exista una justificación razonable para lograr su análisis y aceptación, especialmente cuando las conclusiones se apoyen en estudios realizados con exposiciones mas similares a las que posiblemente tendrían los humanos.

C. Estudios Básicos. Los estudios mínimos para considerar la evaluación de los efectos que representan la peligrosidad de la sustancias, en el contexto del manejo del riesgo son:

Identificadores:

- Nombre Químico
- Nombre Genérico
- Fórmula Empírica
- Peso Molecular
- Fórmula Estructural
- Grupo Químico
- Grado de Pureza
- Isómeros
- Propiedades Físicas
- Propiedades Químicas

Utilización:

- Principales usos
- Mecanismos de acción

Estudios de Toxicidad

Toxicidad Aguda:

- DL₅₀ oral
- DL₅₀ dérmica
- CL₅₀ inhalatoria
- Irritación dérmica:
- Irritación ocular
- Sensibilización dérmica

Estudios a corto plazo con dosis repetidas

- Oral (13 a 28) días

Toxicidad sucrónica (30 días)

- Oral Acumulativa Subcrónica (30 a 180 días)

Otras Vías:

- Toxicidad Crónica
- Estudios dos años
- Estudios de carcinogenicidad

Mutagenicidad:

- in vivo e in vitro

Efectos en la reproducción

- Estudio de teratogenicidad.

Metabolismo en Animales Mamíferos

- Estudios de toxicocinética en mamíferos
- Estudios de metabolismo por administración oral y dérmica: absorción, distribución, excreción.
- Explicación de las rutas metabólicas

D. La evaluación de la peligrosidad. Proceso de precisar el tipo de efecto con que una sustancia puede afectar la salud, el cual comprende: la recolección y revisión de la información descrita anteriormente sobre los tipos de daño a la salud que puede producir una sustancia y de las condiciones de exposición en que se produce el daño o la enfermedad; la información que puede ser valiosa para contestar la interrogante esencial de si, las formas de toxicidad, que se sabe que una sustancia produce en grupos o medios experimentales, también pueden producirse en humanos. La identificación de la peligrosidad no es sinónimo de evaluación del riesgo; simplemente se esta determinando el tipo de efecto y si es científicamente correcto inferir que los efectos tóxicos observados en un medio, ocurrirán en otros.

De acuerdo con el nivel de estudio es factible caracterizar los efectos en los diferentes sistemas, órganos o tejidos. Los efectos se distinguen habitualmente de acuerdo a los sistemas, órganos o tejidos en donde se ubican las principales lesiones, (por ejemplo, sistema nervioso, cerebro) o las enfermedades que causan (por ejemplo, cáncer, alergias), el tiempo de aparición de los síntomas

(aguda, crónica), la vía de ingreso (dérmica, inhalatoria...), el sitio de acción (local, sistémica) entre otros.

a. Dosis Respuesta. Describe la cantidad de exposición a una sustancia y su relación con el comportamiento de los efectos toxicológicos con los diferentes niveles de dosis. Pueden haber muchas relaciones diferentes de dosis-respuesta para una sustancia si esta produce diferentes efectos tóxicos en diferentes órganos u especies.

En la evaluación del riesgo, estimar las relaciones entre dosis efecto y dosis respuesta, es importante anotar la definición del modelo para el tipo de daño producido por la sustancia bajo estudio, pues ante la dificultad de cuantificar las dosis en humanos, se utilizan estudios en animales o modelos teóricos computarizados.

Dada la dificultad para establecer en humanos el grado probable de la población, la magnitud, la duración y el horario de su exposición, en algunos casos, es mas práctico medir directamente la exposición en humanos, ya sea cuantificando los niveles de los agentes peligrosos en el medio ambiente, detallando los factores que controlan la exposición humana, incluyendo factores que determinen el comportamiento del agente después de haber ingresado al ambiente.

La siguiente información que se requiere para este tipo de evaluación de la exposición tiene que ver con los factores que controlan la producción del agente en estudio y su ingreso al ambiente, las cantidades del agente que se emiten, así como la localización y el horario en que ello ocurre, movimiento, persistencia y degradación. A menudo es difícil medir el transporte y la degradación en el complejo ambiental natural, de modo que es más común el uso de modelos matemáticos de los procesos físico-químicos claves, complementados con estudios experimentales llevados a cabo bajo condiciones simplificadas. Tales modelos han sido desarrollados en considerable detalle para radioisótopos pero no se han desarrollado en detalle comparable para sustancias no radioactivas.

b. Extrapolación de datos. Una vez obtenidos y caracterizados los efectos, se plantea la posibilidad de establecer si soportan el establecimiento de niveles de dosis sin efecto, lo que lleva a precisar una concentración umbral. En los sistemas experimentales mencionados, la dosis umbral se aproxima al nivel de efecto no observable o NOEL, (No Observable Effect Level).

Para la extrapolación de datos se ha aceptado, al menos, en la elaboración de normas de tolerabilidad en Salud Pública para el manejo de los productos, que la población puede tener respuestas mucho más variables a agentes tóxicos que los grupos de animales bien controlados en cuanto a su procedencia genética, nutrición y comportamiento, comúnmente utilizados en los experimentos, además, el NOEL es en sí, una variable con cierta incertidumbre. Por estas razones al establecer procedimientos que tienen como objetivo determinar valores, para proteger a la población de los efectos que pueden ser

ocasionados por las sustancias, es de importancia definir factores de seguridad.

La magnitud de estos factores, varía de acuerdo con la naturaleza y la calidad de los datos de los cuales proviene el NOEL, la gravedad de los efectos tóxicos, el tipo de protección que se busca (por ejemplo ¿protegemos contra exposiciones agudas, subcrónicas o crónicas?) y la naturaleza de la población que ha de protegerse (por ejemplo, la población general, niños o poblaciones como las de trabajadores). Se han usado factores de seguridad de 10, 100, 1000 y 10.000 en diversas circunstancias y el criterio experto.

Los NOELs se usan para calcular la Ingesta Diaria Aceptable (IDA) para humanos, que tiene otros nombres en otras circunstancias, pero que en general significa la máxima carga diaria de una sustancia, que en principio, soporta una persona durante su vida en condiciones determinadas, sin que se causen mayores efectos en su salud.

El IDA resulta de dividir el NOEL experimental en mg/kg/día, para el efecto tóxico que aparece a la dosis mas baja, entre uno de los factores de seguridad listados en el párrafo anterior. EL IDA (o su equivalente) se expresa por lo tanto en mg/kg/día. Por ejemplo a una sustancia con un NOEL en un estudio de toxicidad crónica de 100 mg/kg/día se le puede fijar un IDA de 1 mg/kg/día para exposición crónica en humanos. La concentración de la sustancia (sea esta plaguicida, aditivo de alimentos o contaminante) permitida en los diversos medios, debe determinarse tomando en cuenta los diversos usos a los cuales se destina o se destinará el material, en el contexto de su ciclo vital, las posibles vías de exposición y el grado de éste en los humanos. Las concentraciones permitidas, a veces llamadas tolerancias, se asignan para que no se exceda el IDA.

c. Ingesta Diaria Admisible (IDA). Para calcular la Ingesta Diaria Admisible de las sustancias para el hombre, se asume que su peso promedio es 60 Kg., el cual se multiplica por el valor del IDA estudiado. Este nivel de dosis suele llamarse “valor permisible”, que para el caso de agroquímicos, de acuerdo con los procedimientos de algunas regiones, se acepta como “Tolerancia” siempre y cuando su valor absoluto sea mayor al encontrado en el análisis de residuos, obtenidos después de haber aplicado unas sustancias de acuerdo con el uso recomendado.

La aplicación de las medidas de manejo para el caso de efectos tales como el cáncer y los efectos en la reproducción, tiene la base de cero exposición, aunque para algunos autores ésta medida es aun bastante controvertida.

2. Comunicación y Percepción del riesgo. Consiste en llevar el mensaje del riesgo evaluado y las alternativas de manejo, a los diferentes niveles relacionados, con el fin de que asuman la responsabilidad que les corresponde para la protección de la salud. No sobra comentar la importancia de conocer la forma como perciben el

riesgo los diferentes estamentos relacionados y el grado de aceptación de la población.

3. Manejo. La aplicación de los datos y demás información analizada anteriormente permite un enfoque mas racional para el diseño y desarrollo de los programas de vigilancia, pues de acuerdo con las características del riesgo y en la medida que los modelos experimentales se aproximen al comportamiento fisiológico de las sustancias en los humanos, es posible lograr resultados mas tangibles.

Siguiendo los pasos anteriores y para propósitos del diseño de los programas, es posible conocer algunos elementos útiles para definir la orientación del nivel de manejo del riesgo identificado en el uso recomendado de la sustancia en los programas, tales como:

- Apreciación sobre la calidad de la sustancia y sus características.
- Resumen de las propiedades físicas y químicas de las sustancias
- Clasificación toxicológica (categorías OMS)
- Características toxicológicas de tipo agudo
- DL_{50} oral, dérmica e inhalatoria
- Índice de irritación ocular, dérmica
- Potencial de sensibilización
- Toxicocinética en animales
- Vida media
- Características toxicológicas subcrónicas
- Propiedades acumulativas
- Organos que más se afectan, reversibilidad de efectos
- Características toxicológicas crónicas y efectos en la reproducción
- Valores de Dosis de referencia (IDA criterios EPA/FAO/OMS)
- Potencial de Carcinogenicidad (criterios IARC).
- Potencial de mutagenicidad (cualitativo).
- Indicadores de exposición y tipo de efectos para programas de vigilancia.

4. Tipos de Programa. La orientación de los programas de vigilancia estará definida por el grado de conocimiento que tengamos del riesgo evaluado y básicamente su tolerabilidad:

A. En el caso de tolerancia cero se plantea el concepto de toxicovigilancia con cero exposición y se utilizará en la medida que sea garantizable. Ej. Para algunos científicos las sustancias con riesgo carcinogénico tienen nivel 0 exposición, en tanto que para otros el umbral depende de la fuerza de la evidencia que demuestren los estudios.

B. Cuando se establece el riesgo para algún efecto específico es posible elaborar el programa para vigilar el riesgo evaluado, el cual, eventualmente, puede ser utilizado como indicador de exposición total.

C. Cuando no hay un riesgo definido en la evaluación se plantea la vigilancia integrada a los demás componen-

tes del programa de vigilancia, considerando órganos de choque inespecíficos.

D. Para algunos efectos evaluados o aquellos cuya manifestación suele ser ambigua o poco registrada en las historias clínicas, se recomienda el seguimiento utilizando el sistema de encuestas, el cual suele ser una alternativa útil y comparativamente mas económica.

E. Debido a su utilidad y eficiencia, considerando que para muchas sustancias aun no está disponible la información sobre sus propiedades toxicológicas se plantea la aplicación de la epidemiología ambiental, considerando la posibilidad de manejar las concentraciones de exposición precisando los controles en la emisión de las sustancias y en el establecimiento del ciclo de exposición.

ENTRENAMIENTO Y MANEJO

Motivación

Mirando el avance de la docencia de Toxicología en las Universidades de nuestro país, encontramos un vacío y por ello nos permitimos hacer la propuesta de profundizar sobre el manejo de los Riesgos Químicos.

1. Manejo del riesgo químico

Nuestra propuesta tiene aplicación en Toxicología industrial y ocupacional

Tendría una modalidad teórico-práctica y una intensidad de 90 horas.

Incluiría los niveles pre y pos grado para un personal no sólo médico, sino multidisciplinario. Creemos que inicialmente la investigación y formación del personal estaría centrado en contaminantes del agua, en productos químicos y en el área de la Salud.

2. Introducción

La producción mundial de sustancias, ha tenido un intenso incremento en los últimos años y no obstante su innegable utilidad para el desarrollo y bienestar de la sociedad, sus potenciales efectos nocivos para la salud, ameritan un control y vigilancia permanentes, responsabilidad que concierne a todos los sectores involucrados, no solamente en lo relativo a su producción, uso y manejo, sino también en lo relativo a los desechos que genera su utilización.

En la actualidad existen mas de 10 millones de sustancias registradas (Chemical Abstracts Service, 1995), de las cuales, en un país como el nuestro, aproximadamente 30-50.000 son de uso corriente y de 500 a 1.000 son de importancia reconocida por su riesgo para la salud.

Con la adopción de la AGENDA 21 (Brasil, 1992), por la asamblea general de las Naciones Unidas, los países del mundo han aceptado trabajar para el desarrollo ambientalmente sano y sostenible. En lo que atañe a

las sustancias químicas y para propósitos de lograr su manejo sensato, se elaboró, como marco de referencia, el capítulo 19 de la mencionada agenda, con seis áreas programáticas las cuales en su mayoría están relacionadas con la clasificación de la peligrosidad y evaluación del riesgo para la salud derivados de la exposición a las sustancias en general.

Lo anterior plantea un mayor compromiso de los diferentes estamentos públicos y privados, nacionales, regionales y eventualmente globales, ante la necesidad de incrementar el establecimiento y funcionalidad de los esquemas y otras alternativas relacionadas con la seguridad química, aplicables a las condiciones de cada localidad y compatibles internacional o al menos regionalmente, compromiso que se hace mas evidente en el contexto actual de la globalización del comercio y la organización de bloques de países para diferentes propósitos, dada la importancia que se está dando a las normas para proteger la salud aún por encima de muchas consideraciones comerciales.

De la misma manera, por las connotaciones del desarrollo de los esquemas en mención, es de advertir la importancia de que su elaboración y aplicación se apoye en fundamentos técnico-científicos y bajo criterios reconocidos, con el objeto de que realmente conformen un instrumento competitivo de garantía para la salud y no un obstáculo innecesario para la actividad comercial.

Una de las mayores dificultades que presentan los países en vía de desarrollo, para su plena participación en los diferentes programas definidos en la agenda 21, es la escasa respuesta institucional y el limitado recurso humano capacitado en esta materia, situación que genera una baja competitividad y aislamiento, con muy poca capacidad de gestión para la identificación, el manejo y control de los diferentes riesgos, originados en los tipos de exposición procedentes de la elaboración, uso, manejo y disposición de estos compuestos.

Aunado a las limitantes anteriores está la poca utilización de la información, sobre la problemática en cuestión, pues no obstante la intensa y extensa investigación que acompaña el desarrollo de los productos químicos, la utilización de sus resultados apenas sirve para cumplir algunos trámites administrativos con muy poco aporte a la actualización del recurso humano dedicado al cuidado de la salud, especialmente en lo relacionado con valores de tolerabilidad y elementos diagnósticos, útiles para el control de la exposición, manejo clínico, alternativas de tratamiento, análisis, riesgo-beneficio y diseño de los programas.

Comentario similar se observa en los aspectos de armonización de procedimientos y homologación de resultados, lo cual contempla integrar el trabajo al desarrollado en otras latitudes, con miras, no solamente a la utilización de los diferentes procedimientos y resultados, sino también a compartir experiencias y disponer de

criterios unificados para reconocer la calidad y por ende utilizar los diferentes estudios, por lo menos en riesgos potenciales de especial impacto en la salud, (cáncer, efectos en la reproducción, entre otros).

Con base en lo descrito se plantea una rotación teórico-práctica, basada en procedimientos utilizados por las agencias especializadas de las Naciones Unidas, grupos de países o países con credibilidad científica internacional (Ej. Comunidad Europea, Comunidad Andina, Estados Unidos), con alguna propuesta conceptual, buscando que el alumno participe y proponga alternativas para su utilización en el contexto y condiciones locales de exposición laboral.

3. Objetivo general

El objetivo es incrementar el conocimiento y la comprensión de los esquemas de seguridad química (sustancias de uso industrial, agrícola y consumo general) para analizar conjuntamente la aplicabilidad de algunos procedimientos y estrategias globales, regionales y nacionales en materia de manejo del riesgo químico toxicológico.

4. Objetivos específicos

Con esta cátedra se pretende que el estudiante:

1. Analice el tema, su alcance legal e institucional y sus implicaciones en la salud, tanto nacional como internacionalmente.
2. Incremente sus habilidades para la selección de la información, interpretación de resultados de diferentes estudios y su aplicación en la evaluación y manejo del riesgo químico.
3. Precise criterios para su aplicación en la identificación de la peligrosidad de las sustancias, evalúe los riesgos, caracterice la exposición y oriente el diseño de programas de vigilancia a nivel de empresa.

5. Temario

El temario se ha seleccionado considerando los alcances nacionales e internacionales señalados en algunos acuerdos relacionados, la vigilancia internacional de las sustancias químicas, productos tratados con estos compuestos y sus implicaciones en la salud; la selección de la información, la generación, manejo e interpretación de datos para la evaluación y clasificación de las sustancias, desarrollo de los componentes del manejo del riesgo químico toxicológico, el diseño de programas de manejo integral del riesgo químico en el medio laboral y el análisis de casos de estudio.

. **Acuerdos internacionales.** Este tema se seleccionó con el propósito de analizar el contenido y objetivos de algunos de ellos y la importancia de su aplicación, no solamente en el cuidado de la salud, tanto individual como colectiva, sino también como fuente de información válida para la búsqueda de alternativas calificadas al efectuar el balance riesgo-beneficio inherente a la utilización de

sustancias químicas. Los acuerdos que se tratarán serán:

. **Agenda 21.** En la conferencia de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente y Desarrollo celebrada en Brasil en 1992 se analizó la situación de las sustancias químicas; en las recomendaciones de la agenda 21, producto de esta reunión, el tema de las sustancias químicas se concentró en el capítulo 19 debido a su gran importancia para todos los gobiernos.

. **Directrices de Londres.** Sobre sustancias químicas objeto de comercio internacional, convenio de Rotterdam, Acuerdos del Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) cuyo objetivo es el de apoyar a los países, cualquiera que sea su desarrollo, en el proceso de toma de decisiones, mediante la organización de un sistema de intercambio de información calificada relativa a las sustancias químicas.

. **Código internacional de conducta sobre plaguicidas.** (FAO). Considerado como una guía de referencia internacional para la regulación de las actividades relacionadas con plaguicidas y las responsabilidades de los diferentes sectores involucrados en la disponibilidad de estos compuestos. (Ej. la industria, los gobiernos, importadores, exportadores, etc.).

. **Convenio 170 de la OIT.** Sobre sustancias químicas en sitios de trabajo, que contempla las principales normas y responsabilidades relacionadas con el cuidado de la salud en el ambiente laboral tales como: vigilancia epidemiológica, hojas de seguridad de las sustancias, etc.

. **Decisión 346 de la Comunidad Andina.** En el que se plantea el esquema de registro y control de plaguicidas apoyado en procedimientos armonizados.

. **Información.** Tema en el cual se tratará la importancia de precisar la información, los principales estudios y las características que deben tener, para garantizar la calidad de las diferentes evaluaciones sobre la toxicidad de las sustancias.

. **Manejo del Riesgo Químico Toxicológico.** Dada su importancia y con enfoque multidisciplinario, se describirán y analizarán diferentes componentes del manejo del riesgo, definido como el conjunto de actividades tendientes a establecer si un riesgo evaluado es lo suficientemente alto como para significar una inquietud de salud y cuales serían las alternativas más apropiadas para su control, si es considerado importante.

. **Investigación.** Se propone un proyecto útil a discutir con el estudiante buscando la manera de que contribuya a consolidar los conocimientos adquiridos ya que sean de utilidad y aplicación práctica.

6. Duración

90 Horas (4 Semanas)

7. Metodología

La cátedra se cursa a través de clases magistrales, seminarios y talleres, crea los espacios propicios para la comu-

nicación del conocimiento, análisis, de temas y estudios de casos para la condición local, estimula el aporte interdisciplinario y busca formar profesionales que generen conocimientos, se proyecten a la comunidad y colaboren en la resolución de los problemas del país.

Clases magistrales

Seminarios:

1. Acuerdos Internacionales,
2. Perfiles de Información,
3. Legislación

Taller: Caso estudio sobre manejo del riesgo químico.

Un proyecto de investigación: En una área determinada de la toxicología ocupacional y/o industrial, debe ser elaborado y ejecutado totalmente en la rotación.

Área: Agua, Salud y Sustancias químicas en ambiente laboral

Tema: Patrones de referencia

Los derechos de autor serán compartidos con el estudiante como autor principal.

8. Competencias

Al finalizar el estudiante estará en capacidad de:

Seleccionar, calificar y utilizar la información, incluyendo resultados experimentales, para evaluar el riesgo que para la salud representa la utilización de una sustancia en el contexto laboral.

Diseñar y ejecutar programas de manejo de riesgo químico a nivel de empresa.

Diseñar y ejecutar programas de tóxico-vigilancia por proceso y actividad económica.

Prestar servicios de promoción, prevención y consulta de toxicología, a trabajadores expuestos a sustancias.

Participar en la evaluación y clasificación toxicológica de las sustancias en entidades del sector oficial y privado encargadas de la protección del trabajador.

9. Fundamentos éticos

El fundamento ético del trabajo es el de analizar conjuntamente el perfil de información básico que debe estar disponible, para que el especialista de la toxicología, apoyado en diferentes áreas del conocimiento, pueda dar una garantía razonable de que la sustancia a utilizar, en condiciones determinadas, no afectará indebidamente la salud.

10. Contenido temático

TEMAS Y SUBTEMAS Aplicaciones	OBJETIVOS Capacidades	INTENSIDAD (Horas)
Modulo 1: Generalidades, base normativa		
Generalidades	Familiarizar al estudiante con terminología y conceptos básicos del tema	6
Marco institucional nacional	Analizar la función y actividad institucional relacionada con el tema	12
Marco legal nacional	Establecer la base legal que rige el manejo de las sustancias en el medio laboral	12
Acuerdo Internacionales	Analizar los principales convenios sobre el tema, en los que el país ha aceptado participar.	12
Módulo 2: Información		
-Fuentes de información -Selección de la información -Tipos de información -Protocolos -Perfil de información	Definir el perfil de información aplicable al uso de las metodologías para evaluar las sustancias en el ambiente laboral.	12
Módulo 3: Manejo del Riesgo Químico		
Análisis y desarrollo de los componentes del Riesgo Químico -Peligrosidad. -Tolerabilidad. -Comunicación -Evaluación -Manejo	Analizar y desarrollar cada componente de la metodología para establecer el Riesgo Químico y las alternativas para su manejo en el ambiente laboral	12

Módulo 4: Aplicaciones		
Seminario 1 "Acuerdos internacionales"	Aplicar y analizar cada tema y su desarrollo en la condiciones locales	
Seminario 2 "Perfiles de información"		
Seminario 3 "Manejo del Riesgo Químico"		
Taller: Diseño del programa de "Vigilancia en Empresas"		18
TEMAS Y SUBTEMAS Aplicaciones	OBJETIVOS Capacidades	INTENSIDAD (Horas)
Proyecto de investigación	Desarrolla un proyecto aplicable al tema de estudio	48
Seminario: Acuerdos internacionales		4
Seminario: perfiles de información		4
Seminario: Legislación Nacional		4
Taller: Diseño de Programas en empresas con énfasis en el Riesgo químico	Elaborar un programa de manejo del riesgo químico a nivel de empresa	6
Proyecto de investigación	Desarrollar un tema aplicable al estudio del Riesgo Químico en el medio laboral.	48

11. Relación y articulación

El manejo del riesgo químico se considera una aplicación de la toxicología que como ciencia básica se articula a diferentes niveles y abre el espacio para el aporte interdisciplinario, por lo tanto, es exigente en cuanto a la necesidad de disponer de tiempo para ubicar y trabajar las fuentes de información y conceptualizar terminología de diferentes disciplinas para el manejo de los datos.

12. Recursos

Algunas de las herramientas didácticas con las que se cuenta para el desarrollo de esta asignatura son:

- Un salón de clases para el desarrollo de los temas magistrales y exposiciones.
- Ayudas visuales (acetatos) que permitan una mejor dinámica de la presentación de los temas.
- Recurso de internet, información o biblioteca especializada.

13. Sistema de evaluación

Se busca que la evaluación sea coherente con los objetivos y metodología propuestos de la asignatura. Tendrá especial valoración el trabajo de campo en la ubicación de fuentes, captura de datos y calidad de los mismos.

- Los contenidos presentados en la modalidad de "clases magistrales" se evalúan mediante exámenes parciales y un examen final de la rotación. Este tipo de evaluación es escrito, individual, primordialmente analítico y conceptual.
- La evaluación de los seminarios sobre tópicos definidos comprende la valoración de aspectos como: presentación del tema (dominio del tema, claridad y sencillez, manejo de las ayudas audiovisuales), informe escrito (organización, coherencia en los contenidos, pertinencia y relevancia de la bibliografía consultada).
- En el proyecto de investigación será evaluado el nivel de análisis de los resultados obtenidos. Esto concuerda con el objetivo de desarrollar habilidades de observación que son propias y necesarias para la correcta interpretación de los datos.

BIBLIOGRAFÍA

- Taller de introducción a la evaluación de riesgos, organizado por la Oficina Panamericana Sanitaria (OPS), el Centro Panamericano de Ecología y Salud (ECO/OP) y la agencia de los Estados Unidos para la Protección Ambiental, (1995).
- OECD, "Detailed review Document on Classification System for Reproductive Toxicity in OECD Members Countries. Series on testing and assesment. No. 15, final draft. Documento ENV/CHEM(98)29. París, 1998.
- OECD Guidelines and Criteria for the Preparation and Presentation of Complete Dossiers, and of Sumary Dossiers for Plant Products and their Active Substances in support of Regulatory Decisions in OECD Countries". Documentos 1663/VI/94 27 July, 1997.
- Ministerio de Salud de Colombia "Manual de Procedimientos para la Evaluación y Clasificación Toxicológica de Sustancias Químicas. Bogotá, D.C. 1996
- OECD: Guidelines and Criteria for the Evaluation of Dossier and for the preparation of reports by Regulatory authorities in OECD Countries, relating to the evaluation of active sustances, the Registration of Plant Protection Products and the establishment of maximun residue Limits (MRLs) and Import Tolerances. Document 1654/VI/94 Generic Version, 27 July 1997.
- PNUMA/FAO/OMS "Pautas para Pronosticar la Ingesta Dietética de Residuos de Plaguicidas. Documento WHO/EHE/FOS/88.2
- IARC/WHO "IARC monographs on the evaluations of carcinogenic risk to Humans". Vol 64 1995 pg. 22-25
- SUGUIYAMA LUIS, Panorama global de la evaluación del riesgo de los plaguicidas en Estados Unidos. Registration Division, Office of Pesticide Programs, U.S. Environmental Programme. Documento resumen. 1995.
- OMS. "Principios y métodos para la evaluación de la toxicidad de sustancias químicas". Publicación científica No. 402, 1980. Ginebra, Suiza.
- IPCS "The Who Recommended Classification of Pesticide By Hazard" and Guidelines to Classification 1996-1997" Documento WHO/pcs/96, 3. 1996.
- Centro Panamericano de Ecología y Salud "ECO" OPS/OMS, "Metodología para Clasificar el Grado de Riesgos Asociados con la Exposición a Carcinógenos, y otras Sustancias Químicas Tóxicas. Documentos de Divulgación Metepec, Mexico, 1988.
- (Environmental Protection Agency) Evaluación y manejo de Riesgos: Guías para evaluar Riesgos de Mutagenicidad. Traducción Elaborada por el Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud "ECO" OPS/OMS, Metepec, Estado de México, 1988.
- EPA (Environmental Protection Agency) Evaluación y manejo de Riesgos: Guías para evaluar Riesgos carcinogénicos. Traducción Elaborada por el Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud "ECO" OPS/OMS, Metepec, Estado de México, 1988.
- OMS Epidemiología de las Enfermedades y Accidentes Relacionados con el trabajo. Serie de informes Técnicos No. 77, 1989 Ginebra, Suiza.
- IPCS: Environmental Health Criteria 47 "Sumary Report on the evaluation of short term test for carcinogens (collaboartive in vitro tests) who. Geneva, 1985
- FAO\WHO, "RISK MANAGEMENT AND FOOD SAFETY", FAO. Food an Nutrition Paper, Report of a Joint FAO\WHO Consultation, Rome Italy, 27 to 31 January 1997.
- República de Colombia Ley 9 de 1979.
- República de Colombia, Decreto 614 de marzo 14 de 1984
- Republica de Colombia, Decreto 2400 de 1984.
- República de Colombia, Resolución 1016 de 1989 (Mintrabajo).
- República de Colombia, Ley 100 de 1994.
- Republica de Colombia Decreto 1295 de 1994.
- República de Colombia Decreto 1843 de 1991
- Naciones Unidas Agenda 21 Reunión Brasil 1992.
- Resolución 00434 de 2001 de Minsalud.

Unidad II

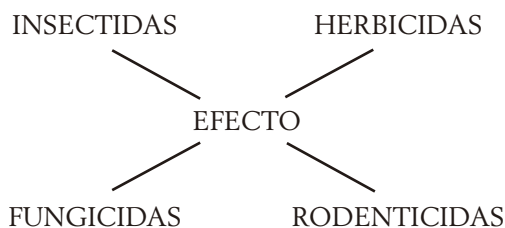
PLAGUICIDAS

Química de plaguicidas

María del Carmen Vallejo Rosero

En los últimos 50 años los descubrimientos químicos han dado como resultado un gran número de sustancias útiles para proteger cultivos y cosechas, la salud del hombre y para incrementar el bienestar ambiental.

Las sustancias químicas que se usan como plaguicidas cubren una amplia gama de compuestos. La manera más práctica de agruparlos y la clasificación más universalmente aceptada es teniendo en cuenta el efecto que producen sobre las plagas.



Insecticidas. Plaguicidas que controlan y destruyen artrópodos. En este grupo están incluidos los acaricidas, molusquicidas, larvicidas y nematocidas.

NE. Advirtiéndolo que esta agrupación se acepta solamente para efectos de producción y venta, ya que desde el punto de vista de clasificación de estas plagas, puede verse que no todos son insectos.

Fungicidas. Plaguicidas que matan hongos.

Herbicidas. Plaguicidas que destruyen las hierbas de manera general o selectiva. En este grupo están incluidos los defoliantes y arboricidas.

Rodenticidas. Plaguicidas que matan ratas y otros roedores.

Cada uno de los cuatro grupos está compuesto por sustancias de naturaleza diferente, por lo tanto es útil clasificarlos teniendo en cuenta su origen:

Plaguicidas inorgánicos. Fabricados con base en minerales tales como arsénico, cobre, boro, plomo, etc. Más de 18 elementos de la tabla periódica integran este grupo.

NE. Conviene aclarar que la mayoría de plaguicidas inorgánicos en Colombia no se están usando en la actua-

lidad; unos por haber sido prohibidos y otros por haber sido reemplazados por productos orgánicos más eficaces (ver capítulo de Legislación).

Se relacionan en este grupo los compuestos **organo-metálicos y organometaloides** porque en la mayoría de los casos los efectos tóxicos son debidos al metal o metaloide que hace parte de la molécula del plaguicida.

Plaguicidas vegetales. Son plaguicidas, en particular insecticidas extraídos de diversas partes de vegetales, ejemplo: piretrinas, rotenona, nicotina.

Microorganismos vivos. Son los virus, bacterias y hongos utilizados en el control biológico de plagas, o que hacen parte del control integrado de ellos, ejemplo: *Bacilo thuringiensis*, los virus poliédricos, el hongo *Beauveria bassiana*, etc.

Plaguicidas organosintéticos. Son sintetizados por el hombre en el laboratorio y contienen carbono, hidrógeno y uno o más elementos como cloro, fósforo, nitrógeno, azufre, etc.

Más del 90% de los plaguicidas utilizados en nuestro país son organosintéticos siendo de gran utilidad para el toxicólogo conocer su clasificación, la cual se basa en la naturaleza química del grupo funcional que caracteriza el compuesto y le imparte todas las propiedades fisico-químicas y toxicológicas al plaguicida. Dentro del grupo de insecticidas tenemos:

ORGANOCOLORADOS

ORGANOFOSFORADOS

CARBAMATOS

PIRETROIDES

A nivel mundial este grupo de insecticidas organosintéticos ha sido el más estudiado por varias razones:

– **Alto consumo.** Más del 50% de plaguicidas utilizados en nuestro medio son insecticidas.

NE. En los últimos años, la tendencia en Colombia ha mostrado disminución, en la actualidad, en nuestro país, el consumo de insecticidas representa el 16% del consumo total de plaguicidas, expresado en términos de ingrediente activo (Morales, R. Carlos 1972).

– **Daños a la salud.** Los anticolinesterásicos (organofosforados y carbamatos) son los de mayor toxicidad aguda para el hombre y los animales.

– **Persistencia y residualidad.** Los organoclorados son agresores ecológicos potentes, ya que tienen la capacidad de resistir la influencia de los factores ambientales (temperatura, humedad, rayos solares, etc.), permaneciendo inalterados por años en diferentes ecosistemas, o si se metabolizan, el metabolito formado será más estable que el plaguicida original.

Teniendo en cuenta esta propiedad, se deduce que los plaguicidas pueden clasificarse en dos grupos: persistentes o no biodegradables y no persistentes o biodegradables.

INSECTICIDAS ORGANOCLORADOS

Su estructura química, peso molecular alto y su baja volatilidad hace que sean diferentes a los solventes organoclorados (tetracloruro de carbono, diclorometano y dicloroetano, dicloro-tricloro y tetracloro etileno, etc.); (ver capítulo sobre el tema) utilizados, fumigantes y nematocidas. Los insecticidas organoclorados desde el punto de vista toxicológico son estimulantes del SNC, en cambio los solventes son depresores del mismo.

NE. Como ya lo anotamos, en Colombia los organoclorados fueron prohibidos (ver capítulo de Legislación) siendo los últimos el lindano para uso agrícola y el DDT que se utilizaba para el control del paludismo. Otro de los productos cuya clasificación en el grupo de organoclorados nos parece lógica, pero la cual no es aceptada por todos, es el endosulfán, el cual aún se usa en nuestro país para el combate de la broca en el café.

Propiedades fisicoquímicas

Estos compuestos tienen variadas estructuras moleculares pero presentan en común las siguientes características:

- Son hidrocarburos cíclicos de origen sintético.
- Son muy estables en diferentes ecosistemas por su poca degradabilidad, debida a que el átomo de cloro sustituyente en la molécula es relativamente no reactivo.
- Tienen altos coeficientes de partición y por lo tanto van a acumularse en ambientes hidrofóbicos tales como materia orgánica del suelo o depósitos grasos del hombre y de los animales. Esta característica es debida a que el enlace C-Cl es no polar. Además sufren procesos de

biomagnificación a través de las cadenas tróficas por lo cual se cree que sean más tóxicas a largo plazo.

– Son neurotóxicos para el hombre y demás vertebrados.

– Están clasificados entre los plaguicidas de mediana a baja toxicidad aguda.

– Sospechosos de efectos a largo plazo de:

– **Neuropatías.** Se ha sugerido que la acumulación de DDT puede producir neuritis periférica.

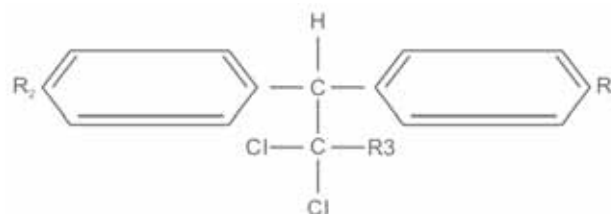
– **Cáncer.** Varios investigadores afirman que los insecticidas organoclorados inducen hepatomas en ratas, ratones y peces; a pesar de todos estos estudios, todavía no es fácil predecir con certeza que puedan afectar al humano.

– **Inducción enzimática.** Se ha observado experimentalmente que estos insecticidas inducen los sistemas enzimáticos microsomales hepáticos que intervienen en el metabolismo de varias drogas (fenobarbital, difenilhidantoína) y por ello se ha sugerido la posibilidad de que se presenten interacciones peligrosas.

– **Mutagénesis y teratogénesis.** El dieldrin y el clordano han producido toxicidad embrionaria en ratas y perros.

Desde el punto de vista químico, pueden considerarse cuatro estructuras fundamentales en esta clase de insecticidas:

Derivados del difenildicloroetano



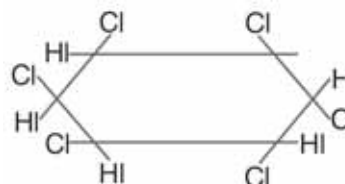
El difenildicloroetano puede presentar los siguientes derivados de acuerdo con los radicales sustituyentes:

R ₁	R ₂	R ₃	Compuesto
-Cl	-Cl	-Cl	DDT
-Cl	-Cl	-H	DDD
-OCH ₃	-OCH ₃	-Cl	Metoxicloro

Derivados del ciclohexano

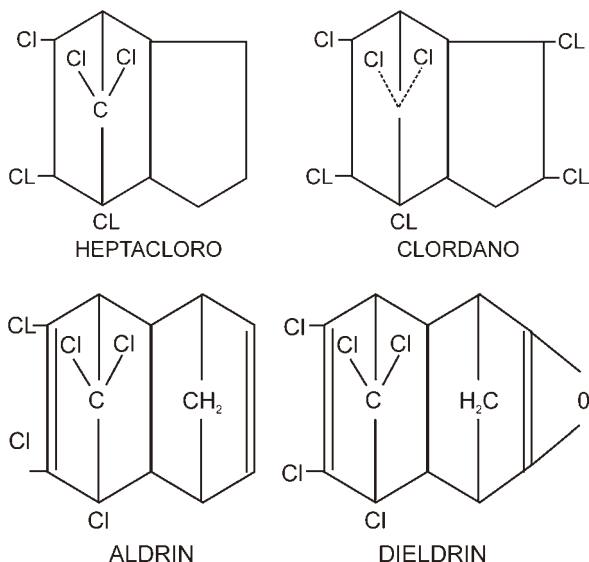
Hexaclorociclohexano (HCH, BHC)

Lindano (isómero gama)



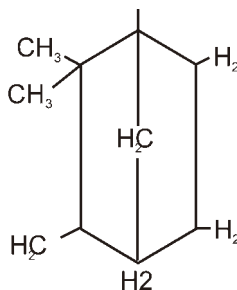
Derivados de los ciclodienos policlorados

Gran parte de éstos tienen estructuras heterocíclicas como: aldrín, endrín, dieldrín, heptacloro, clordano, mirex y endosulfán.



Derivados de los terpenos policlorados

Toxafeno (camfenoclorados).



Mecanismo de acción

Se cree que los sitios primarios de la acción tóxica de los insecticidas organoclorados son las fibras sensitivas, motoras y la corteza motora. El mecanismo de acción se conoce de manera incompleta. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que estos plaguicidas pueden alterar el transporte de sodio y potasio a través de las membranas de los axones.

Metabolismo

Los insecticidas organoclorados son metabolizados a nivel hepático. Estos insecticidas al ser almacenados en la grasa del hombre y de los animales han sufrido un proceso de declorinación, solamente una fracción es oxidada y transformada en derivados hidrosolubles, para ser excretados por el riñón muy lentamente.

Así el DDT pierde un átomo de cloro para transformarse en DDE; el DDT y DDE son almacenados en el tejido adiposo; una pequeña porción es oxidada y transformada en un derivado hidrosoluble del ácido acético: el DDA que es excretado por el riñón.

Respecto al metabolismo del heptacloro, Misyuvova y colaboradores concluyeron que éste es rápidamente transformado en el organismo por oxidación a heptacloro epóxido, el cual es depositado en el tejido graso, permaneciendo estable por varios meses.

El aldrín es metabolizado por las enzimas microsomaes hepáticas a su correspondiente epóxido (dieldrín) bastante liposoluble. El lindano se metaboliza por progresiva declorinación, conjugación glutatiónica, hidroxilación y se excreta en la orina en forma de triclorofenoles.

Toxicidad

El cuadro siguiente nos muestra los datos comparativos de la DL_{50} aguda, oral en ratas machos, así como los niveles de toxicidad para el hombre:

Compuesto	DL_{50} aguda oral mg/kg	Toxicidad para el hombre
Endrín	18.0	+++
Aldrín	39.0	+++
Dieldrín	46.0	+++
DDT	113.0	++
Lindano	88.0	++
Heptacloro	100.0	++
Toxafeno	90.0	++
Altamente tóxico		+++
Medianamente tóxico		++

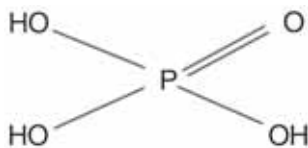
Los insecticidas organoclorados nombrados difieren grandemente en el grado de toxicidad y en la capacidad de almacenamiento, además la toxicidad no es siempre paralela al grado de almacenamiento, sino que intervienen otros factores como la liposolubilidad, rata metabólica y la velocidad de excreción.

El endrín es más tóxico que el dieldrín y a su vez es almacenado muy poco; lo contrario sucede con el dieldrín, esto es explicable ya que en la molécula de endrín, el enlace C-Cl en posición 9 es susceptible al ataque oxidante rompiendo rápidamente la molécula, mientras en el dieldrín es imposible, y como consecuencia vemos que en una intoxicación crónica nunca vamos a encontrar endrín ya que es metabolizado y excretado rápidamente. Se ha comprobado igualmente que los cuatro isómeros del BHC a la misma dosis del Beta es 30 veces más almacenado que los otros tres; así el lindano (isómero gama) es metabolizado y excretado rápidamente en forma de compuestos fenólicos.

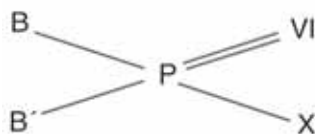
El metoxicloro es menos tóxico que el DDT y mucho menos acumulable.

INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS

Químicamente son ésteres del ácido fosfórico y sus homólogos (fosfónico, tiosfosfórico, ditiosfosfórico). La fórmula del ácido fosfórico es:



Y la fórmula básica de los insecticidas organofosforados se puede considerar así:



Donde B y B' corresponden a radicales alquilo o alcoxi (o-alquil), radicales aril ariloxi (o-arilo) y se denominan grupos básicos; X constituye el grupo ácido que generalmente es un residuo de ácido orgánico o inorgánico, como diferentes grupos alquil, alcoxi, arilo, tioles, etc.; VI es un átomo del sexto período de la tabla periódica, usualmente oxígeno o azufre que se une al fósforo por un enlace doble.

El grupo sustituyente en X es el más importante, ya que de éste dependen las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas del compuesto.

Tienen en común las siguientes características:

- Son ésteres del ácido fosfórico o sus homólogos. Estos ésteres fosforados, como cualquier otro éster, se hidrolizan en mayor o menor proporción dependiendo de su estructura química, biodegradándose y desapareciendo rápidamente del ecosistema.
- La porción fosfato, tio o ditiofosfato de la molécula le imparte algo de polaridad y por lo tanto tendrán diferentes grados de liposolubilidad y no serán bioacumulables.
- Su volatilidad es muy variable, se pueden presentar como líquidos o sólidos, en forma de polvos, a partir de los cuales se expenden emulsiones, polvos mojables o adheridos a cebos o cintas repelentes. Algunos pueden venir en forma de líquidos volátiles, dicha volatilidad se aumenta con la temperatura al disiparse fácilmente en el ambiente. No sufren procesos de concentración a través de las cadenas tróficas, pero esta propiedad de volatilizarse es muy importante desde el punto de vista toxicológico por la vía de ingreso al organismo, ya que lo harían por la vía respiratoria, la de acción más rápida que se conoce.

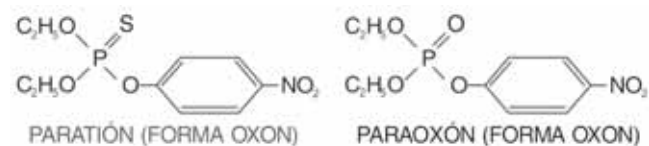
– En general, son de más alta toxicidad aguda, ya que algunos son potentes inhibidores de la enzima colinesterasa, aunque existen varios grados de toxicidad, ya que dicha enzima al fosforilarse en su polo esterásico impedirá la separación de la acetilcolina (transmisor nervioso), presentándose acumulación de esta sustancia y como consecuencia, el cuadro colinérgico típico de la intoxicación.

– Sospechosos de efectos a largo plazo: está en investigación el que en personas expuestas a estos insecticidas por períodos largos, sean los responsables de neurotoxicidad retardada, caracterizada por dolores y parálisis de extremidades (ver capítulo de inhibidores).

Metabolismo

Una vez absorbidos al ponerse en contacto con la piel intacta y las mucosas (conjuntival, oral, nasal), se distribuyen en el organismo y van a sufrir procesos normales de biotransformación, los cuales pueden agruparse en la siguiente forma:

1. Reacciones generales de activación. Consisten principalmente en reacciones de oxidación catalizadas por oxidasas microsómicas, dependientes del NADPH (hígado), por medio de las cuales el compuesto original se transforma en otro más tóxico; se denominan reacciones de “oxonización” cuyo ejemplo clásico es la conversión del paratión en paraoxón. Lo mismo sucede con el dimetoato, nitrotrión, malatión, etc.



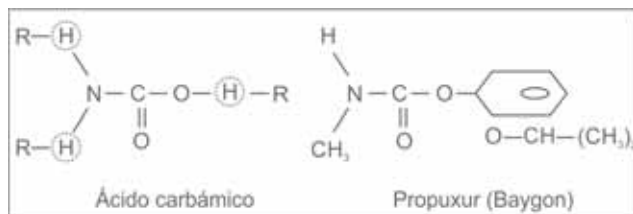
2. Reacciones de detoxificación. Son reacciones hidrolíticas mediante las cuales hay ruptura de un enlace en el éter del fósforo, produciéndose sustancias de menor toxicidad y mayor solubilidad, lo cual facilita la excreción.

Paratión + agua ® paranitrofenol + fosfato + etanol.

3. Reacciones de conjugación. Se forman igualmente compuestos de fácil excreción al reaccionar estos insecticidas, ya sea que hayan sufrido anterior metabolismo (oxidación, hidrólisis), o que no lo hayan sufrido, con sustancias naturales presentes en el organismo como el ácido glucurónico, ácido sulfúrico, etc.

CARBAMATOS

Son derivados del ácido carbámico, fórmula muy parecida a la urea:



La función ácido se esterifica y se sustituyen los H en el radical amino por diferentes grupos alquilo, arilo, etc.

Tienen en común las siguientes características:

- Son biodegradables. Se hidrolizan fácilmente, aunque la fotodegradación por medio de los rayos solares es el principal mecanismo para desaparecer del ecosistema.
- No bioacumulables. Algunos carbamatos que tienen radicales aromáticos como grupo sustituyente en la molécula tienen coeficientes de partición altos, y por lo tanto son liposolubles.

- Son de mediana a baja toxicidad. Con excepción del aldicarb (temik) y carbofurán (furalán) que son de toxicidad alta.

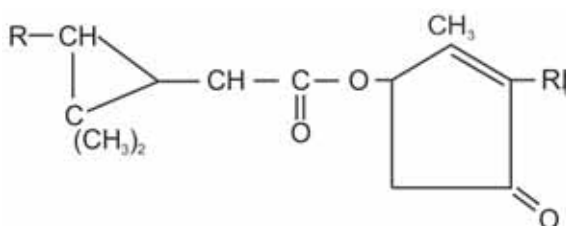
- Son inhibidores transitorios de la enzima colinesterasa, ya que la carbamilesterasa formada por la unión del carbamato y el polo esterásico de la enzima es sumamente lábil, hidrolizándose con suma rapidez y regenerándose la enzima inhibida, y por lo tanto el cuadro clínico es más leve que el presentado por los insecticidas organofosforados.

Los carbamatos más utilizados en nuestro medio son:

Aldicarb (temik)
Carbofurán (furalán)
Metomil (landrín)
Propoxur (baygón)
Carbaryl (sevin)

PIRETROIDES

Son insecticidas sintéticos similares a las piretrinas naturales, tienen como fórmula estructural:



Han reemplazado ampliamente a las piretrinas vegetales por tener gran estabilidad y ser menos volátiles, además son de mayor acción insecticida.

Tienen en común las siguientes propiedades:

- Baja toxicidad aguda.
- Poco persistentes, no acumulables.
- Sensibilizantes. En el hombre las lesiones causadas por los piretroides resultan más frecuentemente de las propiedades alergénicas de la sustancia, que de su toxicidad directa (dermatitis, asma, rinitis).

- Son neurotóxicos a dosis altas (neuropatías, convulsiones, etc.).

- Principales signos clínicos: temblores, hiperexcitabilidad, ataxia.

Las últimas investigaciones informan que estos piretroides sintéticos tienen la propiedad de isomerizarse en determinadas condiciones de almacenamiento, dando lugar a compuestos más tóxicos que el plaguicida original.

La deltametrina contiene en su molécula un radical –CN que al ingresar al organismo se convierte en tiocianato, pudiendo producir baja en la presión arterial.

NUEVOS INSECTICIDAS

Estamos asistiendo en la actualidad a la comercialización de productos nuevos como insecticidas, tales como las fenil úreas o úreas sustituidas y las nereistoxinas (ver capítulo correspondiente).

FUNGICIDAS

Sales de cobre
Compuestos organomercuriales
Ditiocarbamatos
Clorofenoles
Nitrofenoles

SALES DE COBRE

Las sales de cobre más utilizadas son el oxiclورو de cobre y el sulfato de cobre.

Producen coagulación de protoplasma celular, dando muerte a esporas de hongos.

Pueden ocasionar estornudos, náuseas, lesiones renales y hepáticas.

COMPUESTOS MERCURIALES

Este tipo de compuestos, especialmente los metilmercuriales, fueron utilizados como “curasemillas” (en 1974 fueron prohibidos en nuestro país), por atacar el sistema nervioso central en el cual producen lesiones irreversibles, tales como pérdida de la memoria, parálisis, ceguera, locura, etc. Pueden igualmente producir malformaciones congénitas.

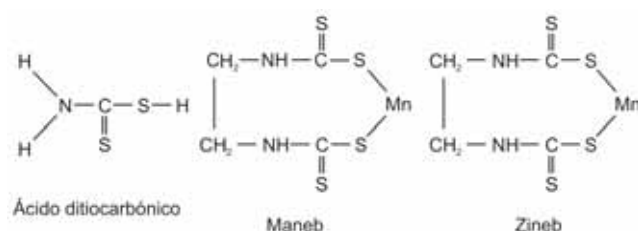
COMPUESTOS ARSENICALES

En Colombia no se usan los arsenicales inorgánicos (AsPb, AsCa) y en cuanto a los mercuriales éstos fueron prohibidos desde 1974 (ver capítulo de Legislación).

DITIOCARBAMATOS

Su actividad fungicida se conoce desde hace más de 35 años. Se utilizan contra hongos de árboles frutales, plantas ornamentales, hortícolas y el tabaco.

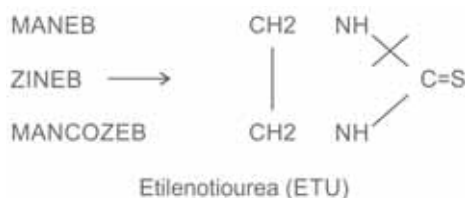
Son compuestos de baja toxicidad derivados del ácido ditiocarbámico:



Llevan generalmente en su molécula un metal, entre los de mayor uso están el maneb y el zineb, solos o mezclados con sales de cobre y con azufre.

Son compuestos hidrosolubles, no volátiles y no inhibidores de la enzima colinesterasa. En el hombre, la inhalación de estos compuestos o su contacto produce reacciones de sensibilización (dermatitis, alergias).

Las últimas investigaciones indican que el metabolismo de estas sustancias, *in vivo*, en el ambiente y durante la cocción de los alimentos, da lugar a un metabolito que es la etilenotiourea ETU, agente cancerígeno, mutagénico y teratogénico.

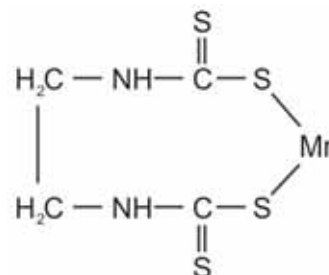


Maneb y zineb fueron prohibidos en Colombia, sólo se permite el mancozeb.

Sobre los ditiocarbamatos podemos decir que su actividad fungicida es conocida desde hace más de 50 años (Barberá 1989) pero su aplicación práctica en agricultura se inicia en 1943.

MANEB

Es un sólido cristalino amarillento, lábil al calor, poco soluble en agua y en solventes orgánicos. La humedad y el pH ácido lo atacan.



Maneb (Etilenbisditiocarbamato)

El maneb produce irritación del tracto respiratorio superior, con aparición de rinitis y tos. Igualmente produce conjuntivitis y pueden aparecer brotes en la piel. La exposición prolongada a este ditiocarbamato puede ocasionar disfunción de la tiroides y afectar igualmente el sistema hepático, el sistema renal y el sistema nervioso central. La lesión tiroidea produce agrandamiento de esta glándula con el conocido "coto" como evidencia visible.

Su acción sobre el sistema nervioso central se refleja en temblores y en pérdida de la fuerza muscular.

Se ha demostrado que el maneb también puede producir cambios en la personalidad.

Puede ser cancerígeno en humanos y se ha demostrado cáncer de pulmón en animales.

Sobre el peligro de teratogenicidad, aunque no se afirma definitivamente, al parecer se encuentran algunas evidencias, como también en el aspecto de lesionar la función testicular causando efectos deletéreos en la reproducción humana. Algunos autores admiten que la lesión reproductiva en ambos sexos puede ser reversible.

Su acción como alérgeno se evidencia con más frecuencia, como es lógico, cuando hay episodios de sensibilización previos.

Ante los casos de contacto, se recomienda revisar los síntomas anotados y el examen detallado del sistema nervioso central, el control de las funciones hepáticas y renales y de tiroides. Deben efectuarse igualmente pruebas de fertilidad.

Por considerarlo cancerígeno, debe manejarse con extrema precaución.

Todos los fungicidas etilenobisditiocarbamatos dan como metabolito la ETU.

El captan y golpet son fungicidas de amplio uso en nuestro medio, no derivados del ácido ditiocarbámico, sino que su fórmula estructural es similar a la de la talidomida; dan como metabolito la tetrahidrotalimida que es un potente teratígeno.

CLOROFENOLES Y NITROFENOLES

Se utilizan como insecticidas, molusquicidas, acaricidas, fungicidas y herbicidas.

En nuestro medio se emplea el pentaclorofenol (PCP) en el tratamiento de la madera, el dinitroortocresol

sol (DNOC), el dinitrocresol (DNC) y el dinitrofenol (DNP).

Químicamente son compuestos fenólicos sustituidos, volátiles, liposolubles, de alta toxicidad aguda.

Son tóxicos metabólicos, que producen desacople en los ciclos de fosforilación oxidativa del organismo, elevando el metabolismo basal y en consecuencia la temperatura corporal. Debido a la hipertermia se produce sudoración profusa, pudiendo confundirse esta intoxicación con la producida por insecticidas organofosforados en donde es indicada la terapia con atropina como base del tratamiento, en cambio en la intoxicación por ditiocarbamatos la atropina está contraindicada.

Las personas que trabajan con DNOC adquieren coloración amarilla en su piel, mucosas y conjuntivas y pueden sufrir cataratas como secuela.

Avicidas

Entre nosotros no es tan frecuente el uso de este tipo de plaguicidas tendiente a eliminar aves pero debemos comentar sucintamente sobre ello.

Aminopiridina:

Conocido comercialmente en algunos países (no registrado en Colombia) como: 4-AP, Avitrol 200, p-aminopiridina.

Es uno de los más potentes como avicida, en las que causa hiperexcitación, logrando ahuyentar al grupo de aves.

Toxicidad:

Está clasificado como grado III por la EPA. Se ha informado de intoxicaciones en un adulto con cantidades tan pequeñas como 60 mg.

Se ha utilizado experimentalmente en el tratamiento de la esclerosis múltiple en humanos, pero sus resultados aún no son concluyentes.

DL₅₀ para ratas: 20 a 29 mg/k y para perros 3.7 mg/k.

Su mecanismo es el de estimulante del sistema nervioso central con aumento de la transmisión colinérgica por el mecanismo de liberación de acetilcolina tanto central como periférica. (EPA- cap. 18).

Se absorbe bien por vía oral, se metaboliza en hígado y se excreta por orina casi en su totalidad (90.6%).

No se informa de efectos mutagénicos, carcinogénicos o teratogénicos hasta ahora.

Sintomatología:

El contacto ocular produce conjuntivitis e iritis. Por vía oral, su absorción es buena. Produce náuseas, vómito, sudoración, sensación de debilidad muscular y psicosis tóxica, sialorrea y convulsiones; la muerte puede sobrevenir por paro cardíaco o respiratorio.

Tratamiento:

- Descontaminación
- Impedir la absorción mediante el carbón activado en forma repetida
- Producir catarsis si la vía de entrada es la oral
- Combatir el colapso mediante líquidos y posición de Trendelenburg
- Administrar calcio 5 a 10 ml de gluconato, en suero glucosado, aunque el ionograma no muestre deficiencia del ión.

Si se presentan convulsiones administrar benzodiacepina u otros anticonvulsivantes

En caso de espasmos musculares utilizar la d-tubocurarina, pancuronium etc.

Control de ECG

HERBICIDAS

Bipiridilos

En este grupo figura un herbicida ampliamente utilizado en nuestro medio el paraquat (Gramoxone®), lleva más de 30 años siendo usado en agricultura como herbicida de contacto, no selectivo, postemergente, útil para destruir malezas de hoja pequeña (herbáceas anuales).

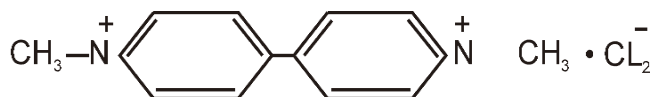
Su aplicación debe ser terrestre, la aplicación aérea está prohibida. Se utiliza además como defoliante, con el fin de facilitar algunas cosechas como las de algodón o caña de azúcar, como también para limpieza de aeropuertos, campos deportivos, parques, oleoductos, caminos y zonas industriales.

Existió una ardua polémica cuando se propuso para la erradicación de cultivos ilícitos, pero su peligrosidad hizo que se descartara totalmente.

Fue registrado en el país en la categoría toxicológica grado I, altamente tóxico, dada su toxicidad aguda para humanos, la cual se caracteriza por la producción de lesiones pulmonares fibróticas de rápida progresión en forma irreversible y su alta toxicidad crónica informada en la literatura médica mundial, con presencia de lesiones renales, hepáticas, miocárdicas y cerebrales.

Propiedades

El paraquat (1-1'-dimetil-4-4' bipiridilo dicloruro) tiene como fórmula química:



- No es volátil.
- Se utiliza la sal dicloruro por ser menos tóxica que el sulfato.
- Se descompone a 300°C pasando a bupiridina, característica muy importante, ya que cuando se fuma un

cigarrillo de marihuana contaminado con paraquat, a la temperatura (800°C) pirolisa más del 92% del paraquat existente, pasando a bupiridina (tóxico pulmonar) y 0,2% del paraquat sin transformarse pasa al pulmón (fibrosis pulmonar), así que tanto la bupiridina como el paraquat inhalados en el humo del cigarrillo de marihuana contaminada son de implicación toxicológica.

- Soluble en agua; en solución está completamente disociado, siendo solamente activo el catión.
- Es una sal de amonio cuaternario, por lo tanto es corrosivo de piel y mucosas, como de metales, como aluminio, etc.
- Estable en soluciones ácidas e inestable en soluciones alcalinas.
- No es metabolizado por los vegetales, ni por el organismo humano y animal.
- No es residual o persistente debido a que es inactivado por:

Fotodescomposición. Especialmente por los rayos solares (240-290 nm). El 92% de lo aplicado es destruido en un día solar. Los productos de degradación del paraquat son la metilamina (sustancia natural de las plantas) y la carboximetilpiridina cuya DL_{50} es de 5.000 mg/kg en ratas.

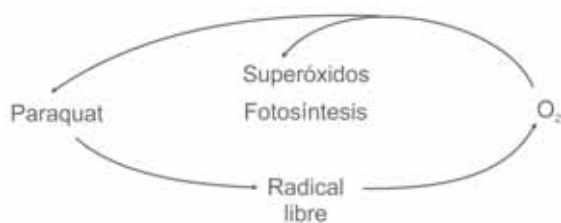
Absorción por los suelos. Es fuertemente atrapada por los suelos arcillosos, mediante procesos de intercambio iónico, los arenosos son menos efectivos; dicha absorción está limitada por la presencia de materia orgánica.

Acción de microorganismos. Al absorberse el paraquat es inactivado por microorganismos del suelo.

El paraquat se utiliza igualmente en la limpieza de lagos y represas; la muerte de plantas acuáticas y su descomposición producen una drástica reducción del oxígeno, dicha desoxigenación origina la muerte de la fauna acuática.

Probables mecanismos de acción

En las plantas



Se cree que la acción herbicida del paraquat es debida a sus propiedades de óxidorreducción cíclica, catalizada por la energía solar, dando lugar a radicales superóxidos que van a actuar en los cloroplastos, bloqueando drásticamente la fotosíntesis.

Para su acción tóxica en los humanos existen tres teorías:

1. **Peroxidación lipídica** (Doge 1971-Bus et al. 1974). Una vez absorbido el paraquat a través de la vía oral (accidental o deliberadamente) o de la vía inhalatoria (partículas menores de 5 micras ingresan fácilmente al organismo), se va acumulando preferentemente en el pulmón en donde un solo electrón de cada molécula de paraquat sufre reducción y luego en presencia del oxígeno molecular se oxida con la formación de aniones superóxidos, que van a atacar los lípidos no saturados asociados a las membranas celulares de los alvéolos pulmonares. Se presenta una reacción destructiva lipídica en cadena por peroxidación, transformando las células epiteliales normales en fibroblastos.

2. **Inhibición de la síntesis de DNA**

3. **Inhibición del surfactante pulmonar**, lecitina dipalmitol necesario para mantener la potencia del alvéolo.

De las tres teorías la más aceptada es la peroxidación lipídica.

Toxicidad

La DL_{50} se ha estimado entre 40 y 50 mg/kg, ninguna persona que ha ingerido más de seis gramos ha logrado sobrevivir.

La casa productora (Chevron Chemical Company de los EE.UU.) pone en alerta a sus consumidores: "Este producto es tóxico para la vida silvestre, no aplicable directamente al agua, bosques, etc.

Aplicado el paraquat por vía aérea sobre plantíos destruirá el follaje varias millas a la redonda.

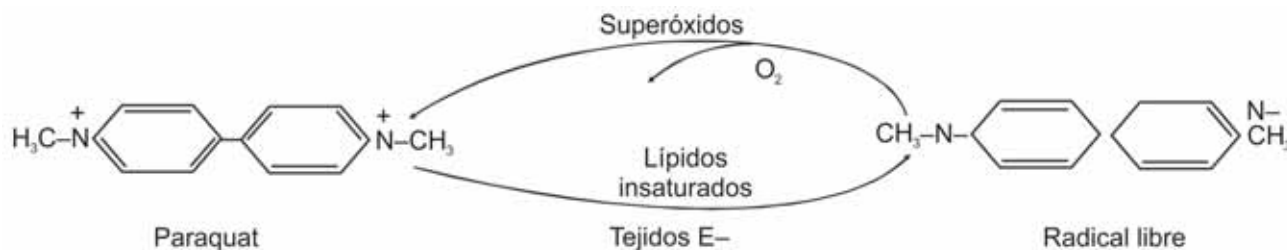
FENOXIACÉTICOS

Estos herbicidas fenoxiacéticos se denominan hormonales porque su acción es semejante a las auxinas u hormonas de crecimiento de los vegetales.

De estos herbicidas los más usados en nuestro medio son: el 2,4,D ácido, el 2,4, diclorofenoxiacético y sus sales y ésteres; el más empleado el butil éster (ésterón 47); sus propiedades toxicológicas son variables, dependiendo de la estructura química del compuesto.

El 2,4,5 T (ácido 2,4,5 triclofenoxiacético) es prohibido en nuestro país por su alta peligrosidad (1977), ya que puede contener como impureza una sustancia llamada **dioxina**, que se forma durante la síntesis del 2,4,5 T a partir del triclorofenol. La dioxina es extremadamente teratogénica, atraviesa la barrera placentaria, pudiendo acarrear mortalidad fetal y malformaciones congénitas.

EE.UU. lo usó hasta el año de 1970 como defoliante en la guerra del Vietnam y fue llamado **agente naranja** (mezcla de 2,4,D y 2,4,5 T) el cual venía envasado en canecas color naranja, de donde tomó su nombre, comprobándose en el país donde se usó sus propiedades teratogénicas, muertes prenatales o fetos con fisura palatina.



MCPA: ácido 2-metil-4-clorofenoxiacético.

Tienen en común las siguientes propiedades:

- De volatilidad variable, dependiendo del compuesto.
- Sospechosos de efectos a largo plazo: neuropatías.

Como síntomas principales de intoxicación: debilidad muscular, hipertonia y mialgias.

En casos de intoxicación crónica se ve afectada la función motora con disminución del movimiento progresivo, seguido de miotonía.

Sobre la piel y las mucosas produce irritación.

Otros herbicidas

Derivados amídicos o propiamente derivados de las anilinas, tenemos:

El **Propanil** (Stam®) es muy utilizado en cultivos de arroz como herbicida, se hidroliza en el hígado al penetrar al organismo produciéndose dicloroanilina, sustancia altamente metahemoglobinizante.

El **Amitrol**, aunque no es un herbicida derivado de las triazinas, su fórmula estructural es muy parecida; es un potente agente antitiroideo que puede desencadenar cáncer de tiroides.

RODENTICIDAS

En nuestro país se utilizan varias sales inorgánicas y orgánicas para la preparación de cebos rodenticidas y fumigantes (gases) para bodegas, depósitos y barcos.

Inorgánicos

Sulfato de talio (“zelio –el nuevo zelio es colecalciferol–, matasiete”).

Anhidrido arsenioso (AS203).

Fosfuros metálicos: fosfuro de aluminio, fosfuro de zinc.

Orgánicos

Anticoagulantes: cumarinas (warfarina). Indanodionas (pindonas, difacinona).

Rodenticidas y anticoagulantes

Cumarinas e indanodionas. Aunque sus estructuras son diferentes, los efectos son similares.

Son compuestos que actúan como anticoagulantes, inhibiendo en el hígado la formación de varios factores de coagulación, cuya formación depende de la vitamina K. Además provocan fragilidad capilar. La DL_{50} oral del cumaclor (“tomorín”) es de 900 mg/kg en una toma, mientras que la de la warfarina es de 186 mg/kg, siendo la toxicidad independiente de la cantidad de dosis única.

La muerte ocurre por paro respiratorio o por hemorragia en un órgano vital, de allí que el antídoto en este tipo de intoxicación sea la vitamina K.

Se ha informado que el uso de warfarina como rodenticida ha desarrollado el fenómeno de tolerancia en dichos animales.

Fumigantes

Cianuros: ácido cianhídrico, cianuro de calcio.

Bromuro de metilo.

Sulfato de Talio y Arsénico

Muy utilizados con fines suicidas. Ambos son tóxicos enzimáticos, ya que se combinan con los grupos sulfidrilos de las enzimas impidiendo el metabolismo celular y en especial alteran la fosforilación oxidativa celular.

En caso de intoxicación por talio el síndrome clínico que se presenta tiene dos fases: una aguda y otra tardía.

El síndrome gastrointestinal de la fase aguda (12-14 horas después) se caracteriza por vómitos, diarrea y dolor abdominal.

En la fase tardía se presenta un síndrome neurológico compuesto por paresias y atrofas musculares severas y un síndrome dermatológico que suele ratificar el diagnóstico por la alopecia característica (10-15 después de la ingesta), alopecia que es reversible y cuya recuperación se inicia a la sexta semana.

En caso de intoxicación con arsénico se presenta un cuadro de gastroenteritis aguda. La dermatitis y la quera-

tosis palmoplantar son igualmente rasgos de la intoxicación por arsénico, generalmente de la intoxicación crónica.

Estos productos fueron prohibidos en Colombia, debido a su amplio uso como elementos de suicidio y de homicidio.

Fosfuros de Aluminio y Zinc

Los fosfuros metálicos se usan como fumigantes para proteger productos almacenados del ataque de insectos, ácaros y roedores. Se presentan en el mercado en forma de pastillas o gránulos que al contacto con la humedad del aire generan fosfuro de hidrógeno (fosfamina), de olor que recuerda a los ajos y similar al carburo, sumamente venenoso para el hombre. La DL_{50} para el ser humano es de 20 mg/kg. La concentración letal en el aire es de 1.000 ppm bastando unas cuantas inspiraciones para provocar la muerte. El valor límite umbral (TLV) en el aire es de 0,3 ppm.; produce la caída de la presión arterial, disnea, edema pulmonar, miocarditis aguda, hemólisis y muerte.

En casos de intoxicación crónica hay pérdida de peso y anemia.

Fumigantes

Estos productos pueden ser líquidos con la propiedad de volatilizarse rápidamente, como el ácido cianhídrico, o gases como el bromuro de metilo. No sólo se utilizan como rodenticidas sino también como insecticidas y nematocidas.

Ácido cianhídrico (HCN) y cianuro de calcio. Los cianuros son los tóxicos de acción más rápida que se conocen. El ácido cianhídrico normalmente es un líquido que se volatiliza a temperatura de 24-28°C.

Los efectos tóxicos de estos compuestos son producidos por su combinación con el ion férrico de la enzima citocromooxidasa, que hace cesar la respiración celular, es decir, hay falta de oxígeno a nivel de los tejidos.

El tiempo de vida dependerá de la dosis y de la vía de ingreso al organismo, ya que el individuo rápidamente puede pasar del estado convulsivo al estado comatoso y muerte por falla respiratoria.

El olor del intoxicado, muy particular, a almendras amargas puede ayudar al diagnóstico de la intoxicación.

Bromuro de Metilo ($BrCH_3$). Este gas viene directamente en cilindros para ser aplicado con máscaras especiales, dada su toxicidad.

Sobre la piel y mucosas produce vesículas (gas vesicante) y aun úlceras. Al ingresar al organismo se hidroliza produciendo ion bromo (causante de la acción tóxica) y alcohol metílico. Con pequeñas dosis se presenta dificultad respiratoria y a veces convulsiones epileptiformes. El edema pulmonar y la bronconeumonía son las causas más frecuentes de muerte. Si el individuo se recupera puede

quedar con secuelas neurológicas tales como depresión, paranoias, etc., ya que afecta seriamente el SNC.

TOXICIDAD AGUDA Y EFECTOS A LARGO PLAZO DE LOS PLAGUICIDAS, DEBIDA A PRESENCIA DE METABOLITOS, IMPUREZAS E ISÓMEROS

Hasta el momento se ha averiguado que gran parte de los efectos agudos y a largo plazo (cáncer, mutaciones, efectos en la reproducción, neurotoxicidad, etc.) son ocasionados por la presencia de impurezas y metabolitos que pueden generarse durante la síntesis del plaguicida, especialmente cuando la materia prima no tiene un buen control de calidad o es de dudosa procedencia. Igualmente, la toxicidad de tipo agudo puede ser originada por los isómeros formados por la presencia de aditivos agregados a la formulación del plaguicida, a las condiciones ambientales como las altas temperaturas presentes durante su almacenamiento, transporte y aplicación.

A continuación presentamos la lista de plaguicidas extremada y altamente tóxicos que debido a su alta toxicidad está prohibida su aplicación por vía aérea y otra lista de aquellos que contienen impurezas, metabolitos e isómeros, capaces de producir cáncer, mutaciones o malformaciones.

PLAGUICIDAS EXTREMADAMENTE TÓXICOS

ACEFATO
ALACLORO
ALDICARB
AZINFOS METIL
BLASTICIDIN S
BRODIFACUOMA
BROMADIOLONA
BROMURO DE METILO+CLOROPICRINA
BUTACLORO
CARBOFURAN
CORFENVINFOS
DIFACINONA
DIMETOATO
DISULFOTON
ENDOSULFAN
ETIL-PARATION
FENTOATO
FLOROCOUMAFEN
FORATO
FOSFAMIDON
FOSFURO DE ALUMINIO
FOSFURO DE MAGNESIO
LACTOFEN
METAMIDOFOS
METIL-PARATION
METOMIL
MONOCROTOFOS
PARAQUAT
TERBUFOS

PLAGUICIDAS ALTAMENTE TÓXICOS

2,4, D (AMINA)
 2,4, D (ÉSTER)
 AZOCICLOTIN
 BIFENTRIN
 BROMOFOS ETIL
 BROMUCONAZOL
 CAPTAN
 CARBARIL
 CARBOXIN+TIRAM
 CICLOXIDIN
 CIPERMETRINA
 CLOROTALONIL
 CLOROTALONIL+AZUFRE
 CLORPIRIFOS
 DIAZINON
 DIMETOATO
 DIQUAT

EDIFENFOS
 ESTOPROP
 FENTION
 FENTOATO
 FENVALERATO
 FIPONIL
 FIPORNIL
 FLURAZOL
 FORATO
 HALOXIFO-P-METIL ÉSTER
 HIDRAZIDA MALEICA
 IMAZALIL
 ISAZOFOS
 METIOCARB
 OXIDEMETON METIL
 PIPERALINA
 SULPROFOS
 TRIAZOFOS
 TRIFLURALINA

**METABOLITOS, ISÓMEROS E IMPUREZAS CON ALTA TOXICIDAD AGUDA Y CRÓNICA PRESENTES
 EN INGREDIENTES ACTIVOS Y FORMULACIONES DE PLAGUICIDAS**

INGREDIENTE ACTIVO	METABOLITOS, ISÓMEROS, IMPUREZAS
Aclaclo (grupo de las acetanilidas)	Metabolito: anilidas, clasf. IARC=2B (posible cancerígeno humano).
Acefato (organofosforado)	Impureza: metamidofos (1-2%) neurotoxicidad retardada
Benomil (fungicida)	Metabolito: carbendazin y n-butil isocianato (cianuro) DL ₅₀ oral (rata) = 16-50 mg/k
Butaclo (grupo de las acetanilidas)	Metabolito: anilinas, impurezas: dietil anilina, dietil n-metilnilina, dietil cloro acetanilida.
Ciromazina (insecticida)	Impureza: melamina (cancerígena)
Carbendazin (fungicida)	Impureza: aminofenazina (cáncer, efectos en la reproducción (OMS). Niveles permisibles 4 ppm.
Fluometurón (herbicida del grupo de la urea)	Metabolito: trifluorometilnilina (mutágena)
Hidracida maleica (regulador fisiológico. Utilizado sólo en tabaco).	Metabolito: hidracina (cancerígena) Nivel permisible 0,4%
Mancozeb (fungicida. Grupo de los EBCD)	Metabolito e impureza: etilentiourea (ETU) cancerígena.
Malatión (organofosforado)	Isómero: isomalatión (categoría I) Nivel permisible en el producto técnico = 1,8 ppm.
Propanil (herbicida)	Impureza: tetracloroazobenceno y tetracloro-oxiazobenceno. Niveles permisibles en el ingrediente activo de TCAB =50 ppm y para TCAOB = 5 ppm (carcinógenos)
Procloraz (fungicida)	Impureza: dibenzoparadioxinas (teratógenas) Niveles permisibles= 10 ppb.
Permetrina (insecticida piretroide)	Isómero: tiene dos isómeros CIS y TRANS. El CIS es de mayor toxicidad.
Triclorfón (organofosforado)	Metabolito: diclorvos (neurotoxicidad retardada)
Trifluralina (herbicida)	Impureza: n-nitrosamina (cancerígena) Niveles permisibles en el producto técnico= 1 ppm.

BIBLIOGRAFÍA

- ALDRIDGE, W.N. The nature of de Reaction of Organophosphorus compounds and Carbamates with Esterasas. Bull WHO 44:25-30. 1971.
- BUSTAMANTE, E.: Producción y Comercialización de Plaguicidas en Colombia. Instituto Colombiano Agropecuario. Informe Técnico No. 2. 1975.
- CASARETT, L.; DOULL, J. Toxicology. MacMillan, 1975.
- DAVIES, J.E. Los Plaguicidas en el Ambiente. Bull WHO 74: 480-490, 1973.
- DAVIES, J.E.; EDMUNDSON, E.F.; CARTER, C.M. Effect of Anticonvulsant drugs on Dicophane Residues in Man. Lancet 2:7, 1975.
- EDUARDES, C.A. Persistent Pesticidas in the Environment. CHC Press. 1975.
- HAYES, W.J. Toxicology of Pesticides. William & Wilkins, 1975.
- HAYES, W.J. Pesticides Studied in Man. William & Wilkins, 1982.
- HAYES, W.J. Pesticides en relation of Public Health. Ann. Rev. of Entomology 5:379-404, 1960.
- HOLLINGWORTH, R.M. Comparative Metabolism an Selectivity of Organophosphates and Carbamates Insecticides. Bull WHO 44: 155-170, 1971.
- HALEY, T.J. Review of Toxicology of Paraquat. Clin. Tox. 14: 1-46, 1979.
- HOWARD, J.K. A Clinical survey of Paraquat Formulations Workers. British Journal of Industrial Medicine. 36: 220-223, 1979.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH OF CANCER. IARC. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man, some fumigants, the herbicides 2,4 D and 2,4,5 T, chlorinated dibenzodioxinas and misellaneous industrial chemicals. Lyon: IARC 15: 1-138, 1977.
- LANDRIGAN, P.J., et al. Paraquat and marijuana: epidemiologic risk assessment. AJP 78: 784-788, 1983.
- LOOMIS, T.A. Essentials of Toxicology. 3ª. ed. Lea/Fabiger, 1978.
- MATSUMURA, F. Toxicology of Insecticides. Ed. Plenum Press. N.Y. 165-252, 1975.
- MIDIO, A.F. Aspectos toxicológicos de Insecticidas. Facultad de Ciencias Farmacéuticas. Universidad de Sao Paulo, 1975.
- MICOLTA, M.F.: Intoxicación producida por pesticidas en individuos tratados en el Hospital del Guamo (Tolima-Colombia). Presentado al VI Congreso Colombiano de Salud Pública. Ibagué, 1978.
- MORALES, R. Carlos. Comercialización y consumo de Plaguicidas Agrícolas en Colombia durante 1992. Documento ICA Bogotá, Colombia, 1992.
- MOSES, H. Thallium poisoning. Med. J. 142:27, 1978.
- OBRIEN, R.D. Insecticidas: action and metabolism. London, Academic Press, 1967.
- PROCTOR, N.H. and CASIDA, J. Organophosphorus an Metylcarbamate Insecticide Teratogenesis. Sciences 190:580, 1975.
- REINER, E. Spontaneus reactivation of Phosphorylated and Carbamylated Cholinesterases. Bull WHO 44:109-112, 1971.
- SEABURY, H.H. Toxicity of 2,4 D for man and dog. Arch Environment Health 7202-209, 1963.
- TABERSHAW, I. And COOPER, W. Sequelas of acute Organic Phosphate poisoning. J. Occup. Med. 8:5-20, 1966.
- WIDESS, E.G. Limite on the regulation of pesticides: registration process and eforcementd. Dallas. American Public Health Association. Nov. 1983.
- DUEÑAS LAITA A., Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos. Masson, Barcelona, 1999.
- EXTOXNET: <http://ace.ace.orst.edu/info/extoxnet/ghindex.html>
- EPA: www.epa.gov/oppfead1/safety/spanish/healthcare/handbook/

Insecticidas derivados clorados

Samuel Cadavid Isaza

Desde el punto de vista químico, las sustancias que conforman el grupo de insecticidas clorados tienen el carácter de hidrocarburos, por lo que regularmente se les llama también insecticidas hidrocarburos clorados. Es importante, por lo tanto, aclarar que son hidrocarburos aromáticos, ya que se puede prestar a confusión con otro grupo de hidrocarburos clorados pero de estructura alifática, como son cloroformo, tetracloruro de carbono, tetracloroetileno, hexacloroetano, hexaclorofeno, etc. (ver capítulo correspondiente).

HISTORIA

La historia de los insecticidas clorados se remonta al año 1874, cuando Zeidler sintetizó y descubrió un producto con estructura correspondiente al diclorodifeniltriclorometano para el cual, infortunadamente no se encontró aplicación. Por el año 1924 un laboratorio suizo inició la búsqueda de productos activos contra la polilla y después de sintetizar y ensayar muchísimos productos, llegó a la conclusión, en 1939, de que el mejor era el producto descrito por Zeidler que correspondía al compuesto que hoy conocemos como DDT. Su eficacia era tal, que se patentó en 1940. Se comprobó que el producto era letal para muchos insectos, aparte de la polilla, y fue muy importante su papel durante la Segunda Guerra Mundial, salvando vidas que de otro modo se hubieran perdido por causa de enfermedades producidas por los insectos.

Los investigadores norteamericanos y británicos consiguieron durante la guerra sintetizar un segundo producto que correspondió al hexacloruro de benceno o hexaclorociclohexano conocido hoy como HCB o HCH. Se observó que los diferentes lotes de HCB producidos poseían potencia insecticida diferente y se pensó en la posibilidad de que existieran isómeros diferentes. Se dieron a la tarea de identificarlos y comprobaron que el isómero gama era el más activo como insecticida. Este

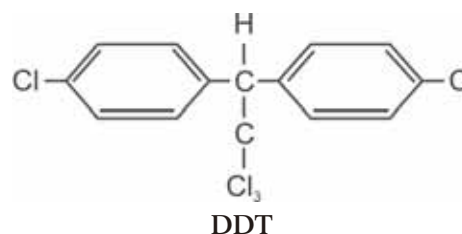
isómero gama HCB se conoce hoy como gamexano o lindano.

Finalmente por procesos de síntesis y partiendo de los productos ya mencionados, se dio origen a una gran cantidad de productos, dentro de los cuales podemos destacar los siguientes: DDD, conocido también como DDE, metoxicloro, heptacloro, aldrín, isodrin, toxafeno, dieldrin, telodrin, clordano, endosulfán, endrin, etc.

CLASIFICACION QUIMICA

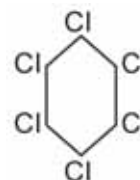
Químicamente existen diferentes estructuras que se pueden clasificar así:

1. DDT y compuestos análogos. La estructura básica es:



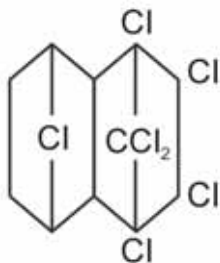
A este grupo pertenecen: DDT, DDD, clorobencilato, dicofol, metoxicloro, pertane.

2. HEXACLOROCICLOHEXANO y compuestos análogos: corresponden a la siguiente estructura:



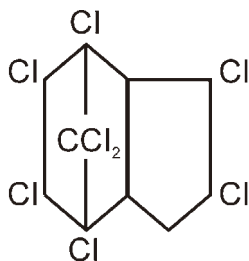
A este grupo pertenecen el HCB o HCH y el lindano o gamexano.

3. DIENOS. Su estructura fundamental es la siguiente:



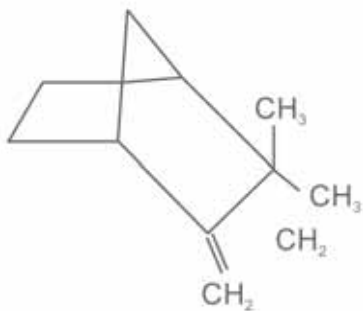
A este grupo pertenecen el aldrín, dieldrín, endrín, isodrín, telodrín.

4. INDENOS CLORADOS. Corresponden a la estructura siguiente:



A este grupo pertenecen el clordano, heptacloro, hostatox.

5. TERPENOS O CANFENOS POLICLORADOS. Obedecen a la siguiente estructura, como derivados:



En general, son mezclas de terpenos o canfenos clorados y se pueden agrupar aquí el toxafeno y el strobane.

6. OTROS CLORADOS. Finalmente hay una serie de preparados que no corresponden específicamente a ninguna de las estructuras anteriores, pero que comparten sus características químicas, son hidrocarburos aromáticos clorados y poseen las mismas propiedades fisicoquímicas que describiremos posteriormente. A este grupo pertenecen entre otros; clorbencide, clorfenson, endosulfán, paradiclorobenceno, tetradifón y tetrasul.

PROPIEDADES

Los hidrocarburos clorados tienen características especiales que se pueden resumir así:

1. **Amplio espectro.** Extenso rango de actividad: son venenos para todas las especies animales, incluyendo al hombre.

2. **Estabilidad.** Todos en mayor o menor grado pertenecen al grupo de los venenos denominados **no biodegradables**; quiere decir esto que ni en los organismos vivos ni en el medio ambiente sufren procesos de transformación que atenúen o supriman su toxicidad. Por ejemplo, cuando un campo es fumigado con DDT, se puede recuperar el compuesto activo después de 10 años. **El DDE se considera inmortal.**

3. **Movilidad.** Esta es una de las características más importantes desde el punto de vista toxicológico, si tenemos en cuenta las posibilidades de contaminación ambiental. Los insecticidas clorados se adhieren a partículas de polvo y se transportan así alrededor del mundo. Se adhieren al agua de evaporación y con ella recorren grandes distancias; más aún, codestilan con el agua.

4. **Se concentran en organismos vivos.** Los insecticidas clorados son altamente liposolubles. El agua sólo se disuelve 1.2 partes de DDT por billón. Quiere decir esto, que el resto del compuesto en el agua pasa a los organismos vivos por su gran afinidad con las grasas y hace tránsito a través de las diferentes cadenas alimenticias.

Teniendo en cuenta lo anterior, podemos mencionar algunos datos que ilustran las posibilidades de contaminación, solamente basándonos en los usos que se dan al agua: para producir una libra de arroz se requieren entre 200 y 250 galones de agua y para producir una libra de carne se requieren entre 4.000 y 6.000 galones de agua; si tenemos en cuenta las propiedades anteriores, podríamos decir que no existe ningún ser sobre la superficie terrestre que no esté contaminado con insecticidas clorados. En la actualidad los insecticidas DDT, aldrín y endrín son componentes constantes de los organismos vivos, al punto que muchos investigadores los han llamado constituyentes normales del organismo, porque se han vuelto tan constantes como el sodio o el potasio.

NE:

En 1963 se encontró que la grasa del cuerpo humano de los habitantes de Estados Unidos y Gran Bretaña contenía hasta 18.4 ppm de DDT y su producto metabólico, el DDE (1,1-dicloro-2,2-bis(p-clorofenil) etileno).

TOXICIDAD

Los insecticidas clorados son compuestos poco tóxicos según la clasificación aceptada en nuestro país, en cuanto respecta a las dosis necesarias para producir intoxicación aguda: éstas varían entre rangos demasiado amplios y las

DL₅₀ para roedores están entre 60 mg/kg y 7-8 g/kg de peso, vía oral.

En humanos se ha establecido una DL₅₀ para DDT de 400 mg/kg de peso. Por las propiedades descritas anteriormente, especialmente la alta liposolubilidad, estas dosis son relativas dependiendo de los depósitos grasos del paciente y del compuesto en cuestión. En vista de lo anterior, podríamos aseverar que la importancia toxicológica de este grupo estriba principalmente en sus acciones crónicas, sin despreciar las manifestaciones de intoxicación aguda que pasaremos a describir.

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción tóxica no está totalmente aclarado. Se ha sugerido la posibilidad de que los insecticidas clorados producen a nivel del sistema nervioso central, sobre algunos sistemas enzimáticos, un proceso de deshidrohalogenación. Las manifestaciones clínicas son entonces consecuencia de trastornos nerviosos centrales principalmente a nivel del cerebelo y la corteza motora.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es común observar al principio de la sintomatología ciertos cambios de comportamiento (medrosidad o agresividad) y una respuesta violenta a estímulos que normalmente no sobrepasan los umbrales de tolerancia. Hay una evidente intranquilidad motora y aumento en la frecuencia de los movimientos espontáneos. Luego empieza una serie de manifestaciones neuromusculares caracterizada por un ligero temblor parecido inicialmente a una reacción de temor; más tarde toma apariencia de un temblor intencional y de aparición intermitente. En la gran mayoría de los casos se va haciendo descendente la actividad neuromuscular, iniciando con blefaroespasmos, fasciculaciones de los músculos de la cara, cuello, extremidades inferiores. A medida que la acción del tóxico se hace más intensa, el paciente se agita con más frecuencia y empieza a perder la coordinación.

Estos síntomas progresan y dan lugar a convulsiones que son tónicoclónicas con posiciones de opistófonos, nistagmus, rechinar de dientes y quejidos. Finalmente, el paciente entra en coma y permanece así varias horas antes de morir. Algunos pacientes mueren durante un acceso convulsivo por disnea y paro respiratorio, especialmente en accesos prolongados; en estos casos se presenta cianosis evidente, especialmente en niños.

En algunos casos el comienzo de los síntomas puede ser explosivo y el paciente llega de una vez a la fase de convulsiones. Todos estos signos resultan reforzados por estímulos externos e inicialmente sólo se presentan ante ellos.

En la mayoría de los casos el paciente presenta sialorrea intensa y movimientos de masticación, por lo cual es frecuente ver pacientes con la cara invadida por espuma.

Con algunos productos se puede presentar alteración entre las fases convulsivas con períodos de depresión.

Con los derivados del HBC o HCH se presenta un aumento de la temperatura corporal hasta límites incompatibles con la vida (44-45°C) debido naturalmente a la actividad muscular, pero posiblemente también a interferencia con los centros termorreguladores.

La gravedad de los síntomas especialmente neuromusculares no es un índice de la posibilidad de supervivencia del paciente, pues algunos mueren tras una sola crisis convulsiva, mientras que otros sobreviven a numerosos ataques aparentemente más graves. Hay que considerar que toda la sintomatología descrita puede estar agravada y deformada por acciones del solvente que generalmente es un hidrocarburo derivado del petróleo, con propiedades depresoras del sistema nervioso central e irritantes del parénquima pulmonar y las mucosas digestivas, agregando entonces una sintomatología gastrointestinal y respiratoria.

Dependiendo de cuál sea la vía de entrada del tóxico al organismo, se podrán agregar fenómenos específicos como vómitos, diarrea, edema pulmonar, tos, erupciones cutáneas, etc.

Nos merece especial mención este producto, dado que Colombia es un país de alta producción de café suave, y que el ataque de plagas como la broca del café han minado las cosechas, uno de los productos más ampliamente usados para combatirla es el endosulfán, presentándose casos múltiples de intoxicaciones como el ocurrido en el municipio de Balboa (departamento de Risaralda, al occidente colombiano, en el llamado Eje Cafetero) con varias decenas de pacientes y algunas muertes. Debemos ser honestos en la apreciación de estos casos y anotar que además del endosulfán nuestros agricultores concomitantemente utilizan fosforados orgánicos, lo cual es un agravante importante para el suceso.

Habíamos anotado que los clorados en general han sido prohibidos en Colombia, se ha llegado a discusiones sobre su constitución química. Nosotros estamos de acuerdo con la clasificación de Hayes (1982) como un clorado perteneciente al grupo de los ciclodienos.

W. Finkenbrink en 1956 lo describe ampliamente como buen insecticida y en el mismo año la casa alemana Hoechst obtiene su licencia de venta. Es introducido a los Estados Unidos en 1960.

PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS

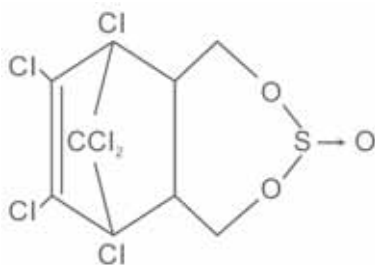
Es una mezcla de dos esteroisómeros: el a endosulfán y el b endosulfán siendo mezcla en un 90-95%, es estable a la luz solar y se hidroliza lentamente en el agua y en medio ácido.

Es un sólido cristalino de color café, con olor a terpeno.

ESTRUCTURA QUIMICA

Corresponde al $C_9H_6Cl_6O_6S$

con la estructura química siguiente:



Corresponde a la fórmula química 6,7,8,9,10,10-hexacloro-1,5,5 a, 6, 9, 9 a, -hexahidro-6,9-metano-2,4-3-benzodioxina-thieptin-3-óxido.

El endosulfán fue desarrollado por Maier-Bode en 1968.

TOXICIDAD

La WHO en 1984 lo clasificó como moderadamente tóxico y afirmó que había sido negativo para tests cortos en cuanto a actividad genética. Igualmente no encontró actividad carcinogénica (Environmental Health Criteria 40 -1984).

Puede ser como cualquiera de los hidrocarburos clorados absorbido por ingestión, inhalación o por la vía dérmica. Además de esta propiedad, de la de poseer seis grupos clorados, tiene también la propiedad de ser de amplio espectro y de tener como los demás acción marcada sobre el sistema nervioso central. Estas razones son las que nos acompañan para que médicamente lo incluyamos dentro del grupo de los hidrocarburos clorados.

SINTOMATOLOGÍA

La sintomatología que presentan los pacientes cuando están intoxicados con este compuesto es otra razón más en la clasificación. Veamos sus efectos:

Los pacientes pueden presentar fenómenos como el mareo, náuseas, dolor abdominal, diarrea, vómitos, nerviosismo o "medrosidad" y aumento de su irritabilidad con respuestas inadecuadas a los estímulos. Si la intoxicación progresa se presentarán marcados temblores musculares, convulsiones, debilidad en los músculos respiratorios lo cual produce la lógica dificultad respiratoria acompañada

de cianosis. Algunos autores llegan a informar muerte en humanos, con sólo "unas pocas gotas".

DL₅₀ en animales:

Ratas machos 43 mg/k vía oral y por vía dérmica: 130 mg/k

Ratas hembras 18 mg/k vo y 78 mg/k vía dérmica.

Los trabajos realizados por Dikshith y colaboradores (1988) mostraron en ratas signos de toxicidad a los 30 días tales como hiperexcitabilidad, temor, disnea y salivación y algunos animales murieron. Los signos de toxicidad subsistieron después de una semana. Presentaron disminución de GOT y GPT, las fosfatasa alcalinas aumentaron en suero y se encontraron importantes niveles de endosulfán en los tejidos grasos.

Tratamiento

El tratamiento será el que hemos indicado en el capítulo general de hidrocarburos clorados, no existiendo tampoco ningún antídoto específico para el tratamiento de la intoxicación.

ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LOS CLORADOS

Las lesiones producidas por los insecticidas organoclorados son inespecíficas. La mayoría de los órganos aparecen sin alteraciones macroscópicas específicas. Es frecuente observar pequeñas hemorragias diseminadas por todo el organismo, con preferencia en el corazón. El pericardio puede mostrar hemorragias petequiales, que frecuentemente se localizan en las proximidades de los grandes vasos coronarios. Pueden encontrarse hemorragias del endocardio y el músculo cardíaco generalmente se aprecia de color claro.

Los pulmones están congestionados, a veces hemorrágicos (generalmente por el solvente) y en los bronquiolos se encuentra un exudado sanguinolento.

Si el envenenamiento es por vía oral, puede haber ligera gastroenteritis.

El cerebro y la médula espinal regularmente están muy congestionados y edematosos con aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo.

Pueden aparecer lesiones histológicas de hígado y riñones; cuando hay aumento de la temperatura, la mayoría de las vísceras presenta una tumefacción turbia con blanqueamiento y aspecto de carne cocida. En la intoxicación con DDD se presentan importantes alteraciones histopatológicas de la corteza suprarrenal.

TRATAMIENTO

No existe para su tratamiento un antídoto específico. A pesar de esto, es posible tratar con éxito un gran número de pacientes intoxicados por insecticidas clorados.

Las primeras medidas estarán orientadas a la descontaminación del paciente, mediante el lavado gástrico con solución salina y la administración de catártico salino si el tóxico ha sido ingerido (nunca administrar grasas o leche porque se aumenta la rata de absorción). Baño profuso con agua y jabón con el fin de descontaminar piel, bien por contacto directo en casos de vía dérmica, como también en los casos de ingestión por la posibilidad de que existan restos que contengan el tóxico, por ejemplo; vómito, secreciones, etc. La provocación del vómito debe ser precedida de la apreciación del estado de conciencia, respuesta a reflejos aumentados o disminuidos y del conocimiento del riesgo que se corre ante la presencia de abundante cantidad de solventes hidrocarburos, especialmente el petróleo, caso en el cual el riesgo de problemas pulmonares se incrementa. La oxigenoterapia se debe hacer si el paciente tiene disminuida su actividad respiratoria.

La conducta más fructífera ha sido el empleo de narcóticos o anestésicos. En ciertas oportunidades se hace necesario llevar al paciente incluso hasta un estado de anestesia general para que desaparezcan los accesos convulsivos; esto lógicamente debe evitarse siempre que sea posible.

Cuando se presente aumento de la temperatura, ésta se debe tratar de controlar teniendo en cuenta que sólo se logra mediante métodos físicos. Algunos autores recomiendan la administración de sales de calcio como anti-convulsivantes, pero parece que la respuesta es irregular.

Como recomendación general, se debe advertir que el manejo del paciente debe ser cuidadoso y suave, porque al igual que en los casos de estimulantes del sistema nervioso central como la estricnina, las crisis convulsivas pueden verse agravadas por estímulos externos.

Es fundamental la vigilancia de la actividad pulmonar, pues ésta puede verse complicada por acción de los solventes.

ANÁLISIS DE LABORATORIO

“Las técnicas de análisis empleadas actualmente para medir concentraciones de insecticidas organoclorados en los

tejidos humanos comprenden las siguientes operaciones: extracción, purificación, cromatografía en gas y líquido, y determinación cuantitativa.

En los últimos años se han introducido pocos progresos en las técnicas de purificación. Como el detector de captura de electrones normalmente utilizado no es específico para productos organoclorados, la validez de las concentraciones indicadas dependerá de la eficacia de la separación efectuada por cromatografía en gas y líquido.

A medida que se han ido reconociendo las deficiencias en los dispositivos de cromatografía gaseosa y de los sistemas de detección empleados en los últimos años, ha sido necesario buscar diferentes técnicas de confirmación cualitativas y cuantitativas. La mejor de ellas parece ser la combinación de la cromatografía gaseosa con la espectrofotometría de masas pues permite una identificación positiva de los compuestos y su determinación cuantitativa en concentraciones extremadamente bajas”. (Informe Técnico No. 513, OMS p. 55, 1973).

INTOXICACIÓN CRÓNICA

Lo que podríamos llamar intoxicación crónica sería el caso del paciente contaminado a través del tiempo. A nuestro juicio, dada la relativamente baja toxicidad aguda de estos compuestos y su alta persistencia, el problema fundamental está en su acumulación en los organismos vivos, lo cual ocasiona la verdadera intoxicación crónica, apareciendo los síntomas a distancia del contacto.

Los efectos de los insecticidas a largo plazo están poco estudiados y menos documentados. Hay algunas evidencias de que estos compuestos producen lesiones carcinogénicas, especialmente a nivel hepático y actualmente se asocian con trastornos de tipo mutagénico, especialmente en el ganado bovino, en el cual se ha comprobado un aumento significativo de la incidencia de Free-Martin (productos gestacionales gemelares en vacunos), en zonas donde el paludismo es endémico y se aplican grandes cantidades de insecticidas clorados.

BIBLIOGRAFÍA

- CASARETT and DOULL'S, Toxicology. MacMillan. New York. 3ª ed. 1986.
- GOODMAN, A. and GILMAN, A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. MacMillan. New York. 6ª ed. 1980.
- BOWMAN and RAND. Farmacología. Bases Químicas y Patológicas. Ed. Interamericana. 2ª ed. 1984.
- MEYER, J. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Iowa State University Pres. 3ª ed. 1965.
- BROOK, G.T. Chlorinated Insecticides. RCR pres. Cleveland, 1974.
- OMS INFORME TÉCNICO No. 513, p. 55, 1973.
- GUIDE DE TRAITEMENT DES INTOXICATIONS Centre de Toxicologie du Québec, 1987.
- DIKSHITH TS, RAIZADA RB, et al. Effect of Repeated Dermal Application of Endosulfan to Rats. Vet and Hum Toxicology 30 (3) June 1988.
- HAYES, W. Pesticides Studied in Man. Ed. W & W Baltimore, 1982.
- GARCIA-REPETTO, R, et al. Presencia de plaguicidas organoclorados en los tejidos de tres especies de aves rapaces en el sur de España. Rev. Toxicología. 12(2-3) 1995, 103-105.
- DELGADO COBOS, P.; COHEN, GÓMEZ, E. Exposición dérmica y respiratoria a endosulfán en invernaderos de flores. Rev. Toxicología. 12 (2-3) 1995, 76-80.
- SÁNCHEZ-FORTÚN, R.S.; BARAHONA, G. MV. Toxicidad de cuatro insecticidas organoclorados sobre larvas de *Artemia salina* a diferentes edades. Rev. Toxicología, 12 (2-3), 1995, 114-119.
- FAO/WHO, Endosulfan in: 1965 Evaluations of some pesticide residues in food, Rome, 1965.
- FAO/WHO, Endosulfan in: Evaluations of some pesticides residues in Food. Rome.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION Environmental Health Criteria 40 Geneva, 1984.
- MOR FIRDEVIS, OZMEN O. Acute Endosulfan Poisoning in Cattle. Vet. Human Toxicol 45 (6) December 2003.
- OKTAY C. et al. Unintentional Toxicity Due to Endosulfan Vet Human Toxicol 45 (6) December 2003.
- BOLUDA FJ., NOGUE S. et al Intoxicación por administración parenteral de insecticidas organo Clorados e hidrocarburos aromáticos. Rev Toxicología: 20 (1) 46-48. 2003.
- GALLI C. Ambiente y desarrollo sostenible: dsostenible.com.ar/tecnologias/degrad-bacteriana. 27/04/2004.

Inhibidores de colinesterasas

Darío Córdoba Palacio
Samuel Cadavid Isaza
José Ignacio Ramos Jaramillo

FOSFORADOS ORGÁNICOS

HISTORIA

Arbusow sintetizó el primer fosfato y fosfonato en 1906. Balareff preparó el primer éster del ácido fosfórico en 1914. Gerhar Schrader y colaboradores realizaron estudios sobre este tema en Alemania, encontrando en sus investigaciones el aspecto quizás más importante en la aplicación de estos productos: la acción insecticida “sistémica”, ejercida también en animales y en vegetales. Logró, este grupo de investigadores al mando de Schrader la síntesis desde otros compuestos fosforados orgánicos y aclaró que la acción sistémica está determinada en sus variantes por las propiedades de cada compuesto en particular.

Poco después de la Segunda Guerra Mundial, se publicaron estos descubrimientos en el Informe 714 del Subcomité de Inteligencia Británica.

El primer compuesto producido en forma industrial fue el bladán o TEPP (tetraetilpirofosfato) que fue usado por primera vez como insecticida en Alemania. En la actualidad el uso de estos productos es estimado en varios miles de toneladas.

Las estadísticas del ICA (Instituto Colombiano Agropecuario) para 1998 indican que se vendieron en Colombia 13'942.642 kilos y 25'837.574 litros de plaguicidas, lo que significa aproximadamente 40 millones de kilos/litros de producto formulado.

IMPORTANCIA

Para nosotros este tema presenta facetas de importancia en diferentes aspectos:

– Históricamente los inhibidores de colinesterasa ocasionaron una gran tragedia en la población de Chiquinquirá con crecido número de muertes y

varios centenares de intoxicados, el luctuoso 25 de noviembre de 1967, en momentos en los cuales la preparación académica del médico en aspectos de toxicología era escasa.

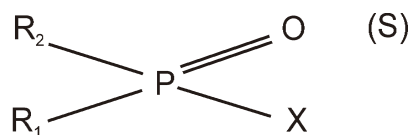
– Esta lamentable tragedia, grave para la época, llevó a la reflexión de las autoridades gubernamentales, de salud y universitarias y en consecuencia a la conclusión de que era imprescindible profundizar en la docencia de toxicología en la formación del profesional del área de la salud, del médico, de la enfermera, y en general de todo aquel profesional que en el desempeño de sus labores deba entrar en contacto con elementos tóxicos.

– Estos insecticidas son de gran importancia en el uso agrícola y hasta el momento son capaces de combatir plagas que otros, ya existentes, no lo han podido lograr, permitiendo entonces predecir que su persistencia en el mercado mundial durará por tiempo indefinido, hasta lograr otras sustancias químicas que garanticen el exterminio de determinadas plagas.

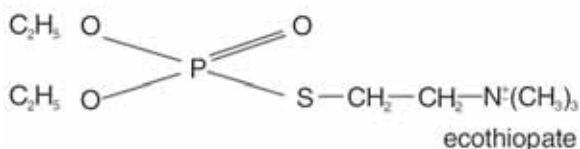
– Pero para nosotros quizás el aspecto más importante, es el que se presenta en el área asistencial, cuando se piensa en la gravedad, alta mortalidad y escaso tiempo de que se dispone para salvar la vida de quien ha sufrido intoxicación con estas sustancias.

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

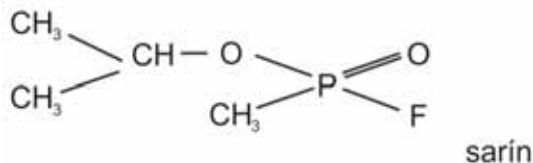
Son ésteres del ácido fosfórico, cuyo núcleo químico es:



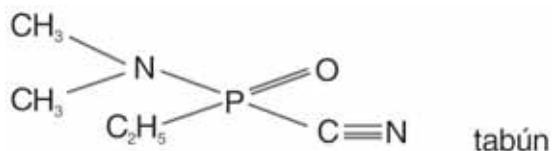
El grupo I: X = contiene nitrógeno cuaternario sustituido:



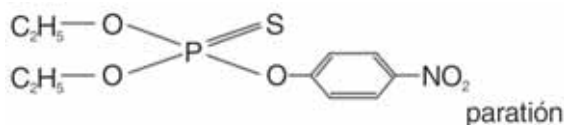
El grupo II: X = flúor



El grupo III: X = CN, OCN, SCN o halógenos distintos de flúor.



Grupo IV: X = alkyl, alkoxi, etc.



Algunos de ellos han sido utilizados en el tratamiento del glaucoma; otros, como los del grupo II, por su volatilidad, han permitido su uso como gases de guerra, lo que les ha valido el calificativo de “gas nervioso” por las características de sus efectos tóxicos.

Los del grupo III, forman el gran número de pesticidas y son generalmente menos tóxicos que los del grupo I.

Los del grupo IV son de amplia gama y dentro de este grupo se encuentran otros productos que no son utilizados como plaguicidas sino como desnaturalizantes, tales como el triortocresilfosfato (TOCP) y como aditivos de gasolinas y lubricantes.

Nelson y Crawford (1972) los calificaron de “extremadamente sensibles a los cambios de pH”. Su máxima hidrólisis se efectúa en un pH entre 7 y 8 y ella es incrementada en unas 10 veces por cada unidad de pH hacia la alcalinidad.

Poseen un olor descrito como “aliáceo”, comparable al de la cebolla o el ajo.

Son poco solubles en agua y para su preparación se emplean solventes orgánicos, los cuales bien pueden complicar la situación en caso de intoxicación. En el agua se emulsionan cambiando su color ámbar característico, por un aspecto blanquecino lechoso.

Son sustancias que resisten bien el medio seco, pero se hidrolizan fácilmente en medio húmedo.

Son biodegradables, es decir, carecen del efecto de contaminar a largo plazo, lo que es una gran cualidad frente a los insecticidas hidrocarburos clorados que como ya se dijo, son indestructibles y causa de intensa contaminación en todo el globo terrestre (ver capítulo de hidrocarburos clorados).

VÍAS DE CONTAMINACIÓN

Los fosforados orgánicos se absorben por todas las vías: oral, dérmica, conjuntival, parenteral, rectal e inhalatoria.

Entre nosotros, el adulto recurre con mayor frecuencia a la vía oral en los casos de suicidio, y en pocos casos recurren a la vía parenteral. En la población infantil, el accidente ocurre con más frecuencia por la vía oral y en algunos casos por vía dérmica.

La vía aérea tiene la característica de poseer una gran rapidez de acción, cuando el tóxico es llevado con suficiente presión y dispersión hasta el alvéolo pulmonar, ocasionando frecuentemente accidentes fatales en pocos minutos.

La vía dérmica y conjuntival son la puerta de entrada en los casos de fumigadores tanto profesionales como el fumigador hogareño; es importante llamar la atención sobre el hecho de que cualquier erosión, laceración o solución de continuidad que exista en la piel, hace que la absorción se aumente (Fotos 5-6). Presentamos fotografías de casos quizás “exóticos” de intento de suicidio o de autoagresión mediante inyección de sustancias inhibitoras de colinesterasas, en este caso carbamatos con sintomatología grave, que ha puesto en peligro la supervivencia y con lesiones severas en tejidos.

DOSIS TÓXICAS Y LETALES

Tanto las dosis tóxicas como las letales están sujetas a variantes tales como el grado de toxicidad propio de la sustancia, la especie (los insectos son más sensibles que los mamíferos), estados biológicos y patológicos; entre los primeros podemos citar como ejemplo, los estados biológicos de la mujer como el período menstrual y el embarazo, en los cuales los niveles de colinesterasas descienden y por lo tanto el peligro en la exposición es mayor, la edad, el sexo, niveles previos de actividad de colinesterasas al momento de la intoxicación, modificados, como ya dijimos, por fenómenos biológicos o patológicos como enfermedades, infecciones bacterianas o virales, entre las cuales destacamos la infección por bacilo tetánico, pues en ella bajan tanto o más los niveles de colinesterasas como en la intoxicación por inhibidores de las mismas (ello ofrece dificultad de elaboración de diagnóstico diferencial, dada

la relativa frecuencia que el agricultor tiene de contacto con el bacilo y con los tóxicos y la similitud que puede existir entre los dos cuadros clínicos).

Se ha calculado que **la absorción de 0,1 a 0,3 mg/kg** de un fosforado orgánico catalogado como tóxico grado I o extremadamente tóxico, **es capaz de producir la muerte.**

COLINESTERASAS

Siendo que el efecto de los inhibidores de colinesterasas –Organofosforados y Carbamatos– se centra en estas enzimas, nos parece oportuno hacer algunas anotaciones sobre ellas:

Recurrimos a Repetto en su Toxicología Avanzada quien nos dice : *“La primera sugerencia sobre la existencia de un factor capaz de hidrolizar la acetilcolina fue realizada por Dale en 1914; su implicación en la función nerviosa se debe a Loewis y Navratil (1921).*

Variaciones en la actividad de las colinesterasas

Se ha encontrado que éstas pueden variar en una persona en intervalos de tiempo y existen también variaciones según el sexo; las colinesterasas eritrocíticas y las plasmáticas varían independientemente, aun en ausencia de inhibitorios exógenos.

Las colinesterasas plasmáticas disminuyen en los períodos menstruales, en hepatitis, desnutrición, enfermedades crónicas debilitantes, en las deficiencias de tiamina y de proteínas. No parecen existir variaciones en los casos de ictericias obstructivas no complicadas, en miastenia gravis, hipertiroidismo, asma, hipertensión arterial, epilepsia, diabetes mellitus.

En los casos de infección tetánica, las cifras bajan tanto o más que en las intoxicaciones por inhibidores. En la intoxicación por herbicidas del grupo de los bipiridilos, la actividad de las colinesterasas puede descender un poco, al igual que con el uso de promazina y clorpromazinas.

En el infarto del miocardio caen abruptamente las plasmáticas para recuperarse prontamente cuando el paciente sobrevive.

Kaufman en 1954 encontró que las colinesterasas eritrocíticas presentan descenso después de las comidas.

Los casos en los cuales se aumentan las cifras parecen ser pocos: se informa de aumento en el síndrome nefrótico.

Cifras normales de actividad de colinesterasas

Los estudios realizados por Michel y Rider en sangre de personas no contaminadas con inhibidores de colinesterasas, dieron por resultado las siguientes cifras:

CIFRAS EN “Δ” DE pH POR HORA

		Hombres	Mujeres
Glóbulos rojos:	media	0,766	0,750
	desv. St.	0,081	0,082
Plasma:	media	0,953	0,871
	desv. St.	0,187	0,187

Como carecíamos de datos sobre los niveles de actividad de colinesterasas en nuestro medio (ciudad de Medellín, 1.535 metros sobre el nivel del mar), hicimos un estudio (antes de 12 horas) en sangre recientemente donada al Banco de Sangre del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, teniendo en cuenta que son donadores sanos, adultos y prácticamente exentos de contacto con sustancias inhibitoras de actividad de colinesterasas, por residir en nuestro medio ciudadano, realizamos el estudio en 186 casos, medición de actividad de colinesterasas por los métodos de Michel para colinesterasas en eritrocitos (GR), actividad de colinesterasas en plasma (PL) y una prueba cinética para pseudocolinesterasas por el método de Merck (PS) y los resultados obtenidos son los siguientes:

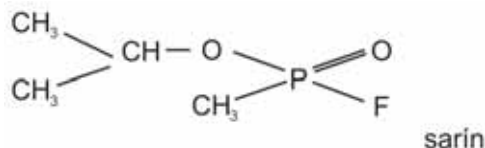
Medidas estadísticas según métodos de Michel y Merck en adultos sanos no contaminados Residentes a 1.535 m sobre el nivel del mar

Actividad de colinesterasas (N = 186)			
PARÁ-METROS	GR D pH/hr	PL D pH/hr	PS U/ml
Rango	0,133 – 1.219	0,217 – 1.465	0,76 – 9,46
X (Sx)	0,835 – 0,221	0,965 – 0,223	5,29 – 1.694
me=(50%)	0,890	0,99	5,28
mo	0,929	pluri	5,41
Q1 = (25%)	0,693	0,869	4,13
Q3=(75%)	1,00	1,099	6,31
CV	26,4%	23,1%	32,0%

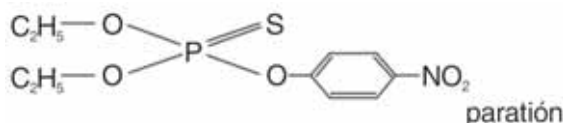
GASES NEUROTÓXICOS – GASES DE GUERRA

A raíz del atentado ocurrido en Japón (Tokio) el día 20 de marzo de 1995 y en el cual se puso en peligro la vida de miles de personas, con más de 5.500 intoxicados y cerca de una decena de muertes, nos parece oportuno hacer especial mención de los “gases de guerra o gases neurotóxicos”. Durante la Segunda Guerra Mundial los nazis incrementaron los estudios hechos por Gerhad Schrader y Kukenthal en 1937 con compuestos como el somán, sarín y tabún.

El sarín, que al parecer fue el neurotóxico utilizado en tan irracional atentado, está clasificado como un fosforado orgánico del grupo II con flúor en su molécula y su fórmula



El tabún tiene la siguiente estructura química:



reemplaza el flúor del sarín, por el radical CN.

Tienen un especial efecto neurotóxico y en general han sido utilizados con propósitos bélicos.

Síndrome de Guerra del Golfo. (GWS-SGG), nuevo síndrome descrito después de la Guerra del Golfo Pérsico por el uso concomitante de piridostigmina como preventivo contra los gases de guerra y el DEET y la permetrina como insecticida con aparición de mielopatías.

VARIACIÓN EN LA INHIBICIÓN ENZIMÁTICA SEGÚN LOS COMPUESTOS

Estudios de varios autores muestran que existe diferencia en cuanto a la inhibición de la actividad de las colinesterasas plasmáticas y eritrocíticas según la naturaleza del compuesto inhibidor: así por ejemplo, inhiben más las colinesterasas eritrocíticas compuestos como el parathión, diclorvós, dimefox, metilparathión, schradán, malathión y en cambio, inhiben las plasmáticas con mayor intensidad, el diazinón, mipafox y bromofox.

Nota: No obstante que lo clásico hasta ahora es la inhibición de colinesterasas, nosotros hemos venido observando que no existe una relación constante entre los niveles de éstas y el estado clínico del paciente. Nos cuestionamos si no existen otros mecanismos tóxicos, hasta ahora no descritos, para estos tóxicos.

METABOLISMO

Los fosforados orgánicos como tales se metabolizan mediante distintos procesos químicos, que en oportunidades aumentan la actividad tóxica del compuesto, como es el caso del parathión, el cual sufre *in vivo* oxidación

con formación de un compuesto; el paraoxón, con más poder tóxico que el parathión mismo. Llamamos la atención sobre este proceso que nos servirá para plantear algunas hipótesis posteriores, pues para su realización *in vivo* es necesaria la acción microsomal la cual se realiza con la ayuda del NADPH₂ y el oxígeno, produciéndose la oxidación del azufre. Otros inhibidores de colinesterasas tales como los carbamatos no requieren activación metabólica.

Los fosforados orgánicos tienen como catalizador del proceso de fosforilación de la enzima colinesterasa al imidazol de la histidina.

Estos compuestos poseen características débilmente ácidas que les permiten ser transportados al sitio de acción y a la vez producir la fosforilación enzimática.

En los casos de fosforados orgánicos que poseen en su estructura grupos paranitrofenilos, es posible encontrar en la orina de los pacientes metabolitos como el paranitrofenol; pero en aquellos casos de intoxicación con otros fosforados orgánicos que carezcan de estos grupos, el resultado es negativo; igual ocurre con otros inhibidores de colinesterasas como son los carbamatos.

CLASIFICACIÓN SEGÚN LA TOXICIDAD

La clasificación del poder tóxico de una sustancia puede variar de un país a otro. Algunos prefieren clasificar con letras (A,B,C,) otros por grados (I, II, III, IV); aquí esbozamos la siguiente:

CATEGORÍA I. 5 mg/k o menor. Aquéllos que tienen una DL⁵⁰ oral, aguda para ratas, <de 5 mg/kg. Ejemplos: TEPP, parathión, metilparathión, fosdrín, etc.

CATEGORÍA II. 5-50 mg/k. Con DL₅₀ oral, aguda, para ratas de 5 a 50 mg/kg. Ejemplos: DDVP, diazinón, etc.

CATEGORÍA III. 50 a 500 mg/k. Con DL₅₀ oral, aguda, para ratas, de 50 a 500 mg/kg o más .

CATEGORÍA IV. mayor de 500 mg/k.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los fosforados orgánicos son inhibidores de las colinesterasas y de otras enzimas tales como fosfatasa ácida, lipasa, tripsina, quimotripsina, dehidrogenasa, etc., que poco van a interferir el proceso agudo del paciente.

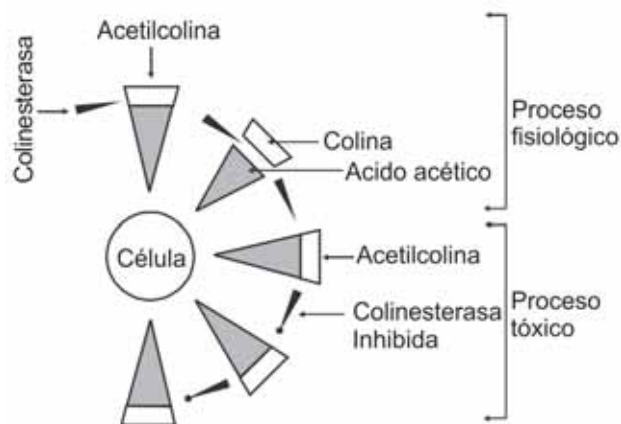
La principal acción la encontramos entonces en la inhibición de la acetilcolinesterasa, o colinesterasa verdadera o eritrocítica, y en la inhibición de la colinesterasa plasmática, pseudocolinesterasa o butirilcolinesterasa.

La fosforilación enzimática es una unión muy estable, tanto que se le ha catalogado como “irreversible” y por tanto la prevención de la fosforilación enzimática, es una de las medidas importantes en el enfoque terapéutico, ya que de establecerse ésta, su recuperación es difícil y el intoxicado debe fabricar nuevas colinesterasas para restablecer su salud. Este fenómeno en el caso de los carbamatos (carbamilación enzimática) es diferente ya que la carbamilación es una unión débil y fugaz, lo que lleva a variaciones en el tratamiento de los intoxicados (ver carbamatos).

Aunque decimos que en general la fosforilación es “irreversible”, algunas veces puede ocurrir el proceso de detoxicación biológica: el fosforado sufre hidrólisis y deja libre la enzima. Cuando se utilizan antidotos como las oximas, el fosforado forma un compuesto con ellas y deja libre la enzima (acción reactivadora).



El tóxico se une a la colinesterasa en el sitio esterático



Históricamente, es bueno recordar que fue H.H. Dale, quien desde 1914 postuló la presencia de una esterase en la sangre.

Desde el punto de vista terapéutico, desde 1980 los inhibidores empiezan a ser investigados en los pacientes que sufren Enfermedad de Alzheimer, con la hipótesis de que su mecanismo inhibitorio de la colinesterasa, permite un aumento de acetilcolina al impedir la hidrólisis de ésta, lo cual da como resultado el aumento del neurotransmisor acetilcolina en la sinapsis, esto se encuentra en estudio y aunque los resultados han sido efectivos aún está por comprobar su efectividad en los pacientes con Enfermedad de Alzheimer.

SINTOMATOLOGÍA

Los fosforados orgánicos inhiben las colinesterasas y producen un acúmulo de acetilcolina que inicialmente estimula y luego paraliza la transmisión colinérgica de la sinapsis. Clásicamente se han dividido los signos y síntomas en tres grandes síndromes:

SÍNDROME MUSCARÍNICO
SÍNDROME NEUROLÓGICO
SÍNDROME NICOTÍNICO
SÍNDROME INTERMEDIO

Síndrome muscarínico. Es tal vez el más llamativo en el cuadro de la intoxicación grave y sus principales componentes podemos esquematizarlos así:

Visión borrosa	Miosis puntiforme y paralítica
Sialorrea	Lagrimo
Broncorrea	Diaforesis
Disnea	Broncoespasmo
Vómito	Dolor cólico
Diarrea	Tenesmo
Emisión de orina	Fallo respiratorio

Síndrome neurológico. Si bien su importancia es grande en la intoxicación aguda, es conveniente llamar la atención sobre su incidencia en la ocurrencia de accidentes en los casos de intoxicación moderada o leve, pues dentro de las alteraciones que se presentan, encontramos la ansiedad, cambios de comportamiento, retardo de la respuesta a estímulos, ataxia, etc., que en personas con responsabilidad de manejo como pilotos, conductores, etc., pueden ser causantes de lamentables accidentes.

Los signos más importantes de este síndrome son:

Ansiedad	Ataxia
Confusión mental	Retardo en la respuesta a estímulos
Convulsiones	Colapso
Coma	Depresión de centros cardiorrespiratorios

Síndrome nicotínico. Los signos que lo componen son:

Midriasis	Calambres
Mialgias	Fasciculaciones musculares
Hipertensión arterial	

La **visión borrosa** es un fenómeno apreciable en la persona con inhibición paulatina de las colinesterasas, ocasionada por contactos frecuentes con el tóxico, como es de ocurrencia en fumigadores y personal encargado del manejo de estos compuestos y está a menudo acompañada de cefalea y mareo. Estos signos los encontramos

relatados con frecuencia en el personal que se encuentra bajo vigilancia preventiva.

La **miosis puntiforme y paralítica** es un signo considerado como característico de la intoxicación por inhibidores de colinesterasas, es de carácter paralítico, a veces no reactivo a la acción atropínica e incluso persistente después de la muerte.

Pero debemos llamar la atención sobre la posibilidad de presentarse **midriasis** en el paciente en dos situaciones: a. en la fase inicial de la intoxicación, por acción nicotínica que lleva al fenómeno de liberación de adrenalina endógena, hiperglicemia, leucocitosis y taquicardia, y b. en la fase final de la intoxicación por parálisis muscular; en este caso es premonitoria de muerte. Aunque el fenómeno de midriasis puede pasar inadvertido, es importante que el examinador conozca qué puede presentarse, ya que la mayoría de los autores hacen poco énfasis en él, y ello puede llevar a errores diagnósticos.

Las **convulsiones** que el paciente presenta tienen por lo general las mismas características del estado convulsivo del paciente epiléptico, es decir, son convulsiones de pequeños y grandes movimientos o tónico-clónicas. En nuestros estudios experimentales en animales (perros) hemos observado que conservan una frecuencia de aparición, manifestándose primero en el tren anterior y luego en el posterior.

Las **fasciculaciones musculares**, fenómeno debido a la acción nicotínica, se pueden describir como la estimulación y contracción de grupos aislados de músculos, las cuales se evidencian con frecuencia en la región palpebral, músculos faciales, músculos de los dedos y de la lengua y en ocasiones pueden llegar a generalizarse y persistir aun después de la muerte.

Ritmo cardíaco. Deliberadamente hemos omitido de la lista de los síndromes este signo, pues es variable según el momento en el cual sea observado. Algo similar a lo que ocurre con el tamaño pupilar, ocurre con el ritmo cardíaco: inicialmente puede existir taquicardia y posteriormente cuando la intoxicación está plenamente establecida, suele presentarse intensa bradicardia.

El **electrocardiograma** puede mostrar alteraciones consistentes en marcada depresión del segmento ST debido posiblemente a cambios causados por la taquicardia, isquemia y anoxia consecuente.

La **respiración** es difícil y la disnea y cianosis son signos muy frecuentes en el paciente intoxicado; ello es consecuencia de las acciones muscarínicas que ejercen los inhibidores de colinesterasa. Si sumamos al aumento de secreciones de todo el árbol respiratorio el fenómeno de broncoespasmo, además de que los alvéolos pulmonares prácticamente se inundan de secreciones, es fácil entonces deducir la intensa disnea del paciente intoxicado. En el paciente pediátrico, debido a la débil consistencia de su tórax, el tiraje y la retracción son apreciables fácilmente,

acompañados de una respiración quejumbrosa y entrecortada.

La **piel** de estos pacientes se aprecia fría, sudorosa y cianótica y para nosotros la temperatura dérmica es un elemento valioso en la valoración terapéutica como lo veremos más adelante.

Síndrome intermedio

Clásicamente se habían descrito tres síndromes: muscarínico, nicotínico y neurológico. Hoy debemos agregar otro, el síndrome intermedio.

El síndrome intermedio fue descrito por Wadia en 1974, hacen nueva recopilación y estudios Senanayake y Karilliedde (1987); consiste en parálisis de los músculos respiratorios, debilidad de los músculos de la lengua y de la faringe, y aun compromiso de los pares craneales, lo cual agrava el cuadro respiratorio; se asocian a los efectos nicotínicos. Este síndrome intermedio se presenta aproximadamente entre las 24-96 horas posteriores a la exposición al tóxico. Se produce por los efectos muscarínicos y nicotínicos y la incidencia puede calcularse en un 57,1% de los intoxicados por inhibidores de colinesterasas.

Haciendo un poco de historia de nuestros casos, cuando aún no llegaban a nuestras manos las descripciones hechas por Wadia, SR y colaboradores en sus primeros informes publicados en la revista *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 37:841-847, 1974 y como puede verse en publicaciones de la época, nosotros las denominábamos "**recaídas del tercer día**", fenómeno que nos inquietaba en cuanto a su causalidad. Conocidos estos estudios, podemos afirmar que la patología encontrada por nosotros podía, ciertamente, encajar en el síndrome intermedio, pero nos atrevemos a pensar que su fisiopatología se debe a tres posibles causas: 1. Intoxicación de extrema gravedad; 2. Mal manejo de descontaminación y, 3. Posiblemente mal enfoque terapéutico.

A la luz de lo que hoy tenemos en la literatura revisada por nosotros, pensamos que la gravedad de la intoxicación es fundamental como lo es también lo minucioso de la descontaminación. Afirmamos esto, porque encontrábamos un pico de depresión de las colinesterasas, en el momento de presentarse síndrome intermedio o nuestra "**recaída del tercer día**", que nos hacía pensar en la existencia del tóxico en el organismo del paciente. Recomendamos la minuciosa descontaminación de los pacientes y sobre todo la administración de catártico salino como medio de evacuar el tracto digestivo completo.

Clemmons RM., et al (1984) publican posteriormente sus estudios aplicando a animales de experimentación una variante en el tratamiento de los pacientes intoxicados por inhibidores de colinesterasas, y que había sido propuesto por nosotros: el uso de la **difenhidramina** (como puede verse en el esquema de tratamiento de este capítulo). Clemmons y colaboradores afirman: "...

Los resultados del presente estudio confirman el papel benéfico de la difenhidramina en el tratamiento de la intoxicación por bloquear los efectos de sobreestimulación de los receptores nicotínicos. La difenhidramina puede prevenir la parálisis asociada con organofosforados que inducen síndrome miasteniforme...”.

Polineuropatía retardada

La polineuropatía retardada es otra presentación de lesiones neurológicas que a veces se escapan en la atención del paciente intoxicado agudo y crean igualmente confusión en los usuarios crónicos de inhibidores de colinesterasas como es el caso de los fumigadores y agricultores.

Pasado un tiempo consultan por “una parálisis” de instauración relativamente rápida, la cual con frecuencia el médico no toxicólogo enfoca como una “parálisis viral, poliomielitis, Guillén-Barré o cualquier otro proceso infeccioso” por cuanto ocurre semanas después del episodio agudo o se instaura en el fumigador o usuario de estos insecticidas antes de manifestaciones agudas. En nuestro medio el panorama se complica cuando nuestros campesinos viven en zonas en donde la extracción de oro y uso de mercurio es cotidiano; sea este momento de recordar que otros tóxicos también ocasionan parálisis, mencionemos: metanol, etanol, talio, mercurio, arsénico, etc. etc.

Es necesario que hagamos entonces un paralelo entre el Síndrome Intermedio y la Polineuropatía Retardada:

	Síndrome intermedio	Polineuropatía retardada
Aparición	precoz 1-4- días	2-3 semanas
Músculos	proximales	distales
Músculos cuello	+	—
Pares craneales	+	—
Músculos respiratorios	+	—
Electromiografía	tetánica	denervación
Recuperación	2-3 semanas	6-12 meses

La polineuropatía se establece si el fosforado orgánico se une a la proteína diana así E-O-P (fosforado) porque existe entonces la posibilidad de envejecimiento y aparición del síndrome de polineuropatía. (Casarett 1986)

ELABORACIÓN DIAGNÓSTICA

La certeza de contacto con el tóxico, la aparición de síntomas colinérgicos agudos, el compromiso del sistema nervioso central en estado convulsivo, la intensa sialorrea, la sudoración profusa, el tamaño pupilar, en especial la

miosis puntiforme no reactiva y paralítica, o cualquiera de los síntomas o signos que hemos enunciado anteriormente, deben hacer pensar en la posibilidad de intoxicación por inhibidores de colinesterasas. Sin embargo, existen mecanismos para llegar al diagnóstico: la apreciación de aliento alíaceo en el paciente, en el vómito, o en sus heces; el hallazgo de la sustancia o sus metabolitos por medio del laboratorio, bien sea en líquidos orgánicos o en las sustancias con las cuales haya tenido contacto posible el paciente y finalmente la medición de efectos tóxicos como el nivel de actividad de las colinesterasas.

Diagnósticos diferenciales

Sin pretender que esta enumeración comprenda la totalidad de los posibles diagnósticos diferenciales, mencionamos algunas entidades o situaciones con las cuales frecuentemente se nos ofrece confusión a los clínicos que tratamos a este tipo de pacientes.

Tal vez el paciente en estado epiléptico es quien más similitud presenta con el paciente intoxicado por inhibidores de colinesterasas. Una buena anamnesis es sin duda una gran ayuda en estos casos; la investigación de antecedentes, el conocimiento de cómo se inicia el estado patológico, los prodromos, etc., serán importantes para dilucidar al menos clínicamente la presunción diagnóstica.

Los comas hiper o hipoglucémicos ofrecen también dificultad diagnóstica. No podemos olvidar que en la intoxicación por estos elementos se encuentran cifras de glicemia aumentadas y que la aplicación de hipoglucemiantes puede ser fatal.

Intoxicaciones con otros tóxicos tales como el fluoracetato de sodio, los hidrocarburos clorados, los depresores del SNC como el alcohol etílico y metílico, la morfina, etc., pueden tener cuadros similares que dificulten el diagnóstico.

Finalmente, la obstrucción de las vías aéreas por cuerpos extraños debe tenerse en cuenta en la lista de diagnósticos diferenciales.

Es bueno advertir que algunos exámenes de laboratorio que podrían ayudar al médico a esclarecer estas dudas, se encuentran alterados en el paciente intoxicado por inhibidores de colinesterasas. Enumeremos algunos: el recuento leucocitario puede estar aumentado en el intoxicado, así como también la glicemia: en nuestra casuística hemos encontrado pacientes con niveles de glicemia de 580 mg/100 ml.; este hecho está de acuerdo con lo informado por otros autores quienes han hallado hiperglicemia y glicosuria, aclarando que en los casos de intoxicación no se encuentran cuerpos cetónicos, dato que puede ser importante para el diagnóstico diferencial con el coma diabético.

En una de nuestras publicaciones anteriores, hemos dicho que en los pacientes pediátricos encontramos una marcada flacidez muscular en los intoxicados, signo que

para nosotros tiene algún valor en el diagnóstico diferencial frente al epiléptico.

Aunque la sintomatología es similar en los casos de intoxicación por inhibidores de colinesterasas tanto por los fosforados orgánicos como por los carbamatos, hemos observado algunas diferencias en los casos de niños y de adultos intoxicados en forma aguda: notamos que es más intensa la depresión del sistema nervioso central en los pacientes pediátricos que en los adultos, tal como lo dice la investigación de Lifshintz y colaboradores (1997), pero a diferencia de los hallazgos negativos de broncorrea informados por ellos, en nuestros casos es muy notorio el efecto de secreciones bronquiales hasta el punto de producir confusión en los estudios radiológicos de tórax al producir imágenes de “**aspiración bronquial**” que en realidad se debe a exceso de secreciones bronquiales.

Nos parece que debemos mencionar también la dificultad que ofrece el establecer diagnóstico diferencial en los casos de pacientes con neurosis conversivas, porque con frecuencia nos decidimos por aceptar la etiología de conversión o simulación y alejamos la posibilidad de real intoxicación, máxime cuando el cuadro clínico no es muy florido y completo.

El diagnóstico diferencial es difícil en toxicología, pero en los casos agudos, la rapidez en la presentación de signos y síntomas induce a pensar que se está ante un caso toxicológico; pero en el caso no agudo, como es frecuente en las intoxicaciones profesionales, los síntomas pueden no ser tan manifiestos. Por ello nos parece interesante citar lo encontrado por Rojas M., (1994) y colaboradores como principal signología y sintomatología de pacientes usuarios de insecticidas fosforados orgánicos: debilidad muscular y dificultad de memoria (26,1%), cefaleas (21,7%), ansiedad (19,6%) e insomnio (17,4%) como puede verse, no son síntomas muy específicos de la entidad, como lo hemos descrito en fase aguda.

Paraoxón

El Paraoxón es un metabolito del metilparatión cuando es sometido a temperaturas inadecuadas. En algunos países se expende como insecticida en forma oleosa. Este elemento produce una intoxicación rápida y severa con la sintomatología de inhibidor de colinesterasas.

Nombres comerciales que contienen paraoxón:

Phosphacol®, Ester 25®, Eticol®, Fosfacol®, Soluglaucit®, Miotisal-A®, Mintacol®.

Toxicidad: No encontramos en la literatura investigada, la dosis oral, ni la máxima cantidad permisible en el ambiente, ni otros datos de toxicidad. Únicamente disponemos de la publicada por el Instituto de Veterinaria y Farmacología de Zurci, sobre DL₅₀ oral para:

Ratones es de	0.76 mg/k
Ratas:	1.8 -3 mg/k
Pollos	2 mg/k

Pero algunos autores afirman que su toxicidad puede ser varias veces mayor a la del paratión. Debemos tener en cuenta que esta dosis es oral y que la absorción por vía inhalatoria puede variar estas cifras.

Es importante considerar que la temperatura corporal es suficiente para que exista la formación del paraoxón y ello explicaría los accidentes que hemos vivido con los médicos que en casos de intoxicación por paratión oral, tratan de hacer “respiración boca a boca”.

Nos preocupa además su característica de **gas** cuando se produce por acción de una combustión incompleta, pues ello dificultaría el control del paraoxón en el ambiente, cuando se incineran inadecuadamente fosforados orgánicos.

Cuando el contacto es dérmico, los autores insisten en la gravedad y en la rapidez de la intoxicación.

Sintomatología Náuseas, vómito y diarrea, cefalea, irritación del tracto respiratorio, incoordinación muscular, alteraciones de concentración, debilidad muscular y los demás síntomas que hemos descrito en este grupo de sustancias. Cuando el contacto es leve igualmente puede presentarse alteraciones de conducta, inestabilidad, pérdida de la concentración y alteraciones de memoria.

Efectos crónicos. No se ha comprobado que sea teratogénico, carcinogénico ni que tenga efectos sobre el sistema reproductivo, pero si se encuentran cambios en la personalidad, estados de depresión, ansiedad y aún lesiones del sistema nervioso central.

Tratamiento. Ver tratamiento de intoxicación por inhibidores de colinesterasas.

Pronóstico

La intoxicación por inhibidores de colinesterasas es una emergencia de altísima mortalidad. El intoxicado debe recibir una atención adecuada y precoz para obtener mejores resultados; quizás debido a esto y a las modificaciones preconizadas por nosotros, hemos podido rebajar la mortalidad en los niños que consultaron el servicio de emergencias del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín, de 8,2% que registrábamos anteriormente a 1,7% en la actualidad.

Acciones residuales

Hígado

Los fosforados orgánicos no poseen acción destructora de la célula hepática; hacemos esta aclaración porque se suele confundir la acción del fósforo metálico o blanco, con la acción del fosforado orgánico y este error puede llevar a iniciar tratamiento para intoxicación por fósforo

metálico y poner en peligro la vida del paciente intoxicado por fosforados orgánicos, o al contrario.

No queremos decir que los fosforados orgánicos no tengan ninguna acción sobre la célula hepática, sino que su acción carece de la severidad y la agresividad que posee el fósforo blanco o metálico.

Sistema nervioso central

La intensa anoxia que suele presentarse en los casos de intoxicación grave por inhibidores de colinesterasas, puede, como es natural, ocasionar daños irreversibles en el sistema nervioso central.

Electroencefalograma y electrocardiograma

Los fosforados orgánicos pueden ocasionar cambios electroencefalográficos persistentes (así lo dicen Tatsuji Namba y lo corroboran Grob y Holmes), los cuales han sido descritos como "espigas hipotálamicas" no atribuibles a la anoxia cerebral ocasionada por la intoxicación y que han sido encontradas hasta tres semanas después del accidente. Se describe una especial disfunción del lóbulo frontal, sin embargo, en los pocos casos estudiados, no hemos encontrado ningún cambio apreciable.

Chabra encuentra que las arritmias y alteraciones electrocardiográficas en casos de intoxicación con fosforados orgánicos puede ser cerca del 37%. Trabajos realizados por Roth, Zelinger y colaboradores en 1993 clasifican los problemas cardíacos según se presenten en fase aguda o fase tardía, y en la presencia de arritmias en fase aguda recomiendan el uso de la atropina; sin embargo, Kiss y Fazekas (1979) informan que las arritmias pueden continuar y aun agravarse después de la administración de grandes dosis de atropina, recomendando no exceder la dosis de 100 mg. Las arritmias pueden no responder a lidocaína, bretilium y/o electro-cardioversión, siendo preferible el tratamiento con Isoproterenol endovenoso y sales de magnesio. Advierten los citados autores de la dificultad de prevenir las arritmias tardías, pudiendo éstas presentarse hasta dos semanas después de la intoxicación y el aumento del intervalo QT en el estudio electrocardiográfico. En casos del ensanchamiento del intervalo QT y la presencia de *torsade de pointes*, las drogas usadas en la arritmia no solamente no sirven, sino que aun, la pueden agravar.

Urobilinógeno

Hiraki ha encontrado aumento de la excreción de urobilinógeno que persiste cinco días después de la intoxicación.

Pancreatitis aguda

Es posible que los organofosforados tengan acción lesiva sobre el páncreas y por ello es conveniente controlar esta posibilidad. Recomendamos el control de laboratorio pues la amilasa puede presentarse elevada.

Neumonitis por hidrocarburos

Una gran cantidad de estos insecticidas tienen su presentación como principios activos disueltos en hidrocarburos. En nuestra casuística, especialmente en aquellos pacientes que ingieren los inhibidores fosforados o carbamatos en gran cantidad en gestos suicidas especialmente o en casos accidentales de niños, con frecuencia, especialmente si el paciente debe ser trasladado en posición decúbito dorsal, o permanece en esta posición dentro de los servicios hospitalarios con obnubilación o en estado de inconciencia, es frecuente repetimos, que se presente complicación por broncoaspiración con el agravante de que el solvente es un hidrocarburo y ello puede dar como resultado el establecimiento de la broncoaspiración o de neumonitis química por el solvente.

Síndrome Extrapiramidal

Brahmi y colaboradores describen 4 casos de síndrome extrapiramidal en pacientes severamente intoxicados con organofosforados (Diclorvos), fenómeno que apareció en los pacientes entre los días 5 y 15 y que fue desapareciendo con el tratamiento con bromocriptina.

Acciones sobre el feto

Benjaminov y col. (1992) estudiaron el paso de fosforados orgánicos a través de la placenta y encontraron por trabajos realizados *in vitro* que la actividad de las colinesterasas en el tejido placentario bajan $52,38\% \pm 3,26$ y en los casos de suministro de parathión midiendo éste en el compartimento fetal, encontraron un 20% del existente en el compartimento materno. Estos hallazgos llevan a presumir que cantidades masivas pueden causar daño fetal. Kumar y Devi (1992) al inyectar metilparathión en embriones de pollo, obtuvieron animales con hipoplasia muscular de muslos, cuello corto, hemorragias en cerebro y cuerpo lo cual les permite sugerir que pueden existir efectos teratogénicos cuando el metilparathión es inyectado. Estudios en embriones de ratas también han sido hechos en igual sentido (Cosenza, ME., Bidenset, J. 1995).

En ratas se ha encontrado que el parathión, el metilparathión y el diazinon han causado la muerte y la reabsorción del feto, igualmente se ha informado retardo en el crecimiento y muerte postnatal, paladar hendido, hidronefrosis e hidrouréter. Sólo unos pocos casos en humanos han sido informados en la literatura revisada por nosotros.

Acciones sobre piel

Los fosforados orgánicos pueden ocasionar dermatitis atribuible no sólo a la acción intrínseca de éstos, sino también a la de los solventes que los acompañan (Foto 5).

Acciones sobre el sistema nervioso periférico

Es posible encontrar como consecuencia de la acción residual de algunos fosforados orgánicos especialmente

de los isómeros orto como el triortocresilfosfato (TOCP), haloxón y mipafox, lesiones consistentes en la pérdida de la mielina a lo largo del axón nervioso. Para esta lesión se ha utilizado generalmente el término de “enfermedad desmielinizante de los fosforados orgánicos”. Diferentes autores como Hayes afirman que la lesión es más frecuente en los casos de triortocresilfosfato que son sustancias desnaturalizantes y no insecticidas, el haloxón y el mipafox sí pertenecen al grupo de los insecticidas.

En estudio realizado por Besser y col. (1989) encuentran que efectivamente existen cambios a nivel de placa neuromuscular durante la intoxicación aguda con inhibidores de colinesterasas, pero que estas alteraciones van desapareciendo paulatinamente.

Barrett y Oehme (1994) realizan estudios buscando la relación entre la esterasa neurotóxica y la actividad de acetilcolinesterasa del sistema nervioso central y los niveles en eritrocitos y plasma.

En general la polineuropatía se presenta en forma retardada, 10-14 días después del contacto con el tóxico, y en casos de intoxicación aguda, aun después de encontrarse totalmente recuperado de su sintomatología, el paciente experimenta debilidad, ataxia, parálisis de extremidades inferiores, pero puede ser también de extremidades superiores. Si se hace biopsia, se encontrará desmielinización que progresa desde el lugar de agresión hacia el cuerpo neuronal. Existen trabajos de Repetto y col. (1985) en los cuales demuestran que esta lesión no es específica de los fosforados orgánicos sino que también pueden producirla las anilidas de los ácidos grasos, dato de gran interés cuando se haga el diagnóstico diferencial. Hacemos notar que la actividad de colinesterasas no guarda relación con esta lesión, lo cual dificulta igualmente su comprobación. Es pues tardía, distal, de recuperación lenta, parcial a veces.

Es necesario hacer la diferenciación entre la **polineuropatía periférica** y el **síndrome intermedio**:

El síndrome intermedio es precoz (1-4 días del contacto), proximal (músculos respiratorios, músculos de cuello, músculos proximales de los miembros y a veces pares craneanos), de recuperación rápida (8 a 14 días), la electromiografía es de tipo tetánico, es producido por insecticidas como el fenthion, dimethoato y el monocrotophos y la polineuropatía se presenta tardía (2-3 semanas), distal, con electromiografía de denervación, se recupera en 6 a 12 meses y lo ocasionan insecticidas como el metamidophos, el trichlorphon, el leptophos, el haloxón y un fosforado que no es insecticida y que es frecuente productor de la polineuropatía que es el ortocresilfosfato (OCP).

Pero para que exista posibilidad de polineuropatía periférica es necesaria la posibilidad de envejecimiento de la enzima y ello ocurre cuando la proteína se une a uno de los radicales (R1 o R2) E se une C-O-fosforado; si la unión es C-fosforado no es posible la polineuropatía.

Es decir, que la polineuropatía la producirán los fosfatos y fosfonatos, como los que ya enunciamos.

Otras alteraciones

Carbonell y colaboradores (1994) encontraron una leve aunque significativa disminución en el valor medio de albúmina de los trabajadores expuestos a plaguicidas, entre los cuales había uso de inhibidores de colinesterasas, tanto fosforados orgánicos como carbamatos, pero advierten que el uso de mezclas de varios principios utilizados como plaguicidas hacen difícil el diagnóstico y frente a los niveles de acetilcolinesterasa séricas no encuentran mayores diferencias entre el grupo expuesto y el de control; llama la atención la “leve pero significativa disminución del valor medio de albúmina de los trabajadores expuestos”, como también que éstos presentaron un incremento importante en el porcentaje de neutrófilos y una reducción en el porcentaje de linfocitos.

Prakash y Narayana (1992) encontraron en ganado vacuno que el suministro de malathión y organofosforados en la dieta ocasionaba baja en los niveles de progesterona y nivel de concepción. Los animales sometidos a suministro de malathión concibieron en un 16% frente al grupo control con un 50%.

Estudios en ratas realizados por Muto y col. (1992) buscaron neurotoxicidad y embriotoxicidad y concluyeron que bajas exposiciones a Lursban (clorpirifós) se podían asociar con embriotoxicidad, letalidad fetal, alteraciones neurotóxicas.

Pruebas de laboratorio toxicológico

Recomendamos la comprobación diagnóstica mediante el laboratorio, haciendo la medición de la actividad de colinesterasas, en primer lugar, tanto de las eritrocíticas como de las plasmáticas o de ser posible ambas mediciones; igualmente es importante la búsqueda en el laboratorio de la presencia en los líquidos orgánicos del tóxico o sus metabolitos, mediante el análisis de jugo gástrico y de orina.

Un descenso en la actividad de la colinesterasa superior al 20% es indicativo de que la persona debe ser retirada del contacto en los casos laborales y vigilada médicamente.

LaDou (1999) hace una interesante diferenciación en el estudio de las colinesterasas: 1. vigilancia biológica sistemática de la exposición a organofosforados y 2. diagnóstico de envenenamiento grave por organofosforados, y dice La Dou, como lo pensamos también nosotros, que “*es útil comparar la concentración actual con un valor basal previo a la exposición*”. No dudamos de lo correcto de esta afirmación, pero somos conscientes de que la modalidad de vida de nuestros obreros o fumigadores, que con frecuencia los convierte en poblaciones que rotan entre distintos empleos de “fumigadores”, no permite obtener un dato confiable de su cifra basal. Para obtenerla debería

el “fumigador o aplicador” estar exento de contacto por un tiempo que le permitieran recuperar su cifra basal.

Es importante desde el punto de vista laboral, el control periódico de las personas que están en contacto con inhibidores de colinesterasas, control que debe ser más estricto en las personas con responsabilidad que implique riesgo en cuanto puedan ocasionar accidentes masivos, como pilotos, conductores, etc.

En nuestra práctica hemos encontrado varios problemas en el control de usuarios de inhibidores de colinesterasas. El que más nos llama la atención es la ausencia de un examen de colinesterasas **antes** de ser recibidos como usuarios o empleados que deben estar en contacto en relación a su oficio.

Hemos pensado que el retiro del contacto por un tiempo suficientemente prolongado que le permita al obrero restablecer sus niveles sería la solución, pero las condiciones laborales y económicas no permiten esta solución, como lo expresamos anteriormente.

En cuanto a la aplicación de vigilancia consideramos que cuando se encuentra una disminución en la actividad de las colinesterasas eritrocíticas o plasmáticas mayor o cercana a un 40% el obrero debe ser retirado del contacto. Si las cifras son menores debe someterse a vigilancia médica adecuada. Nos han cuestionado si debe ser la cifra de las eritrocíticas o de las plasmáticas la que se tenga en cuenta. Sabemos que las de mayor importancia a nivel de conducción del sistema nervioso central son indudablemente las eritrocíticas, pero pese a ello, como los inhibidores no siempre inhiben en forma igual las eritrocíticas y las plasmáticas y como tampoco éstas se inhiben en forma igual ante contactos graves o leves, (recuérdese como lo dice La Dou (1997) que el Dursban y el Lorsban inhiben de preferencia las colinesterasas plasmáticas), nuestro consejo es que cualquiera de los dos niveles de colinesterasas –eritrocíticos y plasmáticos-, inhibido (>40%) debe hacer retirar al contaminado del contacto con los inhibidores para mayor seguridad del paciente.

Otra de nuestras dudas encontrada en la práctica es el porcentaje de recuperación de la actividad de las colinesterasas y nos preocupa la capacidad de nuestra población rural en cuanto a su capacidad hepática de recuperación, lo cual podría ser la base de nuestra diferencia de tiempo de recuperación, pero no tenemos estudios locales que permitan aclarar nuestra duda.

Finalmente nos parece importante anotar que en los casos de personas con colinesterasas atípicas se presenta inhibición de las colinesterasas plasmáticas pero no de las eritrocíticas.

Anatomía patológica

Giraldo, C.A., describe en su tratado de medicina forense, al referirse a los hallazgos en el cadáver: ...“es constante

la cianosis, abundan las secreciones, las pupilas frecuentemente continúan mióticas por algunas horas, existen en alguna proporción los signos de anoxia, que se evidencian en la cianosis de los órganos y en el edema pulmonar; en la mucosa gástrica existe congestión y el olor penetrante característico, en el contenido gástrico. Cuando existe tratamiento, las modificaciones son evidentes...”.

Agrega el citado autor que la ausencia de fauna cadavérica en los organismos en putrefacción es un indicio útil para el patólogo. Recomienda además, la búsqueda de metabolitos y la medición de colinesterasas como elementos aclaratorios y relata el hallazgo de hemorragia en la cola del páncreas, sin que exista a su manera de ver ninguna explicación lógica o fisiológica para esta lesión.

Otros autores han encontrado hemorragias en tracto digestivo y algunos las atribuyen al hiperperistaltismo ocasionado por el tóxico. Además, es importante mencionar que no solamente se presenta edema, sino también una verdadera inundación por secreciones a nivel de las vías aéreas.

TRATAMIENTO DEL INTOXICADO POR FOSFORADOS ORGÁNICOS

Fundamentos

Clásicamente se ha recomendado la utilización de la atropina y de los reactivadores de colinesterasas; nuestra intención no es, ni puede serlo, demeritar la bondad de estas dos drogas específicas farmacológicamente para combatir la acción y sintomatología en esta intoxicación, sino que pretendemos buscar mayores recursos terapéuticos que se traduzcan en seguridad para el paciente intoxicado.

Hagamos algunas consideraciones:

Atropina

Siendo una amina terciaria, se espera que pase la barrera hematoencefálica. Se dice siempre que el paciente debe mantenerse “**atropinizado**”. Nosotros creemos que los signos más seguros para vigilar la “atropinización” son la disminución de secreciones, la piel caliente y el pulso por encima de 80 pulsaciones por minuto. No obstante, algunos autores citan el tamaño pupilar como otro signo importante, pero para nosotros, debido a que la miosis es parálisis y puede ser persistente por tiempo prolongado, así el paciente se encuentre atropinizado (recuérdese que aun puede persistir postmortem), este signo es de importancia secundaria y estamos de acuerdo con los autores que afirman que la miosis persiste especialmente cuando el globo ocular entra en contacto con el fosforado orgánico. Hemos observado que la respuesta con producción de midriasis es más constante cuando la atropina se asocia a reactivadores de colinesterasas.

La atropina acelera notablemente el ritmo cardíaco; por lo tanto, el paciente debe recibir adecuada oxigenación, para que la fibra cardíaca pueda responder eficientemente a este esfuerzo.

El paciente intoxicado por inhibidores de colinesterasas resiste dosis de atropina que serían mortales para una persona en condiciones normales. Las dosis mortales de atropina han sido calculadas para el adulto en 100 mg y para el niño en 10 mg, dosis que en muchas oportunidades son superadas en la primera o segunda administración, dentro del tratamiento del intoxicado.

El antagonismo de la atropina en estos casos es absolutamente competitivo y su acción puede ser superada por los niveles altos de acetilcolina; por lo tanto, recalamos la necesidad de buscar la inactivación o eliminación del tóxico, tan precozmente como sea posible.

La atropina no tiene capacidad de actuar en los receptores nicotínicos, es decir, no es capaz de antagonizar este síndrome.

Cuando los centros respiratorios están deprimidos, la atropina puede agravar la depresión. La sintomatología final de la intoxicación por atropina consiste en excitación de origen central, seguida de depresión severa y muerte.

Debemos advertir que la atropina carece de efecto protector para aquellas personas que en tiempo futuro vayan a estar en contacto con sustancias inhibitoras de colinesterasa. Es por lo tanto necesario afirmar que no tiene acción preventiva y que su uso en tal sentido, por las acciones farmacológicas que la droga posee, pueden contribuir a la ocurrencia de accidentes, en aquellas personas como pilotos o conductores, quienes tienen necesidad de respuestas rápidas y precisas ante estímulos de cualquier orden.

En resumen, recomendamos utilizar la atropina con generosidad, pero con lógica, hasta obtener la "atropinización".

Reactivadores de colinesterasas

Los reactivadores de colinesterasas (oximas), como su nombre lo indica, reactivan la enzima fosforilada. La acción reactivadora de las oximas está en relación directa con la precocidad de su administración, puesto que el "envejecimiento" de la fosforilación aumenta la estabilidad del complejo enzimas-fosforado, fenómeno que no se presenta en caso de carbamilación enzimática, en la cual existe proceso de reactivación biológica.

La pralidoxima es una amina cuaternaria y sería de esperar que no pasara la barrera hematoencefálica; sin embargo, grandes dosis de pralidoxima administradas oportunamente antagonizan los efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central.

Su toxicidad oscila entre 144 y 176 mg/kg de peso, administrada por vía endovenosa a ratones de experimentación. Grandes dosis de ella pueden producir un

efecto leve y fugaz de inhibición de colinesterasas, o bien la aparición de visión borrosa, diplopia, cefalea y náuseas, vómito e ictericia y la muerte se debe posiblemente a paro respiratorio.

La administración de pralidoxima debe hacerse a dosis de 1 a 2 gramos, vía venosa, para adultos, para niños a dosis de 25 a 50 mg/kg; nosotros preferimos la perfusión continua, porque creemos que ofrece niveles más estables y mejores resultados.

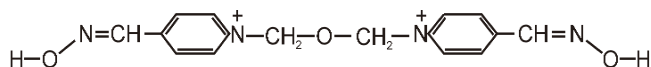
Las oximas son reactivadores de colinesterasas inhibidas, pero debe tenerse en cuenta que no todos los complejos "enzima-inhibidor" responden en la misma forma, y que depende su respuesta de la sustancia inhibitora. Las oximas son relativamente ineficaces contra algunos inhibidores que fosforilan rápida e irreversiblemente la enzima, mediante la pérdida de grupos alquilo o alcoxilo.

Finalmente, en otros casos las oximas pueden llegar incluso a potenciar los efectos del inhibidor mediante formación de derivados fosforilados o carbamilados, razón por la cual no se recomiendan en la intoxicación por carbamatos.

Los reactivadores no reemplazan a los atropínicos en el tratamiento de la intoxicación por inhibidores de colinesterasas, ni la atropina sirve como preventivo para este tipo de intoxicación, como ya lo dijimos.

Obidoximas

Los trabajos de Obbiger y Vojvodic en 1966 demostraron que estas oximas biscuaternarias tienen un mayor poder de reactivar las enzimas inhibidas. Su estructura química es:



En el mercado se encuentran con el nombre comercial de "toxogonina" que es el cloruro de obidoxima. Su actividad mayor hace que las dosis necesarias sean menores que las de la pralidoxima. Debe utilizarse en dosis de 3 a 6 mg/kg endovenosos lentos. Una de las ventajas que encontramos es que el volumen de aplicación es menor para los casos de niños lactantes o menores y hemos observado una respuesta más rápida y eficaz.

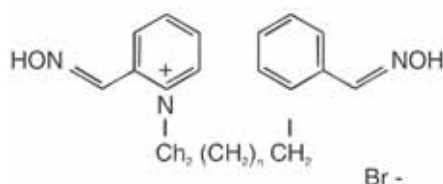
Metoclopramida

En la literatura reciente encontramos un trabajo realizado por Petroianu y col. (2003) en el cual experimentan con Metoclopramida como protector de la inhibición de colinesterasas por el paraoxón, recordando que este es un metabolito de ciertos organofosforados y que posee gran poder tóxico. Infortunadamente es un trabajo aún en experimentación animal, tendremos que esperar nuevos estudios. Estos investigadores encuentran un

significativo efecto protector a la inhibición de las acetilcolinesterasas.

Oxima K 027:

Kuka, K. y Kassa, J. (2004) han trabajado y aún en fase experimental han informado buenos resultados frente a inhibidores irreversibles como son el sarín, somán, tabum y gas de guerra VX, y según los autores esta oxima cuya fórmula química corresponde a 1-[4-hidroxiiminometilpiridinium]-3- [carbamoilpridinium] propano dibromo):



Dicen los investigadores que su estructura química favorece la actividad, la cual atribuyen a que su estructura es simétrica y es una oxima bicuaternaria. Será necesario que se ejecuten las demás fases del experimento para poder recomendar su uso en humanos. En otras publicaciones encontramos la denominada **K 048** (Kuka-2003) cuya estructura química corresponde a:

1-(4hidroxiiminometilpiridinium)-4 (4.carbamoilpiridinium)

Anticonvulsivantes

El control de las convulsiones que con relativa frecuencia se presentan en el paciente intoxicado por inhibidores de colinesterasas, preferimos hacerlo con sustancias que depriman poco el SNC; por lo general usamos para ello drogas del grupo de las benzodiazepinas.

Contraindicaciones

Drogas como las fenotiazinas (promazinas y clorpromazinas), están contraindicadas puesto que como lo dice Hayes, aumentan la mortalidad del intoxicado por parathión, por potenciar la actividad de los inhibidores de colinesterasas. También se contraindican expresamente las aminas con acción cardíaca, pues ellas pueden desencadenar fenómenos de fibrilación cardíaca y muerte.

Lógicamente, las grasas y aceites absorbibles están terminantemente contraindicados por aumentar la absorción de estos tóxicos. Es pues un grave error suministrar leche, grasas animales o aceites absorbibles.

Modificaciones al tratamiento clásico

En 1969 tuvimos ocasión de presentar al I Congreso Latinoamericano de Toxicología un informe preliminar y un año después, en 1970, publicamos los 23 primeros

casos de pacientes intoxicados con fosforados orgánicos y tratados con difenhidramina (benadryl), y desde entonces hemos seguido investigando sobre ésta y otras modificaciones que expondremos más adelante.

Difenhidramina

Propusimos entonces el empleo de la difenhidramina a dosis de 5 mg/kg de peso, en niños, una sola dosis por vía venosa, y 30 a 40 mg dosis total, por la misma vía, para adultos.

Actualmente hemos encontrado que podemos simplificar la aplicación de la difenhidramina, diciendo que es útil la dosis terapéutica para adultos y para niños y que la administración de este fármaco debe hacerse por unos tres a cinco días con el fin de prevenir el síndrome intermedio, como lo explicamos más adelante.

La difenhidramina es un coadyuvante en el tratamiento del intoxicado por inhibidores de colinesterasas:

1. Su uso reduce las cantidades necesarias de atropina en la terapia del intoxicado.

2. La sintomatología colinérgica desaparece paulatinamente hasta llegar incluso a convertirse en sintomatología adrenérgica, lo cual habla de la bondad del tratamiento propuesto.

3. Las colinesterasas rebajadas por efecto del tóxico muestran una diferencia significativa con la tasa de ellas, una vez realizado el tratamiento con la difenhidramina.

4. Se previene que la frecuencia cardíaca caiga a niveles incompatibles con la vida.

5. Igualmente se protege la presión arterial.

6. Otros antihistamínicos ensayados por nosotros en animales de experimentación, tales como las dietilaminas (clemastina) no presentaron efectividad.

Nuestra modificación al tratamiento ha sido confirmada y utilizada por otros autores, aumentándose cada vez más el número de pacientes tratados con difenhidramina.

Su mecanismo bioquímico aún no es para nosotros totalmente claro; pero podemos presentar algunas hipótesis: nos llama la atención la similitud de la fórmula química de la acetilcolina y la difenhidramina, pudiendo existir un antagonismo competitivo entre ambas sustancias, por los receptores. Por otra parte, sabemos que para la fosforilización de la enzima actúa como catalizador el imidazol de la histidina, la que a su vez puede actuar como precursor de la histamina. Si tenemos en cuenta la acción competitiva de las etanolaminas y la histamina, podríamos suponer que también se realiza con la histidina y así la catálisis de la fosforilación enzimática, se podría alterar.

No podemos dejar de mencionar los trabajos hechos por Clemmons, Meyer y col. (1984) quienes nos suministran un nuevo fundamento a los que anteriormente hemos expuesto en cuanto a los mecanismos de la difenhidramina utilizada en los casos de intoxicación

por inhibidores de colinesterasas: estos autores realizan experimentos con difenhidramina, preconizada por nosotros, y encuentran su beneficio en los casos de intoxicación. Hernández (1973) igualmente concluía sobre su bondad en estos casos, Clemmons nos habla sobre el uso de la difenhidramina y afirma que ella puede prevenir la parálisis asociada con la intoxicación, en el síndrome “miasteniforme” por mecanismo bloqueador de receptores nicotínicos sobreestimulados.

Queda pues claramente enunciado que puede ser la droga de elección en la prevención del síndrome intermedio, por su acción protectora de la sobreestimulación de los receptores a los efectos nicotínicos de los inhibidores de colinesterasas.

Hemos observado una rápida mejoría del paciente intoxicado y tratado con la difenhidramina y ello es explicable por los trabajos de Glazko y Drill (1949) y de Goldenberg y colaboradores (1987) al estudiar la cinética de la difenhidramina en el sistema nervioso central: estos autores encuentran que esta sustancia pasa rápidamente de la sangre al SNC, lo cual para nosotros explica su rapidez de acción.

Somos explícitos en afirmar que no se contraindica la aplicación de atropina y de reactivadores de colinesterasas, concomitantemente con la difenhidramina y que por el contrario, hemos observado que las dosis de atropina y de reactivadores se reducen a cantidades mínimas en pacientes con intoxicación grave.

La dosis letal calculada para la difenhidramina es de 40 mg/kg siendo la dosis recomendada por nosotros de 30 a 40 mg dosis total.

Bicarbonato de sodio

Nos parece difícil el tratamiento del paciente intoxicado por inhibidores de colinesterasa y ello nos ha llevado a realizar algunos estudios que nos proporcionen más seguridad para el paciente.

Iniciamos este estudio basados en los siguientes raciocinios:

1. Los fosforados orgánicos son ésteres del ácido fosfórico así como los carbamatos son a su vez ésteres del ácido carbámico, como lo veremos más adelante.

2. Son extremadamente sensibles a los cambios de pH.

3. Su toxicidad disminuye al alcalinizar el medio y la hidrólisis se incrementa en unas 10 veces por cada unidad de pH, hacia la alcalinidad.

Efectuada la parte experimental en animales de laboratorio, pudimos concluir que utilizando el bicarbonato de sodio por vía venosa:

1. Reducimos la toxicidad del fosforado orgánico, al alcalinizar el medio.

2. Posiblemente al variar el pH, convertimos en “lábil” la fosforilación que clásicamente se ha tenido como “irreversible”.

3. “Los fosforados orgánicos son ésteres y son extremadamente sensibles a los cambios de pH. En contacto con sustancias alcalinas, la porción esterática de la molécula se rompe. Esta propiedad es muy deseable en las reacciones de desintoxicación de la molécula y los compuestos tóxicos no persisten en el ambiente”, lo dicen Nelson y Crawford.

Equilibrio acidobásico

La observación clínica del estado acidobásico del paciente intoxicado por inhibidores de colinesterasa nos llevó a pensar en sus posibles cambios.

Este hecho, sobre el cual no encontramos ninguna descripción en la literatura revisada por nosotros (aun en la no citada aquí), nos llevó a enunciar que existe tendencia a presentarse acidosis en el intoxicado por fosforados orgánicos.

Basados en los resultados que hemos obtenido en la parte experimental y su utilización en humanos, recomendamos el siguiente esquema de tratamiento:

Tratamiento esquemático

Tal como lo efectuamos:

1. Medidas de oxigenación.
2. Instalación precoz de venoclisis.
3. Lavado gástrico con agua bicarbonatada al 3%.
4. Baño corporal con agua alcalinizada y cambio de vestidos.
5. Atropinización.
6. Uso de reactivadores de colinesterasas.
7. Investigación de equilibrio acidobásico y uso del bicarbonato de sodio, vía venosa.
8. Producir catarsis (con catárticos salinos).
9. Control de convulsiones (benzodicepinas).
10. Administración intravenosa de difenhidramina.
11. Cuidado intensivo del paciente durante 48-72 horas.

Venoclisis

Consideramos que el orden que hemos establecido en este tratamiento es simplemente una forma de expresar los distintos pasos que debemos ejecutar ante el intoxicado, puesto que de la rapidez con la cual se ejecuten todos los pasos, depende el obtener mejores resultados para el paciente.

Si bien en el segundo numeral recomendamos la instalación de venoclisis, como lo enunciamos en los capítulos de generalidades de intoxicaciones, es preciso que resaltemos su importancia en estos casos. Aconsejamos que se instalen **dos venoclisis**, pues hemos observado que a veces por el difícil manejo del paciente, es preciso acelerar la vía venosa para recuperar volumen vascular y con una sola venoclisis podemos caer en el error de

acelerar fármacos que deben administrarse con lentitud. El tener una segunda venoclisis nos permite esta medida sin acelerar la que contiene los fármacos.

Baño corporal

Estos pacientes deben ser despojados de los vestidos para evitar el problema de absorción cutánea de sustancias que pueden haber quedado en la ropa, por contaminación directa de ésta o por residuos de vómito, sudor, etc. que contienen sustancia activa.

Debe tenerse especial atención en algunos sitios en donde el tóxico puede encontrarse: conducto auditivo externo, pliegues retroauriculares, uñas, cuero cabelludo (nunca rasurar, siempre lavar e inactivar mediante sustancias alcalinas) y cualquier otro pliegue corporal. Hacerse cambio frecuente de ropas de cama para evitar reabsorción de residuos que se encuentren en ellas.

Catártico

Recomendamos el suministro de catártico, pese a la diarrea que el paciente presenta en la totalidad de los casos, y advertimos que el médico no debe contentarse con la expedición y ejecución de la orden de suministro del catártico, sino que debe repetir la dosis hasta obtener el efecto de catarsis, pues con ello estamos facilitando la hidrólisis del compuesto tóxico, eliminando química y físicamente los residuos del inhibidor que hayan podido quedar en el tracto digestivo especialmente a nivel intestinal, donde el vómito o el lavado gástrico tienen poca acción.

Recomendamos en estos casos la utilización de los catárticos de tipo salino, y contraindicamos los oleosos, aun los no absorbibles, por las razones expuestas en el capítulo de generalidades.

Carbón activado

Es recomendable el uso de carbón activado, tal como lo recomendamos en el capítulo correspondiente.

Consideraciones

El suministro de las sustancias propuestas por nosotros (difenhidramina y bicarbonato de sodio) reduce la cantidad de atropina y reactivadores enzimáticos necesarios y su aplicación ha demostrado una mejoría rápida del paciente, disminuyendo el porcentaje de mortalidad.

Además de lo ya enunciado sobre receptores y el estímulo nicotínico y la posibilidad de protección con la difenhidramina, recomendamos el bicarbonato de sodio endovenoso porque el mecanismo de alcalinización va a desempeñar un papel preponderante en la prevención y tratamiento de las arritmias que hemos descrito como una de las causas de muerte.

Con respecto a la difenhidramina, ella reduce la cantidad necesaria de atropina.

Nosotros preferimos en el esquema de tratamiento que proponemos, el uso del diazepam como droga de primera elección en el control de las convulsiones. Es de resaltar lo que Roth y col. (1993) nos dicen cuando afirman que el uso de diazepam y atropina tienen una acción preventiva de las lesiones cardíacas, acción dosis dependiente y preconizan el diazepam a dosis de 3,2 mg/k y atropina 0,1 a 32 mg/k con lo que se previene la necrosis miocárdica asociada con la intoxicación. Recordamos que es absolutamente indispensable aplicar la atropina cuando ya se tiene al paciente suficientemente oxigenado, pues si éste se encuentra en hipoxia o anoxia, la atropina exigirá al miocardio un trabajo que no puede realizar en ambiente hipóxico y llevará a daño miocárdico.

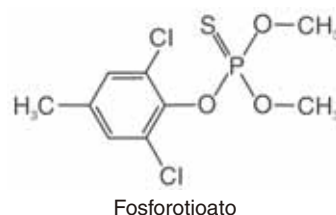
Transfusión de sangre fresca

En casos muy graves hemos recurrido algunas veces a suministrar sangre fresca o glóbulos con la intención de suministrar la enzima en forma exógena, sobre todo en casos en los cuales el paciente no recupera los niveles de actividad de colinesterasa pese a los métodos exhaustivos de descontaminación y tratamiento. Pero nos encontramos ante dos situaciones que nos inquietan: 1. Los riesgos de las transfusiones (reacciones o contaminación, por ejemplo, en la época actual, con virus de inmunodeficiencia) y 2. Con la falta de certeza sobre si estas colinesterasas exógenas son ciertamente útiles.

Dice M. Repetto (1995) "sólo con carácter experimental, en monos se ha ensayado la administración de las propias colinesterasas (AChE y ChE) como pretratamiento protector frente al somán. Los animales sobrevivieron asintomáticos a dosis hasta cinco veces superior a la DL_{50} ...", pero debemos observar que fueron sus propias colinesterasas y en forma de pretratamiento lo cual es distinto en el caso sobreagudo humano. Podemos decir que en nuestros pacientes, si bien observamos leve mejoría, ella no es estable.

Fungicida órganofosforado

Aunque la gran mayoría de los agroquímicos con base en inhibidores de colinesterasas tienen la función de ser insecticidas, es bueno tener en cuenta que existe un **fungicida órganofosforado** con el nombre comercial de "Tolclofós"®, cuya fórmula química corresponde a O-2,6-dicloro-p-tolil O,O-dimetil fosforotioato, es el tolcofós metílico, y cuya estructura química corresponde a:



CARBAMATOS

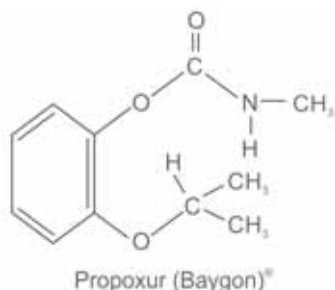
Dentro de los plaguicidas inhibidores de colinesterasas y con signología y sintomatología similar a la de los fosforados orgánicos, encontramos otro grupo importante: los carbamatos.

Algunos de los carbamatos son mencionados en el capítulo de herbicidas y los hemos llamado carbamilados, pues como puede verse no tienen como efecto principal la inhibición enzimática. Pero su distinción y conocimiento debe hacerse, pues el establecer terapéutica equivocada puede tener consecuencias fatales.

La denominación de carbamatos trae la implicación de que existen sustancias de este grupo que tienen acción insecticida mediante la inhibición de la colinesterasa y otros carbamatos que **tienen función herbicida** mediante la acción fitotóxica, **no tienen acción importante sobre la colinesterasa**; este cambio en su comportamiento es de muchísima importancia que el médico lo tenga presente ante una emergencia por estos plaguicidas pues estará inclinado a aplicación de grandes cantidades de atropina cuando el paciente le confiesa el nombre del grupo carbamato y ello a nuestra manera de ver puede tener repercusiones graves, tal como lo decimos unos renglones antes. Podemos clasificar los N-alquilcarbamatos como insecticidas generalmente, y los N-arilcarbamatos con función herbicida (Barberá, 1989) (ver tema de Thiocarbamatos).

Los carbamatos insecticidas son también sensibles a la hidrólisis alcalina la cual ocasiona la inactivación del tóxico. Son igualmente lábiles a la radiación solar. Son, como ya lo hemos mencionado, inhibidores reversibles de la colinesterasa o sea "carbamilación" enzimática en forma similar a la inhibición que efectúan los fosforados orgánicos y que denominamos "fosforilación" siendo ésta irreversible.

Fórmula química



Es el 2-isopropoxyphenyl methylcarbamate.

Absorción. La absorción es buena por vía oral y por vía dérmica es variable en este grupo de insecticidas.

DL₅₀. Mencionamos aquí únicamente la del Propoxur por ser uno de los más utilizados en nuestro medio como

elemento suicida por vía oral y aún por vía parenteral cuando se utiliza la inyección de éste con fines letales (ver fotos 5-6). En Colombia su clasificación es grado II es decir "media" para el compuesto comercial, con una DL₅₀ de 95 mg/k para humanos.

Teratogenicidad, Carcinogenicidad y Mutagenicidad. No existe evidencia de ninguno de estos efectos en los estudios realizados hasta ahora.

Sintomatología y Tratamiento. La sintomatología y el tratamiento es similar a la de los fosforados orgánicos.

Otros carbamatos

Llamamos la atención especialmente de nuestros colegas médicos, para que tengan en cuenta que existen otros carbamatos que no son básicamente inhibidores de colinesterasas, y por ello el uso de atropina debe ser cuidadoso en caso de ser necesaria.

Carbamatos Herbicidas

Tienen varias diferencias que debemos anotar: se obtienen de la sustitución de un nitrógeno por un oxígeno, algunos de ellos son sensibilizantes dérmicos e irritantes. El primero que se conoció fue el "profam" al cual se le atribuye la producción de cáncer cutáneo. Se sintetizó luego el "cloroprofam" con una toxicidad menor y sin acciones cancerígenas (Ladrón de Guevara, 1975).

Tiocarbamatos

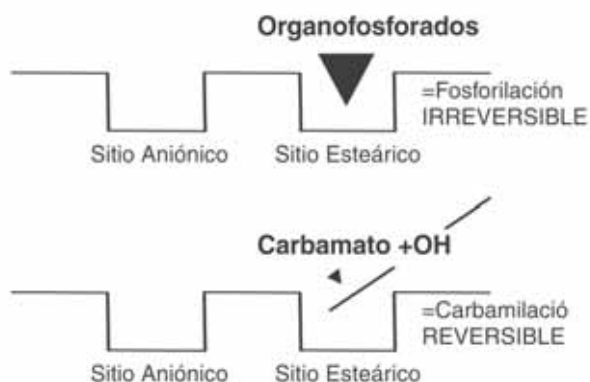
Al lado de los carbamatos podemos enunciar los tiocarbamatos, herbicidas resultantes de la combinación del fosgeno y aminas (Ladrón de Guevara, 1975). Los tiocarbamatos tienen aspectos muy interesantes. Son utilizados en agricultura y en medicina veterinaria.

Carbamatos Fungicidas

Existen igualmente carbamatos que tienen acción fungicida y herbicida, pero además existen drogas como el disulfiram, de manejo humano.

Disulfiram

Ha sido utilizado como droga en el tratamiento del alcoholismo, se transforma dentro del proceso metabólico en etilditiocarbamato, el cual inhibe las metaloenzimas por su combinación con proteínas de la sangre y de los tejidos y la quelación del cobre y otros metales, alterando el metabolismo del alcohol etílico por inhibición de la aldehído-deshidrogenasa y produciendo aumento del acetaldehído en la sangre del paciente, lo cual causa la sintomatología que experimentará el alcohólico en el consumo de etanol.

Segundo paso

Como podemos observar en este esquema, es posible que la carbamilación por su unión al grupo $-OH$ haya desaparecido y es entonces cuando al aplicar los reactivadores podemos ocasionar una inhibición iatrogénica en la siguiente forma:

Tercer paso

Como es fácil deducir, podemos provocar una inactivación "inhibición iatrogénica" que se manifestará por aumento de la signología y sintomatología del paciente que llevarán al médico a creer en la necesidad de aplicar más reactivadores, agravando cada vez más la situación del paciente.

Medidas preventivas

La inadecuada aplicación de estas sustancias en los hogares conlleva a accidentes frecuentes especialmente en niños. Es muy grave el peligro que ofrece la conservación de estos insecticidas al alcance de los niños y la modalidad de conservar tóxicos almacenados en los hogares, pues se

facilita la posibilidad de llevar a término impulsos suicidas con mayor frecuencia.

Es cierto que existe legislación en cuanto a producción, almacenamiento, expendio, exportación, venta y consumo de tóxicos, pero su violación es la regla constante, y ello ha sido causa de tragedias individuales y colectivas en nuestro país y en muchos otros.

Con respecto a fumigaciones, es bueno recordar que ellas se deben efectuar a favor del viento, con equipo y protección adecuados y que los residuos no deben desecharse en corrientes de agua útiles para el consumo humano o animal (ver capítulo correspondiente a medidas de protección).

Las ropas de trabajo de las personas que laboran con estas sustancias deben lavarse cuidadosamente, así como también es imperioso que el trabajador se descontamine mediante un baño profuso al terminar su labor.

Debe instruirse sobre el peligro de consumir alimentos o fumar, cuando las manos se encuentran contaminadas con el tóxico. Las campañas de educación al personal que debe manejar estas sustancias, son de un valor incalculable en la prevención de accidentes. El control médico, clínico y toxicológico de las personas que manejan este grupo de sustancias, debe efectuarse periódicamente, mediante el examen clínico y la dosificación de los niveles de actividad de las colinesterasas, teniendo en cuenta que su disminución es una llamada de atención sobre la posibilidad de intoxicación y por lo tanto los descensos significativos son índice de que el empleado debe ser retirado del contacto.

Desde el punto de vista de medicina laboral debemos recordar que los reflejos y la acomodación visual sufren alteraciones que pueden ocasionar tragedias individuales o colectivas, especialmente en empleados de responsabilidad como son los pilotos y conductores y que ello hace imperativo el control estricto y repetido de éstos, mediante dosificación de actividad de colinesterasas y el control clínico del paciente.

En nuestro país, la legislación prohíbe la aplicación de tóxicos grado I en áreas domésticas, no obstante es frecuente su uso y lo que es más grave aún, nuestros campesinos fumigan granos almacenados, lo que ha sido causa de intoxicaciones colectivas mortales. En términos generales, no deben ser fumigados alimentos, frutales, granos ni ningún comestible, cuando vayan a ser consumido en tiempo próximo.

La fumigación del dormitorio, de la cama o de las ropas de dormir es un peligro inminente de intoxicación, sobre todo para los niños; es fácil recordar que los fosforados orgánicos se absorben por la piel y que ésta en los niños ofrece mayor facilidad de absorción; no quiere decir esto que el adulto esté exento del accidente.

Es un error grave y mortal la aplicación de estos insecticidas en el cuero cabelludo, de adultos y niños, con el fin de erradicar parásitos.

La proliferación de productos con licencia oficial o sin ella dificulta la atención del paciente intoxicado y facilita la ocurrencia de intoxicaciones. Igualmente la falta de colaboración de las personas, tanto del paciente como de aquéllos que lo rodean, determinan que se pierdan minutos valiosos en la recuperación de la vida del intoxicado; es preciso suministrar al médico cualquier información que facilite el diagnóstico y acorte el tiempo para la instauración del tratamiento adecuado.

AGRICULTURA Y USO DE ELEMENTOS BIOLÓGICOS

El abuso de agroquímicos, su mal uso y los problemas que traen para los seres humanos y animales que no forman parte del concepto de plaga, han llevado a buscar elementos menos tóxicos y es por esta razón que incluimos este informe:

Durante la investigación de su disertación de maestría, la bióloga y científica paulista Alessandra Laranja, del Instituto de Biociencias de la UNESP (campus de São José do Rio Preto), descubrió que la borra de café produce un efecto que bloquea el desarrollo de los huevos del *Aedes aegypti*.

El proceso es bastante simple: para combatir el mosquito se puede colocar la borra del café en los platos de las macetas, dentro de las hojas de piña. La borra de café, que se produce todos los días en casi todas las casas, tiene un costo cero. El único trabajo es colocarla en las plantas o arrojarla sobre el jardín o huerto. Los especialistas en salud pública, entre ellos médicos sanitarios, felicitan

a Alessandra por su descubrimiento, ya que además de la amenaza del Dengue 3, que se desarrolla debido a los fuertes torrentes de fin de año, existe otra amenaza proveniente del exterior: la del Dengue tipo 4.

Según explica la bióloga, 500 microgramos de cafeína de borra de café por mililitro de agua bloquean el desarrollo de la larva en la segunda de sus 4 etapas y reduce el tiempo de vida de los mosquitos adultos. En su estudio, demostró que la cafeína de la borra de café altera las enzimas esterasas, responsables de los procesos fisiológicos fundamentales como el metabolismo hormonal y de la reproducción que podría ser la causa de los efectos verificados en la larva y en el insecto adulto. Para preparar la solución con cafeína se usan dos cucharadas colmadas de borra de café por cada medio vaso de agua, al alcance de la población de bajos recursos, y se coloca en los platos de las macetas, dentro de las piñas y sobre la tierra, jardines o huertos. El mosquito se desarrolla incluso hasta en la película delgada de agua que algunas veces se forma sobre la tierra endurecida de los jardines y huertos, así como en el agua de las coladeras y otros recipientes que retienen agua (llantas, botellas, latas, cajas de agua, etc.).

“No es necesario diluir la borra en agua para usarla”, sostiene la bióloga. Esta se puede colocar directamente en los recipientes y se diluirá con el agua que cae después de regar las plantas. Por lo tanto, recomienda usarla también como abono ecológico. Actualmente, el método más usado para combatir el *Aedes aegypti* es el de rociar insecticidas organofosforados, altamente tóxicos para hombres, animales y plantas.

BIBLIOGRAFÍA

- ARTERBERRY, J.D., et al. Potentiation of phosphorus insecticides by phenothiazine derivative. *JAMA*, 182:848, 1962.
- CALABRESE, A. and ASTOLFI, E. *Toxicología*. Ed. Kapelusz. Buenos Aires, 221-250. 1972.
- CASARETT, L.J. and DOULL, J. *Toxicology*. 3ª ed. MacMillan. New York. 1986. California. Department of Public Health. Reports of Occupational Disease Attributed to pesticides and Agricultural Chemicals. Berkely, 1960-1975.
- CAVANAGH, J.B. Peripheral Neuropathy by toxic agents. *CRC Critical Reviews in Toxicology*. 2(3) 365-417. 1973.
- CÓRDOBA, D. et al. Fundamentación experimental y clínica del uso de la difenhidramina en el tratamiento de las intoxicaciones por fosforados orgánicos. *Antioquia Médica*. 23 (5-6) 299-325, 1973.
- CUADROS, D. Valoración del clorhidrato de difenhidramina en la intoxicación experimental por parathion. Tesis de grado. Universidad Nacional de Trujillo. Perú, 1970.
- DREICHMAN, W. *Toxicology of Drugs and Chemicals*. New York. Academic Press, 1960.
- DREISBACH, R.H. *Manual de envenenamientos*. 2ª ed. Ed. El Manual Moderno. México, 1974.
- DRILL, V. *Farmacología Médica*. La Prensa Médica. México, 1969.
- ETO, MORIFUSA, *Organophosphorus Pesticides: Organic and Biologic Chemistry*. Cleveland, CRC. Press, 1974.
- FROST, J. and PAUSEN, E. Poisoning due to Parathion and other Organophosphorus insecticides in Denmark. *Danish Med. Bull.* 11:169, 1964.
- GIRALDO, C.A. *Medicina Forense*. Bogotá. Imprenta Nal. 1978.
- GOODMAN, L.S. and GILMAN, A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6ª ed. New York. MacMillan, 1980.
- GROB, D. et al. The administration of disopropyl fluorophosphate (DFP) to man. III Effect on the central nervous system with special reference to the electrical activity of the brain. *Bull John Hopkins Hosp.* 81:257, 1947.
- HALEY, T. et al. Estimation of the LD1 and extrapolation of the LD 0.1 for five organothiophosphate pesticides. *European Journal of Toxicology an Environmental Hygiene*. 8(4): 229-235, 1975.
- HAYES, W. I. *Manual clínico sobre sustancias tóxicas*. Washington. (OPS Publicación Científica No. 143), 1966.
- HAYES, W.I. *Toxicology of pesticides*. Baltimore Williams an Wilkins, 79, 1975.
- HERNÁNDEZ, E. Estudio sobre el mecanismo de acción de la difenhidramina como antídoto en intoxicaciones por organofosforados. *Acta Médica del Valle*. 4:101-104, 1973.
- HIRAKI, K. NAMBTA, T. Liver function in poisoning by agricultural insecticides. *Sigi Rinsho. (Clinical All-round)*. 6:1326, 1957.
- HOLMES, J.H. Organophosphorus insecticides in Colorado. *Archives of Environmental Health*. 9: 445-453, 1964.
- JAPON. Ministry of Health and Welfare. *Organophosphate Poisoning*. Tokyo, 1954-1970.
- JOHNSON, M.K. The Delayed Neuropathy caused by some Organophosphorus esters: Mechanism an challenge. *CRC Critical Review in Toxicology*. 3(3) 289-316. June 1975.
- KIMBROUGH, R.D. and GAINES, T.B. Effect of organic phosphorus compounds an alkylating agents on the rat fetus. *Arch. Environ Health*. Chicago. 16:805, 1968.
- KORSAK, R.J. Effects of Chronic Organophosphate Pesticide Exposure of the Nervous System. *Clinical Toxicology*. 11 (1):83-95, 1977.
- KUHR, R.J. and DOROUGH, H.W. *Carbamate Insecticides: Chemistry Biochemistry and Toxicology*. Cleveland. CRC Press, 1976.
- LITTER, M. *Farmacología*. 5ª ed. Ateneo. Buenos Aires, 1975.
- MICHEL, H.O. An Electrometric Method for the determination of Red Blood Cell in Plasma Cholinesterase Activity. *J. Lab. and Clin. Med.* 34:1564-1568, 1949.
- NAMBA, T. et al. Poisoning due to Organophosphate Insecticides. *American Journal of Medicine*. 50: 475-492, 1971.
- NELSON, D.L. Gross Pathologic Lesions associate with toxic dosis of anticholinesterase insecticides. *Vet. Med. Small Animal Clinical*. 6: 64, 1966.
- OSORIO, R.G. et al. Efecto protector de algunas aminos frente a distintos tóxicos. *Antioquia Médica*. 23 (3-4). 195-209, 1973.
- PORATH, et al. Serum cholinesterase in tetanus anesthesia. 32 (10): 1009-1011, 1977.
- RAFELEFF, R.D. *Toxicología Veterinaria*. Academia. España. 224, 1967.
- REICH, G.A.; DAVIS, J.H. and DAVIES, J.F. Pesticides poisoning in South Florida. *Arch Environ Health*, Chicago, 17: 768, 1968.
- REICHERT, E.R. and KLEMMER, H.W. A note on dermal poisoning from mevinphos and parathion. *Clin. Toxicology*. 12 (1): 33-35, 1978.
- SIDELL, F. Soman and Sarin: Clinical Manifestations and Treatment of Accidental poisonig by Organophosphates. *Clinical Toxicology*. 7 (1): 1-17, 1974.
- TEITELMEN, U. et al. Treatment of massive poisoning by the Organophosphate pesticide methidathion. *Clinical Toxicology*. 8 (3): 227-282, 1975.
- TOIVONEN, T.; OHELA, K. et al. Parathion poisoning increasing frequency in Finland. *Lancet*. 2: 175, 1959.
- VALENCIA, C. et al. Nuevo método para el tratamiento de las intoxicaciones por fosforados orgánicos, con difenhidramina. *Antioquia Médica*. 20 (5): 249-256, 1970.1987.
- GIDE DE TREITEMENT DES INTOXICATIONS Centre de Toxicologie du Québec.
- BESSER, R. et al. End-plate dysfunction in acute organophosphate intoxication. *Neurology* 39: 561-567, 1989.
- GLAZKO, A.J., DRILL, W.A. Biochemical studies on Diphenhydramine (Benadryl). *J. Biol. Chem.* 179: 403-408, 1949.
- DELLINGER, J.A. Monitoring the Chronic Effects of Anticholinesterase Pesticides in Aerial Applicators. *V.H. Toxicol* 27 (5) Oct. 1985, 427-431.
- GOLDBER, M.J.; SPECTOR, R.; CHIANG, CHAO-KUO: Transport of Diphenhydramine in the Central Nervous System. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 240 (3). 717-721, 1987.
- DELLINGER, J.A. Monitoring the Chronic Effects of Anticholinesterase Pesticides in Aerial Aplicators. *Vet. Hum. Toxicol* 27 (5) Oct. 1985, 427-430.

- MOSHA, R.D.; GRYD-HANSEN, N. Toxicity of Ethion in Goats. *Vet. Hum. Toxicol.* 32 (1). Febr. 1990, 6-8.
- ABDUL AWAL. The Influence of Single Topical Applications of Dichlorvos on Blood Esterases and Toxicity in Male Calves. *Vet. Hum. Toxicol.* 34 (3) June 1992, 229-231.
- MUTO M., LOBELLE, et al. Embryotoxicity and Neurotoxicity in Rats Associated with Prenatal Exposure to Dursban. *Vet. Hum. Toxicol.* 34 (6) December 1992, 498-501.
- BARRETT, D.S.; OEHME, F.W. The Effect of a Single Oral Dose of Tri-O-Cresyl Phosphate on Neurotoxic Esterase and Acetylcholinesterase activities in Central Nervous System, Erythrocytes and Plasma. *Vet. Hum. Toxicol.* 36 (1) Febr. 1994, 1-40.
- GOLDFRANK'S, et al. *Toxicologic Emergencies*. 4ª ed. Intern. Edition 1990, capítulo: 5, 39-69.
- BARRETT, D.S., OEHME, F.W., et al. Clinical Manifestations and Leukocyte Neurotoxic Esterase and Red Blood Cell and Plasma Acetylcholinesterase Activities in Swine Following a Single Dose of Tri-O-Cresyl Phosphate. *Vet. Hum. Toxicol.* 36 (2) April 1994, 103-109.
- BENJAMINOV, O., Hoffer, E. and Taitelman, U.: Parathion Transfer and Acetylcholinesterase Activity in an in-vitro Perfused Term Human Placenta. *Vet. Hum. Toxicol.* 34 (1) Febr. 1992, 10-12.
- KUMAR, K.B.S., DEVI, K.S. Teratogenic Effects of Methyl Parathion in Developing Chick Embryos. *Vet. Hum. Toxicol.* 34 (5) Oct. 1992, 408-410.
- MATHEWS, M.S., DEVI, K.S. Effect of Malathion, Estradio-17 Beta and Progesterone on Ascorbic Acid Metabolism in Prenatal Rats and Their Pups. *Vet. Hum. Toxicol.* 35 (1) Febr. 1993, 6-10.
- OZMEN, G., AKAY, M.T. The Effects of Malathion on Some Hormone Levels and Tissues Secreting these Hormones in Rats. *Vet. Hum. Toxicol.* 35 (1) Febr. 1993, 22-24.
- ROTH ARIE, et al. Organophosphates and Heart. *Chest* 103 (2) Febr. 1993, 576-582.
- WADIA, R.S., et al. Neurological manifestations of organophosphorous insecticide poisoning. *Journal the Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1974 (37), 841-847.
- VICCELLIO PETER. *Handbook of Medical Toxicology*. Little, Brown and Co. Boston 1993, 303-314.
- CLEMMONS, R.M.; MEYER, D.J., et al. Correction of Organophosphate-induced neuromuscular blockade by diphenhydramine. *Am. J. Vet. Res.* 45 (10) Oct. 1984, 2167-2169.
- ROJAS, M., FERNÁNDEZ, M., et al. Evaluación toxicológica del uso de plaguicidas organofosforados en la colonia Tovar, Venezuela. *Rev. Toxicología*, 11 (1) 1994, 6-40.
- ROTH, A., ZELLINGER, I., et al. Organophosphates and the Heart. *Chest* 103 (20) Febr. 1993, 576-582.
- ABDELSLAM, E.B. Comparative Effect of Certain Organophosphorus Compounds and Other Chemicals on Whole Blood, Plasma and Tissue Cholinesterase Activity in Goats. *Vet. Hum. Toxicol.* 29 (2) 1987, 146-148.
- KISS, Z., FAZEKAS, T. Arrhythmia in Organophosphates Poisoning. *Acta Cardiol.* 1979; 34: 323-330.
- MOHAMMED, F.K., OMER, W. Toxicity and Interaction of Tropical Organophosphate Insecticide Dichlorvos-crotoxyphos and Penothiazine Anthelmintic in Sheep Previously Exposed to Both Drugs. *Vet. Hum. Toxicol.* 27 (3) June 1985, 181-184.
- COOK, W.O., CARSON. Fonofos Toxicosis and Milk Residues in Dairy Cattle. *Vet. Hum. Toxicol.* 27 (4) August 1985, 281-282.
- CHHABRA, M.L., SEPAHA, G.C., et al. ECG and necropsy changes in organophosphorus compound (Malathion) poisoning. *Indian. J. Med. Sci.* 1970; 24: 424-429.
- TSSO, et al. Respiratory Failure of Acute Organophosphate and Carbamate Poisoning. *Chest* 98 (3) September 1990, 631-636.
- PRAKASH, N., NARAYANA et al. The Effect of Malathion and Organophosphate on the Plasma FSH, 17b-Estradio and Progesterone Concentrations and Acetylcholinesterase Activity and Conception in Dairy Cattle. *Vet. Hum. Toxicol.* 34 (2) April 1992, 116-119.
- ARIEROTH, ZELLINGER, Ilan, et al. Organophosphates and the Heart. *Chest* 103 (2) Febr. 1993, 576-582.
- MORGAN, S.E., MARTIN, T. Determination of Cholinesterase Levels in Cerebrum and Caudate Nucleus from 100 Normal Cattle. *Vet. Hum. Toxicol.* 28 (5) Oct. 1986, 417.
- DELLINGER, J., MOSTROM, M. Effects of Topical Fenthion on Blood Cholinesterase and Vagal Tone in Dogs. *Vet. Hum. Toxicol.* 30 (3) June 1988, 229-234.
- MOHAMED, OSA., E. DIRDIRI, N.I., ADAM, S.E.I. The Combined Effect of Dursban and Reldan on Nubian Goat. 32 (1) 1990, 47-48.
- IYANIWURA, T.T. Mammalian Toxicity and Combined Exposure to Pesticides. *Vet. Hum. Toxicol.* 32 (1) Febr. 1990-58-62.
- SENANAYAKE, N., KARALLIEDDE, L. Neurotoxic effects of organophosphates insecticides: an intermediate syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 761-765.
- BLAKLEY, F.H., SKELLY, K.W. Brain Cholinesterase Activity in Animals and Birds. *Vet. Hum. Toxicol.* 30 (4) August. 1988, 329-331.
- BARBERA, C. *Pesticidas Agrícolas*. 4ª ed. Omega. Barcelona, España, 1989.
- COOK, W.O.; DAHLEM, A.M. et al. Reversal of Cholinesterase Inhibition and Clinical Signs and the Postmortem Finding in Mice After Intraperitoneal Administration of Anatoxin-a(s), Paraoxon or Pyridostigmine. *Vet. Hum. Toxicol.* 33 (1). Febr. 1991, 1-4.
- PRADILLA, G. En URIBE, C.S., ARANA, A., LORENZANA, P. *Neurología*. 4ª ed. CIB. Medellín, Colombia, 1991.
- BOUCHE, P., VALLAT, J.M. *Neuropathies Périthériques*. Doin éditeurs. Paris, 1992.
- HARLIN, K.S., DELINGER, J.A. Retina Brain and Blood Cholinesterase Levels in Cats Treated with Oral Dichlorvos. *Vet. Hum. Toxicol.* 35 (3). June 1993, 201-203.
- VICCELLIO, P. *Handbook of Medical Toxicology*. Little, Brown and Co. Boston. 1993, 303-313.
- MARRUECOS, L., NOGUE, S., NOLLA, J. *Toxicología Clínica*. Springer-Verlag Ibérica. Barcelona, España, 1993.
- CARBONELL, E., VALBUENA, A., et al. Estudio bioquímico y hematológico en un grupo de trabajadores agrícolas expuestos a Plaguicidas. *Rev. de Toxicología*. 11 (2) 1994, 68-74.
- MATEW SANCHO, J. *Toxicología Médica*. Doyma. 1994, Barcelona, España.
- CONSENZA, M.E., BIDANSET, J. Effects of Chlorpyrifos on Neuronal Development in Rat Embryo Midbrain

- Micromass Cultures. *Vet. Hum. Toxicol.* 37 (2) April 1995, 118-121.
- VODELA, JK., DALVI, R.R., Comparative Toxicological Studies of Chlorpyrifos in Rats and Chickens. *Vet. Hum. Toxicol.* 37 (1). February 1995; 1-3.
- REPETTO, M. *Toxicología Avanzada*. Ed. Díaz de Santos. Madrid, España, 1995, 134.
- LIFSHITZ, M. et al. Carbamate Poisoning in Early Childhood and in Adults. *Clinical Toxicology*, 35 (1) 25-27. 1997.
- CÓRDOBA PALACIO DARÍO, CADAVID, S., ANGULO D., RAMOS I., Organophosphate Poisoning: Modifications in Acid Base Equilibrium and Use of Sodium Bicarbonate as an Aid in the Treatment of Toxicity in Dogs. *Vet. Human Toxicology*. 25 (1) February 1983.
- STEFANIDOU, M., et al. Bee Pseudocholinesterase as an Indicator of Exposure to Anticholinesterase Insecticides. *Vet. Human Toxicology* 40 (6) 326-327, December 1998.
- BLANLOEIL, Y.; DELAROCHE, O. Decrease in plasmatic cholinesterase activity in severe bacterial infections: comparison with the decrease observed in severe liver cirrhosis. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1996; 15(2): 220-2.
- RILFJORD, LB.; FJAERLI OH. et al. Severe Organophosphate (Demeton-S-Methyl) Poisoning in a Two-Years Old Child. *Vet. Human Toxicol.* 40 (4) August 1998.
- JOKANOVIC, M.; KOSANOVIC, M.; MAKSIMOVIC, M. Interaction of organophosphorus compounds with carboxylesterases in the rat. *Arch Toxicol.* 1996; 70(7): 444-50.
- GROSFELD, H.; BARAK, D. et al. Interactions of oxime reactivators with diethylphosphoryl adducts of human acetylcholinesterase and its mutant derivatives. *Mol Pharmacol.* 1996 Sep; 50(3): 639-49.
- ORDENTLICH, A, et al. The architecture of human acetylcholinesterase active center probed by interactions with selected organophosphate inhibitors. *J Biol Chem.* 1996 May 17; 271(20): 11953-62.
- WU, SY.; CASIDA, JE. Subacute neurotoxicity induced in mice by potent organophosphorus neuropathy target esterase inhibitors. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1996 Jul; 139(1): 195-202.
- PEDUTO, VA.; D'UVA, R.; PIGA, M. Carbamate and organophosphate poisoning. *Minerva-Anestesiol.* 1996 Jan-Feb; 62(1-2): 33-54.
- DELL'OMO, G.; SHORE, RF. Behavioral and physiological effects of acute sublethal exposure to dimethoate on wood mice, *Apodemus sylvaticus*. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1996 Jul; 31(1): 91-7 .
- DOWLA, HA. et al. Comparative inhibition of enzymes of human erythrocytes and plasma in vitro by agricultural chemicals. *Arch Environ Contam-Toxicol.* 1996 Jul; 31(1): 107-114.
- NAGAYAMA, M. et al. Effects of selected organophosphate insecticides on serum cholinesterase isoenzyme patterns in the rat. *Vet Hum Toxicol.* 1996 Jun; 38(3): 196-9.
- FOURNIER, L. et al. Lymphocyte esterases and hydroxylases in neurotoxicology. *Vet Hum Toxicol.* 1996 Jun; 38(3): 190-5.
- GROSFELD, H.; BARAK, D. et al. Interactions of oxime reactivators with diethylphosphoryl adducts of human acetylcholinesterase and its mutant derivatives. *Mol Pharmacol.* 1996 Sep; 50(3): 639-49.
- JIANMONGKOL, S. et al. Relative potencies of the four stereoisomers of isomalathion for inhibition of hen brain acetylcholinesterase and neurotoxic esterase in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1996 Aug; 139(2): 342-8.
- GARCÍA, REPETTO R. et al. HCH and DDT residues in drinking water from the South of Spain, 1991-1994. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1997 Dec; 59(6): 875-81.
- MORAL, NARANJO, MT. et al. Molecular forms of acetyl- and butyrylcholinesterase in normal and dystrophic mouse brain. *J Neurosci Res.* 1996 Jan 15; 43(2): 224-34.
- SCHEXNAYDER, S. et al. The Pharmacokinetic of Continuous Infusion Pralidoxime in Children with Organophosphate Poisoning. *Clinical Toxicology* 36 (6) 549-555. 1998.
- LIBERMAN, A.D. et al. Genotoxicity From Domestic Use of Organophosphate Pesticides. *JOEM.* 40 (11) 954-957. 1998
- ABDALLAH, M. et al. Clinical and Sociodemographic Features of Acute Carbamate and Organophosphate Poisoning: A Study of 70 Adult Patients in North Jordan. *Clinical Toxicology*, 34 (1) 45-51. 1996.
- CARR-RL. CHAMBER S JE. Kinetic analysis of the in vitro inhibition, aging, and reactivation of brain acetylcholinesterase from rat and channel catfish by paraoxon and chlorpyrifos-oxon. *Toxicol Appl Pharmacol.* 139 (2) 365-373. Ag. 1996.
- BEAUREGARD, CL.; SMITH, PG. Parasympathetic Excitation of Sympathetic Innervation after Cholinesterase Inhibition. *Br J Pharmacol* 117 (1) 51-54 Jan. 1996.
- HAZARIKA, R. et al. Toxicological impact of BHC on the ovary of the air-breathing catfish *Heteropneustes fossilis* (Bloch). *Bull Environ Contam Toxicol.* 1998 Jan; 60 (1):16-21. No abstract available.
- DUA VK, et al. HCH and DDT in surface extractable skin lipid as a measure of human exposure in India. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1998 Feb; 60(2): 238-44. No abstract available.
- DICK, IP. et al. The percutaneous absorption and skin distribution of lindane in man. II. In vitro studies. *Hum Exp Toxicol.* 1997 Nov; 16(11):652-7.
- ZAPATA, MORAN, AL. et al. Organochlorine pesticide residues in cow's milk, Nicaragua Bol-Oficina-Sanit-Panam. 1996 Jun; 120(6): 483-90.
- LAZARINI CA, et al. Does magnesium chloride modify aldrin-induced neurotoxicity in rats? *Vet Hum Toxicol.* 1998 Oct; 40(5):257-9.
- POMES, A. et al. Disruption of GABA-dependent chloride flux by cyclodienes and hexachlorocyclohexanes in primary cultures of cortical neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994 Dec; 271(3):1616-23.
- ROGIERS, V. et al. Observation of hepatotoxic effects of 2-n-pentylaminoacetamide (Milacemide) in rat liver by a combined in vivo/in vitro approach. *Arch Toxicol.* 1997; 71(5):271-82.
- CARR, RL. et al. The interaction of chlorinated alicyclic insecticides with brain GABA(A) receptors in channel catfish. *J Toxicol Environ Health.* 1999 Apr 23; 56(8): 543-53.
- LEVENGOOD, JM. et al. Organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl residues in Canada geese (*Branta canadensis*) from Chicago, Illinois. *Vet Hum Toxicol.* 1999 Apr; 41(2):71-5.

- MATTESON, PC. Malaria control in South America. *Emerg Infect Dis*. 1999 Mar-Apr; 5(2):309-11.
- HEMINGWAY, J. et al. Pyrethroid resistance mechanisms in the head louse *Pediculus capitis* from Israel: implications for control. *Med Vet Entomol*. 1999 Feb;13(1):89-96.
- PAUMGARTTEN, FJ. et al. Levels of organochlorine pesticides in the blood serum of agricultural workers from Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica*. 1998;14 Suppl 3:33-9.
- BLAKLEY, BR. et al. Effect of Chlorpyrifos on Immune Function in Rats. *Vet. Human Toxicol*. 41 (3) June 199.
- DINH CAU HOANG Herbicides in War 2nd. International Symposium Ed. Ministry of Health. Hanoi Medical School 1994.
- LaDOU, JOSEPH. *Medicina Laboral y Ambiental. Manual Moderno*. México, 1999.
- BOLUDA, FJ.; NOGUE, S. et al Intoxicación por administración parenteral de insecticidas organo Clorados e hidrocarburos aromáticos. *Rev Toxicología*: 20 (1) 46-48. 2003.
- PETROIANU, G. A. et al. Metoclopramide Protection of Cholinesterase from Paraoxon Inhibition. *Vet. Human Toxicol* 45 (5)-251-253 Oct, 2003.
- SORGOB, M. Papel de las esterasas en detoxificación de insecticidas órgano fosforados, carbamatos y piretroides. *Toxicología*: Vol. 20 Número 2 (2003).
- TECLES, F.; CERON, J.J. Determination of whole blood cholinesterase in different animal species using specific substrate. *Research in Veterinary Science* 2001, 70, 233-238.
- KASSA, J. Review of Oximes in the Antidotal treatment of poisoning by Organophosphorus Nerve Agents. *J. Toxicol-Clin Toxicol*
- KUCA, K.; KASSA, J. A. comparison of the ability of a new bispyridiniumoxime-1-(4- hydroxyiminomethylpyridinium)-4-(4-carbamoylpyridinium)butane dibromide and currently used oximes to reactivate nerve agent-inhibited rat brain acetylcholinesterase by in vitro methods. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2003 Dec;18(6): 529-35.
- SURJIT, SINGH, SHARMA, N. Neurological Syndromes Following Organophosphate Poisoning. *Neurology India* 48, December 2000.
- KUCA KAMIL, KASSA JIRI: In vitro Reactivation of Acetylcholinesterase Using de Oxime K027. *Vet.Human Toxicol* 46 (1) February 2004.
- HENDERSON, JD. et al. Neurotoxicity of acute and repeated treatment of tabun, paraoxon, diisopropyl fluorophosphates an isofenphos to the hen. *Toxicology* 72 (2) 117-29 1992.
- FOURNIER, L. et al. Lymphocyte esterases and hydroxylases in neurotoxicology. *Vet Hum Toxicol*. 1996 Jun;38(3): 190-5.
- PELLIN, M.C. et al. Low non-neuropathic dose inhibits neuropathy target esterase near the neuropathic threshold in n-hexane pretreated hens. *Toxicology* 49: 99-105. 1987.
- TIMBRELL, JOHN. *Principles of Biochemical Toxicology*. 3a ed. Taylor & Francis. Pág. 297- 3001 - 2001.
- BRAHMI, N. et al. Extrapyramidal Syndrome as a Delayed and Reversible Complication of Acute Dichlorvos Organophosphate Poisoning. *Vet. Human Toxicol*. 46 (4) p. 187-189 August 2004.
- PITAR, A. et al. Estado actual del pretratamiento de las intoxicaciones por agents neurotóxicos de guerra con piridostigmina y otras alternativas farmacológicas. *Revista de Toxicología*: 20 (1) pages 1-7, 2003.
- WALKER, C.H. *Organic Pollutants* Taylor & Francis p: 177-203, 2001.
- COMPENDIUM OF PESTICIDE COMMON NAMES: <http://www.alanwood.net/pesticides/tolclofos-methyl.html> 01/15/2004

Formamidinas - Amitraz

Darío Córdoba
Hugo Gallego Rojas

Realmente nos referimos en ediciones anteriores al Amitraz, pues es el nombre comercial de mayor uso entre nosotros pero en realidad debemos ampliar el concepto, al grupo de las formamidinas que encierra todo el grupo de estos acaricidas.

FORMAMIDINAS

Mecanismo de acción. Son insecticidas generalmente utilizados para ácaros, “acaricida”; tienen un mecanismo de acción muy diferente a los otros insecticidas, y que consiste en el bloqueo de la octopamina y de la monoaminoxidasa (MAO) lo cual conlleva al acúmulo de norepinefrina y serotoninas; las llamadas **Aminas Biogénicas**. El acúmulo de éstas lleva a un estado similar a la muerte que es precisamente lo que deseamos resaltar para el toxicólogo médico. La quietud en los insectos o ácaros impide el sostenerse sobre sus huéspedes, alimentarse, etc., lo cual lleva a la muerte del ácaro.

En el humano intoxicado es necesario conocer este estadio para no incurrir en errores mortales.

Hacemos especial mención de estos compuestos, porque nos presentan variantes interesantes no sólo en el campo del diagnóstico, sino también en el manejo del paciente agudo. Curiosamente, a pesar de ser un producto usado desde hace varios años, solamente en los últimos meses hemos tenido oportunidad de atender 13 casos agudos, con intención de autoeliminación.

Es curioso que en varias décadas no hubiéramos tenido intoxicaciones con amitraz y en los meses anteriores tuviéramos una verdadera “epidemia” de casos intencionales, algunos de ellos con consecuencias fatales.

Jones R. D. (1990) nos presenta una casuística de 2.865 perros intoxicados por vía dérmica, con una mortalidad de 5,8% cuando el producto causante fue Metaban® que es un concentrado de amitraz. Relata igualmente una intoxicación en humanos, a la cual nos referiremos posteriormente.

Amitraz

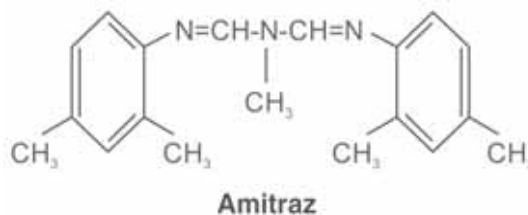
El amitraz es especialmente utilizado como acaricida y en veterinaria muy especialmente como “garrapaticida”, con buenos resultados.

Es conveniente advertir que, si bien el uso veterinario más frecuente entre nosotros es el de acaricida, el amitraz también es utilizado en cultivos de frutales y comestibles, precisamente como acaricida en el campo agrícola.

Nombre genérico: amitraz

Productos comerciales que contienen amitraz sólo o con otras sustancias: Aazadieno®, Acadrex®, Acarac®, Ami-plán®, Amitraz®, Amitraze®, Amitrex®, Azadieno®, Baam®, Bovitraz®, Bumetrán®, Bye bye®, Cekutraz®, Coyote®, Danicut®, Ectodex®, Edrizán®, Garial®, Garratraz®, Maitac®, Mitac®, Mitisán®, Ovasyn®, Ovidrex®, Rotraz®, Tactik®, Topline®, Triatox®, Triazid®, Tudy®, Vapcozín®, Zipac®.

Estructura química: N-metil bis (2,4-xililino metil) amina. $C_{19}H_{23}N_3$
Fórmula estructural:



PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

Soluble en solventes orgánicos como la acetona y el tolueno; poco soluble en agua, inestable en medio ácido.

Plazos de seguridad. Dice la casa Schering, productora del Mitac® 20 CE, que se recomiendan 14 días entre la última aplicación y la cosecha.

TOXICIDAD EN ANIMALES

ESPECIE	SEXO	VIA	DL50 mg/kg
PERROS	M y H	ORAL	100
RATAS	MACHO	ORAL	800
RATA	MACHO	DÉRMICA	1600
RATA	M y H	INHALACIÓN	65 mg/litro (6 horas)
RATA	MACHO	INTRAPERIT	>100
RATON	MACHO	ORAL	1600
CONEJO	HEMBRA	ORAL	100
CONEJO	M y H	DÉRMICA	200
CURÍ	HEMBRA	ORAL	400-800

No se informa de teratogenicidad o mutagenicidad.

Se degrada en el suelo con una vida media de 1-5 días, siendo más rápida la degradación en medio ácido.

El amitraz aunque fue restringido por posible efecto cancerígeno en 1985, hoy se considera que dicha duda ha sido aclarada y no posee tal peligro. (ExttoxNoreste T-1995).

El amitraz es considerado como de mediana toxicidad para humanos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Actúa como una formamidina sustituida. Bugart-Sacaze y colaboradores nos dicen que las formamidas tienen una acción muy particular, en donde el efecto subletal es más importante que el efecto letal (pudiéndose sustituir el término "pesticida" por el de "pestistático". Estas nuevas sustancias modifican el comportamiento de los insectos, por ejemplo: las garrapatas se hacen hiperactivas y se desprenden del tegumento, careciendo entonces de alimento. Igualmente se perturba la reproducción, notablemente disminuye la puesta de huevos; no existe efecto ovicida, pero las larvas salen del huevo, se alimentan mal y mueren en pocos días.

Debemos destacar dos puntos importantes: a. A dosis bajas tienen una acción sobre los ácaros similar a la de los piretroides; es decir, retrasan la despolarización axónica por acción directa sobre los canales del sodio. b. Interfieren en el sistema adrenérgico: son fuertes inhibidores de la MAO; en los mamíferos bloquean el metabolismo de las catecolaminas, en los invertebrados inhiben la octopamina que es un neurotransmisor que realiza la función de los α -2 adrenérgicos de los mamíferos, lo cual explica la hipotensión que se presenta en la intoxicación de los mamíferos.

Es un potente inhibidor de las monoaminooxidasas, como lo refiere Azis (1973), se hidroliza a 2,4, metilanolina, que es un metahemoglobinizante débil, y después de varios procesos metabólicos se elimina como 4-amino-3-ácido metilbenzoico, que es el principal metabolito en orina y sangre.

No se acumula ni en los seres vivos ni en el medio ambiente. En los mamíferos se elimina el 85% de la dosis oral en 24 horas.

Su poder acaricida se efectúa por la acción sobre receptores α -2 como lo describiera Nathanson, J.A. (1985). Por su acción central, baja la presión arterial y la rata cardíaca, pero en la vasculatura periférica los α -2 producen aumento de la presión arterial. Esta situación hace que unas veces pueda predominar el efecto hipotensor y otros.

Es un potente depresor del sistema nervioso central que puede ser sinergizado por la acción depresora del xileno. La doctora J. Pronczuk y colaboradores (1986) resumen las acciones así: además del efecto IMAO y de la inhibición de las carboxiloxidasas, que relaciona con la acción neurológica, tienen:

- Actividad α adrenérgica
- Inhibición de síntesis de prostaglandinas E2
- Efecto depresor sobre el sistema nervioso central

SINTOMATOLOGÍA AGUDA

Los pacientes atendidos por nosotros han presentado sintomatología variable y estamos de acuerdo con la doctora J. Pronczuk en llamar la atención sobre la dificultad diagnóstica de este insecticida (acaricida) por el riesgo de confundir su cuadro con los inhibidores de colinesterasas y depresores del S.N.C.

Hemos observado:

- Depresión profunda del sistema nervioso central
- Abolición de reflejos, aun de los reflejos del tallo
- Midriasis parálitica (más frecuente que la miosis en nuestra casuística)
- Hipertensión arterial o
- Hipotensión arterial
- Bradicardia intensa
- Vasoconstricción periférica
- Hipotermia
- Hipotonía muscular
- Depresión respiratoria
- Hipoglicemia o hiperglicemia

TRATAMIENTO**Descontaminar**

Como siempre hemos insistido, es necesario descontaminar al paciente; en nuestros casos que correspondieron a actos suicidas, recurrimos al lavado gástrico con las precauciones indicadas para los casos de intensa depresión del sistema nervioso central.

Medidas de supervivencia

Suministrar oxigenación, conservación de volemia, etc., sin olvidar que es un paciente profundamente deprimido para estar atentos en las posibilidades de complicaciones por neumonía debida a broncoaspiración, etc.

Terapéutica

Usamos atropina en los casos de bradicardia pues no somos partidarios del uso de la yohimbina preconizada por su acción sobre los receptores α -2, cuyo beneficio farmacológico nos ofrece dudas. En uno o dos casos en los cuales la usamos, observamos problemas psicológicos de difícil manejo.

La presión arterial, como ya lo dijimos, tiende a veces a hipertensión y en ocasiones a hipotensión, siendo para nosotros preferible el manejo de los pacientes hipertensos.

Utilizamos, si el estado es de hipotensión arterial, drogas como la dopamina 5-7 m/kg/minuto, endovenosa; dobutamina dobutrex a dosis de 10-15 m/kg/hora; etilefrina: efortil en dosis de 10-15 mg/iv cada cuatro horas,

en hipertensión las drogas indicadas en estos casos a las dosis terapéuticas; propranolol a dosis de 1 a 5 mg/iv. En infusión lenta, verapamilo, metoprolol, etc.

Hipoglucemiantes o glucosa

La terapéutica en este aspecto igualmente estará indicada por la signología del paciente.

No recomendamos el uso de fármacos hipoglucemiantes, salvo casos extremos.

La asistencia respiratoria lógicamente ocupa sitio preferencial, teniendo en ocasiones que recurrir a la asistencia mecánica.

Para los casos atendidos por nosotros, un dato de gran importancia fue la apreciación del olor característico del producto (triatox) en el aliento del paciente.

Llamamos la atención sobre la midriasis y abolición de los reflejos, pues este cuadro puede hacer pensar en casos de descerebración o muerte. Es preciso, entonces, proceder con cautela y observar al paciente durante un tiempo prudencial, ya que si bien hay depresión aguda y profunda del sistema nervioso central, también debemos tener en cuenta que el metabolismo es rápido.

BIBLIOGRAFÍA

- JONES RANDY, D. Xylene/Amitraz: A Pharmacologic Review and Profile. *Vet. Hum. Toxicol.* 32 (5) October 1990, 446-448.
- PRONCZUK, J. et al. Presentación Clínica Colinérgica de la Intoxicación por Amitraz. *Toxicología*. Vol. 1 No. 1, enero-abril de 1986, 7-12.
- BUART-SACAZA, V.; PETIT et Bonnfoi. *Farmacia y Toxicología*. Escuela Nacional de Veterinaria de Toulouse.
- HSU, W, et al. Amitraz-induced prolongation of gastrointestinal transit and bradycardia in dogs and their antagonism by yohimbine: preliminary study. *Drugs and Chemical Toxicology*. 8 (4) 1985. 239-253.
- HOECHST. Amitraz. Submission for Establishment by the European Community of MRLs for. Residues of Veterinary Medicinal Products in Foodstuffs of Animal Origin. Schering Report Cockburn. Harvey June 1993.
- TORDOIR, W.F.; MARONI, M.; H.E., F. *Health Surveillance of Pesticide Workers*. Ed. Elsevier. Vol. 91, 1994.
- McDOUGLL, K.W.; HEALTH, A.B.; BLACK, R.R. Residues of Amitraz in the Tissues, Milk and Butter of cattle depend in Tactic. *Aust. J. Exp. Agric. Anim. Husb.* 1979 (19): 663-665.
- TURNBULL GJ. Animal studies on the treatment of poisoning by amitraz (a formamidine pesticide) and xylene. *Hum Toxicol*; VOL 2, ISS 4, 1983, P579-86.
- HSU, WH.; SCHAFFER, DD. Effects of topical application of amitraz on plasma glucose and insulin concentrations in dogs. *Am J Vet Res*; Vol. 49, ISS 1, 1988, P130-1.
- YILMAZ, H.L.; YILDIZDAS, D.R. *Archives of Disease in Childhood* - 2003; 88:130-134.
- ATABEK, ME. et al. Different clinical features of amitraz poisoning in children. *Hum Exp Toxicol* 2002;21:13-16.
- AYDIN, K. et al. Amitraz poisoning in children. *Eur J Pediatr* 2002;161:349-50.
- ExtoxNoreste T-1999: <http://ace.ace.orst.edu/info/extoxnet/pips/amitraz.htm> 29/09/2003

Insecticidas a base de nereistoxinas y espinosinas

Darío Córdoba Palacio

Los investigadores de los laboratorios siguen elaborando nuevas sustancias buscando más selectividad y menores riesgos. Han aparecido productos basados en compuestos orgánicos pero modificados por el hombre, en casos que se pueden identificar con lo hecho con las piretrinas y su modificación a "piretroides"; en este caso se trata de unas toxinas, las nereistoxinas, extraídas de anélidos marinos que han sido modificadas o "sintetizadas" por los laboratorios.

Son relativamente recientes y aún carecemos de datos interesantes como dosis en humanos, efectos a largo plazo, detalles de mecanismo de acción en humanos, etc.

Las nereistoxinas fueron aislada, por Nitta en 1934, su fórmula química fue descubierta por Okaichi y Hashimoto en 1962 pero su síntesis se lleva a cabo en 1962 y finalmente es sintetizado por Hagiwara y colaboradores en 1965.

NEREISTOXINAS

Evisect ®

Dentro de la gama de productos que inundan el mercado debemos mencionar un insecticida desarrollado por la casa Sandoz de Suiza y lanzado al mercado con el nombre de Evisect.

Corresponde a una nueva clase de pesticidas relacionados con la toxina natural de la *Lumbræris spp.*, anélido marino.

Es el oxalato de hidrógeno de N, N-dimetil-1,2,3, Trithian- 5-amina cuya estructura química es la siguiente:

Mecanismo de acción

Aunque tiene acción sobre la neurotransmisión, no afecta los niveles de colinesterasas.

Toxicidad en humanos

Ha sido clasificado como de moderada toxicidad.

TOXICIDAD AGUDA EN ANIMALES

ESPECIE	SEXO	VIA	DL50 mg/kg
RATONES	MACHOS	ORAL	310
RATONES	HEMBRAS	ORAL	195
RATONES	MACHOS	DÉRMICA	1.000
RATONES	MACHOS	VENOSA	12
RATONES	MACHOS	PERITONEAL	30
RATAS	HEMBRAS	ORAL	273

Tiene una moderada acción residual, se calcula que su vida media en el ambiente es de unos 7 a 14 días.

Sintomatología

No hemos tenido casos de intoxicación en humanos hasta ahora y por ello nos referimos a la sintomatología relatada por la casa productora Sandoz:

Náuseas, temblor en extremidades, salivación, espasmo, disnea y midriasis.

Tratamiento

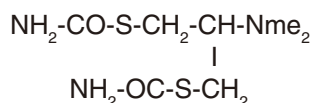
Las medidas de descontaminación general, aplicación de cisteína a dosis de 12-25 mg/k vía venosa si los síntomas así lo ameritan.

Cartap

El cartap es uno de los insecticidas más potentes derivados de las nereistoxinas, se encuentra presente en los anélidos marinos *Lumbræris spp.* Desarrollado por la casa Takeda (AgrEvo) y registrado como Padan®

Fórmula química

S,S'2-(dimetilamina) trimetilene-bis (thiocarbamato hydrochloride) con una fórmula estructural así:



Propiedades fisicoquímicas

Tiene apariencia blanco cristalina, con poco olor, soluble en agua, ligeramente soluble en alcoholes como el etanol y el metanol, insoluble en acetona, éter, cloroformo y benceno.

Estable en medio ácido, pero se hidroliza en medios alcalinos. Ligeramente higroscópico, no volátil.

Toxicidad en humanos

En Colombia ha sido clasificado como 'medianamente tóxico' en categoría III.

TOXICIDAD EN ANIMALES

ESPECIE	SEXO	VIA	DL mg/k
RATONES	MACHOS	ORAL	225
RATONES	HEMBRAS	ORAL	325
RATONES	MACHOS	DÉRMICA	>1.000
RATAS	HEMBRAS	ORAL	345

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción descrito para animales consiste en la suspensión de la transmisión ganglional debido a bloqueo de los receptores de los neurotransmisores del sistema nervioso central.

Sintomatología

Se presentan náuseas, salivación, espasmos musculares, temblor generalizado.

Tratamiento

Descontaminar, lavar y bañar con soluciones alcalinas (agua jabonosa), y se recomienda el uso de inyección endovenosa de L-cisteína; de 100-200 mg o Bal 20 a 60 mg.

ESPINOSINAS

Las investigaciones buscando insecticidas menos peligrosos para los seres humanos han llevado a otro grupo de insecticidas en base a Espinosinas.

Productos comerciales que contienen Espinosina: Spinosad®, Success®, Tracer®, Naturalyte®.

Se obtiene de la fermentación del hongo *Saccharopolyspora spinosa*, hongo que existe en el suelo y que fue encontrada en las islas del Caribe en 1982.

Estructura química. Es catalogado como un macrocíclico de la lactona y por lo general se presenta en combinación de grupos (A+ D etc.).

Dice Thompson que su permanencia en el suelo es de aproximadamente unos 10 días y que sufre fotodegradación y degradación microbiana a carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno.

DL₅₀ oral aguda para Ratas: 3738/>5000 mg/kg
Conejos: > 5000 mg/kg

No encontramos dosis tóxica en el humano.

Mecanismo de acción

Altera la recaptación de la acetilcolina y por ello produce contracción de los músculos del insecto, postración y parálisis.

Toxicidad

Al parecer los riesgos para los humanos desde el punto de vista agudo, crónico o efectos a largo plazo no han sido informados. (EPA).

Tratamiento

En el remoto caso de intoxicación el tratamiento es sintomático.

BIBLIOGRAFÍA

HOECHST. Literatura sobre el padán.

AZIZ, S.A.; KNOWLES CO. Inhibition of monoamine oxidase by the pesticide clordimeform and related comounds. Nature 242: 417-418, 1973.

BARBERA, Claudio. Pesticidas Agrícolas. 4ª ed. Omega, Barcelona, 1989.

HUMPHREYS, D.J. Toxicología Veterinaria. 3ª ed. Interamericana.

THOMPSON G. et al: Development of Spinosad and Attributes of A New Class of Insect Control

EPA: <http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/2001/January/Day-09/p119.htm> 18/05/2004

Piretrinas y piretroides

Darío Córdoba Palacio

Después de las “epidemias” por decir así, de aquellos tiempos en los cuales predominaban las intoxicaciones con hidrocarburos clorados y con inhibidores de colinesterasas, se pensó que la solución se encontraba en la promoción de los piretroides, y así se hizo pues, éstos realmente ofrecen menos peligro letal en caso de ingestión accidental como es el caso de los niños, pero debemos dejar en claro que si son sustancias activas capaces de producir la muerte de los insectos, también tienen efecto sobre los seres humanos y demás seres vivos. Bástenos recordar la frase de Paracelso *“todo es veneno y nada es veneno, de acuerdo a la dosis”*. Y realmente las dosis mortales agudas son mucho más grandes para estas sustancias que para los anteriores insecticidas. Ello nos llevó a cierta laxitud en la recomendación de su uso, lo que condujo al abuso de ellas, especialmente en el uso doméstico, y a borrar en parte la advertencia de “sustancias peligrosas” para el público. Para reforzar el concepto de que ellas no son tan inocuas, recordemos que entre 1983 y 1988 en China ocurrieron 600 casos de intoxicación con piretroides, en Nicaragua, en 3 años, se presentaron 191 casos de intoxicación con estas sustancias.

1. En los últimos tres años en Nicaragua se registraron un total de 4467 casos de intoxicaciones por plaguicidas, el 4.27% (191 casos) de estas intoxicaciones fueron por piretroides.
2. Se presentaron 154 casos en el sexo masculino y 37 en el sexo femenino.
3. De los 191 casos registrados de intoxicación por piretroides en este período fallecieron 9, para una Tasa de Letalidad del 4.71%.
4. La principal causa de intoxicación por piretroides fue: Laboral (106 casos) y el intento suicida con 42 casos.
5. La edad en la cual se presentaron más fallecidos fue la comprendida entre 14 y 30 años (126 casos).

La división entre piretrinas y piretroides, derivada del origen de las sustancias, sólo tiene para el caso de las intoxicaciones, que es el que nos interesa, una importancia relativa y por ello únicamente la enunciamos: **piretrinas**

son sustancias orgánicas de origen natural y **piretroides** son sustancias de origen sintético y semisintético.

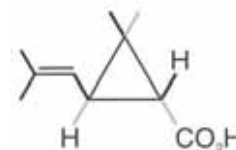
Aunque han sido sustancias utilizadas con relativa confianza debido a la baja toxicidad aguda, es bueno recordar que no son inocuas y se deben manejar con métodos seguros. Existen en la literatura actual, datos epidemiológicos importantes de intoxicaciones agudas, como el informe de 500 casos agudos acaecidos en humanos y registrados en China (Malavilla, et al. 1993). Nos parece un tanto peligrosa la divulgación de que son sustancias de muy poca toxicidad, máxime si se corre el riesgo de complicaciones por los solventes que tienen como vehículo.

Las piretrinas son descompuestas por acción de la luz solar y en su presencia pierden actividad insecticida; son oxidadas por el aire e inactivadas rápidamente.

Los piretroides son los que dominan el mercado actual. Tienen en su historia cuatro generaciones:

1. Dentro de estos únicamente persiste la Aletrina que fue introducida al mercado en 1949.
2. La segunda generación comprende la Tetrametrina que data de 1965.
3. En la tercera generación se encuentra el Fenvalerato aparecido en 1972.

ESTRUCTURA QUÍMICA

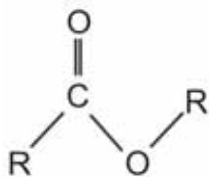


Acido crisantémico

MECANISMO DE ACCIÓN

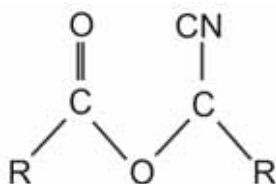
Nos permitimos hacer referencia al texto *Toxicology of Casarett and Doull's* en su 4ª edición (1992) cuando

explican diferentes tipos de piretroides y los clasifican en tipo I, como los que producen el “síndrome T” con una estructura química que corresponde a la siguiente:



Entre los cuales se encuentran: piretrina I, allethrin, tetramethrin, kadethrin, resmethrin, phenothrin y permethrin, los cuales producen inquietud, incoordinación, postración y parálisis en insectos como las cucarachas, mientras en ratas producen comportamientos agresivos, respuesta exagerada a los estímulos, temblor y postración.

Los piretroides tipo II, o que producen el síndrome tipo II denominado también “síndrome CS”, cuya estructura química es la siguiente:



Son compuestos que tienen una sustitución CN y cuya sintomatología es una evidente hiperactividad, incoordinación y convulsiones en los insectos como las cucarachas, mientras en las ratas producen cambios de comportamiento, temblor, convulsiones clónicas, coreoatetosis, profusa salivación sin lagrimación siendo éstas (coreoatetosis y salivación) las que dan origen a su nombre de “síndrome CS”.

Se explica entonces el mecanismo de acción en forma más detallada, sabiendo que ellos interfieren con la función neuronal, por: 1. inhibición de la Ca_2+ y Mg_2+ AT pasa lo cual produce interferencia con el calcio. 2. Inhibiendo los canales del cloro en el GABA. 3. Inhibiendo el calmodulin con bloqueo de los canales de iones calcio, incrementando así los niveles del calcio libre y actuando sobre los neurotransmisores de las terminaciones nerviosas.

Malavilla y col. (1993) encuentran que existen efectos sobre los neurotransmisores en ratas recién nacidas, cuando fueron expuestas sus madres, durante la gestación y lactancia, a contacto con fenvalerato y cipermetrina; estos son piretroides sintéticos de segunda generación, los cuales tienen otros aspectos importantes como el ser fotoestables, lo cual les permite permanecer en el ambiente por un mayor tiempo y en contacto con los tejidos humanos y animales.

Anadon y colaboradores (1988) informan que la pemetrina, piretroide sintético de amplio uso, es capaz de

producir en inducción microsomal dosis/dependiente en ratas a las cuales se les ha administrado antiprina, ello abre un nuevo aspecto hasta ahora poco tenido en cuenta.

Finalmente, citamos los estudios de Gomes y colaboradores (1991) quienes encuentran que la exposición prenatal de ratas al cialothrin, induce cambios sutiles y persistentes en el desarrollo físico y el comportamiento de estos animales.

Las piretrinas y compuestos afines poseen un mecanismo de acción tóxica que tiene relación con el transporte iónico a través de la membrana del axón nervioso. Este mecanismo tiene cierta similitud con el producido por los hidrocarburos clorados. En los mamíferos inferiores y en los invertebrados, las piretrinas producen además un coeficiente de temperatura negativa.

La búsqueda de sustancias menos fotodegradables ha llevado a reemplazar grupos diferentes en la estructura química y ello ha traído la existencia de insecticidas con mayor poder y gama de acción, pero a su vez con mayor poder tóxico para el hombre y los mamíferos.

VÍAS DE CONTAMINACIÓN

Estas sustancias pueden ingresar al organismo por vía oral y respiratoria principalmente. Por vía dérmica su absorción no es importante, aunque parece ser la vía responsable de las reacciones de carácter anafiláctico que ellas producen.

TOXICIDAD

La DL_{50} para el grupo de las piretrinas se estima en 1.500 mg/kg por vía oral. No obstante, la dosis para cada compuesto es variable, como lo es también en relación con la vía de ingreso al organismo y a la especie animal sobre la cual actúen.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Algunos autores llaman la atención sobre dos categorías tipo I que producen especialmente temblor, acompañado de hiperexcitabilidad a los estímulos “síndrome T” y tipo II que produce profusa salivación (sialorrea), incoordinación motora y coreoatetosis, cuadro conocido como “síndrome CS” tal como lo hemos explicado en la clasificación, cuadro que tiene bastante parecido con el de los inhibidores de colinesterasas y por ello llamamos la atención del médico tratante por cuanto fácilmente puede confundirse, llevando a la aplicación amplia de atropina, hecho que para nosotros puede ser causa de complicaciones y aun de muerte.

La agresión inicial se hace al sistema nervioso central, siendo agredido también el sistema nervioso periférico.

Dado el mecanismo de acción, alteración del transporte iónico a nivel de la membrana del axón nervioso, la resultante es la excitación del sistema nervioso central, con aparición de convulsiones y aun de lesiones de tipo paralítico.

Además de los signos producidos sobre el sistema nervioso, pueden ocasionar sintomatología del tracto digestivo con aparición de diarrea, la cual se produce por estimulación vagal, pues se ha comprobado que se puede prevenir con administración de Atropina, porque se ha demostrado en el laboratorio (*in vitro*), que el intestino, expuesto a la acción de las piretrinas, no presenta hiperperistaltismo sino relajación.

En el humano es frecuente encontrar signos de irritación y sensibilidad a nivel de mucosas y de piel, con aparición de dermatitis y de conjuntivitis, evidenciables por eritema, prurito y en casos severos, aparición de pápulas.

La irritación del tracto respiratorio acarrea estornudos y rinitis.

En estudios citados por Hayes, realizados en 1.567 casos (en Honolulu), se encontró relación positiva entre los casos de patología respiratoria (asma, bronquitis, sinusitis) y el uso de compuestos de este grupo de sustancias.

Se experimentó en ratas a las cuales se les inyectó intraperitonealmente dosis de 44 mg/k. se encontraron síntomas similares de debilidad muscular, dificultad respiratoria y convulsiones, finalizando con muerte por fallo respiratorio (Iyanawara, 2004).

La muerte se presenta por fallo respiratorio.

Síndrome de la Guerra del Golfo (GWS o SGG). Por interacción del bromuro de piridostegmina, permetrina y DDET utilizados el primero como protección contra gases de guerra y los otros como insecticidas, ocasionaron mielopatías en los soldados.

CARCINOGENICIDAD

No está probada la carcinogenicidad de los piretroides en humanos, pero tampoco ha sido totalmente descartada.

TRATAMIENTO

La ingestión o el contacto dérmico indicarán la necesidad de descontaminación del tracto digestivo o de la piel, según la vía de ingreso.

El resto del tratamiento son medidas sintomáticas. Se ha indicado el uso de atropina no sólo para el tratamiento de la diarrea, sino también para los casos de aumento de secreciones; creemos que el uso de la atropina debe hacerse en forma moderada, pues la acción tóxica del insecticida sobre el sistema nervioso central y la acción de la atropina sobre el mismo sistema, pueden ser causa de complicaciones.

El control de convulsiones preferimos hacerlo con las benzodiacepinas.

BIBLIOGRAFÍA

- HAYES, W. J. Pesticides Studied in Man. William and Wilkins, 1982.
- CASARETT and DOULL'S. Toxicology. 2ª ed. MacMillan Publishing. New York, 1980.
- DREISBACH, R. H. Poisoning. 10ª ed. Lange Med. Publications. California, 1980.
- ASTOLFI, E. et al. Toxicología de Pregrado. Librero López. Buenos Aires, Argentina, 1982.
- MALAVIYA, R.; HUSAIN, R, et al. Perinatal Effects of Two Pyrethroid Insecticides on Brain Neurotransmitter Function in the Neonatal Rat. Vet. Hum. Toxicol. 35 (2) April 1993, 119-122.
- VIJVERBERGH, HPM. et al. Neurotoxicological effects and the mode of Action of Pyrethroid Insecticides. CRC. Critical Review of Toxicology, 1990, 21, 105-126.
- CASWIDA, J.E., et al. Mechanisms of selective action of Pyrethroid insecticides. Annu Rev. Pharmacol Toxicol. 1983, 23: 413-438.
- BARBERA, C. Pesticidas Agrícolas. 4ª ed. Omega. Barcelona, España, 1989.
- GOMES, M.S.; BERNARDINI, M.M.; SPINOSA, H.S. Pyrethroid Insecticides and Pregnancy: Effects on Physical and Behavioral Development of Rats. Vet. Hum. Toxicol. 33 (4) August 1991, 315-317.
- MARLASCA, M.J.; MARCO, J.H.; MELGAR, M.J. Estudio Toxicológico de la Permetrina en pez cebra, *Brachydanio rerio*: efecto del solvente, toxicidad aguda e histopatología. Rev. Toxicología 9 (1) 1992, 26-30.
- REPETTO, M. Toxicología Fundamental, 2ª ed. Editorial Científico-Médica. Barcelona, España, 1988.
- GOLDFRANK, L.R., et al. Toxicology Emergencies. 4ª ed. Intern. Edit. 1990 capítulos: 39-70.
- MONIZ, A.C.; BERNARDI, M.M.; SPINOSA, H.S. Effects of a Pyrethroid Type II Pesticide on Conditioned Behaviors of Rats. Vet. Hum. Toxicol. 36 (2) April 1994, 120-124.
- MATEW SANCHO, J. Toxicología Médica. Doyma. Barcelona, España 1994.
- CASARETT and DOULL'S. Toxicology. 4ª ed. MacMillan, New York, 1992.
- IYANAWARA, T.T. et al. The Acute Intraperitoneal Toxicity of Cypermethrin. Vet Human Toxicol 48 (2) April 2004.
- WALKER C.H. Organic Pollutants Taylor & Francis p: 214-221. 2001.
- ATSDR: http://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts155.pdf 25/03/2004

Herbicidas

Darío Córdoba Palacio

Los herbicidas son sustancias utilizadas para el control de malezas. Pueden actuar por contacto o en forma sistémica, en forma selectiva o no selectiva, dependiendo de factores que no entraremos a analizar.

Podemos esquematizar su clasificación para más fácil comprensión del tema así:

HERBICIDAS DERIVADOS DE ÁCIDOS ORGÁNICOS

Alifáticos

Véase capítulo correspondiente a hidrocarburos.

Alifáticos clorados

Véase capítulo correspondiente a hidrocarburos alifáticos clorados.

FENOXIACETICOS CLORADOS CLOROFENOXIACETICOS: 2,4 -D y 2,4,5 -T

En el grupo de los herbicidas encontramos los compuestos fenoxiacéticos y entre estos el 2,4-D y el 2,4,5-T. así como otros que mencionaremos adelante.

Son herbicidas que poseen 1 a 3 cloros y ocasionalmente grupos metilos, generalmente en un ácido que puede ser el acético, el propiónico, o el butírico. Son auxinas que intervienen en el crecimiento de los vegetales, interfiriendo el transporte de nutrientes de las plantas y causando su destrucción; es decir que actúan como hormonas en los vegetales, pero el mecanismo en el hombre y animales es desconocido y no tiene al parecer relación con el mecanismo vegetal.

En estudios realizados se ha encontrado que los animales que ingieren pastos fumigados con estas sustancias, no sufren mayores transformaciones en el tracto digestivo animal, lo cual plantea interrogantes frente a esta persistencia después de su tránsito por el tracto digestivo animal y sus efectos en el futuro para el hombre.

Absorción y distribución

Los fenoxiacéticos clorados como el 2,4-D y el 2,4,5-T y los demás de este tipo, se absorben muy bien del tracto digestivo en forma rápida y completa. Pero no todos se absorben con la misma rapidez: las aminas y las sales se absorben más rápidamente que los ésteres, y a su vez, los ésteres presentan niveles más bajos en plasma, no existiendo explicación. Erne y Bjorklund encontraron que los niveles en animales machos son

HERBICIDAS	ORGÁNICOS	Fosfometilglicina	Glifosato
		Carbámicos	Carbamatos y dithiocarbamatos
		Ureas	Monurón diurón
		Nitrilos	Diclorovinil
		Bipiriditos	Paraquat diquat
		Triazinas	Atrazina zamacina

mayores que los niveles plasmáticos en las hembras tratándose de 2,4-D.

Los fenoxiacéticos se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas, pero tienen la característica de ser rápidamente eliminados por la orina en forma no metabolizada. El 2,4-D se une en un 90-98% a las proteínas. Orbeg encontró que existe un cambio importante en cuanto a la unión a proteínas, la cual es inversamente proporcional a la concentración plasmática del producto (2,4-D). Dice este autor que cuando los niveles plasmáticos son altos, la unión a proteínas sólo es del 65% en contraste al 98% encontrado en los casos de niveles plasmáticos bajos, lo cual lleva a este investigador a pensar que existe un fenómeno de saturación en los sitios de unión y que ello puede ser observado también con otras sustancias que se unen fuertemente a las proteínas como son los digitálicos, la warfarina, etc., lo cual puede ser un factor importante en el aumento de la toxicidad de los fenoxiacéticos.

Teniendo el 2,4-D un pH cercano a tres, le permite una difusión rápida a través de las membranas lipídicas, distribuyéndose dentro de los tejidos y ejerciendo su efecto.

Se ha informado que los fenoxiacéticos se encuentran en tejidos humanos después de la ingestión de pequeñas cantidades; se ha encontrado en el hígado en concentraciones altas, siguiendo en su orden las cantidades en riñones, músculos, cerebro y sangre.

Metabolismo

Su metabolismo en el organismo de los mamíferos depende principalmente de su capacidad de hidrolizarse; una pequeña cantidad se conjuga, pero esta conjugación depende a su vez de la dosis del compuesto específico y de la especie.

Eliminación

Se eliminan en forma casi totalmente inalterada, mediante filtración glomerular, se efectúa en un 83% por orina, dentro de las 96 horas siguientes a la ingestión; sólo se encuentra aproximadamente un 3% en materias fecales. En humanos se ha encontrado en orina el 95% de la dosis ingerida.

La eliminación es clasificada como un proceso cinético de primer orden. Varios autores informan que el mecanismo renal puede ser inhibido por compuestos similares o diferentes que actúen sobre el proceso renal, tales como el probenecid, y que ello puede conducir a la potenciación de efectos tóxicos.

No existe claridad en cuanto a los peligros que ofrezca el consumo animal de pastos que hayan sido contaminados con fosforados orgánicos y fertilizantes nitrogenados.

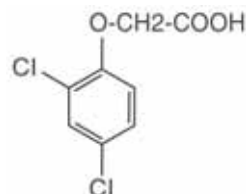
2,4-D o 2-4 Diclorofenoxiacético

Fue descubierto en Inglaterra en 1942. Su fórmula química es $C_8H_6Cl_2O_3$, soluble en agua y con olor a ácido. Fue propuesto como herbicida efectivo por su acción sobre el crecimiento de las plantas, por Erza Jacob Kraus.

Fórmula química

corresponde al ácido 2,4-diclorofenoxiacético

Es una sustancia cristalina soluble en agua 500ppm



LD_{50} 2,4-D en forma de sal tiene una dosis letal oral de 375 mg/k y para micos de 370 mg/k.

Vida media plasmática

En humanos:	23-33 horas	(2-4-5-T)
Pollos	8	(2-4-D)
Vacunos	10	(2-4-D)
Cerdos	12	(2-4-D)
Perros	77	(2-4-5-T)
Ratas	25	(2-4-5-T)

La intoxicación en animales ocasiona fibrilación ventricular seguida de paro cardíaco. El animal intoxicado presenta miotonía, ataxia y parálisis de extremidades.

En humanos parece no existir metabolismo de la sustancia tal como lo habíamos esbozado en animales, pues se recupera casi el 100% en orina como tal, con velocidad de eliminación de 5% de la dosis administrada, en las primeras 12 horas de la administración venosa. Hayes (1976) estima que la DL_{50} puede ser de 355 mg/kg, pero otros afirman que puede llegar a 6 gramos/kg.

Los pacientes presentan hipotonía, relajación de esfínteres, hiperreflexia, hipotensión arterial, respiración superficial, polipnea y depresión del sistema nervioso central que puede llegar al coma. Existe diaforesis, irritación de la piel y mucosas cuando hay contacto con ellas y aun la lesión puede llegar a ser eczematosa. Los pacientes pueden presentar náuseas y vómito y acusar cefalea.

La literatura en humanos relata la asociación de polineuritis con exposición dérmica en tres casos.

Los fenoxiacéticos lesionan los miocitos y por ello es posible la presencia de miohemoglobinuria en el electrocardiograma puede encontrarse signos de arritmia, bradicardia e hipokalemia; se describen cambios en sangre consistente en trombocitopenia. Pueden llegar a producir edema pulmonar. En la orina se puede detectar migogloguniria por la rhabdomiólisis que ocasionan.

DL mínima se considera para el 2,4-D en 80 mg/k .

Teratogenicidad. Autores como Leikin (1996-97) los consideran como teratogénicos.

FENOXIPROPIÓNICOS, FENOXIBUTÍRICOS Y FENOXIBENZOICOS

Entre los derivados fenóxi y en gracia a su comportamiento y tratamiento, incluímos aquí los **Fenoxipropiónicos**, los **Fenoxibutíricos (2,4-DB)** y los derivados clorados **Benzoicos (2,3,6-ATB)**, pues su cuadro toxicológico y tratamiento es similar a los Fenoxiacéticos.

Tratamiento

La descontaminación debe hacerse de acuerdo a la vía de contacto, si el producto fue ingerido, es preciso recurrir a la descontaminación gástrica. Recomendamos el suministro de carbón activado y el suministro de catártico salino a las dosis usuales.

La presencia de agresión cardíaca debe ser manejada con lidocaína 50-100 mg/iv. Y continuar con el suministro de 1-4 mg/mto (Casarett, 1980)

En caso de presentarse convulsiones recomendamos el uso de benzodiazepina.

Es necesario el control frecuente de líquidos y electrolitos e insistimos en la necesidad de alcalinizar la orina a niveles superiores a 6,0 de pH. Urinario. Dado que ello aumenta notablemente la eliminación del tóxico por esta vía.

2-4-5-T: TRICLOROFENOXIÁCETICO

Fórmula: $C_8H_5Cl_3O_3$. Haamner y Tukey en 1944 fueron los primeros en demostrar la efectividad del triclorofenoxiacético como herbicida. Se utilizó en la guerra de Vietnam combinado con el 2,4-D, y la dioxina como defoliante ("agente naranja").

Signos y síntomas

Son similares a los descritos en la intoxicación por el 2,4-D. Es importante la presencia del TCDD (2,3,7,8, tetraclorodibenzo -p-dioxina) como contaminante de los fenoxiacéticos y su relación con los efectos a largo plazo en la población expuesta a ellos.

Los pacientes presentan cloracné, conformado por hiperqueratosis folicular, abscesos, desfiguración de las áreas expuestas como cara y cuello, extremidades y tórax; es posible también encontrar pigmentaciones, hipertrichosis, fotosensibilización, y aun porfirias. Su regresión es lenta.

Algunos autores informan de hipercolesterolemia en pacientes expuestos.

Se ha determinado como máximo permisible 0,1 ppm de TCDD (dioxina) como contaminante de estos herbicidas.

Tratamiento

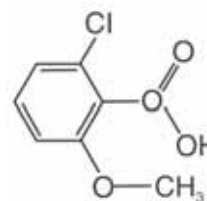
Además de las medidas generales, para el acné se ha recomendado la vitamina A en solución o en cremas.

DICAMBA: ácido 3,6-DICLORO-2-METOXIBENZOICO

El dicamba es un herbicida del grupo de los derivados benzoicos y tiene como función regular el crecimiento de las plantas, fue introducido al mercado por la casa Velsicol en 1956.

Nombres comerciales de productos que contienen Dicamba: Banfel®, Banvel®, Banex®, Mediben®, Metambane®, Scouts proturf®, Trooper®.

Fórmula química: es el ácido 3,6-dicloro-2-metoxi-benzoico



Dicamba

En el suelo se metaboliza a ácido 3,6-diclorosalicílico, principalmente.

DL₅₀ La EPA lo clasifica como moderadamente tóxico, pues tiene una DL₅₀ oral aguda para ratas que se estima entre 757 a 1707 mg/kg

Toxicidad

El dicamba es irritante de los tejidos, por cuanto su contacto con mucosas o piel produce irritación. En ojos además de la irritación conjuntival puede ocasionar visión borrosa. Cuando es ingerido, se absorbe rápidamente del tracto digestivo y pasa a la sangre; sus efectos generales se pueden describir como espasmos musculares, diarrea e incontinencia urinaria. En casos de inhalación se informa de pérdida del apetito en animales de experimentación, igualmente puede producir espasmos musculares. Es importante dentro de los aspectos tóxicos del dicamba conocer que es excretado por orina entre un 90 y 99% sin metabolizarse, lo cual plantea interrogantes hacia el futuro.

Teratogenicidad y Carcinogenicidad

Ninguno de los dos efectos ha sido comprobado hasta ahora, igualmente ocurre con su acción sobre la reproducción en humanos.

Tratamiento

En los casos de contacto dérmico o conjuntival, su efecto irritante sobre estos tejidos impone el lavado.

En caso de ingestión debe efectuarse la descontaminación gástrica mediante emesis o lavado gástrico.

Suministrar carbón activado a las dosis usuales. Producir catarsis.

GLIFOSATO: FOSFONOMETILGLICINA

El glifosato es un ácido débil formado por una molécula de glicina y una de fosfometilo, como lo decimos en su título. Pero normalmente se utiliza como sal del ácido glifosato en la cual se ha sustituido un protón por un catión (Mensink, 1954).

N-phosphonometyolglicina es un herbicida no selectivo y de amplio espectro utilizado en agricultura, en nuestro país es usado en la erradicación de cultivos de marihuana, coca y opio.

Presenta baja toxicidad en animales, así:

DL₅₀: 450 mg/kg en ratas
1.581 mg/kg por vía oral en ratones
5.000 mg/kg por vía dérmica en ratones

Absorción

Se considera que la fosfometilglicina es parcialmente absorbida de la vía oral y se calcula su absorción (de la calidad técnica) en un 36%, por piel las presentaciones comerciales como el Roundup® se estima que se absorben aproximadamente un 5 a 6% en contaminación de 24 horas.

Talbot y colaboradores en un estudio realizado en China ente 1980 y 1989 relatan haber atendido 93 casos entre los cuales registran 7 muertes, los investigadores informan de síndrome gastrointestinal, hipotensión e insuficiencia pulmonar. Dicen los autores que el síndrome de irritación gastrointestinal aumenta en relación directa con las cantidades ingeridas y afirman que pacientes con edad mayor de 40 años que ingieren más de 100 ml tiene alto riesgo de muerte, relatan que el cuadro final de los pacientes fallecidos fue hipotensión arterial resistente a vasopresores y edema pulmonar.

En humanos no se ha determinado la dosis letal, pero se presume que su toxicidad es baja. En casos informados en Colombia con pacientes en quienes se calcula la ingesta entre 200 y 250 ml, no se presentó letalidad.

Mecanismo de acción

Aumenta el consumo de oxígeno, aumenta la actividad de la APT-asa y disminuye el nivel hepático de citocromo P-450, ocasionando desacople de la fosforilación oxidativa tanto en animales como en vegetales. Pese a ser un compuesto con fósforo, no tiene actividad inhibitoria de las colinesterasas.

Por la acción de disminución del P-450 es posible que interfiera el metabolismo de algunos medicamentos y predisponga a porfirias.

Signos y síntomas

Son pocos los informes al respecto; los pacientes presentan hiperreflexia osteotendinosa, fenómenos de irritación gastrointestinal: náuseas, vómito y dolor abdominal.

En nuestra casuística hemos tenido oportunidad de conocer dos casos de dermatitis relacionadas con aplicación de glifosato, una de ellas presentó brote de piel después de sumergirse en una fuente de agua proveniente de zona fumigada, pero que a su vez era contaminada por desechos de fabricación de cocaína y la segunda con brote aparecido por vivir en zona de fumigación de erradicación de cultivos ilícitos. Ambas cedieron al tratamiento sintomático, sin complicaciones.

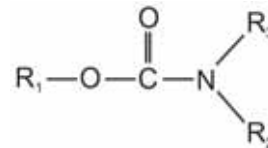
Tratamiento

Descontaminación y tratamiento sintomático.

CARBÁMICOS

Su nombre puede llevar a confusión por cuanto algunos prefieren denominarlos carbamatos, lo cual lleva al médico a pensar en los insecticidas inhibidores de colinesterasa, es por ello que nosotros preferimos llamarlos carbámicos.

Se derivan de la fórmula común:



Pueden, por cambios en su molécula, llegar a cumplir acciones de insecticidas, fungicidas o herbicidas.

Es importante dejar claramente establecido que los compuestos que tienen actividad insecticida se comportan como inhibidores de las colinesterasas y por lo tanto sus características, sintomatología y tratamiento se estudian en el capítulo de inhibidores de colinesterasas. Por otra parte, los que tienen capacidad herbicida no tienen acción inhibitoria enzimática importante.

Los carbámicos tienen una toxicidad baja por ingestión o por vía dérmica.

Signos y síntomas

Cuando son ingeridos generalmente ocasionan fenómenos de náuseas, vómitos, sensación de mareo, ciclopejía, temblores, dificultad respiratoria y estados convulsivos; depresión del sistema nervioso central que puede llegar al coma. Algunos pueden ocasionar dermatitis y a otros se les atribuye la posibilidad de ocasionar espasmos musculares.

Tratamiento

Descontaminar, no provocar emesis, vigilar respiración, si existen espasmos musculares utilizar relajantes. No usar atropina.

TIOCARBAMATOS Y DITIOCARBAMATOS

Son utilizados como fungicidas; toxicidad humana de moderada a baja.

Los ditiocarbamatos tienen una fórmula química similar a la del antabuse o disulfiram y pueden ocasionar fenómeno "antabuse" cuando se consume alcohol.

Signos y síntomas

El contacto con la piel o las mucosas causa irritación, dermatitis y conjuntivitis, después de exposiciones intensas.

Por ingestión es posible que causen cefaleas, depresión del sistema nervioso central, cambios de comportamiento y en casos de intoxicación crónica, fatiga, debilidad y cefalea.

Tratamiento

Sintomático. No utilizar atropina.

ÚREAS

La toxicidad es baja y sólo se informan en el hombre signos de irritación de piel, ojos o nariz.

Tratamiento

Sintomático.

COMPUESTOS NITROGENADOS

NITRILOS

Tienen gran variedad en cuanto a toxicidad y pueden ir desde $DL_{50} < 100$ a $DL_{50} > 3.000$ mg. Producen desacople

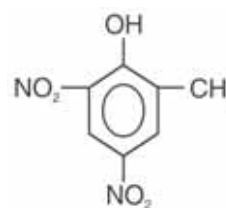
de la fosforilación oxidativa en vegetales pero no es claro su mecanismo tóxico en humanos y animales. Pueden inhibir la citocromooxidasa.

COMPUESTOS NITRADOS

Dinitrocresoles

Se utilizan como herbicidas E insecticidas.

Características físico-químicas. Los Dinitrocresoles son compuestos volátiles y tienen un alto grado de toxicidad. Son poco solubles en agua pero muy solubles en solventes orgánicos.



DNOC

Dinitro-Orto-Cresol

Toxicidad

Son compuestos de gran toxicidad, se ha fijado la DL_{50} para ratas en 30/mg/k para el Dinitro-orto-cresol (DNOC) y la dosis letal en humanos se estima entre 200 mg y 1 gm. Y el TLV es de 0.2 mg/m³.

Sintomatología

El caso de la intoxicación aguda y por ser estos compuestos desacopladores de la fosforilación oxidativa e inhibidores de la síntesis de fosfatos importantes en la producción de energía, el paciente presenta un cuadro hipermetabólico caracterizado por fiebre que es quizás el signo más importante en el cuadro clínico, taquicardia, vasodilatación, hipotensión arterial, oliguria y hematuria, sudoración, fasciculaciones musculares y aún estados convulsivos, hasta llegar al colapso y la muerte por el efecto cardiovascular. En la necropsia se encuentra daño renal y hepático, efecto que es más evidente en los casos de muerte posterior a varios días o en los casos de intoxicación mortal crónica.

En las intoxicaciones crónicas se describe la pérdida de peso y las lesiones dérmicas las cuales pueden consistir en erupciones e ictericia. Es posible encontrar igualmente sintomatología de neuritis periférica, cataratas oculares y granulocitopenia (Dreisbach, 1980).

Tratamiento

1. Descontaminación del paciente.

2. Lavado gástrico con agua bicarbonatada en los casos de ingestión. En los casos dérmicos, baño del paciente y cambio de ropas.
3. Si existe hipertermia bajar temperatura con medios físicos: baño con agua fría.
4. Suministrar glucosa y solución salina manteniendo los signos vitales del paciente.
5. Es posible que se necesite asistencia respiratoria.

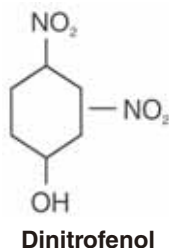
En los casos de contaminación crónica, se deben controlar los metabolitos en orina y sangre y en el caso de DNOC el límite máximo es de 2 mg/dL. (Ladrón de Guevara, 1995).

Dinitrofenoles

En la antigüedad fueron utilizados como reductores de peso corporal.

Dosis Letal: se estima en 1 gm.

Fórmula Química



Al igual que los cresoles estos compuestos actúan inhibiendo ligaduras fosfóricas que son importantes para la utilización de la energía celular.

Sintomatología y Tratamiento

Similar al de los nitrocresoles.

Paraquat "Gramoxone"

Fue sintetizado en el Reino Unido y su actividad como herbicida fue descrita por R.C. Brian en 1958, aunque por su DL_{50} pudiera ser catalogado como moderadamente tóxico, nosotros creemos que debe ser tenido como altamente tóxico y que además de esto posee otros factores que son muy importantes en el enfoque del paciente intoxicado:

1. Su proceso tóxico es irreversible.
2. Carece hasta el momento de antídoto eficaz que asegure la supervivencia del paciente.
3. Los tratamientos en general tampoco ofrecen la eficacia que se desea.
4. La mortalidad sobrepasa los 75-80% en episodios registrados en países europeos y en Norteamérica.

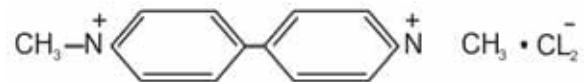
Entre nosotros existen factores que ameritan tratar este tema con alguna extensión:

1. El número de accidentes laborales viene en aumento.
2. En igual forma, los casos fortuitos crecen en incidencia.
3. Los casos de suicidio van en progresión notoria.
4. El consumo aumenta en tal forma que en 1982 fue de 639.475 kg y en 1983 ascendió a 1.200.000 kg.
5. Los cambios sociales y de orden público originados por el cultivo de plantas como la coca y la marihuana, llevaron al gobierno de nuestro país a proponer la erradicación de cultivos de estas plantas mediante fumigaciones con herbicidas, fueron propuestos paraquat 2,4-D y el glifosato, lo cual originó controversias profundas y serios interrogantes, algunos de los cuales aún tienen vigencia.
6. El consumo de residuos provenientes de la aplicación técnica y científica en productos alimenticios o bien en marihuana contaminada, son un riesgo real y creciente.

En Colombia su uso fue legalizado mediante licencia 937 del Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) de 1967.

Propiedades fisicoquímicas

El paraquat es el 1-1'-dimetil-4,4'-bipiridium, con fórmula química $C_{12}H_{14}N_2$.



Sus sales son generalmente dicloruros o dimetilsulfatos. Son compuestos estables en soluciones ácidas o neutras pero inestables en medio alcalino.

Son herbicidas de contacto no selectivos. Son inactivados rápidamente en el suelo y se adhieren fuertemente a las arcillas, cualidad que será aprovechada en las intoxicaciones para impedir su absorción.

Las distintas sales de estos compuestos no tienen repercusión en los casos de intoxicación, por cuanto estos compuestos son de alta solubilidad acuosa y se ionizan rápidamente, siendo el efecto tóxico resultante de la acción de los iones.

Son muy solubles en agua, poco solubles en alcohol y menos solubles en hidrocarburos.

Absorción

Rapidez y cantidad absorbida tienen factores que las modifican: la especie a la cual se administre, la vía etc., en experimentación, por ejemplo, el suministro crónico a animales, por acción sobre la flora intestinal y por el mismo fenómeno anorexígeno que la sustancia produce, modificará las dosis efectivas, por variación de dosis absorbidas.

La vía inhalatoria en humanos es punto de gran controversia, sobre el cual nos extenderemos más adelante.

La permanencia de paraquat en la sangre es fugaz. Su almacenamiento en tejidos es más duradero. En 24 horas ha desaparecido el 90% y en 48 horas el 96%, lo cual le ha valido el calificativo de “pega y corre”. En algunos órganos se encuentra proceso de acumulación con cantidades apreciables, tal como ocurre en el tejido pulmonar en donde su presencia es importante.

La correlación de la cantidad encontrada en orina, frente al tiempo de contacto con la sustancia, tiene valor pronóstico: si la cantidad en orina no sobrepasa las 200 ppm en las tres primeras horas y sin diuresis forzada, el pronóstico puede ser favorable. Igualmente el pronóstico es bueno si la concentración urinaria no excede de 1 ppm en los tres primeros días.

Toxicidad

TLV: 0,1 mg/m³ es considerada concentración segura ocupacionalmente ya que la captación calculada sería de 0,014 mg/kg/día.

La dosis letal en humanos según algunos autores es de 40 mg/kg; 1 ml al 20% en administración parenteral o 10-15 ml de solución concentrada por vía oral producen la muerte.

El límite máximo permisible en alimentos fijado por la FAO en 1973 es de 0,002 mg/kg/día.

Mecanismo de acción

Existen varias teorías pero la más acogida se refiere a la capacidad del paraquat de liberar oxígeno en forma de óxidos y superóxidos; a la peroxidación de lípidos, con el agravante de que el paraquat existente puede nuevamente liberar estos radicales en contacto con el oxígeno, lo cual es base para contraindicar la oxigenoterapia en los casos de intoxicación.

La peroxidación lipídica implica agresión a la estructura celular misma, a las funciones de ésta por daño mitocondrial y de otros elementos celulares.

Cuando el paraquat ingresa al organismo ocurre infiltración en el alvéolo pulmonar de profibroblastos que luego maduran a fibroblastos ocluyendo los espacios alveolares e impidiendo la función fisiológica de éstos. Los neumocitos I y II son atacados y destruidos y la tensión superficial de alvéolo se altera; en otras palabras, la estructura alveolar se pierde, se oblitera el alveolo, se llena de lípidos, se invade el espacio por fibroblastos y se deposita colágeno, estableciéndose la típica lesión de fibrosis intra-alveolar, progresiva, irreversible y mortal; la muerte ocurre en el transcurso de 20 a 30 días, si es que el paciente ha logrado sobrevivir a la posibilidad de edema pulmonar agudo que suele aparecer en las primeras 24-36 horas de la intoxicación grave, o a la perforación de esófago con aparición de mediastinitis, frecuente también en las primeras 24-36 horas iniciales, en la ingestión del líquido concentrado.

No obstante que la lesión clásica es la fibrosis intra-alveolar, debe tenerse en cuenta que es un tóxico multisistémico y que ataca otros órganos como hígado, riñones, corazón y sistema nervioso central en donde produce fenómenos hemorrágicos. El contacto de la sustancia con la piel y mucosas tiene efecto cáustico ocasionando quemadura apreciable, ulceración y perforación. Sobre la córnea produce quemadura con la subsiguiente opacidad y pérdida de la visión.

Las lesiones producidas en pulmón parecen ser dosis dependientes según los estudios realizados por Akahori y col. (1987), quienes hacen la valoración a nivel pulmonar suministrando diferentes dosis y valorando el daño microscópico en cuanto al recuento de células tipo II, el número de células libres en espacio intraalveolar, el número total de células que constituyen el intersticio y las paredes alveolares. Esta investigación puede ser de utilidad en la valoración del daño pulmonar y en la búsqueda de agentes terapéuticos. Posteriormente, Nagata y col. (1992) hacen también evaluación con la inyección subcutánea y una sola dosis en perros, encontrando proliferación de células tipo II, abundante colágeno libre en pulmones, depósitos de calcio, estratificación de la membrana basal, necrosis focal de células epiteliales de túbulos proximales renales, y estratificación mitocondrial en hígado, además de lo descrito en fibrosis intraalveolar.

Sánchez Serrello y colaboradores (1993) encuentran necrosis marcada tubular renal y necrosis centrolobulillar hepática. Esto está de acuerdo con lo que hemos afirmado, que es un serio problema para plantear un tratamiento verdaderamente efectivo: los bipiridilos no son monoagresores, sino poliagresores, lo cual refuerza también nuestra posición de que los tratamientos que se enfocan primordialmente al problema pulmonar no son suficientes para calificarlos como salvadores.

La anotación hecha por Manuel Uribe Granja (2001) en su Obra “Neurotoxicología” al referirse a los mecanismos de neurotoxicidad, es de gran interés por la posibilidad de presentar Parkinson los pacientes intoxicados con paraquat, citamos: Desde el punto de vista neurológico estos químicos revisten un interés particular ya que su estructura es muy similar al MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine); sustancia química que permitió desarrollar el mejor modelo experimental para reproducir la enfermedad de Parkinson idiopático... pero más adelante y ceñido a la realidad dice el citado autor: “...No obstante, la lesión que producen los bipiridilos en el riñón y el pulmón, conducen a la muerte del paciente antes de que puedan observarse los hallazgos neurológicos, que consistirían especialmente en parkinsonismo”.

Signos y síntomas

La vía de ingreso determina algunos signos y síntomas en el momento del contacto.

Vía dérmica y conjuntival. La acción cáustica de la sustancia ocasiona irritación, ulceración y severa dermatitis.

Vía ocular. El contacto del globo ocular con el paraquat merece mención especial; se presenta intensa conjuntivitis, queratitis y ulceración corneal que puede ocasionar la pérdida de la visión.

Vía parenteral. Desarrolla por lo general la sintomatología de insuficiencia respiratoria progresiva, la cual aparece entre 7 y 14 días después del contacto con la sustancia.

Vía oral. El contacto de las mucosas con el tóxico acarrea la lesión de éstas; aparecen lesiones de irritación y quemadura, dolor, ulceración, hemorragia, salivación sanguinolenta y abundante, disfagia progresiva, posible perforación y mediastinitis que pueden ocasionar la muerte.

No es raro observar diarrea hemorrágica y melenas; posteriormente aparecen lesiones hepáticas, renales y cardíacas y la ya descrita fibrosis pulmonar progresiva.

En casos tratados por nosotros hemos observado que el pH sanguíneo va hacia la alcalinidad y las colinesterasas descienden en forma moderada (bajan aproximadamente un 10%).

El paciente presenta ictericia, pérdida progresiva de peso y disnea progresiva y mortal.

Vía inhalatoria. Se afirma que el paraquat posee vapores más densos que el aire y que la intoxicación por esta vía es imposible.

En estudios experimentales se han ocasionado algunas alteraciones pero no ha sido posible reproducir la clásica fibrosis intraalveolar progresiva. Weston y colaboradores afirman: "...Es enteramente posible, sin embargo, que el paraquat bajo ciertas circunstancias pueda dañar el tracto respiratorio, cuando es inhalado...". Ciertamente los pacientes que lo inhalan presentan lesiones de rinitis, epistaxis, estornudos y tos, lo cual está indicando que existe lesión local con lesión vascular, permitiendo el contacto de la sustancia con el torrente sanguíneo y no creemos que se pueda descartar categóricamente la posibilidad de efectos tóxicos cuando la sustancia entra por vía inhalatoria.

Contacto crónico

Es frecuente observar las lesiones de piel y de uñas, las cuales se deforman y caen siendo más frecuente este fenómeno en el segundo y tercer dedo de la mano en fumigadores, por razón del contacto mayor en esta área. Es también posible observar con frecuencia la lesión que el paraquat produce a nivel inguinal y a nivel de escroto y pene, consistente en dermatitis y ulceración.

Anatomía patológica

La ingestión produce lesiones en mucosas: congestión, quemaduras y ulceración.

Los bipiridilos producen daño no sólo pulmonar, sino también renal y hepático, encontrándose lesiones congestivas y hemorrágicas.

Los pulmones presentan un aspecto de esponja rígida y al microscopio, formación de membrana hialina y la fibrosis característica intraalveolar.

Se produce una infiltración dentro de los espacios alveolares de tejido y fibroblastos, ocluyendo los espacios, las paredes alveolares se destruyen y se desintegran, destruyéndose la arquitectura pulmonar; posteriormente se deposita colágeno y se realiza la organización del exudado.

Tratamiento

Esbozamos tres pasos importantes:

1. Impedir la absorción
2. Acelerar la excreción
3. Terapéutica específica.

1. Impedir absorción. Nos parece que es el paso que ofrece más posibilidades de recuperación.

a. Descontaminar. Si el contacto es con piel o mucosas, lavar profusamente; si el tóxico fue ingerido y el paciente presenta lesiones de irritación de mucosas, creemos que no debe provocarse el vómito pues ello acarrearía aumento de la lesión y en tales circunstancias debe procederse a la evacuación gástrica mediante procedimientos ya enunciados en el capítulo de medidas de emergencia, tales como el paso cuidadoso y con vigilancia visual de sonda gástrica. Es importante, no obstante, efectuar el balance de daño-beneficio ante la agresividad del tóxico y el riesgo de la complicación por cualquiera de los métodos de evacuación gástrica existentes.

Algunos de los productos comerciales con base en paraquat incluyen en su formulación sustancias emetizantes; siendo el paraquat intenso agresor de las mucosas, ocasionando severas lesiones, nosotros nos preguntamos hasta dónde puede existir daño o beneficio. Autores como Noguchi y colaboradores (1985) además llaman la atención sobre la posible depresión cardiovascular que los eméticos pueden causar en ratas, y que puede sumarse a los efectos propios del paraquat.

b. Adsorbentes. Está indicado y es de gran utilidad el suministro de adsorbentes como la tierra de Fuller al 30% o de bentonita al 7% adicionando un catártico salino.

Como en nuestro medio no es fácil conseguir estas tierras de infusorios, en su defecto pueden suministrarse otros absorbentes como el hidróxido de aluminio, el caolín y aún en casos extremos podría suministrarse tierra (suelo), tratando de evitar la muerte del paciente. Esta medida "extrema" la preconizamos porque consideramos que las posibilidades de supervivencia son muy escasas si el bipiridilo se absorbe y que si existe alguna posibilidad de recuperación ésta se encuentra en el procedimiento de impedir la absorción.

2. Acelerar excreción. La diuresis forzada, previa prueba de funcionamiento renal y teniendo en cuenta las lesiones renales que produce el tóxico. El uso de furosemida y de diuresis hipertónica son mecanismos útiles.

La diálisis, la hemodiálisis o bien la hemoperfusión mediante filtros de carbón activado y de resinas catiónicas, son de utilidad, en especial la hemodiálisis, siempre y cuando se efectúen en forma rápida antes que el tóxico desaparezca de la circulación y se inicie el proceso progresivo de toxicidad.

3. Terapéutica específica ESPECÍFICA. La alta mortalidad que ocasiona el paraquat ha producido un gran número de investigaciones tendientes a encontrar un tratamiento salvador, sin que hasta el momento éste exista. Enumeremos algunos:

4. Ambiente hipóxico. Buscando la menor producción de óxidos y superóxidos, se recomienda colocar al paciente en un ambiente hipóxico entre 10 y 14% pero no se ha demostrado que colocándolo en estas condiciones se evite el fenómeno tóxico mortal.

La administración de oxígeno ha demostrado la presencia de exudado precoz y formación de membrana hialina con aumento de la fase proliferativa celular.

5. Esteroides. Ante la aparición de fenómenos aparentemente de reacción inmunológica y de edema, se ha sugerido el suministro de esteroides a dosis altas; pero los resultados tampoco han demostrado ser salvadores.

6. Inmunosupresores, propanolol, heparina. Han sido también experimentados sin resultados prometedores.

7. Vitamina C, N-Acetilcisteína, niacina. Se han recomendado por sus características reductoras y por la protección que pueden ofrecer como antioxidantes. Algunos autores afirman que experimentalmente la mortalidad ha descendido del 75% al 55% en ratas, en las cuales se ha visto mejoría de la disnea.

8. Butylhidroxitolueno, vitamina E. También se han experimentado por su posible acción sobre óxidos y superóxidos, pero los resultados son dudosos en la práctica.

9. Superoxido dismutasa. Parecería el tratamiento más lógico y fisiológico, dado que esta enzima es la encargada de la regulación de la cantidad de óxidos y superóxidos; su utilización demuestra reducción del daño observado microscópicamente en pulmones. No obstante, ninguno de los tratamientos mencionados asegura la supervivencia del paciente.

10. Trasplante pulmonar. La gravedad del daño pulmonar ha llevado a pensar en la posibilidad de trasplante, pero aún esta medida heroica tampoco ha sido salvadora.

11. Clorpromazina. Koyama y col. (1987) y Yumada y col. (1993) han realizado experimentos en ratas y en

perros intoxicados con paraquat y tratados con clorpromazina en búsqueda de una acción protectora de la peroxidación lipídica; concluyen que no existe mayor supervivencia en los tratados con clorpromazina que los de los grupos control.

Hasta el momento podemos afirmar que no existe un tratamiento antidotal seguro y que lo más aconsejable es el enfoque del paciente en el plano de impedir absorción con el fin de ofrecer algún porcentaje mayor de supervivencia.

Nosotros creemos que a la luz de lo que hoy tenemos en el enfoque del paciente intoxicado por bupiridilios (paraquat), existen dos factores de extrema importancia en el pronóstico del paciente: a. **Impedir la absorción** y b. **Instauración de tratamiento** lo más precozmente posible. Hoy en día se da mayor importancia a la precocidad con que se instaure el tratamiento que a los fármacos y antidotos utilizados para el mismo.

Invitamos al lector a conocer el "Nuevo enfoque terapéutico", pag. 181 que hemos venido aplicando, con mayor supervivencia.

Diquat

Es el 1,1-etileno 2,2'-bipiridilium. Tiene comportamiento similar al paraquat.

Signos y síntomas

Son similares al paraquat.

Tratamiento

El recomendado para el paraquat puede ser seguido en casos de intoxicación con diquat.

Triazinas

Son herbicidas de toxicidad media.

Signos y síntomas

El contacto dérmico o de mucosas produce ligera irritación. Por vía oral aparecen fenómenos de compromiso del sistema nervioso central con letargia y depresión. La presión arterial puede caer por vasodilatación generalizada.

Tratamiento

No existe tratamiento específico. Debe descontaminarse al paciente, controlar sus signos vitales y su hipotensión. Vigilar respiración y el resto del tratamiento será el sintomático que el caso amerite.

BIBLIOGRAFÍA

- ADAM, R.J. Non-fatal disease due to inhalation of nebulised Paraquat. *British Medical Journal*, april, 1980.
- ASTOLFI, E. y col. Toxicología de Pregrado. Ed. López Libreros. Buenos Aires, Argentina, 1982.
- ASHTON, F.M. Bipyridylum. Mode of action of herbicides. John Wiley and sons. 1981.
- BUS, J.S. et al. Fetal toxicity and distribution of Paraquat and diquat in mice and rats. *Toxicol. Appl. Pharm.* 1975 33:450.
- CARMINES, E.L. et al. Investigation into the the mechanism of Paraquat toxicity utilizing a cel culture system. *Toxicol. Appl. Pharm.* 1981, 58:353-362.
- CASARETT and DOULL'S. The basic science of poisons. Toxicology. 3ª ed. MacMillan, 1986.
- CLARK, D.G. et al. The toxicity of Paraquat. *British Journal of Industrial Medicine*, 1966, 23: 126-132.
- CONNING, M. et al. Paraquat and related bipyridyls. *British Med. Bulletin*. 1969. 25: 245-249.
- DANIEL, J.W.; GACE, J.C. Absorption and excretion of diquat and Paraquat en rats. *British Journal of Industrial Medicine* 1978. 23: 133-136.
- DEARDEN, L.C. et al. Pulmonary ultrastructure of the late aspects of human Paraquat poisoning. *American Journal of Pathology* 1978. 93: 667-676.
- DREISBACH, R.H. *Handbook of poisoning*. 9ª ed. Lange Med. Publication. 1983.
- FAIRSHTER and WILSON. Paraquat poisonig. *American Journal of Medicine*. 1975. 59: 751-753.
- FISHER, K.N. et al. Enchancement of oxigen toxicity by the herbicide Paraquat. *Am. Rev. of Resp. Dis.* 1973: 246-252.
- HALEY, T.J. Review of the toxicology of paraquat. *Clin. Toxicology* 1979. 14:1-46.
- HAYES, W.J. Pesticides studied in man. William & Wilkins, 1982.
- HOWARD, J. K. A clinical survey of Paraquat formulation workers. *British Journal of Industrial Medicine*. 1979. 36: 220-223.
- MATTHEW, H. et al Paraquat poisoning-lung transplantation. *British Med. Journal*. 1968. 3: 759-763.
- REIF, R. M. et al. Paraquat miocarditis and adrenal cortical necrosis. *Journal of Forensic Sciences*. 1982. 505-509.
- SLADE, P. Photochemical degradation of Paraquat. *Nature*: 1965. 207:515.
- SWAN, A.A.B. Exposure of spry operators to Paraquat. *Br. Am. Ind. Medic*. 1969. 26: 322-329.
- TURNER, C.E. et al. Marijuana and Paraquat. *JAMA* 240: 1857. 1978. 1980
- WYATT, C. et al. Intrabronchial instillation of Paraquat in rats: lung morphology and retention study. *Br. J. Medic*. 1981. 38: 42-48.
- BERWICK, P. 2,4-D poisoning in man. *J. Am. Med. Ass.* 1970. 214: 1114-1117.
- GOLDSTEIN, N.P. et al. Peripheral neuropath after exposure to an ester of 2,4,D. *J. Am. Med. Ass.* 1959. 171: 1306-1309.
- NIELSEN, K. et al. Fatal poisonig man by 2,4,D. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1965. 22: 224-234.
- FOLMAR, L.C. et al. Toxicity of the herbicide glyphosate and several of its formulations to fish an aquatic invertebrates. *Arch. Environm. Contam. Toxicol.* 1979. 8: 269-278.
- OLORUNSOGO, O. et al. Toxicity of glyphosate. *Proc. Inf. Cong. Toxicol.* 1978. 1: 597.
- ERTNE, K. Distribution and Elimination of Clorinated Phenoxy-acetic acids in animals. *Acta Vet. Scand.* No. 7. 1966.
- ORBERG, J. Effects of Iow Protein consumption on the Renal Clearance of 2,4-D in goats. *Acta Pharmacol et Toxicol.* No. 46.
- PIPER, W. et al. The Fates of 2,4,5-T following oral administration to rats and dogs. *Toxicol. Appl. Pharm.* No. 26, 1973.
- BJORKLUND, N.; ERNE, K. Toxicological studies of Phenoxiacetic Herbicides in animals. *Acta Vet. Scand.* No. 3. 1966.
- SAUERHOFF, M. et al. The Fate of 2-4-D following oral administration to man. *Toxicol.* No. 8. 1977.
- KURT, E.A. et al. The Pharmacokinetic of Chorinated Phenoxy Acid Herbicides: A literature Review. *Veterinary and Human Toxicology*: 31 (2) April 1989.
- NOGUCHI, N.; MISAWA, S. et al. Cardio Respiratory Effects of Paraquat with and Without Emetics on Wister Rats. *Vet. Hum. Toxicol.* 27 (6) December 1985, 508-510.
- KOMAYA, K.; YAMASHITA, M. et al. The Effect of Chlorpromazine on Paraquat Poisoning in Rats. *Vet. Hum. Toxicol.* 29 (2) April 1987. 117-121.
- CASARETT and DOULL'S. *Toxicology*. 4ª. ed. De McGraw-Hill. 1992.
- YAMADA, Y.; AKAHORI, F. et al. Cholpromazine and Paraquat Poisoning. *Vet. Hum. Toxicol.* 35 (2) April 1993, 112-115.
- MARRUECOS, L.; NOGUE, S.; NOLLA, J. Toxicología Clínica. Springer-Verlag-Ibérica. Barcelona, España, 1993.
- AKAHORI, F.; MASAOKA, T. et al. Quantifiable Morphologic Evaluation of Paraquat Pulmonary Toxicity in Rats. *Vet. Hum. Toxicol.* 29 (1) Feb. 1987. 1-7.
- REPETTO, M. Toxicología Fundamental. 2ª ed. Edit. Científico-Médica. Barcelona, España. 1988.
- NAGATA, T.; KONO, Y.; MASAOKA, T. et al. Subacute Toxicity of Paraquat in Beagle Dogs: Clinicopathology and Pathologic Examinations. *Vet. Hum. Toxicol.* 34 (1) Febr. 1992, 15-25.
- NAGATA, T.; KONO, Y. et al. Acute Toxicological Studies on Paraquat: Pathological Findings in Beagle Dogs Following Single Subcutaneous Injections. *Vet. Hum. Toxicol.* 34 (2) April 1992. 105-111.
- BARBERA, C. *Pesticidas Agrícolas*. 4ª ed. Omega. Barcelona, España, 1989.
- MATEW SANCHO, J. Toxicología Médica, Doyma. Barcelona, España, 1994.
- SANCHEZ Serrello, I.; LÓPEZ Ravadula, M.; BERMEJO, A.M.; CRUZ, A. *Revista de Toxicología*. 10 (2). 1993.
- RIVERO, O. et al. Daño a la salud por Plaguicidas, Ed. El Manual Moderno, México, 2001 .
- SMITH LEWIS, L. en *Comprehensive Toxicology* vol. 8 pag. 581-589. Ed. Pergamon, 1997.
- LADRON DE GUEVARA, Toxicología Médica, Clínica y Laboral. McGraw -Hill, Madrid, 1995.
- DUEÑAS LAITA, A. Intoxicaciones agudas en medicina de Urgencia y cuidados críticos. Ed. Masson, Barcelona, 1999.

- LEIKIN, J.B. Poisoning & Toxicology Handbook. 2ª ed. 1996-97 Apha. Hudson.
- SANTAEUFEMIA, M. et al. Puesta al punto del método de extracción por diálisis difásica para el análisis de triazinas en leches maternizadas. Toxicología vol. 20, número 2, 2003.
- MENSIN, H. Environmental Health Criteria 159 – WHO- 1954.
- TALBOT, A.R. et al. Acute Poisoning with a Glyphosate-surfactant Herbicide (“Round-up”): a Review of 93 cases. Dep. of Criticl Care Mediine. Rep. Chin.
- GOLDSTEIN, D. et al. An Analysis of Glyphosate Data from the California Environmental. Protection Agency Pesticide Illness Surveillance Program. Clinical Toxicology vol. 40 -2002.
- MOR, FIRDEV, OZMEN O. Acute Endosulfan Poisoning in Cattle. Vet. Human Toxicol 45 (6) December 2003.
- OKTAY, C. et al. Unintentional Toxicity Due to Endosulfan Vet Human Toxicol 45 (6) December 2003.
- TIMBRELL, JOHN. Principles of Biochemical Toxicology. 3a ed. Taylor & Francis. 2001.
- R RA A . . . roto ico ogia. i ris ditor s. gs: 125 126. 2001.
- R . ta. ata ara at oiso i gi S v
ort a d r go Dogs t ma To ico : 46 5
pags 258 264 cto r 2004 .S. D T.
A R T R
- D A. <http://www.a a wood. t/p sticid s/ dicam a.htm> 10/11/2003
- D AS A TA. A. to icacio s ag das m dici a d
rg cia c idados cr ticos. asso arc o a
1999.
- ASAR TT D S To ico og 2 d. ac i a w
or . 1980.
- AS ARR .A. o ogra as:
<http://www.mo ogra ias.com/tra a os10/a i as/ i as.shtm dos 21/05/2004>.
- RT A SA D A . A 3030 ri cipios d
ropagaci d a tas <http://www.lamolina.edu.pe/ agronomia/dhorticultura/29/10/2003>
<http://ac .ac .orst. d /i o/ to t/ghi d .htm>
29/10/2003.

Paraquat - Nuevo enfoque terapéutico del paciente intoxicado

Ubier Eduardo Gómez Calzada

INTRODUCCIÓN

Es absolutamente necesario dejar en claro que los **herbicidas son tan tóxicos o más que los otros agroquímicos** como los insecticidas, por ejemplo, porque es frecuente la errónea creencia de que son “aguas para matar malezas”, es también obligatorio hacer énfasis en algunas circunstancias que presentan estos agroquímicos y es esta la razón para que hagamos especial mención del grupo de los bipiridilos y por ello destacamos el compuesto del paraquat, por considerarlo como uno de los de mayor toxicidad y peligro letal.

Los herbicidas son compuestos químicos utilizados para luchar contra las malas hierbas. Todos ellos son tóxicos para el hombre, ya sea a nivel sistémico si son ingeridos, o a nivel local produciendo dermatitis de contacto o lesión de mucosas.

De las familias químicas de herbicidas, una de las más utilizada y la de mayor interés toxicológico es la constituida por los compuestos derivados del dipiridilum (bipiridilo), cuyo representante más importante es el paraquat, siendo el segundo agroquímico más vendido en el mundo y quizá sobre el que más se ha investigado con más de 3.000 citas bibliográficas en la literatura mundial. Su ingestión, aun en pequeñas cantidades, es grave y debe ser considerada potencialmente fatal. Los cuadros de intoxicación se caracterizan por irritación química de las mucosas y tracto gastrointestinal, síndrome de dificultad respiratoria, daño renal, cardíaco, hepático y colapso cardiocirculatorio (Pond, 1990).

Los casos de mortalidad asociados al uso del paraquat datan de 1966. En general en Colombia no hay estadísticas globales de las muertes causadas por este tóxico, ya que son incluidas dentro del amplio grupo de los plaguicidas. Sólo existen algunos informes puntuales;

por ejemplo, el de tres casos del Instituto de Medicina Legal de Bogotá, 1986-1987 (Restrepo, 1991). En el departamento de Antioquia, entre enero de 1992 y el 30 de septiembre de 1997, el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses registró doce casos fatales, lo que podría dar una idea indirecta de la magnitud del problema a nivel nacional.

USO DEL PARAQUAT

El paraquat es un herbicida de contacto, altamente efectivo, no selectivo, que destruye las partes verdes de las plantas en presencia de la luz solar. Fue sintetizado en 1882 por Weidel y Russo, pero sus propiedades plaguicidas se conocieron sólo en 1950 y empezó a comercializarse en 1962. En Colombia se emplea desde 1969. Su aplicación básica es la de destruir o controlar las malezas en huertos, cultivos de árboles frutales, algodón, banano, cacao, caña de azúcar, col, coliflor, maíz, papa, pimentón, remolacha, tomate, sorgo y soya. Está ubicado en la clasificación en la categoría I de toxicidad - **altamente tóxico** en la escala internacional (Calabuig, 1991) y se expende en más de 100 países del mundo, pero en algunos su empleo está restringido (Brasil, Estados Unidos, Filipinas, Gran Bretaña, Hungría, India, Israel, Kenia, Nueva Zelanda y Samoa Occidental) o prohibido (Alemania, Finlandia, Noruega, Suecia, Suiza, antigua Unión Soviética). Ello debido a su gran toxicidad cuando se emplea inadecuadamente.

El paraquat ha sido usado para destruir malezas indeseables, encontrándose en 1978 en el 3,6% de los cargamentos confiscados en los Estados Unidos, residuos tan altos como 2.264 ppm, con un promedio de 331 ppm. Sin embargo, la temperatura generada por la combustión de las hojas inactivan el paraquat, no se han informado

casos de lesión pulmonar al fumar hojas de cannabis contaminadas con el herbicida (Hall, 1995). Otros autores admiten la posibilidad de lesiones irreversibles.

MECANISMO DE ACCIÓN DEL PARAQUAT EN LAS PLANTAS

El paraquat es un herbicida de contacto que afecta las organelas superficiales de la planta y se trasloca en alguna cantidad al xilema, interrumpiendo los procesos de reducción de la ferredoxina y las reacciones que conducen a la formación de NADPH, indispensable para la producción de energía (Hall, 1995).

La presentación de paraquat más frecuente es la solución acuosa, que contiene entre un 20 y un 40% del principio activo. El producto lleva un detergente concentrado para facilitar la penetración, un 15% de un solvente alifático y ácido valérico para prevenir la intoxicación por vía digestiva. En su conjunto la solución es cáustica

NOMBRES COMERCIALES DEL PARAQUAT EN COLOMBIA

Gramafin®, Gramoxone®, Gramuron®, Pillarxone® y Proxone®; a nivel mundial están: Caldercol®, Dextron X®, Dextrone®, Dexuron®, Esgram®, Gramonol®, Herbikill®, Herboxone®, Paquat®, Paracol®, Pathclear®, Totacol®, Toxer®, Weedol®, Weedway®, entre otros.

EXPOSICIÓN LETAL MÍNIMA

La dosis letal estimada para humanos es de 10 a 15 ml del concentrado. En ingestiones accidentales, la dosis letal mínima se estima en 30 mg/kg (Harsanyi et al, 1987). La mortalidad en éstas oscila entre el 33 y el 50%, siendo mucho más alta en los casos suicidas (ver capítulo sobre herbicidas y fungicidas).

Se considera **intoxicación leve** con menos de <20 mg/kg.; hay pocos síntomas y en general el paciente se recupera sin secuelas importantes. La **intoxicación moderada a severa** se observa con dosis de 20-40 mg/kg, se presenta daño hepático, renal y pulmonar. Con dosis mayores de 40 mg/kg se considera **fulminante**, con aparición de falla orgánica multisistémica y muerte en 24 a 48 horas.

La **dosis letal** media en ratas es de 110 a 150 mg/kg. por vía oral.

PROPIEDADES FÍSICAS DEL PARAQUAT

Gravedad específica: 1.24 a 20 °C (HSDB, 1993)
Punto de fusión: 75-180 °C

Presión de vapor: 0 a 20 °C

Peso molecular del ion paraquat: 186,25 (Budavari, 1989).

Peso molecular del dicloruro: 257,18 (NIOSH, 1990).

Peso molecular de la sal de dimetilsulfato: 408.48 (RETCS, 1993).

Punto de ebullición a 760 mm de Hg: Se descompone a 175-180°C

Solubilidad en agua, g/l de agua a 20°C: muy soluble.

Color de las sales dicloruro: Cristales incoloros (Budavari, 1989).

Color de las sales bis (metilsulfato): Sólido amarillo (Budavari, 1989).

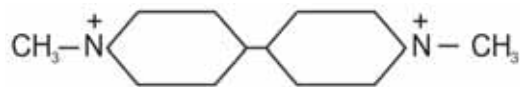
Olor

1. Levemente amoniacal (Budavari, 1989; NIOSH, 1990).

2. Inodoro (HSDB, 1993).

PROPIEDADES QUÍMICAS

El paraquat es el 1-1'-dimetil-4,4'-bipiridinium, con fórmula química $C_{12}H_{14}N_2^+$. Está constituido por dos anillos idénticos de piridinas, a lo cual hace referencia el nombre bipiridilo. Los dos anillos son cuaternizados por la adición de un grupo metil a cada átomo de nitrógeno. El grupo metil acepta los electrones del átomo de nitrógeno con la formación de una carga positiva. Los aniones asociados con el catión paraquat son: cloro (Cl^-), bromo (Br^-), yodo (I^-), metilsulfato ($CH_3SO_4^-$) o sulfato (SO_4^{2-}).



X: cloro (Cl^-), bromo (Br^-), yodo (I^-), metilsulfato ($CH_3SO_4^-$) o sulfato (SO_4^{2-}).

El paraquat forma sales incoloras de cloro (Cl^-), o de bromo (Br^-) de color amarillo, muy solubles en agua (70 grm/100 ml de agua), insolubles en solventes orgánicos y muy poco solubles en alcohol. No se ha encontrado diferencia en la efectividad herbicida entre las sales de dicloruro y metilsulfato. Tiene un olor amoniacal leve. La EPA ha clasificado el paraquat en la categoría C (posible carcinógeno humano) basados en estudios que muestran incremento de carcinoma de células escamosas en ratas (IRIS, 1996), no es teratogénico (Smith, et al, 1981), aunque es fetotóxico por las altas concentraciones que alcanza a nivel placentario (Talbot, et al 1988).

REACTIVIDAD

Condiciones que contribuyen a la inestabilidad. Es estable en soluciones ácidas o neutras, e inestable en soluciones alcalinas donde los cationes bipiridílicos tienen facilidad para oxidarse y reducirse por un rompimiento del anillo

de piridina. Los productos formados son rojizos oscuros. Se descompone a la luz ultravioleta.

INCOMPATIBILIDADES

- En contacto con oxidantes fuertes puede causar incendios y explosiones.
- Es cáustico para el aluminio (Barclay, 1989).

PRODUCTOS PELIGROSOS DE LA DESCOMPOSICIÓN

Cuando es calentado produce gases y vapores tóxicos como óxido de nitrógeno, cloruro de hidrógeno, gas hidróclórico, monóxido de carbono y azufre.

VÍAS DE INGRESO

Oral

La absorción a nivel intestinal es sólo del 5 al 10 % de lo ingerido (Smith, 1988), a pesar de lo cual la gran mayoría de las intoxicaciones fatales por paraquat han ocurrido por esta vía. Un niño de 9 años murió después de haber bebido agua de una botella vacía que contuvo paraquat concentrado (Fernando, et al, 1990).

Ocular

El paraquat puede causar irritación ocular severa, que alcanza su máximo en 12 a 24 horas postexposición corneal.

La cicatrización es lenta pero usualmente la recuperación es completa. Eventualmente la lesión puede evolucionar hacia opacificación corneal (Sinow & Wei, 1973).

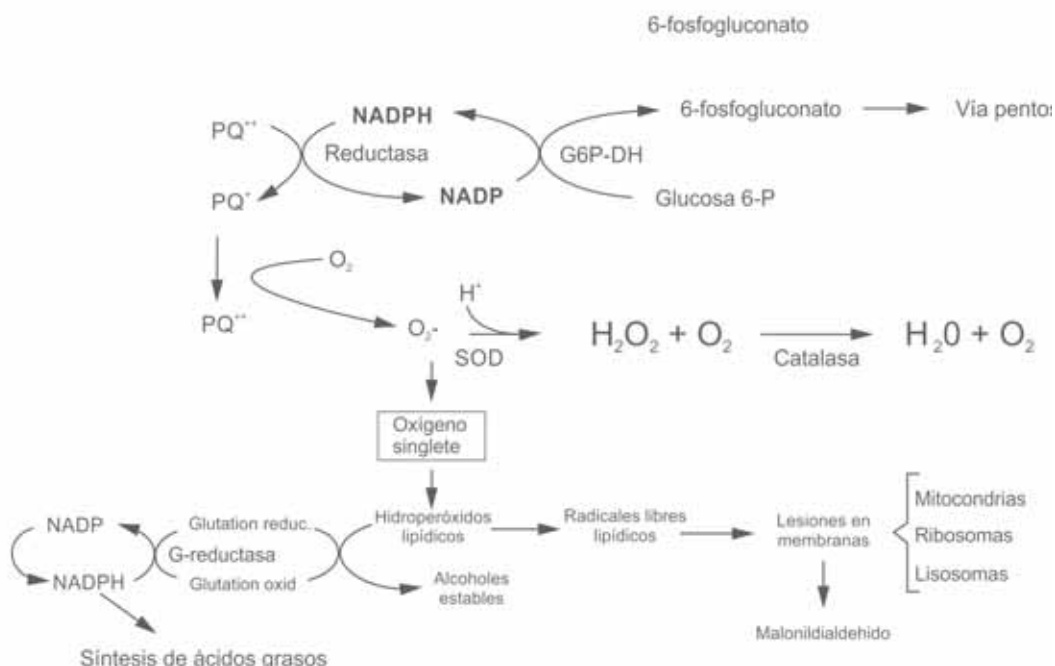
Inhalatoria

El depósito de gotas en la nariz y garganta puede producir síntomas locales como irritación y epistaxis (Vale, et al, 1987; Pond, 1990), pero no se han descrito síntomas de intoxicación sistémica por esta vía, pues las gotículas que alcanzan las vías respiratorias inferiores tienen un tamaño superior a 5 μ m y no atraviesan la membrana alveolar.

Dérmica

Aunque en teoría no se absorbe por no ser liposoluble, los estudios han demostrado que el 0,3% de una dosis administrada en forma tópica puede absorberse, debido a que la causticidad del producto es directamente proporcional a la concentración, lo que le confiere la posibilidad de alterar la barrera cutánea. Si hay daño extenso puede haber absorción del producto y toxicidad sistémica, pero en la práctica esto es de muy rara ocurrencia. Se ha descrito daño ungueal con el contacto prolongado con formas menos concentradas, sin compromiso posterior del crecimiento.

MECANISMO DE ACCIÓN DEL PARAQUAT



Se informó la muerte en una paciente que se insertó un tampón impregnado de paraquat en la vagina, retirándolo 10 minutos después debido a la sensación urente que le produjo (Ong & Glew, 1989).

MECANISMO DE ACCIÓN EN EL HOMBRE

En 1976 se propuso la teoría de la peroxidación lipídica (Bus, J.S. et al 1976) según la cual el mecanismo de acción en el hombre es similar al de las plantas, y aunque hay discrepancias en los mecanismos íntimos, los procesos bioquímicos son claros:

- Inhibición del paso de NADP a NADPH que se depleta a nivel pulmonar e interfiere con el transporte de electrones.
- Generación de radicales superóxido (O_2^-), hidroperóxidos (HO_2^-) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que atacan las membranas celulares.
- El paraquat (PQ) es reducido por la NADPH-citocromo-c-reductasa en presencia de NADPH y es reoxidado por el O_2^- , reacción que sólo precisa pequeñas cantidades de este último. De este modo después de dos ciclos se ha re-oxidado el paraquat, produciendo un radical superóxido directamente responsable del daño en las organelas (Sánchez, 1994), ya que el ion PQ^+ como tal prácticamente carece de un efecto tóxico directo diferente al irritativo.

Los radicales superóxidoS producidos agotan los sistemas de detoxificación del organismo, la superóxido dismutasa y catalasa que los transforman en agua, convirtiéndose entonces en oxígeno singlete (activado) que se une a los lípidos insaturados de las membranas generando hidroperóxidos lipídicos. Ver gráfica.

CUADRO CLÍNICO DE LA INTOXICACIÓN AGUDA

La forma aguda de la intoxicación es la más frecuente, y se produce después de la ingestión de entre 20 y 40 mg/kg. La muerte puede presentarse hasta 70 días después.

El cuadro puede dividirse en tres fases:

– **Fase gastrointestinal.** debida al efecto cáustico del paraquat, se caracteriza por náuseas, vómito, dolor retroesternal, epigastria, dolor abdominal, disfonía. Como complicación puede presentarse la perforación esofágica o gástrica.

– **Fase hepatorenal.** se inicia usualmente entre el segundo y el quinto día, hay elevación de las enzimas hepáticas (Yang et al, 1987c) y de la creatinina sérica, indicativas de necrosis centrolobulillar hepática y tubular renal.

– **Fase de fibrosis pulmonar.** los pulmones son el principal órgano blanco de la toxicidad, su acumulación en

los neumocitos es dependiente del tiempo y la cinética de saturación. ingreso a la célula por medio de un sistema de transporte activo para poliaminas endógenas, como la **putrescina**, la **espermidina** y la **espermina**. La fibrosis se instaura generalmente después de una semana y es responsable de la muerte hasta 70 días después de la intoxicación. El cuadro Se inicia con disnea, seguida de hipoxemia refractaria a todo tratamiento, atelectasias, formación de membranas hialinas y evolución hacia la fibrosis generalizada.

LABORATORIO

Se debe solicitar hemoleucograma completo, BUN y creatinina, citotímico de orina, AST, ALT, fosfatasa alcalinas, BT y BD, Rx PA de tórax en posición de pies, endoscopia digestiva.

Muestra de sangre, jugo gástrico, vómito y orina ocasional (60 ml.) para la identificación del tóxico.

El paraquat puede ser determinado cualitativamente en orina mediante prueba rápida alcalinizando la muestra con 3 a 5 ml de unos pocos miligramos de bicarbonato de sodio, y agregando luego unos pocos mg de ditionita de sodio (Braithwaite, 1987). Un intenso color azul verdoso se interpreta como positivo.

TRATAMIENTO GENERAL DE LA INTOXICACIÓN

Todo paciente debe ser hospitalizado y considerado grave así esté asintomático.

Lavado gástrico

Se debe realizar lavado gástrico con 200 ml de una suspensión al 30% de tierra de Fuller en agua, pero en general sólo tiene alguna efectividad si se practica dentro de las dos horas siguientes a la absorción. El paciente se debe proteger colocándolo en posición de trendelenburg y decúbito lateral izquierdo para minimizar la probabilidad de broncoaspiración.

Tierra de Fuller

Se debe continuar el suministro por vía oral de la misma suspensión cada ocho horas, por lo menos durante 48 horas, para garantizar la adecuada descontaminación del tracto gastrointestinal. El paraquat se une irreversiblemente a las arcillas o al carbón, por lo que en caso de no estar disponible la tierra de Fuller se deberá emplear carbón activado o caolín. La FDA sugiere un mínimo de 240 mililitros de solvente por cada 30 g de carbón, pero no se ha establecido la dosis óptima. La dosis usual es de 30 a 100 g en adultos y de 1 a 2 g/kg de peso en niños (FDA, 1985). Se deberán continuar la dosis repetidas de

carbón activado cada ocho horas, suspendiendo la dosis correspondiente si no hay catarsis. Se ha informado que el sulfonato polistireno de sodio (SPS) Kayexalate® tiene una capacidad de absorción del paraquat 15 veces mayor que el carbón activado (Takagi, et al, 1983).

Catártico salino

Se debe suministrar un catártico salino tipo sales de sulfato de magnesio (sal Epsom) en dosis de 25-30 g en adultos y 250 mg/kg de peso en niños, media hora después de haber administrado la tierra de Fuller o el carbón activado y repetir cada tercera o cuarta dosis de éstos.

Hemodiálisis

Si es posible se debe practicar hemodiálisis. Este procedimiento junto con la descontaminación gastrointestinal rápida y la terapia con antioxidantes fue de éxito en un paciente que sobrevivió a la ingestión de una gran dosis de paraquat (L'Heureux, et al, 1995).

Evitar el oxígeno

Se debe limitar el uso del oxígeno o mejor aún colocar al paciente en un ambiente hipóxico, para disminuir la producción de óxidos y superóxidos, pero no se ha demostrado que esta medida disminuya la mortalidad. (Córdoba, 1994).

Terapia farmacológica

Se han ensayado numerosos tratamientos alternos para el manejo de esta intoxicación pero tienen poca influencia sobre la mortalidad general. Algunas formas de intervención farmacológica sobre la cascada bioquímica han sido la mezcla de aire con CO₂, superóxido dismutasa, colchicina, clofibrato, desferoxamina, clorpromazina, azul de metileno, zinc, selenio, antioxidantes, N-acetilcisteína, niacina, riboflavina, ciclofosfamida, corticosteroides, propranolol, sin que exista ninguna evidencia de la efectividad de alguna de ellas. Al estudiar la cascada bioquímica los fracasos farmacológicos pueden ser atribuidos a la no utilización de una combinación medicamentosa que intervenga de manera integral en las diferentes vías de la peroxidación lipídica. Con base en ello se propone un tratamiento pentaconjugado.

BASES FISIOLÓGICAS DEL TRATAMIENTO PENTA CONJUGADO EN LA INTOXICACIÓN CON PARAQUAT

b-bloqueadores

Propanolol: 40 a 60 mg. 3 veces al día, vía oral, de acuerdo a presión arterial.

N-acetilcisteína

Los hidroperóxidos lipídicos generados por el paraquat son transformados en alcoholes estables por medio de una reacción catalizada por la glutatión peroxidasa en presencia de glutatión reducido y selenio. El glutatión reducido se regenera por la glutatión reductasa en presencia de NADPH. La depleción del glutatión endógeno propiciaría la formación de radicales libres que lesionarían las membranas celulares en especial las del hepatocito, riñón y pulmón. Por lo tanto es indispensable garantizar un nivel adecuado de glutatión reducido mediante la administración de N-acetilcisteína (NAC), en dosis de 600 mg cada ocho horas.

Vitamina C y vitamina E

Cuando el exceso de hidroperóxidos sobrepasa la capacidad de detoxificación de los sistemas de defensa se generan nuevos radicales libres que atacan las membranas, originando a su vez nuevos radicales libres en una cascada que podría ser bloqueada por las vitaminas C y E, capaces de captar radicales libres. La dosis por utilizar sería de 1 g de vitamina C cada 12 horas y 400 UI de vitamina E cada 12 horas.

Colchicina

En la intoxicación por paraquat la fibrosis pulmonar se instaura después de una semana, pero desde el primer día se producen síntomas y signos de lesión pulmonar, que lleva a hipoxemia refractaria todo tratamiento, con atelectasia y aparición de membranas hialinas que evolucionan hacia la fibrosis generalizada, llevando a la muerte por hipoxia entre los 5 y los 70 días. En este proceso participan activamente los granulocitos que se movilizan hacia el área lesionada (Honore, et al, 1994), promoviendo el proceso fibrótico. Con base en ello se justifica la administración de colchicina que inhibe la migración de los leucocitos polimorfonucleares, mediante la alteración de la polimerización de las tubulinas que posibilitan la movilidad de las células, y bloquea la liberación de una glicoproteína quimiotáctica desde los neutrófilos. De este modo previene la migración de granulocitos al área inflamada y se inhibe su actividad fagocítica. Numerosos estudios han encontrado además que la colchicina puede retardar el proceso fibrótico en patologías tales como la cirrosis, probablemente por la activación de una colagenasa, acción que podría extrapolarse a nivel pulmonar. La dosis empleada es una tableta de 0.5 mg cada ocho horas.

Furosemida

En las primeras 24 a 96 horas de la intoxicación aguda por paraquat se evidencian signos de daño renal (proteinuria y/o hematuria). Esta lesión puede evolucionar hacia la necrosis tubular aguda. La presencia de la tubulopatía frecuentemente complica el manejo de los líquidos administrados al paciente, por lo que se indica la administración de un diurético de ASA tipo furosemida, controlando diariamente los niveles séricos de potasio y la cantidad de líquidos administrados y eliminados.

Pronóstico

Con esta nueva modalidad terapéutica se ha encontrado una significativa disminución de la mortalidad en los pacientes intoxicados. De seis casos tratados con la terapia

pentaconjugada más la terapia estándar para inactivar el tóxico en el intestino, se observó la recuperación sin secuelas de cinco pacientes. Un paciente falleció a causa de perforación de viscera hueca.

BIBLIOGRAFÍA

- BARCLAY, W. Review of the pesticide Paraquat for submission to The World Bank Pesticide Advisory Panel Greenpeace. Washington, USA. 1989; 23.
- BRAITHWAITE, RA. Emergency analysis of paraquat in biological fluids. *Hum Toxicol* 1987; 6:69-74.
- BUDAVARI S (de) The Merck Index, 11th edition. Merc & Co, Inc, Rahway, NJ, 1989, 1553.
- BUS, J.S.; CAGEN, S.Z.; OLGAAR, M.D., Y GIBSON, J.A. A mechanism of Paraquat toxicity in mice rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 35, 505-513, 1976.
- CALABUIG, G. Medicina legal y toxicología. 4ª ed. Barcelona, España: Salvat, 1991. 703-707.
- CÓRDOBA P., D. Toxicología. 2ª reimpresión. Medellín Colombia: Impresiones Vieco hijas, 1994. 146-150.
- FDA. Poison treatment drug product for over-the-counter human use; tentative final monograph. *Fed Register* 1985; 50:2244-2262.
- FERNANDO, R.; HARENDRA DE SILVA DG & AMARASENA TSD. An unusual case of fatal accidental paraquat poisoning. *Forens Sci Internat* 1990; 44:23-26.
- HALL, AH. Paraquat usage: Environmental fate and effects, in: Bismuth C & Hall AH (Eds), *Paraquat Poisoning: Mechanisms-Prevention-Treatment*. Marcel Dekker, Inc, New York, NY, 1995, 17-35.
- HALL AH & Becker CE. Occupational health and safety considerations in Paraquat handling, in: Bismuth C & Hall AH (Eds), *Paraquat Poisoning: Mechanisms-Prevention-Treatment*. Marcel Dekker, Inc, New York, NY, 1995, 249-266.
- HARSANYI L, NEMETH A & LANG A. Paraquat (Gramoxone) poisoning in southwest Hungary, 1977-1984. Toxicological and histopathological aspects of group intoxication cases. *Am J Forens Med Pathol* 1987; 8:131-134.
- IRIS. INTEGRATED RISK INFORMATION SYSTEM. US Environmental Protection Agency, Washington, DC (CD-ROM Version), Micromedex, Inc, Englewood, CO (Edition expires 4/30/96).
- HONORE, P.; HANTSON, PH.; FAUVILLE. JPH., et al Paraquat poisoning. *Acta Clin Belg* 1994; 49:220-228.
- HSDB. Hazardous Substances Data Bank. National Library of Medicine, Bethesda, MD (CD-ROM Version), Micromedex, Inc, Englewood, CO, 1993.
- NIOSH. Pocket Guide to Chemical Hazards. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, 1990.
- LHEUREUX, P.; LEDUC, D.; VANBINST, R, et al. Survival in a case of massive paraquat ingestion. *Chest* 1995; 107:285-279.
- ONG, M.L. & GLEW, S. Paraquat poisoning per vagina. *Postgrad Med J* 1989; 65: 835-36.
- POND, S.M. Manifestations and management of paraquat poisoning. *Med J Aust* 1990; 152:256-259.
- RTECS. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH (CD-ROM Version), Micromedex, Inc, Englewood, CO, 1993. 161. Ruseva E: *Genet Sel* 1978; 11:330-337.
- MATEUS SANCHO, J. Toxicología médica. Barcelona España: Ediciones Doyma, 1994. P 105-110.
- SINOW, J. & WEI, E. Ocular toxicity of paraquat. *Bull Environ Contam Toxicol* 1973; 9:163-8.
- SMITH, A.H.; MATHESON, DP.; FISHER, D.O., et al. Preliminary report of reproductive outcomes among pesticide applicators using 2,4,5-T. *NZ Med J* 1981; 93:177-179.
- SMITH, LL. The toxicity of paraquat. *Adv Drug React Acute Pois Rev* 1988; 1:1-17.
- TAKAGI, S.; YAMASHITA, M.; SUGA, H., et al. The effectiveness of cation exchange resin as an adsorbent of paraquat in vitro and in vivo. *Vet Hum Toxicol* 1983; 25(Suppl 1): 34-35.
- TALBOT, AR.; FU C.C. & HSIEH, M.F. Paraquat intoxication during pregnancy: a report of 9 cases. *Vet Hum Toxicol* 1988; 30:12-17.
- VALE, J.A.; MEREDITH, T.J. & BUCKLEY, B.M. Paraquat poisoning: clinical features and immediate general management. *Hum Toxicol* 1987; 6:41-47.
- VALLEJO, J. Uso seguro del paraquat, BASF Química. Colombia: s.e. 1985. P 87-90.
- YANG, G.Y.; TOMINACK, R.L. & CHUNG, H.M. Hepatic and muscle sequelae in a paraquat poisoning survivor (Abstract). *Vet Hum Toxicol* 1987c; 29:480. 216. Yang GY, Tominack RL & Deng JF: Paraquat exposure through breast milk (Abstract). *Vet Hum Toxicol* 1987a; 29:461.

Otros plaguicidas

Darío Córdoba Palacio

INSECTICIDAS

INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS

Metil paratión

El Paratión es un insecticida no soluble en agua, soluble en hidrocarburos, cuando se emulsiona en agua adquiere un color blanquecino. Es un tiofosfato que hace parte de ese gran grupo de insecticidas inhibidores de las colinesterasas, como lo hemos expresado en las generalidades sobre estos productos, pese a su antigüedad, siguen siendo utilizados ampliamente.

Su persistencia en el suelo es de aproximadamente 30 días. Se inactiva rápidamente en agua.

Toxicidad

DL

El metil paratión es catalogado por la EPA como tóxico grado I es decir, altamente tóxico.

DL₅₀

Oral aguda para ratas es de 6-50 mg/k.

Su inhibición enzimática es irreversible, lo cual ocasiona la liberación de acetilcolina, que a su vez estimula el movimiento muscular, producen el cuadro clínico clásico que hemos descrito en el capítulo de organofosforados.

Fórmula química

O,O-dimetil O-4-nitrofenil fosforoditioato.

Sintomatología

Síndrome muscarínico, síndrome neurológico y síndrome nicotínico; además puede ocasionar las demás complicaciones ya mencionadas, como la neurotoxicidad retardada y el síndrome miasteniforme o síndrome de Wadia.

Tratamiento

Seguir el esquema clásico de tratamiento con inhibidores de colinesterasas.

INSECTICIDAS MICROBIANOS

Abamectina

Se obtiene de la fermentación del *Streptomyces avermectilis*, que actúa como insecticida y acaricida, por ingestión, aunque puede tener ligera acción por contacto. Las larvas, debido a la acción sobre su sistema nervioso entran en inactividad y cesa su alimentación muriendo en 3-4 días ya que la parálisis en ellas, es irreversible. Su permanencia en el medio es de corta duración, por su sensibilidad a radiación solar. Existen varios grupos como Avermectina B1, B1a y B1b.

Productos comerciales que contienen Abamectina

Abamectín®, Abamectina-técnico, Affirm®, Agrimec®, Avermectin-Bia®, Avid®, Catombe®, Cazador®, Cucaxan®, Glucoxan®, Mk 936®, Romectín®, Vantal®, Vermitec®, Vertimec®, Zephyr®.

Fórmula Química



Toxicidad

Se considera altamente tóxico.

DL₅₀

Para ratas es de 70 mg/k y la dérmica para conejos >2000 mg/k.

Mecanismo Tóxico

Aumenta la actividad del ácido gama-aminobutírico, en animales (GABA) estimula el flujo de iones cloro a la célula nerviosa lo cual lleva a pérdida de la función celular y a la interrupción del impulso nervioso.

Sintomatología

Puede producir vómito severo que puede desencadenar en desequilibrio hidro-electrolítico. Es irritante de mucosas y de conjuntivas.

No se informa de teratogenicidad ni mutagenicidad. El contacto crónico puede producir dermatitis y alergias.

Tratamiento

Debe efectuarse descontaminación rápidamente, controlar el equilibrio hidro-electrolítico. No existe antídoto específico por tanto el tratamiento será sintomático. Debido a su acción sobre el ácido gama-aminobutírico, no deben suministrarse drogas como barbitúricos, benzodiacepinas, ácido valproico u otras que sinergicen su acción estimulante.

Spinosad

Siguiendo este campo de los insecticidas derivados de organismos, podemos citar el Spinosad que proviene de una bacteria *Saccharopolyspora*, actinomiceto encontrado en el suelo de una destilería en el año de 1982, sustancia que actúa sobre el sistema nervioso del insecto que lo ingiere y le produce la muerte en 1 o 2 días.

Toxicidad

Se le atribuye muy poca toxicidad en mamíferos.

Sintomatología y Tratamiento

No encontramos datos en la literatura consultada.

Bacillus thuringiensis

Se ha recurrido al uso de agentes microbianos en el control de plagas y el *Bacillus thuringiensis* es uno de los más empleados y quizás el más efectivo. Aunque su efecto lesivo para la salud humana es mucho menor que con otros agentes químicos utilizados con los mismos fines insecticidas, es necesario estar atentos sobre los demás efectos que puedan producir.

Productos comerciales que contienen Bacillus thuringiensis

Acrobe®, Agrobac®, B.t.®, Bacter®, Berman®, Bacthur®, Bactimos®, Bactis®, Bactivec®, Bactosid-k®, Bactospeine®, Bactur®, Baton®, Baturad®, Berliner®, Biomor®, BMP®, Certan®, Comando®, Dibeta®, Dipel®, Foray®, Futura®, Anador®, Introban®, Javelin®, Larvo Bt.®, Leptox®, Newbt®, Novabac®, Novo-Biobit®, Safersok-Bt®, Skeen®,

Teknar®, Thuricide®, Thurigen®, Tribactur®, Try Bt®, Vectobac®, Victory®, Xen-tari®.

Es un insecticida microbioal aislado en Japón en 1901 y registrado en 1961, es un biopesticida. Es importante decir que existen varios cientos de variedades entre las cuales la variedad *kurstaki* es una de las más utilizadas.

Toxicidad

El *Bacillus thuringiensis* es clasificado como de baja toxicidad (III), humanos expuestos a 1000 mg/día no presentaron síntomas. Se ha suministrado oralmente dosis de 10.000 mg/día a micos, ratas y perros sin que se observen signos de intoxicación.

La DL₅₀ para ratas vía oral se calcula en: 13.000 mg/k (Exttoxnet).

Sintomatología

No obstante su baja toxicidad, puede producir algunos efectos en las personas que tienen contacto con él, es irritante de los ojos y de la piel. No existe evidencia de carcinogenicidad ni mutagenicidad en mamíferos.

La literatura nos informa de un usuario de estos productos que recibió un contacto ocular con B.t.k. y presentó una úlcera de córnea. Otros casos informados en la literatura hablan de irritación nasal y de tracto respiratorio, en otros casos se informa de fiebre y alteración de la consciencia y aún convulsiones.

Tratamiento

Sintomático.

INSECTICIDAS ÓRGANO SULFURADOS**Órganosulfurados**

Barberá (1989) establece una clasificación de insecticidas sulfurados así:

1. Sulfonatos
2. Sulfonas
3. Sulfitos

Pertenecen a estos grupos el propargite, el tetradifón, el tetrasul, etc. Estos grupos de acaricidas son en general de poco poder tóxico agudo para humanos. No obstante el mismo autor hace mención de los dos anillos bencénicos que ellos poseen y que los sitúan no muy lejos de los hidrocarburos clorados clásicos tales como el DDT.

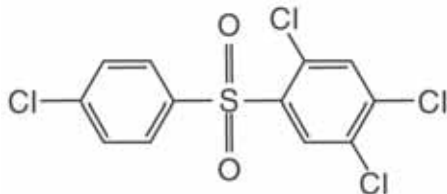
Para hacer claridad en la estructura química incluimos la del tetradifón como ejemplo.

Tetradifón

Utilizado como acaricida, conocido inicialmente como Te-dión®. Es clasificado dentro del grupo los órganosulfurados.

Fórmula química

Es el $C_{12}H_6Cl_4O_2S$, de apariencia cristalina incolora.



Tetradifón

TLV

No establecido pero cuando es inhalado por tiempo largo puede ocasionar daño renal y hepático.

Sintomatología y Tratamiento

No disponemos de datos de sintomatología y tratamiento en humanos, fuera de lo ya anotado arriba.

Propargita

El Propargita es un insecticida considerado de baja toxicidad aguda, pero muy irritante de los ojos, de las mucosas y de la piel. (EPA).

Productoss comerciales

Que contienen Propargita®, Aspargite®, Omite®, Aca-rita®.

Fórmula química

Corresponde a $C_{19}H_{26}O_4S$, que en su forma pura es un líquido ámbar oscuro y viscoso. Fue introducido al mercado en 1964. Es el sulfito de 2-[4-(1,1-dimetil-etil) fenoxi]ciclohexil 2-propinil.

Sintomatología

La epidemiología frecuente se refiere más a los efectos irritantes de mucosas, piel y conjuntivas.

Tratamiento

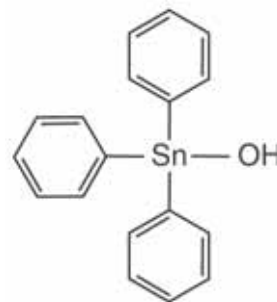
El tratamiento es sintomático (Hayes, 1982).

ORGÁNICOS DE ESTAÑO

Se les considera excelentes acaricidas, hacen su aparición se hace en 1967 y entre éstos tenemos nombres comerciales que los contienen como Cihexatina®, Plictran® y Vendex®.

Química

A manera de ejemplo incluimos la fórmula química de Cihexatina®:



Cihexatina

Estos plaguicidas inhiben la fosforilación oxidativa en el sitio de desacople del dinitrofenol, impidiendo la formación de ATP.

HIDROCARBUROS ÓRGANOCOLORADOS**DDT**

Los hidrocarburos órganoclorados reciben este nombre por contener en su composición Hidrógeno, Cloro y Carbono. Se les conoce también como **hidrocarburos clorados, orgánicos clorados, insecticidas clorados, y clorados sintéticos** aunque este último es poco usado entre nosotros.

Los hidrocarburos órganoclorados, como ya lo hemos dicho, han sido prohibidos en Colombia pero hacemos anotación de ellos, porque existen en otros países y aún pueden encontrarse en el nuestro cuando son traídos de países vecinos, sin el debido control oficial.

Historia

En el siglo XIX se logra la síntesis de una de las moléculas más discutidas de la química orgánica, como lo expone Tovar en su documento "El DDT, luces y sombras" cuya fórmula química en realidad es: 1,1,1-Tricloro-2,2-bis(p-clorofenil) etano, aunque casi siempre se denomina Dicloro-Difenil-Tricloro etano. Fue preparado por primera vez en 1874, sus propiedades insecticidas no se conocieron hasta 1942. Su auge surge durante la segunda guerra mundial cuando fue empleado para prevenir la difusión del tifus y como larvicida para convertir zonas inhóspitas por las plagas, en zonas habitables. En 1963 se realizaron estudios y se demostró que la población de Estados Unidos y la de la Gran Bretaña contenían en sus cuerpos 18.4 ppm bien de el DDT o de su metabolito el DDE cuya fórmula química es: (1,1-dicloro-2,2-bis(p-clorofenil)etileno).

Fórmula química

El DDT es el 2,2-di(p-clorofenil)-1,1,1-tricloroetano que se obtiene por condensación del clorobenceno con

el cloral (tricloroacetaldehído) en presencia de ácido sulfúrico.

Mecanismo Tóxico

El DDT actúa en los mamíferos alterando los canales de sodio y potasio, como se explica en el capítulo correspondiente, lo cual explica la sintomatología que se presenta en casos de intoxicación, pero en su uso, quizás lo más grave es su permanencia en el medio que algunos autores estiman en más de ocho años. Este compuesto tiene una característica muy importante en la salud humana y animal: Es su gran lipofilia, es decir su capacidad de integrarse a los tejidos lipóideos y permanecer en ellos.

Aún cuando sus cualidades como insecticida son de gran valor, su éxito más importante, radica en el control de vector del paludismo o malaria: el anopheles. No es posible calcular cuantas vidas ha salvado este discutido insecticida. Citemos acá la frase de Tovar en relación a la expresión que Albert Schweitzer premio Nobel de la Paz en 1952 expresara elogiando la labor del DDT en la lucha antimalárica al decir que éste, había abierto una luz de esperanza en la lucha contra el hambre en Asia, Africa y América: “¡cuánto trabajo y pérdida de tiempo nos causan estos malditos insectos...!” (Tovar, R:T), pero insistimos, esa sería la parte loable de toda la problemática que encierran.

Dice el mismo autor: “En Sri Lanka (por entonces Ceylán), se pasó de 280.000 casos anuales a sólo 17. En la India, en 1952, había unos 75 millones de personas afectadas por año, en 1964, esta cifra disminuyó a cien mil” esto para dar unos ejemplos, sin contar con otras epidemias en las cuales también ha tenido aplicación, como son: la fiebre amarilla, la peste bubónica, etc. Todo parecía color de rosa, hasta que en 1962 Rachel Carson publica su obra “Primavera Silenciosa” y de ahí en adelante se desata una verdadera batalla sobre los hidrocarburos clorados especialmente sobre el DDT, lo cual llevó al Profesor Dr. J. Gordon Edwards a publicar su opinión en “Las mentiras de Rachel Carson publicado en la revista 21st Century, Science & Technology, la controversia parecía no tener fin; miles de conceptos aparecían a favor o en contra, entidades como la Organización Mundial de la Salud, el Tribunal examinador de la Agencia del Medio Ambiente, la Organización Panamericana de la Salud y muchas otras entidades e investigadores daban su opinión en pro o en contra del DDT. Pero esta controversia parece mostrar la verdad en la época actual y la decisión se toma en especial por una de sus características: la persistencia en el Medio Ambiente, tal como lo expresamos en el Capítulo de Hidrocarburos Clorados.

En otras palabras: si bien la toxicidad aguda de estos hidrocarburos clorados es menor que la de otros grupos de insecticidas como los inhibidores de colinesterasas –fosforados orgánico y piretroides– esta característica se debe poner en balanza frente a las posibilidades de persistencia en el medio y sus posibles o reales efectos

a largo plazo. Bien conocido es el hecho de que el DDT es resistente a las fuerzas de la naturaleza y persiste por años en el medio, tanto en el suelo como en las aguas, en los vegetales y en los animales y el hombre.

Persistencia de los hidrocarburos clorados

Antes de entrar a considerar algunos de los grupos de hidrocarburos clorados, queremos llamar su atención sobre la persistencia:

Insecticida clorado	duración
DDT	4 Años
Aldrin	3 Años
Clordano	3 Años
Lindano	3 Años
Heptacloro	2 Años

Ante el hecho que hoy es realidad, surge un interrogante de una magnitud muy considerable. Quedan en el mundo, y muy especialmente en nuestros países, gran cantidad de agroquímicos como el DDT y otros cuya aplicación ha sido prohibida en muchos países entre los cuales se encuentra Colombia, pero de los cuales existen grandes cantidades inútiles, obsoletas, abandonadas o enterradas sin que tengamos meridiana claridad en como se debe proceder para inactivarlas, destruirlas o deshacerse de ellas.

Perthane

Dentro del grupo de los hidrocarburos órganoclorados existió la Perthane® producto que fue discontinuado por la casa Rohm and Haas.

Fórmula química

1,1-Dicloro-2,2-bis(4-etil fenil) etano.

Toxicidad

La DL_{50} es de 8.170 mg/k para ratas.

Sintomatología y tratamiento

Similar al de los demás hidrocarburos órganoclorados.

NICOTINOIDES

Neonicotinoides

Los nicotinoides aparecen recientemente, en la búsqueda de elementos agroquímicos de menor toxicidad para el hombre.

Es necesario aclarar que entre la nicotina y los nicotinoides existen diferencias muy importantes: “La nicotina es muy tóxica para los mamíferos y como insecticida su actividad es limitada; en los neonicotinoides sucede lo

contrario (Terralía). Estas sustancias aparecen en el comercio en 1989 y algunas todavía están en desarrollo. Esta afirmación es la que nos mueve a traerlas como material de estudio, pues es necesario estar preparados para los eventos que ellas provoquen.

Sinónimos

Se conocen también como **nitro-guanidinas, neonicotinilos, cloronicotinas y cloronicotinilos**. Uno de los primeros en aparecer es el Imidacloprid en 1990.

Mecanismo tóxico

Los nicotinoides causan un bloqueo irreversible de los receptores nicotínicos postsinápticos de la acetilcolina, ello explica que su tratamiento sea similar al que hemos expuesto en los inhibidores de colinesterasa.

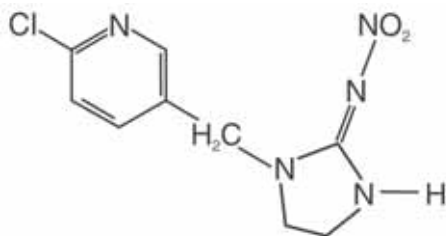
Imidacloprid

Productos comerciales que contienen Imidacloprid:

Admire®, Blattanex-gel®, Cigral®, Condifor®, Confidor®, Jade®, Gaucho®, Imidacloprid, Marathon®, Premier®, Premise®, Provado®, Relevo®, Sensei®.

Fórmula química y características

$C_9H_{10}ClN_5O_2$. Se presenta como un polvo sólido de color pálido.



Imidacloprid

Toxicidad

Se considera como un tóxico moderado, la DL_{50} en animales de experimentación es de 450 mg/k en ratas y la dérmica de 5.000 mg/k. La EPA considera que puede tener un riesgo mínimo como cancerígeno.

Síntomas y Tratamiento

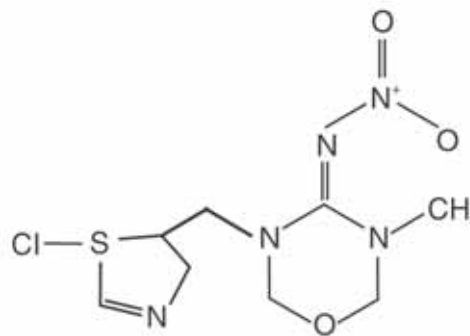
No encontramos casuística de intoxicación en humanos pero la sintomatología y el tratamiento debe ser similar a los del grupo.

Tiametoxam

Es un nicotinoide de 2ª generación que actúa interfiriendo los receptores nicotínicos de acetilcolina de la membrana postsináptica y produciendo parálisis nerviosa del insecto.

Fórmula química

Su fórmula química es $C_8H_{10}ClN_5O_3S$



Timetoxam

Toxicidad

Es considerado tóxico moderado grado II. El mecanismo es diferente al de los organofosforados, carbamatos y piretroides y por lo tanto se cree que no tiene resistencia creada. No encontramos en la literatura datos sobre toxicidad humana ni sobre manejo de la intoxicación.

Sintomatología y Tratamiento

Similares a los anteriores.

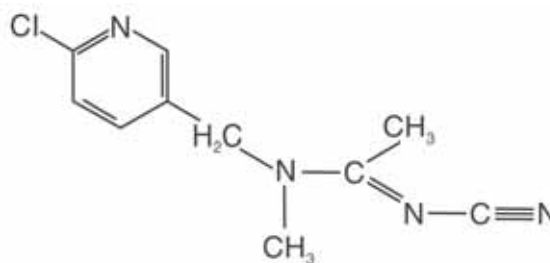
Acetamiprid

Es un insecticida, del tipo de los neonicotinoides, inhibidor de colinesterasa.

Fórmula química

$C_{10}H_{11}ClN_4$.

Es un compuesto que corresponde a una piridilmetilamina por unos o al grupo de los cloronicotinílicos, para otros. Tiene la apariencia de un polvo de color blanco. En este grupo podemos mencionar el Acetamiprid, el Imidacloprid.



Acetamiprid

Puede ingresar al organismo por vía oral, inhalatoria o dérmica.

Mecanismo Tóxico

Corresponde al grupo de los inhibidores de colinesterasa y al igual que éstos, actúa sobre las colinesterasas del sistema nervioso central y periférico.

Síntomas y Tratamiento

Ver capítulo correspondiente a los Inhibidores de Colinesterasas.

Efectos Carcinogénicos y Mutagénicos

La EPA no ha encontrado efectos en este sentido que se puedan atribuir a esta sustancia.

ISOCIANATOS**Isocianato de metilo**

Tratamos acá este tema por cuanto el isocianato de metilo es utilizado como producto intermedio en la producción de herbicidas y pesticidas del grupo de los carbamatos (carbaril y otros), en la producción de plásticos y en varios procesos industriales. El isocianato llamó la atención mundial la noche del 3 de diciembre de 1984 cuando la planta de Unión Carbide de la India, situada en la población de Bopal, lanzó a la atmósfera cerca de 40.000 kg del isocianato de metilo.

Dicen las notas periodísticas que en la planta se encontraban 630 empleados y que la población expuesta era de 900.000 habitantes.

200.000 personas fueron intoxicadas y murieron 3.828, quedando con acciones de carácter adverso a su salud, una población de cerca de 170.000 personas.

Estructura química

Su fórmula química es: CH_3NCO , es llamado MIC o isocianato metano; es un líquido de olor característico que es detectable a concentraciones de 2,1 partes por millón (ppm).

El isocianato de metilo reacciona con el agua y produce metilamina y CO_2 .

Toxicidad

TLV- TWA: 0.02 ppm.

Dosis letales

La EPA dice que la inhalación crónica de 0.0001 mg/ m^3 del isocianato de metilo afectó el peso y el sistema respiratorio de las ratas en experimentación.

Mecanismo de acción

El isocianato de metilo reacciona con grupos amino, hidroxilo y tiólicos de las proteínas e igualmente afecta la transmisión nerviosa y la reproducción.

Sintomatología

El isocianato afecta el tracto respiratorio y puede llevar hasta el edema pulmonar. Los síntomas son irritación de tracto respiratorio superior, dolor torácico, disnea progresiva y broncoespasmo. A nivel ocular produce conjuntivitis que puede conducir a la pérdida de la visión. El paciente puede manifestar visión borrosa, lagrimeo, fotofobia y ulceraciones corneales.

En el tracto digestivo el paciente puede tener síntomas de gastritis, náuseas, vómitos, etc.

El isocianato ejerce también acción tóxica sobre el sistema nervioso central con síntomas como fatiga, vértigo y ataxia. Y en el campo neuromuscular sensación de fatiga, debilidad muscular y temblor.

Pueden existir síntomas como escalofrío y, a nivel orgánico, hepatitis y nefritis, además los isocianatos pueden alterar la absorción del yodo (Repetto 1995). Se le considera fototóxico, aumenta la mortalidad fetal y además por su acción hipoxémica puede traer consecuencias en el recién nacido.

Tratamiento

1. Descontaminación
2. Oxigenación con oxígeno húmedo al 100 x 100
3. Beta antagonistas
4. Teofilina

BENZOATO DE BENCILO

Mencionamos este grupo insecticida o acaricida, por que entre nuestros pacientes es relativamente frecuente su uso como acaricida y también con relativa frecuencia ocurren accidentes, bien porque los niños lo ingieren o por equivocación de los adultos cambiando, su uso dérmico por suministro oral.

El benzoato de bencilo es frecuentemente utilizado en ungüentos y lociones, precisamente para combatir plagas de piojos y garrapatas tanto en medicina humana como veterinaria.

Productos comerciales que contienen benzoato de bencilo

Benzoato de Bencilo®, Benzo®, Hastilán®.

Toxicidad

1 gm/kg por vía oral, es tóxica.

Es absorbido rápidamente, se metaboliza y se convierte en ácido hipúrico que se excreta por orina. No obstante es escasa la información de absorción cuando es aplicado dérmicamente.

Sintomatología

El paciente presenta náuseas, vómito y diarrea y efectos sobre el sistema nervioso central que pueden ir desde ob-

nubilación e incoordinación motora hasta convulsiones. El sistema respiratorio también puede ser deprimido.

En aplicación dérmica el benzoato de bencilo puede producir irritación, eritema, etc.

En veterinaria se advierte que este producto no debe usarse en los gatos porque éstos felinos tienen especial sensibilidad y los signos de acción sobre el sistema nervioso de estos animales puede llevarlos a la muerte.

Tratamiento

1. Descontaminar de acuerdo a la vía de contacto
2. Controlar estado de sistema nervioso central
3. Benzodiazepina en caso de convulsiones
4. Control posterior de cuadro hemático.

Fipronil

El Fipronil es uno de los insecticidas recientemente puestos en el mercado americano. Es un derivado fenil pirazólico cuya utilidad como insecticida se conoció entre 1985-1987. Es considerado como un insecticida de amplio espectro.

Mecanismo de acción

Los fabricantes lo describen como un bloqueo de los canales de cloro a través del GABA y alteración del sistema nervioso del insecto, lo cual produce excitación del sistema nervioso y de los músculos del insecto.

Toxicidad

En mamíferos, la casa productora fija las siguientes:

DL ₅₀	oral aguda	cutánea:
Ratas:	97 mg/k	> 2000 mg/k
Conejos	350 mg/k	354 mg/k

Se tiene como de baja toxicidad, clasificado Grado II.

Sintomatología

No encontramos descrita en humanos, pero en ratas se describe: anuria, excitación, convulsiones y, en piel y mucosas, ligera irritación.

En forma crónica en animales se registra daño renal, hepático y de tiroides, reducción de fertilidad; se clasifica dentro de las posibilidades de Carcinogénesis en el grupo C para humanos.

Tratamiento

No se describe un tratamiento específico. No obstante es importante el conocimiento de su mecanismo de acción en el manejo del paciente.

Flucitrinate

Este piretroide considerado peligroso, además de que comercialmente, con alguna frecuencia es expandido mezclado con organofosforados.

Toxicidad

La DL₅₀ para ratas entre 81-67 mg/k vía oral, para machos y hembras.

Fórmula química

(R,S)-á-ciano-3-fenoxibencil-(S)-2-(4-difluorometoxifenil)-3- metilbutirato.

Sintomatología

Es irritante de conjuntivas y de piel, en animales se han observado síntomas como: parestesias, vómito, diarrea, incoordinación motora.

Tratamiento

1. Descontaminación
2. Tratamiento sintomático.

DERIVADOS UREICOS

Este grupo de insecticidas actúa impidiendo la formación de quitina en los insectos y controlando así la mutación al insecto, en plagas que atacan cultivos: Lepidópteros, Coleópteros y Dípteros. En este grupo están las Benzilúreas, Clorfluazurón, Hexaflumurón, Diflubenzurón, etc. porque los compuestos ureicos también los vamos a encontrar como herbicidas, como raticidas y, quizás uno de los usos más frecuentes, como fertilizantes. Nos parece importante, por ser parecidos fonéticamente, mencionar el **Urethane**, el cual no corresponde a estos derivados de la urea, sino que es un etil-carbamato utilizado en veterinaria cuyo potencial carcinogénico fue descubierto en 1948 y cuyos efectos tóxicos se reflejan en la agresión a LA médula roja con depleción o aplasia medular, además de melanomas, adenomas etc. (Casarett, 1999) y más aún pueden formar parte de la lista de fármacos utilizados en caso de ingestión de sulfuros (Dreisbach, 2003).

Fórmula química

Corresponde a R₁-RH-CO.R₂, R₃.

Toxicidad

En general el grupo ofrece baja toxicidad, grado IV.

DL₅₀

Oral es de 3.5 gramos/k, para ratas: 2 gm/k en el caso del herbicida diurón. (Repetto, 1995).

Sintomatología

Estos compuestos ureicos pueden producir síntomas tales como hiperreflexia, cambios en la respiración como bradipnea, cambios en el sistema nervioso central como depresión, y a largo plazo se describen trastornos tiroideos. Aunque su poder irritante es bajo, el contacto con piel y conjuntivas puede desencadenar fenómenos irritativos

Tratamiento

1. Descontaminación
2. Control de signos vitales
3. No existe antídoto
4. Tratamiento sintomático.

PIRAZOLES**Fenil pirazol**

Es un grupo nuevo de insecticidas conocido también como **FIPROLES**, introducidos al mercado en 1990, pero registrados en EEUU seis años después en 1996.

Toxicidad

La DL_{50} para ratas es de 97 mg/kg.

Mecanismo tóxico

Bloquea los canales de cloro en las neuronas e impide el efecto modulador del GABA. En ratas se ha demostrado que produce anuria, aumento de excitabilidad que puede llegar a ocasionar convulsiones, se presenta pérdida de apetito. Cuando entra en contacto con conjuntivas y ojos se manifiesta irritación, fenómeno que puede ser apreciado igualmente en piel.

Se describe como neurotóxico en ratas y perros.

Efectos crónicos

El contacto prolongado o repetido ocasiona lesiones hepáticas, tiroideas y pituitarias.

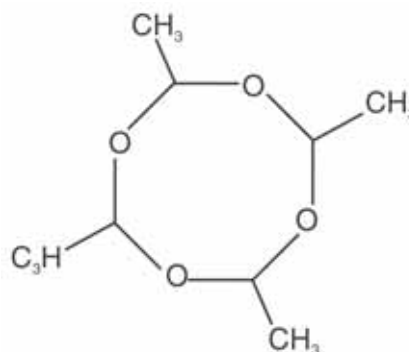
Tratamiento

Sintomático.

MOLUSQUICIDAS**Metaldehído**

Con frecuencia el metaldehído es utilizado en agricultura como elemento molusquicida con nombres comerciales como Alimet®, Antilímacos®, Antimilace®, Antimitace®, Ariotox®, Babosín®, Bait®, Cekumeta®, Clartex®, Alisan®, Larvicide®, Limatox®, Matababosa®, Meta®, Metaldehyde®, Metarex®, Metasón®, Metenal®, Molux 6-GB®, Na-

mekil®, Ortho-metaldehyde®, Slug death®, Slug pellets®, Slug tox®, Slugit pellets®, Tomixol®.

Fórmula química**Metaldehído****Toxicidad**

El metaldehído es clasificado generalmente como moderadamente tóxico. Para humanos: clasificado por EPA como grado II a III.

 LD_{50} oral

Ratas	227	a	690	mg/kg
Perros	100	a	1000	mg/kg
Ratones	200			mg/kg
Conejos	1250			mg/kg

Sintomatología

Por vía oral: el paciente se queja de dolor abdominal severo, generalmente acompañado de otros síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito, sialorrea y diarrea. Ataca al sistema nervioso central produciendo incoordinación motora, temblores musculares y depresión del sistema nervioso central. Es posible observar otros fenómenos como dificultad respiratoria, espasmo bronquial y disnea. Puede presentarse incontinencia urinaria y fecal. La presión arterial puede elevarse; el ritmo cardíaco puede ser irregular. Si el paciente sobrevive, es posible que presente hepatitis y convulsiones, coma, y pérdida persistente de la memoria, y en casos severos, puede producirse la muerte.

Teratogenicidad y carcinogenicidad

Existen dudas en cuanto a estos efectos y a los concernientes a la reproducción.

Tratamiento

1. Descontaminación. Lavado gástrico con agua bicarbonatada al 3%.
2. Oxigenación
3. Venoclicis

4. No existe antídoto específico pero se recomienda la administración de D-penicilamina, N-acetilcisteína, ácido ascórbico y tiamina (Dreisbach, 2003).

5. Manejo de líquidos y electrolitos, glicemia, metahe-moglobinemia. etc.

6. Alcalinizar orina.

ACEITES Y ESENCIAS

Los aceites se utilizan en el caso de que los insectos, por cambios invernales, se refugien entre las yemas o hendiduras de las plantas, actúan como insecticidas al impedir la respiración del insecto, es decir por asfixia.

Son derivados de hidrocarburos que tienen la ventaja de ofrecer poca toxicidad al humano.

Aceite de Invierno

Es más viscoso y de poca volatilidad.

Aceite de Verano

es menos viscoso y por ello su efectividad como asfixiante de los insectos es menor.

Aceite de Neem

Producto extraído del Neem, *Azadirachta indica*, es utilizado con fines insecticidas y cicatrizantes, especialmente en países Centroamericanos como Nicaragua. La azadirachtim es el principio activo de estos compuestos que se consideran insecticidas y larvicidas. Fue el Doctor Siddiqui en 1942 quien encontró en el aceite de neem, cerca de 100 terpenoides.

Se le atribuyen tantas propiedades al árbol de neem, que le otorgan el nombre de "botica de la aldea".

Características

Es una sustancia verdosa o marrón, de olor aliáceo, parece que su acción se debe a un tetranor-tri-terpenoide con actividad esteroideal, en especial un liminoide, que ejerce una acción repelente de los insectos y una acción esterilizante de los mismos. (www.plasmaneem.com)

Toxicidad

La DL_{50} se calcula por los productores entre 15 y 20 gm/litro o el equivalente a 1 kg en 50 litros para la semilla molida. Para torta de Neem, manteca de Neem, etc. Formas en las cuales se expende, varían las concentraciones y usos tales como: garrapaticida, insecticida, nematocida, etc.

Síntomas y tratamiento

No encontramos en la literatura consultada, ni mecanismo tóxico, ni sintomatología, ni efectos en animales ni en humanos.

HERBICIDAS

ACETANILIDAS

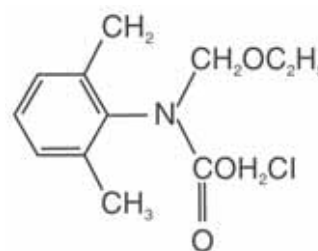
Son herbicidas entre los cuales encontramos nombres comerciales como: Agroclor®, Bextonil®, Bongo®, Butaclor®, Crusher®.

Acetoclor

Es un herbicida preemergente que puede ser, según la clasificación de la EPA: probable carcinogénico en humanos y fija un Noel de 2 mg/k/día.

Fórmula Química

Es del grupo de las acetanilidas: 2-Cloro-N-(etoxi-metil)-N-(2-etil-6-metil-fenil) acetamida.



Acetaclor

Toxicidad

DL_{50} . Oral para ratas es de 2953 mg/k. En conejos la aplicación prolongada en la piel lleva a irritación con dosis superiores a 3667 mg/k. como "probable carcinogénico en humanos". No se acumula en el organismo.

La EPA (1998) encuentra dos sustancias de degradación del acetoclor, en agua potable: el ácido oxanílico de acetoclor y el etano-sulfónico de acetoclor, razón por la cual determinó efectuar nuevos estudios.

Síntomas Y tratamiento

Se describe dolor abdominal, vómito y diarrea, disnea cuando es inhalado, orinas pigmentadas, sudoración, eritema; no hemos tenido casos en nuestra atención médica. En el evento de ingestión es recomendable el proceso de descontaminación y medidas sintomáticas, puesto que no se conoce antídoto específico.

Butlacor

El butaclor es un herbicida que tiene la particularidad de ser combustible lo cual requiere un manejo adecuado. Es clasificado como categoría III toxicológica. No se conoce antídoto específico.

Toxicidad

La DL_{50} oral aguda para ratas de 849 mg/k y una dosis dérmica de 2000 mg. para conejos.

Sintomatología

No encontramos en la literatura revisada, datos de intoxicación sistémica, solo se describe como irritante de conjuntivas, piel y mucosas.

Tratamiento

Se indica la descontaminación y el manejo sintomático.

ORGANOFOSFORADOS HERBICIDAS**Acetamida****Inhibidores de colinesterasa**

Ya hemos descrito con suficiente amplitud el capítulo de inhibidores de colinesterasa como insecticidas, pero como en nuestro medio no es fácil obtener el nombre, la etiqueta o la identificación del producto que ocasionó el accidente voluntario o laboral, recurrimos a identificar grupos cuestionando a quien nos pueda dar información, sobre el uso del producto.

Sabemos perfectamente que la gran mayoría de los inhibidores de colinesterasas son utilizados como insecticidas, pero aquí queremos llamar la atención sobre un grupo de productos que perteneciendo a los organofosforados, pueden ser utilizados como **Herbicidas** o como **Fungicidas** y entre ellos citamos:

Bensulide®, Bensumec®, Benzulfide®, Betamec®, Betazán®, Butifós®, Butiphos®, Chemagro®, Cicatrizante hormonal®, Curamil®, DEF®, Negreen®, Disán®, Edifenphos®, Exporsán®, Fos-caiga®, Fos-gall®, Hinosán®, Kitazín®, Missile®, Ortho-phosphate®, Oxido de merphos®, Rizolex®, Terra-sytam®.

Butifós

El Butifós, agente defoliante fue utilizado con frecuencia en el pasado, se le atribuyó su acción como a agente que causó la contaminación del ambiente en el mar Aral, no obstante no fueron claras las pruebas. Es altamente tóxico a las plantas y fue rociado como agente defoliante con una intensidad de 1,0 - 1,5 kg/ha.

Propiedades físico-químicas

Es un defoliante con olor como el del dimecaptano.

Toxicidad

La DL_{50} para ratas de 325 mg/k.

Sintomatología y tratamiento

Similar al de los organofosforados; pero algunos autores destacan su acción sobre el sistema nervioso central, co-

razón, hígado y riñones. Igualmente anotan reacciones de tipo inmunológico en niños especialmente. El problema de agresión hepática se evidenció en plantaciones de algodón en donde se utilizó.

Dimethenamida

Es un herbicida que se clasifica en categoría tóxica III.

Toxicidad

La DL_{50} Oral aguda para ratas de 849 mg/k y una dosis dérmica de 2000 para conejos.

Sintomatología

No encontramos en la literatura revisada, datos de intoxicación sistémica, y solo se describe como irritante de conjuntivas, piel y mucosas.

Tratamiento

Se indica la descontaminación y el manejo.

DERIVADOS DE LA ÚREA**Metabenzotiazurón**

Es otro herbicida derivado de la úrea, cuya composición es: 1,3-dimetil-3-(2-benzotiazolilo) úrea.

Toxicidad

Se considera poco tóxico para mamíferos, en general se clasifica como moderadamente tóxico según la Compañía Bayer.

Bromacil

Estos compuestos uracílicos se usan como herbicidas. Actúan impidiendo la fotosíntesis de los vegetales.

Forman el grupo de los Uracilos o úreas sustituidas.

Fórmula química

Su fórmula química corresponde a: 5-bromo-6-metil-3-(1-metilpropil)-2,4(1H,3H) pirimidinidiona.

Toxicidad

En general son poco tóxicos. La OSHA fija el límite en ambiente laboral de 1 ppm (10 mg/m³).

Sintomatología

Cuando se ponen en contacto con piel, mucosas y tracto respiratorio ocasionan respuestas de irritación.

No parece tener efectos sobre el sistema reproductivo, tampoco se han comprobado efectos teratogénicos, mutagénicos ni carcinogénicos. No obstante, la EPA advierte cierto riesgo carcinogénico en humanos.

Tratamiento

1. Descontaminación
2. Control de signos vitales
3. Tratamiento sintomático.

La úrea se introdujo al campo agrícola como herbicida, en la segunda mitad del siglo XX, porque impide la fotosíntesis indispensable en las plantas que la necesitan para sobrevivir. El primero de estos herbicidas fue el monurón.

Monorán

Tiene la característica de ser resistente en el suelo.

Toxicidad

En animales se ha encontrado que puede producir daño en cerebro, bazo, glándulas suprarrenales, hígado, riñones y las células de sangre rojas. En el humano su absorción es deficiente, lo cual las hace poco tóxicas.

Efectos crónicos

Este grupo de sustancias plantean la posibilidad de producir cáncer.

Sintomatología

Cuando se presenta intoxicación en humanos aparecen síntomas como metahemoglobinemia y hemólisis.

Tratamiento

1. Descontaminación
2. Tratamiento sintomático.

Azimsulfurón

El azimsulfurón detiene rápidamente el crecimiento de los vegetales mediante el mecanismo de impedir la división celular, lo cual se manifiesta inicialmente con clorosis de las hojas.

Toxicidad en humanos

No se conoce su mecanismo en humanos y las medidas son simplemente de descontaminación; al parecer no tiene acción en el contacto por vía inhalatoria. No se especifica ningún antídoto.

Tratamiento

El tratamiento es sintomático.

Nitrofén

El nitrofén es un herbicida cuyos nombres comerciales son Mezotox®, Nitrofén®, Nitrofene®, Niclofene®, El Pellizco®, Tok®, Tokkom®, Trizilin®.

Fórmula química

Éter de 2,4-diclorofenil 4-nitrofenil.

Toxicodinamia

En animales se absorbe por vía oral y dérmica y se elimina rápidamente por vía urinaria, sin modificaciones.

Toxicidad

La DL_{50} oral para
Ratas: 2630 mg/kg
Conejos: 3270 mg/kg

Carcinogenicidad

Al parecer es cancerígeno, en animales tiene efectos como hernias diafragmáticas y sobre la supervivencia de los neonatos aumentando la mortalidad. Existen informes de carcinomas hepatocelulares en ratones de ambos sexos. Se cree que el nitrofén ejerce su efecto teratogénico alterando la hormona del tiroides.

En humanos se describe carcinogenicidad, efectos sobre la reproducción y neurotoxicidad (PAN: Pesticides Database).

Sintomatología

Produce irritación conjuntival y de tracto respiratorio acompañada de tos, vértigos, dolor abdominal, cefalea, diarrea y vómito, síntomas que desaparecen en unos días.

Tratamiento

1. Descontaminación.
2. Carbón activado.
3. En las presentaciones emulsionadas debe tenerse en cuenta la posibilidad de complicación pulmonar por los hidrocarburos.
4. Vigilar los efectos crónicos.

Tebuthiurón

Ante la lucha por combatir los cultivos ilícitos, uno de los mecanismos experimentados en Colombia es la aplicación de herbicidas, de los cuales se ha utilizado la fosfometilglicina "glifosato" pero por algunas observaciones e inconformidades se ha propuesto variar este herbicida por otros, entre los cuales se ha mencionado el **Tebuthiurón**. Es necesario por lo tanto, que hagamos una revisión sobre el tema.

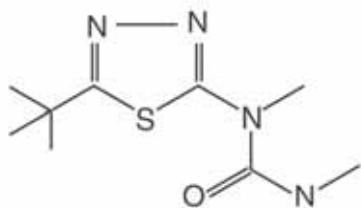
El Tebuthiuron está registrado por la EPA (Agencia de Protección del Ambiente) de los Estados Unidos, como un herbicida, la cual recomienda "Precaución" y establece algunas restricciones y regulaciones para su uso.

Productos comerciales que contienen Tebuthiurón:

Spike®, Brush Bullet®, El 103®, Graslán®, Perflán®, Herbec®, Herbic®, Reclaim®.

Fórmula química

Es el N- [5- (1,1 -dimetil-etil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]- N,N-dimetil úrea.



Tebuthiurón

Usos

Actúa sobre plantas herbáceas, leñosas y en caña de azúcar (Meister, 1992), debe ser esparcido sobre el suelo en granulados o "pellets" antes o durante el crecimiento de la planta, su efecto puede ser incrementado con la caída de lluvias sobre el terreno.

Toxicidad

El tebuthiurón es clasificado como moderadamente tóxico. La EPA lo clasifica como categoría III.

DI ₅₀	mg/kg	vía oral aguda	vía dérmica
perros		500	
rata		644	
conejo		286	>5.000
ratón		579	

Efectos a dosis repetidas

En ratas, administrándoles 125 mg/kg/g/día por tres meses, se encontró disminución del peso corporal, disminución de glóbulos rojos y efectos menores en páncreas (Gosselin, 1984). Administrándoles 80 mg/kg en la dieta durante dos años, no se encontraron efectos agudos ni se pudieron comprobar efectos acumulativos. Similares conclusiones se obtuvieron al administrar en ratas más de 200 mg/kg, o en perros 25 mg/kg durante un año. (WSSA, 1989), igualmente no se encontró peligro para pájaros, fué en patos la dosis mayor de 2.000 mg/kg. En organismos acuáticos tampoco se encontró efecto dañino.

Sintomatología

Cuando se aplica en conjuntivas oculares se presenta irritación de córneas y de iris, pero la lesión no se extiende a otras estructuras. No se han encontrado reacciones de tipo alérgico en pruebas realizadas en animales de experimentación como curies.

Tratamiento

Descontaminación, tratamiento sintomático.

ÉTER DIFENÓLICOS**Acifluorfen**

El Acifluorfen es un herbicida difenólico.

Productos comerciales que contienen acifluorfen:
Acifluorfen y Tacker.

Fórmula Química

Na 5-(2-Cloro-4-(Trifluorometilfenoxi)Fenoxi)-2-Nitrobenzoato.

Toxicidad

Es considerado por la EPA como levemente tóxico.

La DL₅₀ para ratas de 2025 mg/kg por vía oral, es clasificado en general como tóxico grado III. (EXTOXNET).

Efectos Crónicos

Puede ser teratogénico en altas dosis, no se ha informado de efectos mutagénicos, los estudios sobre carcinogenicidad no han sido suficientes hasta ahora.

Cloridazona

Es un herbicida con nombre comercial Pyramin® que puede producir irritación, sobre el cual no encontramos datos de fenómenos tóxicos humanos. Para los casos de intoxicación con esta sustancia, se recomiendan solamente medidas de precaución.

BENCENOS SUSTITUÍDOS**Cloroneb**

Considerado como de poca peligrosidad para los humanos y los mamíferos, no sólo por su presentación sino también por su actividad toxicológica. Metabolizado en el organismo, es excretado por orina como diclorometoxifenol. Puede causar irritación de conjuntivas, mucosas y piel.

Clorotalonil

Igual que el anterior, tiene poca actividad tóxica para humanos y no se informan casos de intoxicación, aunque puede causar irritación de piel, mucosas y conjuntivas.

Diclorán

Su capacidad de absorción por piel puede causar intoxicación ocupacional en fumigadores pero tiene la característica de ser eliminado rápidamente por orina. En animales de experimentación se ha informado opacidad

de córnea y daño hepático; por su capacidad de desacoplar la fosforilación oxidativa, puede causar fiebre.

DINITROANILINAS

Pendimetalín

Nombre comerciales de productos que lo contienen
Accotab®, CA 92553®, Herbados®, Ir-Ir-Go-Go-San®, Penoxalín®, Pressto®, Prowl®, Sipaxol®, Stomp® y Vagabundo®.

El pendimetalín, es un herbicida del grupo de las dinitroanilinas.

Fórmula química

Es el 2,6 dinitroanilina que sufre biodegradación y fotodegradación.

Toxicidad

La DL_{50} oral aguda para ratas es de 5000 mg/k.

Sintomatología

Aunque es considerado levemente tóxico, al ser ingerido, por contacto dérmico, conjuntival o inhalado puede ocasionar algunos efectos. En piel y conjuntivas se presenta irritación. En casos de inhalación igualmente se presenta irritación del tracto respiratorio. No encontramos datos de toxicidad aguda oral en humanos.

Cardinogenicidad y mutagenicidad

Hasta el momento no se ha comprobado que tenga ninguno de estos dos efectos, pero los estudios son limitados.

Tratamiento

Sintomático.

CLORATOS

Los cloratos son sales que han sido usados como herbicidas además de su utilidad en industrias como las de las cerillas, en la fabricación de explosivos, en la producción de colorantes, en uso farmacéutico, en purificación de aguas, blanqueadores, desinfectantes, producción de papel, enjuagues bucales, etc., hoy en día la propagación y multiplicación de la posibilidad de intoxicación en nuestro medio, radica en su uso como herbicidas, cuya aplicación se descubrió en 1910 pero sólo se comercializó a partir de 1926 (Barberá, 1989).

Para quienes no estamos en el área de la Agronomía, nos llama la atención que el cloro sea indispensable en la agricultura y los cloratos sean herbicidas. Pues bien, en el siglo 18 se observó que el trigo sin este elemento no maduraba bien, por ello en 1954 se inició su uso como

nutriente en la agricultura, recibiendo el calificativo de "micronutriente o microelemento". El cloro existe libre en la naturaleza pero los cloratos deben ser producidos industrialmente como sales de K o de Na: ($KClO_3$, $NaClO_3$) y su acción herbicida se debe precisamente a su acción fitotóxica.

Se calcula que existen 300 mg de clorato en 200 cerillas (Dreisbach, 2003).

Es necesario llamar la atención sobre la diferencia toxicológica de los cloratos y del cloro (invitamos a ver este aspecto en el capítulo de Cloro).

Toxicidad

Se calcula como **dosis mortal**: 15 gm para adultos y 2 gms para niños (Dreisbach, 2003)

Sintomatología

Cuando es ingerido los efectos que se manifiestan inicialmente son náuseas, vómito y diarrea, debidos a su efecto irritante sobre el tracto gastrointestinal. Por contacto en solución, puede absorberse y ocasionar la intoxicación.

Por su capacidad de formar metahemoglobina, efecto que es debido a su capacidad oxidativa, el paciente presentará cianosis. Debe tenerse en cuenta que una pequeña cantidad de clorato, es capaz de producir gran cantidad de metahemoglobinemia. Debido a este efecto, es posible que existan cianosis, convulsiones y coma.

El clorato es agresor del sistema renal en donde produce hemoglobinuria, la cual puede ser debida a la acción directa del clorato o a la destrucción de corpúsculos, y daño renal que puede llegar a la falla renal. El paciente puede sentir dolor lumbar. Por la presencia de hemoglobinuria, la orina adquiere una coloración oscura. Es posible que ocasione lesiones hepáticas. (Dueñas, 1999).

En la necropsia se encontrará congestión y lesiones de las mucosas, lesiones renales, hepáticas y en la sangre la metahemoglobinemia que le dará color "chocolate".

Tratamiento

1. Descontaminación
2. Manejo de la metahemoglobinemia. En casos leves puede ser útil la administración de azul de Metileno.
3. En casos graves hemodiálisis

TRIAZINAS

Atrazina

Es clasificada como toxicidad III- utilizada como herbicida puede ingresar al organismo por vía oral, dérmica o por inhalación.

Fórmula química

2-cloro-4-etilamina-6-isopropilamino-S-triazina.

Es un polvo blanco sin olor, soluble en agua.

Se elimina en unos 5 días por orina en un 70% y el resto puede permanecer en órganos como hígado, riñones y pulmones. En animales expuestos a la atrazina se ha observado daño cardíaco, hepático y renal, pero estos fenómenos no han sido observados en humanos.

La Atrazina, al calor intenso, produce humos tóxicos, que contienen cloruro de hidrógeno y óxidos de nitrógeno.

Los efectos hormonales pueden traer cambios en ovulación.

Toxicidad

TLV. 5 mg/m³. La EPA permite 0.2 miligramos de atrazina por litro de agua potable (0.2 mg/L) para exposición de los adultos de por vida. OSHA ha establecido un límite de exposición de 5 miligramos de atrazina por metro cúbico (5 mg/m³). No se confirman ni descartan efectos teratogénicos ni mutagénicos en humanos, puede ocasionar nefritis, hepatitis y dermatitis con el contacto prolongado.

Síntomatología

Puede producir dermatitis y conjuntivitis y dolor abdominal acompañado de diarrea y vómito, cuando es ingerido.

Tratamiento

Descontaminación y tratamiento sintomático.

REGULADORES FISIOLÓGICOS

Aunque este grupo de sustancias controla el crecimiento de los vegetales, bien estimulándolo o bien frenándolo, no ofrece problemas serios toxicológicos en humanos, hacemos esta breve anotación sobre ellas, pues son sustancias de uso relativamente frecuente en el agro y es posible su contacto con ellas, bien sea en forma laboral, accidental o voluntaria. Dentro de estas fitohormonas están:

1. Auxinas y similares
2. Giberelinas
3. Citocininas
4. Ácido Absísico
5. Etileno

Historia de las Fitohormonas

La primera hormona animal descubierta fue la Testosterona, nueve años después se descubrieron las fitohormonas o auxinas, siendo la primera identificada como tal, la AIA o indolacética, en 1931 por Koege y Haagen Smith.

El término Auxinas proviene del griego y significa crecer.

Son sustancias que actúan como hormonas vegetales o fitohormonas y se derivan de:

1. Indol
2. Naftalenacético
3. Fenoxiacético

La derivada del indol acético se conoce también como AIA. Pueden ser también: indolbutírico, fenolacético y sus ésteres, sus amidas, nitrilos, etc. Pero fundamentalmente forman un grupo indólico, lo cual los caracteriza como auxinas u "hormonas vegetales".

No encontramos problemas toxicológicos descritos en humanos y hacemos esta anotación simplemente como complemento en el cuadro de agroquímicos. No obstante, en algunas farmacopeas, la **vitamina E**, es comercializada como **Auxina E®**, pero a la toxicología de ella no nos referiremos en esta ocasión, sino a las de acción vegetal.

Toxicología y Tratamiento

Dado su efecto sobre los humanos no ofrece mayor peligro y que no encontramos informe de casos tóxicos en éstos, únicamente hacemos esta breve anotación como información general.

BENZÓICOS

El ácido benzoico se conoce también como ácido benzenocarboxílico o ácido fenilcarboxílico. De uso en la producción de fenol, de plastificantes se utiliza también como preservativo de alimentos, plaguicidas y productos farmacéuticos. De utilidad en la preparación de cosméticos y colorantes. Se encuentra en el benjuí en cantidades apreciables. La encontramos en herbicidas como Clorambén, Dicamba, Diclorobenil y otros.

Características

Tiene un olor agradable, aromático. En estado sólido es un polvo de apariencia blanca, que puede ser combustible.

Fórmula química

C₇-H₆-O₂



Ácido Benzoico

Absorción y metabolismo

Se absorbe rápidamente en el tracto digestivo y se metaboliza en el hígado a ácido hipúrico para ser excretado en su totalidad en cerca de 24 horas.

Sintomatología

Cuando es inhalado produce irritación de las mucosas respiratorias, con aparición de tos. En las conjuntivas y en la piel produce enrojecimiento e irritación.

Igualmente puede causar irritación y dermatitis. La ingestión de 50 gm produce cuadro gastrointestinal consistente en náuseas, vómito y dolor abdominal.

Efectos crónicos

No se describen efectos cancerígenos o mutagénicos en humanos.

Tratamiento

La descontaminación de acuerdo a la vía de contacto, el tratamiento es sintomático

OTROS HERBICIDAS**Benazolín**

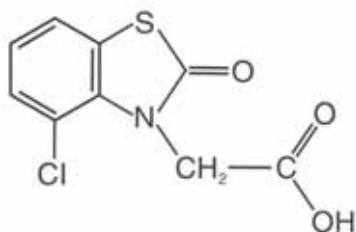
El Benazolín corresponde a un grupo de herbicidas que aún no tienen una clasificación exacta, utilizado como herbicida por su acción reguladora del crecimiento de las plantas.

Productos comerciales

Galtac®

Fórmula química

Es el ácido 4-cloro-2,3-dihidro-2-oxobenzotiazol-3-acético. Cuya estructura química es:



Benazolín

Es un sólido blanco de apariencia cristalina, con olor acético.

Toxicidad

La DL_{50} para ratones es de 4.000 mg/k y para ratas: 6.000 mg/k (Suyan Group).

Toxicología en humanos

No encontramos datos en humanos ni sintomatología en ellos, en general es tenido como poco agresivo.

Tratamiento

Sintomático.

FUNGICIDAS**Generalidades**

Cuando un paciente llega a consulta con síntomas de intoxicación por fungicidas, es frecuente que el médico erróneamente otorgue el calificativo de poco riesgo; nada más lejano a la realidad. Es preciso llamar la atención sobre el potencial tóxico de los fungicidas y conocer más sobre este grupos de agroquímicos.

Empecemos por recordar intoxicaciones muy importantes ocurridas con fungicidas: bástenos mencionar las ocasionadas por el consumo de semillas tratadas con fungicidas con mercuriales (Paquistán, Guatemala, etc.).

Los fungicidas son ampliamente utilizados en agricultura, en protección de semillas, transporte de cosechas, etc.

Clasificación

Podemos hacer una clasificación de los fungicidas así:

1. Tiocarbámicos
2. Ditiocarbámicos
3. Derivados del estaño
4. Derivados del cobre
5. Derivados del mercurio
6. Derivados del cadmio
7. Ptalimidas
8. Bencénicos
9. Biológicos

Haremos mención de algunos de ellos por tener importancia en nuestro medio o por la gravedad de sus efectos tóxicos.

Azufre

El azufre fue conocido desde la antigüedad, pues los romanos ya lo utilizaban como desinfectante o antiséptico y Dioscórides lo describe en aplicación en medicina. Los alquimistas lo conocían como ácido sulfúrico. Pero es Lavoisier en 1772 quien lo clasifica como elemento.

Su uso como agroquímico se remonta a los griegos y romanos quienes utilizaban los vapores del azufre para fumigación. Los chinos en el siglo XI lo incluyeron en la fabricación de pólvora, en el siglo XIV fue introducido a Europa.

El azufre se encuentra en la naturaleza libre o formando sulfatos.

El azufre inorgánico se utiliza en muchos productos, tales como: antimicóticos, acaricidas etc., como inorgánico no se le atribuyen acciones sistémicas pero es posible que provoque dermatitis en los usuarios de este elemento.

Productos comerciales que contienen azufre

Acco-sulfur®, Acibelte®, Azisal®, Acoidal®, Afrasulco®, Afripon®, Agrezufre®, Agrozul®, Alfa®, Asufram®, Azuco®, Azufega®, Azufer®, Azuflow®, Azufral®, Azufril®, Azumo®, Azupec®, Bravo®, Cartuchos fumígenos®, Clifton®, Comoran supra®, Control®, Cosan®, Cosavet®, Cosmosul®, Crisazufre®, Cryzufre®, Daconil-s®, Devilsulfur®, Dusting sulfur®, Elocrop®, Elosan®, Enxofre®, Flawas®, Fungicida ecológico®, Generatir®, Golde Dew®, Hexasul®, Key azufre®, Kimatio®, Kumulus®, Liquid sulfur®, Lukaflo®, Micrithion®, Microazufre®, Microthiol®, Novasufre®, Penzul®, Pol-sulkol®, Polithiol®, Profaz®, Prohortícola®, Red-ball®, Signal®, Sofrene®, Sofril®, Solvix®, Suflo®, Sugasul®, Sul-cide®, Sulfaplant®, Sulfapront®, Sulflex®, Sulflox®, Sulfocaptan®, Sulfoluc®, Sulfox®, Sulfuflox®, Sulfur®, Sulfotox®, Sultrón®, Sul-wdg®, Teisco®, Thiolux®, Thion®, Thiovit®, Tiolene®, Tool's®, Top-sul®, Top-cop®, Uniflow®, Velsul®, Wettable®, Wettasul®, Zinquel®, 5-roses®.

Generalidades

Curiosamente el azufre es un elemento esencial en la vida pero el uso inadecuado de éste, conlleva a problemas toxicológicos importantes. El azufre es conocido desde la antigüedad, recordemos el pasaje de la Sagrada Biblia en el Génesis Capítulo XIX-24 "Entonces el Señor hizo llover del cielo sobre Sodoma y Gomorra azufre y fuego por virtud del Señor", igualmente como lo anota Ladrón de Guevara, en la Odisea se relata su uso como desinfectante.

Propiedades químicas

Es un sólido amorfo o cristalino de color amarillo, de gran abundancia en la naturaleza, reacciona a temperatura ambiente con todos los elementos menos con el N, Te, I, Ir, Pt, Au y los gases nobles.

Sintomatología

Vamos a referirnos al dióxido de azufre, como uno de los muchos compuestos que puede formar el azufre (ácido sulfúrico, sulfatos, etc.) y que es utilizado como fungicida. Es un gas pesado con olor característico, altamente tóxico, que produce lesiones del epitelio pulmonar y que es irritante en general para los tejidos, especialmente para las conjuntivas oculares.

Tratamiento

1. Descontaminación
2. Tratamiento sintomático pues no hay antidotos específicos.

Acetamidas

Son compuestos alifáticos nitrogenados. Mencionemos el cymoxanil que se empezó a utilizar como fungicida foliar.

Productos comerciales que contienen cymoxanil

Academic®, Aviso®, Campuz®, Cobrethane®, Cuprozate®, Curador®, Curalancha®, Curathane®, Curzate®, Curzeb®, Cymogrizeb®, Cymoxanil®, Cymozate®, Foxanil®, Harpón®, Lanchate®, Sygan®, Syphal®, Tiro-M-8®, Volcán®. Puede ser el principio activo solo o bien con otros fungicidas como el Mancozeb, el Cobre, etc.

Fórmula química

2-ciano-N-[(etilamino) carbonil]-2 (metoxiamino) acetamida

Toxicidad

La DL₅₀ oral aguda para ratas: 960 mg/k y para conejos 2.000 mg/k (Cornell U- EPA).

Metabolismo

Se absorbe bien y se elimina en unas 48 horas en su totalidad, por orina como ácido acético, glicina y conjugados.

Es clasificado como de baja toxicidad. No se considera neurotóxico e igualmente no parece tener acción sobre la reproducción, como tampoco se considera mutagénico. No encontramos en la literatura descripción de signología ni sintomatología en humanos.

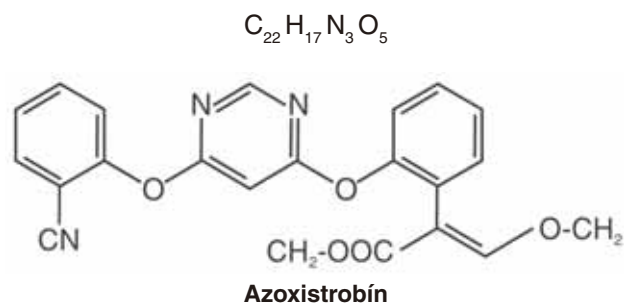
Tratamiento

El indicado para organofosforados.

Azoxistrobín

Fungicida clasificado como de baja toxicidad. Pertenece a la familia de las estrobilurinas, que son compuestos naturales provenientes de hongos, en este caso del *Oudemansiella mucida* y *Strobilurus*, hongos que proliferan en la madera en descomposición. Es un compuesto del metoxiacrilato.

Fórmula química



Toxicidad

La DL_{50} es >5000 Mg/K oral aguda para ratas.

Efectos Crónicos

En los estudios publicados hasta el momento no se considera teratogénico, mutagénico ni tiene efectos sobre la reproducción. (Cornell, U.).

Sintomatología y Tratamiento

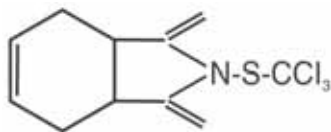
No encontramos datos de patología ni tratamiento en humanos.

ORGANOFOSFORADO FUNGICIDAS**Edifenfós**

Ver capítulo correspondiente a organofosforados.

Fórmula química

O - etilo S,S - fosforoditioato difenil, cuya estructura es:



Edifenfós

Es rápidamente absorbido y metabolizado.

Sintomatología y tratamiento

Similar a la producida por inhibidores de colinesterasas.

PTALIMIDAS**Captán**

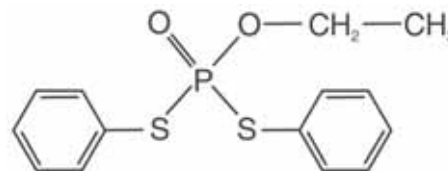
Dentro del grupo de fungicidas encontramos el Captán que es un fungicida no sistémico utilizado con relativa frecuencia en el cultivo de manzanas.

Productos comerciales que contienen captán

Afrocap®, Agrocapt®, Alfoc®, Agrox®, Biobit®, Biocaptán®, Captal®, Captán®, Captanex®, Captec®, Captafol®, Captol®, Catonex®, Clomitane®, Captal®, Captec®, Captol®, Captonex®, Clomitane®, Merpan®, Meteoro®, Orthocide®, Phytocape®, Sepicap®, Sorene®, Vancide 89®, Coreysan®, Criptan®, Flután®, Funcap®, Kaptán®, Intercaptan®, Lucaptan®, Merpán®, Meteoro®, Novocaptán®, Sepicap®, Sulfocaptán®, Vancide 89®, Vondcaptán®.

Fórmula química

Es el : a, 4, 7, 7a-tetrahidro-2-[(triclorometil)tio]-1H-isoindol-1, 3(2H)-diona.



Captán

 DI_{50}

Para humanos 1.071 mg/l, para ratas vía oral está entre 8.400 a 15.000 mg/k, para ratones por igual vía es de 7.000 mg/k.

TLV

5 m/M (ACGIH) PEL: 5m/M (OSHA).

Sintomatología

Al parecer el único efecto a mencionar es el de irritante de conjuntivas. Por vía oral se metaboliza y se excreta por orina. No encontramos otros síntomas en la literatura y no hemos observado intoxicaciones con este fungicida en nuestros pacientes.

Toxicidad crónica

No tiene efectos demostrados de acción sobre la reproducción humana, ni cancerígenos ni mutagénicos según EPA.

Tratamiento

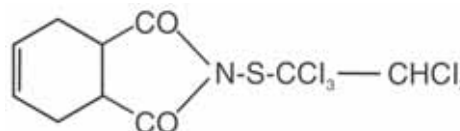
1. Descontaminación
2. Sostenimiento de signos vitales
3. Manejo sintomático.
4. No existe tratamiento antidotal.

Captofol

Pertenece al grupo de las ptalimidas.

Fórmula química

N-tetracloroetil-tio-tetra hidroftalimida.



Captofol

Tóxicidad

WHO lo califica como extremadamente peligroso grado I, es considerado como probable carcinogénico.

DL₅₀ para ratas por vía oral es de 5.000 a 6.200 mg/k (EPA 1984). Para conejos por vía dérmica es de 15.400 mg/k.

Sintomatología

Es irritante de piel y de conjuntivas, puede producir daño ocular con aparición de opacidades. En el tracto respiratorio se han informado casos de severa irritación del árbol respiratorio.

Tratamiento

Descontaminación y tratamiento sintomático.

DITIOCARBAMATOS

Maneb y Mancozeb

En este grupo encontramos fungicidas tan importantes como el Mancozeb y el Maneb que corresponden a la fórmula de etilén-bis-ditiocarbamatos complejos con zinc y manganeso. Son considerados como de poca toxicidad pero tienen posibilidad de causar sensibilización y malformaciones. Igualmente estos fungicidas contraindican el uso concomitante de alcohol etílico cuando se entra en contacto con ellos, pues pueden producir el Síndrome de Antabuse (Goodman and Gilman, 1996). Igualmente se advierte que sus metabolitos pueden ser tanto o más tóxicos que el producto inicial.

Toxicidad

Pueden absorberse por vía oral aunque su absorción es deficiente, también pueden ingresar por vía dérmica y por vía inhalatoria. Se presenta mareo, cefalea, debilidad muscular, náuseas y convulsiones, además de los fenómenos de sensibilización que citamos. No podemos dejar de mencionar que el Mancozeb, debido posiblemente a su metabolito, el ETU, puede causar daño en tiroides (EXTOX Noreste T). Dice el texto de Farmacología de Goodman (1996) que estas sustancias han sido causa de muerte y trastornos neurológicos en personas y animales que han consumido alimentos contaminados con ditiocarbamatos.

IMIDAZOLES

Procloraz

Es un fungicida derivado del imidazol que tiene la capacidad de atacar los hongos al detener el crecimiento de los micelios, lo cual le da poder preventivo.

Productos comerciales que contienen derivados del imidazol

Abavit®, Ascurit®, Funcloraz®, Mirage®, Octave®, Omega®, Prelude®, Sportak®, Sportgon®.

Fórmula química

Es el N-propil.N(2(2,4,6, triclorofenoxi)etil)imidazol-1-carboxamida: un sólido de color ámbar.

Sintomatología

No encontramos datos sobre el efecto en humanos.

HIDROXIANILINAS

Fenhexamida

Es uno de los más recientes fungicidas introducidos al comercio (Bayer, 1997) del grupo de las hidroxianilida.

Productos comerciales que contienen Fenhexamida

Elevate®, Decree®.

Fórmula química

C₁₄ H₁₇ C₁₂ N O₂. es el 2,3-dicloro-4-hidroxifenilamida del ácido 1-metil-ciclohexanocarboxílico.

Toxicidad

La DL₅₀ oral aguda en rata: >5000 mg/kg. Dérmica aguda en rata: >5000 mg/kg.

Toxicidad en humanos

Se considera de poca peligrosidad. No se describen fenómenos irritativos ni tóxicos al igual que se considera no cancerígeno ni teratogénico (Terralia).

DIGUANIDINAS

Guazatine

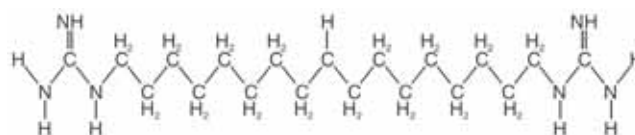
El Guazatine es un fungicida de contacto, que ataca la membrana de los hongos, también es repelente de aves. Contiene numerosas poliaminas y guanidinas.

Productos comerciales que contienen Guazatine

Guazatine®, Kenopel®, Panocrine®.

Fórmula Química

C₁₈H₄₁N₇ cuya estructura química es:



que corresponde a: 1,1'-iminodi (octametilén) diguanidina, triacetato de octami-amino-guanidina. Se elimi-

na por heces cerca del 64% y por orinal 5-42% en un tiempo que puede ser de 48 horas, en la leche de vacas de experimentación se encontraron cantidades de 0.0012 mg/litro a las 48 horas siguientes a la aplicación de una sola dosis del producto. Se encontró en hígado y riñones de ratas en experimentación.

NOAEL. Se establece en 3 mg/k/día o 200 ppm. pero, otros le asignan hasta 7mg/kg/día.

Efectos Crónicos

No ha demostrado ser cancerígeno ni mutagénico.

Intoxicación

Es irritante de los ojos y de la piel. Cuando es ingerido se presentan vómito, diarrea y dolor abdominal.

Tratamiento

1. Descontaminación.
2. Tratamiento sintomático, ya que no existe antídoto específico.

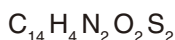
QUINONAS

Dithianón

Es un fungicida del grupo de la Quinona.

Productos comerciales que contienen Dithianón
Delan®.

Fórmula química



Sobre las características de las quinonas, su definición, nomenclatura, clasificación, biogénesis, plantas etc. Invitamos al lector a consultar el trabajo "Quinonas y compuestos relacionados" del profesor A. Martínez M. en <http://muiscas.udea.edu.co/~ff/quinonas.pdf>.

FUNGICIDAS VEGETALES

Rynoutria, extracto

Fue introducido a Europa y América del Norte desde Asia, preparado con planta seca y llevándolo a extracto alcohólico, con la intención de aminorar sus efectos tóxicos y los efectos deletéreos en el ambiente. Por el momento no se describen efectos tóxicos en humanos (EPA); anota además que en algunos países la planta es consumida y utilizada como medicina en humanos.

En la búsqueda de productos de menor efecto en los seres humanos, animales y medio ambiente, se han

puesto en el mercado varios productos con base biológica, entre ellos: AQ-10® (*Ampelomyces quisqualis*), Intersept® (bacterias saprófitas), Larminar® (*Bacillus subtilis*), Mil-sana® (*Reynoutria sachalinensis*), Tricodex® (*Trichoderma harzianum*), Trisán® (*Trichoderma harzianum*), Trisán® (*Trichoderma harzianum* en una base de arcilla).

Toxicidad

No parece existir un riesgo grande para los humanos. No obstante como medida de precaución la EPA recomienda tener medidas de protección para los trabajadores que manipulan o aplican estas sustancias.

Es posible que ocasionen irritación de conjuntivas y de piel, y en pulmones se pueden presentar algunos fenómenos que se discuten si son producidos por los hongos o bacterias mismas o por sustancias diferentes al compuesto utilizado.

Se recomienda utilizar anteojos, vestidos que cubran los miembros superiores e inferiores, zapatos adecuados, y elementos de protección de respiración y de ojos.

FUMIGANTES

GENERALIDADES

Las sustancias usadas como fumigantes pueden ser gases, líquidos o sólidos que se subliman, tienen en general una gran capacidad de difusión aún a través de vestidos de "protección" como los fabricados con hule etc. y en contacto con el ser humano, muy especialmente cuando ingresan por vía pulmonar, son rápidamente absorbidos por el organismo, aunque por vía dérmica y oral también tienen relativamente rápida absorción.

Los olores que se pueden percibir deben servir para alertar sobre su presencia y acrecentar las medidas de protección.

Son sustancias utilizadas en general para fumigación de depósitos, granos, etc. entre ellas encontramos:

1. Cianuro de hidrógeno.
2. Tetracloruro de carbono
3. Acroleína
4. Acronitrilo
5. Cloropirrina
6. Formaldehído
7. Dibromuro de metileno
8. Cloruro de metileno
9. Fosfina
10. Dióxido de azufre
11. Disulfuro de carbono
12. Naftaleno
13. Paradiclorobenceno

Cianuro de hidrógeno

Por la forma tan severa y rápida como actúa, casi instantánea, de producir la muerte, recordamos acá la necesidad de conocer el tratamiento y recomendamos revisar el capítulo correspondiente de nuestro texto y la necesidad de prever la propia intoxicación cuando se va a ingresar a un depósito, recinto, laboratorio, etc. que se encuentre contaminado por dicho gas, mediante las máscaras y elementos apropiados para evitar la intoxicación.

Tetracloruro de carbono

Sobre el **tetracloruro de carbono** o **tetracloro metano**, invitamos a nuestros lectores a revisar el capítulo de Hidrocarburos Acíclicos.

Productos comerciales que contienen tetracloruro de carbono

Dowfume®, Necatorina®, Benzinoform®.

Usos

Por su alta toxicidad, la industria lo ha restringido pero aún existe como disolvente, en plásticos, como fumigante, como extintor de incendios, etc.

Fórmula química:



Toxicidad

La DL_{50} por ingestión o por inhalación es de 3 a 5 ml. TLV: 10 ppm. NIOSH fija 2ppm o 65 mg/m³.

Metabolismo y eliminación

Se elimina 50% por aire espirado sin metabolizarse y 50% metabolizado. Es importante hacer notar que el metabolito Tricloruro de metilo (Cl_3C^+) lesiona no solo el hígado sino también otros tejidos (Repetto, 1997).

Mecanismo de acción

El tetracloruro tiene un proceso de biotransformación que se realiza en el hígado, autores como Ladrón de Guevara, no dudan en tenerlo como ejemplo o paradigma de "**activación tóxica**".

Esta activación consiste en la formación de CCl_3 radical libre que interactúa con las moléculas vecinas produciendo su degradación. Cuando existe un inductor enzimático como el alcohol etílico se aumenta la sensibilidad de las células, lo cual explica la contraindicación de bebidas alcohólicas y al aumento del daño hepático.

Sintomatología

El tetracloruro de carbono es uno de los hepatotóxicos más importantes pero además agrede el sistema nervioso central, riñón y miocardio. Es una sustancia depresora

del sistema nervioso central y que produce necrosis centrolobulillar.

El paciente inicialmente tiene depresión del sistema nervioso central que puede llegar al coma y existen náuseas, vómito y acúfenos. El pulso se torna irregular y, si el paciente sobrevive, aparecerán los efectos sobre hígado y riñón, que lo llevarán a hepatitis severa con todo el cortejo de síntomas propios de la hepatitis y la falla renal.

Cuando se ingiere el tetracloruro de carbono o se inhalan cantidades apreciables, debe vigilarse el ritmo cardíaco, pues esta sustancia es productora de arritmias severas.

El daño hepático se debe a necrosis centrolobulillar y acumulación de grasa. La lesión hepática por ingestión de una sola dosis se manifiesta unas 12 horas después del contacto.

El daño renal se manifestará por azotemia y fallo general del funcionamiento renal.

Cuando el contacto es crónico los signos pueden ser más imprecisos. No puede pasarse por alto el sinergismo que el tetracloruro de carbono tiene con el etanol; debe advertirse a los usuarios (fumigadores, etc.) del riesgo de consumir bebidas alcohólicas.

Intoxicación ocupacional o crónica

Cuando el contacto es crónico o las dosis son menores, se puede presentar en el paciente sensación de anorexia, anemia, náuseas, dolores abdominales, debilidad muscular, cambios en la percepción de colores (**discromatopsia ocupacional**, que puede ser uno de los test utilizados para medicina laboral), dermatitis, parestesias y pérdida de la memoria.

La lesión producida en el hígado es una necrosis zonal, ha recibido el nombre de "cirrosis crónica", lesión que se ha encontrado en obreros de factorías de lavado en seco.

Secuelas

El tetracloruro de carbono puede dejar secuelas importantes tales como la insuficiencia hepática, cirrosis y renal, hipoglicemia, encefalopatías, así como lesiones por hemorragias del sistema nervioso central. (La Dou, 1999).

Carcinogénesis

Se informa la posibilidad de producir cáncer hepático en animales de experimentación, no encontramos descripción de casos humanos. (Bermudes I.B. et al, 1999) informan de atenuación del efecto cancerígeno hepático con el uso de "*Polipodio Polipoides*" argumentando que el extracto de esta planta atenúa la hepatotoxicidad de los peróxidos lipídicos.

Tratamiento

1. Descontaminación.
2. Oxigenación.
3. Acetilcisteína en solución al 10%, 10 ml 3-4/veces día

en adultos y en niños mitad de dosis endovenosa. Por vía oral 200 mg en adultos y 100 mg en niños 3-4-v/d.

4. No usar catecolaminas por el riesgo de fibrilación cardíaca.

5. Dieta sin grasas, con pocas proteínas y alta en glúcidos.

Acroleína

Se conoce también como **Acrilaldehído**.

Es utilizado como fumigante o como herbicida acuático. Se emplea en síntesis orgánica, en coloides metálicos y como fungicida y biocida.

Propiedades físico-químicas

($\text{CH}_2=\text{CHO}$) líquido con olor picante, volátil y muy irritante.

DL₅₀

7 Mg/k TLV: 0.1 ppm. (ACGIH-2000). TIV-STEL: 0.3 ppm. Concentraciones de 153 ppm. pueden causar la muerte en minutos, debido al daño pulmonar que ocasiona.

Sintomatología

A partir de 0.25 ppm. es irritante en pocos minutos. Cuando entra en contacto con las conjuntivas y los ojos produce irritación, causando ardor y lagrimeo. En contacto con la piel produce igualmente irritación, dermatitis que puede ser ampollosa.

En el tracto respiratorio también ejerce su poder irritante y aparece entonces dolor y edema del tracto superior y aún puede causar en los pulmones edema grave con espasmo bronquial, presentándose dificultad respiratoria.

Si es ingerido tendrá la sintomatología de causticidad y los síntomas propios del formaldehído.

Tratamiento

Ver capítulo sobre formaldehído.

Acrilonitrilo

Se utilizó en fumigación, como insecticida especialmente, en combinación con el tetracloruro de carbono, hoy se utiliza más en la fabricación de plásticos, acrílico y gomas.

Propiedades físico-químicas

Es un líquido incoloro o amarillo pálido, con olor penetrante que se describe como a ajo o cebolla, algunos lo describen como olor acre, que tiene la propiedad de evaporarse, lo cual conlleva a la existencia de contaminación de aire, suelo y aguas en los sitios de procesos industriales.

Se conoce también como **cianoetileno**, **cianuro de vinilo**.

Fórmula química

$\text{C}_5\text{H}_3\text{N}/\text{CH}_2=\text{CH-CN}$. Es inflamable y en caso de incendio se liberan gases irritantes y tóxicos.

Toxicocinética

El acronitrilo en el organismo se convierte en cianuro de hidrógeno, ello hace que además de su efecto hepatotóxico, tenga también el efecto del cianuro. Remitimos al lector al capítulo correspondiente al cianuro.

Sintomatología

La intoxicación por vía oral es relativamente rara, pero puede ocurrir. El paciente presenta mareos, náuseas, vómito, cefalea, movimientos incoordinados, dolor abdominal y debilidad muscular.

Por vía oral la sintomatología es similar. Puede absorberse por vía dérmica y entonces el paciente presenta eritema y a veces ampollas, tiene capacidad de producir hepatitis y alteraciones del sistema nervioso central.

Tratamiento

Descontaminación, suministro de carbón activado y tratamiento específico.

Cloropicrina

Es el tricloronitrometano o cloropicrina utilizado como fumigante y como elemento bélico; veamos ahora algunos aspectos en su uso agrícola como fumigante.

Productos comerciales que contienen cloropicrina

Acuanite®, Chlor-o-pic®, Dolochlor®, Dojyopicrin®, Larvacide®, Matapicrin®, Metapicrin®, Nemox®, Pic-chlor®, Picfume®, Picride®, S-1®, Telone®, Tri.chlor®.

Fórmula química

CCl_3NO_2 . Es un líquido oleoso incoloro, de olor picante. Es considerado como uno de los más potentes irritantes pulmonares lo que hace que sea empleado como gas bélico.

Toxicidad

Dosis mortal. 4 ppm produce muerte en poca horas por edema pulmonar. TLV 0.1 ppm.

Sintomatología

Irritante del tracto respiratorio superior, cuando es ingerido causa igualmente irritación del tracto digestivo con la presencia de vómito.

Tratamiento

1. Descontaminar de acuerdo a la vía de ingreso.
2. Piel y conjuntivas lavar durante 15 minutos con solución salina.

3. Carbón activado si fue ingerido: 100 gms en adultos 30 gms en niños en solución.
4. Sorbitol 2 gm. para adultos, 1.5 gm para niños.

Formaldehído

(Ver capítulo correspondiente)

Dibromuro de etileno

El dibromuro de etileno es utilizado como insecticida en forma de **fumigante**. Se le conoce también como dibromometano, EDB, glicol-dibromuro. Además de su uso como fumigante, se adiciona a la gasolina para impedir el depósito de plomo.

Fórmula química

$\text{Br CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$. Es un líquido denso, que se vaporiza a la temperatura ambiente. Posee un olor semejante al cloroformo.

Productos comerciales que contienen dibromuro de etileno:

Aadobrom®, Bromofume®, Dibrome®, Dibromide®, Dowfume®, Edabrom®, EDB®, E-D-BEE®, E-O-Bee®, Ethylendibromide®, Fumo-gas®, Iscobrome®, Kopfume®, Kuhlmann®, Nemacor®, Nephis®, Pestmaster®, Sanhyum®, Solibrom-100®, Soilfume®, Unifume®.

Toxicidad

DL_{50} . Oral es de 117 mg/k OSHA: 20 ppm para 8 horas laborables.

Sintomatología

Es un tóxico de gran actividad. Produce depresión del sistema nervioso central que puede llevar al paciente al coma y a la muerte. El paciente presenta náuseas, vómito, cefalea, diarrea y dilatación pupilar. Puede producir cambios irreversibles en córnea. Es irritante de las mucosas.

Efectos crónicos. El dibromuro de etileno puede ser cancerígeno.

Tratamiento

1. Retirar del ambiente y descontaminar.
2. Si fue ingerido se puede suministrar leche o agua.
3. Controlar oxigenación.
4. Administrar carbón activado.
5. Controlar signos vitales.
6. Controlar líquidos y electrolitos.

Cloruro de metileno

Llamado clorometano, diclorometano o dicloruro de metileno, aerotherne MM. Similar al percloroetileno y al

tricloroetileno en potencia como anestésico y como tóxico hepático (LaDou, 1999) es utilizado en removedores de pinturas y fabricación de plásticos, en cintas fotográficas, etc.

Es el menos tóxico del grupo de los hidrocarburos clorados acíclicos.

Se absorbe por inhalación y vía cutánea.

Fórmula química

$\text{CH}_2\text{-Cl}_2$. Tiene olor agradable descrito como “dulce” que algunos dicen ser parecido al éter. Es un líquido volátil transparente e incoloro.

Toxicidad

TLV. 25/ppm. OSHA. VUL. 50/ppm (LaDou, 1999).

Productos comerciales que contienen cloruro de metileno

Aerotherne MM®, Freon®, Narkotil®, Solaesthin®, Solmethine®.

Sintomatología

La intoxicación se puede ocasionar frecuentemente por respirar o estar en un ambiente contaminado, pero también es posible la ingestión, por ejemplo en el caso de ingerir aguas contaminadas. El paciente manifiesta mareo, cefaleas, náuseas y vómito y acusa irritación ocular y de las vías respiratorias. Depresión del sistema nervioso central que puede llevar al coma, es lo que lo lleva a ser anestésico general. Puede tener sensación de adormecimiento de los dedos de las manos y pies que es frecuentemente denominado por el paciente como “cosquilleo”. Puede lesionar córnea, además el efecto irritativo de mucosas puede ocasionar fenómenos en nariz, garganta y pulmones y si la contaminación es severa, se puede presentar edema pulmonar. Además debe tenerse en cuenta que se metaboliza a monóxido de carbono y produce metahemoglobinemia.

Efectos crónicos

La WHO ha determinado que puede producir cáncer en seres humanos, igual concepto tiene la EPA. (ATSDR). Es cancerígeno, mutagénico y teratogénico. La EPA recomienda en el caso de los niños una ingesta en agua de 10 mg/litro si el contacto es por un solo día y menos de 2 mg/litro si es un período de 10 días.

Exámenes de laboratorio

Es posible encontrarlo en aire contaminado y en sangre. La medición de la Carboxihemoglobina y la presencia de ácido fórmico en orina confirman la contaminación con el cloruro de metileno.

Tratamiento

1. Descontaminar, retirar de ambiente contaminado.
2. Oxigenar.

3. Vigilar oxigenación.
4. Vigilar función hepática y manejo de la agresión.

Fosfina

La fosfina se utiliza como fumigante mediante la colocación en los silos y sitios de acopio, de fosfuro de aluminio sólido, que emitirá gas fosfina lentamente en contacto con la humedad.

El riesgo ocupacional radica esencialmente en la inhalación de vapores, pero en los casos suicidas o accidentales puede ser ingerido el fosfuro de aluminio y descompuesto en la cavidad gástrica; intoxicación que tiene una altísima mortalidad que puede llegar al 90%.

Mecanismo tóxico

La fosfina es un tóxico protoplasmático e inhibidor de la citocromo C oxidasa.

Sintomatología

Empecemos por decir que es muy irritante de las mucosas, en los casos laborales se manifiestan signos de debilidad, náuseas, cefalea, mareos, irritación del tracto respiratorio con tos y disnea, el paciente presenta taquicardia, dolor opresivo torácico, sed, ictericia, parestesias, colapso cardiovascular y muerte. Puede también encontrarse en el paciente el olor aliáceo, irritabilidad, arritmias cardíacas y fibrilación ventricular.

Es agresor hepático y renal ocasionando la ictericia que ya mencionamos y oliguria en el paciente.

Tratamiento

1. Descontaminar o retirar del ambiente contaminado según el caso.
2. Oxigenación.
3. Lavado gástrico en caso de ingesta con permanganato de potasio al 1.10.000.
4. Hemodiálisis en casos severos.
5. Aplicar gluconato de calcio. Dosis: < de 6 meses 360 mg/d. Adultos: 800 mg/d.
6. Aplicar sulfato de magnesio. Dosis : niños 25-50 mg/d iv. Adultos: 1 g cada 6 h iv.
7. EEG.
8. Control de daño renal.
9. Control de daño hepático.

Dióxido de azufre o bióxido de azufre

El bióxido de azufre es también un gas irritante y por su característico olor muy repugnante, generalmente aleja a las personas de su contacto.

Toxicidad

TLV. 0.52 ppm.

Sintomatología

No obstante quienes están en contacto con el bióxido de azufre, pueden tener síntomas de irritación del tracto respiratorio con aparición de laringoespasma, cefaleas y aún es posible, en los casos severos, que se presente edema pulmonar y muerte.

En contacto con el agua se forma ácido sulfuroso que es el responsable del daño a los tejidos.

La exposición crónica lleva a lesiones de mucosa nasal, faríngea y pulmonar produciendo finalmente bronconeumonía.

Tratamiento

1. Retirar del ambiente contaminado.
2. Medidas de supervivencia.
3. Tratamiento sintomático.

Disulfuro de carbono

Además de su uso como fumigante, se emplea en la vulcanización del caucho, en la síntesis del tetracloruro de carbono (CCl_4), como disolvente y en la obtención del calcio y del fósforo a partir de huesos.

Química

Es un líquido muy volátil, transparente y de sabor dulce, inflamable y explosivo.

Toxicocinética

Se absorbe bien por todas las vías pero desde el punto de vista de la intoxicación laboral, debe tenerse en cuenta que produce acción anestésica sobre la pituitaria, lo cual aminora la protección del trabajador por la percepción de su olor el cual se semeja al de repollo podrido.

Se metaboliza principalmente en el hígado pasando a sulfuro de carbonilo. Y se elimina por orina como sulfato inorgánico, un 20% se elimina en el aire exhalado.

Sintomatología

Es depresor del sistema nervioso central y el paciente manifiesta embriaguez, con periodo de excitación prolongado, alucinaciones, coma y muerte por paro respiratorio. Cuando no se produce la muerte, puede aparecer daño hepático y renal, a veces neuritis periférica.

Por su acción irritante puede causar en la piel quemaduras severas.

Síntomas crónicos. Se componen de fenómenos neurológicos, insomnio, pesadillas, amnesia, parkinson, daño en retina, anorexia y diarreas. Puede afectar la tiroides produciendo hipotiroidismo y cambios en las curvas de glicemia. Se informa de cegueras y sorderas a exposición prologada. Pueden existir encefalopatías isquémicas, hepatitis y nefritis, como también agresión al sistema reproductor.

Tratamiento

1. Descontaminación.
2. Aceite mineral con debida precaución para disolver el contenido gástrico.
3. Tratamiento sintomático.

Naftaleno

El Naftaleno se conoce también con los nombres de Naftalina, Intimida, Alcanfor, Tar Camphor. Se obtienen del alquitrán de hulla.

El naftaleno es utilizado en los hogares como insecticida contra la plaga de la polilla, pero igualmente se utiliza en muchos procesos industriales como en la fabricación de plásticos (PVC), en colorantes, en textiles, etc. Entre nuestros pueblos es frecuente el uso de alcanfor en bolsas fijadas al cuello con la creencia popular de evitar enfermedades y algunas veces disminuir la libido, lo cual facilita la ingestión por parte de niños o adolescentes.

Fórmula química**Toxicidad**

La DL_{50} oral aguda para ratas es de: 1 110-9430 mg/kg.

Ingresa al organismo por vía oral, dérmica e inhalatoria.

Sintomatología

Es rubefaciente y por lo tanto se presenta irritación de las mucosas y de la piel cuando hay contacto con éste. Si es ingerido en grandes dosis puede presentarse efecto sobre el sistema hemático pues tiene poder hemolítico.

La ingestión produce náuseas, vómito, diarrea, ictericia, hematuria, anemia, oliguria y anuria.

Cuando se inhala, el paciente presenta cefalea y confusión mental. El contacto de la córnea con este químico puede ocasionar cataratas y sensibilización. No se conocen efectos mutagénicos ni carcinogénicos.

Paraclínicos. Disminución de glóbulos rojos, aumento de leucocitos, hemólisis, hemoglobinuria, albuminuria y proteinuria.

Tratamiento

1. Descontaminar tracto digestivo si fue ingerido.
2. Retirar del ambiente contaminado si es inhalado.
3. Alcalinizar la orina (bicarbonato de sodio 5 gm orales cada 4 horas)
4. Diuréticos: furosemida 1 mg/k
5. Líquidos endovenosos.
6. Transfusión de glóbulos si la hemólisis es mayor de 60%.
7. Hidrocortisona 10 a 15 mg c/4 horas orales hasta evitar hemólisis.
8. Hemodiálisis en casos graves.

p-Diclorobenceno

Se emplea como fumigante y como componente de las "bolas antipolilla".

Fórmula química

Es el 1,4-diclorobenceno. Sólido cristalino, blanco, volátil y con olor penetrante.

Metabolismo

Se metaboliza principalmente a 2,5-diclofenol que se excreta por orina conjugado.

Toxicidad

TLV. 75 ppm.

Sintomatología

Los vapores concentrados son irritantes. Es depresor del sistema nervioso central por lo cual se presenta mareo, debilidad y somnolencia hasta narcosis, problemas gastrointestinales y manifestaciones irritativas de mucosas a concentraciones grandes.

Dos "bolas antipolilla" ingeridas pueden producir intoxicación grave.

Tratamiento

1. Descontaminación en casos de ingesta.
2. Medidas de sostenimiento.
3. Control hepático.

OTROS HERBICIDAS**Dimethenamida**

Es un herbicida que se clasifica en categoría tóxica III.

 DL_{50}

Oral aguda para ratas de 849 mg/k y una dosis dérmica de 2000 para conejos.

Sintomatología y tratamiento

No encontramos en la literatura revisada, datos de intoxicación sistémica, y solo se describe como irritante de conjuntivas, piel y mucosas.

Tratamiento

Sobre el tratamiento: se indica la descontaminación y el manejo.

Butifós

El Butifós, agente **defoliante** fue utilizado lo más con frecuencia en el pasado, y se le atribuyó su acción como a agente que causó la contaminación del ambiente en el

mar Aral, no obstante no fueron claras las pruebas. Es altamente tóxico a las plantas y fue rociado como agente defoliante con una intensidad de 1,0 - 1,5 kg/ha.

Propiedades físico-químicas

Es un defoliante con el olor como el dermecaptane.

Toxicidad

DI_{50} para ratas de 325 mg/k.

Sintomatología y Tratamiento

Similar al de los organofosforados; pero algunos autores destacan su acción sobre sistema nervioso central, corazón, hígado y riñones. Igualmente anotan reacciones de tipo inmunológico en niños especialmente. El problema de agresión hepática se evidenció en plantaciones de algodón en donde se aplicaba el producto.

Metabenzotiazurón

Es otro herbicida derivado de la urea, cuya composición es: 1,3-dimetil-3-(2-benzotiazolilo) urea.

Toxicidad

Se considera poco tóxico para mamíferos y en general se clasifica como moderadamente tóxico según Bayer.

HORMONALES

Acido Giberélico o A.G3

El cual se considera como una hormona vegetal, llamados también **auxinas** por cuanto su acción es regular el desarrollo de los vegetales.

La palabra "**auxina**" proviene del griego y significa "**crecer**". La primera demostración de su efectividad en el crecimiento de los vegetales la efectuó F.W. Vent en 1928. La literatura consultada habla de que los animales de experimentación toleran grandes cantidades y no hay informe de casos de intoxicación en humanos. Puede existir en el contacto dérmico o conjuntival leve irritación. No se esperan signos en el caso de ingesta. El tratamiento es sintomático.

HERBICIDAS CAP CLOROFENOXICICÉTICOS

Fenoxiacéticos

Los herbicidas fenoxiacéticos ejercen su acción sobre los vegetales, funcionando como auxinas sustancias similares al ácido indol-3-acético, es decir que su acción fitotóxica se efectúa mediante la regulación del crecimiento de las plantas (Ladrón de Guevara, 1995). Entre estos podemos

agrupar: 2,4-D (2,4-ácido dicloro fenoxiacético) 2, 4, 5-T(2,4,5-tricloro ácido fenoxiacético), MPCA (4-cloro 2-metil ácido fenóxiacetico) , MCPP y el Dicamba (3,6-dicloro-2-metoxibenzoico). Pero es muy importante por sua acción que mencionemos acá también un contaminante que es la Dioxina, al cual nos referiremos, como constituyente del popular "Agente Naranja".

Productos comerciales

Existe un buen número de productos comerciales que contienen fenoxiacéticos en su contenido, sólo o en mezclas con otros agentes algunos, más no todos existentes con registro en Colombia, entre los cuales podemos mencionar: 2,4-D®, Actril®, Amina 480®, Anikil®, Anikil® amina, Aqua-kleen®, Agrogent®, Aminex®, Combatran®, Combo®, Destroyer®, DMA®, Esteroma®, Esterón®, Esterón mata arbustos®, Estribo®, Flash®, Fórmula® 40, Galope®, Herbiamina®, Lasser® amina, Mata arbusto®, Savage®, Tordón® y Tornado®. patelet.

Mecanismo tóxico

Los clorofenoxiacéticos son hidrolizados rápidamente, pero dice Bradberry que la toxicidad depende del ácido de cada compuesto, (acético, butírico, propiónico, benzoico).

Se unen fuertemente a las proteínas, lo cual depende igualmente de la estructura de cada ácido.

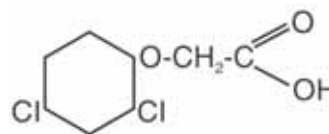
Clasifica este autor en tres efectos destacables de toxicidad:

1. Efectos asociados con la membrana celular
2. Interferencia en la vía metabólica celular involucrando la acetil coenzima a (Acetil CoA).
3. Fosforilación oxidativa incompleta, como consecuencia de la interferencia en el mecanismo metabólico o del daño de la membrana por el herbicida.

Se ha demostrado que el 2,4-D a concentraciones de menos de 0.1mM o sea (0.022 mg/litro) actúa sobre la zona hidrofóbica de la membrana y que altas concentraciones dañan la membrana del eritrocito. En los estudios realizados se ha encontrado daño de la barrera hemato-encefálica y su correlación con los síntomas neurológicos. Este daño es mayor con el 2,4,5-T y menor con el 2,4-D. Los Fenoxiacéticos atacan el mecanismo de transporte de la membrana.

Según los trabajos de Elo e Ilitalo los fenoxiacéticos han demostrado daño a las plaquetas y al tromboxano *in vivo*. Se presume que los efectos neuromusculares son el resultado de daño neuronal y muscular.

Fórmula química del 2,4-D



En general ellos consisten en una unión de éter a cloro sustituido por un anillo aromático (Bradberry S.M. 2000).

El 2,4-D se ha demostrado que tiene muy buena absorción por vía gastrointestinal y por vía dérmica. Presentando niveles hemáticos a la hora de haberlo ingerido y puede ser detectado en orina a las 2 horas (Goldfrank, 1990).

El metabolismo de los fenoxiacéticos se hace mediante conjugación.

Son clasificados como moderadamente tóxicos, pero en casos de ingestión se han presentado fenómenos tóxicos.

Sintomatología

Las manifestaciones clínicas las podemos resumir en: náuseas, vómito y en cantidades grandes por vía oral se presenta sensación de quemadura en lengua, faringe y abdomen (Dreisbach 1980) cambios de comportamiento hacia la agresividad, fenómenos de hiporreflexia tendinosa, debilidad muscular, hipotensión arterial atribuida a mecanismo intravascular por la pérdida de volumen o a vasodilatación producida por el fenoxiacético como lo anota Meulembelt J (1988); cambios respiratorios con ritmo de Cheyne-Stokes. El contacto ocular produce congestión conjuntival. Se han presentado igualmente casos con neuropatías y parestesias, es posible observar fibrilaciones musculares y debilidad de los músculos respiratorios, no obstante se ha observado también hipertonía muscular. En casos masivos se ha encontrado cambios electrocardiográficos, arritmias y colapso cardio-circulatorio. Algunos autores como Bradberry S.M (2000) informan haber observado casos con hemorragias gastrointestinales y diarrea; además ha informado nistagmus, y atribuye a la lesión de rabdomiolisis y habla este autor de aumento de la aminotransferasa y acidosis metabólica, además de hiperpirexia.

La orina puede tener color oscuro y al examen se encontrará hemoglobinuria, la elevación de: LDH, SGOT, SGPT indican el daño muscular existente.

Por vía dérmica, aplicadores de estos herbicidas han presentado parestesias, debilidad muscular incoordinación muscular debido a daño en bíceps y tríceps, aunque los estudios Electromiográficos no han demostrado anormalidad.

Tratamiento

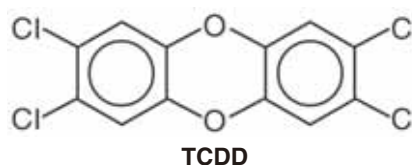
1. Descontaminación.
2. Carbón activado.
3. Catártico salino.
4. Sulfato de quinidina 200 mg im c/4-6 horas en caso de problema cardíaco.
5. Benzodiazepinas para control de convulsiones.
6. Bajar fiebre por métodos físicos.
7. Control de líquidos y electrolitos.
8. Bicarbonato de sodio 10 a 15 gm/día para alcalinizar orina.

Agente naranja

Haciendo la aclaración de que es un elemento bélico, pero resultante en la síntesis de herbicidas incluimos aquí algunos aspectos de esta sustancia, con lo cual queremos dar una información más completa al respecto. Utilizado como arma de guerra y por ello invitamos a revisar el capítulo de "Agentes Químicos Bélicos".

TCDD

Esta corresponde a una "dioxina" de cuya toxicidad se empezó a hablar en 1957 y un contaminante que es el 2,3,7,8,tetra-clorodibenzo-dioxina (TCDD), sustancia que resulta en la síntesis del triclorofenol precursor del herbicida.



Toxicidad

Es extremadamente tóxico teniendo una DL50 de 0.022 mg/k para ratas machos y para hembras respectivamente. (Casarett, 1980) Es un fuerte cancerígeno, teratogénico e inductor enzimático que se produce también al quemar plantas tratadas con herbicidas fenoxiacéticos.

El contacto con esta sustancia produce cloracné (Repetto, 1995).

Se ha afirmado que la dioxina puede permanecer en el ambiente durante décadas y ser cancerígena.

Cloratos

Los cloratos son sales que han sido utilizadas en industrias como las de las cerillas, en la fabricación de explosivos, en la producción de colorantes, en uso farmacéutico, en purificación de aguas, blanqueadores, desinfectantes, producción de papel, enjuagues bucales, etc. pero hoy en día su propagación y multiplicación de la posibilidad de intoxicación en nuestro medio, radica en su uso como herbicidas, cuya aplicación se descubrió en 1910 pero se comercializó únicamente en 1926 (Barberá, 1989).

Para quienes no estamos en el área de la Agronomía, nos llama la atención que el cloro sea indispensable en la agricultura y los cloratos sean herbicidas. Pues bien el cloro se descubrió que fuese preciso en la agricultura en el siglo XVIII cuando se observó que el trigo sin este elemento no maduraba bien y por ello en 1954 se incluyó su uso como nutriente en la agricultura, recibiendo el calificativo de "micronutriente o microelemento". El cloro existe libre en la naturaleza pero los cloratos deben ser producidos industrialmente como sales de K o de Na: (KClO₃, NaClO₃) y su acción herbicida se debe precisamente a su acción fitotóxica. Aunque su acción se descubrió

en 1901, únicamente se inició su aplicación en forma industrial en 1926.

En las cabezas de cerillas se calcula que existe 300 mg de clorato en 200 cerillas (Dreisbach, 2003).

Es necesario llamar la atención sobre la diferencia toxicológica de los cloratos y del cloro (invitamos a ver este aspecto en el capítulo de Cloro).

Toxicidad

Se calcula como dosis mortal la de 15 gm para un adulto y 2 gms para niño (Dreisbach-2003).

Sintomatología

Cuando es ingerido sus efectos manifiestan inicialmente son náuseas, vómito y diarrea, debidos a su efecto irritante sobre el tracto gastrointestinal. Por contacto en solución, puede absorberse y ocasionar la intoxicación.

Por su capacidad de formar metahemoglobina, efecto que es debido a su capacidad oxidativa, el paciente presentará cianosis. Debe tenerse en cuenta que una pequeña cantidad de clorato, es capaz de producir gran metahemoglobinemia. Debido a este efecto, es posible que exista: cianosis, convulsiones y coma.

El clorato es agresor del sistema renal en donde produce hemoglobinuria la cual puede ser debida a la acción directa del clorato o a la destrucción de corpúsculos y daño renal que puede llegar a la falla renal. El paciente puede sentir dolor lumbar. Por la presencia de hemoglobinuria, la orina adquiere una coloración oscura. Es posible que ocasionen lesiones hepáticas. (Dueñas, 1999).

En la necropsia se encontrará congestión y lesiones de las mucosas, lesiones renales, hepáticas y en la sangre la metahemoglobinemia que le dará color "chocolate".

Tratamiento

1. Descontaminación.
2. Manejo de la metahemoglobinemia . En casos leves puede ser útil la administración de azul de Metileno.
3. En casos graves hemodiálisis.

Úreas

La úrea se introdujo al campo agrícola como herbicidas, en la segunda mitad del siglo XX y es utilizada como herbicida porque impide la fotosíntesis indispensable en las plantas que necesitan de ésta para sobrevivir. El primero de estos herbicidas fue el monurón.

Tienen la característica de ser persistentes en el suelo.

Toxicidad

En animales se ha encontrado que pueden producir daño en cerebro, el bazo, glándulas suprarrenales, el hígado, los riñones y las células de sangre rojas. En el humano su absorción es deficiente, lo cual las hace poco tóxicas.

Sintomatología

Cuando se presenta intoxicación en humanos aparecen síntomas como metahemoglobinemia y hemólisis.

Efectos crónicos

Este grupo de sustancias plantean la posibilidad de producir cáncer.

Tratamiento

1. Descontaminación.
2. Tratamiento sintomático.

Tricloroetileno

El tricloroetileno se obtiene del tricloro etano y es de olor parecido al cloroformo, líquido incoloro y muy volátil.

Se utiliza ampliamente en la industria como solvente, como desmanchador y se utilizó como anestésico por su poder depresor del sistema nervioso central.

Su descomposición origina dicloroetileno, fosgeno y monóxido de carbono.

Toxicidad

La dosis mortal para un adulto es de 5 ml y el límite de exposición es de 100 ppm.

Sintomatología

Por su poder irritante produce rinitis, conjuntivitis y fotofobia. Si el contacto es dérmico se presenta dermatitis, eritemas y pueden aparecer vesículas y descamación.

Por vía oral: igualmente por su poder irritante ocasiona dolor en mucosas y al ser ingerido irritará también esófago con aparición de dolor retroesternal. Es frecuente el dolor abdominal, náuseas y vómitos. Cefaleas, vértigo y depresión de sistema nervioso central que puede llegar al coma. Lesiona hígado, riñones y miocardio, siendo por eso, productor de arritmias ventriculares. Puede lesionar el nervio óptico y el trigémino con las consecuentes lesiones de parálisis facial y trastornos visuales.

En exposición crónica puede encontrarse pérdida de peso corporal, anorexia, debilidad muscular, dermatitis, trastornos visuales e ictericia.

Secuelas. Se pueden presentar secuelas hepáticas, renales y de sistema nervioso central.

Tratamiento

1. Descontaminación.
2. Medidas de supervivencia.
3. Vigilar edema pulmonar
4. EEG.
5. Citoquímico de orina.
6. Determinar excreción urinaria de ácido tricloroacético.
7. Pruebas de funcionamiento hepático.
8. Dieta para hepatitis.

BIBLIOGRAFÍA

- GOLDFRANK, S. L. Toxicologic Emergencies. 4ª ed. International 1990.
- LADRON DE GUEVARA J. Toxicología Médica. McGraw. New York, 1995.
- ELO, HA.; LUOMA, T.; YLITALO, P. Inhibition of human and rabbit platelet aggregation by chlorophenoxyacid herbicides Arch. Toxicol 1991; 65: 140-144.
- YLITALO, P.; YLIHAKOLA, M.M.; ELO, H.A., et al. Inhibition of letal aggregation and thromboxane A₂. Arch Toxicol 199; 14:174-178.
- MEULEMBELT J. et al. Acute MCPP intoxication: Report of two cases. Vet Hum. Toxicol. 1988; 7:289-292.
- ALBERT LILIA. Introducción a la Toxicología Ambiental ed OPS México, Pag. 359-199.
- BARBERA, CLAUDIO. Pesticidas Agrícolas, 4ª ed. Omega -Barcelona, 1989.
- CASARETT AND DOULL'S Toxicology, 3ª ed. Macmillan, 1986.
- CASARETT & DOULL'S Toxicology 5a ed. New York, 1999.
- ARENA J. M. Poisoning 2ª ed. Ed. Thomas. Springfield U.S.A. 1970.
- DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES AGROQUIMICAS 12 ed. PLM 2002.
- DREISBACH Manual de Toxicología . 7ª ed. El Manual Moderno Bogotá, 2003.
- DREISBACH R. Handbook of Poisoning 10ª ed. LMP California, 1980.
- DUEÑAS, A. Intoxicaciones Agudas en Medicina de urgencias y Cuidados críticos. Masson Barcelona, 1999.
- HAYES, W.J. Pesticides studied in man. W&W. Baltimore, 1982.
- MEULEMBELT, J. et al. Acute MCPP intoxication: Report of two cases. Vet Hum. Toxicol. 1988; 7:289-292.
- LEIKIN, J.B. Poisoning & Toxicology Handbook 2ª ed. 1996-1997 Apha, Cleveland.
- ORTEGA SANDOVAL: AG-3030 Principios de Propagación de Plantas.
- HUMPHREYS D.J. Toxicología Veterinaria. 3ª ed. McGraw-Hill, Madrid, 1990.
- REPETTO, M. Toxicología avanzada Ed. Diaz de Santos Madrid, 1995.
- REPETTO, M. Toxicología Fundamental 3a ed. Diaz de Santos. Madrid, 1997.
- MOR FIRDEV, OZMEN O. Acute Endosulfan Poisoning in Cattle. Vet. Human Toxicol 45 (6) December 2003.
- MATEU SANCHE, J. Toxicología Médica. Ed. Doyma- Barcelona, 1994.
- LA DOU, J. Medicina Laboral y Ambiental, Manual Moderno-México, 1999.
- OKTAY, C. et al. Unintentional Toxicity Due to Endosulfan Vet Human Toxicol 45 (6) December 2003.
- WADE LG Jr. Química Orgánica, 2ª ed. Prentice Hall, México. 1993
- BURKE HURT, SS., et al. Nitrofen: a review and perspective. Toxicology. 29:1-37. 1983.
- PAN. PESTICIDES DATABASE- CHEMICALS.
- RIVERO O., et al. Daños a la salud por Plaguicidas. El Manual Moderno. México, 2001.
- ELO HA, LUOMA T.; YLITALO, P. Inhibition of human and rabbit platelet aggregation by chlorophenoxyacid herbicides Arch. Toxicol 1991; 65: 140-144.
- KALMAN DA., HORSTMAN SW. Persistence of tetrachlorophenol and pentachlorophenol in exposed woodworkers. J. Toxicol Clin. Toxicol 20, -343, 1983.
- SIPES, GLEN I. et al. Comprehensive Toxicology . vol 14 Elsevier. Pag 455. 2002.
- BRAHMI, NOZSHA, et al 2,4-D (Chlorophenoxy) Herbicide Poisoning Vet. Human Toxicol. 45 (6) December 2003.
- HAYES J. Pesticides Studied in Man. - Ed. WW. Baltimore- 1982.
- GOODMAN & GIMAN The Pharmacological Basis of Therapeutics - IX ed, Internacional Edition McGraw Hill. 1996.
- GOLDFRANK'S L. Toxicologic Emergencies. 4ª ed. International 1990.
- ISIS, B.; BERMUDEZ, et al. Atenuación del efecto hepatotóxico del tetracloruro de carbono en ratas. Rev. Cubana Farm. 1999, 33 (2) 136-2.
- BRAHMI, N., et al. Extrapyramidal Syndrome as a Delayed and Reversible Complication of Acute Dichlorvos Organophosphate Poisoning. Vet. Human Toxicol. 46 (4) p. 187-189 August 2004.
- PESTICIDE ACTION NETWORK - UK (PAN). 2000. Active Ingredient Fact Sheet: Fipronil. June. Pesticide News 48:20-22. London, England.
- WALKER C.H. Organic Pollutants Taylor and Francis 2001
- LADRON DE GUEVARA J. Toxicología Médica. McGraw. New York, 1995.
- YLITALO, P.; YLIHAKOLA, M.M.; ELO, HA., et al. Inhibition of letal aggregation and thromboxane A₂. Arch Toxicol 199; 14:174-178.
- EXTOX Noreste T. <http://extoxnet.orst.edu/pips/bromacil.htm> 05/02/2004
- GALLI CARLOS Ambiente y Desarrollo Sostenible. <http://dsostenible.com.ar/tecnologias/degrad-bacteriana.html> 05/04/2004
- FICHAS DE SEGURIDAD; <http://www.udec.cl/sqrt/fich/DIBRETIL.html> 03/06/2004
- JOURNAL OF PESTICIDE REFORM. http://www.eap.mcgill.ca/MagRack/JPR/JPR_22.htm 24/06/2004
- EDICIONES AGRICOLAS .S.L <http://www.agrotecnica.com/Publicaciones/farmacologia/farma6ej2.asp> 20/05/2003
- <http://www.herbario.com.br/cie/universi/creveg.htm> 05/03/2004
- SAFETY SOURCE FOR PEST MANAGEMENT. <http://www.beyondpesticides.org/infoservices/pesticidefactsheets/toxic/fipronil.htm> 27/06/2003
- <http://www.cricyt.edu.ar/enciclopedia/terminos/Pentachlorof.htm> 25/05/2003
- TELETOX: <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/TELETOX/SelDci/DciAff.asp?DciCle=344> : 31/05/2003
- <http://pest.cabweb.org/PDF/BER/BER88-4/0437.pdf> 18/06/2003
- CORNELL UNIVERSITY. <http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/extoxnet/24d-captan/azoxystrobin-ext.html> 7/09/2003

- MERCK SOURCE. <http://www.mercksource.com> 01/08/2003
- BAYER. <http://www.viarural.com.ar/viarural.com.ar/insumo-sagropecuarios/agricolas/agroquimicos/bayer/tribunil/default.htm> 06/08/2003
- <http://www.plasmaneem.com/> :14/08/2003
- TERRALIA. <http://www.terralia.com/revista11/pagina11.htm> 15/08/2003
- UNINET. <http://www.uninet.edu/tratado/c100705.html> 19/08/2003
- MONOGRAFIAS. <http://www.monografias.com/trabajos10/auxinas/auxinas.shtml#dos>: 23/09/2003
- LUCAS CARRILLO E. <http://www.monografias.com/trabajos10/auxinas/auxinas.shtml#dos> 23/09/2003
- EXTOX Noreste T. <http://ace.orst.edu/info/extoxnet/pips/mancozeb.htm> 29/09/2003
- <http://ace.orst.edu/info/extoxnet/ghindex.html> 29/09/2003
- <http://www.alanwood.net/pesticides/imidacloprid.html> 1/10/2003
- <http://extoxnet.orst.edu/pips/captan.htm> 10/03/2004
- ATSDR. http://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts125.pdf 24/09/2003
- IPCS. http://training.itcilo.it/actrav_cdrom2/es/osh/ic/107131.htm 24/09/2003
- SERTOX. <http://www.sertox.com.ar/retel/n01/004.pdf> 01/22/2004

Aplicación segura de plaguicidas

Alfredo Ramos Angel

Los plaguicidas presentan riesgos de diversa índole en sus fases de producción, formulación, transporte, almacenamiento, etc., pero es quizás en el momento de la aplicación cuando estos riesgos son más diversos y difíciles de controlar ya que, por una parte, cuando el plaguicida sale del equipo de aplicación (por ejemplo: nube de aspersión) queda expuesto al viento, la temperatura y la humedad relativa que pueden generar deriva y evaporación y por otra parte, en muchos casos, la aplicación es realizada por personas que no tienen ninguna capacitación y desconocen los riesgos.

En este capítulo se hará un recuento de las recomendaciones para la aplicación segura de los plaguicidas, desde que el agricultor compra el producto hasta que termina de aplicarlo. El término seguridad es un concepto amplio, que no se limita únicamente a la persona que hace la aplicación; desde luego que ésta es muy importante porque es la de mayor exposición inmediata, pero la seguridad debe cubrir también a otras personas que nada tienen que ver con la aplicación, como los consumidores de los productos tratados, comunidades cercanas a las áreas de aplicación, etc., y el medio ambiente, en sus componentes agua, aire, suelo, flora y fauna. La seguridad puede definirse en forma sencilla como “todo aquello que contribuye a minimizar los riesgos”.

La seguridad en la aplicación puede obtenerse de muchas maneras, algunas de las cuales se aplican en ciertos casos y otras en todos ellos. Estas son:

ELECCIÓN DEL PLAGUICIDA

Consiste en utilizar el producto que ofrezca el menor riesgo en una determinada aplicación. Por ejemplo: el riesgo en una aplicación puede ser un criadero de peces cercano al cultivo en que va a ser aplicado: la persona responsable de la aplicación puede escoger un producto

de baja toxicidad a peces. En otro caso el riesgo puede ser para la fauna benéfica y entonces se debe elegir un producto que ofrezca selectividad. En otra circunstancia el riesgo puede ser para una comunidad cercana y debe elegirse un producto de baja toxicidad, etc. Es importante que el profesional que prescribe los plaguicidas tenga en cuenta este factor ya que en la mayoría de los casos dispone de varias alternativas para controlar un problema fitosanitario.

FORMULACIÓN

Por formulación se entiende la forma (sólida, líquida o gaseosa) en que el fabricante expende un producto para el uso del agricultor. Algunas formulaciones permiten reducir los riesgos de manejo de los plaguicidas. Por ejemplo:

1. **Polvos solubles** o mojables vs. líquidos, suspensiones concentradas o gránulos dispersables. Los productos en polvo fácilmente se ponen en suspensión en el aire (desde el momento de abrir la bolsa en que vienen empacados) y pueden caer en la piel, en los ojos o ser aspirados. Los líquidos y gránulos dispersables no.
2. **Concentrados emulsionables** vs. emulsiones invertidas. Los concentrados emulsionables contienen solventes que penetran fácilmente por la piel, son generalmente inflamables y muchas veces hacen contraindicado el vómito en caso de ingestión (voluntaria o accidental) por el riesgo que representa la broncoaspiración. Las emulsiones invertidas evitan o reducen notoriamente esos riesgos.
3. **Microencapsulados**. Carecen de solventes y disminuyen la absorción por la piel.
4. **Granulados**. No son arrastrados por el viento. No afectan sensiblemente la fauna benéfica.
5. **Cebos tóxicos**. Se aplican en forma localizada lo cual evita aplicaciones generalizadas: “La plaga busca el vene-

no y no el veneno busca la plaga” lo cual genera menor impacto al ambiente.

6. Además se pueden agregar a las formulaciones algunas sustancias como olores o sabores repulsivos para evitar la ingestión accidental, colorantes que evitan confundirlos con bebidas o comestibles y eméticos que provocan el vómito en caso de ingestión.

EMPAQUES O ENVASES QUE FACILITAN EL MANEJO DEL PRODUCTO

1. **Dosificadores.** Son envases que permiten medir la dosis y verterla directamente en el equipo de aplicación. Minimizan el riesgo de contaminación del operario con el producto.

2. Envases cuyo contenido sólo puede extraerse mediante un equipo de circuito cerrado, sin contacto humano.

3. **Bolsas solubles,** que se vierten directamente en el tanque del equipo de aplicación. El agua disuelve completamente la bolsa y permite que el contenido se mezcle con el agua.

NORMAS DE PRECAUCIÓN ANTES, DURANTE Y DESPUÉS DE LA APLICACIÓN

Normas antes de la aplicación

1. Adquirir los plaguicidas en un almacén autorizado y de confianza. No comprar productos de dudosa procedencia. No aceptar envases deteriorados o con etiquetas ilegibles ni productos con fecha de expiración vencida. Comprar cantidades acordes con el consumo de la finca. No sobresurtirse.

2. Almacenar los plaguicidas en un lugar seguro, fresco y bien ventilado, bajo llave y fuera del alcance de los niños, separados de combustibles, alimentos, medicinas, ropas o utensilios domésticos. Revisar con frecuencia las fechas de expiración y tratar de usar primero los productos próximos a vencerse. Almacenar los herbicidas separados de otros plaguicidas.

3. Definir claramente la necesidad de la aplicación, con base en las observaciones de campo. Evitar aplicaciones innecesarias que ocasionan, además, costos adicionales.

4. Leer cuidadosamente la etiqueta del producto. Esta contiene información importante para el uso seguro y eficaz del producto.

5. Tener en cuenta los plazos recomendados entre la última aplicación y la cosecha, para evitar residuos en los productos tratados.

6. Revisar cuidadosamente los equipos de aplicación y corregir fugas en las tapas, mangueras, conexiones, etc., las cuales pueden dar lugar a contaminación del operario.

7. No tratar de extraer los plaguicidas de su envase usando el sistema de sifón, succionando con la boca. No romper las bolsas jalándolas, cortarlas en una esquina con tijeras o un cuchillo. Esto evita la contaminación del operario y permite controlar mejor la salida del producto y guardar eventuales sobrantes.

8. Preparar las mezclas de plaguicida con agua al aire libre y utilizando el equipo de protección que recomienda la etiqueta. No revolver mezclas con la mano.

9. Si se van a mezclar varios productos y no se conoce su compatibilidad, hacer antes una prueba de compatibilidad en las mismas proporciones en que va a hacerse la mezcla.

10. Usar en lo posible agua limpia o colarla, para eliminar partículas que puedan obstruir filtros o boquillas del equipo de aplicación. La limpieza de ellos en el campo puede ser fuente de contaminación.

11. Medir o pesar cuidadosamente las cantidades de plaguicida por emplear y calibrar el equipo de aplicación. Sobredosis pueden causar daño al cultivo o dejar residuos indeseables y subdosis son inefectivas y hacen necesaria una nueva aplicación. En ambos casos se producen costos adicionales.

12. Los elementos usados para medir plaguicidas no deben emplearse para otros usos. No usar utensilios de uso doméstico para medir plaguicidas.

13. Al terminar de medir las dosis de plaguicida lavar cuidadosamente los elementos de medición. Echar el agua de lavado a la fumigadora o al tanque donde se está preparando la mezcla.

14. Los envases que vayan quedando vacíos deben descontaminarse, mediante un triple enjuague, en la siguiente forma: llenarlos con agua una tercera o cuarta parte; taparlos y agitarlos vigorosamente; echar el enjuague a la fumigadora o al tanque donde se está preparando la mezcla. Repetir el procedimiento dos veces más. Esta práctica, además de descontaminar el envase, permite aprovechar la totalidad del plaguicida.

15. Tanquear con cuidado el equipo de aplicación para evitar derrames.

16. Retirar personas y animales domésticos del campo que se va a aplicar.

17. Capacitar a los aplicadores si no tienen experiencia. La capacitación debe incluir información sobre síntomas y vías de intoxicación y primeros auxilios.

18. Nunca envasar plaguicidas en recipientes de bebidas o alimentos ni entregar plaguicidas en envases sin identificación.

19. Lavarse inmediatamente en caso de contaminación accidental y cambiarse la ropa contaminada. No comer, beber ni fumar mientras se está trabajando con plaguicidas. Lavarse manos y cara antes de hacerlo (normas válidas antes, durante y después de aplicación).

Normas durante la aplicación

1. Evitar las horas más calientes del día para hacer las aplicaciones (hay mayor evaporación, los elementos de protección son más incómodos, al sudar la piel absorbe con mayor facilidad los plaguicidas). Preferir las primeras horas de la mañana o las últimas de la tarde.
2. Utilizar los elementos de protección recomendados en la etiqueta.
3. Aplicar de tal manera que el viento aleje la nube de aspersión del operario.
Evitar trabajar dentro de la nube de aspersión.
4. No permitir que los niños apliquen o manejen plaguicidas.
5. No aplicar plaguicidas en condiciones meteorológicas desfavorables como altas temperaturas, vientos de más de 10 km por hora o lluvias inminentes.
6. No destapar boquillas obstruidas soplando con la boca.
7. Al interrumpir el trabajo (por ejemplo, para almorzar) no dejar el equipo de aplicación al alcance de los niños.
8. Tomar las precauciones necesarias para evitar daños al ambiente, cultivos cercanos y animales domésticos.
9. Evitar el ingreso de personas o animales domésticos al campo, mientras se está realizando la aplicación.

Normas después de la aplicación

1. Lavar el equipo de aplicación, interior y exteriormente, sin contaminar fuentes de agua. Los fumigadoras de espalda o de tractor pueden lavarse directamente en el sitio de trabajo y echar el agua de lavado al suelo. Las aeronaves deben lavarse en plataformas con sistema de drenaje hacia fosas sépticas o sistemas de tratamiento de desechos.
2. Los envases vacíos deben ser enjuagados tres veces, como se explicó anteriormente y luego deben ser inutilizados (perforándolos, aplastándolos o quebrándolos) y depositados en un foso. No deben usarse para guardar agua potable o alimentos.
3. Guardar los empaques o envases con sobrantes bien cerrados y en un lugar seguro.
4. Lavar la ropa y los elementos de protección, sin contaminar fuentes de agua.

La ropa usada para aplicación de plaguicidas debe lavarse aparte de la ropa de uso corriente. Para lavar ropa muy contaminada se recomienda usar guantes de caucho.

5. Bañarse completamente el cuerpo con agua y jabón, incluyendo cuero cabelludo y debajo de las uñas.

6. No reingresar a los campos tratados hasta el día siguiente. Esta norma es de carácter general y puede variar según el producto aplicado y el lugar objeto del tratamiento. En algunos casos puede reingresarse después de que la aspersión ha secado; en otros casos se recomienda

esperar dos o tres días. En caso de tener que ingresar al campo tratado antes del plazo recomendado, se debe usar pantalón y camisa de manga larga y calzado.

EQUIPOS Y TÉCNICAS DE APLICACIÓN

Como se ha indicado anteriormente, una recomendación importante para el operario que hace la aplicación es no trabajar dentro de la nube de aspersión o su depósito.

La manera como se hace la mayoría de las aplicaciones, con bombas de espalda, por nuestros agricultores favorece precisamente esos dos factores de exposición a los plaguicidas, particularmente cuando se aplican acultivos altos (a la altura de la cintura del aplicador o mayores) o cerrados (las plantas de un surco se tocan con las del surco siguiente). Esta situación puede evitarse de varias maneras como son:

1. Hacer la aplicación surco de por medio, es decir, caminar por un surco y aplicar el de al lado.
2. Usar aguilonos (tubos con varias boquillas) colocados detrás de la fumigadora, en posición vertical u horizontal según el cultivo que se vaya a aplicar. Este sistema permite dejar la nube de aspersión atrás, mientras se aplica y se camina entre plantas que aún no han recibido la aspersión. Además presenta la ventaja de cubrir un área más ancha, lo cual reduce el tiempo necesario para la aplicación y, por tanto, el tiempo de exposición.
3. Caminar hacia atrás o de lado.

Es importante también evitar efectos colaterales indeseables causados principalmente por la deriva. Para ello debe tenerse en cuenta:

1. Evitar condiciones climáticas desfavorables tales como:

A. Viento fuerte. Es el factor más importante de deriva. Sin embargo, el viento en calma no es conveniente para la aplicación. La norma práctica es la siguiente:

1. Viento en calma. Menos de 2 km/hora. El signo visible es que el humo asciende verticalmente. Se debe evitar la aplicación en horas muy calientes o soleadas.

2. Vientos de 2 a 3,5 km/hora. El humo se inclina en la dirección del viento. Se debe evitar la aplicación en horas calientes y soleadas.

3. Vientos de 3,5 a 6,5 km/hora. Se mueven las hojas de las plantas y el viento se siente en la cara. Ideal para la aplicación.

4. Vientos de 6,5 a 9 km/hora. Se mueven hojas y ramas pequeñas. Evitar la aplicación de herbicidas.

5. Vientos de 9 a 14,5 km/hora. Se mueven ramas, se levanta polvo o basura del suelo. No aplicar.

B. Alta temperatura y baja humedad relativa. Provoan evaporación de las gotas de aspersión y favorecen el arrastre.

C. Lluvias próximas provocan el lavado de la aplicación y pueden causar contaminación del agua por

escorrentía. Usualmente el agricultor está familiarizado con las condiciones climáticas de la región y debe evitar las aplicaciones cuando hay presagio de lluvias próximas.

La deriva, o sus efectos indeseables, pueden controlarse total o parcialmente mediante:

1. Tamaños de gota. Las gotas de mayor tamaño son menos arrastradas por el viento. Se pueden obtener gotas más grandes usando boquillas de aspersión con un orificio de diámetro mayor o usando una presión menor.

2. Sustancias antideriva. Existen productos comerciales que, agregados a la mezcla de aspersión, reducen la deriva y la evaporación de las gotas.

3. Franjas de seguridad. Aun contando con las mejores condiciones meteorológicas y técnicas de aplicación, en ciertos casos es conveniente dejar franjas de seguridad con relación a objetivos tales como cultivos susceptibles, concentraciones de vivienda, fuentes de agua, casas dentro de un lote, etc., especialmente cuando se hacen aplicaciones aéreas.

La legislación colombiana (Decreto 1843) establece franjas de seguridad de 100 m para la aplicación aérea y de 10 m para la aplicación terrestre, en relación con “cuerpos o cursos de agua, carreteras troncales, núcleos de población humana o animal, o cualquiera otra área que requiera protección especial”.

4. Sistemas especiales de aplicación. Se han desarrollado algunas formas especiales de aplicar los plaguicidas que permiten evitar la deriva, afectar la fauna benéfica o el ambiente en general. Entre ellos se pueden citar:

a. Aplicación de plaguicidas sistémicos al suelo, localizados en la zona de raíces de las plantas.

b. Inyecciones a la planta. Se hace un orificio oblicuo en el tallo de la planta y en él se coloca un plaguicida sistémico que es absorbido por la planta.

c. Absorción por la raíz. Se utiliza en palma africana y cocotero. Consiste en descubrir una raíz sana, cortarle la punta e introducirla en una bolsa plástica en la cual se coloca un insecticida sistémico. La raíz absorbe rápidamente el producto y lo traslada a las hojas, para controlar defoliadores y ácaros.

d. Bolsas plásticas tratadas con insecticida. Se usan en cultivos de banano para embolsar el racimo y evitar plagas que lo atacan. Evitan aplicaciones masivas.

e. Trampas con atrayentes y un plaguicida.

f. “Trapeador químico”. Se usa para la aplicación de ciertos herbicidas al follaje de las malezas. Es una especie de T invertida construida en tubo de PVC o similar. En el “palo” de la T se hacen pequeños orificios con un alfiler y luego se forra con un material absorbente y una lona. Se llena el tubo por la parte de arriba con la mezcla de agua y herbicida; la mezcla sale por los orificios y humedece la lona. Se aplica como “trapeando” las malezas. Evita la deriva.

SISTEMAS DE CIRCUITO CERRADO

Son equipos que permiten sacar el plaguicida de su envase y pasarlo al tanque del equipo de aplicación sin contacto humano. Existe una amplia diversidad de modelos y se utilizan para el manejo de volúmenes considerables de plaguicidas, como es el caso de las pistas de aspersión aérea. Se han utilizado en Colombia.

Investigación, desarrollo y registro de un plaguicida

Alfredo Ramos Ángel
Silvia Bechara Cabrera

El lanzamiento comercial de un plaguicida es la culminación de un proceso largo, sofisticado y costoso en el cual intervienen especialistas de diferentes disciplinas, como agronomía, biología, química, toxicología, ecología, estadística, etc.

Actualmente el desarrollo de un producto fitosanitario tarda aproximadamente de 8 a 10 años, requiere de una inversión aproximada de 120 millones de dólares y las probabilidades de éxito son alrededor de 1 en 20.000, es decir, de cada 20.000 sustancias investigadas sólo una llega a ser registrada como plaguicida. Las demás sustancias se descartan por no presentar una eficacia biológica importante o porque sus características toxicológicas o ambientales no llenan los requisitos exigidos actualmente. Los objetivos básicos de la investigación son, por tanto, determinar la eficacia biológica de la sustancia, evaluar sus riesgos potenciales para los usuarios, los consumidores y el ambiente y fijar las normas para su uso seguro y eficaz.

Aun cuando desde finales del siglo XIX, e inclusive antes, se venían utilizando algunas sustancias, especialmente inorgánicas, como plaguicidas, fue al terminar la II Guerra Mundial y a raíz de los éxitos obtenidos con el DDT en salud pública, cuando se despertó un gran interés por la investigación de plaguicidas. El objetivo primordial en esa época se centraba en la eficacia biológica de la sustancia pero, con el uso, se empezaron a encontrar efectos colaterales indeseables no solamente para el hombre sino también para el ambiente. Esto motivó que los gobiernos empezaran a exigir investigaciones cada vez más amplias y detalladas para permitir el uso de un plaguicida. La tabla siguiente muestra cómo han aumentado los requisitos en sólo tres décadas, y cómo se ve actualmente son mayores.

Esto ha significado que actualmente los plaguicidas sean las sustancias más investigadas y por tanto mejor

conocidas en el mundo y ha permitido obtener productos de características más favorables.

Al mirar lo que ha sido la evolución de los plaguicidas podemos ver cómo se han logrado obtener sustancias que requieren menor cantidad de ingredientes activos por hectárea, son de acción más específica y presentan menores riesgos toxicológicos y ambientales. Si analizamos, por ejemplo, lo que ha sido la evolución de los insecticidas, encontramos que desde los arsenicales inorgánicos como el AsPb, que no son degradables y cuya dosis está entre 3 y 5 kg por hectárea, se pasó a los organoclorados (productos persistentes en su mayoría) con dosis generales entre 1,5 y 2 kg de ingrediente activo/ha, luego los organofosforados, biodegradables, inhibidores irreversibles de la acetilcolinesterasa y carbamatos, con dosis entre 0,3 y 2 kg/ha.

Posteriormente se introdujeron los piretroides, biodegradables, de menor toxicidad a mamíferos que los anteriores y con dosis de aplicación de 15 a 150 gramos de ingrediente activo por hectárea. Más recientemente aparecieron las avermectinas, producidas por el hongo *Streptomyces avermitilis* y con dosis de uso de 6 a 9 gramos/ha.

Todos los orgánicos anteriores, actúan de una u otra forma como tóxicos del sistema nervioso, pero también se han obtenido productos que actúan sobre procesos propios de los insectos como los inhibidores de quitina y antagonistas de ecdisona.

Un producto fitosanitario moderno debe cumplir los siguientes requisitos:

Alta eficacia pero dirigida contra los organismos perjudiciales, altamente selectivo para las plantas del cultivo, y para organismos benéficos (especialización sobre el organismo y selectividad).

Dosis lo más baja posible por unidad de superficie, para reducir efectos adversos en el medio ambiente y aumentar rentabilidad.

REQUISITOS MÍNIMOS PARA EL REGISTRO DE PLAGUICIDAS

1950	1960	1970
Toxicidad aguda Alimentación de ratas (30 - 90 días) TOXICOLOGÍA Toxicidad aguda	TOXICOLOGÍA Alimentación de ratas (90 días) Alimentación de perros (90 días) Alimentación de ratas (2 años) Alimentación de perros (1 año)	TOXICOLOGÍA Toxicidad aguda Alimentación de ratas (90 días) Alimentación de perros (90 días) Alimentación de ratas (2 años) Alimentación de perros (2 años) Reproducción de ratas (3 generaciones) Teratogénesis (roedores) Toxicidad (peces) Toxicidad (moluscos) Toxicidad (pájaros)
METABOLISMO Ninguno	METABOLISMO En ratas	METABOLISMO En ratas y perros En plantas
RESIDUOS Cosechas comestibles (1 ppm)	RESIDUOS Cosechas comestibles (0,1 ppm) Carne (0,1 ppm) Leche (0,1 ppm)	RESIDUOS Cosechas comestibles (0,01 ppm) Carne (0,1 ppm) Leche (0,005 ppm)
ECOLOGÍA Ninguno	ECOLOGÍA Ninguno	ECOLOGÍA Estabilidad y movilidad medioambientales

Fuente : Repetto, M

Acción suficientemente prolongada y al mismo tiempo de rápida degradación para evitar residuos en el suelo, agua, aire y en los productos cosechados.

La materia activa deberá tener propiedades toxicológicas favorables para el ser humano, y sus formulaciones deberán contener aditivos ecológica y toxicológicamente reconocidos.

Rentable para el fabricante y el usuario, sin riesgos inadmisibles durante el transporte, almacenamiento y aplicación.

Existen varios sistemas para obtener plaguicidas: uno consiste en modificar moléculas de plaguicidas ya conocidos e investigar qué consecuencias biológicas trae la modificación hecha. Otro consiste en sintetizar sustancias de algún grupo químico y probar si presentan alguna característica plaguicida. Modernamente, con ayuda del computador, se diseñan moléculas que en teoría puedan interferir en alguna forma el metabolismo de las plagas y controlarlas. La síntesis y los ensayos biológicos para investigar la eficacia de las sustancias se realizan paralelamente. Ya en etapas muy tempranas se comienza con la investigación toxicológica y aspectos ecológicos relevantes, para desde el principio reconocer y descartar sustancias problemáticas antes de incurrir en costos inaceptables.

EFICACIA BIOLÓGICA

Cualquiera que sea el sistema empleado para el descubrimiento de la molécula plaguicida, el proceso de investigación de eficacia biológica es en términos generales el siguiente:

1. Síntesis de la sustancia. Se producen en el laboratorio cantidades muy pequeñas de la sustancia.
2. Estudio de la eficacia biológica de la sustancia como insecticida, fungicida, herbicida, etc. Cada grupo de especialistas recibe una pequeña muestra de la sustancia y prueba, a nivel de laboratorio y/o invernadero, si posee alguna acción biológica. En esta primera fase se elimina un 99% de las sustancias.
3. Se continúa el trabajo, a nivel de invernadero, con las sustancias que han pasado las fases anteriores. Nueva eliminación de sustancias.
4. Primeros ensayos de campo en áreas reducidas. Aproximadamente al tercer año las sustancias seleccionadas se ensayan en condiciones de campo en parcelas muy pequeñas.
5. Hacia el cuarto o quinto año las sustancias sobresalientes se prueban en diversos países, con ambientes ecológicos y problemas fitosanitarios diferentes. Se analiza con precisión unas 50 a 70 variables. Esta investigación está

regulada por las legislaciones nacionales y vigilada por los organismos competentes de control. Esta investigación es realmente una fase de experimentación de la molécula en condiciones locales y por lo tanto no es estrictamente de investigación ya que además se cuenta con suficientes estudios de toxicología que permiten evaluar el riesgo en forma preliminar.

6. Ensayos a escala semicomercial, bajo condiciones de la práctica, en diversas regiones y en comparación con los mejores productos comerciales del momento. De estos ensayos se obtiene buena parte de la información de uso que va a aparecer en la etiqueta.

7. Ensayos de registro. En la mayoría de los países es requisito para el registro una prueba en la cual se demuestre que el producto es eficaz para controlar algún tipo de plaga bajo las condiciones del país. Estos ensayos generalmente deben ser acordados previamente con las autoridades encargadas de otorgar los registros, las cuales se encargan de supervisarlas directa o indirectamente.

8. Registro, ventas de introducción, acompañamiento técnico y custodia.

ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS

A medida que la sustancia va pasando las diferentes etapas de la investigación de eficacia biológica, se va acompañando paralelamente de una serie de estudios toxicológicos para estimar el riesgo para los usuarios, los consumidores y el ambiente.

Estudios de toxicidad aguda

El objetivo primordial, por el cual se evalúa la toxicidad aguda de una sustancia es para darle una categoría toxicológica, la cual debe quedar manifiesta en la etiqueta. La validez de esta categoría, desde el punto de vista de toxicidad aguda, es hacer referencia a situaciones de exposición aguda de los usuarios o de situaciones de accidentes toxicológicos.

En la investigación de la toxicidad aguda se determina la dosis letal media (DL_{50}) oral y dermal, la concentración letal media (CL_{50}) por vía inhalatoria, los efectos irritantes o corrosivos en piel y ojos y la sensibilización. Estos trabajos se hacen generalmente en ratas y conejos y luego se extienden a otras especies. También se estudia el efecto por otras vías como intraperitoneal y subcutánea.

Para los estudios de toxicidad aguda se trabaja, así como para los demás, con protocolos reconocidos por organismos científicos internacionales que validan los métodos de análisis para asegurar que los datos son confiables precisos y exactos. Estos métodos deben demostrar la solidez de los datos y permitir que otro analista la pueda repetir en equipos equivalentes, en días y lugares distintos, todos desarrollados bajo buenas prácticas de laboratorio (GLP).

En el caso de los estudios de toxicidad aguda se trabaja con animales de laboratorio (de ambos sexos) a los cuales se les administra la dosis por probar, por vía oral, mediante sonda o por vía dermal, sobre piel motilada, en la región dorsolateral, cubierta con un parche semioclusivo, por 24 horas. La concentración letal media por vía inhalatoria se determina haciendo respirar los vapores, o más comúnmente, partículas de la sustancia de un diámetro menor de cinco micras, las cuales pueden llegar hasta el alvéolo pulmonar, por un tiempo de cuatro horas.

Una vez aplicado cada tratamiento, los animales se colocan en jaulas en las cuales se mantienen bajo observación hasta por 14 días. Se registran los síntomas que puedan presentarse, la mortalidad diaria, el tiempo de duración de los síntomas. A los animales que mueren se les practica la necropsia y al término de los 14 días se sacrifican los animales sobrevivientes e igualmente se les practica la necropsia.

La irritación ocular se estudia en conejos albinos. El producto sin diluir se aplica en un ojo (aproximadamente 0,1 ml o 0,1 g) y el otro sirve como testigo. Las observaciones se hacen hasta los siete días. La calificación se hace teniendo en cuenta los efectos en la córnea, el iris y las conjuntivas, el grado del efecto, su reversibilidad y el tiempo de remisión de los síntomas.

La irritación en la piel se evalúa también en conejos albinos. El producto se aplica sobre piel motilada (0,5 ml o 0,5 g) por cuatro horas, al cabo de las cuales se lava la piel. Los efectos se califican de acuerdo con la presencia de edema o eritema y la duración y remisión de los síntomas.

Los efectos sensibilizantes se estudian en cobayos (curies –cuyes– conejillos de indias).

Existen dos métodos para estos estudios: el “maximization test” en el cual el producto por probar se inyecta en forma intracutánea o subcutánea de una a tres veces, con intervalos de una semana. Se deja un período de recuperación de dos semanas y luego se aplica el producto sobre la piel a una concentración baja (que no produzca irritaciones en un grupo testigo) y se observa la reacción producida. El otro método es llamado “Buehler test” y se utiliza especialmente con productos formulados. Difiere del anterior, básicamente en que la sustancia no se inyecta en la piel sino que se aplica sobre la piel motilada, por seis horas, cubierta por un parche oclusivo.

Para hacer la calificación de los diferentes parámetros de la toxicidad aguda, existen tablas de organismos internacionales como la OMS o de organismos nacionales, que se aplican mediante legislación nacional, por aquellos países que las desean usar como referencia.

Estudios de toxicidad subaguda y subcrónica

Luego se realizan estudios de toxicidad subaguda oral en las cuales se hacen observaciones clínicas, análisis y

exámenes histológicos (3 a 4 semanas). Estos estudios tienen como objetivo ir identificando los órganos blanco sobre los cuales actuarán estas sustancias. Aquí se inicia el análisis microscópico de los animales.

Posteriormente se hacen estudios de toxicidad subcrónica (90 días) en perros y ratas vía alimentación. El objetivo de estos estudios es el de ir definiendo el perfil de la sustancia y sirven de base para fijar los estudios de toxicidad crónica. Se determina el NOEL (nivel sin efecto observable) inicial, el cual sirve de base para la fijación del AOEL (*acceptable operator exposure level*), nivel de exposición aceptable para el operario.

Estudios de toxicidad crónica

Para determinar los posibles efectos a largo plazo se realizan estudios de toxicidad crónica por 18 a 30 meses dependiendo de la especie animal utilizada, en los cuales, grupos de animales machos y hembras, reciben diferentes dosis de la sustancia mezclada con el alimento. Durante el ensayo se hacen observaciones clínicas y análisis de laboratorio en los animales. A todo animal que muere durante el curso del experimento se le hace una autopsia completa y al final se sacrifican los animales que sobrevivieron, a los cuales también se les hace la autopsia y se examinan todos sus órganos (hígado, riñones, bazo, páncreas, cerebro, testículos u ovarios, etc.) de los cuales se hacen cortes de tejido para observar en el microscopio electrónico. Estos estudios pueden combinarse con los de carcinogénesis o pueden hacerse estudios separados de toxicidad crónica y carcinogénesis.

Se establece el NOEL en la especie y sexo más sensible. El NOEL se define como “la dosis máxima de la sustancia que puede ser absorbida a lo largo de un determinado tiempo, sin que los animales de experimentación presenten diferencia con los grupos control, ni muestren los efectos que experimentarían si recibiesen dosis más elevadas de este producto. Dicho efecto no precisa ser tóxico, ni siquiera adverso”. El NOEL se puede expresar en términos de partes por millón (ppm) de la sustancia en el alimento, indicando la especie animal y el sexo. (1 ppm equivale a un miligramo de la sustancia por kilo de alimento). También puede expresarse como miligramos de la sustancia por kilo de peso del animal experimental y por día (mg/kg/día) ya que el consumo de alimento se registra durante el ensayo.

El NOEL obtenido en los estudios crónicos sirve para establecer la IDA (ingesta diaria admisible) la cual se define como cantidad máxima de una sustancia que una persona podría consumir todos los días, durante toda su vida, con la certeza práctica de no sufrir un efecto adverso. La IDA se calcula dividiendo el NOEL por un factor de seguridad que generalmente es 100, asumiendo que un hombre normal sea 10 veces más susceptible que el sexo más sensible de la especie más

sensible y que un hombre susceptible sea 10 veces más sensible que un hombre normal (dependiendo de la información adicional que se posea el factor de seguridad puede ser mayor o menor). La IDA y el NOEL sirven también para fijar los límites máximos de residuos en los alimentos, teniendo en cuenta un factor adicional, que es la importancia relativa de cada alimento en la dieta de la población.

Estudios de efectos potenciales especiales

Los posibles efectos sobre la descendencia se evalúan en estudios de efectos en la reproducción por dos o tres generaciones (padres, hijos, nietos) en por lo menos dos especies de animales y en ambos sexos.

Adicionalmente en etapas muy tempranas de la investigación de las sustancias plaguicidas, se hacen estudios de mutagénesis. El objetivo es el de identificar el potencial que tiene la sustancia de producir cambios en la información genética de un individuo expuesto a ella. Se estudia a nivel de bacterias y en células de mamífero, bien sea *in vitro*, *in vivo* o indirectamente. La evaluación se hace a nivel de genes, cromosomas y genoma. Estos estudios no son dependientes de un nivel de dosis, y por lo tanto el análisis se hace mediante la evaluación de la relevancia del estudio con resultado positivo.

Se determina también si la sustancia puede provocar malformaciones (teratogénesis). Para ello se trabaja con ratas o conejas. El método es el siguiente: se aparean los animales (es necesario obtener por lo menos 20 ratas y 12 conejas preñadas por grupo de dosis por probar); se debe probar por lo menos tres dosis, la más alta de las cuales debe producir efectos tóxicos en las hembras. Las dosis se administran generalmente por sonda gástrica en la fase de embriogénesis u organogénesis que es la de mayor susceptibilidad del ciclo reproductivo (día 6 al 15 de preñez en las ratas y del 7 al 19 en las conejas). El día anterior al previsto para el parto, se sacrifica los animales y se extraen los fetos por cesárea, para ser examinados. En estos estudios se debe establecer un NOEL tanto para efectos teratogénicos como para toxicidad materna y fetal.

Los efectos cancerígenos y oncogénicos de la sustancia, como ya lo hemos mencionado, hacen parte de la evaluación de toxicidad crónica; sin embargo, pueden ser repetidos exclusivamente para medir este efecto en caso de que sea necesario investigar con mayor precisión el mecanismo generador del efecto cancerígeno.

Mediante el marcado de la sustancia con carbono radiactivo se estudia el metabolismo y la toxicocinética en animales, administrada usualmente por vía oral e intravenosa (absorción, distribución, metabolismo, vías de eliminación, porcentajes de eliminación por las diferentes vías, metabolitos, etc.).

Estudios de evaluación epidemiológica

Posteriormente, mediante el seguimiento de personas expuestas (aplicadores, trabajadores de la producción) y el estudio de casos de intoxicación (síntomas, tratamiento, evolución posterior, etc.) se complementa la información toxicológica en humanos.

Finalmente, para completar el dossier de información que debe ser presentado a una autoridad gubernamental para obtener el registro, es indispensable hacer la evaluación del riesgo para el aplicador y la evaluación del riesgo para el consumidor, los cuales se obtienen de los resultados generados por este proceso de investigación toxicológica.

Estudios ambientales

El conocimiento del medio ambiente y todo lo que puede afectarlo adquiere cada día mayor importancia. En una aplicación de plaguicidas parte del producto aplicado puede llegar de una u otra forma, a organismos que no son el objetivo de la aplicación. Por eso, en el proceso de desarrollo de un plaguicida, se realizan numerosos estudios para determinar tanto su destino ambiental como su efecto tóxico sobre organismos que no se desea controlar (ecotoxicología). Para estos estudios se utilizan especies indicadoras, representantes de los diversos componentes del medio ambiente, caracterizados por su elevada sensibilidad.

Estudios en suelo

Se estudian los procesos de degradación y metabolismo de la sustancia en el suelo bajo condiciones aeróbicas y anaeróbicas, sus coeficientes de absorción y desorción, su efecto sobre los microorganismos y los ciclos del carbono y el nitrógeno. Se determina también el papel que desempeñan los microorganismos en la descomposición del producto, el movimiento de la sustancia en el perfil del suelo (lixiviación) y por lo tanto su potencial de contaminación de aguas subterráneas, y su vida media en diferentes tipos de suelo.

Igualmente se investiga el efecto que pueda tener el producto sobre la lombriz de tierra, organismo muy importante en los procesos de aireación y humificación del suelo. Se determina la CL₅₀, primero en ensayos con concentraciones de 0,01 hasta 1000 mg por kilo de suelo, en múltiplos de 10 y luego en rangos más estrechos. Los ensayos de laboratorio se corroboran luego en el campo. Se utilizan las especies *Lumbricus terrestris* e *Eisenia foetida*.

Estudios en agua

Se estudia la degradación de la sustancia y su vida media, tanto en agua como en sistemas agua/sedimento, así

como su efecto en algas, pulga de agua, peces y otros organismos acuáticos.

En los estudios con algas se usan especies tales como *Chlorella vulgaris*, *Selenastrum capricornutum*, *Ankistrodesmus bibrarianus*, *Navicula pelliculosa*, *Skeletonema costatum*, *Lemna gibba* y *Scenedesmus subspicatus*. Se determina la concentración efecto media (CE₅₀) que es aquella capaz de inhibir el crecimiento de las algas en un 50% con relación al testigo.

La pulga de agua (*Daphnia spp*) es un crustáceo diminuto que vive en aguas estancadas o de flujo lento y es un eslabón importante en la cadena alimenticia. Se determina la CL₅₀ y la concentración efecto media (CE₅₀) en 48 horas (en este caso la CE₅₀ es aquella que paraliza el 50% de las daphnias). Se estudia también el efecto en la reproducción.

Los primeros ensayos con peces se hacen cuando el producto está aún en una fase temprana de su desarrollo y en ellos se determina la CL₅₀ aproximada y posteriormente cuando el producto está en una fase avanzada se hacen estudios más precisos para fijar la CL₅₀. Estos estudios se hacen por 96 horas; se usan 5 dosis y 10 peces por dosis. El peso de los peces es de 0,5 a 5 gramos y el pez más largo no debe medir más del doble del más corto. Si el producto no es soluble en agua se usan solventes como acetona, dimetil formamida o etanol que son miscibles con el agua, pero su concentración debe ser menor de 1 mg/ml. Durante el ensayo los peces no reciben alimento. Se investiga también la acumulación de la sustancia en tejidos del pez. Entre las especies estudiadas se incluyen trucha arco iris, *Oncorhynchus mykiss* (antes *Salmo gairdneri*) como especie de aguas frías (12 °C) y el pez luna, *Lepomis macrochirus*, de aguas tropicales (17 - 22 °C). Otras especies utilizadas son *Salmo irideus*, *Cyprinus carpio*, *Leucistus idus melonatus*, *Pimephales promelas*.

De acuerdo con los valores CL₅₀ obtenidos, los productos se clasifican de la siguiente manera (clasificación de la agencia de protección del ambiente EPA U.S.A.):

CL ₅₀ mg/l	CATEGORÍA
< 0,1	Extremadamente tóxico
0,1 a 1	Altamente tóxico
> 1 < 10	Moderadamente tóxico
>10 < 100	Ligeramente tóxico
> 100	Prácticamente no tóxico

Dependiendo de los resultados obtenidos puede ser necesario realizar estudios complementarios, como ciclo de vida temprano, ciclo de vida en peces con evaluación de efectos reproductivos y estudios de aplicación en campo (microcosmos, mesocosmos).

Adicionalmente pueden requerirse estudios en otros organismos acuáticos tales como ostras, camarones, etc.

Estudios en aire

Se estudia el efecto de la sustancia en organismos voladores, tales como aves, abejas e insectos benéficos.

Los ensayos con aves incluyen la determinación de la DL_{50} , estudios subagudos en los cuales se establece la CL_{50} o sea la concentración de la sustancia en el alimento, que mata el 50% de los animales y estudios sobre efectos en la reproducción. Para estos estudios se utilizan codornices *Colinus virginianus* o *Coturnix coturnix japonica* y patos *Anas platyrhynchos*. También se han utilizado canarios, faisanes y otros. Para la determinación de la DL_{50} se usan codornices o patos (10 por dosis) de 16 semanas de edad. El tratamiento se hace por vía oral (píldoras) en aplicación única y las aves se observan por 14 días, luego se sacrifican y se someten a autopsia. Para los estudios de CL_{50} se usan codornices de 10 a 14 días de edad o patos de 5 a 10 días. Los animales reciben alimento tratado por cinco días y sin tratar por tres días más.

Al terminar las observaciones los animales se sacrifican y se someten a autopsia.

De acuerdo con los valores hallados la EPA ha establecido las siguientes clasificaciones:

Valores agudos

DL_{50} mg/kg (Codorniz)	CATEGORÍA
< 10	Extremadamente tóxico
10 – 50	Altamente tóxico
51 – 500	Moderadamente tóxico
501 – 2.000	Ligeramente tóxico
> 2.000	Prácticamente no tóxico

Valores subagudos

CL_{50} mg/kg. en alimento (Codorniz- pato)	CATEGORÍA
< 50	Extremadamente tóxico
50 – 500	Altamente tóxico
501 – 1.000	Moderadamente tóxico
1.001 – 5.000	Ligeramente tóxico
> 5.000	Prácticamente no tóxico

En abejas se determina en laboratorio la DL_{50} en aplicaciones tópicas y por ingestión. En el campo se estudia también la acción del producto sobre las abejas (mortalidad y repelencia) y se investiga sobre la posibilidad de residuos en la miel. La escala de toxicidad de la EPA para abejas es la siguiente:

DL_{50} (mg/abeja)	CATEGORÍA
< 2	Altamente tóxico
2 – 10,99	Moderadamente tóxico
11 – 100	Ligeramente tóxico
> 100	Prácticamente no tóxico

Igualmente se estudia el efecto sobre insectos y ácaros benéficos.

Todos los estudios de evaluación de riesgo ambiental de un plaguicida obedecen a un sistema de jerarquización en el cual se establecen por niveles los diferentes valores desencadenantes de la evaluación superior, iniciando desde estudios en laboratorio hasta estudios de campo e inclusive monitoreo postregistro. Igualmente como se mencionó para los estudios toxicológicos, estas evaluaciones tanto de química ambiental como de ecotoxicología obedecen a normas GLP (buenas prácticas de laboratorio).

Una vez se han desarrollado los estudios correspondientes a química del destino ambiental y ecotoxicología, se procede a hacer la evaluación del riesgo ambiental. Esta evaluación considera tanto los datos obtenidos en los estudios de toxicidad para organismos no objeto de control, cuyos parámetros se clasifican en categorías toxicológicas según autoridades nacionales o internacionales (tal como se ejemplificaron algunas tablas de la EPA) y los datos referentes a la exposición, en donde se consideran las dosis máximas sugeridas, épocas de aplicación, número de aplicaciones por año, características agroecológicas del cultivo, etc. Del resultado de la interacción entre toxicidad y exposición se obtiene la evaluación del riesgo, el cual se interviene donde sea necesario a través de medidas de mitigación o manejo con la finalidad de hacer lo menor posible la probabilidad de tener un efecto indeseable, en condiciones de uso, sobre los diferentes ecosistemas analizados. Tanto los resultados de las características toxicológicas intrínsecas del producto como las recomendaciones de uso y direcciones de seguridad se indican a través de frases reglamentadas en las etiquetas.

OTROS ESTUDIOS

Propiedades fisicoquímicas

El estudio de estas propiedades cumple con varios objetivos tales como caracterización e identificación de la sustancia (estado físico, color, olor, aspecto, punto de fusión, punto de ebullición, fórmula, peso molecular, impurezas, etc.), degradación de la sustancia (hidrólisis, fotólisis), seguridad (inflamabilidad, termoestabilidad, oxidación, corrosión, pH) y efecto ambiental (solubilidad en agua y otros solventes, coeficiente de partición, presión de vapor, constante de ley de Henry).

Muchas de estas propiedades permiten predecir el comportamiento y riesgos potenciales de una sustancia. Por ejemplo la presión de vapor de un producto indica su capacidad de dispersarse en el aire, su persistencia en un ambiente y su mayor o menor capacidad de penetrar en el sistema respiratorio. La presión de vapor se expresa en milímetros de mercurio a temperaturas de 20 a 25° C generalmente. Productos con presión de vapor mayor a 10^{-3} mm de Hg a 25° C se consideran muy volátiles, presiones de 10^{-4} o 10^{-5} se consideran medianas y productos con presión de vapor de 10^{-7} mm de Hg o menores, se consideran no volátiles. En ocasiones la presión de vapor se expresa en otras unidades de presión, tales como bares, Pascales o Torricellis (Torr). Las equivalencias de estas unidades son:

1 mm de Hg = 1 Torr = 133,33 Pascales = $1,333 \times 10^{-3}$ bares.

La solubilidad de una sustancia en el agua es un índice de la movilidad que puede tener en el suelo y los organismos. Sustancias con una solubilidad de 500 ppm o mayor pueden ser muy móviles en el suelo y ser arrastradas a sistemas acuáticos superficiales o subterráneos. Sustancias con solubilidad mayor a 25 ppm no se acumulan en los organismos vivos, pero con solubilidad menor tienden a acumularse en suelos y organismos vivos. Desde luego en esto entran en juego otros factores tales como afinidad por arcillas, estabilidad química, estabilidad a la luz, biodegradabilidad, etc.

El coeficiente de partición es la relación entre la solubilidad del producto en un solvente orgánico –el n-octanol– y la solubilidad en agua. Es un indicador del potencial de acumulación de una sustancia en los organismos. Se expresa como K_{ow} que es la relación antes mencionada (ow se refiere a octanol/water) o como P_{ow} que es el logaritmo de dicha relación. Sustancias con un

coeficiente de partición igual o mayor de 1000 ($P_{ow} \geq 3$) tienen potencial de acumulación en organismos vivos. Este potencial se analiza en estudios de campo a nivel de peces mediante el análisis de los factores de bioconcentración y su repercusión en la cadena alimenticia.

MÉTODOS DE ANÁLISIS

Se desarrollan métodos analíticos para determinar con precisión el contenido de ingrediente activo en la materia técnica, el producto formulado y residuos en plantas, suelo, agua, carne, leche, etc.

FORMULACIONES

Se estudian y desarrollan formulaciones en busca de mejorar la eficacia de acción, compatibilidad con otros productos, estabilidad en almacenamiento, fitocompatibilidad, seguridad para el usuario, etc.

ESTUDIOS DE RESIDUOS

En ellos se hacen aplicaciones del plaguicida a las dosis máximas señaladas en la etiqueta y el máximo número de veces aprobado, con el fin de determinar los residuos presentes al momento de la cosecha y establecer los plazos de seguridad que deben ser observados entre la última aplicación del plaguicida y la cosecha del cultivo.

Es importante destacar que los datos más importantes obtenidos en la investigación están contenidos en la etiqueta. Todos de una u otra forma, es decir, como normas de precaución o como resultado de instrucciones de seguridad o de direcciones de uso, se encuentran reflejadas en los contenidos de las etiquetas que son reglamentadas por los países.

BIBLIOGRAFÍA

- BAYER. Microscreening. Correo Fitosanitario. Leverkusen, Alemania. 1ª ed. 1997.
- FESANDINA - LACPA. Las ciencias relacionadas con el registro de productos para la protección de cultivos. Seminario - Taller. Bogotá, 6-10 de octubre 1997. Memorias.
- MACHEMER, L. Investigación de la toxicología de productos fitosanitarios con el fin de proteger a los consumidores y usuarios. Instituto de Toxicología, Bayer AG. Alemania. Mimeografiado sin fecha.
- MINISTERIO DE SALUD. Manual de procedimientos para la evaluación y clasificación toxicológica de sustancias químicas. República de Colombia. Bogotá, D.C., 1996.
- MONSANTO. La ciencia sobre la seguridad de los plaguicidas. St. Louis, Missouri USA. 1984.

- RAMOS, ALFREDO. Manejo seguro de plaguicidas. Memorias. Seguro Social – ANDI - ICA Bogotá, Colombia, 1995.
- REINHARDT, FRIEDRICH. Contra las plagas pero con el medio ambiente. Bayer AG. Leverkusen. Alemania. Mimeografiado. Sin fecha.
- REPETTO, MANUEL. Valoración de la toxicidad de sustancias químicas. Mapfre Seguridad, 1985.
- SAUME ROMERO, FERNANDO. Introducción a la química y toxicología de insecticidas. Industria Gráfica Integral c.a. Maracay, Venezuela, 1992.
- Schering. Prochloraz - Environment. Schering AG Alemania 1988.

Legislación colombiana en medicamentos y agroquímicos

Ana María Mendoza Castro
Clara Inés Manrique Rodríguez
Ubier Gómez Calzada

Nunca antes en la historia de la humanidad los seres vivientes habían estado en contacto tan estrecho con la multiplicidad de sustancias químicas con que ahora contamos. Desde 1960 una sucesión de eventos catastróficos, entre los que se cuenta la teratogenicidad de la talidomida, y la enfermedad de la bahía de Minamata, pusieron en evidencia la necesidad del conocimiento profundo de los xenobióticos y la necesidad de establecer normas e instrumentos de carácter universal para su control. El gran interés suscitado por estas sustancias y sus potenciales efectos sobre la salud y el ambiente, han llevado a los diversos gobiernos y organizaciones mundiales a trazar directrices, a normatizar y vigilar el proceso de síntesis, producción, almacenamiento, transporte, empleo y manejo final de los desechos y residuos, con el ánimo de evitar consecuencias deletéreas y posibilitar la investigación y el desarrollo tecnológico. Con este objetivo en Colombia, a nivel gubernamental, se ha elaborado una serie de decretos, tratados, convenios, definiciones y normas, con las cuales es necesario familiarizarse.

DECRETO 677 DEL 26 DE ABRIL DE 1995

Contiene disposiciones que regulan los registros, licencias, control de calidad y vigilancia sanitaria de los medicamentos, cosméticos, preparaciones farmacéuticas con base en recursos naturales, productos de aseo, limpieza e higiene; y define los siguientes términos:

Biodisponibilidad

Cantidad de fármaco terapéuticamente activo que alcanza la circulación general y la velocidad a la cual lo hace, después de la administración de la forma farmacéutica.

Estabilidad

Aptitud de un principio activo o de un medicamento, de mantener en el tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones establecidas, en relación con su identidad, concentración o potencia, calidad, pureza y apariencia física.

Estudio de estabilidad a corto plazo

Es el procedimiento técnico-experimental desarrollado en un período no inferior a tres meses, con el fin de establecer el tiempo de vida útil probable del producto. Para la solicitud de registro sanitario por primera vez podrán ser aceptados los estudios de estabilidad de corto plazo los cuales pueden ser realizados bajo condiciones aceleradas o de estrés.

Estudio de estabilidad de largo plazo o estudio de envejecimiento natural

Es el procedimiento técnico-experimental diseñado con el fin de establecer el tiempo de vida útil definitivo de un producto. Se efectúa almacenando los productos en condiciones similares a las que estarían sometidos durante todo el tiempo de comercialización y utilización en condiciones normales de almacenamiento, durante un período igual al tiempo de vida útil solicitado.

Excipiente

Aplicable a los medicamentos y las preparaciones farmacéuticas basados en recursos naturales. Es aquel compuesto que en las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, no presenta actividad farmacológica.

ca significativa y sirve para dar forma a un producto y para comunicarle estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más principios activos.

Fármaco

Así mismo se define fármaco como el principio activo de un producto farmacéutico.

Farmacocinética

Se define como el estudio de la cinética de los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción de los medicamentos y sus metabolitos.

Producto farmacéutico alterado

Aquel que se encuentra en una de las siguientes situaciones:

1. Cuando se le hubiere sustituido, sustraído total o parcialmente o reemplazado los elementos constitutivos que forman parte de la composición oficialmente aprobada o cuando se le hubieren adicionado sustancias que puedan modificar sus efectos o sus características farmacológicas, fisicoquímicas u organolépticas.
2. Cuando hubiere sufrido transformaciones en sus características fisicoquímicas, biológicas organolépticas o en su valor terapéutico por causa de agentes químicos, físicos o biológicos.
3. Cuando se encuentre vencida la fecha de expiración correspondiente a la vida útil del producto.
4. Cuando al contenido no corresponda al autorizado o se hubiere sustraído del original total o parcialmente.
5. Cuando por su naturaleza no se encuentre almacenado o conservado con las debidas precauciones.

Producto farmacéutico fraudulento

El que se encuentra en una de las siguientes situaciones:

1. Elaborado por un laboratorio farmacéutico que no tenga licencia sanitaria.
2. Elaborado por un laboratorio farmacéutico que no tenga autorización para su fabricación.
3. El que no proviene del titular del registro sanitario, del laboratorio farmacéutico fabricante, o del distribuidor o vendedor autorizado, de acuerdo con la reglamentación del Ministerio de Salud.
4. El que utiliza envase, rótulo o empaque diferente al autorizado.
5. El introducido al país sin cumplir con los requisitos técnicos y legales establecidos en el presente decreto.
6. Con la marca, apariencia o características generales de un producto legítimo y oficialmente aprobado, sin serlo.
7. Cuando no esté empacado con registro sanitario.

Toxicidad

Es la capacidad de un producto de generar directamente una lesión o daño a un órgano o sistema.

El **artículo tercero** trata de la competencia de las entidades territoriales y confirma al Invima como Instituto de vigilancia de medicamentos y alimentos.

El **artículo cuarto** establece que el Invima podrá delegar la expedición de licencias y registros sanitarios en las direcciones seccionales y distritales de salud que demuestren disponer de los recursos técnicos y humanos para realizar esta función.

El **artículo 26** trata del registro sanitario de los medicamentos nuevos, el cual requiere evaluación farmacológica, farmacéutica y legal teniendo en cuenta las siguientes características del producto:

- Eficacia
- Seguridad
- Dosificación
- Indicaciones, contraindicaciones, interacciones y advertencias
- Relación riesgo-beneficio
- Toxicidad
- Farmacocinética
- Condiciones de comercialización
- Restricciones especiales

Cuando el producto cuyo registro se solicite se encuentre registrado por lo menos en dos países de referencia se requerirá solamente un resumen de la información clínica con la bibliografía correspondiente en formato del Invima. Los países de referencia son Estados Unidos de América, Canadá, Alemania, Suiza, Francia, Inglaterra, Dinamarca, Holanda, Suecia, Japón y Noruega.

El **título cuarto** trata de los envases, etiquetas y rótulos así:

El envase de los medicamentos deberá estar fabricado con materiales que no produzcan reacción física o química con el producto y que no alteren su potencia, calidad y pureza.

Cuando por su naturaleza los productos farmacéuticos lo requieran, el envase se protegerá de la acción de la luz, la humedad y otros agentes atmosféricos o físicos.

Los envases de los medicamentos deben estar protegidos en su tapa por un sistema de seguridad que se rompa al abrirlos, se exceptúan los envases de los medicamentos que por su naturaleza no requieran de dicho sistema. Los medicamentos que se entreguen a los pacientes en envases hospitalarios en el momento de abandonar el hospital, deben estar plenamente identificados incluyendo fecha de vencimiento y otras precauciones.

MEDICAMENTOS DE CONTROL ESPECIAL

El Ministerio de Salud en la Resolución 6980 de mayo 28 de 1991 establece las normas para el control de la importación, exportación, fabricación, distribución y venta de medicamentos, materias primas y precursores de control especial. Esta resolución define el fármaco de control especial como toda sustancia farmacológicamente activa cualquiera que sea su origen, que produce efectos mediatos o inmediatos de dependencia física o psíquica en el ser humano, o que por su posibilidad de abuso pueda tener algún grado de peligrosidad en su empleo o que haya sido catalogado como tal en los convenios internacionales y aceptada por la Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos del Ministerio de Salud, e incluye seis grupos de fármacos: El grupo I comprende estupefacientes y analgésicos; se subdivide a su vez en IA narcóticos (opioides y derivados de opioides), que no se deben administrar más de 10 días y IB analgésicos moderadamente narcóticos (butorfanol, buprenorfina, nalbuphina, pentazocina, tramadol, codeína y derivados) para administrar hasta por 30 días; el grupo II barbitúricos para administrar hasta por 30 días y el fenobarbital hasta por 90 días. El grupo III anfetaminas, anorexiantes y estimulantes generales para tomar máximo por 30 días. El grupo IV tranquilizantes o hipnóticos no barbitúricos para máximo 30 días (benzodiazepinas); el grupo V oxitóxicos y antihemorrágicos uterinos cuya duración de tratamiento estará bajo responsabilidad del médico tratante, y el grupo VI otras sustancias psicotrópicas, entre ellas antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, butirofenonas y antidepresivos tetracíclicos, también bajo responsabilidad del médico tratante.

Cuando la fórmula para medicamentos de control especial sea expedida en dosis superior a la establecida, su venta se hará previa autorización del Fondo Nacional de Estupefacientes del Ministerio de Salud o del Fondo Rotatorio de Estupefacientes seccional respectiva, los cuales podrán autorizar hasta el doble de lo señalado en el presente artículo.

En los casos de cambio de terapia o fallecimiento del paciente, si existen sobrantes de los medicamentos suministrados por el Fondo Rotatorio de Estupefacientes, la persona responsable de éstos debe hacer devolución de los productos a dichos fondos, donde se le reintegrará el valor del medicamento si es el caso.

Prohíbese a los establecimientos farmacéuticos debidamente autorizados despachar fórmulas de medicamentos de control especial, cuando éstas tengan más de quince días calendario de haber sido expedidas.

Debido al deterioro que pueden causar los plaguicidas en la salud humana y en el medio ambiente, en Colombia se ha comenzado a legislar en materia agropecuaria a través del Ministerio de Salud, por parte de la Sección

de Toxicología y a su vez del Ministerio de Agricultura por intermedio del Instituto de los Recursos Naturales (Inderena) y del Instituto Colombiano Agropecuario (ICA), al cual le corresponde hacer cumplir las normas de calidad, formulación, manejo, transporte y utilización de plaguicidas, e intervenir en las normas de industria y comercio.

El **Decreto 1843 del 22 de julio de 1991** establece en sus artículos 172 a 175 sobre capacitación y entrenamiento que deberá recibir el personal que labore con plaguicidas, orientado y supervisado por el Ministerio de Salud, en coordinación con el Instituto Nacional de Salud, Instituto Colombiano Agropecuario, Instituto Nacional de los Recursos Renovables y del Ambiente.

Los cursos de capacitación se impartirán en las siguientes modalidades:

1. Dirigido a operarios de planta, almacenistas, transportadores y expendedores.
2. Dirigido a profesionales, técnicos en producción y control, profesionales de la salud, asistentes técnicos.
3. Dirigido a aplicadores terrestres y preparadores.
4. Dirigido a aplicadores aéreos.

Los cursos de capacitación los podrán realizar o dictar:

1. Personas jurídicas debidamente autorizadas por la entidad competente, para tal fin.
2. Personas naturales.
3. Servicio Nacional de Aprendizaje SENA
4. Instituto Colombiano Agropecuario.
5. Entidades que hagan parte del sistema nacional de transferencia de tecnología.
6. Universidades e institutos tecnológicos.

La certificación de idoneidad será expedida por la entidad que haya impartido el curso, indicando temas e intensidad horaria. Este certificado será visado y anotado en los registros de la respectiva dirección seccional de salud, será requerido para los servicios médicos y para la refrendación del carné del aplicador de plaguicidas, el cual tendrá validez de un año y será de carácter nacional.

RESTRICCIONES Y PROHIBICIONES DE PLAGUICIDAS DE USO AGRÍCOLA EN COLOMBIA

Resolución 1158 de 1958 del ICA. Prohíbe la importación, producción, distribución y venta de plaguicidas de uso agrícola que contengan el ingrediente activo dibromuro de etileno.

Resolución 1042 de 1977 del ICA. Cancela los registros de venta de plaguicidas con base en leptophos (phosvel).

Resolución 209 de 1978 del Ministerio de Agricultura. Prohíbe el uso de plaguicidas organofosforados en el cultivo del café.

Resolución 749 de 1979 del ICA. Cancela los registros de venta de los productos herbicidas a base de 2, 4, 5 - T y 2, 4, 5 - TP.

Resolución 1849 de 1985 del ICA. Prohíbe la importación, producción y venta de los insecticidas de uso agrícola que contengan el ingrediente activo endrín.

Decreto 704 de 1986. Prohíbe el uso de DDT, sus derivados y compuestos en la agricultura.

Resolución 891 de 1986 del ICA. Cancela las licencias de venta de insecticidas agrícolas que contengan DDT en su composición.

Resolución 930 de 1987 del ICA. Prohíbe la importación, producción y venta de los plaguicidas de uso agrícola que contengan el ingrediente activo dinoseb.

Resolución 19408 de 1987 del Ministerio de Salud. Prohíbe el uso y manejo de los plaguicidas con base en clordimeform y sus sales.

Resoluciones 366 de 1987, 531, 723, 874 y 724 de 1988 del ICA. Cancela las licencias de venta de los insecticidas organoclorados que contengan los ingredientes activos aldrín, heptacloro, dieldrín, clordano y canfecloro en su composición.

Decreto 305 de 1988. Prohíbe la importación, producción, formulación y venta de los insecticidas organoclorados aldrín, heptacloro, dieldrín, clordano y canfecloro.

Resolución 5052 de 1989 del ICA. Prohíbe la importación, producción y venta en el territorio nacional de los fungicidas de uso agrícola que contengan el ingrediente activo captafol.

Resolución 3028 de 1989 del ICA. Prohíbe la aplicación por vía aérea en el territorio nacional de los herbicidas que contienen el ingrediente activo paraquat.

Resolución 2308 de 1990 del ICA. Prohíbe la importación, producción, venta y aplicación en el territorio nacional de los fungicidas en uso agrícola que contengan el ingrediente activo tebuconazol.

Resoluciones 2156, 2157, 2158, 2159 y 2857 de 1991 del ICA. Cancela las licencias de venta de los insecticidas con base en lindano, bajo la formulación de polvos mojables y concentrados emulsionables.

Resolución 2471 de 1991 del ICA. Restringe el uso de paratión únicamente a plagas de algodón y pastos

tecnificados; y del metilparatión únicamente a plagas de algodón y arroz tecnificado.

Resolución 243 de 1992 del ICA. Prohíbe la producción, importación y venta de los plaguicidas con base en dibromocloropropano (DBCP), utilizados en el control de plagas del suelo.

Resolución 29 de 1992 del ICA. Prohíbe el uso de insecticidas de uso agrícola con base en fonofos.

Resolución 9913 de 1993 del Ministerio de Salud. Prohíbe la importación, producción, formulación, comercialización, uso, manejo y aplicación de los fungicidas maneb, zineb y sus compuestos relacionados.

Resolución 10255 de 1993 del Ministerio de Salud. Prohíbe la importación, producción, formulación, comercialización, uso y manejo de los siguientes productos: dieldrín, clordano, dodenacoloro, pentacloro fenol, dicofol, DDT, BHC heptaclorolindano y sus compuestos relacionados.

Resolución 447 de 1994 del Ministerio de Agricultura. Prohíbe el uso y venta de insecticidas clorados con destino al cultivo del tabaco.

Resolución 2189 de 1994 del ICA. Cancela los registros de venta de los fungicidas para uso agrícola basados en compuestos de mercurio.

Resolución 922 de 1994 del ICA. Niega renovación de la licencia de venta al producto ciclodrín 3% G.

Resolución 923 de 1994 del ICA. Cancela la licencia de venta al producto mirmex SB.

Resolución 924 de 1994 del ICA. Cancela la licencia de venta al producto agronexit 2.5 Sufflo.

Resolución 925 de 1994 del ICA. Cancela la licencia de venta al producto lindafor 2.5 DP.

Resolución 926 de 1994 del ICA. Cancela la licencia de venta a los productos gorgoricida agricense, lexagro, 10% africense y lexagro 3% Agricense.

Resolución 927 de 1994 del ICA. Cancela la licencia de venta al producto mirenex GB.

Resolución 928 de 1994 del ICA. Cancela la licencia de venta del producto kelthane 35.

Resolución 929 de 1994 del ICA. Cancela la licencia de venta del producto bravo WP.

Resolución 930 de 1994 del ICA. Cancela la licencia de venta al producto brestan 60 WP.

Resolución 931 de 1994 del ICA. Cancela la licencia de venta al producto lindano "Almagrícola" 2,5% suelo.

Resolución 00138 de 1996 del Ministerio de Salud. Prohíbe la importación, fabricación, comercialización y uso de los plaguicidas con base en bromuro de metilo solo o en combinación.

Resolución 283 de 1996 del ICA. Cancela la licencia de venta de bromuro de metilo.

Resolución 2934 de 1996. Cancela la licencia de venta de miral 500 CS.

Resolución 3330 de 1996 del ICA. Cancela la licencia de venta de forgoren 50 WP.

Resolución 3881 de 1996 del ICA. Cancela la licencia de venta al producto galben M 8-65.

Resolución 4286 de 1996 del ICA. Cancela la licencia de venta de miral 500 EC.

Resolución 02152 de 1996 del Ministerio de Salud. Por la cual se restringe el uso de bromuro de metilo.

Resolución 712 de 1997 del ICA. Se cancela registro de venta al producto fosfamin A.

Con la Ley 100 de 1993 se crea el Sistema General de Riesgos Profesionales como el conjunto de entidades públicas y privadas, normas y procedimientos, destinados a prevenir, proteger y atender a los trabajadores de los efectos y los accidentes que puedan ocurrirles con ocasión o como consecuencia del trabajo que desarrollan, por medio de actividades de promoción y prevención, fijación de prestaciones de atención de la salud, pago de prestaciones económicas por incapacidad permanente, parcial, o invalidez.

Este sistema es dirigido, orientado, controlado y vigilado por el Estado, donde los empleadores deben afiliarse a sus trabajadores, para evitar sanciones legales, a las entidades administradoras del Sistema General de Riesgos Profesionales, por medio de cotizaciones.

Las prestaciones asistenciales cubren asistencia médica, quirúrgica, terapéutica y farmacéutica, servicios de hospitalización, odontológico, diagnóstico, prótesis y órtesis, rehabilitación física y profesional y gastos de traslado.

Las prestaciones económicas cubren subsidio por incapacidad temporal, indemnización por incapacidad permanente parcial, pensión de invalidez, pensión de sobrevivientes y auxilio funerario.

Son riesgos profesionales el accidente que se produce como consecuencia directa del trabajo o labor desempeñada, y la enfermedad que haya sido catalogada como profesional por el gobierno nacional; y accidente de trabajo todo suceso repentino que sobrevenga por causa o con ocasión del trabajo, y que produzca en el trabajador una lesión orgánica, una perturbación funcional, invalidez o la muerte.

Las empresas de acuerdo con la actividad principal dentro de la clase de riesgo que corresponda y aceptada por la entidad administradora. Son empresas de alto riesgo en las cuales se manejen, procesen o comercialicen sustancias altamente tóxicas, cancerígenas, teratógenas, explosivos y material radiactivo; aquellas que tengan procesos de trabajo mecanizado complejo, de extracción, perforación, construcción, fundición, altas y bajas temperaturas; generación, transformación, distribución de energía, que serán supervisadas en forma prioritaria especialmente en la aplicación del programa de salud ocupacional, los sistemas de control de riesgos profesionales y de las medidas especiales de prevención que se hayan asignado a cada empresa por las entidades administradoras y la Dirección Técnica de Riesgos Profesionales del Ministerio de Trabajo y Seguridad Social.

LEGISLACION RECIENTE

Decreto 614 de 1984 de Ministerios de Trabajo y Salud

Reglamenta la Salud Ocupacional de las Empresas de Colombia.

Resolución 1016 de 1989

Establece el funcionamiento de los Programas de Salud Ocupacional en las empresas.

Resolución 2013 de 1986

Establece la creación y el funcionamiento de los Comités de Medicina, Higiene y Seguridad industrial en las Empresas de Colombia.

Resolución 005 del 9 de febrero de 1996

Por la cual se reglamentan los niveles permisibles de emisión de contaminantes producidos por fuentes móviles terrestres a gasolina o diesel, y se definen los equipos y procedimientos de medición de dichas emisiones y se adoptan otras disposiciones.

Decreto número 1609 de julio 31 2002

Por el cual se reglamenta el manejo y transporte terrestre automotor de mercancías peligrosas, por carretera.

Decreto 3213 del 10 de noviembre de 2003

Por el cual se modifican los Artículos 11 y 12 del Decreto 1843 de 1991.

Artículo 11. Crea el Consejo Nacional de Plaguicidas, con carácter de asesor técnico permanente.

Artículo 12. Fija las funciones del Consejo Nacional de Plaguicidas.

Ley 9 de 1979 (24 de enero)

Sobre protección del Medio ambiente.

Resolución 01669 del 27 de mayo de 1997 del Ministerio de Salud

por la cual se autoriza el uso de productos con base en ENDOSULFAN, únicamente para el control de broca del cafeto.

Resolución 04166 de 1997 del Ministerio de Salud

La cual prohíbe la importación, fabricación, formulación, comercialización y uso de los productos plaguicidas con base en LINDANO, solo o en combinación con otras sustancias químicas.

Resolución 00483 de 1999 del ICA (Instituto colombiano agropecuario). Por la cual se modifican los registros de venta de los productos elaborados con el ingrediente activo ENDOSULFAN, de la empresa Agroser S.A.

Resolución 00484 de 1999 del ICA

Por la cual se modifican los registros de venta de los productos elaborados con el ingrediente activo Endosulfan de la empresa Megan de Colombia Ltda.

Resolución 00485 de 1999 del ICA

Por la cual se modifican los registros de venta de los productos elaborados con el ingrediente activo ENDO-SULFAN, de la empresa Agrevo S.A.

Resolución 00486 de 1999 del ICA

Por la cual se modifican los registros de venta de los productos elaborados con el principio activo ENDOSULFAN, de la empresa Rhone Poulenc Agro de Colombia Ltda.

Resolución 00707 de 1999 del ICA

Por la cual se cancela el registro de venta del producto biofertilizante E-2001.

Resolución 01559 de 1999 del ICA

Por la cual se cancela el registro de venta correspondiente al insecticida biológico DIPEL, de la empresa Abbott Lab. de Colombia S.A.

Resolución 02971 de 2000 del Ministerio de Salud

Por la cual se prohíbe la importación, fabricación, formulación, comercialización y uso de los productos plaguicidas

con base en CANFECLORO o TOXAFENO solo o en combinación con otras sustancias químicas.

Resolución 1311 de junio 21 de 2001 del ICA

Por la cual se cancelan los registros de venta en Colombia a la Empresa Aventis Cropscience Colombia S.A. correspondientes a los productos con base en ENDOSULFAN.

Resolución 1312 de junio 21 de 2001 del ICA

Por la cual se cancela el registro de venta de la empresa Proficol S.A. correspondiente al producto THIONEX 35 EC, formulado con base en ENDOSULFAN.

Resolución 1313 de 21 de junio de 2001 del ICA

Por la cual se cancela el registro de venta de la Empresa Agroquímicos Semillas y Equipos de Riego S.A. correspondiente el producto THIONIL35 EC, elaborado con base en ENDOSULFAN.

Resolución 1837 de 3 de septiembre de 2001 del ICA

Por el cual se cancela el registro de venta de la Empresa Agrocésar Ltda. correspondiente al herbicida denominado AGROPORPANIL 500, por solicitud de la empresa.

Resolución 00099 de 2000

Por la cual se expiden normas sobre aplicación por vía aérea y terrestre de plaguicidas en los Departamentos del Valle del Cauca y Cauca.

Resolución Defensorial No. 011 de junio 8 de 2001

Emanada de la Defensoría del Pueblo de Colombia. Reglamenta: uso, almacenamiento y disposición inadecuada de plaguicidas.

Decreto número 1609 de 2002

Por el cual se reglamenta el manejo y transporte terrestre automotor de mercancías peligrosas por carretera.

Decreto 502 de 05/03 2003 publicado en el Diario Oficial 45.118

Por el cual se reglamenta la Decisión Andina 436 de 1998 para el registro y control de plaguicidas químicos de uso agrícola.

Ley 822 de 2003

Por la cual se dictan normas relacionadas con los agroquímicos genéricos

Decreto 1443 de 7 de mayo de 2004

Por el cual se reglamenta parcialmente el Decreto-ley 2811 de 1974, la Ley 253 de 1996, y la Ley 430 de 1998 en relación con la prevención y control de la contaminación ambiental por el manejo de plaguicidas y desechos o residuos peligrosos provenientes de los mismos, y se toman otras determinaciones.

Convenio de Basilea 1989

(Aunque el Convenio de Basilea es anterior a la fecha que estamos agregando (1989), lo incluimos acá en vista del grave problema que afronta nuestro país –Colombia– al igual que muchos otros países, ante la acumulación de residuos tóxicos y su imposibilidad de destruirlos).

El Convenio de Basilea regula el control de los movimientos transfronterizos de los desechos peligrosos y su eliminación adoptado por la Conferencia de Plenipotenciarios del 22 de marzo 1989. Entró en vigencia el 5 de mayo de 1992.

Agenda 21

En la conferencia de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente y Desarrollo celebrada en Brasil en 1992 se analizó la situación de las sustancias químicas y dio recomendaciones.

Programa “PNUMA”

Se dictan directrices en Londres sobre las sustancias químicas objeto de comercio internacional. “PNUMA”: Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente. Incluye el apoyo a todas las naciones y el intercambio de información.

Código Internacional de Conducta sobre Plaguicidas, (FAO)

Es la guía de referencia internacional para la regulación de las actividades relacionadas con plaguicidas y establece las responsabilidades de los diferentes sectores involucrados en la disponibilidad de estos compuestos tales como la industria, los gobiernos, los importadores y exportadores etc.

Convenio 170 de la OIT

Sobre sustancias químicas en sitios de trabajo, vigilancia epidemiológica, hojas de seguridad de las sustancias etc.

DECISIÓN 346 DE LA COMUNIDAD ANDINA

En ella se plantea el esquema de registro y control de plaguicidas apoyado en procedimientos armonizados.

PLAGUICIDAS PROHIBIDOS**Chile**

Aldicarb, Monofluoracetato de Sodio, DDT, Dibromuro de etileno, Dieldrin, Endrin, Heptacloro, Clordano, Al-

drin daminozide, Sales de mercurio, Mevinfós, 2,4,5-T, Clordimeform, Toxafeno, Lindano, Paratión, Pentachlorofenol. Paraquat (severa restricción).
<http://www.olca.cl/oca/plaguicidas/plag03.htm>
08/07 2004.

Honduras

Captafol, Dicofol, Clordano, Aldrin, Amitrole, B.H.C., Compuestos mercuriales y de plomo, 2,4,5-T, Dieldrin, Dinoseb, Etyl parathion, Heptacloro, Lindano, Mirex, Toxafeno, Terbutilazina.

México

Acetato o propionato de fenil Mercurio, AcidP o 2,4,5-T, Aldrina, Cianofós, Cloranil, DBCP, Dialafor, Dieldrina, Dinoseb, Endrina, Erbon, Formotión, Fluoracetato de sodio (1080), Fumisel, Kepone/Clordecone, Mirex Monurón, Nitrofen, Schradán, Triamifós.
<http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:http://www2.inecc.gob.mx/sistemas/plaguicidas/lprohibi.html> : 07/07/2004.

Perú**Plaguicidas prohibidos y restringidos**

Aldrin, Endrin, Dieldrin, BHC/HCH, Canfecloro, Toxafeno, Heptacloro, 2,4,5-T, DDT, Lindano, Paratión etílico, Monocrotofos, Captafol, Clorobencilato, Hexaclorbenzeno, Pentachlorofenol, Clordano, Clordimeform, Dibromuro de etileno, Compuestos de Mercurio, Fosfomidón, Dinoseb, Sales de Dinoseb, Fluoracetamida, Binapacril, Lindano, Atrazina+Atrazina (Pakatán combi), Atrazina, Mancozeb+Metalaxil (Ridomil), Sulfluramida, Paratión Metílico, DNOC.

Resolución Jefatural No. 098 99 AG-Senasa- Julio 27 de 1999
<http://www38.raaa.org/UCamplista.html> 07/07/2004.

Uruguay

Decreto del 23/Set/1997. Prohíbe los organoclorados con excepción de productos en base al principio activo Dodecacloro y Endosulfán.
El dodecacloro debe cumplir con los siguientes requisitos: concentración max. de 0,5 %, granulado rojo y envases mayores de 1 kg.

Venezuela

Aldrin, Endrin, Dieldrin, DDT, Heptacloro, TDE, Clordano, Mirex, Osobezan, Nonacloro, Clordecone, Strobane.

Ley Penal de Ambiente. Gaceta Oficial de la República de Venezuela No. 34358./3 de Enero de 1992.

Decreto No. 2211 del 23 de Abril de 1992 Normas Técnicas de la ley penal del Ambiente. Referidas al uso de Plaguicidas. Normas para el Control de la generación y manejo de desechos peligrosos.

En la conferencia de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente y Desarrollo celebrada en Brasil en 1992 se analizó la situación de las sustancias químicas y en las recomendaciones de la agenda 21, producto de esta reunión, el tema de las sustancias químicas se concentró en el capítulo 19 de dicha agenda debido a su gran importancia para todos los gobiernos.

BIBLIOGRAFÍA

MORALES, C. Legislación Colombiana sobre insumos agrícolas. Bogotá. Instituto Colombiano Agropecuario, 288. 1983.
INVIMA. Decreto 677 del 26 de abril de 1995. Ministerio de Salud. República de Colombia, 1-6 y 46-50.
MINISTERIO DE SALUD, Resolución 6980 de 1991.
MINISTERIO DE SALUD, Decreto 1843 del 22 de julio de 1991.
MINISTERIO DE SALUD, Decreto 2092 de 1986.
MINISTERIO DE TRABAJO Y SEGURIDAD SOCIAL, Decreto 1295 del 22 de junio de 1994.

MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE, Decreto 966 del 13 de mayo de 1994.
MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE, Resolución 0102 del 25 de mayo de 1994.
MINISTERIO DE TRABAJO Y SEGURIDAD SOCIAL, Decreto 1295 del 22 de junio de 1994.
ICA, Resolución 1158 de 1958, hasta la resolución 712 del 9 de abril de 1997.

Plaguicidas prohibidos o severamente restringidos y períodos de carencia

Darío Córdoba Palacio

PRODUCTO	PAÍSES	PRODUCTO	PAÍSES
ALDICARB :	Período de carencia 90 días Prohibido en: Belize, Israel, Filipinas y ex Unión Soviética. Suspendido en: Suecia desde 1990 Restringido en: Austria, Bélgica, Dinamarca, Noruega y Estados Unidos.		Restringido en: México, Bélgica, Finlandia, Malasia, Holanda.
AMITROL:	Prohibido en: Ecuador, Finlandia, Bulgaria, Panamá, Suecia.	CAPTAFOL:	Período de carencia 15 días Prohibido en: Argentina, Antigua Alemania del Este, Colombia Cyprus, Unión Europea, Fiji, Hungría, Kuwait, Sri Lanka, Tanzania, Tailandia, Nueva Zelanda, Noruega, Holanda, USA.
ARSÉNICO DERIVADOS:	Prohibido en: Bélgica, Belize, Checoslovaquia, Chipre, Alemania Oriental, Alemania Occidental, Ecuador, Hungría, Lichstenstein, ex Unión Soviética, Portugal, Singapur, Tailandia, Estados Unidos, Yugoslavia.	CAPTÁN:	Período de carencia 1 a 30 días. Prohibido en: Finlandia Restringido en: Noruega.
AZINFOS METIL:	Período de carencia: 15 a 28 días Prohibido en: Bulgaria, India, ex Unión Soviética.	CARBARYL:	Período de carencia 1 a 14 días. Prohibido en: Bangla Desh, ex Alemania Federal, Indonesia. Suspendido en: Suecia Restringido en: Unión Soviética.
BENOMYL:	Período de carencia 1 a 10 días Restringido en: Bulgaria.	CARBOFURÁN:	Período de carencia 60 días. Restringido en: Argentina, Belize, China.
BROMURO DE METILO:	Período de carencia 2 a 5 días Prohibido en: Belize, Filipinas.	CYHEXATÍN:	Período de carencia 18 a 25 días. Prohibido en: Chipre, Gran Bretaña, Suecia. Suspendido en: Suecia desde 1989 .

DIMETOATO:	Período de carencia 5 a 45 días. Prohibido en: Chipre, Estados Unidos.	FOSFAMIDÓN:	Período de carencia 3 a 42 días. Prohibido en: Bélize, China Restringido en: India.
DISULFOTÓN:	Período de carencia 30 a 75 días. Prohibido en: Belize, India, ex Unión Soviética, Hungría. Restringido en: Argentina, ex Alemania Oriental, Gran Bretaña, Mauritania.	HIDROCARB. CLORADOS: LINDANO:	Prohibidos en Colombia Prohibido en: Chile, Finlandia, Noruega, Indonesia, Korea, Alemania, Argentina, Bulgaria, Checoslovaquia, Colombia, Chipre, Dinamarca, Ecuador, Estados Unidos, Países Bajos, Hungría, Japón, Liechtenstein, Nueva Zelanda, Panamá, Paraguay, Uruguay, Portugal, Singapur, Tailandia, Yugoslavia. Restringido en: Australia, Austria, Cyprus, Sri Lanka, Kenya, Méjico, Turquía. Suspendido en: Suecia
DEMETÓN-METIL:	Período de carencia 28 días. Prohibido en: Hungría, ex Unión Soviética, Belize, China, ex Alemania Oriental, Panamá. Restringido en: Japón.		
DICOFOL:	Período de carencia 2 a 14 días. Prohibido en: Checoslovaquia, Lichtenstein, Singapur, Belice, Estados Unidos. Suspendido en: Suecia desde 1991 Restringido en: Guatemala, Honduras, Venezuela.	LINURÓN:	Suspendido en: Suecia
DIENOCOR:	Suspendido en Suecia desde 1990. Restringido en: Venezuela.	MALATIÓN:	Período de carencia 1 a 7 días. Restringido en: Sri Lanka, Indonesia, ex Unión Soviética.
DIURÓN:	Prohibido en: ex Unión Soviética Suspendido en: Suecia desde 1995.	METAMIDOFÓS:	Período de carencia 1 a 14 días. Prohibido en: China, Gran Bretaña, Sri Lanka. Restringido en: Bangladesh, India, Estados Unidos.
DNOC:	Prohibido en: Belize, Suecia Restringido en: ex Unión Soviética.	METIDATIÓN:	Período de carencia 21 a 35 días. Prohibido en: ex Unión Soviética Restringido en: Filipinas.
ENDOSULFÁN:	Período de carencia 1 a 30 días Prohibido en: Belize, Filipinas, Singapur, Colombia. Suspendido en Suecia desde 1995 Restringido en: Canadá, Dinamarca, Dominica, Finlandia, Holanda, Noruega, Venezuela, Yugoslavia.	METOMIL:	Período de carencia 4 a 8 días. Prohibido en: Malasia.
FOLPET:	Período de carencia 3 a 7 días. Prohibido en: Finlandia, Suecia.	METIL PARATIÓN:	Período de carencia 15 a 28 días, Prohibido en: Chile, Ecuador, Argentina, China. Restringido en: Noruega y la ex Unión Soviética.
FOSMET:	Período de carencia 1 a 3 días. Restringido en: ex Unión Soviética.	MONOCROTOFÓS:	Período de carencia 21 a 60 días. Prohibido en: Argentina, China y la ex Unión Soviética. Restringido en: Indonesia, Malasia.
FONOFÓS:	Período de carencia 45 días. Prohibido en: ex Alemania Oriental, Panamá, ex Unión Soviética. Restringido en: Malasia, Belize.	OMETOATO:	Período de carencia 21 días. Prohibido en: China, Malasia, Panamá.

OXITIOQUINOX:	Período de carencia 4 a 40 días. Prohibido en: exAlemania Oriental, India.	Restringido en: Unión Europea, China, Argentina, Canadá, Belize, España, Estados Unidos, Holanda, Nueva Zelandia, Venezuela, Yugoslavia.
PARAQUAT:	Período de carencia 40 días. Prohibido en: Finlandia, Noruega, exUnión Soviética, Suecia Restringido en: Uruguay, Alemania, Hungría, Israel, Nueva Zelandia, Bangladesh, Filipinas, Estados Unidos	ROVRAL: Período de carencia 7 a 14 días. Prohibido en: ex Unión Soviética.
PARATIÓN:	Prohibido en: Chile, Argentina, México, Bulgaria, Belize, China, exAlemania Oriental, Ecuador, Hungría, India, Sri Lanka, Noruega, Filipinas, ex Unión Soviética, Suecia, Turquía, Yugoslavia. Restringido en: Dinamarca, Estados Unidos, Finlandia, Gran Bretaña, Israel, Japón, Nueva Zelandia.	TETRADIFÓN: Período de carencia 2 a 4 días. Prohibido en: Singapur.
PENTACLORO-FENOL:	Prohibido en : Argentina, Brasil, Paraguay, Austria, India, Indonesia Nueva Zelandia, Checoslovaquia, China, ex Alemania Oriental, Alemania Occidental, Dinamarca, Ecuador, Finlandia, Liechtenstein, Panamá, ex Unión Soviética, Suecia, Suiza.	TIOFANATO DE METILO: Período de carencia 3 a 14 días. Restringido en: Finlandia. Prohibido en: Dinamarca.
		THIURAM: Período de carencia 7 a 42 días. Restringido en: ex Unión Soviética. Prohibido en Uruguay, en 1990 suspendió el registro de ditiocarbamatos. Suspendido desde 1990 en Suecia.
		TRIFLURALINA: Período de carencia 14 días. Restringido en: Guatemala.
		2,4- D: Prohibido en: Colombia, Suecia Restringido en: Guatemala, Estados Unidos.
		2,4 DB: Prohibido en Belize.

BIBLIOGRAFÍA

ALBERT LILIA Introducción a la Toxicología Ambiental. Ed OPS México, P. 401-1997.
 EPA National Pesticide Survey Lindane. 1990.
 EPA Recognition and Management of Pesticides Poisonings. Fourth Edition, 1989.

OBSERVATORIO LATINOAMERICANO DE CONFLICTOS AMBIENTALES <http://www.olca.cl/oca/> 12/07/2004.

Genotoxicidad de los plaguicidas

Mutagenicidad, carcinogenicidad y teratogenicidad

Luz Stella Hoyos Giraldo

INTRODUCCIÓN

Los plaguicidas, de gran uso en la agricultura y en los programas de salud pública para el control de enfermedades transmitidas por vectores o huéspedes intermediarios, además de contribuir a mejorar las condiciones económicas, de salud y alimenticias, han originado problemas de contaminación ambiental y de potenciales riesgos para la salud de las personas expuestas. Estos compuestos, por haber sido producidos para interactuar y afectar en forma inespecífica a seres vivos no deseados, producen efectos tóxicos a otras especies, incluyendo el hombre.

El incrementado e incontrolado mercado de plaguicidas debe ser adecuadamente evaluado (ver capítulo correspondiente) no obstante sus efectos a largo plazo como los mutagénicos, carcinogénicos, teratogénicos y reproductivos en humanos, los cuales han incrementado en la población en los últimos años, constituyen un riesgo para la salud no sólo de las personas expuestas sino también de las futuras generaciones. Los estudios epidemiológicos realizados no son los mejores para identificar químicos que induzcan estos efectos. Estudios realizados en animales con dosis altas han aportado una valiosa información sobre la absorción, biotransformación, excreción y los mecanismos de interacción y alteración del material genético.

Todos los seres vivos están expuestos a diario a una gran variedad de plaguicidas (Xenobióticos) y en forma muy especial en nuestros países, donde las actividades agropecuarias son también realizadas por las mujeres y los niños, lo que ocasiona un mayor riesgo por exposición ocupacional a los agroquímicos en las actividades de producción, preparación y aspersión. Los productores y preparadores son probablemente las personas más expuestas, comparadas con otros trabajadores expuestos. La exposición a plaguicidas también ha estado asociada

con las acciones contra el vector del paludismo y el mal de chagas, al consumo de alimentos, agua y aire contaminados, además con exposiciones agudas accidentales y envenenamientos voluntarios.

La exposición ocupacional a los plaguicidas se da más frecuentemente por contacto y por inhalación, por las condiciones y forma como se manipulan estos químicos y porque un gran número de plaguicidas son volátiles. También por exposición oral, en caso de accidentes con intención de suicidio, y en forma menos grave por el consumo de alimentos contaminados. La entrada en circulación de los plaguicidas depende de la solubilidad del plaguicida para atravesar la membrana celular.

Los efectos tóxicos en la salud a corto plazo causados por exposiciones agudas a los plaguicidas son bien conocidos: dolor de cabeza, mareos, vómitos, dolor abdominal, diarreas, sudoración, debilidad, y ya han sido tratados en otros apartes de este libro, pero poco se conoce sobre los efectos genotóxicos a largo plazo (mutagénicos, carcinogénicos y teratogénicos), causados por exposición crónica a bajas dosis. Algunos plaguicidas han sido identificados como carcinogénicos por estudios epidemiológicos que aún no son concluyentes. Muy pocos estudios prospectivos han sido realizados sobre los efectos carcinogénicos de los plaguicidas en poblaciones ocupacionalmente expuestas. Estudios invitro e invivo con animales han aportado valiosa información sobre los efectos mutagénicos, carcinogénicos y teratogénicos (Moutschen y Degraeve, 1984) de algunos químicos y entre ellos de unos pocos plaguicidas ya que muchos no han sido aún evaluados, por tal razón es una necesidad que los efectos genotóxicos de los plaguicidas sean evaluados, ya que son los de mayor preocupación por incidir en problemas de salud no sólo en el individuo sino también en futuras generaciones y, además, por ser expresados diez a veinte años después de haberse presentado la exposición.

El propósito de los estudios de evaluación de los efectos genotóxicos de los plaguicidas, es poder predecir los potenciales riesgos de salud en las poblaciones expuestas a ellos, lo cual implica un entendimiento de la relación entre los procesos biológicos de las mutaciones somáticas y germinales en la expresión fenotípica del cáncer, problemas de desarrollo, reproductivos y otras enfermedades de origen genético, a nivel de un individuo o de sus descendientes.

En este capítulo tratamos de hacer una revisión de los elementos básicos para entender cómo los plaguicidas pueden interactuar con el material genético (DNA) e inducir daños de gran significancia biológica y causar desde la muerte celular hasta efectos mutagénicos, carcinogénicos y teratogénicos no sólo a nivel experimental *in vitro* e *in vivo* sino también en poblaciones ocupacional y accidentalmente expuestas a plaguicidas.

INTERACCIÓN DE LOS PLAGUICIDAS CON LOS SERES VIVOS

Biotransformación

Estudios realizados en animales han permitido el conocimiento sobre la absorción, biotransformación, excreción y los mecanismos de interacción de los plaguicidas con las diferentes macromoléculas de los seres vivos. Los plaguicidas como tales, una vez absorbidos y dentro del torrente sanguíneo, pueden ser metabolizados (a formas activas o no activas) por complejos enzimáticos para dar origen a metabolitos lipofílicos e hidrofílicos muy diferentes del compuesto o xenobiótico (plaguicida), los cuales son distribuidos a las diferentes partes del cuerpo. Los plaguicidas o metabolitos lipofílicos son capaces de atravesar más fácilmente la membrana celular y ser acumulados en tejidos como en el graso, como el caso del DDT, un metabolito del insecticida DDT que se acumula en estos tejidos. Los plaguicidas o metabolitos hidrofílicos son fácilmente excretados y difícilmente retenidos o acumulados por los diferentes tejidos. Como un mecanismo de defensa, afortunadamente, los seres vivos cuentan con sistemas enzimáticos que transforman los compuestos lipofílicos en compuestos o metabolitos hidrofílicos fácilmente excretables.

En los procesos de biotransformación se suceden reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis (fase I), conjugación o de síntesis (fase II). Aunque los procesos de biotransformación tienen lugar principalmente en el hígado, otros órganos involucrados en los procesos de absorción y excreción como riñones, pulmones, intestino, piel, gónadas pueden, también, realizar procesos de biotransformación de compuestos aunque en forma menos efectiva. La biotransformación de los químicos no solamente incluye procesos de detoxificación sino también

de toxificación, puesto que en algunos casos los productos del metabolismo pueden interactuar más fácilmente con macromoléculas como el ácido desoxirribonucleico (material genético), proteínas, etc., y en algunos casos resultan más tóxicos que el plaguicida (parental o xenobiótico) como tal. Los plaguicidas sin biotransformar y/o sus metabolitos también pueden ser excretados parcialmente con la orina, heces fecales, bilis (metabolitos del DDT), aire expirado, sudor, etc. Figura 29.1.

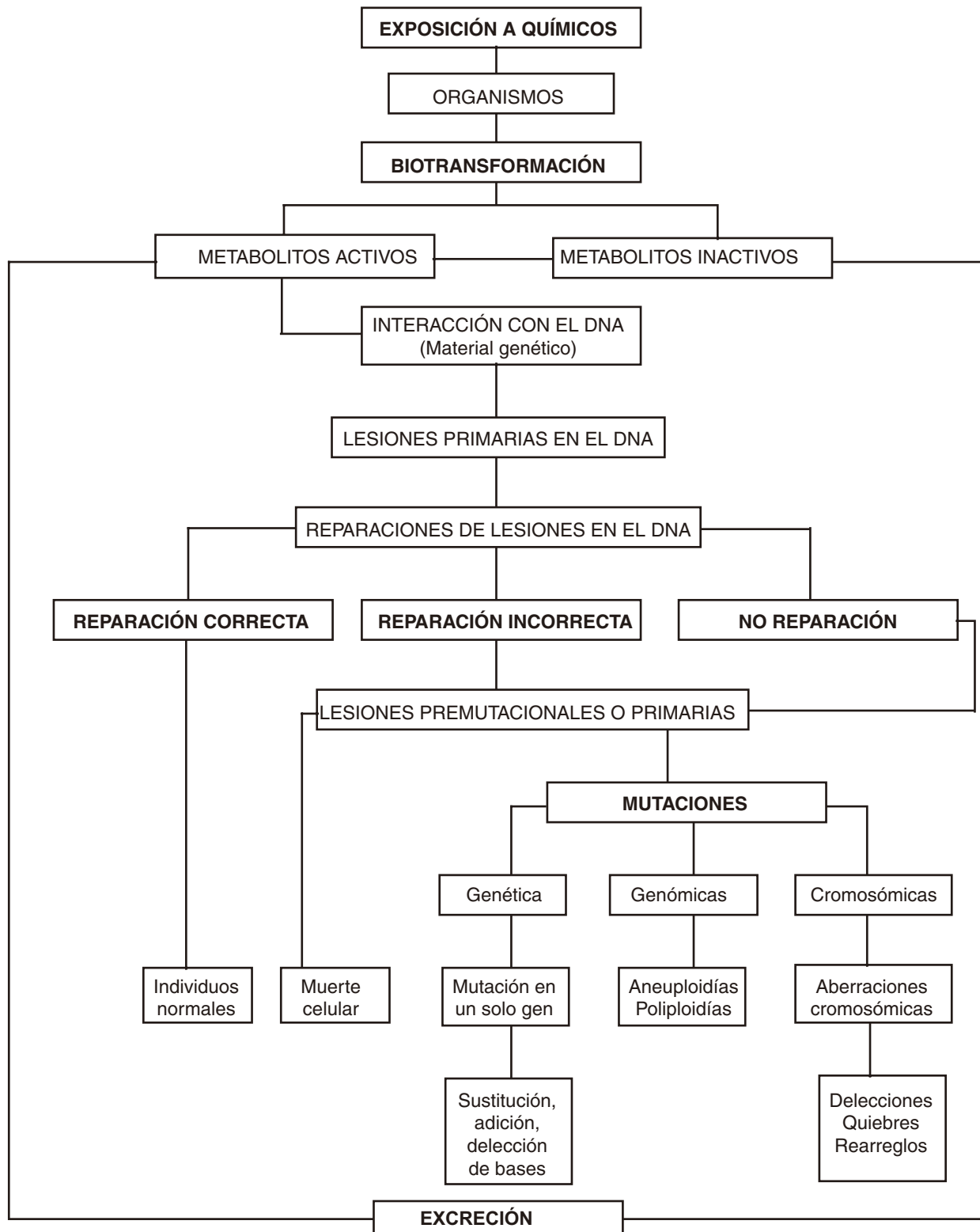
EFFECTOS GENETÓXICOS DE LOS PLAGUICIDAS

Interacción y alteración del material genético

Los plaguicidas por sí solos, o sus metabolitos electrofílicos originados en el proceso de biotransformación, pueden interactuar con los centros nucleofílicos de las macromoléculas como el ácido desoxirribonucleico (DNA, material genético) y ocasionar cambios en su estructura (lesiones primarias). En los sistemas *in vivo*, el mismo animal realiza la activación o inactivación del compuesto, pero en los sistemas *in vitro* las células son incapaces de realizarlas y requieren del suministro de la fracción microsomal del hígado (enzimas) para que se realice la biotransformación. No todos los plaguicidas que sufren biotransformación tienen la capacidad de interactuar con el material genético.

Los daños o lesiones primarias (aductos, intercalaciones) producidas en el DNA por los químicos (p.e. plaguicidas) pueden bien causar la muerte de la célula afectada o ser reparados por sistemas enzimáticos, los cuales pueden remover y reemplazar los segmentos del DNA alterados. La célula cuenta con varios mecanismos de reparación para los diferentes tipos de daños o lesiones en el DNA. Si las lesiones no son reparadas o son reparadas incorrectamente, luego de transcurrir una división celular, los daños son fijados y expresados como mutaciones. Las mutaciones pueden ser génicas, genómicas y cromosómicas. Las mutaciones génicas (microlesiones) no visibles a nivel citogenético, son causadas a nivel de un gen por cambios cualitativos o cuantitativos (sustitución o adición y delección de bases respectivamente) en la constitución de nucleótidos. Otras mutaciones pueden llegar a ser observables (macrolesiones) a través del análisis citogenético de los cromosomas llamadas mutaciones genómicas, cambio en el número de cromosomas (Figura 29.7). Estas alteraciones pueden variar desde la ganancia o pérdida de uno o de varios cromosomas. Las alteraciones numéricas ocurren más frecuentemente en los cromosomas sexuales y se presentan debido a una segregación desigual de cromátidas por el mal funcionamiento del huso acromático, originando aneuploidias y poliploidias. Las personas afectadas pueden padecer el síndrome de

Figura 29.1. Relación entre la interacción de los químicos y el material genético (DNA), y los daños causados



Turner (XO), síndrome de Klinefeiter (XXY) o ser XYY, entre otros. Las mutaciones cromosómicas son cambios estructurales (aberraciones) de los cromosomas inducidos por lesiones en el DNA no reparadas o mal reparadas y expresadas como deleciones, quiebres, rearrreglos, de tipo cromosómico y cromatídico, etc. Algunos de estos diferentes tipos de mutaciones pueden causar serios problemas de salud como el desarrollo del cáncer, enfermedades genéticas, problemas en el desarrollo, y en algunos casos la muerte. Los plaguicidas que interactúan y alteran el material genético a nivel génico, genómico y cromosómico son denominados agentes genotóxicos. (Figura 29.1).

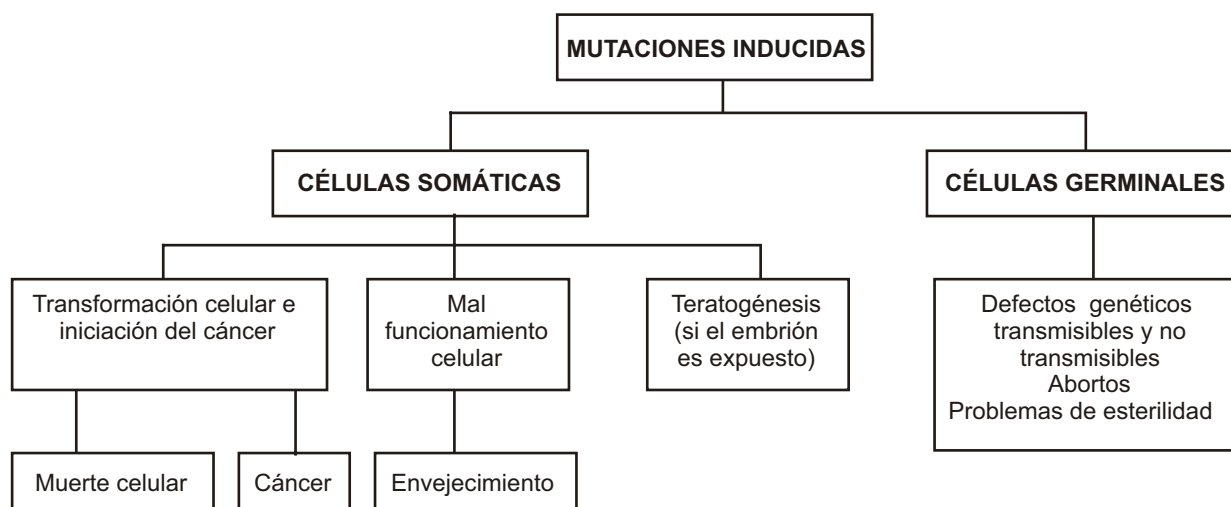
Las mutaciones ocurridas en las células somáticas no se transmitirán a las siguientes generaciones pero sí pueden constituirse en el paso inicial del proceso de la transformación celular e iniciación del cáncer, interferir con el buen funcionamiento celular y acelerar el envejecimiento. Las mutaciones pueden además afectar los procesos de la diferenciación celular y de regulación hormonal necesarias para el desarrollo del embrión y del feto. Si las mutaciones ocurren en células germinales puede causar efectos genéticos transmisibles y no transmisibles. Los descendientes de padres afectados por la exposición pueden registrar malformaciones y/o enfermedades genéticas hereditarias. Mutaciones que se produzcan en los gametos pueden interferir con la implantación o desarrollo embrionario y causar aborto y problemas de esterilidad.

Algunas mutaciones del DNA pueden inhibir completamente la expresión de un gen o dar origen a la síntesis de proteínas modificadas y a enzimas con una función y especificidad alteradas. Los plaguicidas, además de inducir una acción mutagénica, también pueden estimular una acción carcinogénica y teratogénica. La

variedad de los efectos genotóxicos originados por los plaguicidas depende de varios factores como del ingrediente activo del plaguicida, de las impurezas, de los metabolitos originados, de la ruta de absorción, de la duración y frecuencia (aguda, subaguda, subcrónica y crónica), de la exposición y además del poder de acumulación del plaguicida en los diferentes tejidos (como en el graso). Las impurezas en las diferentes formulaciones de plaguicidas son muy importantes de considerar puesto que en algunos casos sus efectos genotóxicos son debidos a sus contaminantes y no al compuesto activo. Formulaciones comerciales de phenoxyácidos son contaminados por dioxinas y furanos, los cuales son conocidos como potentes carcinógenos en animales; la sustancia más tóxica entre ellos es el 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzodioxin (CDD), contaminante resultante del herbicida ácido 2, 4, 5-trichlorophenoxyacético (2,4,5-T) (Kimbrough, 1984). Etilen-tio-urea (ETU), metabolitos originados de los insecticidas del grupo etilen bis ditio carbamatos (EBDCs), tales como el Maneb y Mancozeb que son mutagénicos y carcinogénicos.

El hecho de que los plaguicidas sean empleados en mezclas o sean usados en forma simultánea, como varios agroquímicos para un mismo cultivo, hace que los efectos genotóxicos de los plaguicidas puedan ser aditivos, es decir, que sus efectos sean iguales a la suma de los efectos de cada compuesto. Sinérgico, cuando el efecto combinado de dos o más plaguicidas es mayor que la suma de los efectos de cada uno por separado; potenciador, cuando un plaguicida no tiene efecto genotóxico pero en combinación con otro compuesto puede hacer que éste sea mucho más tóxico. Muchas veces las formulaciones finales de los plaguicidas pueden llegar a ser de

Figura 29.2. Diferentes efectos en la salud que se originan en humanos como producto de las mutaciones en células somáticas y en células germinales causados por agentes genotóxicos. Mutaciones en células somáticas afectan al individuo expuesto. Mutaciones en células germinales afectan las generaciones siguientes.



mayor riesgo que el ingrediente activo del cual depende su acción; por ejemplo, el glifosato posee un compuesto denominado POEA (polioxietil-amina), el cual es mucho más tóxico que el glifosato y ha sido cuestionado por contener el mutágeno 1,4 dioxano (Agencia de Protección Ambiental de USA).

Es relativamente fácil detectar alteraciones genéticas experimentalmente (en animales) usando altas concentraciones de plaguicidas y en trabajadores accidentalmente expuestos; sin embargo, es difícil probar los efectos biológicos después de la exposición crónica a varios plaguicidas y a concentraciones ambientales generalmente bajas. Algunos estudios han mostrado que la exposición crónica a bajas dosis de químicos mutagénicos es potencialmente más peligrosa de lo esperado (Ames y Gold, 1990; Farber y Rubin, 1991). Los efectos genotóxicos de los plaguicidas (en grado técnico o puro) han sido en su gran mayoría evaluados *in vitro*, en células eucarióticas (Garrett, et al, 1986) y en células procarióticas (Moriya, et al, 1983), en bacterias y líneas celulares establecidas; e *in vivo* en ratas y ratones, empleando tratamientos a altas dosis. En humanos los efectos genotóxicos de los plaguicidas no han sido adecuadamente estudiados y los pocos estudios realizados aún no son suficientes ni concluyentes.

Varios estudios han reportado los efectos genotóxicos *in vitro* de plaguicidas (organofosforados, carbamatos y organoclorados). Estudios con animales indican que algunos plaguicidas son carcinogénicos y mutagénicos. La mayoría de los estudios de evaluación genotóxica de plaguicidas, realizados con animales, han sido experimentados en concentraciones más altas que aquéllas a las cuales los humanos están expuestos ocupacionalmente; los efectos a dosis altas agudas pueden ser muy diferentes de los efectos dados en una exposición real en el ambiente de trabajo. Sin embargo, estos estudios han sido de gran valor porque han permitido identificar plaguicidas potencialmente peligrosos para la salud de los humanos por extrapolación de resultados.

El problema de la exposición ocupacional a los plaguicidas es bien complejo ya que la evaluación de los efectos genotóxicos de estos compuestos se sugiere en varios estudios y, además, porque en los humanos pueden interactuar diferentes factores como condiciones ambientales y de estilos de vida (consumo de cigarrillo, alcohol, alimentación).

Estudios para evaluar los efectos genotóxicos de los plaguicidas deben constituirse en una prioridad por ser los de mayor preocupación debido a las limitaciones para tomar medidas preventivas que reduzcan los riesgos de salud por la exposición y porque se manifiestan mucho después de haberse presentado la exposición. Existen muy pocos estudios realizados en humanos expuestos ocupacionalmente a plaguicidas que permitan detectar en forma temprana si la exposición está induciendo daños genéticos en ellos.

Utilidad de las pruebas citogenéticas para evaluar los efectos genotóxicos de los plaguicidas

Las pruebas cortas (*in vitro* e *in vivo*) y el monitoreo de personas ocupacionalmente expuestas a plaguicidas, son necesarios para identificar plaguicidas mutagénicos y potencialmente carcinogénicos antes de que se presente el cáncer, defectos de nacimiento u otros problemas.

Pruebas citogenéticas con células somáticas de animales o en cultivo y de humanos principalmente los linfocitos de sangre periférica, son de las más aceptadas para evaluar efectos genotóxicos por exposición a agentes mutagénicos, carcinogénicos y teratogénicos potencialmente conocidos. La confirmación citogenética más frecuentemente empleada para la evaluación genotóxica de los plaguicidas ha sido la prueba de aberraciones cromosómicas (AC), intercambio de cromátidas hermanas (ICH) y micronúcleos (Mn).

Prueba de aberraciones cromosómicas

Las aberraciones cromosómicas son daños irreversibles usados como biomarcadores e indicadores de exposición de una población expuesta a químicos genotóxicos y, por lo tanto, un incremento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas constituye una medida del potencial riesgo de salud de personas expuestas. Las aberraciones cromosómicas pueden ser la causa de diferentes problemas de salud, como cáncer, problemas reproductivos, defectos genéticos transmisibles y no transmisibles, abortos, problemas de esterilidad y otras enfermedades genéticas.

La prueba de aberraciones cromosómicas identifica alteraciones de tipo numérico y de tipo estructural causados por un agente genotóxico. Está bien definido que las aberraciones cromosómicas están asociadas con varios tipos de problemas de salud como cáncer, envejecimiento, retraso mental, anormalidades morfológicas en humanos y otras enfermedades. Las aberraciones de tipo numérico son originadas por la no disyunción de los cromosomas durante la división celular (ganancia o pérdida de cromosomas). A este tipo pertenecen los euploidías, poliploidías y aneuploidías (Figura 29.7). Los individuos afectados por cambios en el número de cromosomas presentan problemas fisiológicos y psicológicos como retardo mental.

Las aberraciones de tipo estructural se presentan por daños en la estructura cromosómica, los cuales, en algunos casos, pueden causar la muerte celular o mantenerse estables a través de la división celular, pueden presentarse de tipo cromosómico el cual se caracteriza porque sus dos cromátidas están implicadas en el daño, y las aberraciones de tipo cromatídico en la cual está comprometida una sola cromátida de uno o de varios cromosomas (Figuras 29.4 y 29.5). La producción de una aberración de tipo cromosómico o cromatídico puede depender del tipo de plaguicida y del estadio del ciclo celular en el cual la cé-

lula fue expuesta. Las aberraciones de tipo cromosómico (Figura 29.4) son inducidas cuando la exposición celular se presenta en la fase G0 y G1 del ciclo celular y la de tipo cromatídico cuando ocurre en la fase G2 del ciclo celular.

Las aberraciones se presentan como quiebres, deleciones, translocaciones, inserciones, duplicaciones, rearrreglos, etc. (Figuras 29.4, 29.5 y 29.6). Las aberraciones cromosómicas inducidas por plaguicidas han sido frecuentemente evaluadas *in vitro* en linfocitos de sangre periférica de personas ocupacionalmente expuestas en presencia de fitohemaglutinina, la cual estimula las células para entrar en división celular. La ventaja de esta prueba reside en la posibilidad de evaluar daños genéticos (inducidos en linfocitos) no reparados y acumulados durante varios años de exposición antes de la prueba, y expresados luego de sucederse una primera división *in vitro*.

PRUEBA DE INTERCAMBIO DE CROMATIDAS HERMANAS

Prueba de micronúcleos

Los intercambios de cromátidas hermanas representan intercambios simétricos entre cromátidas y son indi-

cadores de lesiones inducidas en el DNA. Se cree que son la expresión de alguna forma de reparación de daños en el material genético (DNA). Es conocido que los intercambios de cromátidas hermanas son inducidos por químicos conocidos como mutagénicos y carcinogénicos incluyendo los plaguicidas (Figura 29. 8). El registro de intercambio de cromátidas hermanas representa una prueba citogenética de mayor sensibilidad que las pruebas de aberraciones cromosómicas para evaluar genotóxicos realizados a exposición. Es muy importante que los tiempos de muestro para evaluar los efectos sean inmediatamente después o durante el período de exposición, ya que la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas tiende a descender después de pocas semanas de haberse presentado la exposición.

Los micronúcleos son originados por fragmentos acéntricos o de cromosomas enteros quedados que no van a ninguna de las dos células hijas después de la división celular. Los micronúcleos no son expulsados de los eritrocitos de mamíferos cuando el núcleo es expelido, ellos permanecen dentro de las células sanguíneas rojas (Figura 9). En humanos los linfocitos pueden conservar los micronúcleos por inhibición de la citocinesis. Con esta prueba es posible detectar no solamente daño cro-

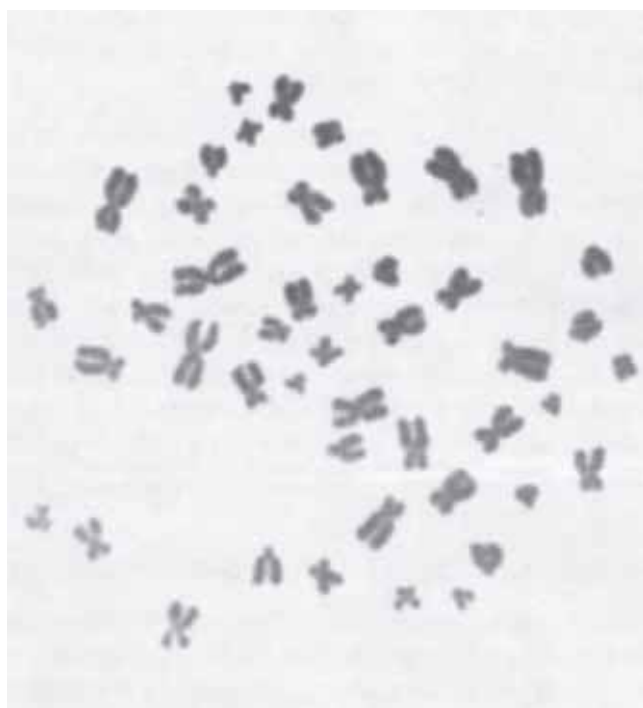


Figura 29.3. Célula metafásica normal de linfocitos humanos $2n = 46$ cromosomas

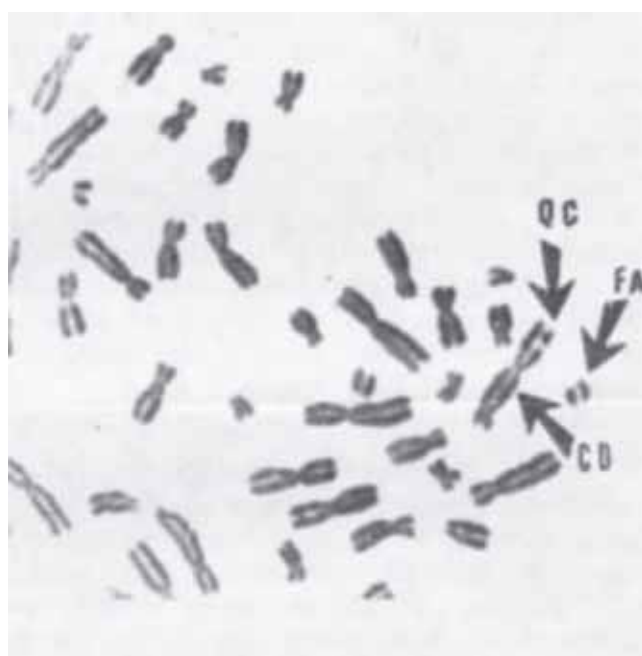


Figura 29.4. Célula metafásica normal de linfocitos humanos con aberraciones cromosómicas de tipo cromosómico, cromosoma dicéntrico (CD) y fragmentos cromosómicos acéntricos (FA). Quiebre tipo cromatídico (QC)

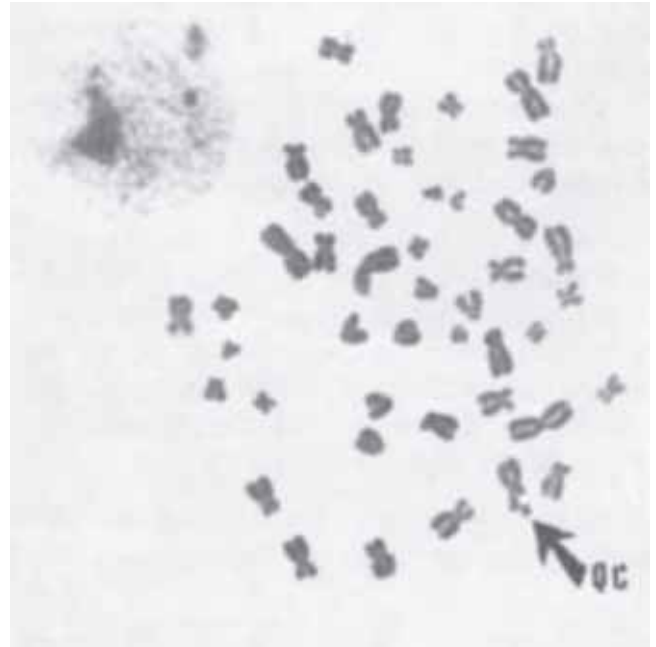
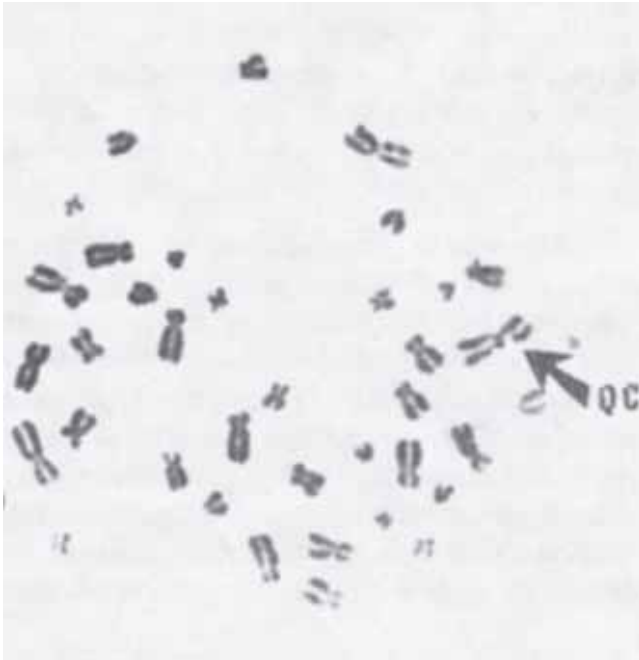


Figura 29.5. Células metafásicas de linfocitos humanos con aberración cromosómica estructural tipo quiebre cromatídico (QC).



Figura 29.6. Célula metafásica de linfocito humano con aberración cromosómica estructural intercambio, cudrirradio (IC).

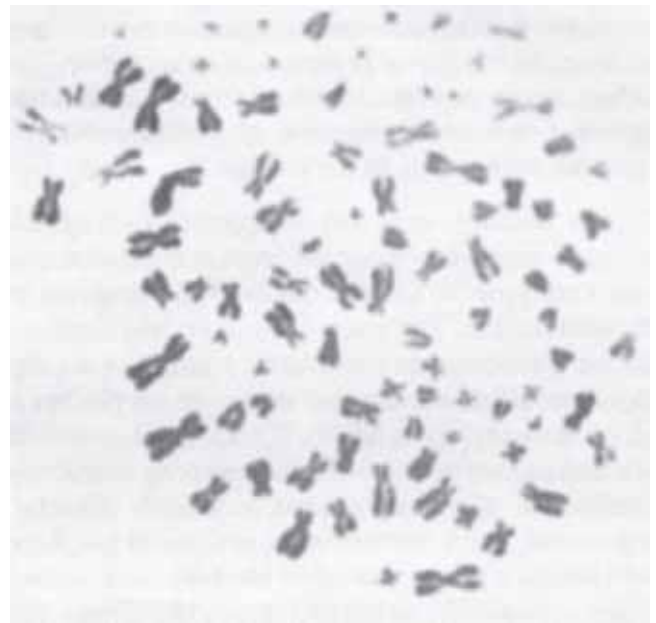


Figura 29.7. Célula metafásica con aberración cromosómica tipo numérica. Célula poliploide.

mosómico originado por exposición aguda a plaguicidas sino también daño acumulado por exposición crónica (Schlegel y MacGrego, 1982). Para detectar daño del DNA, originado por exposición aguda en mamíferos, se analizan los micronúcleos en eritrocitos policromáticos (células sanguíneas rojas muy jóvenes) y para detectar

daño causado por exposición crónica a plaguicidas se analizan en eritrocitos normocromáticos (células sanguíneas más viejas) (Figura 29.9). Una de las pruebas más frecuentemente usadas, en estudios con animales y en poblaciones expuestas para evaluar genotoxicidad de plaguicidas es la prueba de micronúcleos (Mn).

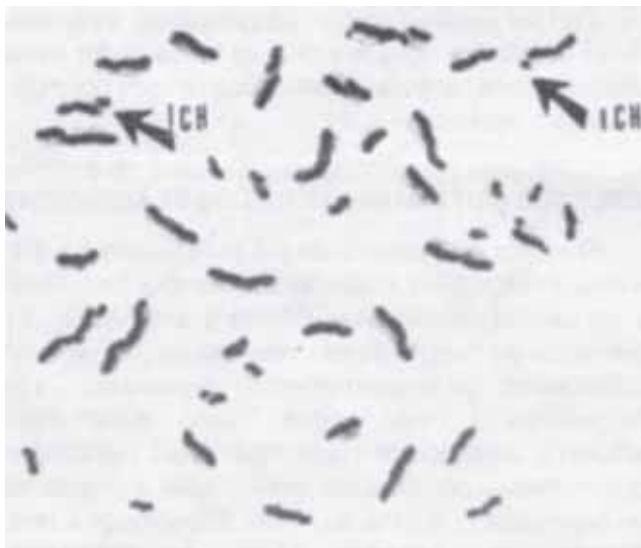


Figura 29.8. Célula metafásica de linfocitos humanos con marcaje de bromodeoxiuridina para diferenciar los intercambios de cromátidas hermanas.

Significancia de las aberraciones cromosómicas, de los intercambios de cromátidas hermanas y los micronúcleos

Las pruebas citogenéticas han sido usadas rutinariamente para detectar actividad genotóxica de compuestos potencialmente peligrosos y para la predicción de potenciales problemas de salud. La prueba de aberraciones cromosómicas es una de las más relevantes porque evalúa la totalidad del genoma para la identificación de plaguicidas mutagénicos y carcinogénicos (Aulleta y Ashby, 1987; Tennant y otros, 1987), y en algunos casos teratogénicos (Auy Legator, 1986).

Las pruebas de aberraciones cromosómicas, intercambio de cromátidas hermanas y micronúcleos en linfocitos de sangre periférica humana, han sido usadas para monitorear poblaciones expuestas a agentes mutagénicos y carcinogénicos. Las desventajas de estas pruebas son que algunos factores ambientales y ocupacionales pueden afectar y actuar como factores que pueden confundir los resultados de los estudios, por lo tanto, análisis realizados con este tipo de pruebas en poblaciones ocupacionalmente expuestas, requieren de un buen control de los factores que confunden los resultados como consumo de alcohol, cigarrillo y drogas. Una incrementada frecuencia de aberraciones cromosómicas y micronúcleos en relación con el control indica un mayor riesgo potencial de cáncer en el grupo expuesto. No se puede predecir cuál sería la consecuencia biológica específica de las aberraciones cromosómicas y micronúcleos en un estudio, pero sí pueden significar problemas potenciales de salud en la población. Las aberraciones cromosómicas han sido casualmente relacionados con el desarrollo del cáncer,

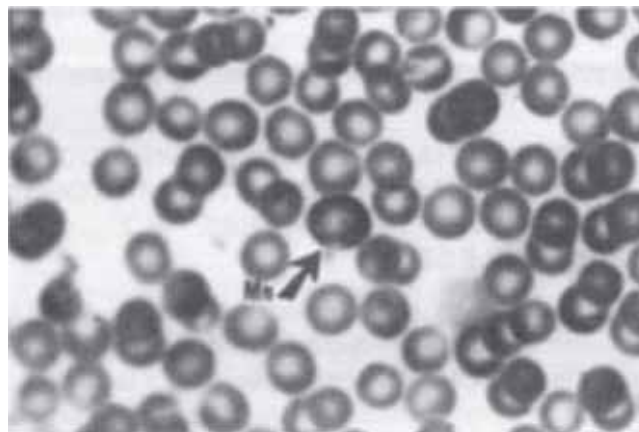


Figura 29.9. Células de sangre periférica de ratones. La flecha indica un eritrocito policromático con micronúcleo (Mn).

abortos, enfermedades genéticas, problemas de esterilidad (Rowley, 1982; Volgels Tein, et al, 1989; Yamamoto, et al, 1982; Jacobs, et al, 1974) y además las aberraciones cromosómicas son un indicador de exposición a agentes genotóxicos.

La prueba de intercambio de cromátidas hermanas, es usada para evaluar exposición pero no predice potenciales riesgos de salud, puesto que las consecuencias biológicas de los intercambios de cromátidas hermanas son aún desconocidos. Esta prueba ha provisto un método de gran valor para determinar si un químico es potencialmente mutagénico.

Con las pruebas cortas, citogenéticas, es posible tener resultados rápidos y de esta forma poder tomar medidas para controlar y reducir los riesgos por exposición a plaguicidas.

EFFECTOS MUTAGÉNICOS DE LOS PLAGUICIDAS

El efecto mutagénico de los plaguicidas ha sido evaluado en células eucarióticas (Garret y col, 1986) y en células procarióticas (Morija y col, 1983). En humanos se han realizado muy pocos estudios en poblaciones ocupacionalmente expuestas. Las mutaciones a nivel génico, como sustitución, adición y delección de nucleótidos sólo pueden ser determinadas por estudios moleculares o prueba de mutagenicidad como la de Ames. Mutaciones a nivel cromosómico y genómico pueden ser detectadas por análisis citogenéticos de metafases que permiten detectar aberraciones cromosómicas, quiebres y rearrreglos cromatídicos y cromosómicos (ver cuadro).

Varios estudios realizados en Argentina, Hungría, India e Italia han registrado un incremento significativo de aberraciones cromosómicas en linfocitos de trabajadores expuestos a plaguicidas. El carbofurán induce intercam-

bio de cromátidas hermanas y mutaciones en linfocitos humanos (Pilinska y Stepanova). El endosulfán, organoclorado, produce mutagenicidad en sistemas bacteriales e induce micronúcleos en células de médula ósea de ratón (Hayes y Laws, 1991) y quiebres cromatídicos en células de médula ósea de ratón y hámster (Collazos y col., 1995; Dzwonkowska y Hubner, 1989). Diclorvos es mutagénico en sistemas bacteriales, *drosophila* y células en cultivo de mamífero (Hanna y Dyer, 1975). El malatión, ampliamente usado por su relativamente baja toxicidad aguda comparada con otros organofosforados, parece no producir mutaciones puntuales con las pruebas estandarizadas en bacterias, pero el malaonoxon (impureza originada del malatión por oxidación) produce mutaciones puntuales (génicas) (Nicholas y col., 1979; Doulout y col., 1982).

El captán produce mutaciones puntuales (génicas) en bacterias y en células de hámster chino induce aberraciones cromosómicas. El aldrín, el dieldrín, el carbamyl y el captán indujeron síntesis de DNA no programada en fibroblastos en cultivo (Ahmed, et al, 1977). El aldrín induce aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos en cultivo (Georgian, 1975). El dieldrín induce aberraciones cromosómicas en células de pulmón de embriones humanos cultivados (Majumdar, et al, 1976). El DDT produjo quiebres cromosómicos en células de médula ósea de ratones. El malatión incrementó la frecuencia de micronúcleos en ratones (Dulout, et al, 1982) e indujo intercambio de cromátidas hermanas. (Salvadori, et al, 1988), (Dzon Kwoska y Hubner, 1986) reportan incremento significativo en la frecuencia de aberraciones cromosómicas en células de médula ósea y espermatozoides de ratones por el malatión comercial por aplicación dérmica e incrementó en forma significativa la frecuencia de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino (CHO) (Gallo Way y otro, 1987) y en linfocitos humanos (Garry y otros, 1990).

El dimetoato, el malatión, el metylparatión, el fenthión incrementaron la frecuencia de aberraciones cromosómicas en células V79.

Personas intoxicadas agudamente con malatión (grado técnico) presentaron un significativo incremento de la frecuencia de aberraciones cromosómicas (Van Bao y col., 1974).

El fungicida captán es mutagénico e induce otros efectos genéticos en procariotes (Bridges y col., 1973), eucariotes (Waters y col, 1980) y en líneas celulares de mamíferos (Arlett y col., 1975). El triclorometilsulfenil metabolito del captán (probablemente el constituyente activo), induce quiebres en el DNA e inhibe la síntesis del DNA (Decloitre y Martín, 1980). Diclorvos, endosulfán y demetrón inducen aberraciones cromosómicas en células de médula ósea de Syrian hámster (Dzwonkowska y Hubner, 1986). El paratión indujo daños en el DNA de roedores, mutaciones en salmonella e intercambio de cromátidas hermanas *in vitro*.

El componente activo del insecticida organofosforado decentione EK20 fue mutagénico en salmonella, indujo sustitución de bases (Vickova, et al., 1993). Lindano causó efecto genotóxico en células de mucosa gástrica y nasal *in vitro* e *in vivo* (Pool-Zobel, et al, 1993). El dimetoato, el deltametrín y el benomyl indujeron intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos humanos (Patnaik y Tripathy, 1992). El permetrín indujo micronúcleos y aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos en cultivo (Barrueco y col., 1992). El Dibromo-3 chloropropano (DBCP), nematocida, fue mutagénico para salmonella t. (Pearson y col., 1990).

Thiazofos, organofosforado, indujo mutaciones puntuales en *drosophila m.* (Velásquez y col., 1990). Methyl paratión, es un potente mutágeno en humanos, produjo micronúcleos en células de médula ósea de ratón y sangre periférica de ratones en dosis altas (Mathew y col., 1990). Cloracetophone, organofosforado, indujo un significativo incremento de aberraciones cromosómicas y micronúcleos en células de médula ósea de hámster y sustitución de bases en salmonella t (Kappas y col., 1990). Deltametrín indujo aberraciones cromosómicas, micronúcleos y anomalías de espermatozoides en ratones (Bhurynya y Pati, 1990). Carbofurán es mutagénico en salmonella t (Certecs, 1991). Endosulfán, organoclorado, indujo quiebres cromatídicos en células de médula ósea de ratón y syrian hámster (Dzwonkowska y Hubner, 1989). Aldrín y dieldrín producen aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos (Georgian, 1975). Malatión induce aberraciones cromosómicas en células de médula ósea (Kurinny, 1975; Nicholas y col., 1979); intercambio de cromátidas hermanas en células de mamífero (Tezuka, 1986; Chen y col., 1991); micronúcleos en ratones (Nicholas, 1979). Captán, produce mutaciones puntuales en bacterias (Clarke, 1971; Shirasu y col., 1976) y aberraciones cromosómicas en hámster chino (Legator, 1969). Dimetoato y ometoato inducen intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos humanos (Dolora y col., 1992).

EFFECTOS CARCINOGENÉTICOS DE LOS PLAGUICIDAS

La exposición ocupacional a plaguicidas ha sido relacionada en varios estudios con cáncer. El cáncer ha sido considerado como un proceso donde se suceden diferentes estadios. Muchos investigadores coinciden en considerar tres principales fases en el proceso de la carcinogénesis: iniciación, promoción y progresión. La ocurrencia de estas tres diferentes etapas puede estar determinada por agentes exógenos químicos, físicos o biológicos; o endógenos, como las, sistema inmunológico y otros. Estos agentes pueden causar daños genéticos y cambios fisiológicos que contribuyen a que se sucedan los diferentes eventos para que el cáncer se desarrolle y exprese clínicamente. Las

fases de iniciación y promoción están muy bien estudiadas y definidos los eventos moleculares que se suceden, pero de la fase de progresión se conoce muy poco. Peyton la describe como un proceso que lleva al tumor de una condición mala a una peor.

La teoría de la mutación somática en el origen del cáncer fue propuesta por Baver en 1928, quien considera que alteraciones genéticas (mutaciones somáticas) en protooncogenes, genes supresores y secuencias reguladoras en una célula normal, pueden constituir los eventos iniciales para la inducción del cáncer involucrando cambios en las secuencias de las bases que puede generar un descontrol celular en el crecimiento y división de la célula iniciada, condiciones favorables para el desarrollo del cáncer (Cavenee y Col., 1986; Gallie y Worton, 1986; Weinberg, 1989).

Las mutaciones somáticas (alteraciones en el DNA) se consideran las responsables de la fase de iniciación en el proceso carcinogénico. Los químicos capaces de inducir sólo mutaciones son llamados iniciadores o carcinógenos genotóxicos; los químicos que inducen la promoción no producen mutaciones, pero sí actúan por otros mecanismos, alterando la regulación celular; éstos compuestos son llamados promotores o carcinógenos no genotóxicos (epigenéticos), luego los químicos carcinogénicos pueden actuar por mecanismos diferentes. Existen algunos químicos que tienen la capacidad de inducir mutaciones y alterar la regulación celular, o sea que son responsables de las fases de iniciación y promoción del cáncer y son llamados carcinógenos completos. En conclusión, los agentes iniciadores actúan a nivel del DNA y los promotores a nivel de los mecanismos de regulación celular interactuando con los receptores de membrana celular.

Los químicos iniciadores producen lesiones en el material genético celular (mutaciones) sin llegar a inducir tumores, sólo producen células iniciadas, las cuales pueden morir o persistir por toda la vida, pero si después de la iniciación interviene un promotor (Phorbol, teleocidin o posiblemente un plaguicida) en forma repetitiva (continua), el efecto carcinogénico se desarrolla. El tiempo que tarda el proceso de la carcinogénesis y la detección clínica de éste en los humanos y en los animales de experimentación es generalmente muy largo, 2-3 años en animales y 10-20 años en humanos.

Estudios epidemiológicos de riesgo de cáncer en poblaciones ocupacionalmente expuestas a plaguicidas realizados en Estados Unidos, Alemania y Suiza, han sugerido que ciertos tipos de cáncer ocurren frecuentemente en áreas donde los plaguicidas son ampliamente usados en la agricultura. Tumores posiblemente asociados con la exposición a plaguicidas incluyen cánceres del sistema linfático y del sistema hematopoyético. Recientes estudios han indicado que agricultores americanos muestran un alto riesgo de leucemia y linfomas (Blair y col., 1979; Burmeister, 1982; Cantor, 1982). Una posible asociación entre cáncer de cerebro en niños y exposición a

plaguicidas ha sido sugerida por algunos casos reportados relacionados con exposición prenatal y postnatal. Casos de neuroblastomas fueron reportados por Infante y col. (1978), asociados con exposición a chlordano durante el desarrollo prenatal y postnatal.

Un estudio prospectivo de muertes en trabajadores ocupacionalmente expuestos a plaguicidas en Alemania mostró un aumento en el riesgo de cáncer de pulmón, el cual incrementó con el mayor tiempo de exposición. Cáncer de próstata ha sido consistentemente reportado entre agricultores (Stubbs, 1984; Alaranja, 1989). Según informes de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (IARC, 1991), estudios de control reportaron que trabajadores expuestos a plaguicidas en los Estados Unidos y Alemania presentaron un elevado riesgo de cáncer de pulmón e incrementada mortalidad, con una mayor frecuencia en trabajadores con un tiempo de exposición de 20 o más años.

Trabajadores en Piedemont (Italia) presentaron un incrementado riesgo de cáncer de piel y linfomas malignos. Trabajadores en Suiza un excesivo riesgo de cáncer de labio y testículos y poco riesgo de cáncer de pulmón. Estudios de caso control reportaron que riesgos de linfoma no-Hodgkin's se incrementaron con la frecuencia de uso de insecticidas organofosforados entre trabajadores de Nebraska en Washington. El linfoma no-Hodgkin's fue asociado con la exposición al clordano y DDT. Mieloma múltiple fue asociado con el uso de plaguicidas (insecticidas organoclorados) en los Estados Unidos. Leucemia linfocítica crónica ha sido asociada con el uso de insecticidas en Estados Unidos y con el uso del DDT en Suiza (IARC, 1991). El riesgo de cáncer de cerebro fue asociado con exposición a insecticidas y fungicidas en campesinos en Italia. Algunos estudios han confirmado la incidencia de sarcomas en tejidos blandos en personas ocupacionalmente expuestas a plaguicidas. La más fuerte evidencia de que la exposición a insecticidas no arsénicos produce cáncer en humanos es basada en estudios de cohorte de aplicadores.

La IARC (1974) confirmó la hepatocarcinogenicidad del DDT en ratones. Ethylene thiourea (ETU), contaminante y subproducto de ethylenebisdithiocarbamato, fungicida, es cancerígeno en animales. El ETU es clasificado como un posible carcinógeno en humanos por la Agencia de Protección Ambiental (Frakes, 1988). Estudios del efecto del captán en ratones han demostrado la inducción de hiperplasia y la formación de tumores (Stauffer Chemical Company, 1985). El endosulfán indujo linfosarcomas y neoplasmas malignos en ratas machos y hembras y es carcinogénico en hígado de ratones hembras (Reuber, 1981). La IARC reportó como carcinogénicos en animales de experimentación al dieldrín, lindano, mirex, coplan clordano, hepatoclor, trifluralín (Weisburger, 1982; IARC, 1983). Endosulfán es carcinogénico en animales

(Rengany Snyder, 1991). Clotolomil, indujo adenomas y adenocarcinomas en ratas (WHO, 1983). Endrín, lindano, dieldrín, aldrín y chlordano inducen neoplasma de hígado como carcinomas y sarcomas en otros órganos (Reuber, 1987). La EPA ha caracterizado al chlordano como posible carcinógeno humano, basado en estudios con animales (McConnachie y col., 1992). Endosulfán es carcinogénico en animales (Rengany Snyder, 1991).

Plaguicidas que tengan propiedades de inducir mutaciones *in vitro* a nivel de un gen deben ser evaluados para pruebas de carcinogenicidad en mamíferos. Plaguicidas con efectos mutagénicos-carcinogénicos *in vitro* es indicativo de su habilidad potencial para inducir mutaciones en roedores. Así mismo actividad mutagénica-carcinogénica de plaguicidas en roedores es indicativa de la posible actividad potencial para inducir efectos similares en poblaciones humanas expuestas.

TERATOGENICIDAD DE LOS PLAGUICIDAS

Muchos químicos pueden producir daños a nivel genético y originar alteraciones que interfieren con los procesos de diferenciación y consecuentemente en la incidencia de anomalías congénitas en los recién nacidos. No todos los agentes teratogénicos son mutagénicos ya que algunos actúan por mecanismos no genéticos en la inducción de problemas en el desarrollo embrionario y/o fetal. Existe evidencia directa de que genes mutados por exposición a químicos pueden originar defectos en el desarrollo óseo, muscular, visión, pigmentación de la piel, desarrollo embrionario, etc. Evidencias indirectas han demostrado que agentes genotóxicos pueden interferir con la diferenciación celular y contribuir a la teratogénesis (Kalter, 1977). La exposición crónica ocupacional a Etilenethiourea (ETU) es considerada como la causa de teratogénesis (Shwetz-Wang). Dinocap es significativamente teratogénico en conejos (Costlow y Lutz, 1985). Aldrín, induce malformaciones especialmente en el sistema genital de pájaros (Lutz-Ostertag and Lutz, 1969).

MONITOREO GENÉTICO, LA FORMA MÁS EFECTIVA PARA PREVENIR EL CÁNCER POR EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS

Los estudios de evaluación de plaguicidas en animales tienen problemas en la extrapolación de resultados a poblaciones humanas por las diferencias en el metabolismo y farmacocinética entre especies y porque las dosis empleadas han sido muy altas y administradas en forma aguda. Los estudios de vigilancia epidemiológica en poblaciones ocupacionalmente expuestas son una buena alternativa para evaluar los efectos genotóxicos de los plaguicidas, porque proveen una información directa sobre el efecto genotóxico de los plaguicidas en humanos y en condiciones reales de exposición son de un gran significado para

estimar los riesgos en poblaciones humanas. Los estudios de monitoreo genético en poblaciones ocupacionalmente expuestas a plaguicidas permiten en una forma temprana detectar daños genéticos inducidos por exposición crónica a bajas dosis de plaguicidas.

En los estudios de monitoreo genético se deben incluir, en lo posible, las pruebas para realizar análisis que permitan evaluar cualitativa y cuantitativamente los plaguicidas o sus metabolitos en los diferentes fluidos del organismo humano (sangre, heces fecales, saliva, leche, orina, etc.). Estas pruebas no aportan información acerca de sus efectos en el organismo, pero sí permiten relación de las dosis biológicas de los plaguicidas con los efectos genotóxicos. Las pruebas para estimar el daño genético bien pueden ser las moleculares y/o de análisis citogenéticos en linfocitos de sangre periférica de personas expuestas. En una población expuesta a plaguicidas un incremento significativo en la frecuencia de aberraciones cromosómicas, intercambio de cromátidas hermanas y micronúcleos es indicativo de exposición. Las consecuencias en la salud por los efectos genotóxicos de los plaguicidas en células somáticas afectan solamente a la persona expuesta y no implican la transmisión a las siguientes generaciones, pero si el daño ocurre a nivel de las células germinales las cuales dan origen a los gametos (espermatozoides u ovocitos), el daño puede afectar a las generaciones siguientes. Si la mutación inducida en los gametos es dominante se puede expresar rápidamente, o puede tardar en expresarse si es recesiva. Los resultados del monitoreo genético deben ser interpretados en función de la población total y no individual. Estos estudios permiten hacer una prevención o reducción temprana de los riesgos de salud (cáncer) en las poblaciones expuestas.

Las células de mayor utilidad para evaluar los efectos genotóxicos de los plaguicidas en poblaciones expuestas son los linfocitos de sangre periférica ya que en circulación se encuentran en estado proliferativo G_0 , tienen un promedio de vida de meses o hasta de años, lo que les permite acumular daños cromosómicos por períodos largos de tiempo de exposiciones repetidas. Además, las aberraciones cromosómicas, intercambio de cromátidas hermanas y micronúcleos, en poblaciones expuestas a varios plaguicidas; en relación con el grupo control se encontró incremento significativo de quiebres tipo cromatídicos, y personas que presentaron intoxicación con organofosforados registraron aberraciones de tipo cromosómico. Este tipo de estudios representa la forma más efectiva hacia la prevención de cáncer y otros problemas de salud.

Conociendo la relación exposición-efecto se puede determinar si existen riesgos potenciales en el desarrollo del cáncer y enfermedades genéticas en poblaciones ocupacionalmente expuestas con el fin de realizar programas que posibiliten la reducción a la exposición de plaguicidas y, en consecuencia, la prevención de futuros problemas

EFECTO GENOTÓXICO DE LOS PLAGUICIDAS EN DIFERENTES SISTEMAS BIOLÓGICOS *IN VITRO* E *IN VIVO*

QUÍMICO	SISTEMA BIOLÓGICO	EFFECTO MUTAGÉNICO Y CARCINOGENICO	REFERENCIAS
Aldrin, dieldrin, carbamyl, captan	Fibroblastos en cultivo	Síntesis de DNA no programada	Ahmed, et al, 1977
Aldrin y Dieldrin	Linfocitos humanos	Aberraciones cromosómicas	Georgian, 1975
Cloracelophone	Células de médula ósea de hamster salmonella t.	Micronúcleos y aberraciones cromosómicas Sustitución de bases	Kappas y col. 1990
Captan	Bacterias Hamster chino	Mutaciones puntuales Aberraciones cromosómicas	Clarke, 1971; Shirasu y Col, 1976 Legator, 1969
Carbofurán	Salmonella t.	Mutagénico	Rtecs, 1991
Carbofuran	Linfocitos humanos	Intercambio de cromátidas hermanas y mutaciones	Pilinskala y Stepanova, 1984
Chlordano	Roedores	Hepatocarcinomas	Epstein, 1987
Cypermétrin	Células de médula ósea de ratones en altas dosis	Aberraciones cromosómicas	L Vola-Ts, 1984
DDT	Hígado y pulmón de roedores Pulmón de ratas Humanos	Neoplasma Tumores Asociado a la leucemicea linfocítica crónica	Sharp y col., 1986, IARC, 1982 Fitzhugh y Nelson, 1974
	Células de médula ósea de ratón	Quiebres cromosómicos	IARC, 1991
Decentione EK20	Salmonella	Sustitución de bases	Vickova, et al, 1993
Deltametrín	Ratones	Aberraciones cromosómicas Micronúcleos y anormalidades espermatozoides	Bhurynya y Pati, 1990
1, 2 - dibromo - 3 chloropropano (DBCP)	Salmonella t.	Mutagénico	Pearson y col, 1990
Diclorvos	Ratas y ratones Sistemas bacteriales, drosophila y células en cultivo de mamíferos	Carcinogénico Mutagénicos	Reuber, 1981 Hanna y Dyer, 1975
Dieldrin	Células de pulmón de embriones humanos cultivados	Aberraciones cromosómicas	Majumdar, et al, 1976
Diclorvos, endosulfán y demeton	Células de médula ósea de syrian hamstere	Aberraciones cromosómicas	DzWorkowska y Hubner, 1986
Dimetoato y ometoato	Linfocitos humanos	Intercambio de cromátidas hermanas	Dolora y col., 1992
Dimetoato, eltrametrin benomyl	Linfocitos humanos	Intercambio de cromátidas hermanas	Patnaik y Tripathy, 1992
Dimetoato, malation, methylparation, fenthion	Células V79	Incremento en frecuencia de aberraciones cromosómicas	
	Ratones	Letales dominantes, causa daño espermatogonias y en espermatozoides	Pandey y col., 1990
Endosulfan	Células de médula ósea de ratón y syrian hamster	Quiebres cromatídicos	Dzworkowska y Hubner, 1989
	Animales	Carcinogénico	Rengany Snyder, 1991
	Salmonella con preincubación Hígado de ratones	Mutagénico Carcinogénico	Pandy y col. 1990 Reuber 1981

QUÍMICO	SISTEMA BIOLÓGICO	EFFECTO MUTAGÉNICO Y CARCINOGENICO	REFERENCIAS
Endrin, lindano, dieldrin, aldrin y chlordano	Hígado Otros órganos en humanos	Neoplasma Carcinomas y sarcomas	Reuber, 1987
Ethylene thiourea (ETU)	Animales y posiblemente en humanos	Cancerígeno	EPA: Frakes, 1988
Lindano	Células de la mucosa gástrica	Genotóxico	Pool-Zobel, et al. 1993
	Espermatozoides de ratón		Dubut, 1982 Dzonkwoska y Hubner, 1986
	Células de ovario de hamster chino Linfocitos humanos		Gallo Way, et al, 1987 Garry, et al., 1990
Malation	Personas intoxicadas agudamente		Van Bao y cols., 1974
	Células de mamífero	Intercambio de cromátidas hermanas	Tezuka, 1980; Chen y col., 1981
	Ratones	Micronúcleos	Nicholas, 1989t
Méthil paration	Células de médula ósea de ratón y sangre periférica de ratones en dosis altas	Micronúcleos	Mathew y col., 1990
Permetrin	Linfocitos humanos	Micronúcleos y aberraciones cromosómicas	Barrueco y col., 1992
Tridometilsulfenil		Quiebres en el DNA, inhibiciones cromosómicas	Decloitre y Martin, 1980
Triazophos	Drosophila m.	Mutaciones puntuales	Velásquez y col., 1990

de salud. La regulación y control de los plaguicidas debe ser basada en los diferentes conocimientos derivados no sólo de los estudios *in vitro* e *in vivo* sino también de los registrados en poblaciones accidental y ocupacionalmente expuestas a plaguicidas. Debe anotarse, además, que a nivel mundial no se han estudiado con la intensidad requerida los efectos mutagénicos, carcinogénicos y teratogénicos de los plaguicidas en poblaciones expuestas ocupacionalmente.

Debido a que las condiciones de vida y medio ambientales de la región donde se desarrollan los estudios son diferentes a las de otros países, no es posible extrapolar en una forma directa los resultados obtenidos en investigaciones semejantes a esos sitios y, por lo tanto, es de suma importancia realizarlos en las condiciones específicas de exposición del medio donde se realizan los estudios. En Colombia es aún más escaso este tipo de investigaciones, pues apenas se han hecho algunos estudios epidemiológicos. Para mejorar la evaluación del riesgo se deben hacer estudios epidemiológicos moleculares y programas de vigilancia y monitoreo genético de poblaciones expuestas a plaguicidas, ya que estudios de evaluación genotóxica *in vivo* e *in vitro* son muy escasos.

Algunos estudios epidemiológicos retrospectivos, con el propósito de establecer una relación de los efectos

carcinogénicos y de exposición a plaguicidas, han proporcionado información, pero tuvieron muchas limitaciones porque fueron realizados luego de que el cáncer y los problemas de salud se habían presentado para establecer una relación causa-efecto (retrospectiva), además, no son muy sensitivos. Aparte de esto, muchos de los estudios epidemiológicos han fallado porque el tamaño de la muestra de estudio no ha sido lo suficientemente grande para permitir un análisis estadístico correcto y además por la influencia de otros factores que pueden confundir los resultados.

Varios estudios de monitoreo genético han reportado incremento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas, intercambio de cromátidas hermanas y micronúcleos, en las poblaciones expuestas con relación al control sugiriendo daños genéticos causados por la exposición ocupacional a plaguicidas, especialmente entre aplicadores. Estos marcadores biológicos son indicadores de exposición y permiten estimar el riesgo potencial en las poblaciones expuestas.

Yorder y col., 1973; Paldy, 1987; Rupa y col., 1988; Daulout y col., 1985; realizaron los primeros estudios de monitoreo biológico en poblaciones expuestas a plaguicidas y registraron un incremento significativo en la frecuencia de aberraciones cromosómicas con relación

al grupo control. Van Bao y col., 1974, encontraron incremento significativo de quiebres cromatídicos y aberraciones tipo cromosómico en personas que presentaron intoxicación con organofosforados. Una incrementada frecuencia de aberraciones cromosómicas se registró en fumigadores de phosphine. Aplicadores de plaguicidas expuestos al malatión y otros insecticidas presentan una alta frecuencia de aberraciones cromosómicas (Rupa y col., 1988, 1989, 1991; Paldy y col., 1987; Dulout y col., 1985; DeFerrari y col., 1991; Yorder y col., 1973; Crossen y col., 1978). Los estudios prospectivos hacen un seguimiento a largo plazo de los efectos en poblaciones ocupacionalmente expuestas a plaguicidas, son probablemente los de mayor importancia puesto que

aportan la información más valiosa para establecer una directa asociación entre la exposición a plaguicidas y los efectos de salud a largo plazo por exposición ocupacional prolongada. Se debe dar una mayor atención a las poblaciones expuestas a plaguicidas a dosis mayores y realizar estudios de evaluación de efectos genotóxicos en personas intoxicadas, productores, aplicadores y otros más expuestos.

Los estudios de evaluación sobre los efectos genotóxicos de los plaguicidas constituyen la forma más efectiva de poder hacer prevención temprana del cáncer mediante la toma de decisiones y acciones tendientes a la reducción y eliminación de los riesgos del cáncer en poblaciones ocupacionalmente expuestas.

BIBLIOGRAFÍA

- AU, W.; Legator, M.S. (1986). Genetic toxicology: In utero exposure to genotoxic agents. In Fabro S, Scialli AR (eds): Drug and Chemical Action in pregnancy, New York, Marcel Dekker, 335-351.
- AULETTA, A.; Ashby, J. (1987). Workshop on the relationship between short-term test information and the carcinogenicity. Williamsburgh, VA, January 20-23, 1987. *Environ. Mol. Mutag.* 11. 135-145.
- ARLETT, C.F., et al. (1975). A comparison of the 8-azaguanine and ouabain resistance systems for the selection of induced mutant Chinese hamster cells. *Mut. Res.* 33. 261-278.
- BRIDGES, B.A.; Mottershead, R.P. and Colella, C. (1973): Induction of forward mutations to colicin E1 resistance in repair-deficient strains of *E. coli*: Experiments with ultraviolet light and Captan. *Mut. Res.* 21. 303-312.
- BURMEISTER, L.F.; Van der Lier, S.; Isacson, P. (1982): Leukemia and farm practices in Iowa. *Am J. Epidemiol* 115. 720-728.
- CAVENEY, W.; Koufos, A. and Hansen, M. (1986): Recessive mutant genes predisposing to human cancer. *Mut. Res.* 168. 3-14.
- CHEN, H. H., et al. (1981): Induction of sister chromatid exchanges and cell cycle delay in cultured mammalian cells treated with eight organophosphorus pesticides. *Mutation Research* 88, 307-316.
- CLARKE, C.H. (1971). The mutagenic specificities of pentachloronitrobenzene and Captan, two environmental mutagens. *Mutation Research*, 247-248.
- COLLAZOS, F.; Giraldo, Y. y Ospina, N. 1995. Evaluación citotóxica y genotóxica del endosulfán (thiodán) *in vitro* e *in vivo*. Universidad del Cauca, Popayán.
- COSTLOWRD, Lutz, M.F. (1985). Dermal teratology study with karothane technical in rabbits. Rohm and Haas company Report 85 R-16.
- DECLUITRE, F. and Martin, M. (1980). Effect of Captan on DNA synthesis in the liver and testes of rats. *Carcinogenesis* 1. 329-335.
- DE FERRARI, M., et al. (1991). Cytogenetic biomonitoring of an Italian population exposed to pesticides: chromosome aberration and sister-chromatid exchange analysis in peripheral blood lymphocytes. *Mutat Research* 260. 105-113.
- DOLARA, P., et al. (1992). Sister Chromatid Exchanges in Human Lymphocytes Induced by Dimethoate, Omethoate, Deltamethrin, Benomyl and Their Mixture. *Mutation Research*, Vol. 283, No. 2, 113-118, 25 references.
- DULOUT, F.N. (1982). Cytogenetic effect of malathion assessed by the micronucleus test. *Mutation Research* 105. 413-416.
- . et al. (1985). Sister chromatid exchanges and chromosomal aberrations in a population exposed to pesticides. *Mut. Res.* 143. 237-244.
- DZWONKWSKA, A. and Hubner, H. (1986). Induction of chromosomal aberrations in the Syrian hamster by insecticides *in vivo*. *Arch. Toxicol* 58. 152-156.
- . (1989): Mutagenicity testing of commercial insecticides administered per os. *Pol. J. Occup. Med.* 2(3). 286-293.
- ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (1976). Chemical and photochemical transformation of selected pesticides in aquatic systems. Report 600/3-76-067.
- EPSTEIN, S.S. & Ozonoff, D. (1987). Leukemias and blood dyscrasias following exposure to toxic chlordane and heptachlor. *Teratogenesis Carcinog Mutagen* 7. 527-540.
- GALLIE, B. and Worton, R. (1986). Somatic events unmask recessive cancer genes to initiate malignancy. *J. Cellular Biochem* 32. 215-222.
- GALLOWAY, S.M.; Armstrong, M.A.; Reuben, C.; Colman, S.; Brown, B.; Cannon, F.; Ahmed, M.; Duk, S.; Rimpio, J.; Margolin, B.H.; Resnick, M.A.; Anderson, B.; Zeiger, E. (1987). Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluation of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 10. 1-175.
- GARRET, N.E.; Stack, H. F. and Waters, M.D. (1986): Evaluation of the genetic activity profile of 65 pesticides. *Mutation Research* 168. 301-325.
- GARRET, E.N.; Stack, F.; Jackson M.; Waters, M. (1992). Genotoxic and carcinogenic potential of anticholinesterases. In Ballantyne B, Marrs (eds.). Clinical and Experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates. Oxford: Butterworth, Heinemann. 233-240.
- GARRY, V.; Nelson, R.; Griffith, J.; Harkins, M. (1990). Preparation for human study of pesticide applicators: Sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in cultured lymphocytes exposed to selected fumigants. *Teratogenesis Carcinog Mutagen* 10. 21-29.
- HANNA, P.J. and Dyer, K.F. (1975). Mutagenicity of organophosphorus compounds in bacteria and *Drosophila*. *Mutation Research* 28. 405-420.
- HAYES, W.J. and Laws, E.R. (1991). Handbook of pesticide toxicology. San Diego, CA. Academic Press v. 2.
- IARC, (1974a). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man: Vol. 5, Some Organochlorine Pesticides. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.
- (1983). Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 30. Miscellaneous Pesticides. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.
- (1991). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Vol. 53. Occupational Exposures in insecticide Application, and some pesticides. International Agency for Research on Cancer. Lyon. France.
- (1991). International Agency for Research on Cancer. Monographs. Vol. 53. 80-85.
- JACOBS, P.A., et al. (1974). A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants. *Ann. Hum. Genet.* 35. 301-319.
- KALTER, H. (1977). Correlation between teratogenic and mutagenic effects of chemicals in mammals. In chemical Mutagens: Principles and Methods for Their Detection, Vol. 6 (A. Hollaender, ed.) Plenum Press, New York. 57-82.
- KAPPAS, A., et al. (1990). Genotoxicity studies on the organophosphorus insecticide chloracetophone. *Mutation Research* Vol. 240. 203-208.

- KIMBROUGH, R. D. (1984): The Epidemiology and Toxicology of TCDD. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 33. 636-647.
- KURINNYI, A. I. (1975). Comparative investigations of cytogenetic effects of certain organophosphate pesticides. *Genetika* 11. 64-69.
- LEGATOR, M. S., et al. (1969). Mutagenic effects of Captan, Ann. N. Y. Acad. Sci. 160. 344-351.
- MATHEW, G.; Rahiman, M.A. and Vijayalaxmi, K.K. (1990): In vivo genotoxic effects in mice of Metacid 50, an organophosphorus insecticide. *Mutagenesis* Vol. 5. 147-149.
- MORIYA, M. J., et al. (1983): Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutation Research* 116. 185-216.
- MOUTSCHEN-DAHMEN, J.M. and Degraeve, N. (1984). Mutagenicity, Carcinogenicity, and Teratogenicity of Insecticides. *Mutat Can Terat of Indust Poll M. Kirsch-Volders (eds.) Plenum Press. N.Y.* 1227-207.
- NICHOLAS, Ah. M. Ve Enne and H. Vanden Berghe (1979). Induction of sister chromatid exchanges in cultured human cells by an organophosphorus insecticide malathion. *Mutation Res.* 67. 127-132.
- PALDY, A.; Puskas, N.; Vincze, K. and Hadhazi, M. (1987). Cytogenetic studies on rural populations exposed to pesticides, *Mutat Res* 187. 127-132.
- PANDEY, N., et al. (1990): Studies on the genotoxicity of endosulfan, an organochlorine insecticide, in mammalian germ cells. *Mutation Research* 242(1). 1-7.
- PEARSON, P.G., et al. (1990). Metabolic activation of 1, 2-dibromo-3-chloropropane to mutagenic metabolites: detection and mechanism of formation of (Z) - and (E)-2-chloro-3-(bromomethyl) oxirane. *Chem. Res. Toxicol.* Vol. 3. 458-466.
- PILINSKAIA, M.A. & Stepanova, L. S. (1984). Effect of the biotransformation of the insecticide furadan on in vivo and in vitro manifestations of its cytogenic activity. *Tsitol. Genet.* 18. 17-20.
- POOL-ZOBEL, B.L., et al. (1993). Assessment of genotoxic effects by lindane. *Food Chem. Toxicol.* 31 (4). 271-283.
- RENGAM, S. and Snyder Karen. (1991). The pesticide handbook: Pro-files for action. IOCU and PAN.
- REUBER, M.D. (1981). The role of toxicity in the carcinogenicity of endosulfan. *Sci. Total. Environ.* 201(1). 23-47.
- REUBER, M.D. (1987). Carcinogenicity of heptachlor and heptachlor epoxide. *J Environ Pathol Toxicol. Oncol.* 7. 85-114.
- ROWLEY, J.D. (1982). Identification of the constant chromosome regions involved in human hematologic malignant disease. *Science* 216. 749-751.
- RUPA, D.S.; Reddy, P.P. and Reddi, O.S. (1989). Frequencies of chromosomal aberrations in smokers exposed to pesticides in cotton fields. *Mutat Res* 222. 37-41.
- RUPA, D.S., et al. (1988). Screening of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of vegetable garden workers. *Human. Toxicol.* 7. 333-336.
- . et al. (1991). Frequency of sister chromatid exchange in peripheral lymphocytes of male pesticide applicators. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 18. 136-138.
- SHIRASU, Y., et al. (1976). Mutagenicity screening of pesticides in the microbial system. *Mutation Research* 40. 19-30.
- TENNANT, R.W. Margolin BH, Shelby MD, et al. (1987). Prediction of chemical carcinogenicity in rodents from in vitro genetic toxicity assays. *Science* 236. 933-941.
- TEZUCA, H.N., et al. (1980). Sister chromatid exchanges and chromosomal aberration in cultured chinese hamster cells treated with pesticides positive in microbial reversion ssays. *Mutation Research* 78. 177-191.
- VAN BAO, T.; Szabó, I.; Ruzicska, P. and A. Czeizel. (1974) Chromosome aberrations in patients suffering acute organic phosphate insecticide intoxication. *Humangen;* 24. 33-57.
- VELÁSQUEZ, A., et al. (1990). Mutagenic evaluation of the organophosphorus insecticides methyl parathion and triazophos in *Drosophila*. *J. Toxicol. Environ. Health;* Vol. 31, IIS 4. 313-325.
- WATERS, M.D.; Simmons, V.F.; Mitchell, A.D.; Jorgenson, T.A.; Valencia, R. (1980). An overview of short-term tests for the mutagenic and carcinogenic potential of pesticides. *J Environ Sci Health (B)* 15. 867-906.
- WEINBER, G. R. (1989). The Rb gene and the negative regulation of cell growth. *Blood* 74. 529-532.
- WEISBURGER, E.K. (1982). Carcinogenicity tests on pesticides. In Chambers, J.E. and Yarbrough, J.D. (eds.) *Effects of Chronic Exposures to Pesticides on Animal Systems.* Raven press, New York, 165-176.
- YODER, J.M. Watson and W.W. Benson. (1973). Lymphocyte chromosome analysis of agricultural workers during extensive occupational exposure to pesticide. *Mutation Research* 21. 335-340.

Susceptibilidad y efectos genotóxicos de los plaguicidas

Luz Stella Hoyos Giraldo

INTRODUCCIÓN

Cada día el uso de los plaguicidas se incrementa más, especialmente en los países en desarrollo, en la agricultura y los programas de salud pública para el control de vectores que transmiten enfermedades. Se estima que en Colombia el 40% de la población colombiana está directamente expuesta a plaguicidas (Sánchez et al, 1995). Es indudable que los plaguicidas nos han proporcionado grandes beneficios a nivel económico y en la salud pública, sin embargo por su gran actividad biológica y por su persistencia en el ambiente estos compuestos son potencialmente riesgosos para la salud no sólo por los efectos a corto plazo sino también por los efectos a largo plazo, como los genotóxicos (mutagénicos y carcinogénicos), los cuales no han sido cuidadosamente evaluados.

Según estudios epidemiológicos es bien claro que varios problemas de salud han sido asociados con la exposición a plaguicidas (Brown et al, 1990 y Blair and Zahm, 1995), pero no todas las personas expuestas a estos compuestos desarrollan problemas de salud. Igual pasa con los fumadores, según Mattson et al (1978), sólo cerca de un 10-15% de los fumadores desarrollan cáncer de pulmón. Luego es fácil concluir que entre una población expuesta a agentes químicos existen individuos más susceptibles y en mayor riesgo que otros para desarrollar problemas de salud por exposición a químicos. Igualmente puede suceder con la exposición ocupacional a los plaguicidas por las diferencias en la respuesta entre individuos y poblaciones registrados en los estudios epidemiológicos.

Existe una gran preocupación a nivel mundial acerca de los efectos genotóxicos de los plaguicidas en poblaciones expuestas ocupacionalmente. Estudios (in vitro,

in vivo y epidemiológicos) sobre la evaluación de los efectos genotóxicos de los plaguicidas han constituido en los últimas décadas el objeto de trabajo de muchos laboratorios (de la industria, instituciones académicas y agencias gubernamentales). A pesar de una buena cantidad de literatura científica sobre los efectos genotóxicos tempranos y ocurrencia del cáncer relacionada con la exposición a plaguicidas, aún no se puede llegar a concluir al respecto.

Futuros estudios de monitoreo genético de poblaciones expuestas a plaguicidas para evaluar efectos genotóxicos se deben implementar además de las pruebas citogenéticas tradicionales (AC, ICH, MN) otras pruebas que permitan evaluar la real exposición y las variaciones genotípicas y fenotípicas entre individuos expuestos, las cuales pueden estar influenciadas por la expresión de diferentes grados de susceptibilidad a los efectos genotóxicos de los plaguicidas.

El avanzado conocimiento de las bases genéticas de las variaciones metabólicas de los individuos, ha ofrecido nuevas oportunidades y metodologías para estudios sobre los efectos genotóxicos de los plaguicidas en poblaciones expuestas, que permiten identificar diferentes tipos de respuestas entre individuos a los efectos genotóxicos de los plaguicidas y susceptibilidad al cáncer ambiental.

Es un reto para los investigadores de cada país realizar estudios en poblaciones expuestas a plaguicidas que permitan identificar las poblaciones o individuos que, por sus características genéticas, son más susceptibles a los efectos genotóxicos y a desarrollar ciertos problemas de salud por la exposición a los plaguicidas y, de esta forma tomar medidas preventivas a la exposición a estos agentes genotóxicos y así reducir los riesgos de cáncer y otras enfermedades.

EFFECTOS GENOTÓXICOS DE LOS PLAGUICIDAS

Estudios sobre la evaluación de efectos genotóxicos inducidos por los plaguicidas han sido realizados en su gran mayoría *in vitro* e *in vivo*, los cuales han aportado información de gran valor sobre absorción, biotransformación, eliminación de los plaguicidas y sobre los efectos genotóxicos por exposición aguda. Uno de los problemas de los estudios *in vivo* es que requieren de extrapolación de resultados de una especie a otra, de los efectos a altas dosis a efectos de bajas dosis. Estudios en poblaciones ocupacionalmente expuestas a plaguicidas aún no son concluyentes y por el contrario muchos estudios han registrado resultados contradictorios en diferentes partes del mundo, los cuales pueden atribuirse a deficientes diseños metodológicos (tamaño de la muestra), características químicas de los plaguicidas, farmacocinética, concentración, condiciones de exposición (tiempo-frecuencia), empleo de elementos protectores, insuficiente control de factores que pueden confundir los resultados, como el consumo de cigarrillo, estado nutricional, salud, estilo de vida, factores genéticos individuales y de poblaciones, determinantes de diferencias en el metabolismo y deficiencias en la reparación de daños en el DNA, y a la expresión alterada de protooncogenes y genes supresores (Perera y Santella, 1993).

Las pruebas citogenéticas como las aberraciones cromosómicas (AC), intercambio de cromátidas (ICH) y la de micronúcleos (MN) en linfocitos de sangre periférica de personas expuestas, han sido las más frecuentemente empleadas para evaluar los efectos biológicos tempranos por exposición a plaguicidas en los diferentes estudios. Estas pruebas están bien estandarizadas y han mostrado buena correlación para muchos químicos, con la capacidad de inducir mutaciones puntuales sólo detectables a nivel molecular e inducir cambios detectables a nivel microscópico (quiebres y rearrreglos cromosómicos y cambio de partes cromatídicas).

En la mayoría de los casos la exposición a bajas dosis de plaguicidas no induce a suficientes daños que puedan ser detectables por las pruebas citogenéticas estándar, pero la exposición podría causar problemas de salud a largo plazo.

Según estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos, la exposición a plaguicidas ha sido asociada con una gran variedad de efectos genotóxicos. Resultados de estudios en poblaciones ocupacionalmente expuestas son muy contradictorios. Algunos estudios reportan incremento significativo y otros no significativo de la frecuencia de daños genéticos entre el grupo expuesto y el control. Otros estudios registran resultados negativos para varios biomarcadores citogénéticos. En conclusión el incremento en la frecuencia de AC, ICH y MN ha sido informado en algunos estudios por exposición ocupacional a plaguicidas, principalmente en aplicadores, pero algunos de

estos estudios fallaron en documentar una real exposición. Otros estudios que documentaron exposición no registraron incremento en la frecuencia de los efectos genotóxicos.

De Cassia et al, 1982, no reportó incremento en la frecuencia de AC en manufactureros del methylparathion con bajos niveles de colinesterasa, expuestos sólo a este compuesto organofosforado. En 1983 Linnainmaa reportó resultados negativos en la inducción de ICH en aplicadores del ácido 2,4-D(2,4-dichlorophenoxyacetic) y del MCPA (2-methyl-4chlorophenoxy acetyl). Steenland et al (1985, 1986) evaluó la frecuencia de ICH y AC en linfocitos de sangre periférica de trabajadores ocupacionalmente expuestos a ethylenedibromide (EDB); en ambos estudios se evaluaron niveles de exposición al EDB. En el estudio de 1985 realizó análisis citogenéticos en 14 aplicadores, antes y después de la exposición al EDB. En el estudio de 1986, en 60 individuos con un tiempo promedio de exposición de cinco años. Ambos estudios registraron incrementos nulos en la frecuencia de AC y de ICH. De Ferrari et al, 1991, evaluaron AC e ICH en linfocitos de 32 individuos expuestos y hospitalizados por cáncer de vejiga y 31 controles. Un significativo incremento en la incidencia de AC e ICH fue observado en ambos grupos expuestos. Pacientes con cáncer mostraron rearrreglos cromosómicos (dicéntricos, anillos y cuadrirradios) los cuales no fueron observados en controles y observados en baja frecuencia en los individuos expuestos. Carbonell et al, 1993, evaluaron ICH y AC en linfocitos de trabajadores expuestos a plaguicidas y sólo registraron un efecto clastogénico no afectado por los hábitos de fumar. Balognesi et al, 1993, en un estudio realizado con floricultores de Italia expuestos a diferentes mezclas de plaguicidas observaron una significativa asociación entre la frecuencia de MN y la exposición ocupacional a plaguicidas, un positivo gradiente dosis-respuesta con los años de empleo como floricultores. Individuos que trabajan en espacios confinados (greenhouses) mostraron mayores niveles de MN que los individuos que trabajan en lugares abiertos. Pasquini et al, 1996, evaluaron la frecuencia de ICH y MN y la presencia de daños en el DNA (prueba del cometa) en linfocitos de una población expuesta a fungicidas en Italia (48 agricultores). El grupo expuesto y el grupo control no mostraron diferencias significantes en la frecuencia de ICH. Aunque fumadores del grupo expuesto y del grupo experimental presentaron una mayor frecuencia de ICH que los no fumadores, por el contrario la frecuencia de MN mostró diferencias entre el grupo expuesto y el control.

Hoyos et al, 1996, en un estudio con un número adecuado de agricultores expuestos (30) a plaguicidas (organofosforados y carbamatos) por 10 años como mínimo, los cuales no usaban guantes ni vestidos especiales protectores y que definitivamente estaban expuestos. La población expuesta y la no expuesta fue cuidadosamente

seleccionada y bien apareada. Los resultados indicaron que la exposición a plaguicidas no indujo daños cromosómicos como lo mostraron las pruebas de AC e ICH en linfocitos de sangre periférica. La falta de influencia en los fumadores de cigarrillo es consistente con las observaciones de Kourakis et al, 1992. Aunque previos estudios han mostrado efectos genotóxicos por la exposición a plaguicidas, los resultados negativos de este estudio sugieren que quizá la población estaba expuesta a bajas concentraciones de plaguicidas, o que los plaguicidas son menos mutagénicos que antes. Puede ser también posible que las pruebas estándar empleadas no son lo suficientemente sensitivas para detectar pequeñas diferencias entre el grupo expuesto y el no expuesto.

Estudios epidemiológicos y de monitoreo genético también han permitido evidenciar una variable susceptibilidad entre individuos de una misma población y entre poblaciones, y entre diferentes grupos étnicos a diferentes agentes genotóxicos. Es posible que los plaguicidas al igual que otros químicos como los del cigarrillo y el butadieno estén causando efectos no detectables mediante las pruebas citogenéticas estándar, tales como deficiencia en la reparación de daños en el DNA y problemas en el metabolismo (activación-detoxificación) de los compuestos o metabolitos de los plaguicidas, efectos que pueden producir una mayor o menor susceptibilidad entre los individuos de una población expuesta a plaguicidas (expresada en mayores o menores riesgos de salud como el cáncer).

SUSCEPTIBILIDAD

Diferencias individuales

Las variaciones fenotípicas y genotípicas entre los individuos es una característica fundamental de los seres vivos. Variaciones individuales han sido observadas a nivel de grupos sanguíneos, proteínas, cromosomas, secuencia del DNA (heteromorfismo), enzimas y además en procesos fisiológicos. Las diferencias biológicas entre los individuos hacen que algunas personas sean más susceptibles a los problemas de salud (como el cáncer) inducido por agentes ambientales. Factores ambientales y genéticos son determinantes en el desarrollo de problemas de salud y responsables de variaciones entre individuos y entre poblaciones en las consecuencias de salud (World Health Organization, 1993; Schachter et al, 1993; Cohen, 1994), pero el ambiente (ejemplo, fumar cigarrillo) es un determinante mayor del riesgo de cáncer y otros problemas de salud. La variabilidad genética de las personas puede influir en la farmacocinética de los plaguicidas (absorción, distribución, metabolismo, activación, detoxificación y excreción) y en la actividad de las enzimas de reparación de las lesiones causadas en el material genético, por los agentes químicos como los plaguicidas.

La susceptibilidad individual o de una población a los efectos genotóxicos de los plaguicidas (cáncer) puede depender de varios factores (heredados y adquiridos) como diferencias en la exposición (ambiental y ocupacional), el metabolismo, la eficiencia de reparación de lesiones primarias en el DNA, la expresión alterada de protooncogenes y genes supresores de tumor, el estilo de vida y el estado nutricional (Perera y Santella, 1993). No sólo las diferencias en susceptibilidad entre especies sino también entre humanos han dejado grandes interrogantes, aún no esta clara una directa asociación entre el incrementado uso de los plaguicidas y la incidencia de enfermedades crónicas (Hayes, 1969). Aunque existe una gran preocupación por identificar cuáles grupos de la población pueden estar en mayor riesgo por exposición a químicos (Omenn, 1974), no se le ha prestado mucha atención a las diferencias individuales de susceptibilidad entre individuos o entre poblaciones expuestas a plaguicidas.

Variaciones fenotípicas y genotípicas en el metabolismo de los químicos han sido identificadas en poblaciones de etnias diferentes y entre individuos, constituyendo este hecho una limitante para extrapolar resultados de efectos genotóxicos por exposición a plaguicidas entre grupos de poblaciones diferentes. Se ha identificado polimorfismo fenotípico en una variedad de enzimas responsables de los procesos de activación y detoxificación de químicos carcinógenos. Se han identificado variaciones del metabolismo entre individuos, las cuales son referidas como polimorfismo genético. Se ha identificado y clonado un gran número de genes codificadores de enzimas metabolizantes de carcinógenos.

Los procesos metabólicos y la reparación de lesiones en el DNA están bajo control genético. Recientemente se ha demostrado que la variabilidad en la respuesta a agentes genotóxicos, que se correlaciona con diferentes genotipos juega un papel esencial en la respuesta a los efectos genotóxicos de los plaguicidas. Alteraciones fenotípicas resultantes de mutaciones pueden causar cambios, entre otros, en las actividades normales de la enzima del metabolismo y de reparación de daños en el DNA y frecuentemente traen como consecuencias problemas de salud como el cáncer (por ser la mutación considerada como el primer paso en el proceso de la carcinogénesis).

En el metabolismo

La mayoría de químicos son metabolizados por una gran variedad de enzimas citosólicas y microsomales. Los plaguicidas (componentes) al igual que otros químicos una vez absorbidos (piel, pulmones y tracto gastrointestinal), como un mecanismo de defensa del organismo y gracias a un gran número de enzimas, pueden ser biotransformados antes que éstos sean capaces de interactuar y alterar macromoléculas como el DNA (material genético) induciendo lesiones que pueden producir mutaciones y

otros ser excretados (hidrofilicos). En el proceso de la biotransformación se han descrito dos fases la I y la II. Las enzimas implicadas en el proceso de biotransformación de tóxicos ambientales (Caporaso et al, 1992) son de dos tipos, las que participan en las reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis de la fase I (activando) y las que participan en las reacciones de biosíntesis y conjugación y de la fase II (detoxificando). La activación y detoxificación de cualquier agente químico está bajo control genético. Recientemente se ha demostrado que los genes que codifican las diferentes enzimas metabólicas presentan variaciones y polimorfismos en las poblaciones humanas, originando diferentes grados de susceptibilidad y de respuesta entre individuos y poblaciones a los efectos genotóxicos y carcinogénicos de agentes químicos como los plaguicidas. Las variaciones entre los individuos en el metabolismo de los carcinógenos se consideran como un factor determinante de susceptibilidad al cáncer.

El avance en las técnicas moleculares (PCR y RFLP) ha permitido identificar polimorfismo genético para varias enzimas metabólicas. La relación del polimorfismo genético y carcinogenicidad ha sido extensamente estudiada para las enzimas de la fase I, en los genes de citocromo P₄₅₀ 1A1 (CYP1A1), del citocromo P₄₅₀ 2D6 (CYP2D6) y del citocromo P₄₅₀ 2E1 (CYP2E1), los cuales transforman químicos inactivos a formas genotóxicas y para la paraoxonasa (PONA y B) involucradas en reacciones de detoxificación, para las enzimas de la fase II en los genes de la glutatión-S-transferasa (GSTM1) y de la N-acetyl transferasa2 (NAT2) las cuales detoxifican especies reactivas. Diferencias individuales en el metabolismo de una variedad de químicos han sido identificados y realizan un papel muy esencial en el desarrollo de problemas de la salud como el cáncer. Variaciones metabólicas fenotípicas y genotípicas han sido informadas en diferentes grupos étnicos y en poblaciones geográficas (Butler et al, 1992, Bell et al, 1993 y Lin et al, 1993). Genotipos responsables de las diferencias interindividuales en la habilidad para activar o detoxificar agentes genotóxicos son reconocidos como biomarcadores de susceptibilidad. Variaciones genéticas en el metabolismo de los plaguicidas se han implicado como modificadoras de los efectos genotóxicos, como el inicio en el proceso de la carcinogénesis, dando origen a diferencias en la susceptibilidad a efectos genotóxicos y carcinogénicos.

Diferencias individuales en metabolismo de los compuestos (fenotipo metabólico) desempeñan un papel muy importante en la susceptibilidad de los efectos genotóxicos de los plaguicidas (desarrollo del cáncer). Genes que codifican enzimas metabolizantes de carcinógenos han sido identificados y clonados y se tiene conocimiento de variantes alélicas o defectos genéticos que dan lugar a diferentes variaciones. Se han identificado genotipos individuales para una variedad de polimorfismos metabólicos. Todo este avanzado conocimiento ha

abierto nuevas posibilidades para enfocar los estudios sobre efectos genotóxicos de los plaguicidas, teniendo en cuenta las diferentes susceptibilidades (inducida o heredada) entre individuos o poblaciones. Muchos de los genes polimórficos del metabolismo de carcinógenos muestran diferencias étnicas en la estructura génica y distribución alélica, lo cual ha sido un obstáculo para la extrapolación de resultados entre diferentes grupos étnicos. Dado el número y variabilidad de las enzimas en el metabolismo de carcinógenos ahora identificados y a la complejidad de exposición química, la evaluación de una sola enzima polimórfica o genotipo puede no ser suficiente. Mediante técnicas moleculares los individuos objeto pueden ser genotipados por el polimorfismo de algunos genes relevantes en el metabolismo de los plaguicidas (Kadlubar et al, 1992 y Idle and Daly, 1993).

El sistema del citocromo P₄₅₀ (CYP) representa la primera línea de defensa contra los químicos lipofílicos por su papel en la incorporación de un átomo de oxígeno molecular en un compuesto (sustrato). Infortunadamente algunos compuestos son activados a formas genotóxicas. Luego las enzimas del citocromo P₄₅₀ CYP pueden bien activar o detoxificar y realiza un importante papel en la carcinogénesis química. Variaciones en estas enzimas pueden tener una fuerte influencia sobre el riesgo de efectos genotóxicos por exposición a químicos, entre ellos los plaguicidas organofosforados porque algunos compuestos pueden ser biotransformados por el CYP a compuestos reactivos que puedan interactuar con el DNA. Hasta el presente han sido caracterizados más de 35 citocromos P₄₅₀ en humanos. CYP1A1 y CYP2D6 han sido las enzimas biotransformadoras más estudiadas, la exposición polimórfica de ambas enzimas ha sido asociada con susceptibilidad al cáncer (Idle, 1991; Nebert, 1991 y Harris, 1991). De acuerdo con la rata metabólica de los individuos CYP2D6 han sido clasificados como metabolizadores lentos (PMs) y metabolizadores extrarrápidos (EMs) de debrisoquina por ser éste el sustrato del CYP2D6. El fenotipo EM es asociado con un incremento riesgo de varios tipos de cáncer, otros indican que no existe tal asociación con el polimorfismo CYP2D6A, CYP2D6B, CYP2D6D.

PARAOXONASA

Los insecticidas organofosforados y carbamatos son activados por el sistema citocromo P₄₅₀ a metabolitos tóxicos chlorpyrifos-oxón y paraoxón, metabolito del insecticida parathion (Playfer et al, 1976) los cuales son hidrolizados e inactivados por la enzima paraoxonasa (PON) (La Du, 1988 y Omenn, 1987). En humanos se ha identificado polimorfismo genético (debido a su mutación puntual), dependiente del sustrato y los individuos, pueden tener diferencias en la actividad en la isoenzima A y B con paraoxón, parece ser debido a que la forma B es más ac-

tiva (siete veces más) comparado con la A. Sin embargo, ciertos sustratos de la paraoxonasa como el metabolito chlorpyrifos-oxón de los plaguicidas parece ser no discriminatorio entre las dos isoenzimas, mostrando igual actividad con cada una (Furlong et al, 1988, 1989). Es probable que individuos homocigóticos para la forma B de la enzima sean protegidos de los efectos tóxicos de los compuestos organofosforados, por lo cual dos formas paraoxonasas muestran un metabolismo discriminatorio. La baja o alta actividad (fenotipo A y B respectivamente) de la PON depende no sólo de su genotipo sino también de los niveles de las enzimas. El registro de los estados de la paraoxonasa en estudios de monitoreo genético sirven como un biomarcador de susceptibilidad, a insecticidas organofosforados y carbamatos específicos cuyos compuestos o metabolitos activos sean hidrolizados por esta enzima. La paraoxonasa provee protección contra la inhibición de la colinesterasa por el paraoxón y el chlorpyrifos-oxón. Se ha aislado y caracterizado en humanos la paraoxonasa (Hassett et al, 1991).

ENZIMA GLUTATIÓN-S-TRANSFERASA (GST)

Las enzimas glutathion-s-transferasa (GST) han sido las más estudiadas y pertenecen a una familia de enzimas de detoxificación, que sirven como defensa contra los químicos reactivos intermedios involucrados en el metabolismo de una gran variedad de compuestos eletrofilicos de origen exógeno y endógeno. Las GST son reconocidas como enzimas de detoxificación por su habilidad para catalizar la conjugación de una gran variedad de compuestos hidrofóbicos y electrofilicos con glutathiones. Su principal función es la detoxificación de compuestos electrofilicos. Los sustratos para la GST en su mayoría son xenobióticos de origen ambiental, muchos de ellos mutágenos y carcinógenos como también compuestos terapéuticos. Algunos de los sustratos endógenos GST incrementan la solubilidad acuosa de los compuestos (Boylard y Chasseaud, 1969), pero las GSTs detoxifican hidrocarburos policíclicos aromáticos presentes en la dieta y el humo de cigarrillo. También tienen un importante papel en **seavenging** de radicales libres, además protege a la célula de efectos deletéreos del estrés oxidativo (Sies y Kettener, 1988). La GST está involucrada en un metabolismo de rango amplio de compuestos de origen endógeno y exógeno. Deficiencia de GST incrementa la susceptibilidad a carcinógenos ambientales y una elevada expresión ha sido implicada en la resistencia a drogas terapéuticas.

Las GSTs también pueden ser involucradas en los procesos de activación de algunos carcinógenos como haloalcanos y haloalquenos (Coles y Kettener, 1990; Hallier et al, 1993). Se conoce que las enzimas GST están involucradas en la detoxificación de plaguicidas (Hodgson et al, 1991). Deficiencia de GST puede incrementar la susceptibilidad de individuos a carcinógenos (Board,

1981 y Seide Grad et al., 1986). Se han identificado en humanos algunas isoenzimas llamadas clase alpha, mu, phi y theta. En humanos han sido caracterizados dos genes polimórficos GSTM1 y GSTT1. En la clase mu hay una isoenzima específica, la GSTM1, la cual está ausente en el 40-45% de los caucásicos. Luego se dice que ellos tienen un fenotipo nulo para la GSTM1 y se sugiere que tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Riesgo de cáncer de colon y estómago es mayor en individuos sin GSTM1 activa (Strange, 1991).

La susceptibilidad genética ha sido más estudiada con relación al polimorfismo genético de la GSTM1 (heredada en forma autosómica como dominante) responsable de la detoxificación de algunos carcinógenos como los hidrocarburos policíclicos aromáticos en el humo de cigarrillo. Entre el 40-60% de la población expresa GSTM1. El polimorfismo genético expresado por la GSTM1 es un factor determinante en la susceptibilidad individual a agentes genotóxicos. Se sugiere que esta isoenzima pueda servir como marcador genético de susceptibilidad para ciertas formas de cáncer. Recientemente el gen de glutathion-s-transferasa-T1 (GSTT1) ha sido identificado en humanos (Meyer et al, 1991). Este gen produce una enzima que cataliza la detoxificación de monophalometa-nos epóxidos. Polimorfismo de GSTT1 ha sido informado en diferentes etnias. El polimorfismo genético en ambos genes (GSTM1 y GSTT1) es modificador del cáncer de vejiga entre egipcios (Abdel Rahman, 1997). Individuos homocigóticos para los alelos GSTT1-nulo tendrán un mayor riesgo de cáncer.

ENZIMA N-ACETILTRANSFERASA

Las isoenzimas N-acetiltransferasa (NAT) son codificadas en dos loci (Blum et al, 1990). Un loci codifica la enzima NAT monomórfica (NATm) la cual no varía entre los humanos y es ampliamente expresada en todos los tejidos. El otro loci codifica la NAT polimórfica y láminas (NATp) presentan diferencias de distribución entre tejidos y este locus se expresa en hígado y probablemente en epitelio intestinal. Es responsable de las diferencias entre los individuos para acetilar ciertas arylaminas e hidrazinas. Diferencias en el metabolismo acetilador de estos compuestos fenotípicamente se habla de acetiladores lentos (recesivo) y rápidos (dominante). El fenotipo acetilador ha sido asociado con diferencias en la susceptibilidad a enfermedades. La asociación entre fenotipo acetilador y carcinogénesis química ha sido extensivamente investigada. La N-acetilación representa un mecanismo importante de detoxificación en la vejiga para compuestos tales como benzidina y 2-naphthylamina a los cuales ciertos trabajadores están expuestos ocupacionalmente. Los acetiladores lentos se encuentran en un incrementado riesgo de cáncer de vejiga, inducido por benzidine (Cartwright et al, 1982) y el fenotipo "acetiladores" rápidos

están en mayor riesgo de diferentes cánceres al de vejiga, por la habilidad para activar procarcinógenos (Ladero et al, 1991). Las N-acetiltransferasa pueden competir por la detoxificación de las aminas aromáticas presentes en los plaguicidas.

La herencia de ciertas enzimas polimórficas que participan en las reacciones de la fase I y fase II del metabolismo de tóxicos ambientales (Caporaso et al, 1992), pueden explicar las variaciones de respuesta a los agentes genotóxicos como los plaguicidas. Quienes hayan heredado un juego desfavorable de genes polimórficos, como CYP2D6, CYP2E1 para la activación y GSTM1, GSTT1 para detoxificación, presentarán una respuesta anormal a los químicos ambientales (Lennard et al, 1983; Guengerich et al, 1991; Daly et al, 1993). Además estas personas han sido asociadas con el desarrollo de una variedad de cánceres (Bartsch y Hietanen, 1996). Estudios epidemiológicos han demostrado que algunas familias muestran predisposición hereditaria al cáncer (Tokuhata y Lilienfeld, 1963), predisposición que puede ser causada por variaciones individuales en la habilidad para metabolizar compuestos químicos. No todas las personas expuestas a plaguicidas desarrollan problemas de salud por significantes variaciones entre las personas y por significantes variaciones étnicas. Luego es bien importante el papel de la interacción genética y ambiental.

REPARACIÓN DE DAÑOS DEL DNA

Los plaguicidas una vez biotransformados pueden interactuar y alterar el material genético (DNA) causando lesiones primarias como aductos al DNA. Estas lesiones pueden ser reparadas (removidas) por un complejo enzimático que cuida el genoma de las consecuencias de estas lesiones en problemas de salud. Como ejemplo, la exposición al cigarrillo puede inducir problemas de infidelidad en la reparación de daños en el DNA, lo cual puede constituir uno de los mecanismos para la inducción de serios problemas de salud (Au, 1991). Algún tipo de estas lesiones en el DNA por su gravedad pueden llevar a la célula a su muerte programada o apoptosis, mientras que algunas lesiones la célula las puede reparar correctamente, otras lesiones repararlas mal o no repararlas. Una reparación incorrecta o la no reparación de los daños de lesiones primarias pueden permitir mutaciones. Las mutaciones pueden ser expresadas en células somáticas y en células germinales. Las mutaciones en el DNA son eventos irreversibles que cambian el genotipo, el resultado de un genotipo alterado es un fenotipo cambiado. Mutaciones en loci involucrados en la reparación del DNA pueden ser responsables de un fenotipo mutador y en consecuencia de una mayor susceptibilidad a los mutágenos químicos (Haynes and Kunz, 1981). Loeb (1991) propuso que "un paso inicial en la progresión de tumor es la inducción de un fenotipo mutador", y que la

rata espontánea de mutaciones no induce el número suficiente requerido para muchos tipos de cánceres, pero la inducción de un "fenotipo mutador" puede incrementar la rata de mutación. Luego el fenotipo mutador es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer. La ineficiencia en la reparación de daños en el DNA contribuye a la inducción de un fenotipo mutador.

En los procesos de reparación se han identificado más de 50 genes y defectos, cualquiera de estos genes puede llevar a la célula a una ineficiente reparación y en consecuencia a una acumulación de daños genéticos causados por agentes ambientales que pueden ser expresados luego en mutaciones. La infidelidad en los procesos de reparación del DNA puede ser un mecanismo crucial en la generación de alteraciones genéticas múltiples, específicas para el proceso de carcinogénesis. La herencia de genes que codifican enzimas defectuosas para reparación, causan errores durante los procesos de reparación y predispondría a los individuos a desarrollar cáncer. Este fenómeno ha sido bien establecido en pacientes quienes tienen deficiencias en la reparación de daños en el DNA y están predispuestos a desarrollar cáncer (ejemplos: pacientes con xeroderma pigmentosum y síndrome de bloom) (los pacientes con xeroderma pigmentoso son más sensibles a la luz UV) a dosis que no causan problemas a la población en general. Las células tienen diferencias en la eficiencia para reparar daños en los diferentes genes (Hanawalt, 1991). Personas con deficiencias heredadas en los procesos de reparación de DNA son muchos más sensibles para expresar aberraciones cromosómicas y están en mayor predisposición para desarrollar cáncer por exposición a agentes genotóxicos.

Las deficiencias de reparación, causadas por el bloqueo de los procesos de reparación sobre el DNA (aductos) o por mutaciones de genes que codifican enzimas de reparación, pueden ser detectadas por la prueba de Challenger, la cual es más sensitiva que la prueba de AC estándar que permite registrar rearreglo cromosómico, es como indicador de problemas de reparación del DNA (traslocaciones cromosómicas). En conclusión, personas con una limitada capacidad para reparar daños en el DNA pueden registrar una incrementada frecuencia de efectos genotóxicos por la exposición a plaguicidas. Las radiaciones UV han sido consideradas como uno de los agentes inductores de daño genético (Engel et al, 1988). De Cleaver (1968) fue el primero en reportar defectos en la reparación enzimática de daños inducidos en el DNA por la luz UV, en pacientes con xeroderma pigmentosum (XP). Estudios posteriores indican que la mayoría de personas con cáncer tienen deficiencias en la reparación de daños en el DNA (Lehmann et al, 1989). Deficiencias en la reparación pueden ser documentadas citogenéticamente por el incremento de aberraciones cromosómicas en células de pacientes, cuando sus células son expuestas a agentes genotóxicos como la luz UV en cultivo (Natarajan and Meyers, 1979;

Bondy et al, 1993; Knight et al, 1993). Además muchos síndromes de predisposición al cáncer son debidos a deficiencias en la reparación del DNA.

Au (1992) basado en los conocimientos antes mencionados, desarrolló la prueba de challenger para evaluar infidelidad o deficiencia en el proceso de reparación del DNA, empleando una prueba citogenética para identificar problemas de reparación del DNA basado en la hipótesis de que agentes físicos y químicos pueden reaccionar con el DNA y proteínas (ejemplo: enzimas de reparación) y que pueden aún en bajas dosis interferir con los procesos de reparación del DNA.

La prueba consiste en tomar células de personas expuestas y no expuestas e irradiar con luz UV para inducir daño y de esta forma retar a las células a reparar los daños inducidos por la radiación. Por errores en la reparación, piezas de DNA pueden unirse a piezas de DNA que no les corresponden y rearrreglos cromosómicos pueden ser detectados como traslocaciones cromosómicas. Aberraciones, como cromosomas dicéntricos, se forman luego de la irradiación y antes de la replicación del DNA (Natarajan et al, 1992). El doctor Au asume que las aberraciones cromosómicas observadas inducidas por la radiación son indicativas de infidelidad en la reparación del DNA. Luego, con la prueba challenger se espera que las células de personas expuestas a químicos presenten un mayor número de rearrreglos cromosómicos que las células de personas del grupo control (no expuestos). Si esto ocurre en estudios con personas expuestas a plaguicidas se podría concluir que la exposición a éstos puede inducir errores de reparación del DNA y que la infidelidad en los procesos de reparación pueden contribuir al desarrollo de problemas de salud como el cáncer.

Luego las diferencias individuales hereditarias en el metabolismo (activación-detoxificación) de compuestos xenobióticos como los plaguicidas, para identificar individuos susceptibles y no susceptibles, se debe incluir en los estudios de monitoreo genético en poblaciones expuestas a plaguicidas. Los biomarcadores de exposición y de efecto de susceptibilidad deben ser tenidos en cuenta, los cuales son indicadores de la habilidad de un organismo para responder a la exposición de un agente xenobiótico y permiten identificar polimorfismo genético entre individuos, expresado fenotípicamente en diferencias en el metabolismo y reparación de daños del DNA, lo cual influye en el desarrollo del cáncer y otras enfermedades. Los biomarcadores de susceptibilidad son de gran relevancia en la identificación a tiempo de poblaciones e individuos en riesgo para establecer una relación exposición-respuesta y en la capacidad de reparación de daños en el DNA inducidos por los plaguicidas, pueden explicar por qué personas expuestas en iguales condiciones a los plaguicidas no son igualmente susceptibles para desarrollar problemas de salud. (Schulte y Perera, 1997). Y se podría hablar de personas susceptibles y menos susceptibles a los riesgos

de salud (cáncer) por la exposición a plaguicidas. Luego es importante conocer los factores que determinan diferencias en la predisposición a la genotoxicidad en las personas expuestas a plaguicidas y poder identificar individuos o poblaciones más o menos susceptibles.

Por lo tanto es un error extrapolar resultados por exposición ocupacional a plaguicidas de un grupo de personas expuestas a otro igualmente expuesto, de diferentes grupos étnicos. Se deben hacer estudios en diferentes poblaciones expuestas a plaguicidas y en diferentes condiciones de exposición, para tener un mejor conocimiento sobre los efectos genotóxicos por exposición a los plaguicidas.

SUSCEPTIBILIDAD Y EFECTOS GENOTÓXICOS DE LOS PLAGUICIDAS

El avance de las técnicas moleculares (PCR, RFLPs) han permitido identificar formas polimórficas y variación en la distribución y en la expresión de genes de enzimas de las fases I y II del metabolismo y relacionarlos con una susceptibilidad variable a químicos, como indicador de predisposición y riesgo de salud. Los pocos estudios epidemiológicos moleculares para evaluar los efectos genotóxicos de los plaguicidas asociados con susceptibilidad, se han centrado en la identificación de mutaciones en los genes de enzimas del citocromo P₄₅₀ (CYP1A1, CYP2D6 y CYP2E1) involucrados en la activación, en los genes de la glutatión-S-transferasa mu y theta (GSTM1, GSTT1), la N-acetil transferasa (NAT acetiladores rápidos y lentos) y en la paraoxonasa (PONA y B) involucrados principalmente en reacciones de detoxificación.

Scarpato et al. (1996) estudiaron la influencia de los genotipos GSTM1, GSTT1 y NAT2 sobre la frecuencia de AC, ICH y MN en floricultores expuestos a diferentes tipos de plaguicidas. Los daños genotóxicos no fueron significativamente diferentes en las personas expuestas con respecto al nivel de plaguicidas empleados. Los genotipos GSTM1, GSTT1, y NAT2 no influenciaron la frecuencia de daños genotóxicos entre el grupo de floricultores y el grupo control. Personas con genotipo GSTM1 nulo quienes fumaban registraron una mayor frecuencia de aberraciones cromosómicas que los fumadores GSTM1 positivo. El polimorfismo NAT2 no pudo ser relacionado con una espontánea diferencia inducida en los registros genotóxicos estudiados. Más tarde Scarpato et al. (1997) incrementaron el número de trabajadores en su estudio de 23 a 30 sujetos y los fumadores GSTM1 nulos presentaron un significativo incremento de aberraciones tipo cromatídico. Los efectos fueron más pronunciados en las personas con genotipo GSTM1 y GSTT1 nulos, lo cual sugiere una posible interacción.

El más completo y cuidadoso estudio de monitoreo genético de una población expuesta a plaguicidas ha sido realizado en la Universidad de Texas (Au, in press). El estudio evaluó la influencia del genotipo para varios genes

metabolizantes polimórficos, entre población expuesta (20) a plaguicidas y la población control (20) sobre la frecuencia de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica. El estudio registró una mayor frecuencia de aberraciones cromosómicas y deficiencia en la reparación del DNA. Análisis genotípico indicó que los agricultores con una desfavorable combinación de genes del metabolismo (CYP2E1, GSTM1, GSTT1, y PON) registraron mayores efectos biológicos que los agricultores con un grupo favorable de genes y que los controles. En el grupo expuesto a plaguicidas con relación al control evaluó en la totalidad de personas del grupo expuesto y no expuesto la influencia del polimorfismo de la enzima GSTM1 y la GSTT1, CYP2E1 y PON sobre la frecuencia de AC. Con base en la estratificación genotípica un significativo incremento de AC se registró en individuos expuestos con delección homocigótica del gen GSTT1 comparado con los que tenían el gen intacto. Individuos sin GSTM1 y GSTT1 presentaron un mayor incremento de la frecuencia de AC que los individuos positivos para GSTM1 y GSTT1. Diferencias no significantes en la frecuencia de AC se encontraron en relación con CYP2E1 y PON. Ellos hallaron que la población expuesta tenía un gran número de individuos que poseían una combinación de genes favorables. 50% presentaron intactos los alelos GSTM1/ GSTT1 comparado con el 20% de la población control. 90% de los individuos expuestos tenían el alelo normal CYP2E1 comparado al 75% en el control. 45% de expuestos tenían el alelo PON B (efecto protector) comparado con 31% del control. Una distribución irregular de los genotipos en la población pudo explicar por qué los trabajadores expuestos tuvieron más baja frecuencia de AC que el control.

Como ya se dijo antes, estudios epidemiológicos han demostrado que algunas familias y grupos étnicos están en mayor riesgo de salud por exposición a químicos. Lo cual sugiere una predisposición hereditaria que puede ser causada por variaciones interindividuales en la habilidad para metabolizar procarcinógenos y/o para reparar daños en el DNA. En conclusión dependiendo del juego de genes heredados por los individuos se determina una mayor activación y/o menor detoxificación y eliminación de mutágenos ambientales asociados con los efectos biológicos de los plaguicidas. Individuos que han heredado un juego favorable de ciertos genes metabolizantes polimórficos pueden estar protegidos contra los efectos genotóxicos de los plaguicidas y en consecuencia a la iniciación de cáncer. La identificación de polimorfismo genético en múltiples genes de las enzimas metabolizantes en los estudios de monitoreo genético, permitirá un mejor entendimiento y explicar los resultados contradictorios sobre la genotoxicidad de los plaguicidas y, además, aclarar en forma más acertada los riesgos de salud por exposición a plaguicidas en individuos, en lugar de predecir riesgos para la población como un todo.

FUTURAS DIRECCIONES EN EL MONITOREO DE POBLACIONES EXPUESTAS A PLAGUICIDAS

Variaciones entre los individuos en el metabolismo de carcinógenos y reparación del DNA son influenciados por una compleja interacción entre factores adquiridos y heredados. Estudios sobre los efectos genotóxicos de los plaguicidas hasta el presente, dejan muchos vacíos por fallas en los diseños experimentales, falta de control de factores que confunden los resultados y por no tenerse en cuenta factores genéticos que determinan diferencia en la susceptibilidad individual. Los principales problemas que se presentan en los estudios que evalúan los efectos genotóxicos por exposición a plaguicidas, son el pequeño tamaño de la población objeto de estudio, lo que dificulta un correcto apareamiento que controle factores que puedan confundir los resultados como edad, sexo, estilo de vida... El número de células analizadas por persona y la falta de cálculos estadísticos preliminares fueron descritos por Whorton et al. (1979) para estimar el tamaño correcto de la muestra y el número correcto de células que deben ser analizadas por persona y de la mínima diferencia entre el grupo expuesto y el control que debe ser detectado en el estudio. La detección de un pequeño incremento de AC sobre el control requiere de más sujetos o de más células por sujeto, se debe incrementar el número de sujetos y el número de células. La sensibilidad de la prueba puede ser mejorada incrementando el número de sujetos, además con un mayor número de individuos se pueden controlar mejor los factores que confunden los resultados, con el objeto de detectar diferencias en la frecuencia de daños genotóxicos entre el grupo de expuestos y el de control, si tal diferencia existe. Es bien importante comparar la diferencia del grupo y estimar el tamaño de la muestra necesaria si la detección de un pequeño incremento requiere de más sujetos y más células.

Recientemente se ha podido concluir gracias a las técnicas moleculares, que las variaciones individuales en el metabolismo de agentes genotóxicos y en la eficiencia de reparación de daños en el DNA realizan un papel determinante en las diferentes respuestas a los efectos genotóxicos de los químicos. La herencia de cierto juego de genes como por ejemplo GSTM1 y GSTT1 afecta la inducción de efectos biológicos para fumadores de cigarrillo e igualmente los efectos de muchos agentes genotóxicos (Norpa, 1997). El genotipo de los genes GSTM1 y GSTT1 involucrados en procesos de detoxificación puede ser una buena opción porque los genes mutados son mantenidos en una frecuencia alta en la población (50 y 30% respectivamente) y por esta razón se deben realizar estudios con poblaciones con un buen número de individuos. Es difícil extrapolar hallazgos negativos en trabajadores para producir similares resultados negativos en otras poblaciones igualmente expuestas y no se han dado explicaciones satisfactorias a los resultados contradictorios.

Es prioritario evaluar los efectos genotóxicos de los plaguicidas en diferentes grupos de poblaciones expuestas (productores, aplicadores, agricultores). Se debe dar preferencia a los formuladores o fabricantes, quienes representan el grupo de mayor riesgo cuidando o poniendo mayor atención a los diseños metodológicos como tamaño de la muestra, control de factores que confunden los resultados, medidas o estimación de exposición, selección de población expuesta y control, tiempo de toma de las muestras.

Futuros estudios para evaluar los efectos genotóxicos por exposición a bajas dosis de plaguicidas además de las pruebas citogenéticas estándar (AC, ICH y MN) deben incluir la prueba de hibridación fluorescente in situ ("*tandem probe FISH labeling*"), la cual mediante el empleo de sondas de DNA específicas de centrómeros y/o telómeros ha incrementado la resolución para identificar y cuantificar cambios en humanos y en otros mamíferos, es más sensible (Pin Kely Straume, 1986; Eastmond y Pinkel, 1990). Permite detectar quiebres cromosómicos e intercambios en metafases y en interfases de poblaciones expuestas a bajas concentraciones de plaguicidas. Rupa (1995) reportó una significativa frecuencia mayor de quiebre e hiperdiploidias en células de personas expuestas a plaguicidas comparados con el control. Además la identificación de polimorfismo genético para identificar variaciones individuales que permitan relacionar los efectos genotóxicos con un polimorfismo genético específico entre individuos y establecer información más precisa para la predicción de riesgos de salud (ejemplo, cáncer), por exposiciones a los plaguicidas y en consecuencia poder establecer un control de exposición y presenta-

ción de los riesgos individuales al cáncer y la prueba de challenger, para evaluar la eficiencia de reparación de daños en el DNA. Según Au (1998) "todas estas nuevas metodologías incluidas en los estudios serán muy útiles en reducir discrepancias en los resultados sobre efectos genotóxicos de los plaguicidas y permiten evaluar en forma más consistente los riesgos de salud".

Objetivo más específico de los estudios de monitoreo genético en poblaciones expuestas a plaguicidas, es poder identificar individuos que se encuentren en un mayor riesgo de desarrollar problemas de salud.

CONCLUSIONES

La inclusión de factores de susceptibilidad en los estudios de monitoreo genético en poblaciones expuestas a plaguicidas, sería de gran utilidad en los problemas de salud ocupacional y en las medidas de regulación del uso de plaguicidas.

El empleo del polimorfismo genético como biomarcador de susceptibilidad en los estudios de monitoreo genético en poblaciones expuestas a plaguicidas, es clave para obtener una más confiable información sobre los efectos genotóxicos de los plaguicidas.

Se deben incluir biomarcadores de exposición, efecto y susceptibilidad (genotipos) para evaluar el riesgo de poblaciones expuestas a plaguicidas y poder tomar medidas de prevención entre personas y poblaciones más susceptibles a los efectos genotóxicos de los plaguicidas.

Los estudios de monitoreo genético en poblaciones expuestas a plaguicidas deben ser cuidadosamente seleccionados y diseñados

BIBLIOGRAFÍA

- ABDEL-RAHMAN, S.Z.; EL-ZEIN, R.A.; ANWAR, W.A. and AU, W.W. A multiplex PCR procedure for genetic polymorphism of the GSTM1 and GSTT1 genes in human. En: *Cancer Lett.* Vol. 107 (1996); 229-233.
- AU, W.W.; WALKER, D.M.; WARD, J.B.; WHORTHON, E.; LEGATOR, M.S. and SINGH, V. Factors contributing to chromosome damage in lymphocytes of cigarette smokers. En: *Mutation Res.* Vol. 260 (1991); 137-144.
- AU, W.W. Monitoring human populations for effects of radiation and chemical exposures using cytogenetic techniques. *Occup. Med.* 6 (1991); 597- 611.
- AU, W.W.; HEO, M.Y. Chiewchanwit Cytogenetic determination of infidelity of DNA repair from exposure to nickel. Submitted to *Mutat. Res.* (1992).
- AU, W.W.; CAJAS, N.; SALAMA, S. Factors contributing Discrepancies in population monitoring studies. En: *Mutation Research.* (1998); in press.
- BARTSCH, H.; HIETANEN, E. The role of individual susceptibility in cancer burden related to environmental exposure. En: *Environ Health Perspect.* Vol. 104, Supl. 3 (1996); 569-578.
- BELL, D.A.; TAYLOR, J.A.; PAULSON, D.F.; ROBERTSON, C.N.; MOHLER, J.N. and LUCIER, G.W. Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GSTM) that increases susceptibility to bladder cancer. *J Nat Cancer Inst* (1993) 85: 1159-1164.
- BELL, D.A.; TAYLOR, J.A.; BUTLER, M.A.; STEPHENS, E.; WIEST, J.; BRUBAKER, L.H.; KADLUBAR, F.F. and LUCIER, G.W. Genotype/phenotype discordance for human arylamine N-acetyltransferase (NAT2) reveals a new slow-acetylator allele common in African-Americans. En: *Carcinogenesis.* Vol 14 (1993); 1689-1692.
- BOARD, P.G.; COGGAN, M.; JOHNSTON, P.; ROSS, V. and SUSUKI, T.G.W. Genetic heterogeneity of the human glutathione transferase: A complex of gene families. En: *Pharmacol Ther.* Vol. 48 (1990); 357-369.
- BOLOGNESI, C.; PARRINI, M.; REGGIARDO, G.; MERLO, F.; and BONASSI, S. Biomonitoring of workers exposed to pesticides. *Int. Arch. Occup. En: Environ. Health.* Vol. 65 (1993); 185-187.
- BLUM, M.; GRANT, D.M.; MCBRIDE, W.; HEIM, M and MEYER, U.A. Human Arylamine N-acetyltransferase genes: isolation, chromosomal localization, and functional expression. En: *DNA Cell Biol.* Vol 9 (1990); 192-203.
- BROWN, L.M.; BLAIR, A.; GIBSON, R.; EVERETT, G.D.; CANTOR, K.P.; SCHUMAN, L.M.; BURMEISTER, L.F.; CAN, Lier S. F and DICK, F. Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. En: *Cancer Res.* Vol. 50 (1990); 6585 - 6591.
- BUTLER, M.A.; LANG, N.P.; YOUNG, J.F.; CAPORASO, N.E.; VINEIS, P.; HAYES, R.B.; TEITEL, C.H.; MASSENGILL, J.P.; LAWSEN, M.F. and KADLUBAR, F.F. Determination of CYP1A2 and NAT2 phenotypes in human populations by analysis of caffeine urinary metabolites. En: *Pharmacogenet.* Vol. 2 (1992), 116-127.
- CARBONELL, E.; XAMENA, N.; CREUS, A. and MARCOS, R. Cytogenetic biomonitoring in a Spanish group of agricultural workers exposed to pesticides. En: *Mutagenesis.* Vol. 8 (1993); p. 511-517.
- CAPAROSO, N.E. The genetics of lung cancer. En: Ponder B.A.J., WARING M.J. (eds) *The genetics of cancer.* Klumer Academic Publishers. (1995), 21-43.
- CARTWRIGHT, R.A.; GLASHAM, R.W.; ROGERS, H.J.; AHMED, R.A.; HALL, D.B.; HIGGINS, E. and KAHN, M.A. The role of N-acetyltransferase phenotypes in bladder carcinogenesis: a phamaco-genetic epidemiological approach to bladder cancer. En: *Lancet.* (1982); 842-846.
- COHEN, H.J. Biology of aging as related to cancer. En: *Cancer.* Vol. 74 (1994); 2092-2100.
- COLES, B. and KETTERER, B. The role of glutathione and glutathione transferases in chemical carcinogenesis. En: *Crit Rev Biochem Mol Biol.* Vol. 25 (1990); p. 47.
- DALY, A.K.; CHOLERTON, A.; WENDY, G. and IDLE, J.R. Metabolic polymorphism. En: *Pharmacol.* Vol. 57 (1993); 129-160.
- DE CASSIA, Stocco R.; BEVCK, W.; GAETA, R. and RABELLOGAY, N. Cytogenetic study of workers exposed to methylparathion. En: *Mutat. Res.* Vol. 103 (1982); 71-76.
- DE FERRARI, M.; ARTUSO, S.; BONASSI, S.; BONATTI, Z.; CAVALIERI, D.; PESCATORES, E.; MARCHINI, V.; PISANO and ABBONDANDOLO. Cytogenetic biomonitoring of an Italian population exposed to pesticides: chromosome aberration and sister-chromatid exchange analysis in peripheral blood lymphocytes. En: *Mutat. Res.* Vol. 290 (1991); 105-113.
- EASTMOND, D.A. and PINKEL, D. Detection of aneuploidy and aneuploidy-inducing agents in human lymphocytes using FISC with chromosome-specific DNA probes. En: *Mutation Res.* Vol. 234 (1990); 303-318.

- ENGEL, A.; JOHNSON, M.L. and HAYNES, S.G. Health effects of sunlight exposure in the United States. En: Arch. Dermatol. Vol. 124 (1988); 72-79.
- GUENGERICH, F.P.; KIM, D.H. and IWASAKI, M. Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. En: Chem Res Toxicol. Vol. 4 (1991); 168-179.
- HALLIER, E.; LANNGHOT, T.; DANAPPEL, D.; LEUBECHR, M.; ACHROEDER, K.R.; GOERGENS, H.W.; MULLER, A. and BOLT, H.M. Polymorphism of glutathione conjugation of methyl bromide, ethylene oxide and dichloromethane in human blood: Influence on the induction of sister chromatid exchanges (SCE) in lymphocytes. En: Arch Toxicol. Vol. 67 (1993); 173-78.
- HAYES, W.J. Pesticides and Human Toxicity. Ann. N. Y. Acad. Sci. Vol. 160 (1969); 40-54.
- HEIGWAY, J.; THATCHER, N.; CERNY, T. and HASLETON, P.S. Genetic predisposition to human lung cancer. En: Cancer. Vol. 53 (1986); 453-457.
- HODGSON, E.; SILVER, I.S.; BUTLER, L.E.; LAWTON, M.P. and LEVI, P.E. METABOLISM. IN HAYES WJ, LAWS ER (EDS). "Handbook of Pesticides Toxicology". San Diego: Academic Press, Vol. 1(1991); 107-167.
- IDLE, JR. Is environmental carcinogenesis modulated by host polymorphism? En: Mutat Res. Vol. 247 (1991); 259-266.
- IDLE, J.R. and DALY, A.K. New opportunities in cancer risk evaluation using.
- PCR-based DNA analysis for CYP2D6. En: Environ Health Perspect. Vol. 101, Suppl. 53 (1993); 117-120.
- KADLUBAR, F.F.; BUTLER, M.A.; KADERLIK, K.R.; CHOU, H.C. and LANG, N.P. Polymorphisms for aromatic amine metabolism in humans: Relevance for human carcinogenesis. En: Environ Health Perspect. Vol. 98 (1992); 69-74.
- KNIGHT, R.D.; PARSHAD, R.; PRICE, F.M.; TARONE, R.E. and SANFORD, K.K. X-ray-induced chromatid damage in relation to DNA repair and cancer incidence in family members. En: Cancer. Vol. 54. (1993); 589-593.
- KOURAKIS, A.; MOURATIDOU, M.; KOKKINOS, G.; BARBOUTI, A.; KOTSIS, A.; MOURELATOS, D. and DOZI-VASSILIADES, J. Frequencies of chromosomal aberrations in pesticide sprayers working in plastic green houses. En: Mutat Res. Vol. 279 (1992); 145-148.
- LADERO, J.M.; GONZÁLEZ, J.F.; BENITEZ, J.; VARGAS, E.; FERNÁNDEZ, M.J.; BAKI, W. and DIAZ-RUBIO, M. Acetylator polymorphism in human colorectal carcinoma. En: Cancer. Vol. 51 (1990); 2098-2100.
- LA DU, B. N. Invited editorial: the human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. Am. J. Hum. Genet. (1988) 43: 227-229.
- LENNARD, M.S.; RAMSAY, L.E.; SILAS, J.H.; TUCKER, G.T. and WOODS, H.F. Protecting the poor metabolizer: Clinical consequences of genetic polymorphism of drug oxidation. En: Pharm Int. Vol. 6 (1983); 61- 65.
- LIN, H.J.; HAN, C.Y.; LIN, B.K. and HARDY, S. Slow acetylator mutations in the Human polymorphic N-acetyltransferase gene in 786 Asians, blacks, hispanics and whites: application to metabolic epidemiology. En: Am J Hum Gene. Vol. 52 (1993); 827-834 .
- LINNAINMAA, K. Sister chromatid exchanges among workers occupationally exposed to phenoxy acid herbicides 2,4-D and MCPA. En: Teratogen. Carcinogen. Mutagen. Vol. 3 (1983); 269-279.
- LOEB, L.A. Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. Perspectives in Cancer Research. En: Cancer Res. Vol. 51 (1991); 3075-3079.
- MEYER, D.J.; COLES, B.; PEMBLE, S.E.; GILMORE, K.S.; FRASER, G.M. and KETTERER, B. Theta, a new class of glutathione transferases purified from rat and man. En: Biochem J. Vol. 274 (1991); 409-414.
- NATARAJAN, A.T. and MEYERS, M. Chromosomal radiosensitivity of ataxia telangiectasia cells at different cell cycle stages. En: Hum Genet. Vol. 52 (1979); 127-132.
- NATARAJAN, A.T. Mechanisms for induction of mutagenesis and chromosome aberrations. En: This Monograph. (1992).
- NERBER, D.W. Role of genetics and drug metabolism in human cancer risk. En: Mutat Res. Vol. 247 (1991); 267-281.
- OMENN, G.S. Genetics and epidemiology: Medical interventions and public policy. En: Soc. Biol. 26^a ed. (1974); 117.
- OMENN, G.S. The role of genetic differences in human susceptibility to pesticides. In Toxicology of Pesticides: Experimental Clinical and Regulatory Perspectives, eds. L.G. Costa, C. L. Galli, and S.D. Heidelberg: Springer-Verlag. Murphy, (1987); 93-107.
- PASQUINI, R.; SCASSELLATI-SFORZOLINI, G.; ANGELI, G.; FATIGONI, C.; MONARCA, S.; BENEVENTI, L.; DIGIULIO, A.M. and BAULEO, F.A. Cytogenetic biomonitoring of pesticide-exposed farmers in central Italy. En: J Environ. Pathol Toxicol. Oncol. Vol. 15 (1996); 29-39.
- PLAYFER, J.R.; EZE, L.C.; BULLEN, M. F. and EVANS, D.A.P. Genetic polymorphism and interethnic variability of plasma paraoxonase activity. En: J. Med. Genet. Vol. 13 (1976); 337-342.

- PERERA, F.P. and SANTELLA, R. Carcinogenesis. En: Molecular Epidemiology, Principle and Practices (Schulte PA, Perera FP, eds). San Diego, CA: Academic Press, (1993); 277-300.
- RUPA, D.S; HASEGAWA, L. and EASTMOND, D.A. Detection of chromosomal breakage in the 1cen-1q12 region of interphase human lymphocytes using multicolor fluorescent. En: Cancer Res. Vol. 55 (1995); 640-645.
- SÁNCHEZ, J.; ROMERO, F. and CALDERÓN, C. Los plaguicidas: su impacto en el medio ambiente, la salud y el desarrollo. En: C. Calderón, F. Loaiza, L. Gómez (Eds.), Salud Ambiental y Desarrollo, Ecosolar Ltda., Bogotá, Colombia, (1995).
- SCARPATO, R.; MIGLIORE, L.; HIRVOVEN, A.; FALCK, G.; NORPPA, H. Cytogenetic monitoring of occupational exposure to pesticides: characterization of GSTM1, GSTT1, and NAT genotypes. En: Environ Mol Mutagen. Vol. 27 (1996); 263-269.
- SCARPATO, R.; HIRVONEN, A.; MIGLIORE, L.; FALCK, G. and NORPPA, H. Influence of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms on the frequency of chromosome aberrations in lymphocytes of smokers and pesticide-exposed greenhouse workers. En: Mutat Res. Vol. 389 (1997); 227-235.
- SCHACHTER, F.; COHEN, D. and KIRKWOOD, T. Prospects for the genetics of Human longevity. Hum Genet. Vol. 91 (1993); p. 519-526.
- SCHULTE, P.A. and PERERA, F.P. Transitional studies. In: Application of Biomarkers in Cancer Epidemiology (Toniolo P. Boffetta P. Shuker D. Rothman N. Hulka B, Pearce N, eds). IARC Sci Publ. En: Lyon: International Agency for Research on Cancer. No. 142 (1997); 19-29.
- STEENLAND, K.; CARRANO, A.; CLAPP, D.; RATCLIFFE, J.; ASHWORTH, L. and MEINHARDT, T. Cytogenetic studies of papaya workers exposed to ethylene dibromide. En: Mutat. Res. Vol. 170 (1985); 151-160.
- STEENLAND, K.; CARRANO, A.; RATCLIFFE, J.; CLAPP, D.; ASHWORTH, L. and MEINHARDT, T.A. Cytogenetic studies in humans after short-term exposure to Ethylene Dibromide. En: J. Occup. Med (1986) 27(10): 729-732.
- STRANGE, R.C.; MATHAROO, B.; FAULDER, G.C.; JONES, P.; COTTON, W.; ELDER, J.B. and DEAKIN, M. The human glutathione S-transferases: a case-control study of the incidence of the GST1 0 phenotype in patients with adenocarcinoma. En: Carcinogenesis. Vol. 12 (1991); 25-28.
- TOKUHATA, G.K. and LILENFELD, A.M. Familial agregation of lung cancer among hospital patients. En: Health Rep. Vol. 78 (1963); 277-283.
- WHORTON, E.B.; BEE, D.E. and KILLIAN, D.J. Variation in the proportion of abnormal cells and required sample sizes for human cytogenetic studies. En: Mutation Research. Vol. 64 (1979); 79-86.

Plaguicidas y ecosistema

Liliam Eugenia Gómez Álvarez

PRÓLOGO

Abordar un tema tan extenso y complejo exige un ejercicio de reflexión sincera a la luz de las experiencias vividas en varios años de vida profesional y en ámbitos de campo y de laboratorios. Pero ante todo es necesaria la visión de conjunto, que la gran mayoría de las veces les falta a quienes escuchamos hablar de controles con plaguicidas, integrados o biológicos; da la impresión de que en estos discursos, por buenos y completos que parezcan, existe la carencia de algo, o que simplemente son reduccionistas, ya que se tratan relaciones complejas en formas desintegradas: el medio ambiente y el hombre, o los factores bióticos y abióticos, como si todo no fuera parte intrínseca del conjunto naturaleza, en donde es imposible estar aislado. Por ello es necesario dar una nueva lectura enmarcada dentro de la historia de la creación natural o doctrina científica de la evolución, en la que Ernest Haeckel, “padre de la ecología” hizo una contextualización en 1884, así: “*La ecología o distribución geográfica de los organismos, o la ecología geográfica de los organismos, o la ciencia del conjunto de las relaciones con el mundo exterior ambiental, con las condiciones orgánicas e inorgánicas de la existencia, es eso que llamamos la economía de la naturaleza*, que no es otra cosa que las múltiples relaciones de todos los organismos vivientes en un solo y mismo lugar, su adaptación al mundo que lo circunda, su transformación por la lucha para vivir, sobre todo los fenómenos de parasitismo, depredación, migración, emigración.

Precisamente estos hechos “de economía de la naturaleza” que en la opinión superficial de la gente del mundo parecen una sabia disposición prevista por una creación dentro de un plan, mirados a la luz de la seriedad científica y humana, no son otra cosa que el resultado necesario de los efectos de la adaptación y evolución de la vida.

La falta de lecturas juiciosas en el mundo, el desconocimiento de los ecosistemas, el desarrollo de los sistemas

políticos y económicos por fuera del contexto universal y evolutivo de la naturaleza, hace reflexionar a René Dumont, el gran ecólogo e ingeniero agrónomo francés, y llegar a concluir “nosotros somos todavía muy ignorantes...”

Pues si bien el hombre no tiene una función definida, fuera de ser consumidor secundario y terciario en las cadenas tróficas de los ecosistemas, sí es este hombre el que ha concebido los sistemas de desarrollo político a través de la historia, ignorando las leyes que rigen los sistemas naturales; no son los problemas de los ecosistemas como tales, los únicos afectados también lo es su medio ambiente.

Los hombres en esta relación olvidan o ignoran que son ellos y sus sistemas de desarrollo económico y político, quienes tienen que plegarse a la naturaleza y que no es la naturaleza la que se doblega a la domesticación miope e inmediatista, de provecho económico del hoy, a costa del aniquilamiento del futuro, olvidándose o haciendo oídos sordos a aquello de que **el medio ambiente es propiedad colectiva y que como tal se debe respetar**; pues ese medio ambiente es parte de la naturaleza y esa naturaleza ha necesitado miles de siglos de procesos de evolución, adaptación y de interacciones, para que la existencia de la vida en la tierra se hiciera realidad; para que una flor se abriera y un pájaro colibrí pudiera fecundar con el polen traído en su pico el estigma de ella y su ovario maduro nos regalase un fruto.

Claude Julien, director de *Le Monde Diplomatique* en su artículo “El planeta dentro de un costal” al referirse a los gestores de los sistemas políticos y económicos dice: ***“Es el ladrón que sin esconderse enarbola con una arrogante ostentación el emblema de su firma, hecha con mano baja, sobre lo que pertenece no a un tal, ni a un cual en particular, sino a todos: la tierra, el agua, el silencio, la luz, matando así a largo plazo una parte de la humanidad; pero él, cuyos vestidos y vocabulario lo distinguen honorablemente de los vulgares malechores, puede gozar así de impunidad. Sólo de tiempo en tiempo la justicia lo señala con el dedo, cuando la imprudencia***

cometida es tan grande como cuando se desmorona contra un acantilado un petrolero gigante, o envenenan los ríos con sus productos tóxicos, o esterilizan campos extensos. Pero, por el contrario, con un mínimo de riesgos a pequeñas dosis puede envenenar el aire, la capa freática, el suelo, obstruir el ciclo, terminar las selvas marfileñas o la amazónica, ahogar la vida o tomar en secuestre a sus conciudadanos" todo debido al simplismo de los análisis reduccionistas de la mayoría de los gestores de sistemas económicos, debido a la ignorancia culpable de lo que son los problemas filosóficos de concepción del mundo, la dificultad para entender y asimilar la misma evolución, el proceso de adaptación y la genética que debe ser siempre enfocada en términos de población y no de individuo. La asimilación de la concepción científica de las teorías selectivas de la evolución, según Jacques Monod, *"ha suscitado hasta el momento mucha repugnancia e incompreensión"*. Porque aceptarlas sería derrumbar todo un sistema ideológico construido sin ella y con él derrumbarían los sistemas económicos que los sustentan, ya que aceptándola se está aceptando, según Ernest Meyer, *"que la evolución produce la diversidad y adaptación armoniosa del mundo orgánico como el resultado de la producción constante de variaciones y los efectos selectivos del medio ambiente"*.

ENFOQUE DE LAS RELACIONES ECOLÓGICAS EN EL ECOSISTEMA

Es necesaria mucha reflexión para tener un punto de vista ecológico y evolutivo orientado a la acción del hombre en el ecosistema, incluyendo el dominio agrícola en el cual el objetivo es su intervención cuantitativa sobre plantas y animales en su pretendida gestión del ecosistema.

Siendo el ecosistema la resultante de la presencia de la vida en cualquier sitio del planeta, el ecosistema es el representante de la forma real como existen los seres vivos en interdependencia recíproca entre sí y con el medio abiótico, una interacción que es permanente entre componentes bióticos y abióticos.

En la biocenosis o comunidad biótica, que es el subsistema compuesto por conjuntos de poblaciones y grupos de organismos de la misma especie que interactúan en función de la totalidad; los estudios de los paisajes agrícolas que describen una dinámica de ciclos de nutrientes, las transformaciones energéticas, los procesos biológicos y las relaciones socioeconómicas de ciertos sistemas agrícolas son los que permiten el estudio de una agricultura ecológica, pues según Altieri *"la agricultura es un reflejo de la coevolución entre una sociedad dada y su medio"*.

Los sistemas agrícolas presentan no sólo una interacción sistemática entre diferentes niveles de una jerarquía vertical, sino interacciones en el plano horizontal. Es por esto que los problemas de ruptura en esta biocenosis deben ser examinados desde un punto de vista holístico.

La adaptación de los organismos vivos es en primer lugar función de los factores ligados al ritmo solar, es decir, variaciones cotidianas de la luminosidad y temperatura como factores primarios y para las plantas cultivadas, además de los factores fisiológicos y agronómicos que influyen en su distribución y adaptación se deben incluir los factores históricos, tecnológicos y socioeconómicos, que determinan cuáles plantas pueden ser cultivadas en una región determinada y en qué cantidad. La alimentación de un organismo vivo es un factor periódico secundario, tanto para un fitófago como para un entomófago. Su periodicidad está ligada a la fotosíntesis y al ciclo anual del medio ambiente. La gestión ecológica de los enemigos de los cultivos se apoya en la comparación de los ecosistemas intervenidos y ecosistemas naturales no perturbados, desde el punto de vista de sus estructuras y funcionamiento, sin caer en el error de separar ecología vegetal o animal, como es común hacerlo, ya que los animales y vegetales sólo tienen una significación ecológica como constituyentes de los elementos que participan en el funcionamiento de un sistema. Por ello es necesario un análisis dialéctico de las relaciones planta-insecto-medio ambiente, comprendiendo sus interacciones y coevolución en el proceso de adaptación dentro de este conjunto.

Labeyrie quien con Dumont han llenado en la Francia del siglo XX los hitos del pensamiento ecológico, afirma: *"Toda simplificación de un ecosistema se traduce por un aumento de su fragilidad; todo desarrollo de un monocultivo constituye un peligro que obliga al hombre a luchar por la protección de sus cultivos en un ecosistema degradado. La interacción entre planta-insecto-fitófago y enemigo natural nos da material para comprender su control"*.

La edad de una población es importante en un ecosistema, pues nos da el índice de fertilidad y reproducción y el nivel disponible en un momento determinado de fuente de energía y hábitat.

Sabemos que las plantas pueden ejercer efectos directos o indirectos, positivos o negativos no sólo sobre herbívoros sino sobre sus enemigos naturales y los insectos, estos signos físicos y químicos de las plantas son los que permiten al entomófago localizar su hábitat, en esta gama de mensajeros bioquímicos naturales figuran los atrayentes, repulsivos y tóxicos que protegen la planta de insectos y microorganismos que le puedan causar daño.

Todos estos fenómenos de protección desarrollados por plantas e insectos, tanto físicos como químicos, son parte del proceso de adaptación al medio y permiten la evolución del ecosistema.

La búsqueda de alimentación de los insectos es un factor periódico secundario que no se da independiente del ecosistema y depende de la especificidad a factores alimenticios constantes y, a la adaptación con relación a variaciones cuantitativas y cualitativas del alimento. Es

decir, al lugar y disponibilidad para el insecto (Labeyrie), como vemos, la interacción es completa. Es por ello necesario el conocimiento para tener un punto de vista ecológico y evolutivo orientado a la acción del hombre en el ecosistema, para evitar las catástrofes continuas de su intervención degradante en la ruptura de sus relaciones.

LA UTILIZACIÓN DE AGROQUÍMICOS EN LOS SUELOS

Según Dumont, la que se llamó en Europa la primera revolución agrícola, esa del siglo XVIII y XIX que reemplazó la cosecha de los forrajes espontáneos, de pacas de pastizales permanentes, de predios en descanso o barbecho, por pastos cultivados, con aumento de ganadería, lo que conllevó a la desaparición de desechos de excrementos del ganado, que enriquecían los suelos cultivables con materia orgánica, lo que permitía una construcción permanente de suelos agrícolas. Y la energía animal crecía en ella también permitiendo multiplicar los trabajos y así aumentar el rendimiento.

Hacia 1870 comenzó la intervención de los abonos químicos y los suelos empiezan a mostrar entonces sus principales carencias minerales, por la falta del abono orgánico suprimido.

Luego a mediados del siglo XX vemos cómo las fincas se niegan a las asociaciones de ganadería y agricultura, que desaparecen de los tratados oficiales agrícolas.

Al disminuir la materia orgánica, los suelos son entonces amenazados, esto se puede observar en la estación experimental francesa de Arras en Montreuil.

Pero un drama de estos se precisa en los países tropicales, donde los ecosistemas son más frágiles, se acentúan en los países del Sahel, donde los suelos pobres y frágiles y los suelos en barbecho pasan de lado; ante la presión de la explosión demográfica, la degradación es aún más rápida, la imposibilidad y privación de humus los hace más vulnerables a toda forma de erosión, lo que determina el avance del desierto. Dumont, agrega, nosotros los "ignorantes somos demasiado pretensiosos" y por el contrario tenemos mucho que aprender de los cultivos llamados tradicionales: en la India, Bangladesh, Africa y América tropical.

Cuando el árbol desaparece ante la necesidad de leña y la presión demográfica no sólo del hombre sino también de la ganadería que sobrepastorea y degrada la cobertura vegetal.

¿Qué pasa entonces con la agricultura y los fertilizantes verdes? La agroecología es una alternativa que no sólo nos enseña como reducir nuestra ignorancia, sino que nos muestra la situación socioeconómica de los campesinos tradicionales del trópico, que han logrado permanecer alejados de sistemas modernos de educación, donde ellos son explotados y privados de todo recurso, no disponiendo muchas veces de energía animal. En el Sahel la materia

orgánica es transportada en 20 tambores de 1.500 kg cada uno, para un campo en el que se debe sembrar remolacha forrajera. Una mujer es la agricultora en este caso, lleva 30 kg de boñiga sobre su cabeza; para trasladar 30 toneladas es necesario realizar 1.000 viajes en un campo de 3 km, 3 de ida y 3 de vuelta, lo que le exigiría 6.000 km a pie y 1.200 horas de trabajo, a esto se agrega la búsqueda de agua y el trabajo de la faena agrícola. Es necesario permitir a los campesinos del trópico otras formas de trabajo, para que puedan librar sus suelos de la desertificación total.

La producción de materia orgánica y la acumulación de la energía química son fenómenos cíclicos. La naturaleza de estos ciclos depende de la latitud. La degradación de los suelos por la sola incidencia de abonos químicos y el mal manejo del suelo, es algo que podemos ver hoy bien de cerca, el oriente antioqueño tiene suelos acabados para cultivos como papa y legumbres que sólo se logran obtener a costa del empleo mayor de productos químicos, que a su vez se acumulan más y más agotando con más intensidad los suelos, sin contar la acción de plaguicidas y herbicidas en general. Vemos cómo monocultivos a plena exposición solar como los caturrales consumen mayores cantidades de fertilizantes químicos y sus suelos ya no existen como tales, son suelos artificiales totalmente.

El problema es más grave aún en la zona bananera donde muchos tipos de mal manejo y una zona de vida con condiciones climáticas tan especiales, tienen los suelos totalmente agotados, pues allí los procesos químicos de estos suelos son acelerados por el monocultivo de muchos años, la falta de aireación por acumulación de plásticos, que a su vez, en un proceso lento depositan sobre el suelo sus compuestos. La modificación química de un suelo tiene incidencia vital, pues esta ruptura incide a su vez en el resto del ecosistema.

La contaminación del suelo es de gran complejidad ya que las moléculas químicas reaccionan con las moléculas del suelo y el agua para formar, muchas veces, nuevos y desconocidos productos. Algunos compuestos son muy móviles y migran desde la superficie a través de la zona no saturada del suelo, alcanzando aguas subterráneas.

Muchos productos pueden sufrir degradación microbiológica en el suelo, incidiendo a menudo en la composición y población de estos microorganismos.

Otros productos pueden ser solubles en aguas y otros no, saturando entonces el suelo.

Todos estos factores han sido tenidos en cuenta por las casas productoras de agroquímicos.

La industria de los agroquímicos ha tenido su desarrollo creciente después de la Segunda Guerra Mundial, tuvo su cenit con la revolución verde, cuando, como respuesta al desarrollo capitalista, la gestión del ecosistema fue sacar el máximo de producto en plantas cultivadas, llevando a la desaparición de un pool genético sagrado para muchos pueblos, poniendo a producir a toda máquina a las industrias de agroquímicos, permitiendo el

florecimiento de los grandes emporios transnacionales de la industria del hambre.

Pues la aplicación de estos insumos sintéticos, variedades mejoradas, pesticidas y demás a través de los tiempos, ha creado graves problemas no sólo en el deterioro del suelo y de su ecosistema en general, también en la economía del agricultor, traduciéndose esto en incrementos cada vez mayores en los costos de producción de los diferentes cultivos, lo que revierte en situaciones cada vez más graves para nuestros pobres agricultores.

Recuerdo bien que como joven ingeniera agrónoma me tocó manejar paquetes de crédito de ley quinta, en los que se financiaba al agricultor no sólo la semilla sino los agroquímicos. El agricultor hipotecaba su tierra en contra parte y empobrecía los suelos; decir esto era casi un delito subversivo para la época, como lo era hablar de la contaminación de los ecosistemas.

Este fenómeno se dio en Colombia y en toda Latinoamérica encareciendo los costos en un 38% para la época.

LOS PLAGUICIDAS EN EL SUELO

Su uso y abuso y la gran variedad de sustancias son otro, de los graves factores en la contaminación del suelo.

Una vez aplicado el pesticida tiene diferentes alternativas según el tipo de suelo y los componentes de los pesticidas (Navarrete).

Según Madrigal, los organofosforados y los carbamatos son muy afines con las arcillas, los clorados no son solubles en el agua, lo que reduce su movilidad.

Al llegar al suelo un pesticida puede ser absorbido por las raíces de las plantas, sufrir una degradación química, bioquímica o biológica, desplazarse por escorrentía con el agua, contaminar fuentes de agua, sufrir degradación química, infiltrarse hacia aguas subterráneas, o acumularse en el suelo en forma persistente, sin cambiar.

Todo esto depende de muchos factores:

1. Naturaleza del plaguicida
2. Naturaleza del suelo
3. Climatología
4. Tipo de labor agrícola

El intercambio catiónico de un suelo, la sustitución de capas de sílices por aluminios y magnesios, aceleran una absorción química acumulativa por falta de intercambios iónicos, lo que tiene una incidencia importantísima en la caracterización del subsuelo.

Navarrete muestra en un estudio la persistencia del paratión en diferentes medios durante un periodo de 30 días a temperatura ambiente. El contenido de materia orgánica actúa también sobre la cantidad y movimiento del plaguicida. Los microorganismos pueden realizar un papel importante en su degradación, también puede sufrir, y se ha notado, la disminución de bacterias nitrificantes en suelos de zonas donde se aplican grandes cantidades de pesticidas.

La textura y porosidad del suelo, que se reflejan por el tamaño de los clastos que lo componen, se cuantifican en un tanto por ciento de arena, limo y arcilla del suelo, son determinantes para la percolación de un plaguicida y ésta será mayor en arenas que en limos.

La porosidad se da por la relación entre el volumen de huecos con relación al volumen total de sedimentos, dicha porosidad tiene gran importancia en el movimiento de plaguicidas en el suelo, a mayor porosidad mayor movimiento.

El pH tiene influencia en la absorción de plaguicidas del suelo y depende de los compuestos y tipos de enlaces que se establezcan entre el suelo y el plaguicida.

La persistencia es el tiempo que se requiere para que la concentración se reduzca a la mitad y se llama, según Navarrete, "vida media en el suelo"; ella depende de la estructura de las moléculas que se formen. Su persistencia puede esterilizar el suelo.

LOS PLAGUICIDAS EN LAS PLANTAS

Los plaguicidas que se acumulan en el suelo o se encuentran en fase líquida quedan disponibles para ser absorbidos por las plantas. Las plantas absorben fuera de lo retenido por su superficie, los plaguicidas del suelo por las raíces, de donde son transportados a distintas partes de ellas, desde donde pueden ocurrir los siguientes procesos: o bien la planta desdobla el producto de menos tóxico a inocuo para insectos o animales, lo desdobla en forma de otro producto más tóxico que el absorbido y envenena insectos y animales de sangre caliente, o acumule el producto y a sus metabolitos en tejidos de la planta, los que a su vez pueden ser acumulativos en los consumidores de estas plantas. Según informe de la ONU la acumulación depende del tipo de planta, la cantidad de disponibilidad del producto en el suelo y el tipo de producto; por ejemplo, los heptacloros y aldrines son altamente acumulados por zanahoria y tomate. La planta tiene mayor facilidad de absorción en su período de crecimiento.

Los residuos acumulados en las plantas más tarde formarán parte del alimento que consume el hombre y los animales domésticos. Es así como el aldrín, lindano, heptacloros y muchos otros han sido detectados en aceite de soya, maíz, mantequilla y lácteos. En la leche materna se detecta presencia de DDT que supera límites permisibles a los establecidos por la FAO y OMS.

En la conferencia de control integrado en 1974 de la FAO en Roma se conceptuó que *"a medida que los plaguicidas se incrementan, los riesgos para la vida humana son cada vez mayores"*.

LOS PLAGUICIDAS EN EL AGUA

Elsa Nivia afirma que el arrastre de los insecticidas hacia las aguas depende de factores como:

1. El tiempo entre la aplicación y la primera lluvia o riego que produzca arrastre.
2. La intensidad de la lluvia.
3. Distancia entre las áreas tratadas y las aguas superficiales o subterráneas.
4. Cantidad de plaguicidas y método de aplicación.
5. Solubilidad en el agua.
6. Pendiente del terreno
7. Cobertura vegetal
8. Textura y contenido de humedad del suelo

En los análisis de aguas se detectaron con frecuencia hidrocarburos, clorados como DDT, dieldrin, endrin, HCH, heptacloros. Algunos con grado grande de persistencia por más de ocho semanas, lo que tiene incidencia directa sobre la vida acuática vegetal y la fauna íctica, algunos piretroides sintéticos se descomponen más rápido, también organofosforados, pero su presencia en el agua es factor incidente en la composición de la vida del agua.

LOS PLAGUICIDAS EN EL ECOSISTEMA EN SÍ

Los plaguicidas se acumulan ascendentemente en la cadena trófica, provocando en la movilidad de los elementos cúspides efectos nocivos; en especial en la capacidad reproductiva, como es el caso de muchas aves de presa, cuyas poblaciones se han visto reducidas como consecuencia de la acumulación de DDT, aldrín, dieldrin, etcétera (fuera del comercio en Colombia).

El daño a la microfauna benéfica en la que se incluyen depredadores y enemigos naturales, cuyas especies son por especialidad muy frágiles. Ascenso de plagas secundarias al lugar de plagas importantes, por reducción de hábitat y depredadores. Eliminación de insectos polinizadores, de gran cantidad de plantas cultivadas, bajando entonces el rendimiento y cosechas. Causa también resistencia en insectos plagas.

Presión sobre muchos microorganismos nitrificantes del suelo y descomponedores de celulosa, así como tasas más lentas en la formación de materia orgánica.

El **abuso** en la utilización de herbicidas no sólo en tierras agrícolas sino en el agua, en caminos y en bosques; y en el control de cultivos ilícitos, como el caso colombiano, desertifica a veces zonas extensas como los flancos de la Sierra Nevada a principios de esta década y zonas agrícolas importantes. Con el control con herbicidas se acaba con otros tipos de plantas adventicias de las que depende la fauna silvestre, parte vital de las cadenas tróficas, además la descomposición y putrefacción de la vegetación en el agua altera la concentración de oxígeno disuelto y el contenido de nutrientes, afectando la comunidad íctica.

LOS PLAGUICIDAS Y EL HOMBRE

El hombre, ser especializado de estas cadenas tróficas, miembro importante de la naturaleza, es quien más puede verse afectado por los plaguicidas.

Tanto por la toxicidad derivada de una prolongada exposición en dosis muy bajas a uno o varios de estos productos, provocada por la alimentación con productos contaminados, proceso que puede ser acumulativo y derivar en otros muchos tipos de enfermedades crónicas que pueden llevarlo a la muerte.

Por otro lado la toxicidad aguda causada accidentalmente por manipulación, aplicación, inhalación o ingestión.

Las formas como afectan la salud humana son variables, actúan disolviendo la membrana lipídica que rodea las fibras nerviosas interfiriendo en el transporte de iones por ellas; modifica la acción de enzimas metabólicas. Algunos productos tienen acciones cancerígenas sobre humanos; son sustancias lipofílicas que se acumulan en el tejido graso y luego en hígado, músculos, bazo y sangre.

La toxicidad crónica es más difícil de estudiar que la aguda, pues afecta grupos heterogéneos y no se tiene certeza sobre dosis de ingestión, tiempo de acumulación, tipos de sustancias, además los efectos aparecen a largos plazos y pueden ser confundidos o enmascarados con otro tipo de enfermedad. De ellos se derivan malformaciones, carcinomas, mutaciones, infertilidad, teratogénesis, daños nerviosos, parálisis, convulsiones, dependiendo del producto.

CONCLUSIONES

Cuando en el mundo existen 35.000 productos comerciales diferentes para controlar insectos, malezas, hongos, bacterias y nemátodos, de los cuales Colombia tiene registrados 600, pero que muchos de los no registrados entran por vía no legal, es preocupante el análisis no el económico de costo-beneficio del cultivo, a nivel de una economía de capital, sino de una economía de impacto nocivo sobre el ecosistema y lo que se desencadena como hemos podido ver a través de este recorrido por el ecosistema en sus componentes.

En 1956 en su obra *Primavera Silenciosa*, Rachel Carson dio su voz de alarma sobre la presencia de plaguicidas en el suelo, aire, agua, tejidos vegetales, animales y humanos, mostrando su capacidad de dispersión hasta las regiones polares. Ya en 1990 la academia de ciencias en California dio un plazo de cinco años a la industria de agroquímicos para su reconversión como única alternativa. Los grandes emporios multinacionales empiezan su nueva investigación en búsqueda de productos con ingredientes activos biológicos, pero así se interrumpe la producción, las existencias actuales encontrarán mercado fácil, como siempre, en los países del sur.

Mientras no existan quienes con firmeza hagan respetar legislaciones, mientras no se dé un verdadero desarrollo económico sostenible, donde la agroecología tome el lugar del monocultivo, mientras el campesino no ocupe un lugar privilegiado y de respeto en nuestra sociedad, en la que su vida actual no tiene valor, mientras las políticas estatales no sean dignas de un pueblo, que sólo posee 4 millones de hectáreas cultivables de las 114

millones que posee el país, no lograremos tener ecosistemas humanamente habitables.

Apelamos al sentido racional que le quede al gobierno para que no permita la comercialización de productos prohibidos en otros países; a la ética de los profesionales de nuestro sector y a la de las empresas productoras y comercializadoras.

BIBLIOGRAFÍA

- DUMONT RENÉ, 1990, *Par Afrique je accuse*. Ed Gallinad.
- GÓMEZ A. LILIAM, 1991. Conferencia "La Industria y el Medio Ambiente", Cámara de Comercio de Medellín, Paraninfo Universidad de Antioquia.
- GÓMEZ A. LILIAM, 1989, *Anotaciones para el manejo de granos almacenados* ISCA, Secretaría de Agricultura.
- JACOB, F. 1971. *La Logique du vivant*. Ed. Gallinad.
- JULIÁN CLAUD, 1992. *El planeta dentro de un costal*, Le Monde Diplomatique Cabrier.
- LABEYRIE VINCENT, 1974. *L'Ecologie et l'homme*. gug de Pat.
- LABEYRIE, VICENT, 1981. *Ecologie et agriculture*, Conference college de France.
- MADRIGAL, ALEJANDRO, 1992. *La problemática de los plaguicidas*. Secretaría de Agricultura.
- NIVIA, ELSA y D. PÉREZ, 1982. *Insecticidas químicos*. Tesis Universidad Nacional Palmira.
- AVARRETE, PALOMA, 1995. *Contaminación de suelos por productos orgánicos plaguicidas*.
- ONU SF, *The International Register of Potentially Toxic Chemicals of the U.N. Environmental programme*.
- RAPAL-MIRA, 1990. *I Simposio Internacional y II Nacional de Plaguicidas, Ambiente y Salud Humana*.

Gases neurotóxicos en conflictos bélicos

Roberto Lozano Oliveros

INTRODUCCIÓN

Desde los tiempos más remotos el ser humano ha utilizado el veneno para vencer al enemigo. Los europeos tuvieron que afrontar el problema de las flechas envenenadas, ya sea con un derivado vegetal, como en el caso del curare en América, o con algún bacilo mortífero, como el tétano, en el caso de los aborígenes de Oceanía.

Los adelantos de la ciencia y la tecnología permitieron que esas sustancias mortales se utilizaran con fines militares y políticos: en 1937 los alemanes inventaron los neurotóxicos que actúan bajo forma de aerosol (sustancias usadas por los iraquíes en 1988 para liquidar a miles de kurdos), además el tabún o el somán, que pueden causar la muerte de un hombre al contacto de una sola gota sobre su piel. Sin olvidar el célebre zyclon B, con base en ácido cianhídrico, utilizado por los nazis desde 1942 para las cámaras de gas.

El ser humano ha recurrido a sustancias tóxicas que la naturaleza ha puesto a su disposición para eliminar al adversario.

Desde hace más de 50 años los agentes neurotóxicos han constituido una seria amenaza, lo que ha estimulado extensos esfuerzos para desarrollar medidas efectivas para contrarrestar sus efectos nocivos.

El uso de las armas químicas en conflictos bélicos representa una infracción de las leyes internacionales, como también una grave violación de los derechos humanos.

Recientes progresos en la producción de defensas farmacológicas sugieren que los humanos podrán estar largamente protegidos contra los letales efectos incapacitantes de los gases tóxicos y neurotóxicos utilizados en los conflictos bélicos.

AGENTES NEUROTÓXICOS

Acción rápida • Iniciación de síntomas

De 1 a 2 minutos hasta los diez minutos: miosis o pueden estar normales.

Sus acciones varían entre una incapacidad leve y la muerte. Afectan el sistema nervioso. Son sumamente tóxicos.

Síntomas: coriza, opresión en el tórax, dificultad respiratoria, sudoración excesiva, sialorrea, náuseas, vómito, visión borrosa, miosis, convulsiones.

Primeros auxilios

Inyección de un antídoto contra agentes neurotóxicos, respiración artificial o resucitación.

Antídoto de agente neurotóxico

Los individuos están autorizados para portar dos inyectores de antídoto de agente neurotóxico. Si se sienten los síntomas de este tipo de intoxicación, el individuo se aplica una inyección del antídoto; si los síntomas perduran después de dos inyecciones y cesa la respiración, despejar el sistema respiratorio y dar respiración artificial, el individuo debe ser evacuado para que reciba tratamiento en la instalación sanitaria de nivel más bajo que tenga la capacidad de dar el tratamiento adecuado.

Respiración artificial o resucitación

Si la respiración del individuo se vuelve extremadamente difícil, irregular o se detiene, debe dársele respiración artificial.

Descontaminación

Debe efectuarse la descontaminación de ojos y piel con especial cuidado.

**AGENTES QUÍMICOS, SUS EFECTOS,
LA PROTECCIÓN REQUERIDA,
CARACTERÍSTICAS Y DEFENSA CONTRA
LOS AGENTES QUÍMICOS**

Tipo de agente neurotóxico

Se disemina normalmente: aerosol o vapor. Gotas líquidas.

Medios de detección. Equipos automáticos de alarmas y detectores de agentes químicos para descubrir vapores y aerosoles; papel detector de agentes químicos para descubrir líquidos.

Síntomas en el hombre. Respiración difícil, salivación, náuseas, vómitos, convulsiones y a veces visión borrosa.

Efectos en el hombre. Incapacita. Ocasiona la muerte si aspira una alta concentración, incapacita y ocasiona la muerte si la piel no es descontaminada rápidamente.

Protección requerida. Máscara y ropa protectora.

Equivalente del agente estadounidense. Símbolo/ nombre: GA/TABUN - GB/SARIN - GD/SOMAN - VX - AGENTES ESPESO.

Características en campaña

Incoloro. Tipo de acción. Muy rápida por aspiración; lento a través de la piel. Retardo a través de la piel; más rápido a través de los ojos.

Individual primeros auxilios. Inyectar el antídoto del agente neurotóxico. Puede ser necesaria la respiración artificial.

Descontaminación. Enjuague los ojos con agua, descontamine la piel usando el equipo M258.

Defensa química - medidas defensivas

Ante la amenaza de un ataque químico o un medio contaminado con sustancias químicas, las medidas de protección dependerán de la naturaleza de la amenaza, la misión, la situación y las condiciones atmosféricas.

Acciones individuales antes de un ataque químico

Uso prolongado de ropa protectora. Debe efectuarse vigilancia y protección del equipo individual. Es necesario dar la alarma, usar una cubierta protectora, efectuar descontaminación, suministrar información sobre seguridad necesaria a las personas que pudieran ser afectadas por las circunstancias.

Acciones individuales después de un ataque químico**Acciones inmediatas**

Conservar su máscara puesta y continuar su misión. Administrar primeros auxilios a los afectados e informar al inmediato superior la condición de los lesionados por el tóxico.

Acciones subsiguientes

Descontaminación del individuo, ropa, equipos, etc. Informar al nivel superior, o a quien se encuentre manejando la situación, su condición y la de sus tropas o personas que estén en su área.

Estuche de detección y muestreo

Estuche NBC-M19CBR de muestreo y análisis de agentes. Estuche NBC-M18A2 de detección de agentes químicos. Estuche M34CB de muestreo de agentes. Estuche AN-M15A2A de detección química.

Primeros auxilios y descontaminación individual

Es imperativa la rápida eliminación de los agentes y la descontaminación de la piel, así como el uso de medicamentos y acciones apropiadas para reducir los efectos del agente y el uso del inyector de antídotos contra los agentes neurotóxicos.

Estación de descontaminación del personal - Tipos de refugio de protección colectiva - Vestuario exterior protector contra los agentes químicos - Conjunto de forro protector contra los agentes químicos - Mascara protectora de campaña M17A1 con capucha M6A2. Artículos usados con las máscaras protectoras de la serie M17 - Máscara en la bolsa impermeable - Capucha protectora - Tubo de resucitación - Equipo de adaptación al invierno - Tapa de la cantimplora - Aros exteriores de las gafas.

Estuche individual M13 de descontaminación y reimpregnación

Dos bolsas de descontaminación de tela con la cápsula de colorante en su interior - Recipiente del estuche con tapa plástica - Almohadilla pequeña de descontaminación y cortador.

Estuche M258 de descontaminación cutánea

Palillos de raspar - Recipiente del estuche - Solución 1, solución 2 de descontaminación - Gasa.

Artículos de defensa química

Inyector automático de atropina - Ampollas de nitrito de amilo - Papel detector M8 - Sustancia resistente a gases vesicantes para artículos de cuero - Inyector de antídoto de agentes neurotóxicos.

CARACTERÍSTICAS PERTINENTES A LA ACTIVIDAD TÓXICA DE AGENTES QUÍMICOS, BIOLÓGICOS, FÍSICOS

Agentes químicos. CAS. No. GA (TABUN) 77-81-6.

Nombre químico. N,N-Dimetilfosforo-aminocianidato-etil-éster.

Modo de acción. Anticolinesterásico.

Características especiales

Efectos tóxicos tempranos. Menos volátil y más persistente que el G B (*sarin*), menos tóxico que el G B (*sarin*) por inhalación de vapores: igualmente tóxico por la absorción de la piel (líquido), más efectivo que G B (*sarin*) en la producción de miosis, GB (*sarin*) es de 2 a 4 veces tan efectivo en términos de dosis incapacitante.

Efectos tóxicos tardíos. Se han planeado estudios.

Nombre químico. Metilfosforofluoridato isopropil-éster.

Modo de acción. Anticolinesterásico.

Características especiales

Efectos tóxicos tempranos

Volátil, riesgo por absorción a través de la piel tanto en aerosol o líquidos como por inhalación ½ de la toxicidad del VX por inhalación menos efectivo que el GA (*tabún*).

Efectos tóxicos tardíos

En estudios con dosis baja no han demostrado actividad carcinogénica, los resultados de los estudios sobre teratogenicidad fueron negativos, síndrome de neuropatía tardía, letales en pacientes sometidos a tratamiento terapéutico, cambios en electrocardiográficos.

Agentes químicos. GAS. VX.

Nombre químico. S-(disopropil-etilamino).

methyolphosphonothiolate O-Ethyl Éster.

Modo de acción. Anticolinesterásico.

Características especiales

Efectos tóxicos tempranos

Menos volátil que agentes G, muy efectivo por penetración a través de la piel, muchas veces tan tóxico en el hombre como el GB (*sarin*) cuando se absorbe a través de la piel. Las áreas de la cabeza y cuello en el hombre son muy importantes por la capacidad de penetración que presentan, la dosis efectiva letal percutánea disminuye cuando aumenta en la velocidad del viento; la vegetación contaminada puede causar efectos tóxicos al ser ingerida. VX es aproximadamente 25 veces más potente que GB (*sarin*) en la inducción de miosis.

Efectos tóxicos tardíos

Estudios sobre mutagenicidad y teratogenicidad fueron negativos, no induce a neuropatía tardía y su actividad carcinogénica es aún desconocida.

PROGRESOS EN EL MANEJO MÉDICO DE LOS EFECTOS TÓXICOS DE LOS AGENTES NEUROTÓXICOS

Potentes inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa. Son compuestos organofosforados similares en su estructura química a los insecticidas de este grupo.

Dosis letal inhalada en los humanos: 1 mg y la muerte se produce por insuficiencia respiratoria.

Tratamiento corriente. Atropina (10-20 mg en las 2 o 3 primeras horas vía endovenosa preferencialmente o en su defecto muscular). Oximas: pralidoxima cloruro (ampollas de 1 gm), prostigmine bromuro (carbamato, tabletas de 30 mg cada 8 horas).

Pretratamiento (GD somán). Tratamiento anticonvulsivo: en animales pretratamiento compuestos colinólicos: benactyzina, tertiaryamina (carbamatos): physis-tugmine, diazepam y midazolam. GD (somán) en monos.

BIBLIOGRAFÍA

- Progress In Medical Defensa against nerve agents dum
M. Col. M.C. USA. Sidell F.M.D. *JAMA*. 1989;
262; 649-652. 2.
- Chemical Warfare: a forgotten lesson Bulletin of de
Atomic Scientist. July/August. Courtland J. E.
1989: 40-43. 3.
- The Birth of the U.S. Biological-Warfare Program. Bem-
stein B.J. Scientific American June 1987: 116-121. 4.
- The Hamburg disarmament proposals. International
Scientists Peace Congress in Hamburg. West Ger-
many November 14-16, 1986.5.
- Chemical and Biological Warfare. Orient J.M. MD.
JAMA, 1989: 262-644-648.6.
- Tear Gas-Herassing Agent or toxic chemical Weapon?
Howard H.O. M.D. MPH. Fin J.M.D. Epstein
P.M.D. M.P.H. Kelsey K.M.D. MOH. Reynolds
P. MD/P.H.D. Walker B.P.H.D., M.P.H. J.A.M.A.
1989: 262: 660-663. 7.
- Disposing of the U.S. Chemical Wespon Stockpile An
Approsching reality. Carnes S.A. PHD. Eatson A.P.
MD. *JAMA*. 1989: 262: 653-659.8.
- Lesiones Químicas-Cirugía de emergencia en guerra.
OTAN. 69-81.9.
- The use of chemical Weapons. Howard HU. MD. MPH.
Deegan R.C. MD. Shukri A. M.D. J.A.M.A. 1989:
262: 640.643. 10.
- Chemical Warfare and chemical disarmament. Meselson
M. Robinson J.P. Scientific American April 1980
Volume 242 number 4: 38:47.11.
- Agent Orange study blusted. M.C. Gourty C. 7/20/89.
P. 179. 12.
- Chemical Warfare Not guilty Challenged. Ewingt.
11/16/89. P. 217.13.
- Chemical Warfare. Vietnam, herbicides, and AAAS, Wolfe
D. Science 11/3/89 2bw supplement p. 11, 14.
- Chemical Warfare. They may not be weapons at all,
kestin H. Forbes 9/18/89. ICP. 45,2, p. 15
- Chemical Warfare. This enzyme may unnerve a
chemical weapon. Hell A. Business week 9/4/89
P 11 1/5 P. 16.
- Chemical Weapon-Law & Legislation NATO Review jun
85, 2 No. P8, 5 p. 17.
- International Scientific peace Congress 1986. Bu-
lleting of the Atomic Scientistis jun/feb. 87,
P52.18. Chemical Weapon Irag. The gernes of
war. Time 12/10/90. Vol. 136 Issue 25. 1 c P.
39 2/3 P. 19.
- Chemical Weapon the poisonouns power of Chemical
Warfare. Toro T. Nowak R. & Charles D. New
Scientist 8/25/90. Vol. 127 Issue 1731 ibw 1 map.
p 22, 3 p. 20.
- Defensa de Guerra Nuclear Biológica y Química, Escuela
de las Américas. Fuerte Gulick, Panamá, 1980. 21.
- Chemical Warfare: Chemical and biological warfare
journal of the American medical assn 8/4/89. P.
644-5P. 22.
- Chemical Warfare Battlefields of ashes and mud. (Natural
History-Nov. 90, 2 C. ibw, P. 34, 4P). 23.
- World War. 1914-1918 Chemical Warfare. Humane
Chemistry or Scientific barbarism? American
responser to World Warl. poison gas. 1915-1930.
(*Journal or American History* Sep. 90. Vol. 77 Issue
2,4 Cartoons, P. 476, 23 P). 24.
- Chemical and biological weapons-negotiation-US-Soriet
A. Plague or hellish poison 9U.S. News 10/26/87
H.C. p. 3P. 25.
- International Scientists Peace Congress 1986 (The
Hamburg disermament proposols). (*Bulletin
of the Atomic Scientists* Jun/feb. 87 P. 52, 1.
P). 26.
- Poisonous gases -War use- A tocsinon chemical warfare.
U.S. Neros 10/10/88, ½ P. 27. Iran-Irog War
1980-1988.
- Chemical Warfare (Irac uses chemical weapons). (Time
4/8/85 P46, ¼ P.). 28.
- Chemical Weapons. Deriloping Nations. (World pres
Review Jun 84, ibro P. 36, 1 P). 29.
- Chemical Warfare. Debates & Issues (Chemical Warfa-
re-Need for laws). (World Press Revien Jun 84, p.
35, 1 p). 30.
- Chemical Weapon-Irog (irog's chemical warfre proren).
(Science 4/13/84 ibw. P. 130 3 P). 31. Iran-Ivig
war 1980-1988.
- Chemical Warfare (Newsweek 4/2/84 3bw. P55, 2P).

Agentes químicos bélicos

Darío Córdoba Palacio
Roberto Lozano Oliveros

AMENAZA DE UN ATAQUE CON AGENTES QUÍMICOS: PREVENCIÓN, PREPARATIVOS Y RESPUESTA

Motivación

Para nadie es un misterio el hecho de que las guerras y los atentados, tendrán en el futuro, como ahora ya lo están teniendo, un componente de guerra tóxica; para nosotros como médicos practicantes de la Toxicología, es imperioso conocer sobre estos aspectos que muchas veces olvidamos, pensando erróneamente, que la responsabilidad es de los Militares en su integridad como actores de las guerras; para nosotros Médicos y Personal de Salud, es quizás una noticia de prensa y nada más. La verdad es que como responsables de la salud de nuestros hermanos y de nosotros mismos, debemos investigar con cuidado estos aspectos y conocer su manejo tanto médico como militar; conocer el lenguaje y las medidas de protección empleadas por las fuerzas del orden en los momentos de una emergencia, con el fin de ser más productivos y eficaces cuando seamos requeridos.

HISTORIA GENERAL

Casi siempre iniciamos el relato sobre “*gases de guerra*” con la I Guerra Mundial, pero si revisamos la historia nos encontramos con que los espartanos, 414 años antes de Cristo, ya los utilizaban en una forma rudimentaria por cierto, pero aún así lograban la muerte del enemigo mediante la asfixia. Los griegos, 400 años antes de Cristo, usaban humo de azufre contra sus enemigos y además cuenta la historia, que los espartanos impregnaban la madera con pez y azufre, con lo cual causaban efecto respiratorio asfixiante. Posteriormente, en 1346, los tártaros catapultaban cadáveres infectados contra sus enemigos produciendo epidemias en sus tropas, era pues una verdadera “*guerra bacteriológica*” la cual llega a este siglo XXI con ropaje de mayor sofisticación; por ejemplo citemos

las artimañas de envíos de correo y otras modalidades del Antrax, el peligro de la viruela, y muchos otros elementos bacteriológicos que pertenecen más a otras ramas de nuestra medicina que a la Toxicología.

En 1483 aparecen los primeros escritos sobre la fabricación de una bomba asfixiante en Alemania. Es preciso aclarar que la denominación de “*gas*” se debe a que estos líquidos o rocío y a veces sólidos, se esparcen por el ambiente para producir su efecto deletéreo en las tropas enemigas.

El 9 de diciembre de 1868 nace en Breslau (Alemania) Fritz Haber quien decía “*En las guerras futuras, ningún militar podrá desconocer la intervención del gas venenoso*”.

Cuenta la historia que a las 5 de la tarde del 17 de abril de 1915, las tropas alemanas esparcieron 5.730 cilindros de gas cloro a lo largo de 7 kilómetros, y Fritz Haber, que era obsesivo por este tema estuvo presente, en la terrible escena para presenciar la muerte de 6.000 soldados franceses que fallecían con terribles convulsiones, porque él no quería perderse “*el éxito superior de matar*”.



Fritz Haber
Nobel & Museum

Al finalizar la guerra, Haber recibe el premio Nobel de Química en 1918, pero a su vez es considerado por muchos como el “Padre de las Armas Químicas”. Fritz Haber muere en 1934. (Nóbel & Museum).

En 1925 se prohibió el uso de armas químicas por convenio internacional, no obstante al parecer dicha norma aún es violada.

Analicemos algunos aspectos históricos y generales de los agentes químicos utilizados en conflictos bélicos (este capítulo es tratado en extenso por el Dr. R. Lozano O. en “Gases Neurotóxicos en conflictos Bélicos”. Invitamos al lector a revisar dicho capítulo) que ocasionan lesiones de piel, mucosas y respiratorias. Pese a que el concierto de naciones del mundo, tratan de eliminar las armas de destrucción masiva, no podemos dejar de hacer un rápido recorrido sobre estas armas, porque aún persisten los temores de su uso en cualquier país del mundo, aún en estos inicios del siglo XXI.

AGENTE QUÍMICO BÉLICO

Se entiende por agente químico bélico

1. Las sustancias químicas tóxicas o sus precursores, salvo cuando estos precursores se destinan a fines no prohibitivos (actividades industriales, fines de protección, fines militares, mantenimiento del orden).
2. Las municiones o dispositivos destinados de modo expreso a causar la muerte o lesiones, mediante las propiedades tóxicas de las sustancias empleadas.
3. Cualquier equipo destinado de modo expreso a ser utilizado directamente en relación con el empleo de muchos dispositivos.
4. Sustancias químicas de origen sintético usadas con fines hostiles cuyo riesgo principal es la toxicidad capaz de producir muerte, enfermedad o discapacidad permanente.

SUSTANCIA QUÍMICA TÓXICA

Es toda sustancia química que por su acción sobre procesos vitales, puede causar la muerte, incapacidad temporal o lesiones permanentes a seres humanos y animales.

PRECURSOR

Por precursor se entiende cualquier reactivo químico que intervenga en la fase de producción por cualquier motivo, de cada sustancia química tóxica.

COMPONENTE CLASE DE SISTEMAS QUÍMICOS BINARIOS O DE MULTICOMPONENTES

Se entiende por componente clase de sistemas químicos binarios el precursor que desempeña la función más im-

portante en la determinación de las propiedades tóxicas del producto final y que reacciona rápidamente con otras sustancias del sistema binario o de multicomponentes.

Las dos sustancias iniciales están almacenadas en espacios separados y se mezclan y forman el agente tóxico cuando la munición (bomba, proyectil, granada, etc.) se dispara hacia el objetivo.

ARMA QUÍMICA

Es el agente químico (no biológico, no físico) de origen sintético (no natural) usado con fines hostiles (no pacíficos), cuyo riesgo principal es la toxicidad (no la explosividad o inflamabilidad) capaz de producir la muerte, enfermedad transitoria o discapacidad permanente.

Clasificación

Existen varias clasificaciones según los autores que se consulten; aquí citamos las más frecuentemente utilizadas.

1. Gases nerviosos o anticolinérgicos

Sarín (GB)
Tabun: (GA)
Cyclosarín: (GF)
Somán (GD)
Gas - VX
Agente VR
Medero

2. Agentes vesicantes

Gas Mostaza
Gas Lewisita
Oxina de Fosgeno

3. Agentes sanguíneos

Cianuro de Hidrógeno
Cloruro de Cianógeno

4. Agentes sofocantes o pulmonares

Cloro
Difosgeno
Fosgeno (CX)
Amoniaco
Cloropirrina
Oxido nítrico: NO
Protóxido de Nitrógeno: N₂O
Peróxido de Nitrógeno: N₂O₄
Dióxido de Azufre: SO₂

5. Asfixiantes

Cianuro

6. Lacrimógenos

Gas pimienta

Cloroacetofenona (CN)
 Ortoclorobencilidenmalononitrilo (CS)
 Dibenzoxacepina (CR)

7. Emetizantes

Adamisita o Difenilamino-cloro –arsina (DM)

Otros autores hacen variantes y los denominan.

1. Abrasivos
2. Asfixiantes
3. Sanguíneos
4. Nerviosos
5. Sicomiméticos
6. Toxinas

Podemos decir en general que los “abrasivos” como el “gas mostaza” y la “lewisita” cumplen su cometido lesionando e incapacitando, más que produciendo la muerte, los “asfixiantes” impiden la respiración y causan la muerte como el cianuro, el cual también podría ser ejemplo entre los “sanguíneos” dado que su efecto es directamente la intoxicación de la enzima eitocromo P540-a3, con este podríamos incluir el fosgeno. Los “agentes nerviosos” estarían representados por los inhibidores de colinesterasas que impiden la correcta transmisión neuronal.

Son definidos como: “... sustancias químicas, son gaseosas, líquidos o sólidos, que se pueden emplear debido a sus efectos tóxicos directos sobre hombre, animales y plantas...” según las Naciones Unidas y complementa su definición diciendo: “... cualquier producto químico que, con su efecto químico sobre procesos de vivir, pueda causar muerte, la pérdida temporal de funcionamiento, o lesión permanente a la gente y a los animales.”

TRATADOS EXISTENTES

Nos parece que la parte histórica quedaría incompleta si no consignamos los tratados de prohibición existentes:

- **1925, Protocolo de Ginebra.** Prohíbe el uso de asfixiantes, tóxicos u otros gases y de métodos de guerra bacteriológica.
- **1972, Biological and toxic weapon convention.** Prohíbe producción, almacenamiento de productos químicos bélicos o biológicos y ordena su destrucción.
- **1993, Chemical weapons convention.** Prohíbe el desarrollo producción, almacenamiento y uso de químicos de guerra y ordena su destrucción.
- **2001 Octubre**
 - 174 países signatarios

- 144 países ratificaron
- Países de Medio Oriente no firmaron
- Israel firmó pero no ratificó.

ELEMENTOS PARA TENER EN CUENTA

Nos parece muy importante hacer esta anotación sobre la distinción de olores, que ayuda al manejo adecuado: Debe detectarse e identificar el agente.

Olores a:	Producto
Frutas	Sarín
Almendras amargas	Cianuro
Ajo, Cebolla, Mostaza	Mostaza, organo-fosforados
Heno recién cortado	Fosgeno
Geranios	Lewisita.

Además existen otras ayudas como papeles de detección y fotoionizadores.

El período de latencia igualmente es de ayuda. En los agentes nerviosos: los efectos aparecen en 30 segundos a 2 minutos cuando es vapor. Cuando es en forma líquida éstos aparecen entre varios minutos y 18 horas después de la exposición.

EQUIPOS DE PROTECCIÓN

Equipo de protección personal

Utilizar el equipo que brinde el mayor índice de protección respiratoria, para la piel y para los ojos, ADEMÁS máscara contra gases.

CONTROL DE CONTAMINACIÓN

1. Establecimiento rápido de la zona de peligro.
2. Limitar la propagación.
3. Procedimientos de descontaminación.

CLASIFICACIÓN O TRIAGE

El objetivo del “triage” es proveer la mejor asistencia posible a un número grande de pacientes, con los recursos disponibles.

Evacuación de víctimas y atención médica

1. Medidas de soporte de las funciones vitales y cardiovasculares (ABC).
2. Descontaminación: eliminar ropa contaminada, lavar la piel con abundante agua y jabón, puede usarse solución

de hipoclorito de sodio o de calcio al 0.5% en el caso de los agentes nerviosos.

3. Corregir la acidosis con bicarbonato de sodio.
4. Eritema: tratar el eritema como si fuese eritema solar: Loción de Calamina.
5. Vesículas pequeñas (1 a 2 cm.) mantener intactas.
6. Ampollas grandes: romper y desbridar cuidadosamente, irrigar con solución salina estéril 3 o 4 veces por día.
7. Tratamiento ocular: medicamentos tópicos, antibióticos tópicos, vaselina en los bordes de los párpados, esteroides tópicos (no tienen valor terapéutico).

Seguimiento

Como es apenas lógico, se debe tener en cuenta que los agentes químicos pueden tener efectos a largo plazo (durante muchos años) por ejemplo agentes nerviosos: trastornos neuro conductuales, mostaza: bronquitis crónica.

Asistencia internacional

El éxito de la respuesta está constituido por una preparación previa que incluya: coordinación eficaz, respuesta multidisciplinaria, información, identificación de medios disponibles nacionales o de cooperación internacional.

Instalaciones y recursos

Es función de las Fuerzas Militares y Agentes del Orden, de Salud, etc. prever:

1. Instalaciones adecuadas para el tratamiento.
2. Centros de Información Toxicológica.
3. Prever contactos de ayuda Nacional o Internacionales para información y elementos de tratamiento.

1. AGENTES NERVIOSOS O ANTICOLINÉRGICOS O INCAPACITANTES

Generalidades

Estos gases neurotóxicos son inhibidores de colinesterasas. Una de las características es que son extremadamente tóxicos y neurotóxicos, poseen un efecto muy rápido. Los agentes neurotóxicos sea en forma de gas, aerosol o líquido, ingresan al organismo por inhalación o a través de la piel. La intoxicación puede ocurrir también por el consumo de líquidos o alimentos contaminados con estos agentes.

La ruta de entrada en el organismo es de importancia para la iniciación de los efectos del agente neurotóxico y la sintomatología desarrollada. Generalmente la intoxicación progresa rápidamente cuando ocurre a través de las vías respiratorias en comparación con las otras rutas. Esto se explica por cuanto los pulmones contienen numerosos vasos sanguíneos y los agentes neurotóxicos inhalados se difunden rápidamente dentro de la sangre circulante.

Si una persona está expuesta a agentes neurotóxicos por ejemplo 200 mg de Sarín/m³ la muerte puede ocurrir en un par de minutos.

Cuando un agente neurotóxico penetra por la piel, el efecto es más demorado. Los agentes neurotóxicos son más o menos solubles en las grasas y pueden penetrar por los estratos de la piel. Sin embargo, toma algún tiempo antes de que el tóxico llegue a los vasos sanguíneos profundos. Consecuentemente los primeros síntomas sólo ocurren 20 o 30 minutos después de iniciada la exposición, subsecuentemente el proceso de intoxicación puede ser rápido si la dosis total del agente neurotóxico es alta.

Síntomas

La exposición a una dosis baja de un agente neurotóxico, causa una intoxicación menor cuyos síntomas característicos son: aumento de la producción de saliva, rinorrea, sensación de opresión en el tórax, miosis, trastornos de la visión, reducción de la acomodación del ojo (cicloplejia) dolor ocular cuando se trata de enfocar un objeto y cefalea. Otros síntomas no específicos son: fatiga, alucinaciones y náuseas.

La exposición a altas dosis conduce a un desarrollo más dramático y mas intenso de la sintomatología. Broncoconstricción y aumento de la secreción de las vías respiratorias que conduce a dificultad respiratoria y tos, molestias gastrointestinales y relajación de esfínteres. Los síntomas del sistema músculo esquelético son muy típicos: si la intoxicación es moderada pueden presentarse debilidad muscular, temblor o convulsiones.

En una exposición a altas dosis de agentes neurotóxicos, los síntomas musculares son más pronunciados. Las víctimas pueden sufrir convulsiones y pérdida de la conciencia por la acción sobre el sistema nervioso central.

La parálisis muscular causada por los agentes neurotóxicos también afecta los músculos respiratorios y, como si ésto fuese poco, se afectan también los centros respiratorios del sistema nervioso central; como es fácil deducir estos dos efectos constituyen una de las causas de muerte. Consecuentemente la muerte es causada por sofocación.

Esquema general de tratamiento de la intoxicación por agentes neurotóxicos

1. Medidas de oxigenación.
2. Instalación precoz de venoclisis.
3. Baño corporal con agua alcalinizada y cambio de vestido.
4. Atropinización.
5. Uso de reactivadores de colinesterasa.
6. Investigación del equilibrio ácido-básico.
7. Control de convulsiones.
8. Administración intravenosa de difenhidramina.
9. Cuidado intensivo del paciente.

Antídotos y métodos de tratamiento

Los agentes neurotóxicos tienen un efecto extremadamente rápido. En muchos países las fuerzas armadas tienen acceso a un autoinyector que contiene antídotos para los agentes neurotóxicos. Son simples de utilizar al punto de que una persona puede inyectarse ella misma o puede hacerlo otra persona sin dificultad.

Autoinyector Suizo

Contiene dos componentes activos: HI-G (500 mg) y atropina (2 mg).

HI-G. Es una oxima que reacciona directamente con la cusa del daño. Ej. la acetil colinesterasa inhibida por el agente neurotóxico; es decir actúa como un reactivador que restaura la enzima a una condición operacional.

Las oximas tienen una capacidad de penetración muy pobre al cerebro, actúan principalmente sobre el sistema respiratorio periférico.

Los diversos agentes neurotóxicos causan una intoxicación más o menos fácil de tratar con oximas. Desde este punto de vista el Agente VX y el Sarín, son los más fáciles de tratar y todas las oximas usadas aumentan la posibilidad de supervivencia ante estos agentes neurotóxicos.



Equipo autoinyector

NOTA: No podemos olvidar que el fundamento del tratamiento con inhibidores de colinesterasa es la atropinización y que la sola reactivación de la colinesterasa no es salvadora, tal como lo exponemos en el capítulo de Inhibidores de Colinesterasas.

La obidoxima es la más efectiva contra la intoxicación por Tabum, pero también el HI-G tiene un efecto positivo. Existe mucha dificultad para tratar la intoxicación por Somán y el paciente debe ser tratado solamente con HI-G.

El otro componente activo en el autoinyector es la **atropina**. La atropina es el antídoto clásico en el caso de intoxicación por compuestos organofosforados. Es una medicación que alivia los síntomas y permite al paciente oxigenarse y sobrevivir, pero realmente no combate en el sentido químico al agente neurotóxico. Hagamos claridad a estos conceptos: El paciente sin la atropinización no puede sobrevivir y con las oximas se reactiva la causa de la intoxicación, pero ambas deben complementarse, el paciente puede sobrevivir con la sola atropinización, en ausencia de oximas.

La atropina da protección contra el exceso de acetilcolina que resulta de la inhibición de la acetilcolinesterasa. Tiene efecto solamente dentro de ciertas partes del sistema nervioso colinérgico.

Existen dos tipos de receptores de acetilcolina: los nicotínicos que están localizados, por ejemplo, en el músculo esquelético y los muscarínicos localizados en los músculos lisos, glándulas y sistema nervioso central. Teniendo en cuenta que la sobreestimulación de los receptores nicotínicos lleva a su parálisis la cual involucra los músculos respiratorios intercostales y diafragmáticos, esto conduce al paro respiratorio mecánico conocido como Síndrome Intermedio. Nuestra experiencia, confirmada por otros autores, (ver capítulo de Inhibidores de Colinesterasas) nos lleva a preconizar sin ninguna duda, que debe utilizarse la Difenhidramina como fármaco que nos ayuda a proteger al paciente del Síndrome Intermedio o a aminorar sus efectos mortales, los cuales son de altísimo porcentaje entre las causas de muerte por estos agentes.

Las víctimas además deben ser tratadas por personal médico calificado, completando el tratamiento con atropina y adicionalmente con anticonvulsivantes del tipo del Diazepam, si existen convulsiones.

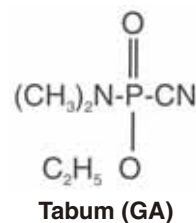
Posiblemente las víctimas pueden requerir, tiempo más tarde, tratamiento para el insomnio, la amnesia, la dificultad de concentración, la ansiedad y la debilidad muscular. Aunque algunos autores recomiendan antídotos preventivos, nosotros no somos partidarios de dicha práctica, por cuanto ello no está aceptado por muchos autores y el uso de esas sustancias, ya de por sí, tiene efectos sobre sistemas muy importantes como el sistema nervioso central.

Tabum (GA)

Como lo anotamos en el capítulo de Inhibidores de Colinesterasas, Gerard Schrader en 1936 sintetiza uno de los gases de guerra: el Tabum, en la compañía I.G. Farbenindustrie.

Fórmula Química

Es el etil-n-dimetilfosforamido-cianato.



LC_{50} : 400

El tabum tiene la denominación americana de GA. Es un agente neurotóxico cuya fabricación es relativamente fácil. Consecuentemente le es fácil a los países en desarrollo contar, dentro del arsenal de armas químicas, con este

agente, mientras los países industrializados consideran que el tabum es de uso limitado.

Mecanismo de Acción, Sintomatología y Tratamiento

(Ver capítulo de inhibidores de colinesterasa) pero agreguemos que es un agente de acción muy rápida con efectos discapacitantes que pueden iniciarse en unos pocos minutos.

Sarin (GB) - (Sustancia 35 para los soviéticos)

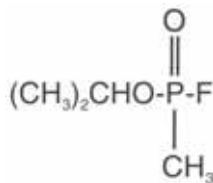
En el año 1938, es decir dos años más tarde, el mismo científico Gerard Schrader hace el descubrimiento del Sarín. Su nombre es el compendio de las letras iniciales de Schrader y sus colaboradores: Schrader, Ambros, Rudriger, y van der Linde.

Fue utilizado en:

- 1992 Guerrilla de Mozambique
- 1993 Matsumoto, Japón. 12 litros de gas Sarín (7 muertos, 300 víctimas)
- 1994, la secta "La verdad suprema" ataque en el metro de Tokio (12 muertos y 5.510 víctimas).
- 1995 el 20 de marzo, Tokio - Japón, ataque que enfocó la atención mundial sobre el peligro del terrorismo urbano con armas no convencionales. Utilizaron 12 bolsas de Sarín, de 300 a 500 cm³ cada una, viendose afectados tres líneas de tren y cinco vagones.

Fórmula Química

$C_7H_{16}FO_2P$ - Es el isopropil metil posfonofluoridrato.



Sarín (GB)

El sarín tiene la denominación americana de GB y es una sustancia volátil, principalmente tóxica por inhalación.

Sintomatología

(Ver capítulo de inhibidores de colinesterasa) es un agente de acción rápida.

LC₅₀: 100 por vía inhalatoria. Por vía dérmica: 1.700.

Cyclosarín

Con efectos similares a los anteriores, su acción puede durar 8 a 10 días, pero también puede producir la muerte en minutos. Fue utilizado en la reciente Guerra del Golfo y aún son inciertos los efectos a largo plazo.

El contacto con este agente químico produce efectos severos y aún la muerte dependiendo, como es lógico, de la dosis, y los síntomas pueden aparecer entre varios minutos y varias horas después.

Mecanismo, sintomatología y tratamiento

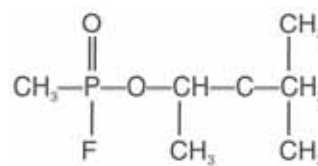
(Ver capítulo de Inhibidores de colinesterasas).

Somán (GD) (Sustancia 55 para los soviéticos)

Fue sintetizado por el químico australiano Richard Kuhn en 1944, posee tal potencia que puede producir la muerte con una sola inhalación.

Fórmula Química

Es el pinacolil metil fosfonofluorhidrato.



Somán

El somán corresponde a la denominación americana de GD y es una sustancia moderadamente volátil, la cual penetra por inhalación o a través del contacto con la piel.

Mecanismo de acción

Es inhibidor de la enzima colinesterasas. (Ver capítulo correspondiente a inhibidores de colinesterasa). Es de acción muy rápida.

Sintomatología y tratamiento

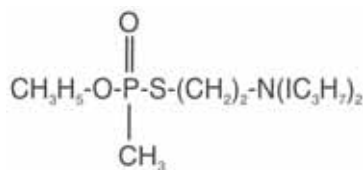
(Ver capítulo Inhibidores de colinesterasas).

Gas VX

Creado en Gran Bretaña en 1950, pero su descubrimiento fue dado a conocer en 1955 por R. Ghosh y J.F. Newman.

El gas nervioso es normalmente un líquido pero en su estado gaseoso es muy rápido en actuar, su efecto es casi inmediato y puede ser inhalado, absorbido por piel y conjuntivas. La V de VX significa de larga duración o persistencia.

Fórmula Química



**S-2-(Diisopropilamino)
Etil-o-etil metilposfonotioato**

Estado Físico

Generalmente se encuentra en forma líquida, a pesar de su nombre de gas. Es poco volátil y tiene la característica de adherirse fuertemente, lo cual le da importancia como agente bélico, ya que aplicado a bases o a aeropuertos, es prácticamente imposible de quitar de donde tomó contacto y en esa forma sigue siendo activo para las personas que lo toquen. La aplicación en forma de gas aumenta su capacidad tóxica, pues los gases inhalados producen la muerte, pero no obstante, la forma líquida y su capacidad de adhesión permite que se absorba y cause lesiones en unas dos horas, en la piel y los ojos de las víctimas.

Esta característica de permanencia se extiende también a material y equipos y aún al terreno contaminado, por largo tiempo. Penetra en forma de gas o aerosol por la piel y las vías respiratorias.

DL₅₀

Se calcula en unos 10 mg.

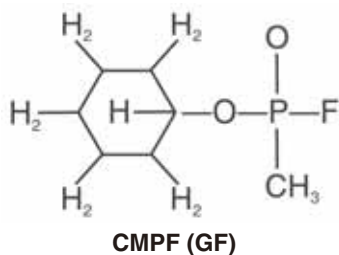
Mecanismo de acción

Es inhibidor enzimático y en esta forma impide la transmisión nerviosa, lo cual nos indica que su antídoto es la atropina, la cual puede ser utilizada en forma muscular en las personas que son potencialmente víctimas de ataque con VX.

Es correcto el hecho de que el gas nervioso VX es muy rápido en actuar cuando se encuentra en estado gaseoso, de hecho casi instantáneo, y puede ser inhalado o absorbido por la piel o los ojos. Cuando es inhalado, sus efectos son mucho más severos, siendo la muerte un final al extremo sufrimiento producido por sus efectos.

Agente “Novichok”

En los años 1980 y 1990 Igor Vasiliev, Andrei Zheleznyakov, George Drozd en Moscú trabajaron en el desarrollo de este agente. Se considera que este “novichok” o “agente nuevo” produce lesiones irreversibles según H.T. Uhal, se considera que esta nueva arma puede ser unas 10 veces superior al VX. Es de acción muy rápida.

**Fórmula química**

Es el ciclohexilmetil fosfonofluorhidato conocido con las siglas de CMPF o (GF) y es un inhibidor de colinesterasas de gran significancia.

2. GASES RESPIRATORIOS O PULMONARES**Cianuro**

Denominado también como:

Gas cianuro
Cianuro (AC)
Cianuro (CK)

Carl Scheeler efectúa su síntesis en el año 1782.

Es un gas irritante y su efecto se presenta en muy pocos segundos (antes de 10 segundos para el CK). El tema del Cianuro lo tratamos en el capítulo correspondiente). Impide la respiración celular al intoxicar la Citocromo P450 A3-.

LC₅₀: 3.000

Sintomatología

(Ver capítulo correspondiente a cianuro).

Gas cloro

Su descubrimiento se efectúa en 1774 por el sueco Carl Scheeler y fue propuesto su uso por el alemán Fritz Haber en 1914.

Su acción es asfixiante y su efecto puede ocasionarlo el contacto inhalado y aún el contacto dérmico. El sujeto intoxicado estará incapacitado. Se considera que su acción se manifiesta antes de 10 minutos y que es capaz de producir la muerte. La muerte se presenta dentro de los 30 minutos siguientes a la exposición.

LC₅₀: 3.000

Sintomatología

Sus efectos se inician muy rápidamente, antes de 30 minutos y se observa disnea, rinitis e irritación del tracto respiratorio con aparición de tos y secreciones y finalmente con edema pulmonar y muerte.

Gas mostaza (HD) - Iperita

En 1822, el científico belga Cesar-Mansuete Despretz obtiene su síntesis; pero sus efectos solo fueron conocidos completamente cuando Víctor Meyer en 1886 hace su descripción. No obstante queremos traer la cita de Lorenzo que a la letra dice: “El gas mostaza fue sintetizado el año 1860, por Frederick Guthrie, al hacer reaccionar etileno con S₂Cl₂. Él mismo padeció los efectos tóxicos de la sustancia en su propia piel”.

Dentro de este grupo se han experimentado inicialmente el gas mostaza (HN-1) cuyos orígenes se remontan a los años 1920-30 y su descubrimiento se

realizó inicialmente no con fines bélicos sino como un producto farmacológico. En cambio, el (NH-3) si nace con fines bélicos.

Se considera que fue utilizado inicialmente por Rusia en 1919, teniendo en cuenta que la protección de piel es más difícil que la de los pulmones, fue lanzado inicialmente con obuses pero luego se utilizaron aviones; posteriormente lo utilizaron los franceses en 1923 en Marruecos y 1926, en 1930 los italianos, en 1934 los japoneses y en 1935 y 1940 los italianos en Etiopía. Los japoneses repiten su uso en 1937 y 1942.

Sinónimos

Conocido también como Iperita, H, Sulfuro de Mostaza, Kampfstoff Lost

LC₅₀:

1,500 por inhalación y DL₅₀ para exposición dérmica: 5.400.

Propiedades físico-químicas

Líquido viscoso amarillo claro o marrón, pese a que se le otorga el calificativo de "gas" incoloro debido a sus contaminantes adquiere un color amarillo llegando hasta el ámbar. El olor que presenta es descrito para algunos como al ajo, al rábano o al heno.

La mostaza generalmente se utiliza en mezclas con otros agentes vesicantes como la lewisita.

Fórmula química

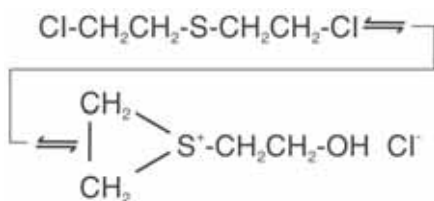
Sulfocianato de alilo. Cl-CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂-Cl.

Mecanismo de acción

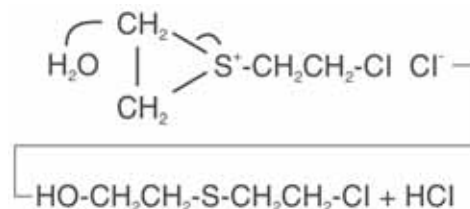
Se transforma en compuestos cíclicos extremadamente reactivos. Se une a enzimas, proteínas y ADN causando daño y muerte.

Como lo define Lorenzo, J. Es una reacción rápida y espontánea, que podemos dividir en cuatro pasos:

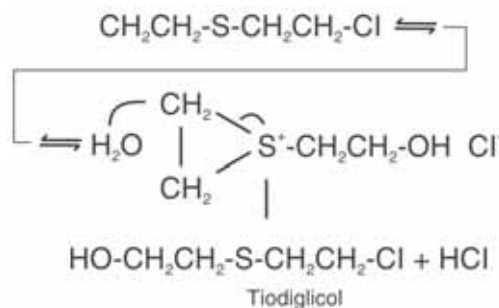
1. Ataque nucleófilo del S al carbono en posición b, dando un intermedio en forma de sal de sulfonio.



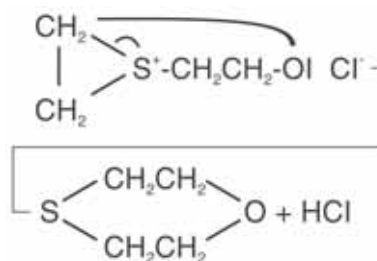
2. Ataque del H₂O a uno de los carbonos del anillo, abriendo éste y formándose una «hemimostaza» y HCl.



3. La hemimostaza da un proceso similar de formación de una sal de sulfonio. Por posterior ataque de H₂O, resulta tiodiglicol y otra molécula de HCl.



4. La sal intermedia también puede dar lugar a un reordenamiento interno para dar 1,4-tioxano y una molécula adicional de HCl.



(Tomado de Lorenzo J)

Nótese que además de formarse hemimostaza, que al igual que el gas mostaza es irritante, se produce HCl, que a su vez también ataca a la piel y las mucosas. (Tomado de Lorenzo J). Este autor afirma además que siendo un líquido muy poco soluble en agua, es difícil el proceso de lavado y descontaminación.

Sintomatología

Sus efectos son retardados, las primeras manifestaciones aparecen entre 1 y 24 horas después de la exposición. Afecta: ojos, tracto respiratorio y gastrointestinal, piel y médula ósea.

Este químico puede actuar por contacto con la piel o por inhalación, su acción se inicia en pocos minutos en los tejidos, pero su sintomatología clínica puede tardar horas

y aún un día en presentarse. El dolor puede no presentarse inmediatamente y generalmente se inicia por escozor y ardor para luego presentar las ampollas o vesículas.

Produce daño ocular: lagrimeo, escozor, sensación quemante, edema de párpados, dolor y fotofobia. Si existe contacto con la córnea, pueden producirse daños severos en ella.

Sobre el tracto respiratorio: se produce irritación con rinorrea, epistaxis, tos (al inicio seca, después productiva) dificultad respiratoria, edema pulmonar y neumonía.

Pueden presentarse fenómenos gastrointestinales como las náuseas y el vómito.

En la piel: eritema, vesículas, ampollas, grandes de color amarillento y necrosis.

En el sistema nervioso central se observará letargia, apatía y convulsiones.

Produce a nivel de médula ósea: pancitopenia (3-5 días después del contacto) y leucopenia disminuyendo el número de glóbulos rojos; fenómeno que fue observado desde 1919 cuando se utilizó en la I Guerra Mundial. Es posible que el fenómeno de ataque histiocitario, sea la razón para su uso como agente anticanceroso, pero curiosamente se ha demostrado que puede producir cáncer especialmente el N-Mostaza que difiere del inicial en la sustitución de un azufre por un nitrógeno.

Lewisita (L)

Descubierta por el doctor Wilford Lee Lewis en 1918. El contacto con piel, mucosas o conjuntivas produce lesiones graves en los tejidos. Se manifiesta por irritación, dolor, ampollas en piel, edema, conjuntivitis, tos e irritación del sistema respiratorio, la intoxicación se convierte en sistémica. La inhalación puede producir efectos tardíos. Cuando existe contaminación por derrames debe despejarse un área entre 30 y 90 metros a la cual no debe ingresar personal sin las medidas de protección adecuadas y entrenamiento para estos eventos. El equipo de protección debe contener respirador autónomo y con presión positiva, el vestuario debe ser con características propias para resistir la contaminación con sustancias químicas.

LCt_{50} : 1,300

Es de gran importancia que el personal se proteja de la contaminación aérea, causada por la acción del viento.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de explosión de la sustancia acumulada si existe fuego o calentamiento.

Mostaza nitrogenada: (Hn-3)

Después de varios estudios sobre los grupos Hn-1, Hn-2, se llegó al Hn-3 cuya producción se inicia en Alemania y en Estados Unidos en los años de 1941 y 1943. Reconocida como una poderosa arma de guerra, la cual se utilizó

por primera vez contra los franceses en el año 1927 en la batalla de Yprés en Bélgica, durante la Primera Guerra Mundial.

El gas mostaza es llamado también Iperita, H, Sulfuro de Mostaza y Kampfstoff Lost.

Fórmula química

1,1'-tiobis [2-cloroetano], fórmula molecular $C_4H_8Cl_2S$: $Cl-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-Cl$

Tiene un peso molecular de 159,08.

Características físico-químicas

Su nombre se debe al olor característico a mostaza que posee su estado normal es líquido pero por el hecho de tener una baja tensión superficial produce los vapores que en realidad son el arma química. Se obtiene haciendo reaccionar el cloruro de azufre y el etileno.

Fosgeno (CG)

Lo sintetiza el británico Humphry Davy. En 1912. En Bophal (India). (Ver isoscianato).

Es una mezcla de cloro y dióxido de carbono, es muy irritante, produce edema pulmonar y por consiguiente asfixia y muerte.

LCt_{50} : 3.200

Es de rápida acción y produce intensa irritación conjuntival, dérmica y del tracto respiratorio.

Fórmula química

$COCl_2$ es un gas incoloro y más pesado que el aire. En verano la nube tóxica se forma en 5 minutos y en invierno en unos 20 minutos o más. En contacto con el agua se hidroliza y produce ácido clorhídrico e hipocloroso. Su denominación tiende a hacer creer en su relación con el fósforo, pero el fosgeno no tiene en realidad ningún vínculo con éste, su producción se obtiene a partir del Cl_2 y el CO.

Se sintetizó siempre pensando en la posibilidad de aplicación bélica, pero no ha sido documentado su uso hasta ahora, en cambio en la industria se utiliza en la síntesis de compuestos orgánicos, como plásticos, resinas, colorantes, pesticidas etc. actúa mediante su hidrólisis a CO_2 y HCL, y produce daño de los alvéolos pulmonares, lo cual puede conducir a edema pulmonar y muerte. Es importante conocer que este efecto puede ser tardío, hasta 24 horas después del contacto.

Sintomatología

El fosgeno es de acción rápida y tiene la característica de ser extremadamente irritante de conjuntivas y córnea.

Fase inmediata: El intoxicado tendrá lagrimación, irritación ocular y laríngea, con tos y sensación de opresión torácica.

Fase latente: asintomática. Edema pulmonar subclínicos: duración en relación inversa a la concentración de fosgeno 1-48 horas.

Fase de edema pulmonar: laringo espasmo súbito, edema pulmonar, cianosis, hipoxia, palidez, choque hipovolémico.

Laboratorio

Acidosis – hipoxia, Rx de tórax: pulmón blanco.

Difosgeno (DP) - V-Soviético o Sustancia 33

V- SOVIÉTICO o SUSTANCIA 33: Desarrollada en la Unión Soviética.

Es otro de los gases asfixiantes, produce una sintomatología respiratoria similar al fosgeno y puede llevar a edema pulmonar y muerte.

Descubierto en 1848 por John Stenhouse. Actúa rápidamente produciendo lagrimación abundante, la cual puede acompañarse de síntomas generales como vómito y edema pulmonar. Esta sustancia la vemos como fumigante. (Ver cloropiricina fumigante).

Fórmula química

Es el nitroclorometano o nitro-cloroformo.

LC₅₀: 20.000

Agente naranja

Quizás el más popular de los elementos bélicos es el denominado Agente Naranja, utilizado por los Estados Unidos en la Guerra de Vietnam entre los años 1962 y 1971. Su poder lesivo es incierto pero se calcula que más de 50.000 combatientes sufrieron sus efectos. Refiriéndose a la dioxina el estudio de Hatfield, uno de los más completos realizados hasta la fecha sobre el Agente Naranja, encontró altos niveles de dioxina en la sangre de vietnamitas nacidos luego de la guerra, lo cual hace pensar que los contaminantes son transmitidos a través de la cadena alimenticia (Revista del Sur- 1999).

Composición Química

Es un compuesto de dos herbicidas de alto poder defoliante: el 2,4-D y 2,4,5-T y un grave contaminante que es la Dioxina. Estos dos herbicidas como tal ya habían sido experimentados en cuanto a su acción defoliante que podría ser lo esperado en el combate en selvas de Vietnam, pero el efecto de la Dioxina agrava la responsabilidad de su aplicación, llegando a prohibirse en los mismos Estados Unidos y en otras naciones del mundo.

Goldfrank's (1990) dice que este agente es un compuesto al 50:50 de 2,4-D y 2,4,5-T con cantidades

variables de dioxina (2,3,7,8-dioxina) que producen un acné deformante, compuesto por comedones de diferente tamaño, que generalmente se presentan en región malar y en la cara, con aparición también en piel de extremidades, cuello, nuca y espalda. Se puede acompañar este cuadro clínico de bléfarconjuntivitis fenómenos debidos a la irritación de las glándulas sebáceas y subcutáneas para excretar estos compuestos clorinados. (Véase el capítulo de Insecticidas Clorados)

AGENTES LACRIMÓGENOS O AGENTES ANTIMOTINES

AGENTE LACRIMÓGENO 2 (CN)

AGENTE LACRIMÓGENO O (CS)

GAS PARALIZANTE

GAS PIMIENTA

Son compuestos de actividad muy rápida que producen intenso lagrimeo, rinitis, tos, dolor precordial, vómito, fenómenos que son agravados si la persona tiene problemas de salud predisponentes.

LC₅₀: 7.000

Síntomas

Irritación de los ojos, vías respiratorias y piel, espasmos en párpados, parálisis muscular transitoria. Lagrimeo, salivación, tos, rinorrea, dificultad respiratoria.

AGENTES PSICODÉLICOS (BZ)

La actividad de estos agentes es producir cambios en el estado de conciencia de las víctimas incluyendo estados alucinatorios, estados de pánico, amnesia y estados confusionales.

AMENAZA DE UN ATAQUE CON AGENTES QUÍMICOS

Prevención

El desarrollo, producción y uso de agentes químicos bélicos están prohibidos por tratados internacionales

1925. Protocolo de Ginebra. Para la prohibición del uso de asfixiantes, tóxicos u otros gases y de métodos de guerra bacteriológica.

1972. Biological and Toxic Weapon Convention. Para la prohibición del desarrollo, producción y almacenamiento de agentes químicos, bélicos y biológicos y su destrucción.

1993. **Chemical Weapon Convention.** Para la prohibición del desarrollo, producción, almacenamiento y uso de químicos de guerra y su destrucción.

La Convención (C.P.C.W.)

1993. Apertura para la firma.

1997. Implementación.

2001. Octubre.

- 174 países signatarios.
- 144 países con ratificación
- Países del Oriente Medio no firmaron
- Israel firmó. No ratificó.

La convención

Cinco pilares

1. Definición de arsenales químicos.
2. Verificación de NO producción.
3. Protección en caso de amenaza.
4. Cooperación internacional.

Obligaciones de los estados parte

1. Destruir sus arsenales químicos.
2. Informar a la OPCW sus programas de defensa.
3. Informar anualmente las actividades de su industria química.
4. Recibir inspecciones sorpresivas a industrias.
5. Cooperar con los programas de asistencia.

Inspecciones

1. Inspección de rutina (constatación de datos informados)
2. Inspección por denuncia (verificación de una acusación de posesión, amenaza de empleo o de pesquisa).
3. Inspección por uso atribuido (verificación de uso contra un estado-parte).

Asistencia a los estados-parte

1. Acceso a las bases de datos de la OPCW.
2. Equipamientos de protección y detección
3. Equipamientos de descontaminación
4. Medicamentos, antídotos y asistencia médica
5. Asesoría en medidas de protección
6. Entrenamiento sobre uso de detectores, asistencia médica, etc.
7. Contingentes de especialistas.

La amenaza es real; el uso de agentes químicos bélicos por países no signatarios, organizaciones terroristas, fanáticos o bandidos del crimen organizado, no es un mito, es una realidad.

La prevención se realiza principalmente a través de la promoción de la CPCW, el control y fiscalización de su cumplimiento y tareas de inteligencia y seguimiento interior.

PREPARATIVOS PARA LA RESPUESTA ANTE UN ATAQUE POR AGENTES QUÍMICOS BÉLICOS

Amenaza no convencional

En relación con la amenaza no convencional existe escasa experiencia, escasa preparación y no inclusión en planes de respuesta.

Preparativos

Los programas de preparativos para la asistencia en atentados por agentes químicos bélicos, deben insertarse como parte integral de los planes nacionales existentes de respuesta a emergencias.

1. Vigilancia de brotes de enfermedades.
2. Desastres naturales.
3. Emergencias químicas industriales, tecnológicas, ambientales en el transporte.

EMERGENCIA INDUSTRIAL Y TERRORISTA

Industrial o transporte	Terrorista
No deliberado	Deliberado
Impacto periodístico no deseado	Alto impacto periodístico deseado
Plantas químicas, carreteras	Centros urbanos, comerciales, turísticos, subterráneos
Agente identificable por métodos convencionales	Mayor responsabilidad del sector privado
Agente no identificable por métodos convencionales	Mayor responsabilidad del sector público

USO BÉLICO Y USO TERRORISTA

Uso bélico	Uso terrorista
Víctimas militares	Víctimas terroristas
Mayor responsabilidad de las Fuerzas Armadas	Víctimas civiles
Agentes químicos de uso bélico	Mayor responsabilidad de la respuesta civil
Alta letalidad	Agentes químicos de tod uso
Fácil dispersión	Fácil dispersión
Persistencia	Toxicidad

Otras diferencias

1. Equipo de protección personal
2. Detectores
3. Descontaminación
4. Tratamiento inicial
5. Criterios de alta

Alerta

Fortalecimiento de los sistemas de vigilancia epidemiológica.

Respuesta

Fortalecimiento de los sistemas de respuesta de bomberos, defensa civil y salud.

Preparativos

Fortalecimiento de los sistemas de vigilancia epidemiológica:

1. Inclusión en los listados de patologías notificables.
2. Normatización (protocolos de notificación).
3. Definición de casos (sospechoso y confirmado).

Fortalecimiento de los sistemas de respuesta de bomberos, defensa civil y salud, por ejemplo:

1. Identificación de recursos.
2. Equipos de protección personal.
3. Equipos de protección de campo y de diagnóstico analítico.
4. Comunicaciones y transporte.
5. Acceso a información.
6. Protocolos de diagnóstico y tratamiento.
7. Bancos de antídotos.
8. Capacitación del personal.

ELEMENTOS A TENER EN CUENTA PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS Y ALERTA**Definición de armas químicas**

Agente químico (no biológico, no físico) de origen sintético (no natural) usado con fines hostiles (no pacíficos), cuyo riesgo principal es la toxicidad (no la explosividad o inflamabilidad) capaz de producir muerte, enfermedad transitoria o discapacidad permanente.

EQUIPOS DE DEFENSA

- **Máscara Mn40.** Es una máscara construida con polí-carbonados y con visor rígido. Con filtro que soporta 30 ataques con agentes nerviosos o asfixiantes y solo 4 con agentes sanguíneos.
- **Cubretraje o Gn84.** Elemento para ser colocado como su nombre lo dice “sobre el traje” ofrece protección

contra partículas radiactivas, elementos biológicos y agentes químicos.

- **Solución descontaminadora DS2.** Descontamina agentes químicos pero no es útil en ataques con bacterias.

CLINICA**Período de latencia****Agentes nerviosos**

Vapor. Los efectos aparecen de 30 segundos a 2 minutos después de la exposición.

Líquido. Los efectos aparecen varios minutos a 18 horas después de la exposición.

Detección e identificación del agente

Dispositivos de detección
Laboratorios

Equipos de detección

Papeles de detección
Fototomizadores

Evaluación y/o predicción de la propagación de los peligros químicos

1. Resultados de las actividades de detección
2. Características del agente
3. Evolución del riesgo potencial (persistencia, toxicidad y efectos sobre las víctimas).

Riesgos de contaminación secundaria

1. Necesidad de equipos de protección personal
2. Rescate de víctimas
3. Descontaminación

Equipos de protección personal

Utilizar equipo que brinde el mayor índice de protección respiratoria, para la piel y para los ojos.

Equipos de protección individual

Máscaras contra gases.

Control de la contaminación

1. Establecimiento rápido de la zona caliente
2. Limitar la propagación
3. Procedimientos de descontaminación

Intoxicaciones masivas

Mismo tipo de efecto nocivo. Sólo la magnitud del daño será diferente.

CLASIFICACIÓN (TRIGE)

Objetivo principal

Proveer la mejor asistencia posible a un número grande de pacientes con los recursos disponibles.

Evacuación de las víctimas y atención médica

Tratamiento

1. Medidas de soporte de las funciones respiratorias y cardiovasculares
2. Descontaminación: eliminar la ropa contaminada.
3. Lavar la piel con abundante agua y jabón. Puede utilizarse hipoclorito de sodio o de calcio al 0.5% en caso de agentes nerviosos.

Tratamiento sintomático

1. Corregir la acidosis con bicarbonato de sodio
2. Tratar las convulsiones con diazepam
3. Tratar el eritema solar con solución de calamina
4. Vesículas pequeñas y ampollas 1 a 2 cc (dejar intactas)
Ampollas grandes: romper y debridar cuidadosamente, irrigar con solución salina estéril 3 a 4 veces al día y cubrir con antibióticos locales.
5. Tratamiento ocular: aplicar medicamentos tópicos, antibióticos tópicos, vaselina en los bordes del párpado, esteroides tópicos (antibióticos locales y esteroides tópicos no tienen valor terapéutico).

Vigilancia de riesgo residual

Evaluar el riesgo que queda en el área contaminada.

Establecer programas de seguimiento

Tener en cuenta que los agentes químicos pueden tener efectos a largo plazo (durante muchos años).

Ej. Agentes nerviosos: trastornos neuroconductuales
Mostaza: Bronquitis crónica.

Asistencia internacional

El éxito de la respuesta está constituido por preparación previa que incluya: coordinación eficaz, respuesta mul-

tidisciplinaria, información, identificación de medios disponibles nacionales y de cooperación internacional.

Instalaciones

1. Instalaciones para tratamiento.
2. Centros de Información Toxicológica.
3. Redes Toxicológicas en Latinoamérica, en el Caribe e internacionales.

Conclusiones

1. La amenaza de un ataque por agentes químicos es real, manifiesta por el uso actual de agentes químicos por países no signatarios, organizaciones terroristas, fanáticos o bandidos del crimen.
2. La prevención se hace principalmente a través de la promoción de la Convención para el desarrollo, producción y uso de los agentes químicos bélicos; control y fiscalización de su cumplimiento y tareas de inteligencia y seguridad interior.
3. Los preparativos generales para hacer frente a los desastres ocasionados por agentes químicos bélicos en el mundo son limitados.

Recomendaciones

1. En los países, los hospitales, clínicas y demás entidades que presten atención de urgencias, deben contar con planes de gran versatilidad para atender tanto los desastres naturales como los ocasionados por el bioterrorismo y terrorismo químico.
2. Realizar simulacros que sirvan de capacitación al personal asistencial, docente, administrativo del sector salud, a las universidades y a la comunidad en general.
3. Dar información actualizada a todo nivel sobre la protección de la salud pública.
4. Fortalecer la capacidad para detectar, identificar, investigar y responder rápidamente a los informes de emergencias.
5. Contar con protocolos de manejo para hacer frente a las agresiones por agentes químicos.
6. Promover el desarrollo de la formación e investigación en las universidades e instituciones de educación superior para reducir los efectos de los desastres ocasionados por agentes químicos. Así mismo incluir el componente desastres como materia básica en Pregrado y Posgrado.
 - Fortalecer los recursos de las redes de laboratorios y de salud para un diagnóstico oportuno de los agentes potencialmente utilizados por el terrorismo químico.

BIBLIOGRAFÍA

- GOODMAN & GILMAN'S. Pharmacological Basis of Therapeutics. 9a edition McGraw-Hill. New York, 1996.
- GOLDFRANK'S Toxicologic Emergencies. International 1990
- DREISBACH R. Handbook of Poisoning. 10a ed. LPM. California, 1980.
- CASARETT & DOULL'S Toxicology 3ª ed. McMillan New York 1996
- CASARETT & DOULL'S. Toxicology 5ª Ed McGraw Hill. New York, 1999.
- LADRON DE GUEVARA. Toxicología Médica, McGraw Hill. Madrid, España, 1995.
- PITA R, ANADÓN A., et al. Estado actual del pretratamiento de las intoxicaciones por agentes Neurotóxicos de guerra con piridostigmina y otras alternativas farmacológicas. Revista de Toxicología No. 20 (1) páginas 1-7, 2003.
- NOBEL & MUSEUM. <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1918> 01/16/2004

Unidad III

***METALES
Y METALOIDES***

Intoxicación por mercurio

Darío Córdoba Palacio
Fanny Cuesta de Franco

“La trágica demora, la iniciación lenta, la vaguedad de los primeros síntomas y el poco conocimiento de la enfermedad por los profesionales, son factores importantes en esta patología”.

Gersner y Huff (1977)

La intoxicación por mercurio es un problema de salud que reviste seriedad, que pocas veces se ha tratado y al cual se le ha dado poca importancia, posiblemente porque el hombre desde su infancia se pone en contacto con este elemento y ello hace que no adquiera conciencia de los peligros que este elemento entraña.

En nuestro ejercicio profesional a través del tiempo, hemos confirmado que la sentencia de Gersner y Huff se ciñe en todo a la realidad. Para nosotros, la confección del diagnóstico, con la vaguedad de los síntomas, es un problema de gran magnitud, que hace imperioso el uso del laboratorio, con el fin de confirmar la presunción diagnóstica hecha por la clínica de la entidad.

El mercurio ha sido relacionado con los dioses (dios mercurio) y con los planetas, a él se le han atribuido a través de la historia de la humanidad poderes mágicos y ha sido objeto de atributos misteriosos. Los alquimistas en la antigüedad lo trajinaron como un elemento básico en sus procesos de conversión de metales en oro.

Todos estos hechos históricos antiguos y recientes, como el aparentemente insignificante juego de los niños fascinados por el aspecto misterioso de la gota de mercurio del termómetro roto en el hogar, han disminuido las precauciones en el manejo del metal, han borrado el rótulo de “peligro”, han hecho que se baje la guardia ante el elemento tóxico, juguete en gotas que en la edad adulta, pasa a ser elemento utilizado en millones y millones de toneladas en la industria.

HISTORIA

Desde la antigüedad se tiene conciencia de las propiedades del mercurio: los papiros egipcios (1600-1500 a. C.), ya lo mencionaban. En la época de Aristóteles se le usó en el tratamiento de las enfermedades de la piel y de la sífilis; en la época de Paracelso comenzó a utilizarse como diurético, utilización que se mantuvo hasta la década de 1960-1970, uno de sus nombres comerciales aún perduran en nuestra memoria como: el “mercuhi-drín”, cuyo efecto es, de hecho, una manifestación de sus efectos tóxicos.

Teofrasto, 300 años antes de Cristo, logra por primera vez la “amalgama” al triturar cinabrio con vinagre, en un mortero de latón, siendo esta la primera noticia que se tiene en el mundo de amalgamación, propiedad de incalculable importancia en la aplicación industrial del mercurio, y que como veremos más adelante, va a ser factor fundamental en la universalidad de su aplicación, involucrando así muchas profesiones y oficios en las cuales vamos a encontrar intoxicaciones de origen profesional.

Dioscórides lo denominó “hydro argiros” o sea “plata líquida” como descripción gráfica de su aspecto atractivo y hermoso; lo denominó igualmente “plata viva”. Los antiguos lo tenían como mensajero alado de los dioses y lo representaban con el símbolo de la vara heráldica o del caduceo, signo o símbolo del dios Mercurio, hoy utilizado como emblema de los profesionales del comercio.

HIDRARGIRISMO

Con este nombre se conoce la intoxicación con este metal.

Es para nosotros muy curioso, que este metal compañero de la humanidad desde la antigüedad, únicamente en la edad media inicia su historia como “tóxico industrial o profesional” y apenas en 1878, Denis elabora el primer

estudio sobre intoxicación profesional con mercurio. Si analizamos el porqué, quizás encontremos que a este elemento no se le consideró metal, hasta que se logró su congelación y se pudieron estudiar sus propiedades fisicoquímicas. Su congelación se obtiene a -38°C y su ebullición se efectúa a temperaturas de 356°C .

Pero para nosotros la propiedad más importante desde el punto de vista de epidemiología toxicológica, es el hecho de que **emite vapores a temperatura ambiente**, lo cual facilita la intoxicación profesional.

A 18°C , temperatura fácilmente encontrada en áreas de trabajo, ya se produce la evaporación espontánea y si una atmósfera laboral, saturada de mercurio, sufre una elevación de temperatura a 24°C , esa atmósfera llegará a contener 360 veces la máxima concentración permisible.

El mercurio se obtiene de yacimientos de cinabrio, que es el sulfuro de mercurio y el cual contiene un 85% de mercurio. Existen yacimientos importantes en Almadén (España), en Yugoslavia, en Italia, en México, en donde la producción anual alcanza a 220 toneladas métricas, en Chile y en Perú. En Colombia existen las minas de Aranzazu (en el departamento de Caldas), en donde se encuentra en forma líquida, prácticamente puro, pero que por problemas de morbilidad debieron ser clausuradas por el gobierno en el año 1970.

CINÉTICA DEL MERCURIO

Teóricamente el mercurio y sus compuestos pueden entrar al organismo por las siguientes rutas: gastrointestinal, inhalado, por piel o por placenta.

Pero existen algunas diferencias en los compuestos que es interesante conocer.

Los vapores de mercurio elemental tienen una alta presión que les permite liberarse fácilmente en el ambiente y dependiendo de su grado de solubilidad en agua, van a depositarse en diferentes niveles del tracto respiratorio. Los altamente solubles se disuelven en la membrana mucosa o en los fluidos, en la parte superior del tracto respiratorio, mientras que los menos solubles penetran al árbol bronquial.

La solubilidad del mercurio elemental en lípidos es de 0,5 a 2,5 mg/litro; con un coeficiente de partición de 20, a 40°C se pueden obtener concentraciones de aire saturado de 0,06 mg/litro.

El mercurio elemental se absorbe en el tracto gastrointestinal en cantidades mínimas. Su solubilidad dependerá entonces de la posibilidad de oxidación del mercurio o de la formación de sulfuros. Cuando se aplica sobre la piel en vehículos adecuados, se puede absorber, especialmente cuando ocurre oxidación.

Los compuestos inorgánicos de mercurio que ingresan al organismo por vía pulmonar, como en el caso de aerosoles, son absorbidos en menor grado que los del mercurio metálico. Se espera que las partículas sigan las

leyes que gobiernan la deposición de materiales en las vías respiratorias.

En humanos, con una velocidad respiratoria de 20 litros/minuto, los depósitos varían entre 10 y 50% dependiendo del diámetro de las partículas del aerosol de 5 a 0,01 micrones, respectivamente.

La absorción de los compuestos inorgánicos de mercurio por la vía gastrointestinal dependen de la sal. Para los compuestos mercuriosos que casi no son solubles en agua, se puede esperar una baja absorción; sin embargo, pueden ser parcialmente convertidos a iones mercúricos en el lumen gastrointestinal, forma en la cual se absorben en mayor proporción.

Por piel, los compuestos mercuriales solubles se han utilizado en desórdenes dermatológicos y en ocasiones se han observado efectos sistémicos, después de la terapia.

Los estudios experimentales en referencia a los mercuriales inorgánicos parecen demostrar una barrera importante a la penetración de éstos al feto, en comportamiento totalmente diferente al que se ofrece a los mercuriales orgánicos, como lo veremos más adelante.

Los mercuriales orgánicos ofrecen alto grado de peligro cuando son inhalados, ya que son altamente volátiles. Cuando su ingreso es por ingesta, su absorción es superior al 90%; por piel: se encuentran en la literatura informes de intoxicación por contacto con metilmercurioacetamida.

Por placenta, el metil y etilmercurio atraviesan fácilmente la barrera placentaria, y son acumulados en el feto.

Distribución

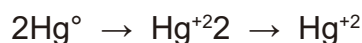
Los cationes mercuriales tanto orgánicos como inorgánicos reaccionan con gran variedad de ligantes orgánicos que se encuentran en moléculas biológicas importantes.

La afinidad química del mercurio divalente y el catión del metilmercurio monovalente se muestran en la tabla:

Ligante	CH_3Hg^* pK	Hg^{**} pK
Cl	5,4	6,7
OH	9,5	10,3
Histidina	8,8	10,0
Cisteína	15,7	14,0
Albumina	22,0	13,0

La afinidad se expresa como el logaritmo negativo de la constante de disociación (pH). Mientras mayor sea el número, mayor es la afinidad por el ligante.

Los efectos tóxicos de todas las formas de mercurio inorgánico se deben a la acción de los iones mercúricos, ya que el mercurio elemental no puede formar enlaces químicos. La oxidación del mercurio elemental ocurre de acuerdo con la ecuación siguiente:



El ion mercurioso es inestable y se disocia a mercúrico.

Los aril y alquil mercuriales presentan grandes diferencias ya que los arilmercuriales se convierten rápidamente a iones mercúricos, mientras que los alquilmercuriales se distribuyen como tales. De ahí que los problemas toxicológicos ocasionados por los arilmercuriales se semejen notablemente a los producidos por los iones de mercurio inorgánico, especialmente en relación con sus sitios de depósito y a su capacidad de llegar al sistema nervioso central y al feto.

Los iones de mercurio inorgánico se distribuyen en los tejidos y en pocas horas se concentran especialmente en riñones, hígado, sangre, mucosa respiratoria, pared intestinal y colon, piel, glándulas salivares, corazón, músculo esquelético, cerebro y pulmón, en orden descendente. Después de una semana el 85 a 95% de todo el mercurio inorgánico del organismo se almacena en el riñón.

Los mercuriales orgánicos debido a sus dos propiedades toxicocinéticas: su capacidad de atravesar membranas celulares y su gran resistencia a la biotransformación en los tejidos, se depositan principalmente a nivel de sistema nervioso central. El radical intacto de metilmercurio persiste en el organismo muchas semanas después de la exposición.

Los síntomas tóxicos sobre el sistema nervioso central producidos por los mercuriales de cadena corta no son producidos por los otros mercuriales.

Eliminación

El mercurio absorbido se elimina principalmente por la orina, aunque también se encuentran fracciones en las heces, debidas a secreción dentro del lumen gastrointestinal, especialmente a nivel de colon, por bilis, saliva y jugos gástricos e intestinales.

La eliminación empieza inmediatamente se absorbe y continúa a velocidades altas. El tejido renal retiene mercurio con gran tenacidad. El almacenamiento en dicho órgano, y en menor grado la eliminación urinaria, nos indican la severidad de la exposición.

El 70% de los iones de mercurio eliminado lo hace en forma de compuestos sulfidril-mercurio del tipo R-Hg-S-R'; los tioles a los que más frecuentemente se combinan son a la cisteína y a la N-acetilcisteína.

La vida media del mercurio es de aproximadamente dos meses.

Los alquilmercuriales de cadena corta, debido a su capacidad de atravesar membranas presentan recirculación enterohepática, especialmente el metilmercurio.

Una porción de lo eliminado por bilis se encuentra unido a proteínas y la otra está formada por complejos mercuriales de bajo peso molecular. Se ha notado que

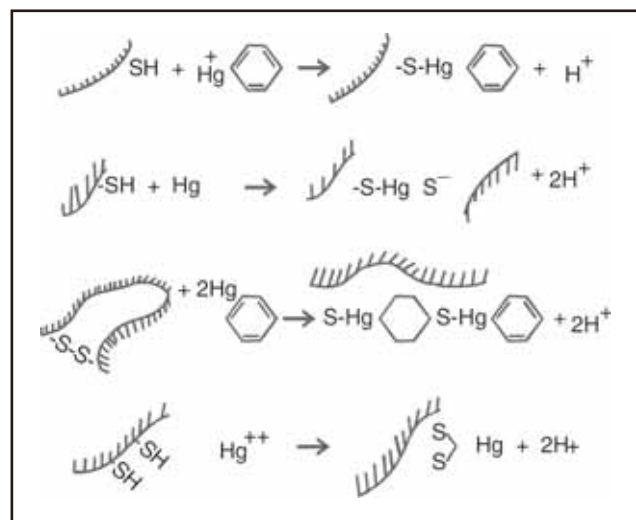
al paso por la vesícula biliar se producen cambios en la distribución del metilmercurio; las sales mercuriales que llegan al intestino son liposolubles, por lo cual se pueden reabsorber creando ciclos enterohepáticos. Por eso se dice que los alquilmercuriales son más tóxicos que las otras formas mercuriales, debido a que el organismo humano lo absorbe más y lo excreta en menor cantidad.

Mecanismo de acción

Los iones de mercurio son precipitantes de proteínas y causan necrosis severa en los puntos de contacto directo con los tejidos, fenómeno fácilmente evidenciable en los casos de intoxicación con sales inorgánicas de mercurio. Esto ocurre especialmente a nivel de boca, esófago, piel o conjuntivas, córnea y células del tracto gastrointestinal en general y en su ruta de excreción.

El metal iónico forma enlaces covalentes con los grupos sulfidrilos con ángulo de enlace en 180 grados.

Se proponen los siguientes mecanismos de formación de mercaptanos con los grupos SH de la cisteína:



El mercurio también se combina con otros ligantes como son las amidas, aminas, carboxilos y grupos fosforilos.

La variedad de los mecanismos bioquímicos de la mayoría de los compuestos mercuriales todavía no están bien elucidados, como son la precipitación de proteínas y los efectos inhibidores a diferentes niveles. Sin embargo, algunos informes postulan que el mercurio se combina primero con los grupos funcionales de la membrana celular, probablemente con los grupos tiólicos (SH). El ión entra entonces a la célula primero lentamente y luego más rápidamente. Se inhibe entonces la captación celular de glucosa durante la primera etapa y en la segunda, la respiración celular progresivamente. Cuando se rompe la membrana celular se inhibe completamente la respiración.

Se observa también un decrecimiento del potencial eléctrico a través de la membrana y una pérdida de potasio celular. El mercurio produce hemólisis de los glóbulos rojos y porfiria.

Usos

Imposible mencionar en esta corta presentación la gran cantidad de aplicaciones que tiene el mercurio, destacaremos sólo algunas:

En minería. En la extracción de metales, como es el caso del oro, en cuyo proceso se utiliza la gran propiedad que tiene este metal y que no poseen otros metales: la amalgamación.

Odontología. Extensamente utilizado, por la misma propiedad, en el campo odontológico.

Industria farmacéutica. Utilizado en preparación de cosméticos, diuréticos (hoy en desuso como ya lo dijimos), como antiséptico (mercurocromo, merthiolate, etc.), sustancias que aún son de uso popular.

Industria agroquímica. Los mercuriales orgánicos han sido usados como fungicidas; fueron prohibidos en Colombia desde el año 1974.

Laboratorio. De amplia aplicación es el mercurio en este campo; se emplea en fabricación de aparatos de medición, como barómetros, termómetros, tensiómetros, etc.

Industria química. Destacaremos aquí la aplicación que tiene el mercurio en la producción de ácido clorhídrico y soda cáustica, en electrólisis cloroalcalina.

Industria manufacturera. En la fabricación de baterías, equipos eléctricos, rectificadores, lámparas incandescentes, válvulas de radio, tubos de rayos X, en procesos fotográficos y de fotograbado, en taxidermia, en la elaboración de fieltro —recuérdese el “sombrero loco” de Alicia en el país de las maravillas—, en recubrimiento de oro y plata, en obtención de seda artificial, en plateado de espejos —hoy en día se hace con base en sales de plata y no de mercurio—.

Tipos de intoxicación

La intoxicación por mercurio puede ser intencional, la cual es frecuente, entre nosotros, en profesionales que disponen de compuestos mercuriales en su oficio, tales como ebanistas (bicloruro de Hg) y en odontólogos también por sales inorgánicas de mercurio. Accidental: por merthiolate, mercurocromo. Por contaminación ambiental y finalmente profesional. De gran importancia entre nosotros esta última, la profesional, especialmente entre mineros y odontólogos, como lo veremos en las cifras que más adelante presentaremos. Hemos atendido pacientes adultos intoxicados con mercurio por el uso de **cremas desmanchadoras** o para maquillaje.

Intoxicaciones masivas

Nos referiremos ahora a algunas intoxicaciones que han revestido importancia en la historia de este metal:

1. La de Minamata y Niigata en el Japón entre 1953 y 1960.
2. La de Irak (1971-1972) que ocasionó más de 6.000 víctimas, 500 de ellas fatales.
3. Las de Pakistán, Ghana, Guatemala, Estados Unidos, etcétera.

Intoxicación mercurial

Llama la atención desde el punto de vista toxicológico, que siendo el mercurio un solo elemento, produzca cuadros diferentes de intoxicación mercurial, dependiendo de su estado. Es por ello necesario que veamos los siguientes aspectos:

Entre los inorgánicos, los vapores de mercurio se absorben en un 80% y la intoxicación es frecuente en los usuarios de este metal como son los profesionales odontólogos y los mineros, en quienes la intoxicación se hace principalmente por vía respiratoria.

Las sales inorgánicas de mercurio, van a lesionar especialmente el sistema renal y a ocasionar lesión de las mucosas que entren en contacto con ellas, como ya lo mencionamos.

Los compuestos orgánicos como el metil mercurio se absorben en un 100% de la vía oral, mientras que el mercurio metálico tiene una muy baja absorción por esta vía, (0,01%).

Es frecuente observar diferentes causas de intoxicación así:

1. La ocasionada por el vapor de mercurio —generalmente profesional—, aunque no podemos dejar de llamar la atención en lo referente a la intoxicación de personas que habitan áreas en donde se labora con mercurio, quienes también sufren intoxicación —accidental en este caso— pero derivada del uso profesional, como es la de niños de familias que procesan amalgama (“queman oro”), tal como lo exponemos más adelante.

2. La producida por el metilmercurio, que corresponde a la contaminación de alimentos a través de la cadena alimenticia (recuérdese el caso de Minamata en el Japón y de Cartagena en Colombia).

3. La accidental o la suicida, ocasionadas por el uso de elementos mercuriales, más frecuentemente de sales inorgánicas de mercurio.

Intento de suicidio con mercurio líquido

Presentamos un caso de intoxicación voluntaria mediante la inyección de mercurio líquido tratando de obtener la vía venosa. La sintomatología del paciente fue de tipo renal y fue necesario la limpieza quirúrgica, tal como se puede observar en las dos gráficas que presentamos.

El paciente pese a su problema renal, logró superar la situación mediante la descontaminación quirúrgica y el tratamiento con quelantes (Fotografías 7 y 8).

Cuadro clínico

Sales inorgánicas. La ingestión de sales inorgánicas de mercurio ocasiona gingivitis, sialorrea, disfagia, gastroenteritis severa con deshidratación, vasodilatación esplácnica y muerte. Si el paciente no fallece, aparecen posteriormente las manifestaciones renales que evolucionan de poliuria a anuria y muerte (nótese la fase poliúrica y su correlación con el fenómeno de los diuréticos mercuriales).

Aspectos veterinarios. La dosis tóxica de mercuriales inorgánicos como el cloruro de mercurio en animales es:

Equinos	8 g
Bovinos	8 g
Ovinos	4 g
Caninos	0,2-0,35 g
Pollos machos DL ₅₀ oral	100 mg/k

En cuanto al mercurio orgánico o metilmercurio se encontraron mayores concentraciones en ovinos en riñón e hígado, y sus síntomas fueron: pérdida de la estabilidad, movimientos de pedaleo y tetraplejia, dermatitis descamativa y gingivorragia. Al examen anatomopatológico se encontró encefalopatía necrótica de corteza cerebral y cerebelosa. Curiosamente, en perros se describe una relativa resistencia al desarrollo de las lesiones nerviosas. En especies como bovinos se encontraron concentraciones mayores en riñón, seguido de hígado, músculo y cerebro. En los porcinos el metilmercurio produjo necrosis neuronal, neurofagia, vacuolización cortical, tumefacción de axones, gliosis, leptomeningitis y necrosis fibrinoide vascular. En aves la acumulación se dio en hígado y riñones, siendo menor en pechuga, muslo, cerebro y corazón.

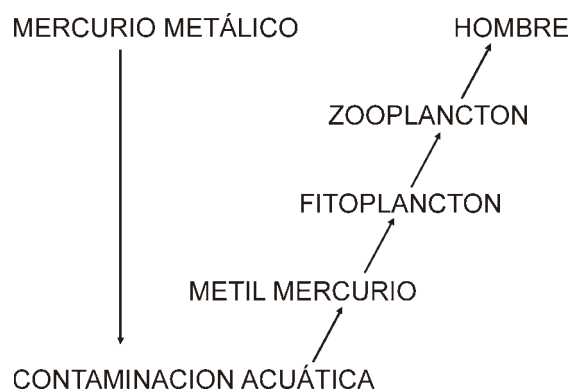
Mercuriales orgánicos. El mercurio metálico emplea- do con tanta profusión en nuestra minería es arrojado a

las fuentes de agua, contaminando los ríos importantes de nuestra geografía, como son el Magdalena, el Cauca, el Nechí, etc., pero el problema es más profundo aún: este mercurio metálico, por acción bacteriana y otros factores, se convierte en mercurio orgánico (metil o etil) que es captado por el fitoplancton, el zooplancton lo consume y finalmente el hombre va a ser la víctima en esta cadena alimenticia.

Queremos hacer un llamado sobre el uso de anti- sépticos mercuriales orgánicos como el **merthiolate**, el **mercurocromo** y los demás similares, porque en nuestra casuística hemos tenido un paciente de sólo 18 meses de edad, a quien su médico le ordenó hacer aplicaciones tópicas debido a una infección extensa de su piel. Dicho paciente al cual le realizamos dosificación de mercurio en orina de 24 horas, presentó una cifra verdaderamente alar- mante, aun comparada con las encontradas por usuarios profesionales de mercurio: la concentración encontrada fue de 988 ug/litro.

Recordemos lo ocurrido en Minamata, como un té- trico ejemplo de lo que se llamó “ENFERMEDAD DE MINAMATA”, síndrome similar al que había sido descrito por Hunter en 1940, y que se caracteriza básicamente por sordera, ataxia, focomelia, deformidades y cambios sensoriales.

El metilmecurio atraviesa la barrera placentaria, siendo el feto gran acumulador; en él se alcanzan con-



MERCURIO

INORGÁNICO

METÁLICO y sus VAPORES (Hg-o)
ION MERCURIOSO y sus SALES (Hg+)
ION MERCÚRICO y sus SALES (Hg ++)

ORGÁNICO

ARILMERCURIALES (Hg unido a anillo bencénico)
ALQUILMERCURIALES (R-Hg)
ALCOXIALQUILMERCURIALES (R-O-Hg) (el-R-generalmente es un etilo o metilo)

centraciones 30 veces superiores a las de la madre, por lo cual una madre asintomática puede dar a luz un hijo severamente afectado.

Acrodina. “Enfermedad rosada, dermatopolineuritis, enfermedad de Feer”, etcétera, a la cual Fanconi en 1974 clasificó como reacción neuroalérgica al mercurio y en la que existe estrecha relación con la presencia de mercurio, pero no es una verdadera intoxicación por sobredosis del metal, sino que parece deberse más a fenómenos de hipersensibilidad.

Nos ha correspondido atender varios casos de niños con “enfermedad rosada” en pacientes que habitan residencias en donde se procesa o “quema” oro.

Vapores de mercurio inorgánico. El hecho de que el mercurio emita vapores a la temperatura de 18°C, explica su gran importancia toxicológica en odontología y en minería; pero lo que es más grave aún es el hecho de que a 20°C su concentración en la atmósfera es 130 veces mayor que la máxima concentración permisible; y a 24°C esta concentración se eleva a 360 veces la cantidad máxima permitida en ambientes laborales. Los vapores de mercurio son absorbidos por inhalación y pasa tan rápidamente al torrente circulatorio y al cerebro, que impide que la catalasa lo oxide y termina fijándose en el cerebro, en donde va a ocasionar los mayores daños.

Intoxicación sobreaguda

Cuando la concentración en el ambiente es muy alta, se produce una intoxicación sobreaguda con debilidad, escalofríos, vómitos, diarrea, tos, sensación de opresión torácica, neumonitis y fibrosis intersticial. Entre nosotros es más frecuente observar la intoxicación crónica dentro de las intoxicaciones profesionales.

Podemos describir su cuadro clínico como la producción de un cuadro “**neurovegetativo asténico**” o “**micromercurialismo**”, el cual se caracteriza por disminución de la productividad, pérdida de la memoria, sensación de debilidad muscular, cambios de personalidad, estados depresivos y cambios de comportamiento. Como puede verse fácilmente, estos signos y síntomas son de difícil apreciación y valoración, hasta el punto que algunos de ellos son denunciados por quienes rodean al intoxicado, más que por el mismo paciente, como es el caso de cambios en su comportamiento. Llamamos la atención sobre los estados depresivos, los cuales con frecuencia son manejados por médicos generales o especialistas y medicados con drogas de cualquier gama de psicofármacos, sin que se haya evaluado la posibilidad de estar ante un paciente con niveles anormales de mercurio, posiblemente porque se escapa dentro de la formación profesional médica de pregrado, la toxicología como cátedra obligatoria dentro del pénsum médico.

Otro síndrome es el denominado “**eretismo mercurial**” constituido por un aumento de la excitabilidad, aparición de respuestas anormales a los estímulos, temblor que hace a veces imposible la ejecución de la labor, cambios en la escritura haciéndola ilegible, pues se convierte en una escritura angulosa y temblorosa. Cuadros delirantes y alucinatorios informados en la literatura sobre este tema, pero que nosotros no hemos tenido oportunidad de apreciar en nuestra casuística.

Aparece igualmente otra serie de signos y síntomas como son los relacionados con la orofaringe, el sabor metálico que acusa el paciente y el cual se debe al ciclo que hace el metal a través de las glándulas salivares; cambios en la saliva, sobre los cuales no existe acuerdo entre los distintos autores: unos opinan que los cambios modifican la cantidad de saliva, otros que lo que se modifica es la composición de la misma. Los pacientes experimentan sensación de dientes flojos y grandes y se puede llegar a la pérdida de las piezas dentarias hasta la edéntula total, como lo hemos observado en casos de intoxicación profesional en mineros.

La presencia del **ribete de Gilbert** que se atribuye a la precipitación de sulfuros de mercurio; aparece en la mucosa gingival del paciente, la observamos con mayor frecuencia en los casos de intoxicación de mineros y pocas veces la vemos en los casos de profesionales odontólogos o personal auxiliar de éstos, ello lo explicamos porque existe una estrecha relación entre la precipitación de sales mercuriales y la flora oral, es decir, con poca higiene oral existe más posibilidad del ribete. Nos dificulta hacer un diagnóstico diferencial con el ribete de Burton, ocasionado en personas intoxicadas por plomo, pues entre los ribetes de las dos intoxicaciones existen muchas coincidencias y factores de similitud.

Es igualmente frecuente encontrar otros signos o síntomas como pérdida del apetito, pérdida de peso, astenia, adinamia, sensación de fatiga, trastornos gastrointestinales (algunos de nuestros pacientes venían sufriendo crónicamente, y por tiempos muy prolongados, varios años, fenómenos de diarrea, la cual desapareció al efectuar el tratamiento).

El **temblor intencional** es un signo que evidenciamos en pacientes expuestos al mercurio en forma de vapores, y que se encuentra en dedos, párpados y labios, y algunos autores afirman que ellos pueden llegar a convertirse en estados espasmódicos severos.

En la literatura sobre el tema se describe la reducción del campo visual; nosotros no hemos encontrado en los casos en los cuales realizamos campimetría, alteraciones importantes.

Algunos autores informan sobre el **signo de Atkinson** consistente en una coloración parduzca de la cara anterior del cristalino, ocasionada por el **mercurio**.

Es posible que los pacientes expuestos crónicamente a los vapores de mercurio presenten síndrome nefrótico, el

cual es explicado por algunos autores como un fenómeno inmunológico, similar al que mencionamos cuando nos referimos a la enfermedad rosada.

Para complementar lo anterior es bueno referirnos al estudio realizado por nosotros, en pacientes expuestos a vapores de mercurio, investigación que efectuamos con la colaboración del Centro de Investigaciones Ambientales de la Universidad de Antioquia, el cual estudió los aspectos de contaminación ambiental y con la participación del doctor Samuel Henao y de la División de Salud Ocupacional del Seguro Social y de la doctora Fanny Cuesta, del Depto. de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

Expongamos primero los límites máximos permisibles y luego los resultados encontrados.

La máxima concentración de mercurio en:

Aire: 100 ug.m³ de aire
 Orina: 0,05 mg/litro o 50 ug/l
 Cabello: 7 ppm.
 Uñas: 5 ppm.
 Sangre: 30 ng/ml (ug/litro)

El nivel en orina de 24 horas para personas no usuarias de Hg, es de:

Orina..... 0,5 ug/litro

Para personas contaminadas se estima en:

Orina..... 50 ug/litro

El CIT (Centro de Investigaciones Toxicológicas de Argentina), fija la cifra en:

Orina 150 ug/litro, por su parte Casarett trae como máxima concentración permisible en orina, la cifra de 50 ug/litro.

Según la ACIGH:

AIRE URBANO		15 ug/m ³
VAPOR DE MERCURIO	TWA	25 ug/m ³
	STEEL	500 ug/m ³
	CABELLO	7ppm
	UÑAS	5 ppm
	SANGRE	15 ug/Litro

(ACIGH, THERESHOLD LIMIT AND BIOLOGICAL EXPOSURE INDICES 1993-1994) (Humphreys D.J. 1990).

Estudiamos un universo de 188 casos entre odontólogos y operarios de minería, anotando que por dificultades surgidas en el estudio no fue posible realizar el análisis de las tres muestras biológicas a todos los pacientes; encontramos los siguientes resultados:

MUESTRAS BIOLÓGICAS POSITIVAS

	Estudiadas	Positivas
ORINA	131	69,6%
UÑAS	106	62,5%
CABELLO	83	28,9%

En cuanto a las cantidades encontradas nos llamó la atención las cifras informadas así:

MÁXIMAS CANTIDADES ENCONTRADAS

		Límites
ORINA	0,404	0,05 mg/litro
CABELLO	204	7 ppm
UÑAS	153	5 ppm

Realizamos –dos– pruebas biológicas a 112 pacientes y encontramos que el 40% de los pacientes estudiados tenían dos o más muestras biológicas “positivas”, es decir con niveles superiores a los fijados por los límites máximos admitidos. Nosotros consideramos como dignos de tratamiento los pacientes que presentaran dos muestras “positivas” por las siguientes razones: la muestra de orina es el reflejo de la eliminación de los depósitos y del mercurio que en horas recientes haya recibido el paciente, por lo tanto un usuario de mercurio puede ser positivo si recibe una contaminación reciente, más ello no implica que esté intoxicado. Los parámetros encontrados en faneras (uñas y cabello) son reflejo de depósitos anteriores de mercurio; en otras palabras, un paciente puede tener mercurio aumentado en orina, sin ser intoxicado, por ejemplo en el caso de haber recibido amalgamas en su dentadura recientemente, haber estado en contacto con el mercurio poco tiempo antes del examen, etc.

Una interesante investigación realizada por Monroy Vega y Serrano Suárez (1998) consistente en la cuantificación de mercurio en el cabello de cadáveres de personas cuya historia en vida no demostró contacto laboral con mercurio, les permitió a estos investigadores concluir que “no hay evidencia de que el número de amalgamas esté relacionado con la contaminación mercurial del cabello”. Aclaran así una pregunta formulada frecuentemente en los casos de contacto con este metal.

NIVELES DE MERCURIO EN NIÑOS

Es imposible dejar pasar esta oportunidad sin mencionar un problema grave que parece estar presente en el campo de la contaminación ambiental de mercurio en las zonas mineras colombianas.

Hemos encontrado cifras, en niños entre los tres y siete años: como las siguientes:

PACIENTE	EDAD EN AÑOS	MUESTRA	MERCURIO
L.L.N.R.	7	ORINA	0,020 mg/l
		CABELLO	11,10 ppm
		SANGRE	83,42 ng/ml
J.A.N.R.	5	ORINA	0,082 mg/L
		UÑAS	23,34 ppm
		SANGRE	45,8 ng/ml
A.N.R.	3	ORINA	0,016 mg/L
		UÑAS	16,42 ppm
		SANGRE	17,50 ng/ml

Los datos de esta familia estudiada, y el hecho de que a edades en las cuales no pueden ser intoxicaciones laborales, sino debidas a la intensa contaminación de mercurio ocasionada por la forma como se “quema oro” en los hogares, como se contaminan las áreas habitacionales, etc., nos hacen pensar que el problema se extiende más allá de la contaminación profesional, y que quizás en poco tiempo estemos viendo problemas en los niños con entidades como la “enfermedad rosada”. Es preciso que el médico conozca esta situación y esté prevenido para afrontarla, no sólo como intoxicación directa, sino como procesos como la entidad citada.

Recomendaciones

Ilustración

Fundamental para nosotros es el hecho de que tanto los posibles pacientes como el médico tengan conocimiento de la intoxicación, de sus peligros, de sus síntomas, la manera de prevenir la intoxicación y de tratarla en caso de que se presente.

Manejo de residuos

Con frecuencia al recorrer los consultorios odontológicos encontramos residuos esparcidos por los locales, residuos en las mesas operatorias, en el instrumental, etc. Los residuos deben conservarse en recipientes cerrados y con una capa de hiposulfito de sodio (fijador de fotografía), con el fin de impedir la liberación de vapores.

Alfombras

Es lógico contraindicar el uso de alfombras en los pisos de los consultorios, pues ellas se convierten en esponjas que acumulan el metal.

Alimentos

Contraindicamos rotundamente el consumo de alimentos y el fumar en las áreas de trabajo, pues con ello se aumenta el riesgo de intoxicación.

Descontaminación periódica

Debe hacerse la descontaminación de las áreas, con “flor de azufre” con el fin de formar compuestos que impidan la evaporación de los restos que hayan escapado a las precauciones de manejo.

Ventilación y temperatura

Estos factores disminuyen la concentración del metal en el ambiente de trabajo, tal como se puede deducir de lo expuesto en lo referente a propiedades fisicoquímicas del metal, especialmente en lo referente a los vapores que el mercurio exhala.

Amalgamadores

Uno de los problemas mayores encontrados en los consultorios odontológicos fueron las deficientes maneras de funcionar de los amalgamadores. Deben ser éstos adecuados y seguros para no ocasionar derrames del metal, y de no ser posible esto, recomendamos que las amalgamas odontológicas se preparen en áreas alejadas del sitio de trabajo, donde se evite la contaminación de odontólogos y auxiliares.

Controles periódicos

Recomendamos el control clínico, de laboratorio y ambiental con relativa periodicidad.

TRATAMIENTO

Exposición sobreaguda a vapores

Dada la sintomatología grave que este tipo de intoxicación presenta, es preciso dar soporte respiratorio y retirar a la víctima del sitio contaminado.

Mercurio inorgánico (sales mercuriales)

Es preciso el control hidroelectrolítico del paciente, suministrar carbón activado, administrar BAL o penicilamina como quelantes, a las dosis usuales, y resinas politiólicas con el fin de romper el ciclo enterohepático que tiene el metal.

Organomercuriales

En estos casos se contraindica el BAL por cuanto no es efectivo para recuperar el metilmercurio, como tampoco es efectivo para tratar el daño del sistema nervioso central que presenta el intoxicado por mercuriales orgánicos, como el metilmercurio.

CONTAMINACIÓN EN COLOMBIA

No queremos concluir este tema sin hacer unas consideraciones que creemos de interés no sólo para los usuarios del mercurio sino para todas las personas en general:

Ya mencionamos lo ocurrido en la bahía de Cartagena en 1977, entonces se encontraron concentraciones en ostras de 6.83 ppm. Se han vertido a la bahía siete toneladas de mercurio metálico y si consideramos que 250 gramos del metal son capaces de contaminar 10 millones de libras de pescado, podemos fácilmente imaginar el peligro de esta situación.

Es preciso que conozcamos cifras de mercurio encontradas en nuestro país: Prieto A. et al. (1995) publican en su informe que de 58 muestras de leche tomada del ganado vacuno de las riberas del río Bogotá, 54 presentaron niveles entre 2,0 y 14 ppb, con un promedio de 5,10 ppb, simplemente por el efecto contaminante que resulta de la utilización del agua contaminada del río Bogotá, siendo estas cifras 10 veces más altas que las observadas en leche de los hatos de control, lo cual muestra un efecto contaminante, no obstante que la cifra admitida por la OMS es de 50 ppb. Este hecho es importante para futuros controles.

Pero como consideramos que el fenómeno contaminante se encuentra en ríos utilizados por la minería colombiana, y en la bahía de Cartagena, nos referiremos a las cifras dadas por Guerrero E. et al (1995) comparados con los valores aceptados en Suecia: 0,2 ppm, FDA: 0,5 ppm y Japón: 1 ppm.

NIVELES PORCENTUALES DE MERCURIO EN LA BIOTA DE LA BAHÍA DE CARTAGENA

Niveles De Hg (ppm)	Peces %	Crustáceos %	Moluscos %	Total %
Menores de 0,2	24,9	10,0	26,8	24,0
Más de 0,2 a 0,5	28,7	30,0	16,9	26,5
Más de 0,5 a 1	30,2	43,3	32,4	31,7
Más de 1	16,2	16,7	23,9	17,8
Total	100,0	100,0	100,0	100,0
N ejemplares	265	30	71	366

Concluyen los autores que encontraron 36,6% de la población estudiada con “absorción elevada” y 7,3% con “absorción peligrosa”.

Pero los estudios realizados en la ciudad de Medellín, según muestras tomadas de peces del río Cauca, triplican los límites máximos permitidos. Con olímpico desprecio analizamos los colombianos estos datos; pensamos que el peligro solamente se cierne sobre los habitantes ribereños de nuestros grandes ríos y mares; pero si analizamos de dónde provienen los alimentos marinos y acuáticos que consumimos, aun en apartadas ciudades del interior del país, únicamente podemos concluir que nos encontramos en grave peligro, que quizás vamos hacia una “enfermedad de Minamata” sin que veamos la acción enérgica de nuestras autoridades de salud, a cualquier nivel que lo examinemos. ¿Se controla la grave contaminación de nuestros ríos? ¿Se controlan los niveles de mercurio en los productos que tienen posibilidad de ser contaminados?

Quedan pues muchos interrogantes sobre manejo del mercurio, que pueden ser causa de graves problemas en nuestra población, así como de poblaciones que sufran iguales procesos de contaminación ambiental.

Pensemos que entre 1980 y 1987 unas 1.800 toneladas de mercurio entraron a generar cambios en el ecosistema de la amazonia brasilera, esto nos lleva a pensar que nos encontramos frente a riesgos nacionales y posiblemente mundiales.

Finalicemos recordando la frase de Gersner y Huff:

“La trágica demora, la iniciación lenta, la vaguedad de los primeros signos clínicos y el poco conocimiento de la enfermedad por los profesionales, son factores importantes en esta patología”.

BIBLIOGRAFÍA

- DITRI, F.M. The Environmental Mercury Problem. CRC Press. Cleveland. Ohio, 1972.
- FRIEBERG, L. Mercury in the Environment. CRC Press. Cleveland. Ohio, 1972.
- SON, T.W. Recent advances in the Toxicology of Mercury with emphasis on the Alkylmercurials. CRC Press in Toxicology. Vol. 2, 1972.
- VALLE, V. Contaminación de aguas por Mercurio. Documentos del IV Congreso Colombiano de Toxicología y I Latinoamericano de Toxicología Industrial. Medellín, Jun. de 1979.
- CASARETT and DOULL'S. *Toxicology*. 3ª ed. Ed. MacMillan, 605-609. New York, 1986.
- GOODMAN and GILMAN. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6ª ed. Ed. MacMillan, New York, 1980.
- THIENES, C. Clinical Toxicology. 5ª ed. Lea and Febiger. Philadelphia, 1972.
- FUHNER, H. Toxicología Médica. Ed. Científico Médico. España. 82, 1956.
- JENSEN, S.; JERNELOV, A. Biological Methylation of Mercury in Aquatic Organisms. *Nature*. 223, 753, 1969.
- HAYES, W. Pesticides Studied in Man. William and Wilkins. 11, 1982.
- OEHME, F. Mechanisms of Heavy Metal Toxities. *Cl. Toxicology* 5 (2) 151-168, 1972.
- GERSTER, H. et al. Selected Case Histories and Epidemiologic Examples of Human Mercury Poisoning. *Cl. Toxicology* 11 (2) 131-150, 1972.
- EYL, T. Methyl Mercury Poisoning in Fish and Human Beings. *Cl. Toxicology*. 4 (2) 291-296, 1971.
- CAVANAGH, J. Pherifheral Neuropathy Caused by Chemical Agents. *CRC in Toxicology*. 2 (3) 386-389, 1973.
- SPENCER, P. et al. Experimental and Clinical Neurotoxicology. Williams Wilkins. Baltimore, 1980.
- GOLDESTINE, A. et al. Principles of Drugs Action. Ed. John Wiley. New York, 1974.
- DREISBACH, R. Handbook of Poisoning. 10ª ed. Lange. 234-238. California, 1980.
- BERMAN, E. Toxic Metals and their Analysis. Ed. Heyden. London, 1980.
- QUER-BROSSA, S. Toxicología Industrial. Ed. Salvat. Barcelona, 1983.
- PLUNKETT, E.R. Manual de Toxicología Industrial. Ed. Urmo. 360-365 Bilbao, 1968.
- FORERO, C. En la bahía de Cartagena. Diario El Tiempo, Bogotá, Colombia. P. 12-A. Junio 5 de 1977.
- GIRALDO, H. Soluciones para la bahía contaminada. Diario El Espectador. Bogotá, Colombia. P. 10-A. Junio 12 de 1977. El Espectador. Bogotá, Colombia. P. 16-A, mayo 29 de 1977.
- ANDRAUS, A.; JUNCA, C. Riqueza rodeada de Mortales Peligros. Diario El Espectador. Bogotá, Colombia. P. 1-B, mayo 4 de 1989.
- HUMPHREYS, D.J. Toxicología Veterinaria. 3ª ed. Interamericana. España, 1990.
- GUERRERO, E.; RESTREPO, M.; PODLESKY, E. Mercurio: un contaminante ambiental ubicuo y peligroso para la salud humana. I- Contaminación por mercurio en la bahía de Cartagena. *Biomédica*, 1995; 15-144-154.
- PRIETO, A.; GUERRERO, E.; PODLESKY, E. Mercurio: un contaminante ambiental ubicuo y peligroso para la salud humana. II- Contaminación por mercurio en la leche de ganado vacuno ubicado en las riberas del río Bogotá, 1982. *Biomédica* 1995; 15-144-154.
- VICCELIO P. Handbook of Medical Toxicology . L.B.Co. Boston, EE UU. 1993.
- DUEÑAS LAITA ANTONIO. Intoxicaciones agudas en medicina de urgencias y cuidados críticos. Masson S.A. Barcelona, España. 1999.
- MONROY VEGA OSCAR.; SERRANO SUÁREZ, O. HUMBERTO. Cuantificación del contenido de mercurio en cabellos de cadáveres frescos no comprometidos en vida en labores de Hg y su relación con el número de amalgamas en boca. Tesis de Posgrado Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias Humanas. Bogotá. 1998.
- REPETTO MANUEL. Toxicología Avanzada. Ed. Díaz-Santos. Madrid, 1995.
- ALBERT, LILIA. Introducción a la Toxicología Ambiental ed OPS México. Pág. 197- 1997.
- LEIKIN J.; PALOUDEK, F.P. Posisoning & Toxicology Handbook 2ª ed. Alpha - 1996-97, pags: 1271 y 1292 .
- MARRUECOS L, NOGUÉ S, NOLLA J. Toxicología Clínica. Ed. Springer Barcelona. Pg: 281- 283, 1993.
- GOLDFRAK'S Toxicologic Emergencias. Int. Ed 4ª ed. Pgs: 641-648, 1990.
- LaDOU, J. Medicina laboral y ambiental 2ª ed. El Manual Moderno. Pags: 218, 398,466 a 468. 1999.
- LADRON DE GUEVARA. Toxicología Médica – Interamericana pag: 169-178. 1995.
- SIPES GLEN, I. et al. Comprehensive Toxicology . vol. 14. Pag. 454. Ed. Elsevier 2002.

Fanny Cuesta de Franco

GENERALIDADES

FUENTES DE ARSÉNICO

El arsénico (As) es un metaloide que se extrae de minas de minerales que lo contienen en aleación (arsenolita, cobaltita, oropigmento). Al calentar los materiales a 172°C, se desprenden vapores en forma de sales sulfurosas y al precipitar éstas, el arsénico puede ser recuperado como trióxido o arsénico blanco; con el aire el arsénico se convierte en ácido arsenioso, muy tóxico cuando es impuro.

También se halla arsénico en el agua, en el suelo, en algunos vegetales, animales y organismos marinos. Estos últimos lo concentran en cantidades mínimas. El arsénico puede provenir también de los volcanes. En el altiplano de América del Sur, situado desde el extremo sur del Perú hasta el norte argentino, se han hecho estudios geológicos en la llamada Puna de Atacama donde confluyen Argentina, Chile, Perú y Bolivia y se ha encontrado arsénico en altas cantidades, el cual se vuelca en lagunas y ríos, así como al Océano Pacífico.

El arsénico ha sido históricamente el veneno clásico; su uso como veneno y sus repercusiones políticas son mencionadas en el capítulo de Generalidades, cuando se relata el comportamiento de cortes y familias como los Borgia, quienes con el uso de este elemento determinaban hechos históricos.

Madame Toffana pasa a la historia por sus preparaciones arsenicales, su “agua Toffana” y sus sutiles artimañas empleadas en la eliminación de víctimas.

NE. Su nombre “*arsenicum*” quiere decir “*colorante mineral*”. Es un metal frágil y volátil de color pardo y olor aliáceo a “ajos o cebolla” que en los casos de intoxicación puede llevar al examinador a confusión especialmente con organofosforados, con fósforo metálico y aún con el suministro de “medidas caseras” con base en ajo o cebolla. Se sublima a 633°C sin fundirse, lo cual hace posible las intoxicaciones que mencionamos

como el caso del Pontífice Clemente VII. (Ver capítulo de recuento histórico).

USOS

Se utiliza:

1. En la fabricación de vidrios, esmaltes, pinturas, extracción de salitre, manipulación de aleaciones de metales, fundiciones y otras industrias.
2. Como germicida y conservador en viñedos y cultivos de algodón, cereales, papa, soya, tabaco, etc. Como pesticida en baños de animales, conservación de maderas, etc.
3. Como rodenticida y en exterminio de distintos animales dañinos y gérmenes.
4. Uno de los usos más importantes del arsénico, actualmente en decadencia, fue en la medicina humana y veterinaria.

En medicina humana su uso es muy antiguo. Se usaron como tónicos sus sales orgánicas. Fowler (1786) lo utilizó en procesos febriles y como sedante unido a mezclas bromuradas. Hutchinson lo preconizaba como antianémico. Se utilizaba en el paludismo, la enfermedad de Hodgkin y la leucemia mieloide. Los dermatólogos lo usaron y aún lo siguen usando en psoriasis, liquen, eczemas y lupus eritematoso. Fue en su época, antes de la aparición de la penicilina, el remedio más útil contra la sífilis.

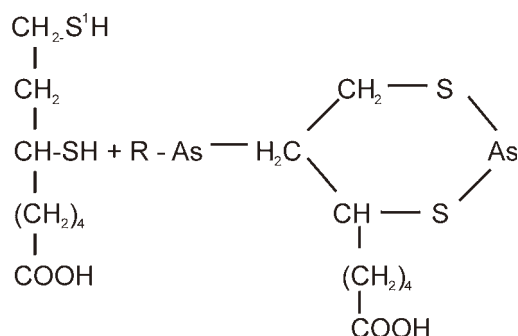
CAUSAS DE LA INTOXICACIÓN ARSENICAL

1. La ingestión suicida, accidental o criminal provoca por lo general manifestaciones agudas. Casi siempre se trata de rodenticidas o germicidas con alto contenido arsenical.
2. De origen industrial: es uno de los más frecuentes. Es raro que sea de carácter agudo, produciéndose en general cuadros subagudos o crónicos.
3. En países de América del Sur es frecuente la intoxicación crónica regional o “endémica”, producida por el agua de consumo (acre) debido al arsénico proveniente de pozos artesianos y de la contaminación de ríos o lagunas por desechos industriales.

Mecanismo de toxicidad

Aunque fue descrito como veneno protoplasmático, el arsénico no es un precipitante activo de proteínas. Esto sugirió que su efecto ocurre sobre las actividades funcionales, esto es, sobre sistema de enzimas, más que sobre factores estructurales de las células vivas.

Se ha explicado como el arseniato desacopla la fosforilación oxidativa mitocondrial, sustituyendo competitivamente el ion fosfato por arseniato. Los arsenicales trivalentes tienen gran afinidad por radicales sulfhidrilos enzimáticos especialmente con aquellos que presentan en su estructura dos radicales contiguos, formando con ellos estructuras cíclicas en ángulos de 45 grados. El sistema de piruvato deshidrogenasa es especialmente sensible a los arsenicales trivalentes por su interacción con dos grupos sulfhidrilos del ácido lipocico, para formar un anillo estable de seis miembros como se detalla a continuación:



Tiene también el arsénico acción directa sobre arteriolas y capilares produciendo vasodilatación paralítica, lo que explica los signos y síntomas característicos de la intoxicación.

Impide además la división celular, observándose anomalías en el núcleo.

Toxicocinética

Cualquiera que sea la forma de un arsenical, todas sus acciones importantes pueden atribuirse a su forma trivalente. In vivo los arsenicales pentavalentes son reducidos parcialmente a la forma trivalente.

Absorción

El arsénico inorgánico se absorbe significativamente en contacto con la piel. Cuando se aplican unturas lipídicas se aumenta su absorción.

La absorción en el tracto digestivo depende de su solubilidad. Los compuestos solubles se absorben bien a través del tracto digestivo y desde todas las superficies de las mucosas incluyendo el pulmón.

La poca acción que puede hacer el ácido clorhídrico gástrico sobre el arsénico metálico hace que éste sea casi totalmente inabsorbible por vía oral, pero al contrario las sales son de gran solubilidad y por lo tanto su absorción es mayor por vía digestiva.

Por vía respiratoria se absorbe bien la arsina (AsH_3) pero los demás compuestos son de baja absorción por esta vía.

Cuando se somete a combustión el arsénico metálico se presenta gran peligro con su inhalación (Ladrón de Guevara, 1995).

Distribución

Después de la absorción por cualquier superficie, del 95 al 99% del arsénico se localiza en los glóbulos rojos en combinación con la globina de la hemoglobina. Sale rápidamente de la sangre en 24 horas y se distribuye hacia el hígado, riñón, pulmones, paredes del tracto gastrointestinal y bazo. Se encuentran pequeñas cantidades a nivel muscular y tejido nervioso.

Después de dos semanas de continua administración de arsenicales, la piel, el pelo y los huesos acumulan el metal.

El arsénico atraviesa la barrera placentaria.

Biotransformación

El arsénico causa amplios daños al combinarse con los grupos sulfhidrilos de las proteínas celulares. Los compuestos tioarsenicales son relativamente estables, pero pueden ser metabolizados a arsenióxidos activos con una subsiguiente oxidación como sigue:



El arsénico que mayormente se absorbe es el inorgánico y pentavalente frente al orgánico y trivalente, la metilización es el camino más frecuente y el producto más importante es el dimetil arsénico. Así mismo, el inorgánico se elimina más lentamente que el orgánico (Marruecos, 1993). Es posible que el organismo sea sobrepasado por la contaminación por arsénico y en estos casos se inicia la intoxicación.

Su acción lleva a la inhibición del dihidrolipoato que es un cofactor de la piruvato deshidrogenasa, ocasionando así un bloqueo del ciclo de Krebs y llevando al bloqueo de la fosforilación oxidativa. Inhibe también la transformación de la acetil-CoA y succinil-CoA (Marruecos, 1993).

Tolerancia

La tolerancia al arsénico presumiblemente está relacionada con la habilidad de los arsenicales para inducir enzimas microsomaes hepáticas y para incrementar la

capacidad de convertir el arsénico trivalente en penta-valente, menos tóxico.

Excreción

La principal vía de excreción es la urinaria. La vida media del arsénico inorgánico es de 10 horas y del 50 al 80% es excretado en tres días.

El arsénico se elimina también por la piel, pelo, uñas, por excreción sudoral y sebácea, por materias fecales y por la leche en la mujer lactante.

Indicadores biológicos

Los indicadores biológicos de exposición son: sangre, orina, cabello y uñas.

Debido a la vida corta media del arsénico, los niveles sanguíneos sirven solamente para exposiciones recientes, pero no para exposiciones crónicas. Sin embargo, determinaciones de arsénico en la orina son los mejores indicadores tanto para exposiciones crónicas como recientes.

Las concentraciones de arsénico en pelo y en uñas ayudan a evaluar exposiciones pasadas, sin embargo se hace difícil su interpretación porque muchas veces se puede presentar también contaminación externa.

INDICADORES BIOLÓGICOS

Muestra	Normal	Exposición excesiva
Sangre total	10 ug/l	hasta 50 ug/l
Orina	<50 ug/l	>100 ug/l
Cabello	0,5-2,1 ppm	
Uñas	0,82-3,5 ppm	
Agua de consumo	0,05 ppm	

Toxicidad

La dosis letal del trióxido de arsénico es de 2 a 3 mg/kg, pero la inhalación de arsenamina causa la muerte en pocos minutos, si se encuentra en cantidades de 5 mg/m³ de aire. La cantidad límite tolerable en ambientes industriales es de 0,05 ppm. En los alimentos se puede admitir hasta 3,5 ppm.

La ingesta de 70 a 180 mg puede ser mortal.

TLV: para el arsénico elemental es de 0,01 mg/m³.

De arsina 0,05 ppm (ACGIH 1998).

Se calcula que la ingesta diaria es >0.3mg/d. (Casa-rett, 1999).

La leche humana contiene cerca de 3 mg de arsénico por litro.

ENVENENAMIENTO FULMINANTE

Cuando se ingieren dosis masivas, se absorben rápidamente y pueden producir la muerte en pocas horas

por colapso y fallas vasculares periféricas. Los síntomas principales se deben a los cambios circulatorios. Se produce una caída severa de la presión arterial que conduce al colapso. La acción sobre los capilares es directa. La dilatación no se debe a pérdida de la contractilidad ya que los vasos continúan reaccionando a la estimulación esplácnica y responden a la epinefrina después de mucho tiempo.

INTOXICACIÓN AGUDA

Después de doce horas de ingerida una dosis de arsénico se presenta cuadro gastrointestinal caracterizado por vómitos en proyectil (expulsados con fuerza) y severa diarrea de olor aliáceo y apariencia de "agua de arroz".

El arsénico en su acción directa sobre los capilares y arteriolas afecta especialmente el área esplácnica; se presenta transudación del plasma y disminución aguda del torrente sanguíneo; más tarde se presenta lesión miocárdica.

Se presenta la muerte en la intoxicación aguda por arsénico entre el primero y el decimocuarto día, por la deshidratación, el desequilibrio electrolítico y una gradual caída de la presión arterial.

Es muy característica la dilatación de las arteriolas y capilares a nivel renal, dejando escapar proteínas y eritrocitos, y en casos graves, llevando al paciente a la anuria.

Al continuar la pérdida de líquidos aparecen los síntomas de colapso, con convulsiones, coma y muerte.

Como secuelas de la intoxicación aguda se presentan neuropatías periféricas y encefalopatías.

Resumiendo: la ingestión aguda produce un cuadro de irritación y cuadro grave que puede llevar a la muerte. Se presenta fiebre, anorexia, hepatomegalia, arritmias cardíacas con alteraciones del electrocardiograma que son precursores de falla cardíaca mortal. El examen clínico del paciente puede mostrar fenómenos cáusticos en mucosas tales como coloración roja de irritación o blanquecina de causticidad, presencia de vesículas y a menudo, de acuerdo con la gravedad de la lesión, desprendimientos de mucosa. El daño a nivel renal se va a manifestar por oliguria y anuria, hecho este que el médico debe conocer para manejar los diferentes quelantes preconizados en esta intoxicación, ya que carecerá de una importante vía de eliminación del metal.

El sistema gastrointestinal presenta un cuadro caracterizado por vómitos en proyectil, es decir, expulsados con fuerza, diarrea severa y olor aliáceo en el aliento (Foto 9).

La diarrea se caracteriza por ser inicialmente una diarrea entérica, es decir, con contenido intestinal metabolizado, luego una diarrea disintérica de contenido intestinal procedente del intestino delgado, seguida de una diarrea en agua de arroz, es decir, una diarrea líquida opalescente, seguida de diarrea mucosa y luego sanguinolenta que

progresar hasta una diarrea con colgajos de mucosa que se debe a los desprendimientos de ésta, lo cual da paso a la perforación, a la peritonitis y a la muerte.

Un hecho de suprema importancia es que el arsénico directamente afecta las arteriolas esplánicas lo cual ocasiona transudación de plasma y déficit del torrente sanguíneo, que lleva al paciente a un colapso difícil de manejar y frecuente causa de muerte.

INTOXICACIÓN CRÓNICA

El arsénico produce en forma crónica una serie de síntomas digestivos, caracterizados por vómitos, náuseas y diarrea; síntomas respiratorios como coriza, catarro bronquial, problemas hemáticos con anemia y agranulocitosis; sobre el sistema nervioso es frecuente la polineuritis, que suele comenzar por los miembros inferiores.

Lo más característico de las intoxicaciones crónicas arsenicales son las alteraciones cutáneas en las cuales se destacan las queratodermias y las melanodermias, que se acompañan casi siempre de carcinomas. La queratodermia, o sea, el espesamiento córneo palmo-plantar, puede ser difusa, pero habitualmente es punteada a la manera de verrugas. La melanodermia, es decir, el aumento del pigmento melánico de la piel, puede tener aspecto reticulado difuso o punteado. El aspecto reticulado del tronco es el más común. La piel cargada con arsénico predispone al cáncer epitelial. Es importante señalar la coexistencia con cáncer de tipo visceral, de laringe, pulmón, digestivo, etc.

Además de los efectos carcinogénicos, se han informado también efectos mutagénicos y teratogénicos, que se manifiestan por abortos espontáneos, muerte fetal y malformaciones. Además hay riesgo de vejez prematura, esterilidad y transmisión hereditaria de malformaciones.

En la intoxicación arsenical subaguda el cáncer cutáneo y visceral es menos observado, en las uñas se pueden ver las denominadas bandas o "estrias de Mees", que consisten en líneas transversales blancas de depósito de arsénico, que aparecen generalmente seis semanas después de la exposición.

Tratamiento

En las intoxicaciones agudas, lo fundamental es evitar la pérdida de líquidos, prestando especial atención al volumen intravascular, ya que el arsénico puede producir colapso hipovolémico. La hipotensión arterial requiere la reposición de líquidos y a veces apoyo farmacológico con dopamina.

Se proponen medidas generales de descontaminación, haciendo lavado gástrico. Para neutralizar el arsénico se recomienda el hidróxido de magnesio al 8% y el hiposulfito de sodio al 1%. A continuación dar un purgante salino (30-40 g de sulfato de sodio en 300 ml de agua). Simultáneamente debe hacerse la terapia quelante con dimercaprol (BAL), en dosis de 3 mg/kg, vía intramuscular cada 4 horas, hasta que desaparezcan los síntomas abdominales, entonces se puede sustituir el BAL por penicilamina, vía oral, en dosis de 1 g por día, dividida en cuatro administraciones. Debido a los efectos adversos de los quelantes hay que tener especial precaución en su administración.

En los casos que presenten anuria, la administración del quelante debe alternarse con la hemodiálisis.

En la intoxicación crónica se administra BAL y penicilamina, aunque muchas veces se prefiere ésta última por la comodidad del paciente debida a su administración oral. La prolongación del tratamiento dependerá del estado del paciente y de los análisis de laboratorio especialmente de los niveles de arsénico en las muestras de orina.

BIBLIOGRAFÍA

- GOODMAN and GILMAN. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6ª ed. Ed. Panamericana. Traducción al español. Buenos Aires, Argentina, 1986.
- CASARETT and DOULL'S. Toxicology. The Basic Science of Poisons. 3ª ed. MacMillan Publishing. New York, 1986.
- GRINSPAN, D.R. Hidrarsenismo crónico regional endémico (*HACER*). *Medicina cutánea*. Iberoamericana. 13 (2) 85-109, 1985.
- RUIBERRIZ DE TORRES, R. et al. Intoxicación Arsenical Subaguda. *Rev. Clínica Española*. 156 (3) 217-219. Feb. 1980.
- LOZANO, A. et al. Arsenismo Crónico. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. 36 (5) 849-861. Sep.-Oct. 1979.
- CALABRESE, A.I.; ASTOLFI, E. Toxicología. 2ª ed. Ed. Kapelusz. Buenos Aires, 1972.
- LADRÓN DE GUEVARA J. MOYA PUEYO V. Toxicología Médica, Interamericana Mc.Graw-Hill. Madrid, 1995.
- REPETTO MANUEL. Toxicología Avanzada. Ed. Díaz-Santos. Madrid, 1995.
- MARRUECOS L.; NOGUÉ, S.; NOLLA. J. Toxicología clínica. Springer, Barcelona, 1993.
- CASARET & DOULL'S. Toxicology . 5ª de. Mc Graw-Hill . New York, 1999.
- ALBERT, LILIA. Introducción a la Toxicología Ambiental ed OPS México, Pag. 247ss. 1997.
- LADRON DE GUEVARA, J.; MOYA PUEYO V. Toxicología Médica, Interamericana Mc.Graw-Hill. Madrid, 1995.
- DREISBACH, RH. Handbook of Poisoning. LPM 10ª ed. California, 1980.

Flúor y compuestos fluorados

Darío Córdoba Palacio

ELEMENTO FLÚOR

El flúor fue descubierto en 1529 por George Agrícola (1496-1555) quien lo denominó “flúor lápiz” o “piedra líquida”.

Otros autores afirman que el flúor fue descubierto por Marggraf Scheele (1771) en forma de ácido hidrofúorhídrico pero nos parece que la afirmación se hace sobre el ácido fluorhídrico, cuando Agrícola se refiere más al elemento flúor. Otro dato histórico sobre el flúor es el descubrimiento en dientes de elefantes fósiles hecho por Morichini en 1803. Igualmente debemos mencionar a Berzelius quien en 1823 detectó los niveles del fluoruro en el agua. Se encuentra además en aguas como es el caso del agua marina que contiene 1,2 mg de fluoruros por litro y las aguas dulces se calcula que contienen 0,2 mg/l.

Como siempre las grandes guerras llevan a cambios importantes, antes de la II Guerra Mundial la producción de fluoruros era muy escasa pero a partir del proyecto de la bomba nuclear, fue necesario iniciar la producción de Hexafluoruro de uranio, en cantidades industriales.

Scheele en 1771 lo denominó “ácido de flúor” y demostró que se comportaba con gran similitud con el ácido clorhídrico, pero todos los intentos por demostrar el elemento flúor como tal fueron vanos hasta que Moissan, químico francés, logró aislarlo en 1886, lo que le valió que le otorgaran el Premio Nobel de Química en 1906.

Se encontró por primera vez en el mineral fluorita o fluoruro de calcio (F_2Ca) y su nombre viene del latín flúor de fluere. Como lo mencionaremos, funde rápidamente y tiene gran actividad por lo cual no se encuentra libre en la naturaleza, sino formando sales como la fluorita (F_2Ca), la criolita (F_6AlNa), la apatita ($\text{F}_2\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{Ca}_3$).

En los huesos constituye entre el 0,2 y el 0,65% y en el esmalte dentario entre el 0,33 y el 0,59%.

Propiedades fisicoquímicas

En estado natural el ácido fluorhídrico es gas, amarillo pálido, de olor característico que se parece a la mezcla de ozono y cloro. Tiene un punto de fusión de -223°C y un punto de ebullición de -187°C . Puede licuarse y se obtiene un líquido amarillento. Se une con todos los elementos excepto con el nitrógeno y los gases nobles. Reacciona muy rápidamente, con desprendimiento de calor. En contacto con el hidrógeno estalla a temperatura ambiente, sin necesidad de energía externa.

Fuentes

Los suelos y las aguas lo contienen en proporciones variables, de éstas lo toman los vegetales, los animales y el hombre.

Una segunda fuente, puede ser la fluoración artificial del agua de bebida y de la sal, o la fluoración tópica dentaria.

Puede ser también ingerido al tomarlo de aditivos de alimentos, y además puede ser suministrado como elemento terapéutico, circunstancia que entre nosotros es causa frecuente de accidentes en niños, que aunque no son de alta mortalidad, requieren atención médica.

No obstante, la mayor incidencia de accidentes y la más alta mortalidad la observamos en épocas pasadas, con compuestos fluorados como el fluoracetato de sodio, utilizado por la población como elemento raticida, prohibido posteriormente por parte de las autoridades sanitarias, y finalmente resurgiendo en la actualidad en su uso popular. Nos referiremos a este compuesto al tratar las sales de flúor, más adelante.

Toxicocinética

Absorción, distribución y eliminación

La absorción se hace por la vía digestiva, por la vía aérea, o por la piel, siendo ésta menos efectiva. El grado de solubilidad va a variar la absorción en cada uno de los compuestos, siendo muy soluble el fluoracetato de sodio, utilizado precisamente como raticida y poco solubles la criolita y la apatita.

Una vez absorbido se distribuye a todos los tejidos y se elimina por la vía renal, siguiendo en importancia el sudor, la leche y las heces. No obstante, la vía sudoral adquiere más importancia cuando la diaforesis del paciente es intensa, pues puede llegar a eliminarse tanto por esta vía, que llega a significar la mitad del total.

Parece existir filtración glomerular y reabsorción a nivel de túbulo renales.

Administración crónica

La administración crónica de flúor ha sido utilizada en el tratamiento de la osteoporosis crónica idiopática o enfermedad de Paget, pues al parecer disminuye la eliminación renal y fecal de calcio y por lo tanto facilita la retención de éste.

Pero la administración crónica de flúor produce fenómenos en la formación de la estructura ósea, dando al hueso un aspecto cristalino y produciendo engrosamiento de la corteza del hueso y en ocasiones puede llegar a producir calcificación de los ligamentos y la invalidez del paciente, lo que se conoce como "fluorosis invalidante".

Otro aspecto importante para considerar es la fluorosis dental: si bien es cierto que la presencia de flúor evita la aparición de caries dental, la adición de cantidades inadecuadas de flúor produce zonas opacas en el esmalte dental, dando aspecto antiestético de corrosión y ello se debe a la formación de fluorapatita en vez de hidroxiapatita.

Cuando la concentración de flúor llega a 1 ppm es posible que se presente fluorosis en un 10%, cuando el contenido de flúor es de 1,7 ppm el fenómeno de fluorosis llega al 40% y si el contenido es de 2,5 ppm la fluorosis se presenta en el 80% de los casos, aproximadamente.

En experimentación en conejos Elsair, J. y colaboradores (1976) describen los efectos con la administración de 21,4 mg/día, encontraron cambios importantes en cuanto a los niveles de calcio, fósforo y efectos radiológicos al terminar su estudio de 10 meses de duración.

Signos y síntomas

El flúor produce efectos sobre el tracto digestivo que se van a evidenciar por salivación, dolor, náuseas, vómito y diarrea.

Los pacientes se quejan de cefalea súbita, vómitos a veces hemorrágicos, posiblemente por formación de ácido fluorhídrico a nivel gástrico.

Sobre el sistema nervioso central actúa ocasionando irritabilidad, fenómenos de parestesias, convulsiones, hipotensión arterial, estimulación y luego depresión de centros respiratorios, lesión directa sobre el miocardio y depresión de los centros cardiovasculares.

Su estrecha relación con el calcio en el torrente circulatorio ocasiona la baja de este elemento y por lo tanto fenómenos de hiperreflexia osteotendinosa, signo de Chevostek positivo e hipocalcemia.

En los casos de pacientes atendidos por nosotros intoxicados por fluoruro de sodio, observamos la iniciación precoz, en unos 15 minutos, de cefalea intensa y la aparición de fenómenos gastrointestinales tales como las náuseas y el vómito; encontramos además eritema facial y estados de broncoconstricción severa, así como alteraciones en el ritmo cardíaco y en el electrocardiograma.

Dosis letal en humanos

La dosis letal en humanos para el fluoruro de sodio es de 2 a 5 gramos.

ÁCIDO FLUORHÍDRICO

El ácido fluorhídrico en su estado natural es un gas de gran actividad y de múltiples usos en la industria; se emplea en grabado de vidrio y en la industria del petróleo.

El ácido fluorhídrico tiene una gran capacidad de corrosión tanto que se utiliza para el grabado de vidrio, y fue Schuandhard en el año de 1960 quien encontró esta característica, que a su vez nos da la idea de su gran actividad como ácido. Es importante tener en cuenta que los compuestos de fluor al entrar en contacto con el ácido clorhídrico del estómago, forman con él compuestos de ácido fluorhídrico que dada su gran actividad, explicarían la corrosión de las paredes gástricas y la presencia de ulceración y hemorragias de las paredes y vómitos hemáticos.

El contacto con este elemento ácido fluorhídrico, produce en los tejidos gran destrucción, con aparición de ulceraciones profundas y consideradas como las más dolorosas que se puedan experimentar. Son úlceras de fondo necrótico grisáceo, que algunos autores asimilan a nidos de aves y que tienen dentro del manejo de esta quemadura, la característica de que deben ser totalmente lavadas, pues el fluor elemento, que persiste en los tejidos puede ser absorbido y ocasionar intoxicación sistémica. El ácido fluorhídrico es fuertemente agresivo y su solución es clara e incolora. Cuando se encuentra en alta concentración emite vapores con alto riesgo de quemadura del tracto respiratorio, cuando se inhalan y cuando el contacto es dérmico, la quemadura producida es muy dolorosa, lo cual se debe a la irritación directa de las terminaciones nerviosas y la intensidad del dolor debe servir a la vez de pauta para la aplicación del tratamiento.

Además de la ulceración se puede observar edema y ampollas en la periferia de la lesión. La quemadura por ácido fluorhídrico requiere tratamiento especial, diferente a las demás quemaduras por corrosivos y producir intoxicación sistémica, esta es quizás la mayor diferencia que existe entre la quemadura por flúor y las producidas por otros corrosivos. Esta es la razón para recomendar sales de calcio en el tratamiento de estas quemaduras bien sea como gluconato de calcio inyectado endovenoso o subcutáneo o la aplicación de gel de gluconato de calcio local.

El flúor actúa sobre los iones de calcio, produciendo disminución, razón por la cual no debe omitirse el estudio de electrolitos pues puede haber hipocalcemia.

Otro de los síntomas importantes en la quemadura por ácido fluorhídrico es el dolor, el cual debe ser tratado adecuadamente, pues este síntoma es según los autores, uno de los dolores más fuertes que puede sufrirse por quemaduras con corrosivos.

Tratamiento de la quemadura local con ácido fluorhídrico

Graudins y colaboradores describen el siguiente método de tratamiento en caso de quemadura.

1. Colocar un catéter endovenoso en el dorso de la extremidad afectada.
2. Por elevación evacuar la sangre venosa
3. Colocar un manguito de presión arterial e inflar hasta 100 mmHg.
4. Inyectar gluconato de calcio al 10% en solución salina 30-40ml iv.
5. Mantener la isquemia 20-25 minutos.

Esta terapia se considera efectiva si disminuye el dolor, fue ejecutada en 7 pacientes en los cuales se encontró una disminución significativa de la concentración del ácido fluorhídrico.

Concluyen los autores que esta terapia debe considerarse en los casos de quemaduras de miembros superiores o inferiores y de dedos cuando la terapéutica local no ha dado resultado. (Graundins, 1997).

Toxicidad

Concentración máxima permisible: 3 ppm

El ácido fluorhídrico cuando es inhalado puede ocasionar la muerte súbitamente por edema pulmonar. Los síntomas más frecuentes cuando la intoxicación ocurre por vía inhalatoria son: irritación del tracto respiratorio superior, con aparición de tos, fenómenos de asfixia, escalofríos, edema pulmonar, bronconeumonía y lesiones hepáticas, si el paciente logra sobreponerse al paro respiratorio y al edema pulmonar.

Además del efecto sobre el sistema respiratorio, el ácido fluorhídrico es un cáustico de gran actividad: cuando

entra en contacto con la piel o las mucosas produce una ulceración profunda y dolorosa, con fondo necrótico y recuperación torpe.

El cadáver del intoxicado por flúor o sus compuestos ofrece aspectos interesantes de conocer; la rigidez cadavérica se presenta precozmente, existe congestión cutánea, hiperemia, edema cerebral y lesiones renales.

FLUORACETATO DE SODIO

“Compuesto 1080, Matarratas Guayaquil”. (Antiguo).

Fórmula química



Si bien habíamos dicho que el flúor como elemento no se encuentra libre en la naturaleza, tenemos que decir que el fluoracetato de sodio si se encuentra como tal en forma natural, en plantas del género *Dichapetalum cymosum*, *Dichapetalum toxicarum*, del África, y en las acacias *Georginae* y *Gastrolobium grandiflorum* de Australia y en la *Palicourea margravii* de Brasil.

Su descubrimiento se hizo por la observación de los efectos que produce sobre las cabras, el cual se manifiesta por la parálisis del tren posterior del animal, valiéndole el apelativo de “quiebra traseros”.

La planta crece en regiones áridas y posee una raíz de gran tamaño, lo que le permite obtener humedad y sobrevivir en épocas de sequía, ofreciendo al ganado follaje verde cuando hay escasez de alimento, siendo precisamente este follaje rico en fluoracetato de sodio.

En Colombia se utiliza como rodenticida, de gran efectividad, ampliamente conocido entre nosotros como “matarratas Guayaquil”; elemento utilizado frecuentemente con fines suicidas. Fue prohibida su importación y su uso, por algún tiempo, por las autoridades sanitarias.

Aspectos fisicoquímicos

Es un producto que carece de olor, color y sabor, pero que por disposición oficial debe ser adicionado de un colorante azul.

Estas características dificultan la conformación del diagnóstico, en los casos de intoxicación por fluoracetato, pues el examinador carece de la posibilidad de percibir características físicas dejadas por el tóxico en el paciente.

Toxicidad

Dosis letal

Como ocurre con la totalidad de los tóxicos, las dosis son variables de acuerdo con las especies: la oveja y el conejo tienen una dosis letal entre 0,3 y 0,5 mg/kg,

en el perro la DL_{50} es de 0,5 mg/kg, para la rata es de 5 mg/kg y la rana es de los más resistentes, con dosis de 300 mg/kg.

Dosis letal en humanos

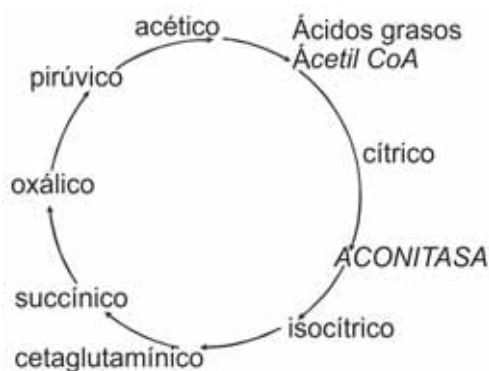
En el hombre la DL_{50} de fluoracetato de sodio es de 2 a 10 mg/kg, debido a su gran solubilidad.

Mecanismo de acción

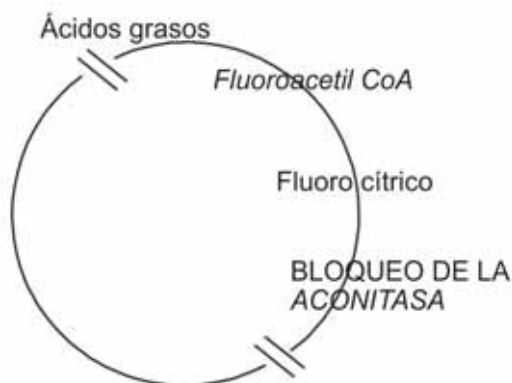
Sir Rudolf Peters en 1963 hizo una detallada descripción del mecanismo de acción del fluoracetato de sodio; se conoce el nombre de síntesis letal de Peters.

El proceso puede esquematizarse así: el flúor llega a incorporarse en la acetil-coenzima A (AcoA) dentro del ciclo de Krebs y a transformar la conversión de ácido cítrico a ácido fluorocítrico, inhibiendo la aconitasa e impidiendo el paso de cítrico a isocítrico, dando como resultado la acumulación de cítrico y bloqueo del ciclo de Krebs. Con el acúmulo de cítrico, aparecerán lesiones de corazón y del sistema nervioso central.

Ciclo vital de Krebs



Síntesis letal de Peters



El bloqueo del ciclo de Krebs impide el metabolismo energético indispensable para la vida.

Sintomatología

El paciente presenta náuseas y vómitos, sialorrea, arritmias cardíacas y fibrilación. Puede igualmente presentar crisis convulsivas, temblores, respiración superficial y dolor abdominal. La muerte generalmente ocurre por fibrilación cardíaca que lleva al paro cardíaco.

La intoxicación con fluoracetato en Australia se conoce como "*gidyea poisoning*" o "*Georgia River poisoning*" y es ocasionada por la *Acacia georginae* que como lo mencionamos anteriormente contiene en forma natural el fluoracetato, pero también puede ser ingerido del *Gastrolobium ssp.*, del *Oxylobium ssp* y en Africa la intoxicación puede ser adquirida con el consumo del *Dichapetalum cymosum* llamado "gifblaar". (Glenn Sipes I, 1997).

Estos autores además traen anotaciones que nos parecen de mucho interés y que resumimos así: el fluoracetato es productor de insuficiencia cardíaca congestiva y en la necropsia se encuentra hidropericardio, hidrotorax, y ascitis generalizada. En el miocardio pueden observarse hemorragias.

Tratamiento

Descontaminación del paciente. Se recomienda el uso de gluconato de calcio o de lactato de calcio, tanto para los casos de ingestión como para los de intoxicación por contacto. La leche puede ser de utilidad igualmente.

Monoacetato de glicerio ("monoacetin") a dosis de 0,5 mg/kg administrado en suero salino, vía venosa.

Alcohol etílico. Concientes de que la mortalidad de este plaguicida es de >95%, ello nos ha llevado a la utilización del alcohol etílico, después de conocer el bloqueo de la *aconitasa* descrito por Peters y en vista de que entre nosotros no es fácil la consecución del "monoacetato de glicerilo" optamos por la insinuación hecha por Dreisbush en 1978 y en su 10ª ed. (1980) y en el programa conjunto FAO/PNUMA; administramos alcohol etílico (96%) a dosis de 1 ml/kg al diluido en glucosa al 5% hasta obtener una solución etílica de 10% para administrar en 24 horas vía venosa lenta, repitiendo el tratamiento hasta que termine la intoxicación. Con la administración del etanol estamos proporcionando sustrato para convertir en acetatos en la fase final de ciclo de Krebs y así obtener energía. Este tratamiento nos ha permitido recuperar pacientes intoxicados por fluoracetato y animales (en forma experimental), a los cuales les hemos suministrado bebidas etílicas por vía venosa, y ello nos da pie para que en casos humanos de no tener el alcohol etílico podamos suministrar por vía oral etanol contenido en bebidas populares, si el paciente se encuentra consciente. Es apenas justo que digamos

que no existe acuerdo entre los autores internacionales para la utilidad de los dos esquemas de tratamiento (monoacetato de glicerilo o alcohol etílico) pero no podemos negar que la mortalidad que encontrábamos en estos pacientes cercana al 95%, hoy en nuestro medio, se ha reducido apreciablemente.

Control de convulsiones.

Control y tratamiento de la hipocalcemia.

Vigilancia respiratoria y cardíaca.

Se ha utilizado el etanol como medio para contrarrestar el bloqueo del ciclo de Krebs. Se contraindica el uso de epinefrina y demás fármacos estimulantes cardíacos.

Si se presentan arritmias cardíacas se deben utilizar drogas antiarrítmicas según el caso.

Es conveniente hacer algunas anotaciones sobre otras medidas en casos de contacto con compuestos de flúor.

Quemaduras. Proteger el área lesionada con sustancias como "pasta al agua" o el hidróxido de magnesio. No se deben utilizar ungüentos oleosos, por cuanto facilitan la absorción del flúor. Debridar ampollas y si existe el compuesto bajo las uñas, es posible que sea necesario la extirpación de las mismas.

La quemadura en globos oculares reviste especial importancia y además de las medidas de descontaminación y protección, debe hacerse tratamiento por oftalmólogos.

Inhalación. Debe retirarse al paciente del área contaminada, oxigenar, vigilar y tratar la aparición de edema pulmonar además de mantener al paciente en reposo absoluto.

BIBLIOGRAFÍA

- DREISBACH, R. Poisoning. 10ª ed. Ed. Lange Medical Publications. California, 1980.
- CALABRESE, I.; ASTOLFI, E. Toxicología. 2ª ed. Ed. Kapelusz. Buenos Aires, 1972.
- CASARET and DOULL'S. Toxicology. 3ª ed. Ed. Mac-Millan Publishing, 846-909-42-880-453. New York, 1986.
- ELSAIR J., et al. Effect of subacute fluorine poisoning in the rabbit on fluorine and phosphorus-calcium metabolism and on radiography of skeleton. *Eur. J. Toxicol Environ Hyg.* 1976 (9) supp 7 429-437.
- GOODMAN, A. and GILMAN, A. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Ed. Panamericana. 6ª ed. Buenos Aires, 1981.
- HAYES, J. W. Toxicology of Pesticides. Williams and Wilking. Baltimore, 1975.
- PINKETT, E.R. Manual de Toxicología Industrial. Edurno Bilbao, 1968.
- SHARMA, P.R. Fluoride accumulation in bone and the Effects on their Physical Properties in Guinea Pigs given different levels of fluoride water. *Clinical Toxicology.* 11: 329-339, 1977.
- SPEAKER, J.H. Determination of fluoride by specific ion electrode and report of a fatal case of fluoride poisoning. *J. of Forensic Sciences.* 21:121-126, 1976.
- WALDBOTT. Toxicity from repeated low grade exposure to hydrogen fluoride. *Clinical Toxicology.* 13: 391-402, 1978.
- LEINKIN, J.; PALOUDERK, F. Poisoning & Toxicology Handbook 2ª ed. ALPhA. Canadá, 1996-1997.
- DREISBACH R.H. Manual de Envenenamientos. Ed. El Manual Moderno, México, 1978.
- DREISBACH, R.H. Manual de Toxicología Clínica. 7ª ed. El Manual Moderno. Bogotá, 2003.
- GLEN SIPES et al. Comprehensive Toxicology, Ed. Pergamon, 1997.
- BARBERA, CLAUDIO. Pesticidas Agrícolas Ed. Omega 4ª ed. Barcelona, 1989.
- LaDOU, J. Medicina Laboral y Ambiental 2ª Ed. El Manual Moderno. México, 1999.
- CASARETT & DOULL'S. Toxicology 5ª ed. McGraw-Hill-1999.
- GOLDFRANK'S. Toxicologic Emergencias. 4ª ed. Internacional, 1990.
- WALDBOTT, GL. Preskeletal fluorosis near an Ohio enamel factory: a preliminary Report. *Veterinary and Human Toxicol* 1979; 21: 4-8.
- SINGER, L.; OPHAUG, R. Total fluoride intake of infants. *Pediatrics* 1979; 63: 460-466.
- EGEKEZE, J.O.; OEHME, F.W. Inorganic and organic fluoride concentrations in tissues after the oral administration of sodium monofluoroacetate (Compound 1080) to rats. *Toxicology* 1979 Dec. 15(1):43-53.
- GRAUNDIS, A. et al. Regional intravenous infusion of calcium gluconate for hydrofluoric acid burns of the upper extremity. *Ann Emerg Med.* 1997 Nov;30(5):604-7.

Darío Córdoba Palacio

Símbolo. TI. Número atómico: 81. Como elemento puro no es tóxico, pero sí lo son sus sales, las cuales pueden ser tálicas (3 valencias) o taliosas (1 valencia).

Descubierto por Crookes y Lamy en 1861, fue utilizado en terapéutica especialmente como antisifilítico, antisudoral, depilatorio y antimicótico; pero su uso principal hoy día es como raticida, aspecto en el cual tiene gran utilidad. Como elemento terapéutico no debe utilizarse por cuanto su margen de seguridad entre dosis terapéuticas y tóxicas es muy restringido y podemos decir que sus efectos “terapéuticos” son sencillamente efectos tóxicos.

Como rodenticida tiene un excelente efecto por cuanto carece de fenómenos que permitan a los roedores emitir señal de alarma, para impedir que el resto de la colonia consuma el tóxico.

Su nombre hace relación con la aparición de una zona verde en el espectro, cuando es quemado a la llama, en la cual da una imagen de tallo (*thallium*). Este fenómeno que es una identificación muy tosca podría ser útil en el caso de no poseer laboratorio especializado, pues al quemar orina del paciente mediante la aproximación de ésta a la llama, utilizando un asa, es posible observar el color verde que confiere a la llama, y que puede servir de apoyo al diagnóstico clínico.

Si bien la sal más importante en terapéutica fue el acetato de talio, en el campo de la toxicología ocupa un lugar primordial otra de sus sales: el sulfato de talio.

Dentro de los productos comerciales que se pueden adquirir en nuestro medio se encuentran el sulfato de talio, el “Matasiete” y el “Zelio”. Existió un producto “Zelio” cuyo principio activo fue el colecalciferol.

En la industria el talio se ha utilizado como elemento en la fabricación de vidrios y diamantes industriales, especialmente como carbonato y monóxido de talio y en pirotecnia en forma de nitrato de talio.

La intoxicación puede presentarse como de origen medicamentoso, aunque debe ser proscrito de la farmacopea, por las razones que ya mencionamos, dado que aún es posible adquirir productos depilatorios con base en talio. Puede igualmente presentarse intoxicación criminal, con el inconveniente para el homicida, de que este elemento puede ser detectado en el cadáver de la víctima. Puede presentarse intoxicación accidental, es frecuente el hecho de la ingestión de cebos raticidas por parte de niños. Como elemento suicida tiene uso bastante extendido, fenómeno al que en nuestro medio atribuimos relación entre la similitud de un elemento utilizado para el mismo fin suicida y que se conoció entre nosotros con el nombre de “matarratas Guayaquil” el cual era fabricado con fluoracetato de sodio (sustancia que produce la muerte en un alto porcentaje y en forma relativamente rápida para el suicida), y el nombre del compuesto a base de talio “Matasiete”.

Al ser prohibido el expendio de fluoracetato de sodio se lanzó al mercado el “Matasiete” con nombre fonéticamente parecido, con envase similar y coloración azulosa, carentes los dos de sabor y de olor.

Como el paciente con tendencia suicida tiende a imitar, empezó a popularizarse el producto con base en talio, con la diferencia de que si la muerte no se presenta muy precozmente (en las primeras 36 horas), el paciente intoxicado con talio inicia un proceso lento y tedioso, prácticamente un calvario, que durará por varios meses y en ocasiones años.

Es importante destacar que el producto expendido en solución, como ya dijimos, carece de olor y sabor y su coloración azulosa puede ser fácilmente disimulada, lo que facilita la administración con fines homicidas. Estas características fisicoquímicas hacen que el diagnóstico precoz de intoxicación se dificulte para el médico, quien no tendrá elementos delatores de la sustancia, si no existe el relato de intoxicación.

Toxicidad

Dosis tóxicas

La dosis tóxica se estima entre 10 y 16 mg/kg de peso y el límite máximo permisible en el ambiente es de 0,1 mg/m³.

Dosis oral para: Perros DLm: 13
Conejos DLm: 25

Dosis mortal para humanos: 1 gm

Toxicocinética

Absorción y eliminación

Las vías de entrada de este elemento pueden ser oral, dérmica y aérea. La oral es la vía de predilección de los suicidas y la más frecuente en los casos accidentales y homicidas; las vías aérea y cutánea son las más frecuentes en los casos de intoxicación profesional.

La absorción del talio se efectúa en forma rápida; aproximadamente a las dos horas de ingerido se encuentra una alta concentración hemática del tóxico, el cual, además, tiene un coeficiente elevado de distribución y una rata de eliminación lenta, calculada en un 3% del remanente diario.

El talio atenta contra todas las estructuras y es capaz de atravesar todas las barreras; este hecho es importante especialmente en las madres en gestación.

No puede olvidarse que el talio es un tóxico con características de gran acumulación en el organismo, lo cual hace que el tratamiento de la intoxicación sea, con mucha frecuencia, dispendioso y prolongado, y que pueda producir teratogénesis.

Algunas sales como el acetato de talio (Tl-COO-CH₃) tienen una absorción completa por todas las vías posibles y una eliminación lenta especialmente por vía urinaria y gastrointestinal, aunque no es despreciable la eliminación por leche, lo cual le da importancia en lactancia, otras vías menos importantes son las faneras como cabello y uñas.

Si consideramos que el tratamiento efectuado precozmente impide la acumulación del tóxico aminorando muchas de las secuelas y evitando invalidez prolongada, nos damos cuenta de la importancia que tiene el hecho de carecer de olor, color o sabor, para hacer un diagnóstico precoz e impedir la absorción y distribución del tóxico.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción es aún mal conocido. Existen varias hipótesis sobre éste, pero ninguna de ellas explica totalmente las lesiones y el proceso tóxico que el talio ejerce en el paciente.

Tal vez la más adecuada a la sintomatología se explica por la apetencia que el talio tiene por los grupos sulfidrilos

(-SH), fenómeno de gran importancia en el proceso enzimático; otro mecanismo hace relación con el intercambio de potasio intracelular por talio extracelular. Ninguna de las dos hipótesis explica la totalidad del cuadro clínico y de las lesiones que el talio ocasiona; los dos mecanismos enunciados son insuficientes para explicar muchos de los eventos.

Citamos a Repetto (1995) quien explica las características toxicodinámicas del acetato de talio haciendo énfasis en la similitud del tóxico con el K⁺ que le confiere la propiedad de atravesar fácilmente las membranas. Tiene la capacidad de inhibir la ATPasa sódico potásica, la síntesis proteica y el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y produce el desacople de la fosforilación oxidativa. Sigue Repetto afirmando que reacciona con la riboflavina y forma complejos insolubles a la vez que disminuye la disponibilidad de nucleótidos y de energía e incrementa la peroxidación lipídica con destrucción de neurotransmisores. Esta minuciosa descripción explica en muy buena parte el cuadro clínico del intoxicado con talio.

Sintomatología

Si la cantidad de talio es alta, la muerte puede presentarse pocas horas después de un cuadro de gastroenteritis aguda, generalmente por un paro respiratorio que podría semejar a una sección medular de tipo tóxico. Si el paciente sobrevive a este episodio, el cuadro sigue siendo el de una gastroenteritis con dolor abdominal, vómito y diarrea inespecífica, con el factor en contra del paciente, que el médico, como ya lo dijimos, no posee signos clínicos específicos, ni otros indicios como olor y color dejados por el tóxico. Ello evidentemente dificulta el diagnóstico precoz, es decir, el diagnóstico y tratamiento en el momento ideal, o sea, antes de que el tóxico se acumule y cause lesiones. El médico, la mayoría de veces sólo tendrá como indicios el relato del contacto con la sustancia.

Clásicamente se han descrito tres episodios o síndromes en el transcurso de la intoxicación aguda:

1. Síndrome gastrointestinal.
2. Síndrome neurodermatológico.
3. Síndrome gripal.

El Síndrome gastrointestinal. Que ya hemos descrito, puede semejarse a cualquier proceso gastroentérico incluyendo el riesgo de deshidratación, hemorragias o lesiones del tracto digestivo.

Síndrome neurodermatológico. Éste comienza varios días (8-15) después de la intoxicación con dosis aguda; aparece en el proceso de intoxicación crónica (dosis pequeñas repetidas) como el cuadro inicial, pasando muchas veces inadvertido el síndrome gastroentérico. Involucra, como su nombre lo dice, el sistema neurológico y la piel. En el campo neurológico aparecen manifestaciones de neuropatías periféricas y del SNC.

El paciente manifiesta dolores urentes o quemantes que generalmente se inician por miembros inferiores y pueden ser ascendentes y simétricos.

Existen hiperestesias generalizadas y de intensidad tal, que hacen que el paciente no tolere ningún estímulo táctil. Esta polineuropatía que corresponde a desmielinización de nervios periféricos, lleva al paciente hacia la invalidez. Por esta razón, aconsejamos el tratamiento precoz, con el fin de evitar la invalidez prolongada del paciente, lo cual aumenta su sufrimiento, también por la implicación económica que ella tiene para el paciente y para la sociedad, retardando su reincorporación a la vida activa.

A nivel del sistema nervioso central puede existir agresión a los nervios ocular común, óptico y acústico, con aparición de patologías correspondientes: fenómenos acústicos, ptosis palpebral y amaurosis o ceguera. Además, los pacientes pueden presentar fenómenos más intensos sobre el SNC como podría ser una verdadera encefalitis tóxica que puede ser mortal. Es frecuente que los pacientes experimenten insomnio y alucinaciones.

En la esfera dermatológica se presenta la alopecia que es el signo popular de diagnóstico. El cabello se desprende muy fácil y a veces espontáneamente; aparece en la ropa de dormir y se va haciendo cada día más extensa, hasta hacerse general, respetando sólo los dos tercios internos de las cejas, las pestañas y el triángulo inferior pubiano. El bulbo piloso, por carecer de respiración, se altera adquiriendo un color oscuro. La queratina se quiebra y puede observarse fraccionada al microscopio de luz. El ritmo que sigue el proceso de depilación es generalmente en dirección parieto-occipital y frontal, es decir, inverso a la dirección de la depilación por otras patologías, como la alopecia por dermatitis seborreica.



Generalmente en la fase inicial de la intoxicación existe un estímulo de glándulas exocrinas y el paciente presenta aumento de la saliva y sudoración, pero en este período ya han sido lesionadas estas glándulas y el pacien-

te presenta saliva espesa, que le dificulta deglutir; no suda y este problema ocasiona gran molestia por cuanto no hay facilidad de evaporación y pérdida del calor. Igualmente en el tracto digestivo se pierde lubricación por disminución de la secreción de sus glándulas, haciendo más compacto el bolo fecal, a esto se suma la lesión a nivel de placas neuromusculares; es fácil entonces deducir que el paciente presenta un intenso cuadro de estreñimiento, a veces difícil de vencer con catárticos y lubricantes.

Es posible que existan también fenómenos de oligospermia o azoospermia y alteración de la ovulación, cuya recuperación depende de la agresividad de la lesión.

A nivel de uñas aparecen tardíamente signos de alteración de la contextura con estriaciones transversales de color claro.

La esfera psíquica puede alterarse apareciendo cualquier patología, sin que pueda predecirse el fenómeno.

Síndrome gripal. Descrito generalmente por la escuela argentina, lo constituye un cuadro de cansancio, decaimiento, artralgia, fiebre, etc., similar a los episodios virales.

El estudio electrocardiográfico del paciente puede alterarse con depresión de la onda T. El electroencefalograma puede presentar igualmente alteraciones con aparición de ondas theta.

El sistema renal, como es frecuente en intoxicaciones con metales o metaloides, está involucrado en la intoxicación por talio: se presenta nefritis con albuminaria, hematuria y a veces hipertensión arterial.

Algunos describen también lesión del nervio óptico con aparición de ceguera o amaurosis.

Tratamiento

El tratamiento estará encaminado a:

1. Impedir la absorción.
2. Inactivar la sustancia.
3. Tratamiento sintomático y de eliminación.

Impedir la absorción. No sobra destacar la importancia de este procedimiento, pues con esta medida se evitará la acumulación y la producción de efectos que pueden ser mortificantes para el paciente y aun invalidantes por largo tiempo. Se recomienda entonces, hacer la descontaminación del tubo digestivo, cuando se sospecha la intoxicación oral, con sustancias como los compuestos yodurados o el agua adicionada de hiposulfito de sodio o de sales de potasio. También puede recomendarse el uso de carbón activado o el agua albuminosa.

No debe olvidarse el suministro de catártico salino, con el fin de descontaminar todo el tubo digestivo.

Inactivar la sustancia. Al proceder con las medidas propuestas para la descontaminación gástrica, en parte se está logrando la inactividad del tóxico por cuanto se formarán compuestos no absorbibles que se precipitan y que no ejercerán efecto lesivo.

Tratamiento sintomático o de eliminación. Uno de los problemas fundamentales en el enfoque terapéutico del paciente intoxicado por talio es el desconocimiento de algunos de los mecanismos tóxicos de la sustancia. Se han esbozado muchos esquemas de tratamiento, los cuales enunciamos, para luego referirnos a la terapéutica ejecutada por nosotros.

Se han utilizado:

BAL
EDTA CaNa_2
Potasio en sales como el yoduro y el cloruro
Aminoácidos, especialmente cisteína
Hiposulfito de sodio
Gluconato o lactato de calcio
Ditizona
Dietildithiocarbamatos
Tiuracilo
Seleniato de sodio
Penicilamina
Penicilina cristalina sódica
Azul de Prusia

La dificultad de conocer el mecanismo íntimo de los efectos patológicos no ha permitido establecer un tratamiento único que asegure su efectividad. La diversidad de esquemas terapéuticos que aquí enunciamos y quizás otros que hayan sido preconizados, nos lleva a pensar que aún no existe uniformidad en el enfoque terapéutico.

Muy brevemente hacemos mención de las razones que han sido argumento para que cada uno de los tratamientos enumerados haya sido abandonado o reemplazado por otros.

Con respecto al BAL y al EDTA, no se encontró suficiente acción quelante del talio, y por el contrario, se encontraron acciones adversas a nivel del sistema renal principalmente y de efecto quelante de electrólitos.

El potasio da la impresión de mayor efectividad no como quelante sino como formador de sales menos tóxicas y por ello creemos en su efectividad a nivel de absorción, mas no a nivel de quelación una vez absorbido el talio. Sabemos que existe intercambio K-Tl a nivel de células, pero ello no explica totalmente el mecanismo toxicológico del talio, y su empleo como única arma terapéutica no ofrece seguridad de éxito.

La cisteína es destruida a nivel orgánico por las enzimas y pierde entonces su finalidad, suministrar grupos thiólicos o -SH.

Con igual fin es suministrado el hiposulfito de sodio y éste parece cumplir su finalidad, sin ser atacado por las enzimas.

El gluconato y el lactato de calcio tienen funciones similares a las antes mencionadas para el potasio, por lo tanto es útil suministrar estas sales de calcio, antes de

absorberse el talio, con la ventaja de ser menos irritantes del tracto digestivo, que las de potasio.

La ditizona mostró graves efectos diabetogénicos.

El dietildithiocarbamato, el tiuracilo así como el seleniato de sodio no han probado su efectividad y los dos primeros son responsables de efectos indeseables orgánicamente hablando.

La penicilamina ha sido utilizada como quelante de metales, con poder diferente de quelación según el elemento tóxico, ha demostrado su efectividad en estos casos. La dificultad para conseguirla y su alto costo han hecho que tengamos que recurrir a utilizar la penicilina cristalina sódica en su reemplazo, con el fin de aprovechar el metabolismo de ella a B-B- metilcisteína (penicilamina), aun conociendo la baja cifra de conversión, la cual puede estar en un 8 o 10%.

El azul de Prusia es uno de los más recientes esquemas de tratamiento preconizados. Su acción parece deberse al fenómeno de formación de sales no absorbibles a nivel oral, pero aún existe poca información de la utilidad de este tratamiento. Se aducen ventajas como la posibilidad de suministro oral, pero quedan muchos interrogantes por aclarar.

El esquema seguido por nosotros es el siguiente:

–Suministramos penicilina cristalina sódica en perfusión continua venosa, durante 8-10 días, en dosis para adultos de 15-20 millones de U., por día y 500.000 U/kg de peso, en los casos de pacientes pediátricos.

–Cuando disponemos de la penicilamina preferimos el suministro de ésta al tratamiento con penicilina cristalina sódica. Suministramos 250 mg tres veces al día, vía oral, durante 10-15 días.

Es lógico que este esquema evita riesgos y dificultades al paciente, por cuanto en el caso de la penicilina debemos hospitalizar e instalar venoclisis y con la penicilamina el tratamiento puede hacerse en el hogar y por vía oral.

–Suministramos hiposulfito de sodio a dosis de 10 ml vía venosa, en preparación al 10%, administrado cada ocho horas en forma lenta.

–Los demás medicamentos como analgésicos, electrólitos, catárticos, etc., los suministramos a necesidad.

–Recomendamos efectuar exámenes de laboratorio periódicamente, con el fin de evaluar la necesidad de suspender o continuar la medicación.

–No debe olvidarse la posibilidad de complicaciones como encefalitis, nefritis, miocarditis, etc., que obligarán al control y vigilancia estricta del paciente y a terapia específica.

–Recomendamos también la iniciación de fisioterapia en forma precoz.

–Recomendamos el tratamiento temprano de los problemas psiquiátricos del paciente y su control por parte del especialista.

BIBLIOGRAFÍA

- ASTOLFI, E., et al. Toxicología de Pregrado. Ed. Librero López. Buenos Aires, Argentina, 1982.
- CALABRESE, I.A.; ASTOLFI, E. Toxicología. Ed. Kape-lusz. Buenos Aires, Argentina, 1972.
- CASARETT and DOULL'S Toxicology. 3ª ed. MacMillan Publishing. New York, 1986.
- DREISBACH, R.H. Poisoning. 10ª ed. *Lange Med. Publi-cations*. California, 1980.
- QUER-BROSSA, S. Toxicología Industrial. Ed. Salvat. Barcelona, España, 1983.
- FRANCONE, M.P. Toxicología. Ed. Panamericana. Bue-nos Aires, Argentina, 1963.
- OHME, F.W. Mechanisms of Heavy Metal Toxicities. *Clinical Toxicology*. 5: 2, 151-168, 1972.
- CAVANGH, J.B. Peripheral Neuropathy caused by Che-mical Agents. *Critical Reviews in Toxicology*. 2: 3, 365-417, 1973.
- RIGHETTI, P. et al. The Therapeutic Effect of Dithiocarp (DTC) and Potassium Chloride en Experimental Thallium Poisonig in Guinea Pigs. *Clinical Toxico-logy*. 4: 2, 165-172, 1971.
- LARCAN, H.A. Les intoxications aigües parles cosmé-tiques. *European J. of Toxicology*. 8: 5, 265-274, 1975.
- MULKEY, JP.; OEHME, F.W.A. Safety Study of Tha-llium-Containing Ceramic Superconductor Ma-terial in Rats. *Vet. Hum. Toxicology*. 20 (1) Febr. 1998 11-14.
- REPETTO, MANUEL. Toxicología Avanzada. Ed. Díaz-Santos. Madrid, 1995.
- NIEHUES, R.; HORSTKOTTE, D. et al. Repeated in-
gestion with suicidal intent of potentially lethal amounts of thallium *Deutsch-Med-Wochenschr*. 1995 Mar 24; 120(12): 403-8.
- MEGGS, W.J.; HOFFMAN, R.S., et al. Thallium poiso-ning from maliciously contaminated food. *J-Toxi-col-Clin-Toxicol*. 1994; 32(6): 723-30.
- BARROSO MOGUEL, R.; VILLEDA HERNÁNDEZ, et al. Combined D-penicillamine and prussian blue as antidotal treatment against thallotoxicosis in rats: evaluation of cerebellar lesions. *Toxicology*. 1994 Mar 25; 89(1): 15-24.
- TABANDEH-H.; CROWSTON, J.G., et al. Ophthal-mologic features of thallium poisoning. *Am-J-Oph-thalmol*. 1994 Feb 15; 117(2): 243-5.
- NOGUE, S.; MUNNE, P. Talio. En: Dueñas A. Intoxica-ciones agudas en Medicina de Urgencias y Cuida-dos Críticos. Barcelona: Masson, 1999.
- CASARETT & DOULL'S Toxicology 5ª ed. McGraw-Hi-ll. New York, 1999.
- PRONCZUK DE GARBINO, J., et al. Evaluation of an-tidotes: activities of the International Programme on Chemical Safety. *J Toxicol Clin Toxicol*: 35: 333-43 1997.
- DUEÑAS LAITA, A. Intoxicaciones agudas en Medicina de Urgencias. Ed Masson, Barcelona, p: 392-93-1999.
- LADRÓN DE GUEVARA. Toxicología Médica- Clínica y laboral. Ed. Interamericana p: 187-193- 1995.
- URIBE GRANJA, MANUEL GUILLERMO. Neurotoxi-cologia. Primera Edición. Exlibris Editores. Págs: 108-110. 2001.

Rodenticidas

Darío Córdoba Palacio

Con relativa frecuencia ocurren en nuestro medio accidentes con rodenticidas, unas veces con los productos concebidos con el fin de combatir plagas de roedores, otras con productos agroquímicos utilizados con el mismo fin, como son los inhibidores de colinesterasas, los metales o metaloides como el talio y el arsénico, a veces con elementos de mayor poder letal como el cianuro, etc., generalmente aplicados impregnando elementos comestibles como pan, harinas o carnes lo cual a su vez aumenta el riesgo de la intoxicación del niño, que dentro de su mentalidad investigadora los encuentra y consume.

RODENTICIDAS CON:

BRODIFACUOM: Estrago®, Garra®, Havoc®, I-con®, Icono®, Klerat®, Matikus®, PP581®, Ramortal®, Ratakil®, Talón®, Volak®, Volid®, wba-8119®, Weather block®, Weather plus®, Brodifcum®, Lim-N8®, Nofar®, Rodak®.

PRIRIMINILO: DLP-787®, RH-787®, Vacor®.

SALMONELLA: Biorat®.

BROMADIOLONA: Boot-hill®, Bromadiolona®, Bromapoint®, Bromone®, Canadien®, Cekurat®, Deadline®, Estupendo-cais®, Lafar®, Maki®, Musal®, Notrac box®, Plazo®, Ramorta®, Slaymor®, Sup´operates®, Super caid®, Super cais®, Temus®, Tomogan®, Trimixan®, Matarratas Guayaquil (Nuevo)®.

CLORALOSA: Alpnakill®, Alfamat®, Somio®. **CLORFACINONA:** Actosin®, Afnor®, Caid®, Clorfacinona®, Delta®, Dicusat-M®, Drat®, LMA-91®, Lepit®, Liphadione®, LM-91®, Microzul®, Mouse out®, Muriol®, Que sigue el polvo®, Quit®, Ramucide®, Rápido®, Ratomet®, Raviac®, Rodentín®, Saviar®, Topitox®.

CLOROTALONIL: Ratardor®.

COLECALCIFEROL: Colecalcifero®, Mecharsermón®, Muritán®, Quinox®, Rampage®, Zelio®.

CRIMIDINA: Catix®, Castix-Korrels®, W-49®.

CUMARINA: Co-rax®, Cov-r-tox®, Cumarol®, Cumafeno®, Cumarina®, Cumateralilo®, Difenacum®, DS-fru-

max®, Famarin®, Hawk®, Látigo-grano®, Racumín®, Racumis®, Rakumis®, Rata-plus®, Rataquill®, Tox-hid®, Warfarin®, Warfarina®.

DIFACINONA: Cebo de la rata®, Contrax-D®, Difacinona®, Dipazin®, Diphacin®, Diphacine®, Diphacinone®, Diphenacin®, Dipnenadione®, Gold-crest®, Kill-killer®, Kill-ko®, Mata-Ko®, P.C.Q®, Pid®, Promar®, Ramik green felino®, Rat & nise®, Rat-bait®, Rat-killer®, Tomcat®, Torta del roedor®.

DIFENACUOM: Neosorexa®, Rodillon pellets®.

DIFETALIONA: Generación®, Rodillon Minibloque®.

ERGOCALCIFEROL: Concentrate®, De-rat®, Hi-derrator®.

ESCILA ROJA: Dethdiet®, Escila roja®, Fussol®, Megarox®, Tomogán®, Barán®, Fluoraacetamida®, Fluorakil®.

ESTRICNINA: Death®, Doco mouse cereal®, Estricnina®, Kiwil-kil®, Mole®, Mollendood®, Mouse-nots®, Mouse-rid®, Mouse-tox®, Mule death®, Phoenix®, Pied piper mouse®, Ro-dex®, Sanaseed®, Strycnos®.

COMPUETOS FLUORADOS: Arrasil®, Barán®, Campeón® (líquido), Compuesto 1080, Fluoracetamida®, Fluoruro de sodio®, Fratól®, Fluorakil®, Furatól®, Fussol®, Matarratas-Guayaquil® (antiguo), Megarox®, Ratbane®, SMFA®, store bb®, TL-869®, Tomogán®, Yancock®, Yasoknock®.

FOSFORO ELEMENTAL: Nogal®, Fósforo®.

FOSFURO DE ZINC: Agsinphos®, Arrex®, Denkarin grains®, Fosfin dragón®, Fosfuro de Zinc®, Gopha-rid®, Phosvin®, Pollux®, Ratol®, Ridall®, Rodent-pellets®, Rodenticide Ag®, Roedor®, Zinc-phosphide®, Zinc-tox®, Zp, Zp-roden-bait®.

FUMARIN: Coumarfuryl®, Fumarín®, Fumasol®, Kill-ko-rat®, Krumkil®, Krumkil-DDD®, Lurat®, Mouse-Blues®, Ratafin®, Rata-uno.manera, Rat-a-way®, Rumasol®, Tomarín®.

INDANDIONA: Difacín®, Ditrac®, Indandiona®, Rodent-cake®.

NAFTILUREA: Antú®, Bantú®, Hill kantz®, Krysíd®, Rat-trak®, Tart-tu®-a-Naftyliomocovina®, a-Naphtho

tiourea®, a-Naphtyltiourea®, a-Naphtyltiocarbamide®, Alrato®, Antú®, Anturat®, Bantú®, Dirax®, Kantz de la matanza®, Krisid®, Krysid-pi®, Krysid®, Naftílico-thioharnstoff®, Naftílico-thiourea®, Naftil-thiourea®, Naphtox®, Naphtalenylthiourea®, Producto químico 109®, Rata-tu®, Rattrack®, Rat-trak®, Smeesana®, Tar-tu®, Thiourrea-alfanaftílico®, Thiourea alfanptyl®, U-5227®, Usaf ek-p-5976®.

NORBROMIDE: Shoxín®.

PINDONE: Chemrat®, Contrax-P®, Crimidín®, Crimitox®, Paracakes®, Pindona®, Pivacín®, Pival®, Pivaldiona®, Pivalín®, Pivalyn®, Paiván®, Piván-parcakes®, Tri-ban®, Tri-interdicción®.

SCIRILLOCIDE: Killing syrup®, Rat-o-cide®, Red squill®, Rodene®, Rodine®, Scilliroside®, Silmine®, Silmurín®.

TALIO: Matasiete®, Sulfato de Talio®, Talio®, Thalio®, Zelio® (antiguo).

TOXAFENO: Motox®.

VALONE: Incco®, Isotrac®, Isoval®, Motomco®, P.M.P.®, Siguiendo el polvo, Trackin-Powder®.

WARFARINA: Arthrombine-K®, Banaret®, Biotrol®, Campeón® (sólido), Contrax-w®, Coumadín®, Coumafene®, D-con®, Dethmor®, Dethnel®, Detmore®, Éraze®, Estropea-frin®, Final®, Fulmiratas®, Kypfarín®, Liquatox®, Liaqua-tox®, Mar-frin®, Panwartin®, Place-pax®, Ratonex®, Ratox®, Ratoxín®, Tattunal®, Rax®, Rodex®, Rosex®, Solfarín®, Sorexa-mas®, Sorexa-plus®, Tomorín®, Tox-ocultado®, Warf®, Warfarat®, Warficide®, Zoocoumarin®.

METALES Y METALOIDES

Talio

Este elemento ya ha sido tratado en el capítulo correspondiente, aquí solo anotamos la **Dosis mortal:** 1, 25 gm. para un hombre adulto. (Ver tratamiento en el capítulo sobre Talio).

Fósforo y fosfuro de zinc

Este tema fósforo ha sido tratado en el capítulo correspondiente.

Dosis mortal

1 mg/Kg de fósforo blanco.

Fosfuro de zinc

Llamado también fosfina, fosfato o fosfatina.

Dosis mortal

1 mg/Kg.

Mecanismo de acción

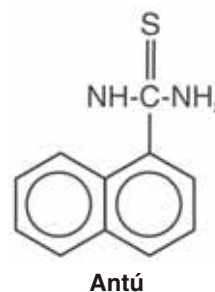
Por hidrólisis en el tracto digestivo tiene capacidad de producir necrosis celular gastrointestinal y daño en otros órganos especialmente hígado y riñón. Los pacientes presentan vómito, diarrea, cianosis, taquicardia, fiebre, daño renal con albuminuria, cefalea y arritmias cardíacas.

DERIVADOS DE LA ÚREA

Antú

La alfa-naftiltiourea (ANTU) es un rodenticida sintético orgánico que puede originar trastornos digestivos, neurológicos y edema agudo de pulmón, por cuanto tiene como mecanismo aumentar la permeabilidad de los capilares pulmonares.

Este producto ya ha entrado en desuso por cuanto tiene contaminantes cancerígenos como la naftilamina.



Toxicidad

Dosis Mortal de ANTU

10 mg. (Dreisbach 1980).

En animales domésticos las dosis letales son muy variadas según las especies.

Aves:	2.500 a 5.000 mg/k
Gatos	75 a 100 mg/k
Perros	10 a 40 mg/k
Cerdos	20 a 50 mg/k
Ratas	2,5 a 6 mg/k

Tratamiento

No existe un tratamiento satisfactorio. Además de las medidas de descontaminación, algunos autores recomiendan evitar la formación de espuma en los alvéolos mediante aerosoles de silicona. Debemos decir que no encontramos esquema de tratamiento para humanos en la literatura que consultamos.

Vacor

Es uno de los más recientes rodenticidas, corresponde al N-3-piridil-metil-N-P-nitrofenil úrea. Es de uso muy restringido por su alta toxicidad.

Síntomas

La intoxicación aguda causa náuseas, vómito y depresión del sistema nervioso central acompañado de cetoacidosis diabética y algunas veces hipoglicemia. Se ha caracterizado el problema diabético que hoy en día se conoce con “*diabetes por vacor*”. Es un rodenticida capaz de provocar insulinodependencia.

Tratamiento

1. Descontaminación.
2. Manejo general del paciente.
3. Niacinamida a dosis de 500mg por vía venosa y seguir durante 48 horas con 400 mg cada 4 horas im. (Uninet).

ARSÉNICO

El arsénico ha sido utilizado como raticida y su acción se debe al bloqueo de procesos enzimáticos tal como lo explicamos en el capítulo correspondiente. El arsénico puede presentarse como arsénico orgánico e inorgánico, generalmente las composiciones para rodenticidas corresponden al arsénico inorgánico. Pero el arsénico también puede causar intoxicación en su forma gaseosa de arsina.

Generalidades

El arsénico fue la causa de la muerte de innumerables personajes de la historia. En el siglo V a. C. ya era un veneno común y en el siglo IV a.C. Aristóteles lo describe como “*sandarach*” (que corresponde al rejalar o sulfuro de arsénico. San Alberto Magno, dice el mismo autor, en el siglo XIII descubre el arsénico calentando As_2O_3 con jabón. (Ladrón de Guevara, 1995).

Las fuentes más frecuentes para contaminación por arsénico fuera de la de su uso como raticida, son: la laboral, la ingesta por alimentos ricos en él como son los vegetales, la homicida y la medicamentosa. Dentro del uso del As como agroquímico, también puede explicarse el aumento por ingestión, ya que su utilización tiene que ver con cultivos como la vid y otros frutales, legumbres etc.

Se calcula que la ingesta diaria es $>0.3\text{mg/d}$. (Casarett, 1999).

La leche humana contiene cerca de 3 mg de arsénico por litro.

El contacto con aire contaminado generalmente se efectúa por el óxido trivalente de Arsénico y su ingreso a los pulmones sigue lógicamente las leyes de tamaño de las partículas y la composición química de éstas.

La vida media en la ingestión de arsénico inorgánico es de unas 10 horas y es excretado en un 50 a 80 % en tres días.

El arsénico tiene especial predilección por la piel y se excreta por descamación y sudor. Y como muchos de los metales presenta el cabello y las uñas como otras

vías de excreción, causando en estas últimas las célebres líneas de Mee's consistentes en las bandas blanquecinas horizontales que se establecen en unas 6 semanas después del cuadro de intoxicación como alteraciones del metabolismo de los tejidos como el ungüal.

Cuando hablamos de la intoxicación por arsénico, es difícil exponer el cuadro clínico simple por que el arsénico como otros metales o metaloides, va a presentar cuadros variados de acuerdo a sus compuestos o presentaciones. El más común dentro del arsénico inorgánico es el trivalente, cuyos compuestos son el trióxido, el arseniato de sodio, el tricloruro de arsénico. Entre los pentavalentes mencionamos: el pentóxido de arsénico, el ácido arsénico, y arseniatos como el de plomo, el de calcio, etc. De los compuestos orgánicos podemos decir que igualmente existen penta y trivalentes. (Casarett, 1999).

Absorción

La poca acción que puede hacer el ácido clorhídrico gástrico sobre el arsénico metálico hace que éste sea casi totalmente inabsorbible por vía oral, pero al contrario las sales son de gran solubilidad y por lo tanto su absorción es mayor por vía digestiva.

Toxicocinética

El arsénico ejerce su acción tóxica al unirse con los sulfhidrilos titulares e impedir la fosforilación oxidativa.

Toxicidad

Se estima que la DL para humanos es de 120 mg.

Por vía respiratoria se absorbe bien la arsina (AsH_3) pero los demás compuestos son de baja absorción por esta vía. Cuando se somete a combustión el arsénico metálico se presenta gran peligro con su inhalación. (Ladrón de Guevara, 1995).

Metabolismo

El arsénico que mayormente se absorbe es el inorgánico y pentavalente frente al orgánico y trivalente. Así mismo, el inorgánico se elimina más lentamente que el orgánico (Marruecos, 1993).

Su acción lleva a la inhibición del dihidrolipoato que es un cofactor de la piruvato deshidrogenasa, ocasionando así un bloqueo del ciclo de Krebs y llevando al bloqueo de la fosforilación oxidativa. Inhibe también la transformación de la acetil-CoA y succinil-CoA. (Marruecos, 1993).

El arsénico es un ejemplo de contaminante, endémico, natural, no agregado de suelos y aguas en el extremo sur de Perú, norte de Argentina, Chile y Bolivia, produciendo arsenismo crónico y cáncer de piel.

Podemos traer a la memoria lo descrito en el capítulo de Generalidades cuando mencionamos a Madame Toffana y su “agua Toffana” o “agua arsenical” y los innumerables homicidios cometidos por esta dama famosa

en la toxicología. En forma similar podemos afirmar que el arsénico fue uno de los venenos oficiales que sirvieron de pilares para el sostenimiento de reyes, emperadores y príncipes. Es suficiente traer a la memoria las célebres invitaciones de los Borgia a compartir vinos exquisitos con leve sabor ácido.

El arsénico es un metaloide que generalmente se encuentra en aleación como la arsenolita, la cobalita y el oropigmento.

Al calentar los compuestos a 172°C se forman vapores sulfurosos que al precipitarse permiten recuperar el arsénico blanco en forma de trióxido.

Sintomatología

El paciente experimenta una media hora a dos horas después, sensación de quemadura en la boca, disfagia, náuseas, vómito, dolor abdominal y diarrea con las características que hemos descrito en el capítulo sobre arsénico. Recordamos que puede existir olor aliáceo y que pueden presentarse convulsiones y alteraciones del sistema nervioso central y periférico. Su efecto sobre la mucosa intestinal lleva a toda la gama de diarreas posibles: diarrea entérica, disenterica, en agua de arroz, mucosanguinolenta, con colgajos reales de mucosa intestinal, hasta la perforación intestinal, el colapso y la muerte.

El arsénico ataca también el sistema renal produciendo oliguria y anuria con necrosis tubular. Y el sistema hemático con producción de hemólisis.

Cuando es inhalado en forma de arsina produce tos y disnea y finalmente produce hemólisis.

Si el paciente sobrevive o la intoxicación es crónica, el médico debe buscar en piel y en uñas signos que aparecen unas dos semanas o más después del episodio agudo: en las uñas aparecen las líneas de Mees y en la piel y mucosas hiperqueratosis, eritrodermia, pigmentaciones y dermatitis exfoliativa. Es posible observar también efectos sobre el tracto respiratorio representados por laringitis, traqueítis y bronquitis. En el sistema nervioso periférico se presenta polineuritis sensitivo-motora.

Carcinogénesis

Algunos casos de cáncer se asocian a arsénico especialmente en exposiciones crónicas.

Tratamiento

1. Si la intoxicación es por vía oral, descontaminación del tracto digestivo.
2. Como quelante se puede usar **BAL** o dimercaprol por vía muscular, nunca venoso, de 3 a 5 mg cada 6 horas durante 2 días, cada 8 horas durante 2 días siguientes y cada 12 dos días más. Puede usarse también del DMSA (ácido dimercapto succínico) 10 mg/kg por vía oral cada 8 horas durante 5 días y luego cada 12 horas durante 15 días. O puede usarse **Penicilamina** a dosis de 10 mg/kg dividida en 4 dosis durante 5-10 días.

3. Hidratación cuidadosa con balance hidroelectrolítico.
 4. Control de signos vitales.
 5. Control de función renal y hemática.
 6. Si las dosis de arsénico son muy altas, debe recurrirse a la hexanguinotransfusión o a la hemodiálisis.
- NOTA. Los quelantes no son útiles en el caso de intoxicación por gas arsina.

ESTRICNINA

Es un alcaloide de la nuez vómica o de habas de San Ignacio.

Toxicocinética

La estricnina es un estimulante del Sistema Nervioso Central.

Sintomatología

El intoxicado presenta rigidez muscular, en el cuello se aprecia rigidez y opistótonos que pueden llegar a formar un arco entre occipital y talones; generalmente se aprecian convulsiones similares a las del tétanos, con la diferencia de que el paciente no pierde la conciencia y asiste a todo su drama. Es posible el aumento de la temperatura, aún hipertermia severa por el "trabajo muscular" y su efecto sobre el sistema nervioso central. El paciente experimenta dificultad respiratoria y si sobrevive, en unas 6 horas recupera su normalidad.

Tratamiento

1. Descontaminación (recordando que se está en presencia de un gran estimulante del SNC y que por lo tanto si existen signos de estimulación, no debe provocarse el vómito por el peligro de despertar convulsiones).
2. Descontaminar tracto digestivo inferior, con laxantes o enemas.
3. Controlar convulsiones con benzodiazepinas, en ocasiones deberán utilizarse depresores del SNC de actividad rápida.
4. Vigilar y controlar ventilación (puede ser necesario utilizar medios de apoyo ventilatorio).

GLUCÓSIDOS CARDÍACOS

Alrededor de 1980 aparece en el mercado otro rodenticida con base en *Scirrilloside* un glucósido cardiaco extraído de una planta bulbosa del género *Silla* de la familia de las *Liliáceas* que se cultiva en Eurasia y entre los nombres comerciales que lo contienen encontramos: Silmine®, Silmurin®, Rodine®, Topzol®, y Rodene®, Rata-o-Cide®.

Fórmula química:



Toxicidad

La DL_{50} para ratas 0.4. Es un glucósido cardíaco extraído de la escila roja clasificado como altamente tóxico.

Toxicocinética

Una vez absorbido es metabolizado en hígado. Su vida media es de 5 a 6 días.

Efectos crónicos

No existen datos de teratogenicidad, mutagenicidad o carcinogenicidad.

Sintomatología

Es tóxico cardíaco y emético en otros animales, en la rata afecta la contracción cardíaca y puede producir convulsiones, puede producir igualmente debilidad muscular, náuseas, cefalea, dolor abdominal y confusión.

FOSFURO DE ZINC

En nuestro país no tiene tanto uso como en otros lugares.

Toxicidad

La DL en humanos es de 1 mg/k, la intoxicación mortal en ratas se calcula en 40 mg/k.

Sintomatología

El paciente presenta un olor en el aliento similar al del pescado. La intoxicación provoca náuseas y vómitos los cuales pueden tener un color oscuro. Se presenta diarrea y el paciente puede llegar a edema pulmonar. Es posible la presencia de estimulación y luego depresión del sistema nervioso central, además pueden presentarse convulsiones. Debe recordarse que uno de los metales más implicados en la fiebre es el zinc.

Tratamiento

1. Descontaminación.
2. Tratamiento de edema pulmonar si existe.
3. Tratamiento de la fiebre.
4. Quelantes D-Penicilamina.
5. Manejo sintomático.

**FLUOROACETATO DE SODIO (ANTIGUO)
"COMPUESTO 1080 O MATARRATAS
GUAYAQUIL**

Nota. Hoy el principio activo es Bromadiolona. Invitamos a revisar el capítulo sobre Flúor y Fluoroacetato.

Toxicidad

La dosis mortal para el hombre adulto es de 50-100 mg. pero se presentan signos de intoxicación con 1 mg/k.

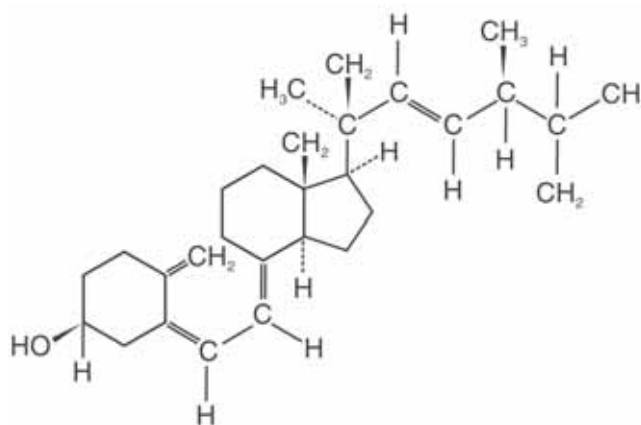
COLECALCIFEROL

Ergocalciferol el diccionario de Merck lo define: "ergocalciferol" un esteroide que ocurre naturalmente en hongos y aceites de algunos pescados y sintetizado por la irradiación o el bombardeo electrónico del ergosterol; se administra oral o se agrega al alimento (e.j.: leche) como una fuente dietética de la vitamina D". También se utiliza en el tratamiento del raquitismo, hipoparatiroidismo, hipocalcemia e hipofosfatemia familiar, administrado oral o parenteralmente. La actividad y el metabolismo del ergocalciferol son similares a las del colecalciferol (q.v.). También llamada *vitamina D₂*.

El colecalciferol es utilizado como rodenticida en forma de píldoras que contienen 2308 U de vitamina D, la cual, una vez ingerido, se metaboliza a alfadihoxicalciferol que tiene la función de movilizar calcio y producir hipercalcemia.

Sintomatología

El intoxicado con cifras mayores de 14 mg/dl de calcio en sangre presenta cefalea, letargia, estupor, sensación de fatiga y de debilidad, náuseas y vómitos, estreñimiento, acortamiento de QT en el ECG, bradicardia, hipotonía muscular e hiperreflexia, nefritis y calcificaciones "metastásicas".



Colecalciferol

Tratamiento

1. Descontaminación.
2. Carbón activado.
3. Diuresis forzada con furosemina.
4. Calcitonina a dosis de 4 U/k im. o subcutánea. La Calcitonina inhibe los osteoclastos y esa es la razón de su utilidad como antídoto.
5. Vigilancia

RODENTICIDAS ANTICOAGULANTES

Warfarínicos

Llamados también antivitamina K, por que realmente son antagonistas de esta vitamina y son los derivados de la 4- hidroxycumarina o de la indano 1,3. diona (difacinona, clorfacinona, pindona, valona).

Dosis tóxica: de warfarina para el adulto > 300 mg.

Dosis tóxica: de Superwarfarinas a partir de 2 mg/Kg durante 6 o más días.

Mecanismo de acción

Se unen al receptor que existe en la membrana del hepatocito para la vitamina K, de esta manera impiden la entrada de la vitamina K al hepatocito, y por consiguiente no puede efectuarse la síntesis de los factores de la coagulación (Factores II, VII, IX y X) .

Síntomas

La ingestión de warfarina ocasiona en el intoxicado náuseas y vómitos, alrededor de unas 36 hoas después aparezcan los dignos de tipo hemorrágico: epístaxis, equimosis, gingivorragia, sangrado uterino y cualquier otro tipo de hemorragias, impredecibles en su localización, por ello nosotros somos partidarios del suministro antidotal de Vitamina K₁ (fitomenadiona o Konakió) desde el momento en que se hace el diagnóstico clínico.

Sintomatología de los Warfarínicos

Es fácil deducir que si estas sustancias son productoras de sangrados se presentarán epistaxis, gingivorragias, hematurias, hematemesis, melenas, petequias y equimosis. Estos son los signos y síntomas menos importantes si tenemos en cuenta que en algunos casos pueden presentarse lesiones hemorrágicas del sistema nervioso central con lesiones a veces irreparables, como también pueden ser lesiones de articulaciones (hemartrosis) pericárdicas y/o adrenales, con las complicaciones que cada una de ellas conlleva.

Toxicidad

Dicumarol: Dosis tóxica en adultos a partir de 300 mg.

Superwarfarinas: Dosis tóxicas a partir de 2 mg/Kg durante 6 o más días.

Tratamiento

1. Descontaminar.
2. Suministrar carbón activado.
3. El tratamiento específico en el caso de las warfarinas es la vitamina K₁ (fitomenadiona o Konakió), endovenosa en los casos graves y muscular, en los leves; para nosotros su administración debe ser preventiva por tres razones. a. su acción sobre la formación de protrombina se establece en unas 48 horas, b. no nos parece prudente esperar a la aparición de hemorragias cuando no podemos predecir en que sistema u órgano se van a presentar y c. la aplicación preventiva no conduce a efectos indeseados graves, en caso de que no se presenten hemorragias.
4. En casos muy graves debe pensarse en la utilización de plasma fresco o glóbulos rojos.
5. Debe controlarse el tiempo de protrombina hasta que se normalice, continuando el tratamiento con fitonadiona vía oral. Esto es más importante en los warfarínicos de 2ª generación con los cuales la anomalía del tiempo de protrombina puede durar alterado por varios meses.

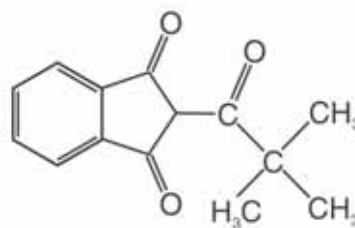
Indaniona

Es un rodenticida que impide la coagulación sanguínea.

Productos comerciales que contienen indaniona:

Cebo de la rata®, Difacín®, Difacinona®, Diphacin®, Diphacine®, Diphacinone®, Diphenacín®, Diphenadione®, Ditrac®, Felino®, Gold crest®, Indandiona®, Kill killer®, Kill ko®, Mata ko®, P.C.Q.®, Paracakes®, Pid®, Pivacín®, Pival®, Pivaldiona®, Pivalyn®, Pivalín®, Piván®, Promar®, Ramik®, Rat®, Ratindam®, Rodent cake®, Tom cat®, Torta del roedor®, Yasodió®.

Fórmula química



Tratamiento

Igual al de coagulantes.

BIBLIOGRAFIA

- SPILLER, H., et al. Termal Absorption of a Liauid Diphacinone Rodenticide. Vet. Human Toxicol 45 (6) December 2003.
- CASARETT & DOULL'S. Toxicology 5ª ed. International 1996.
- DUEÑAS LAITA, A. Intoxicaciones agudas en medicina de urgencias y cuidados críticos. Ed. Masson. Barcelona, 1999.
- PETTERINO, C., et al. Clinical and Pathological Features of Anticoagulant Rodenticide Intoxications in Dogs. Vet Human Toxicol 48 (2) April 2004.
- LADRON DE GUEVARA. Toxicología Médica. McGraw-Hill 1995
- HUMPHREYS D.J. Toxicología Veterinaria 3ª ed. McGraw-Hill, 1990.
- RADI ZAHER, A., et al. Renal Subcapsular Hematoma Associated with Brodifacoum Toxicosis in a Dog. Vet Human Toxicol 46 (2) April 2004.
- DREISBACH, R.H. Handbook of Poisoning. LPM 10ª ed. California, 1980.
- UNINET. <http://www.uninet.edu/tratado/c100705.html>
05/22/2004

Darío Córdoba Palacio

La intoxicación por bario es en la actualidad poco frecuente, pero la posibilidad de que ocurra no puede descartarse totalmente, sobre todo en accidentes con sales solubles del elemento bario. Entre éstas, las principales son: cloruro de bario, carbonato de bario y fluorosilicato de bario.

El bario es un metal brillante, amarillento y sus sales tienen colores diferentes.

La sal utilizada más frecuentemente en medicina es el sulfato, el cual, cuando posee absoluta pureza, es insoluble y no se absorbe careciendo por lo tanto de toxicidad; pero para que ello ocurra es necesario, repetimos, que sea absolutamente puro.

Dosis tóxicas

Las dosis tóxicas han sido fijadas entre 1 y 5 g para las sales solubles y el límite permisible en el aire es de 0,5 mg por metro cúbico.

Absorción

La absorción de las sales solubles es rápida y se inicia entonces el proceso tóxico que se caracteriza por su acción sobre musculatura lisa y estriada.

Sintomatología

El paciente tiene sensación de hormigueo o parestesias en varios grupos musculares; frecuentemente estos síntomas se manifiestan en músculos de cara y cuello.

Aparecen también dolores de tipo cólico, espasmódicos, los cuales son debidos a la acción del tóxico sobre la musculatura lisa, sobre la cual produce estimulación y contractura.

Con frecuencia el cuadro clínico se acompaña de náuseas y vómitos.

El pulso se hace irregular y puede existir la tendencia a aumento de la presión arterial.

La musculatura esquelética también es agredida por el bario, es frecuente que el paciente presente fasciculaciones en varios grupos musculares.

El proceso grave lleva al paciente a problemas de tipo cardíaco, los cuales se manifiestan por arritmia con aparición de pulso irregular y si el proceso avanza, el paciente entra en fibrilación ventricular y paro cardíaco.

Otro aspecto por considerar como causante de situación grave en el paciente es el fenómeno de excitación de la musculatura lisa que puede llegar hasta el agotamiento y la pérdida de respuesta, lo que conduce al paciente a dificultad respiratoria por parálisis de los músculos intercostales.

La muerte se presenta, en las intoxicaciones graves, generalmente dentro de los primeros días y cuando ello no ocurre, puede entonces tener la sensación de debilidad muscular, persistente durante varios días.

Fuentes contaminantes

Procesos químicos, tintes y pinturas, fabricación de proyectiles y explosivos, fabricación de vidrio, gomas y aleaciones. Contaminación de alimentos por deficiente cuidado en el transporte de estas sales; impurezas en preparaciones médicas como el sulfato de bario.

Vías de contaminación

Generalmente la vía oral y la inhalatoria son las puertas de entrada.

Anatomía patológica

Los hallazgos anatomopatológicos son hemorragia y dilatación cardíaca, pero podemos decir que en general no hay lesiones específicas.

Tratamiento

Se optará por:

1. Hacer menos tóxicas las sales.
2. Tratar los síntomas.

El sulfato de sodio disuelto en agua puede ser uno de los mecanismos para la conversión de sales solubles en insolubles (sulfatos), teniendo la ventaja de poderse administrar por vía oral: 30 g en 250 ml de agua. La conversión a sulfatos hace que la absorción disminuya y por ende su acción tóxica; si la sintomatología se ha iniciado, puede administrarse por sonda nasogástrica. Puede igualmente utilizarse otro tipo de compuestos como sulfato de cobre o de zinc, o bien el sulfato de magnesio, sales que pueden reemplazar al sulfato de sodio con efectos similares. El sulfato de sodio al 10%, 10 ml cada 15 minutos si persisten los síntomas.

El tratamiento del paciente estará encaminado en esta parte a mejorar las condiciones alteradas por el tóxico.

Se recomienda el suministro apropiado de líquidos y control de electrolitos, haciendo un especial llamado al cuidado del nivel hemático de potasio, el cual puede caer en forma alarmante.

Debe provocarse la diuresis mediante el uso de furosemida, algunos recomiendan la diuresis salina, administrando solución salina (un litro cada cuatro horas, por vía venosa).

El suministro de potasio 2 mEq/kg vía venosa cada ocho horas o en infusión continua, ayuda al equilibrio electrolítico del paciente.

Las medicaciones antiarrítmicas (procainamida, quinidina, difenilhidantoína) deben efectuarse cuando el paciente así lo requiera.

Igualmente el uso de antiespasmódicos (papaverina, propantelina, etc.) puede ser de gran valor para el tratamiento.

En caso de cólicos persistentes pueden utilizarse analgésicos del grupo de los opiáceos: morfina 5-10 mg subcutáneos, para adultos.

Sobra anotar que ante la presencia de falla respiratoria, el paciente debe ser sometido a respiración mecánica.

Insistimos en la importancia del control frecuente de líquidos y electrolitos y en el manejo del problema cardíaco del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

CASARET and DOULL'S. Toxicology. 3^a ed. MacMillan Publishing. New York, 623, 1986.
DREISBACH, R.; Poisoning. 10^a ed. *Lange Medical Publications*, 1980.

QUER-BROSSA, S. Toxicología Industrial. Ed. Salvat. Barcelona, España, 1983.
CALABRESE, I.A.; ASTOLFI, E. Toxicología. Ed. Kapelus. Buenos Aires, Argentina, 1972.

Fósforo, intoxicación por fósforo inorgánico

Manuel G. Uribe Granja
Elsa Heredia de C.

HISTORIA

El fósforo blanco fue descubierto por el alquimista Hennig Brand de Hamburgo (1625-1692), quien al experimentar con orina humana encontró una sustancia que brillaba en la oscuridad a la cual le dio el nombre de *fósforo* y luego se llegó a llamar *fósforo de Brand*; nos dice Corbella (1998) que no existe unanimidad en la fecha exacta, pero que se conceptúa como la más probable, 1669; parece existir un redescubrimiento por Robert Boyle en 1680, para atribuirse a Scheele, cien años más tarde, el proceso de obtención a partir de la calcinación de huesos. A otros materiales luminosos popularmente se denominaban también fósforo, fue Lavoisier quien demostró que era un elemento e investigó otros productos formados al quemarse.

Debido a su marcada actividad, el fósforo no se encuentra libre en la naturaleza, aunque se encuentra ampliamente distribuido en ella en forma de *fosfatos*. Sus principales minerales son: $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ fosforita y las apatitas $\text{Ca}_5\text{F}(\text{PO}_4)_3$ y $\text{CaCl}_2 \cdot 3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

El fósforo cálcico de origen animal constituye gran parte de los depósitos de roca fosfórica de los EE.UU., Ontario, Argentina y el Sahara.

Las plantas lo necesitan para construir algunas partes del tejido vegetal. Un suelo fértil debe contener un porcentaje aproximado de 0,5% de compuestos solubles de fósforo.

El organismo animal también contiene fósforo en forma de fosfatos orgánicos en los nervios, músculos, cerebro y en forma de fosfato cálcico el cual constituye el 30% de los huesos y de los dientes. Alimentos como la leche, la yema de huevo, las judías, las nueces y el trigo son ricos en fósforo. Por lo anterior nos damos cuenta de que el fósforo en forma de compuestos orgánicos e inorgánicos es indispensable para la vida.

Pero el fósforo como elemento es una sustancia altamente tóxica para los organismos vivos. Se empezó a utilizar aproximadamente en 1840 en la elaboración de *cerillas*, lo cual hizo posible llevar el fósforo a todas las manos y es esta la razón por la cual la intoxicación con este metaloide se hizo más frecuente con una alta incidencia en Francia, país en donde estaba, en ese entonces, más difundido el uso de cerillas.

Hasta el año de 1858 aumentaron progresivamente los envenenamientos con fósforo blanco de las cerillas por el *sesquisulfuro de fósforo*, compuesto poco tóxico, que en la actualidad es el componente de las cerillas.

Vale la pena citar que hacia 1915 el profesor Tuannau comenta en su tratado de medicina legal: *disminuye la intoxicación por fósforo inorgánico por ser reemplazado en la fabricación de cerillas por sesquisulfuro de fósforo, de mucho menos poder tóxico*.

En 1928 el profesor Antonio Piga Pascual afirma en su tratado de medicina legal de urgencias: *desde que la Conferencia Nacional del Trabajo celebrada en Washington D.C. en 1919, acordó que todas las asociaciones internacionales se adhieran al convenio aprobado en Berna en 1906 prohibiendo el empleo de fósforo blanco en la fabricación de cerillas lleva a la disminución del interés toxicológico en este tóxico*.

Sin embargo, cuarenta años después, si bien estos conceptos eran válidos en la mayoría de países europeos en nada eran aplicables para Colombia que, por aquel entonces, comenzaba a afrontar una de las intoxicaciones, que más víctimas ha cobrado en la historia de la toxicología clínica nacional. A este respecto, escribía en 1967 el profesor Guillermo Uribe Cualla: *Intoxicación frecuente entre nosotros desde que hace su aparición la fabricación de los denominados totes o martinicas, cuya venta aparece en gran proporción en Navidad (estos totes o martinicas*

contienen fósforo blanco). Los diarios dan alarma del gran número de intoxicaciones y muertes por este tóxico, tanto suicidas como accidentales.

En necropsias realizadas en el Instituto de Medicina Legal de Bogotá, se evidenciaba degeneración grasa del hígado en todos los cadáveres cuya causa de muerte fue el fósforo inorgánico. En esta epidemia ha influido sobremanera la publicidad de los diarios, la cual es tomada a la inversa por personas predispuestas y psicópatas. Por todo lo anterior el gobierno nacional estudia un decreto prohibiendo la fabricación de los totes, con lo cual se esperaba disminuir considerablemente el número de casos. Posteriormente, este decreto es demandado y derogado por el Consejo de Estado con lo cual reincide peligrosamente este tipo de intoxicación llegando a tener su pico máximo de incidencia a mediados de la década de los años setenta. Posteriormente, disminuye progresivamente hasta iniciar los ochenta cuando prácticamente desaparece, para volver a reaparecer –como casos aislados– durante lo corrido de la década de los años noventa.

A manera de ejemplo, queremos destacar que entre 1976 y 1986 se atendieron 580 pacientes (Uribe-González, 1989) con una mortalidad promedio del 16,5%. Al revisar la estadística entre 1990 y 1996 encontramos 38 casos de los cuales fallecieron cuatro. Las mejores técnicas en diagnóstico y manejo de que disponemos en la actualidad influyeron significativamente en estos resultados que consideramos positivos de acuerdo con una serie de conceptos y análisis que se presentarán más adelante.

Como respuesta a esta epidemia la comunidad médica debió buscar alternativas terapéuticas que mejoraran la sobrevida de estos pacientes, lo que colocó a Colombia en un lugar privilegiado en cuanto al entendimiento y manejo de este tipo de intoxicación. Los trabajos desarrollados a partir de estos esfuerzos fueron presentados en numerosos eventos nacionales e internacionales y objeto de varias publicaciones médicas autorizadas, constituyéndose en un ejemplo valioso de la tenacidad y pericia de nuestros profesionales de la salud de entonces. Este es un rápido recuento de nuestra epidemiología colombiana.

Propiedades fisicoquímicas

El fósforo tiene varias formas alotrópicas que difieren ampliamente en cuanto a sus propiedades físicas y químicas. El *fósforo blanco o amarillo*, el *fósforo rojo o violeta* y el *fósforo negro*. De interés toxicológico es el *fósforo blanco o amarillo* y a éste nos referiremos de ahora en adelante.

El fósforo blanco es una sustancia sólida translúcida, parecida a la cera, que se obtiene condensando los vapores de fósforo. Funde a 44° C, hierve a 280,5° C. Es fosforescente en la oscuridad por la oxidación lenta en contacto

con el aire. Cuando existe humedad en el aire puede inflamarse a 30°C, mientras que en el aire seco requiere una temperatura mayor. Se recomienda guardarlo bajo agua debido a que es muy inflamable, evitando de esta manera su oxidación y combustión espontánea.

La temperatura de inflamación del fósforo blanco es tan baja que el calor del cuerpo humano basta para encenderlo, por lo tanto nunca debe tocarse con los dedos y se aconseja el uso de pinzas para manipularlo. Esta es una causa de accidentes graves cuando, como componentes de fuegos artificiales conocidos entre nosotros como *totes*, *saltapericos* o *martinicas*, son guardados imprudentemente en los bolsillos de la ropa, ocasionando por explosión quemaduras severas y lesiones en los usuarios.

Las barras de fósforo son fumantes al aire, a medida que su superficie se va oxidando. Si se divide finamente y se encuentra en contacto con el aire, puede producir llamas que son difíciles de extinguir con agua, pues vuelven a brotar cuando se ha secado el fósforo.

El fósforo blanco se disuelve fácilmente en el sulfuro de carbono, esencia de trementina, aceites y éter. Esta cualidad justifica que con las debidas precauciones se recomiende el uso de **aceite no absorbible** en los casos de ingesta de estos elementos, recalcando **no absorbibles y con las debidas precauciones**. Esta es una de las muy pocas veces en que el aceite no absorbible se puede recomendar en intoxicaciones orales. En general nunca deben usarse aceites en casos de intoxicación oral. Pero dado que el fósforo se adhiere fuertemente a las vellosidades del tracto digestivo, se justifica lavar y disolver este mortal elemento con el aceite **no absorbible**, como lo veremos al esbozar el tratamiento.

La densidad del fósforo blanco es de 1.823 g/ml. Al quemarse en el aire, forma pentóxido de fósforo ya que por la acción del aire se oxida, como ya lo expresamos.

El fósforo blanco es un elemento sumamente activo y se combina con la mayoría de los elementos. Cuando el fósforo húmedo se deja oxidar lentamente en el aire, produce ozono y ácido fosfórico; durante esta oxidación emite luz tenue denominada fosforescencia; en el aire completamente seco no se produce el fenómeno de fosforescencia. Se cree que dicho fenómeno se debe a la oxidación lenta del fósforo blanco con formación de P_2O_3 y la energía de la reacción aparece como energía radiante.

Con el oxígeno, el fósforo blanco arde con llama blanca y brillante, formando nubes de pentóxido de fósforo.

En oxígeno o en aire húmedo la nube forma una niebla (gotas diminutas de ácido fosfórico) que flota en la atmósfera, han sido utilizadas en guerra como cortinas de humo. Por su combustibilidad ha encontrado aplicación en bombas incendiarias y proyectiles trazadores, para iluminar trayectorias.

Acción bioquímica y toxicológica

El mecanismo fisiopatológico por el cual el fósforo blanco ejerce su toxicidad es bastante complejo, se recomienda al lector en este punto, repasar el capítulo de mecanismos de hepatotoxicidad.

Desde el punto de vista práctico, estos mecanismos podrían resumirse como sigue:

1. El fósforo inorgánico, una vez oxidado en el hígado, es capaz de inhibir la acción de la fosfatidil-etanolamina, enzima hepática muy importante en el metabolismo de los lípidos en el hígado, especialmente en lo que tiene que ver con la degradación de los mismos a cadenas lipoproteicas fácilmente asimilables por el hepatocito y que por lo tanto no generan toxicidad. Al alterarse la función de la enzima predominan cadenas lipoproteicas de difícil asimilación por el hepatocito que no se van a degradar fácilmente, se acumulan, infiltran el parénquima hepático y terminan en la degeneración grasa y cirrosis que muestran estos pacientes en su fase terminal.

2. La oxidación del fósforo inorgánico en el hígado da origen a radicales libres que lesionan de manera importante la membrana externa del hepatocito, permitiendo el influjo masivo de algunos iones hacia la célula. Este proceso, en que está involucrado muy especialmente el calcio, representa un costo energético muy importante para el hepatocito ya que prácticamente se destruye la mitocondria y muere la célula; histológicamente la necrosis celular se constituye en la evidencia de este mecanismo de lesión. En cuanto a los paraclínicos, el aumento de la ferritina sérica, la gamma glutamil-transpeptidasa y muy especialmente la SGOT mitocondrial nos indican la evolución de una etapa inflamatoria (hepatitis) hacia una degeneración grasa y necrosis, que en caso de persistir, llevarán al paciente irremediablemente a la muerte. La misma interpretación debe darse a unos valores de transaminasas que, estando muy aumentados, caen abruptamente durante la evolución clínica del paciente.

El fósforo blanco es un veneno protoplasmático que interfiere con los sistemas enzimáticos, causando severo daño celular, con trastornos en la utilización de los carbohidratos, en el metabolismo de las proteínas y grasas, produciendo degeneración grasa en todos los tejidos, con principal acción sobre hígado, riñones y sistema nervioso central.

Las lesiones orgánicas son caracterizadas por infiltración grasa y se atribuyen a un estado de superoxidación del ciclo de Krebs, por atacar a las enzimas que tienen grupos tiólicos (-SH), además de las enzimas mitocondriales; disminuyendo el contenido de adenosintrifosfato (ATP), produciendo una disminución en la reacción del ácido glutámico o glutamina perturba la síntesis de la acetilcolina, interfiriendo con el normal funcionamiento cerebral.

Cambios metabólicos

Se presenta un aumento en la destrucción tisular con trastornos en la síntesis oxidación, incremento en el metabolismo nitrogenado, pero incompleto, interferencia con los depósitos de glucógeno, incremento en la excreción de ácido láctico, de amoníaco y depósito de ácidos grasos en el hígado (catabolismo).

Los mecanismos de estos cambios no son completamente conocidos, pero parecen interferir ciertos sistemas enzimáticos, entre los cuales está el metabolismo de los carbohidratos. Puede haber una hiperglicemia inicial, con posterior hipoglicemia, debida en parte al daño hepático.

Frank e Isaac opinan que la primera acción del fósforo es la interferencia con la síntesis del glucógeno y atribuyen el incremento en la destrucción de proteínas a la necesidad que el organismo tiene de obtener fuentes energéticas. El incremento de la excreción de nitrógeno por la orina se debe principalmente a disturbios en los carbohidratos.

El profundo daño hepatocelular y funcional se debe a desaparición del glucógeno, con el subsiguiente infiltrado grasa; combustión incompleta del ácido láctico, disminución en la formación de urea, con incremento en la destrucción proteica, con desanimación de algunos aminoácidos; interferencia en los mecanismos de excreción de bilis, aparición de ictericia y disminución del fibrinógeno a lo cual sigue diátesis hemorrágica.

En el tracto gastrointestinal produce irritación local; altas dosis provocan náuseas, vómitos y diarrea que son de los primeros síntomas en aparecer en la intoxicación aguda.

En el hígado provoca graves lesiones con infiltración grasa, como ya lo hemos descrito, con desaparición del glucógeno y cuadro de ictericia acompañada de hemorragias, delirio, coma y muerte.

En el miocardio y en los riñones produce lesiones degenerativas; se presenta albuminuria y oliguria. No se conoce exactamente el destino y excreción del fósforo blanco. Se cree que se excreta por la orina, como hipofosfito (Sollman, 1957). El fósforo no absorbido en el tracto digestivo se excreta por las heces.

La excreción por vía urinaria es lenta; también puede eliminarse en pequeñas cantidades por el aliento y por el sudor, generalmente como fósforo elemental volátil.

Los líquidos biológicos y el aliento presentan el olor característico aliáceo (ajo o cebolla).

Toxicidad

Una dosis de 15 mg puede ser altamente tóxica y **50 mg pueden ser mortales para un adulto (1 mg/kg en promedio)**. La máxima concentración permisible en el aire laboral es de 0,1 ppm.

Límites de exposición laboral

Fósforo amarillo

ACGIH VUL: 0,1 mg/m³ TEP

OSHA LPE: 0,1 mg/m³ TEP

Fosfina

ACGIH VUL: 0.4 mg/m³

OSHA LPE: 0.1 mg/m³

Signos y síntomas

Después de la ingestión de fósforo blanco, aproximadamente entre los 30 y 60 minutos siguientes, pueden aparecer náuseas, vómitos y un leve dolor abdominal, eructos de olor aliáceo fuerte y puede aparecer cefalea. Estos síntomas iniciales no son de mucha intensidad y pueden confundirse con malestar gástrico. Generalmente dentro de la primera o segunda hora siguientes a la ingestión, los síntomas iniciales pueden desaparecer para luego seguir una aparente calma que puede durar varios días (3, 4 días o una semana).

Luego vuelven a parecer los síntomas iniciales pero con mayor intensidad, al mismo tiempo se presenta ictericia con aumento del volumen del hígado, hemorragias múltiples, trastornos de la secreción urinaria y deterioro del estado general del paciente.

La ictericia puede ser precoz o tardía: cuando aparece en el segundo día de la intoxicación, el pronóstico suele ser fatal. La orina es escasa y con gran contenido de albúmina, contiene a menudo sangre, pigmentos, sales biliares, así como cilindros hialinos y en algunos casos gotas de ácidos grasos.

Las hemorragias aparecen generalmente entre el tercero y el cuarto día y están caracterizadas por epístaxis, gingivorragias, equimosis subconjuntivales y cutáneas, hematemesis, etc. En las mujeres se observan metrorragias.

La fiebre puede acompañar a la ictericia y llegar a niveles de 39°C. Por ello se puede confundir el envenenamiento por fósforo blanco, con hepatitis graves de diferentes etiologías.

Podemos entonces sintetizar el cuadro clínico así:

Fases clínicas de intoxicación

Primera fase (síntomas generales)

Comprende las primeras 24 horas que siguen a la ingestión del fósforo blanco y se caracteriza por epigastralgia, diarrea profusa (inicialmente muy acuosa y posteriormente sanguinolenta), vómito que puede acompañarse de hematemesis, deshidratación y fiebre.

Siempre y cuando el paciente no presente además de lo anterior efectos cáusticos severos, usualmente responde muy bien a las medidas generales que se comentarán

más adelante cuando hablemos de terapéutica. No obstante esta **buena respuesta no debe producir una falsa tranquilidad** acerca de que el caso se ha resuelto y por ningún motivo debe suspenderse el protocolo de manejo; como ya se comentó, algunos autores han confirmado necrosis hepática en cortes histológicos correspondientes a pacientes que ingirieron fósforo blanco, hasta 15 minutos después de la ingesta. Así es que si no se bloquean estos mecanismos de lesión el daño progresará e influirá negativamente en la sobrevida del paciente.

La mortalidad de estos casos, aún siendo detectados en las primeras horas de evolución y con las medidas terapéuticas más avanzadas, alcanza hasta un 20%, lo que no es para nada despreciable.

Segunda fase (asintomática o de calma aparente)

Es un lapso comprendido entre las 24 y 72 horas que siguen a la ingestión del fósforo inorgánico. Como su nombre lo indica, no hay signos ni síntomas que sugieran intoxicación y el paciente puede pasar por “curado” para quien desconoce la evolución clínica de esta intoxicación. No obstante en la histología se observan signos de inflamación en el parénquima hepático que sugieren ya evolución hacia una fase de **hepatitis tóxica** o, dicho de otra forma, esta fase de calma aparente corresponde a una fase inicial de hepatitis tóxica. Para el paciente diagnosticado en esta fase, la mortalidad se incrementa en aproximadamente un 10% aun en las mejores condiciones. Por lo tanto nuestra recomendación es que no se pierda tiempo ni se escatimen esfuerzos en brindar el mejor tratamiento posible a un paciente con impresión diagnóstica de intoxicación por fósforo blanco, así el estado general de éste parezca bastante estable.

Desde el punto de vista bioquímico uno espera encontrar un discreto aumento de la bilirrubina total a expensas de la directa en esta fase de evolución y podría coexistir PT prolongado o normal. Las demás pruebas de función hepática se observan normales y, por supuesto, el diagnóstico de certeza se establecería mediante biopsia hepática siempre y cuando no existan contraindicaciones propias del paciente para el procedimiento.

Tercera fase (hepatitis tóxica)

Aunque su duración es indefinida a partir de las 72 horas de evolución del cuadro clínico, usualmente no dura más de dos semanas; en este tiempo, si el tratamiento ha sido efectivo, el paciente debe haber avanzado de manera importante hacia la mejoría; en caso contrario evolucionaría en forma definitiva hacia la fase terminal y la muerte.

En esta fase clínica el análisis de la biopsia hepática y de los paraclínicos marcan el pronóstico del paciente. Se aceptan como factores de mal pronóstico una biopsia con necrosis e inflamación y en general daño

severo centrolobulillar, de acuerdo con los criterios de Zimmerman. Un PT que no corrige con vitamina K; leucopenia por debajo de 4.000 y/o trombocitopenia por debajo de 80.000.

Índice creciente de ferritina sérica, aumento de la gama-glutamyl-transpeptidasa y aumento de la SGOT mitocondrial a pesar del tratamiento adecuado; caída abrupta en los valores altos de transaminasas, que sugerían predominio de la inflamación sobre la necrosis; cilindruuria y hematuria; trastornos electrocardiográficos. En nuestra experiencia hemos observado que los pacientes que cumplen al menos dos de estos criterios evolucionan entre un 40-60% a una fase terminal y fallecen. El 40% de pacientes que tienen estos datos a su favor o solamente uno de ellos alterado se recupera y sobrevive a la intoxicación aguda. De los sobrevivientes a largo plazo un porcentaje no muy claro podría desarrollar complicaciones tardías como la cirrosis hasta varios años después de haberse superado la intoxicación aguda; un buen indicador pronóstico a este respecto sería un nivel de SGOT mitocondrial persistentemente elevado a los 6 ó 12 meses de estar el paciente asintomático.

El daño crónico sobre el hígado de estos pacientes parece estar determinado por una respuesta inmunológica, antígeno-anticuerpo, desencadenada por radicales libres –que se comportan como aptenos– en contra de la membrana celular y la mitocondria del hepatocito, y cuya actividad puede evaluarse a través de la SGOT mitocondrial de la manera que ya lo hemos explicado. Desde el punto de vista terapéutico parece ser que la metadoxina influiría sobre algunos de estos mecanismos y podría favorecer el pronóstico a largo plazo del grupo de pacientes que desarrollan la complicación.

Cuarta fase (degeneración hepatolenticular)

También denominada terminal o de falla multisistémica, se caracteriza por degeneración grasa hepática, cardíaca y renal y cirrosis hepática. Clínicamente se caracteriza por deterioro en el estado de conciencia (*encefalopatía hepática*), trastornos del movimiento (corea, parkinsonismo, hemibalismo), insuficiencia renal aguda dada por necrosis tubular renal, arritmias cardíacas, trastornos severos de la coagulación y muerte. El 100% de pacientes que alcanzan esta fase fallecen.

Aunque una alternativa interesante de manejo pareciera ser el trasplante hepático desde la fase III con criterios de mal pronóstico, no existen estudios a la fecha en la literatura en que se haya utilizado esta técnica teniendo como base la etiología que nos ocupa. Quizá sea un tema futuro de investigación en modelos animales y en cooperación con equipos de trasplante que se muestren interesados en este interrogante.

DIAGNÓSTICO DE LA INTOXICACIÓN POR FÓSFORO INORGÁNICO

Historia clínica adecuada

Presencia de fósforo blanco en sangre

Biopsia hepática. Para estudiar la fase de intoxicación en que recibe uno al paciente, y al egreso para evaluar efectividad del tratamiento y pronóstico definitivo.

Pruebas de función hepática. Cuya interpretación se hará dependiendo de la fase clínica, como se explicó en el numeral anterior. Permiten el seguimiento clínico del paciente y establecer día a día un pronóstico de sobrevida y un pronóstico a largo plazo.

Usualmente la fosfatasa alcalina permanece normal durante la evolución ya que el mecanismo de lesión no es por colestasis, como sí ocurre en algunos casos de hepatotoxicidad por medicamentos.

La primera prueba en normalizarse es el PT, posteriormente las transaminasas y finalmente índice de ferritina sérica, gamma-glutamyl-transpeptidasa y SGOT mitocondrial. La ecografía y gamagrafía hepáticas suelen ser normales durante toda la evolución de este cuadro clínico.

La muerte puede presentarse en los primeros días, pero estos casos son excepcionales, pues la intoxicación dura generalmente hasta unos doce días.

Cuando en raras ocasiones los pacientes intoxicados con fósforo logran salvarse, conservan algunos trastornos graves y persistentes, tales como diarrea, la cual puede durar muchos meses o conducir al paciente a la caquexia; en otros, se presenta cirrosis hepática atrófica, neuritis periférica, nefritis, lesiones todas que conducen a la muerte en un tiempo más o menos largo.

Las lesiones se observan principalmente en el hígado, el cual se encuentra aumentado de volumen, como ya lo dijimos; en la necropsia se ve de consistencia blanda con manchas de grasa visibles en la hoja del bisturí. El corazón es blando, flácido, de color amarillo y de aspecto ceroso.

También los músculos estriados están aumentando de volumen, presentan un color blanco amarillento, sobre todo en la zona cortical, son flácidos blandos y llenos de equimosis, especialmente en la cápsula y en la pelvis renal.

Intoxicación crónica

Se puede presentar la intoxicación crónica con fósforo blanco, aunque hoy en día es rara. Se debe a la absorción de vapores de fósforo, como es el caso del obrero sometido a contaminación laboral.

Se manifiesta especialmente por necrosis del maxilar, tanto del superior como del inferior y con frecuencia se presenta a continuación de un absceso por caries dentales.

Diagnósticos diferenciales

Si se desconocen los antecedentes de exposición al fósforo, los síntomas iniciales pueden confundirse con gastroenteritis infecciosas o con las producidas por otras sustancias como el arsénico, los inhibidores de colinesterasas, etc.

Es posible que esta intoxicación se confunda con hepatitis viral.

Uno de los diagnósticos más difíciles para nosotros es la patología que se presenta en los niños en las festividades navideñas y de fin de año, en donde es frecuente el contacto de los pequeños pacientes con fósforo blanco, al quemar fuegos artificiales como los *totes, saltapericos o martinicas*, y la aparición de síntomas gastrointestinales; en esa época en donde también los pacientes pediátricos consumen exceso de dulces y abusan de las comidas navideñas. El tener el elemento tóxico en sus manos y al mismo tiempo consumir alimentos que frecuentemente poseen gran cantidad de grasas absorbibles, incrementa la posibilidad de intoxicación. Unos miligramos son suficientes para producir la intoxicación en estos pequeños pacientes. Es preciso entonces, que el médico esté alerta para analizar la posibilidad de diagnóstico diferencial, en estas épocas en las cuales tradicionalmente se queman fuegos artificiales.

Acercas de la intoxicación por fósforo inorgánico o fósforo blanco aparecen múltiples referencias a lo largo de la historia. Resulta interesante familiarizarse con las mismas puesto que Colombia es uno de los países del mundo que más alta incidencia presenta con relación a este tipo de intoxicación que si bien se sigue presentando en nuestros días, su morbilidad y mortalidad ha disminuido debido a los avances tecnológicos y en el campo de la terapéutica que nos permite brindar al paciente un manejo más oportuno y especializado.

El doctor Matta en su Compendio de Toxicología General (1875) dice al respecto: *el fósforo es un veneno más en boga que el arsénico y usado por mayor número de suicidas y criminales, gracias a su fácil consecución por ser empleado en la fabricación de cerillas fosfóricas y raticidas.*

Epidemiológicamente, entre nosotros el elemento que ocasiona las intoxicaciones accidentales y aún las suicidas, con base en fósforo blanco, son los *totes, saltapericos o martinicas* como ya lo dijimos, muy pocas veces ocurren con otros productos con base en fósforo, como algunos plaguicidas (rodenticidas) ya casi sin uso como la *pasta eléctrica*. En los casos suicidas, frecuentemente son ingeridos con bebidas etílicas, como cerveza o "aguardiente", factor éste, que además de sumar otro tóxico, complica la estabilidad del paciente, agrega el aliento alcohólico al aliento aliáceo, dificultando su apreciación y complicando el examen del paciente.

El olor del aliento del paciente, es como ya lo dijimos *aliáceo, a cebolla o a ajo*, olor que se puede apreciar en el contenido gástrico en caso de vómito. Este hecho debe

llevar a pensar igualmente en otros tóxicos como son los fosforados orgánicos y el arsénico, para el respectivo diagnóstico diferencial.

El análisis de la orina puede mostrar albuminuria, cilindruria y hematuria. Las pruebas de funcionamiento hepático, incluyendo el tiempo de protrombina son anormales. La hipoglicemia puede ser grave, los niveles de nitrógeno en la sangre y la creatinina pueden estar elevados. El electrocardiograma muestra alteraciones de la onda T y en el segmento S-T debidos a isquemia cardíaca. Se presentan lesiones localizadas de la conducción cardíaca como resultado de la acción directa sobre los tejidos nodales.

La muerte por esta intoxicación puede ocurrir en un profundo coma irreversible, falla hepática, hemorragias o daño del sistema nervioso central.

Tratamiento de la intoxicación por fósforo blanco

Sonda orogástrica o nasogástrica

Para practicar lavado gástrico, el cual deberá realizarse con permanganato de potasio (KMNO₄) en una solución acuosa 1:10.000. El objetivo es oxidar el fósforo inorgánico que aún se encuentra en el tracto gastrointestinal y de esta manera llevarlo a fósforo rojo que es menos hepatotóxico y no da origen a las complicaciones antes descritas. Deben practicarse enemas evacuantes con soluciones similares para evitar la absorción del fósforo por el tracto gastrointestinal bajo, que es muy buena. Se recomiendan también cada 4 a 6 horas durante las primeras 72 horas.

En el caso de no encontrarse con facilidad el permanganato de potasio una alternativa puede ser el uso de agua oxigenada en diluciones similares a la descrita arriba, durante las primeras 24 a 48 de evolución, según criterio médico.

Consideramos de gran importancia en esta intoxicación, la rapidez con la cual se efectúe la descontaminación del paciente. Es recomendable hacer remoción del tóxico del tracto digestivo aun después de que hayan transcurrido más de 4 o 6 horas de ingerido el tóxico, por cuanto este elemento se adhiere a las paredes del tracto gastrointestinal y allí permanece por largo tiempo, liberándose posteriormente.

Teniendo en cuenta esta persistencia del fósforo blanco en las paredes del tracto digestivo, como ya lo hemos anotado, y su liberación lenta y retardada puede recomendarse otra medida de evacuación: por ser soluble en solvente, es una de las dos intoxicaciones (fósforo blanco e hidrocarburos muy pesados), en las cuales se puede recomendar *aceite no absorbible: aceite cristal, aceite mineral o petrolato líquido*, siempre evitando las complicaciones que pueden ocurrir al suministrar sustancias oleosas (ver capítulo 3), pues el aceite no absorbible realiza la dilución del tóxico y su evacuación

rápida. Para nosotros es muy importante la rapidez de evacuación del tóxico.

Tan importante consideramos la evacuación del tóxico, que hacemos un reconocimiento a la labor del Instituto de Medicina Legal que dio la voz de alarma sobre las posibles implicaciones de la epidemia, del grupo de toxicología de la Universidad Nacional de Colombia (Facultad de Medicina, Hospital San Juan de Dios) que participó desde los intentos desesperados del doctor Misraín Méndez, jefe del departamento de cirugía entonces, por laparotomizar a los pacientes que llevaban pocas horas de evolución para extraer manualmente los totes del tracto gastrointestinal e impedir de esta manera su absorción, hasta el diseño del protocolo inicial de manejo con sustancias oxidantes y la protección celular con antioxidantes como la vitamina E, lo cual discutimos más adelante.

N-acetyl cisteína

Fármaco ampliamente conocido como inductor de la producción de glutatión por parte del hepatocito, lo que favorece algunos de los mecanismos clásicamente descritos de desintoxicación hepática. En nuestro medio no resulta práctico utilizarla ya que no se consigue fácilmente la presentación parenteral, lo que dificulta su administración.

En caso de que se cuente con la presentación parenteral, se recomienda una dosis de 130 mg/kg/día, repartida en dos a tres dosis hasta tanto se normalicen las pruebas de función hepática.

S-adenosil-L-metionina

Su mecanismo de acción se basa en dos puntos fundamentales: es un potente inductor de la producción de glutatión por parte del hepatocito y estimula la acción de la fosfatidil-etanolamina para favorecer de esta manera el mejor metabolismo hepático de los lípidos, evitar su acumulación y por ende evitar la degeneración grasa del hígado en estos pacientes. Nuestro grupo en la Clínica de Toxicología Uribe Cualla desarrolló un protocolo de manejo al respecto, cuyo informe preliminar se presentó en las X Jornadas Toxicológicas Españolas, II Congreso Iberoamericano de Toxicología (Sevilla, España 1993) y sus resultados finales en las XI Jornadas Toxicológicas Españolas celebradas en Santa Cruz de Tenerife (Islas Canarias, España 1995), apareciendo publicado en la revista de la Asociación Española de Toxicología que resumió las conclusiones de dichos eventos.

Con este protocolo logramos demostrar la mejor evolución de los pacientes de la fase III de intoxicación sin criterios de mal pronóstico, reduciendo la mortalidad del 80-90% en la década del setenta, hasta el 50% en nuestros días.

Recomendamos un bolo inicial de 12-15 mg/kg, continuando con una dosis de mantenimiento de igual proporción pero repartiendo la dosis total cada 4 a 6 horas según criterio médico y hasta que se hayan nor-

malizado las pruebas de función hepática. En general no produce efectos colaterales de importancia; debe tenerse especial cuidado en observar si se presentan reacciones de hipersensibilidad para disminuir la dosis o, llegado el caso, suspender el fármaco. En nuestra experiencia no hemos observado este tipo de complicación.

Finalmente es importante resaltar el hecho de que el tratamiento no puede solamente basarse en este fármaco, ya que las medidas descritas para el manejo de la urgencia encaminadas a evitar la mayor absorción del tóxico influyen en forma trascendental en el pronóstico del paciente.

¿Metadoxina?

Es un fármaco recientemente introducido en nuestro mercado pero que ya cuenta con una amplia experiencia en cuanto a su uso en los países de la Comunidad Económica Europea; su aprobación está en trámite por la FDA en los Estados Unidos de Norteamérica.

La indicación precisa que le asigna la literatura es la de evitar la formación de aductores de acetaldehído en la hepatitis tóxica alcohólica, evitando por este mecanismo la lesión de la membrana celular externa del hepatocito. En tal sentido, si resulta ser cierta la hipótesis de que en la intoxicación por fósforo inorgánico y tetracloruro de carbono existe un mecanismo inmunológico mediado por radicales libres, favoreciendo la lesión, entonces podría pensarse en el uso de este fármaco en este tipo de intoxicaciones.

En ese mismo sentido sería un complemento ideal para la S-adenosyl- L-methionina ya que le aportaría al tratamiento lo que el transmetil no es capaz de hacer, y es la protección de la membrana celular del hepatocito del estrés oxidativo mediado por radicales libres.

En este momento nuestro grupo se encuentra desarrollando un protocolo que busca medir esta posible utilidad del fármaco y en caso afirmativo determinar las dosis y modo de empleo en estos pacientes. Esperamos poder comentar en futuras ediciones de este texto las conclusiones de dicho estudio.

Trasplante hepático

No ha sido descrito en casos de intoxicación por fósforo blanco o tetracloruro de carbono; no obstante sí ha sido descrito en casos de hepatotoxicidad severa como aquella que resulta de la ingesta de amanita phalloides y aflatoxinas. En tal sentido no sería descabellado pensar que este tipo de procedimiento podría convertirse en la única alternativa de sobrevida de los pacientes en fase IV de intoxicación que aún en nuestros días y en las mejores manos, presentan el 100% de mortalidad. Para nuestro grupo este será un tema para abordar en el futuro.

Otros

Procedimientos de antaño como la exanguinotransfusión y la perfusión heteróloga de hígado, podrían seguirse

utilizando en casos desesperados aunque hoy en día representan, como riesgo adicional, todos los riesgos asociados a las transfusiones sanguíneas. Otros procedimientos como la hemoperfusión con filtros de carbón activado siguen siendo válidos, especialmente en fases I y II de intoxicación, cuando el paciente está estable y no presenta aún trastornos de la coagulación que contraindicarían el procedimiento.

En general recomendamos que si se cuenta con este procedimiento, debe ser el primero que se instaure en las fases arriba descritas, complementando posteriormente el tratamiento con las medidas farmacológicas ya expuestas.

El uso de antioxidantes como las vitaminas E y C, tan útiles en otros casos de intoxicación, se encuentran revaluados en este tipo de intoxicación ya que para que los procedimientos antioxidantes tengan un papel relevante deben ejercer su acción dentro de la mitocondria, lo cual hasta la fecha no se ha logrado desde el punto de vista clínico.

Consideramos que una de las medidas que ofrece posibilidad de éxito es la exanguinotransfusión o hemodiálisis, siempre y cuando se efectúe en forma precoz. Si las medidas preconizadas se hacen en forma tardía, las condiciones cambian, por cuanto las lesiones hepáticas, renales, cardíacas y del sistema nervioso central ya se han establecido.

Recomendamos administrar dextrosa hipertónica endovenosa, electrólitos, etc., con el fin de combatir los problemas hidroelectrolíticos e hipoglicémicos del paciente. Es indispensable controlar la glicemia del paciente y las demás complicaciones que se puedan presentar, como convulsiones, edema pulmonar, hemorragias, etc.

Suministrar vitamina K para combatir la baja de protrombina y los problemas hemorrágicos que se presentan casi siempre.

El uso de esteroides ha sido recomendado, en dosis altas, no obstante existen discrepancias frente a esta medida, nosotros los utilizamos generalmente.

Al entrar los años noventa aparecen algunos medicamentos como propuesta para el manejo de casos severos de hepatotoxicidad como la que podría resultar de la intoxicación por fósforo inorgánico, acetaminofén o tetracloruro de carbono. De este grupo, y basados en sus características farmacológicas, nos llamaron particularmente la atención la N-acetil-cisteína por su capacidad para favorecer la formación de glutatión por parte del hepatocito.

Si el paciente sobrevive a la segunda fase, debe continuarse con un régimen para casos de hepatitis: dieta hipercalórica, hiperglúcida y carente de grasas. Adicionalmente potencia la acción de la fosfatidil-etanolamina lo que lleva a la formación de cadenas lipoproteicas fácilmente degradables por el hepatocito, lo que evita que se acumulen y generen en últimas la temida degeneración grasa hepática

y la cirrosis que determinan la fase terminal y muerte de estos pacientes. De hecho, en nuestra experiencia personal hemos visto un importante incremento en la supervivencia de pacientes en fases I, II y especialmente III, con criterios de buen pronóstico que en épocas anteriores y como ya lo comentamos, representaban una altísima mortalidad. Toda esta experiencia se resume en los trabajos. "Papel de la S-adenosyl-L-methionina en la hepatitis tóxica alcohólica" y "Papel de S-adenosyl-L-methionina en la hepatitis tóxica por fósforo blanco" adelantados por la Escuela Colombiana de Medicina, Facultad de Medicina y la Clínica de Toxicología Ltda., Centro de Asesoramiento Toxicológico "Guillermo Uribe Cualla" como trabajo de tesis de la Facultad de Medicina (diciembre de 1995) que reposa en las bibliotecas de las instituciones participantes (en revisión para publicación).

Presentamos algunos casos clínicos atendidos en la Clínica de Toxicología Uribe Cualla de la ciudad de Bogotá:

N.E.: Nueva perspectiva en el tratamiento de la intoxicación por fósforo: conocidos los avances realizados por el grupo investigador de la Universidad de Antioquia y del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín-Colombia, de la "Unidad de Transplantes de Sangre y Médula Ósea" en relación a los resultados de regeneración hepática mediante la inyección de "Células Madres" y aunque ello esté aún en fase experimental, vemos para el futuro, la posibilidad de llenar el vacío en el tratamiento de los casos de destrucción hepática con fósforo o cualquier otro xenobiótico.

Caso clínico

Paciente de 36 años de edad, sexo masculino, quien ingresa al servicio de urgencias refiriendo haber ingerido 72 horas antes 15 totes acompañados de cantidad no determinada de alcohol etílico, como tentativa de suicidio. Cuatro horas después de la ingesta refiere dolor abdominal epigástrico, vómito, diarrea profusa líquida y sed. En la medida en que se empeoran los síntomas decide buscar ayuda profesional. No tenía ningún antecedente personal o familiar.

Al examen clínico de ingreso se encuentra a un paciente ansioso, álgido, con deshidratación moderada y tinte subictérico en escleras. Había dolor epigástrico exquisito, muy localizado, a la palpación superficial del abdomen que no variaba con la palpación profunda ni se aumentaba durante la exploración de los signos clásicos de irritación peritoneal.

Se establece un diagnóstico clínico de intoxicación voluntaria por fósforo inorgánico en fase III inicial y se solicitan pruebas de función hepática, que muestran una bilirrubina total discretamente aumentada en 2, a expensas de la directa; la fosfatasa alcalina se encontraba dentro de límites normales según parámetro del

laboratorio, SGOT (ALAT) en 150 y SGPT (ASAT) en 80, parámetros aumentados con relación a la norma. El tiempo de protrombina (PT) en 15 segundos, tiempo parcial de tromboplastina (PTT) en 42 segundos. Índice de ferritina sérica en 750 ngr/ dL x RIA. En este momento no se analizó gama-glutamyl-transpeptidasa.

Se inició manejo según protocolo de la Clínica Uribe Cualla observándose mejoría significativa de la clínica a las 48 horas, especialmente por disminución de la epigastralgia y síntomas constitucionales. El paciente exige en este momento su salida voluntaria a pesar de las indicaciones médicas, por lo que es dado de alta bajo su responsabilidad y con manejo con S-adenosyl-methionina 200 mg IM cada 12 horas y recomendación para control diario por consulta externa.

Cuarenta y ocho horas más tarde reingresa el paciente con exacerbación de los síntomas ya anotados en su primer ingreso. En esta oportunidad se observaba una ictericia marcada en piel y mucosas, nuevamente epigastralgia y hepatomegalia de 2 cm por debajo del reborde costal derecho, dolorosa. Se hospitaliza nuevamente, esta vez con diagnóstico de intoxicación por fósforo inorgánico fase III, y se reinicia protocolo de manejo. El cuadro hemático se encontraba normal, especialmente no había leucopenia o trombocitopenia.

La bilirrubina directa se encontraba en 15, a expensas de la directa. ALAT en 650 UI y ASAT en 450 UI. Índice de ferritina sérica en 890 ngr/ dL x RIA. Se sugiere biopsia hepática para objetivizar la lesión y establecer un pronóstico más definitivo, la cual no es autorizada por el paciente por lo que no se practica. A la semana de evolución, por mejoría de sus síntomas, vuelve a insistir el paciente en ser dado de alta en contra de las recomendaciones médicas. En este momento el paciente permanecía icterico, con hepatomegalia y con paraclínicos muy similares a los que acabamos de comentar.

Por dificultades económicas del paciente no es posible tener acceso a la medicación parenteral con methionina como en la oportunidad anterior; tampoco tenía seguridad social por lo que no pudo ser remitido a otra institución para que se le continuara el manejo correcto. Ante estas dificultades se autoriza la salida bajo su responsabilidad, con fórmula empírica de 200 mg por vía oral de S-adenosyl-methionina cada ocho horas y control interdiario por consulta externa que, por fortuna, el paciente cumplió totalmente. Para sorpresa nuestra –ya que el protocolo no se había seguido rigurosamente y considerando la letalidad del fósforo blanco– el paciente evolucionó satisfactoriamente hasta estar completamente asintomático 20 días más tarde y con pruebas de función hepática normales a excepción de la ferritina sérica que persistía elevada, en 475 ngr/dL., aunque el hecho de que estuviera disminuyendo y no aumentando significaba que ya la cascada de destrucción celular se había detenido y no se estaba liberando más hierro al sistema.

Un mes más tarde este paciente fue dado de alta completamente asintomático y con pruebas de función hepática normalizada, aunque con un pronóstico a largo plazo incierto por no tener la biopsia. Igualmente otras pruebas como SGOT mitocondrial, que hoy en día se consideran importantísimas para objetivizar el daño que algunos tóxicos ejercen sobre la mitocondria, dato que es fundamental para establecer el pronóstico a largo plazo, especialmente en lo que concierne a los mecanismos medianos por complejos inmunes y que ya comentamos arriba, cuya manifestación terminal es la cirrosis hepática. Actualmente no disponemos de esta prueba en Colombia.

Finalmente debemos puntualizar que el manejo de estos pacientes con methionina por vía oral no está descrito en la literatura y no debe aceptarse oficialmente. En este paciente se trató de una medida desesperada por las razones ya anotadas.

BIBLIOGRAFÍA

- ALBORNOZ-PLATA. Doble intento de suicidio con fósforo y flúor; tratamiento antienzimático. *Tribuna Médica*. (3) Enero de 1964.
- ALBORNOZ-PLATA; ALBÁN MUÑOZ. Coma hepático, hepatitis viral y fosfórica. *Tribuna Médica* 2: 1962.
- RUIZ-TORRES. Intoxicación fosfórica por "totes" atendido en el Hospital San José de Bogotá. *Rev. Medicina y Cirugía*. 29: (1) 13-17. 1965.
- NOGUERA, A.; CATO-DAVID, A. Intoxicaciones agudas por fósforo blanco. *Rev. Med. y Cirugía*. 1 (4) 209-218 Sept. 1966.
- URIBE, C.; COCK, L.F. Tratamiento de la intoxicación fosfórica. *Rev. Tribuna Médica*. 5: 201, 1965.
- RODRÍGUEZ-GUTIÉRREZ. Intoxicación fosfórica. *Rev. Medicina y Cirugía*: 27 (1) 6-8 1963.
- URIBE GONZÁLEZ, CAMILO. Manual de Toxicología Clínica. 1ª ed. Editorial Temis, Bogotá, 1990.
- URIBE GONZÁLEZ, CAMILO. Perfusión heteróloga de hígado en pacientes intoxicados por fósforo inorgánico. *Temas Médicos*. Academia Nacional de Medicina de Colombia, Tomo II. 1970.
- CÓRDOBA, P. DARÍO. Toxicología. 3ª ed. L. Vieco. Medellín, Colombia, 1994.
- URIBE GRANJA, CAMILO; URIBE GRANJA, MANUEL GUILLERMO, et al. Manual de Urgencias Toxicológicas. 1ª. Edición, Sandoz Colombiana S.A. Bogotá, 1992.
- ROGER W. Hemoperfusión temprana de carbón en pacientes con insuficiencia hepática fulminante. *Lancet*, Volumen II, 1:25-27. España, 1983.
- CURRY, A.S.; RUTTLE, E.R., et al. *Exper. Med. and Surg*. 13:124, 1955.
- URIBE GRANJA, CAMILO; URIBE GRANJA, MANUEL GUILLERMO; JIMÉNEZ CAMPOS, CAMILO. Intoxicación exógena por fósforo inorgánico: presentación de un caso, fisiopatología y tratamiento. *Toxicología (Revista de la Asociación Española de Toxicología)*. Vol. 1, (3) de 1983. *Metadoxina*. *Drugs of Today* 1988; 24: 217-219.
- CACCIATORE, L.; ANTONIELLO, S.; AULETTA, M.; BUONOCORE, A. Metadoxine prevention of alcohol-induced fatty liver in the rat. *Clin Trial J* 1986; 23:289-292.
- DI STEFANO, A.; CALABRESSE, V.; STERN, A; RIZZA, V. Formation of acetaldehyde adducts during chronic ethanol intake in rats. In: Nappi G et al Eds: *Neurodegenerative disorders: the role played by endotoxins and xenobiotics*. New York, 1988; Raven Press: 303-307.
- MONDINO, A. Study on Toxicity (Beagle dog). Report from de Biomedical Research Institute Antoine Marxer, Ivrea (TO) Italy, unpublished. 1979.
- MATERA, M.; SCAPAGNINI, U. Kinetics of absorption and distribution of metadoxine and pyridoxine: A comparative study. Report from the Institute of Pharmacology, University of Catania. Unpublished, 1981.
- URIBE GRANJA, MARÍA CLAUDIA.; TRUJILLO, PILAR; TERRONT, GIOVANNA; CANIZO, FELIPE; VERGARA, CONSTANZA. Eficacia de la S-adenosyl-L-methionina en la hepatopatía alcohólica. Tesis de grado para optar al título de médico y cirujano de la Escuela Colombiana de Medicina (Bogotá), 1995. Publicado en las Memorias de las XI Jornadas Toxicológicas Españolas, III Congreso Iberoamericano de Toxicología. Santa Cruz de Tenerife (Islas Canarias), septiembre de 1995. Asesores de tesis: Uribe Granja Camilo, MD; Uribe Granja Manuel Guillermo, MD.
- GALLI-KIENLE; GUILIDORI, P.; CARTO, E., AND STRAMENTINOLI, G. (1982). In *Biochemistry of S-adenosyl-L-methionine and related compounds*. P; 613-616. Great Britain.
- SHAPIRO, S.K. (1965). *Transmethylation and methyonyne byosynthesis*. 2000-2014. Chicago Press. Chicago, Illinois.
- DUERRE JA, and WALKER, R.D. (1977). In *The Biochemistry of S-adenosyl-L-methionine*. P; 43-47. Columbia University. Citoprotección inducida por la S-adenosyl-L-methionina. *Clinical Research* 31:86 A: 1983.
- AVOGARO, P., and CAZZOLATO, G. Variations of plasma apolipoproteins A1 and B induced in liver patients by infusions of S-adenosyl-L-methionine. *Metab*: 24:1231-1242, 1975.
- ANNONI F, CONTU L.; TRONCI, M.A.; CAPUTO, A.; AROSIO, P. Pyridoxol L, 2- pyrrolidon-5 carboxylate prevents active fibroplasia in CCl4-treated rats. *Pharmacol Res*. 1992; 25:87-93.
- AROSIO, B.; SANTAMBROGIO, B.; GAGLIANO, N.; ANNONI, G. Change in expression of the albumin, fibronectin and type I procollagen genes in CCl4-induced liver fibrosis: effect of pyridoxol, 2 pyrrolidon-5carboxylate. *Pharmacol Toxicol* 1.993: 301-4.
- CORBELLA, JACINTO. Historia de la toxicología. Seminario Pere Mata. Barcelona, 1998.
- LaDOU, JOSEPH. Medicina Laboral y Ambiental. El Manual Moderno, México, 2ª ed. 1999.

Darío Córdoba Palacio
Samuel Henao Hernández

La intoxicación por plomo recibe el nombre de **saturnismo**.

El plomo tiene la característica de intoxicar no sólo a quien lo maneja, sino también a quienes habitan en la periferia de los sitios en donde se efectúan manipulaciones con él.

El saturnismo ocupa un primerísimo lugar dentro de las intoxicaciones laborales, en el ámbito mundial.

Al acetato de plomo se le conoció como **azúcar de saturno** y **polvos de sucesión**, consistían en un compuesto de **arsénico + azúcar de saturno** o sea acetato de plomo, siendo esta última una aplicación delictiva de este metal.

HISTORIA

Desde 1700 años antes de Cristo, en el papiro de Ewin Smith se hace referencia a las intoxicaciones por plomo. Hipócrates lo menciona en su obra como el “**cólico de plomo**” y Ramazzini, padre de la medicina laboral, hace una completa descripción del cuadro clínico de la intoxicación con este metal, en su obra *La enfermedad de los obreros*. Se ha afirmado que la fertilidad y la vitalidad de los romanos decayó por la contaminación con el plomo de sus vajillas. Estudios realizados al respecto afirman que el consumo de vino contaminado con plomo fue posiblemente la causa de saturnismo entre los griegos (Corbella 1998).

Pero los factores de la decadencia del imperio romano con respecto al plomo, quizás nos lleven a estudios más profundos sobre el uso del metal en este imperio, ya que otros historiadores nos hablan del uso de cosméticos con sales de plomo, en las mujeres de la alta sociedad, con el fin de conservar el color claro de su piel como signo de su nivel social y distinguirse de las mujeres de categoría social más baja, cuya piel estaría pigmentada por los rayos solares y el ambiente, al verse obligadas a laborar, expuestas a la acción de éstos.

Nos cita también Corbella otros episodios importantes de saturnismo que inclusive fueron la causa de fundación de servicios especializados para tratamiento de esta patología, como el fundado por María de Médicis en 1602, el Hospital de la Charité de París en donde entre 1755 y 1767 se trataron 1.353 pacientes con saturnismo, de los cuales únicamente 12 no eran pintores. Esto nos lleva a complementar las distintas formas con las cuales se denominó el saturnismo: ya hemos citado el de enfermedad de los obreros, cólico de plomo, agreguemos otros más que están en relación con la profesión, oficio o localidad donde ocurrió la epidemia: colica pictorum, cólico de Madrid, cólico de Poitou y cólico de Devonshire.

Hoy nos parecerán irrisoria, las formulaciones de Nicandro de Colofón, médico griego que vivió en el siglo II a. C. quien además de hacer una detallada descripción de la sintomatología del saturnismo, preconizó para su tratamiento el uso de la mirra y la higuera salvaje.

Citemos nuevamente a Corbella quien nos dice que A. Garrod llamó la atención sobre la frecuencia de la gota en trabajadores de plomo en Inglaterra (1854).

Como un caso relativamente poco frecuente, en nuestra casuística encontramos un paciente de pocos meses de edad severamente intoxicado por plomo, cuya escanografía podemos observar, y en el cual la intoxicación se debió a inhalación de vapores del metal en procesos de fundición, en su habitación, para fabricación de artefactos bélicos ilegales. (Foto 10).

Este paciente presentó severa encefalitis hipertensiva de difícil manejo. Pueden observarse los cambios en la densidad de su tejido cerebral.

En el siglo pasado se comprobó que este metal es el responsable de las lesiones neurológicas en personas expuestas a él y que las intoxicaciones pueden ocasionarse por contacto, bien por vía oral o por vía inhalatoria.

En 1840, Burton describió la línea grisácea que se presenta en la mucosa gingival o sea en la que cubre la raíz de los dientes, en los pacientes intoxicados y desde entonces se ha conocido como **ribete de Burton**.

CARACTERÍSTICAS

El plomo, elemento metálico sin función conocida en el cuerpo, ha sido extraído de las profundidades de la tierra e introducido a la biosfera, como gráficamente lo describiera un autor.

El plomo (Pb) es un metal maleable de color grisáceo que presenta una superficie brillante al corte reciente. Funde a 327°C y entra en ebullición a 1.620°C. Sus vapores son abundantes a 600°C. Tiene la propiedad de impedir el paso de los rayos X, es por tanto radioopaco. Se encuentra en la naturaleza como galena (PbS), grusita (PbCO₃) y anglesita (PbSO₄).

La producción de plomo en el mundo se calcula que sobrepasa los 4 millones de toneladas al año, correspondiendo a América Latina un 15% de esta cifra.

FUENTES CONTAMINANTES

Ocupacionales

Son innumerables las fuentes contaminantes en donde se puede adquirir el saturnismo. Haremos mención de unas cuantas: la industria metalúrgica, las fábricas de acumuladores o baterías; las de pintura, muy especialmente las anticorrosivas; la industria del vidrio; la decoración de cerámicas; fabricación de licores en alambiques no apropiados; la industria de petróleo y la adición de tetraetilplomo a la gasolina de motores (como antidetonante); la industria bélica y los residuos dejados por las armas de fuego en los campos de tiro; los juguetes de plomo, conocidos entre nosotros como "soldaditos de plomo"; la utilización frecuente de maquillajes con sales de plomo, en personal de teatros y circos; imprenta y municiones, productos de acero y tuberías de plomo.

Cuando se utilizan tuberías metálicas como antenas de tierra, y éstas conducen agua, las descargas eléctricas desprenden iones plúmbicos.

Es importante llamar la atención sobre el tema de las fábricas de acumuladores de energía o baterías, pues son en nuestro medio un problema de capital importancia en cuanto a la contaminación por plomo se refiere, no sólo en el aspecto directo del contacto, sino también en la periferia de las industrias. Igualmente, conexas con éstas, observamos gran incidencia de saturnismo en las factorías dedicadas al reciclaje de baterías.

Es frecuente ver saturnismo en obreros de fábricas por falta de ambiente adecuado y de higiene. Igualmente es frecuente encontrar contaminación de otras personas por elementos relacionados con recipientes para agua o alimentos, y la falta de precaución con los desechos de las baterías, los cuales son arrojados a lugares inadecuados.

Ambientales y accidentales

La combustión de motores y la utilización de gasolinas adicionadas de plomo hace que la concentración de este metal sea alta en los humanos, animales o plantas que pueblan las cercanías de las grandes vías, concentraciones que decrecen proporcionalmente con la distancia al tráfico.

Balas y balines

Hemos encontrado varios casos de intoxicación plúmbica por la persistencia de balas o balines en el organismo de personas, estos cuadros tóxicos comprobados clínicamente y con niveles altos de plumbemia y plumburia encontrados mediante medición con equipos de absorción atómica presentan cifras de niveles superiores a los 60 microgramos por 100 ml y de 100 ug/100 ml de sangre.

Los casos encontrados por nosotros han tenido como rasgo el hecho de que la bala o balín ha quedado dentro de cavidades articulares que facilitan la liberación del metal, han quedado igualmente en contacto con elementos de diferentes metales en casos de prótesis metálica en cadera y finalmente han entrado en contacto con el líquido cefalorraquídeo como es el caso de las radiografías que presentamos y en cuya imagen puede verse la radioopacidad a lo largo del canal medular, simulando medio de contraste, y en el cual la plumbemia fue de 50,57 microgramos por 100 ml y plomo en líquido cefalorraquídeo 41,23 microgramos por 100 ml.

En los casos mencionados, siempre descartamos la posibilidad de fuentes contaminantes, distintas a la agresión por el plomo de la bala o balín (Fotografías a, b, c, d).

Aunque las pinturas en la época moderna tienden a eliminar el plomo dentro de sus componentes, es interesante traer a mención algunos datos al respecto: en 1914 se describió el primer caso de intoxicación por plomo en un paciente juvenil, debido al contacto al remover pintura mediante calentamiento, este hecho tuvo ocurrencia en Estados Unidos de América. Desde entonces se ha tenido precaución en el uso del metal como componente de pinturas. En nuestro país hemos observado casos ocurridos por la ingesta de compuestos plúmbicos en pinturas, en varios niños, pues es frecuente que ellos sufran el fenómeno de "pica" o tendencia a roer los elementos.

Algunos compuestos, como el óxido de plomo, se utilizan como anticorrosivos y se conoce como "rojo minio".

Otros colorantes utilizados en pinturas son el blanco de Venecia y el cromato de plomo (amarillo).

Contaminación por alimentos

El balance positivo de plomo en el organismo comienza con una ingesta superior a 200 ug/día.



A



B



C



D

Una ingesta de 2,5 mg/día requiere aproximadamente cuatro años para la acumulación de una carga tóxica, pero una ingesta de 3,5 mg/día sólo requiere de unos pocos meses para acumular una carga tóxica.

Un cigarrillo puede contener hasta 12 ug de plomo y la absorción puede ser de 12%.

TOXICOCINÉTICA

Absorción, distribución y eliminación

La absorción y distribución de las sales de plomo es diferente, en cuanto se trate de distintos compuestos como sales, óxidos o de compuestos alkylicos como el tetraetil y tetrametil-plomo (plomo unido a carbono o plomo orgánico).

Las dos principales vías de contaminación son la aérea y la oral; la vía dérmica es relativamente efectiva como barrera a la entrada del tóxico; no obstante, los compuestos alkylicos ptetraetil pueden llegar a absorberse en proporciones que llegan a ser peligrosas; es así como la dosis mortal de tetraetil plomo que es de 700 mg/kg en conejos, por dicha vía, es sólo unas seis veces mayor que la dosis oral.

Ya hemos enunciado las cantidades que ingeridas en forma crónica pueden ocasionar una carga tóxica o el saturnismo. No obstante, la vía oral se encuentra limitada en su absorción por diversos factores:

1. Es mayor cuando el estómago se encuentra vacío.
2. Actualmente se discute si la presencia de fosfatos en la dieta reduce o no la absorción gastrointestinal de plomo, debido a que los fosfatos se unen con el plomo formando compuestos altamente insolubles.
3. Algunos vegetales tienen la propiedad de acumular plomo, metabolizarlo y hacerlo más tóxico para el hombre o los animales que los consuman.

Por vía aérea también entran en juego varios factores como: tamaño de las partículas, la composición de aire y el tipo de plomo inhalado (carbonato, óxidos, sulfatos, fosfatos). La vía de entrada principal y muy especialmente en los casos de saturnismo laboral es, sin duda, la vía respiratoria.

Con respecto a los compuestos orgánicos de plomo como el tetraetil y tetrametil-plomo, éstos son rápidamente metabolizados a compuestos trialkylicos, los cuales son responsables de la toxicidad y posteriormente son lentamente descompuestos a plomo inorgánico.

La excreción de plomo se hace por orina en un 76% y en heces 16%, siendo evidentemente la vía urinaria la más importante. Algunos autores dan como cifra de eliminación urinaria 4 microgramos por cien mililitros de orina en 24 horas y 2,8 microgramos/100 g en heces, en 24 horas.

En estudios realizados por nosotros, hemos encontrado como cifras promedio de plumburia 116,32 ug/

litro en orina de 24 horas, en pacientes cuyas cifras de plumbemia sobrepasan los 60 ug/100 ml sin administrar ningún quelante.

Se sabe que existe filtración glomerular y relativo grado de reabsorción tubular.

En los niños la vía de eliminación gastrointestinal puede ser tan importante como la vía urinaria.

BIOACUMULACIÓN

Una vez absorbido el plomo, circula en el organismo unido a los glóbulos rojos. Forma con los fosfatos del plasma fosfatos coloidales de plomo, los cuales son muy solubles y constituyen el plomo circulante y tóxico. Se deposita en riñones, hígado, piel, glándulas, sistema nervioso y en huesos largos, de donde puede ser movilizado nuevamente, siendo mayor la movilización cuando existe acidificación del pH sanguíneo, por cualquier causa.

El hígado tiene una gran capacidad de captación del metal: 30 minutos después de la administración de una dosis única de plomo, la concentración hepática es 50 veces mayor que en el plasma.

En hueso se deposita cerca del 90%.

El metabolismo del plomo es similar al del calcio, por acción de las enzimas el fosfato plumboso el cual se convierte en plúmbico que es 100 veces menos soluble, ocasionando la iniciación de los depósitos.

INDICADORES DE EXPOSICIÓN

1. Plumbemias

Los niveles sanguíneos son importantes en las intoxicaciones agudas; pero para nosotros, la plumbemia demuestra el plomo circulante y es fugaz en la medida que el metal pasa a los depósitos. Por tanto, existen factores que modifican estas cifras, entre los cuales el tiempo transcurrido entre el contacto con el metal y la toma de la muestra, es quizás el más importante. Una plumbemia baja, a nuestra manera de ver, no descarta la posibilidad de intoxicación, cuando existen signos y síntomas en el paciente, o cuando los exámenes paraclínicos y de laboratorio complementario demuestran alteraciones relacionadas con el saturnismo.

No obstante, la cifra de plumbemia es tenida como el pilar fundamental por muchas entidades; así, para la declaratoria de enfermedad profesional, posiblemente por la dificultad de fijar otros parámetros aplicables dentro de una reglamentación o legislación, la cifra obtenida es decisiva.

Pensamos que el diagnóstico de enfermedad profesional no debe basarse en la fría consideración de la cifra de plumbemia, máxime cuando la contaminación por plomo ha sido crónicamente adquirida.

NIVELES DE ZPP Y EQUIVALENTES DE NIVELES DE PLOMO EN SANGRE

ZPP (mg/100)	Interpretación plomo en sangre	Equivalentes de niveles de
<80	Normal para adultos	
80-250	Exposición ocupacional típica	20-40 mg/100 ml
251-500	Rango elevado de exposición	40-55 mg/100 ml
>500	Exposición extrema	>55 mg/100 ml

Adaptado de Saryam y Zenz, 1994

Parametros de plumbemia

No obstante las consideraciones anteriores, se admiten como cifras promedio en la clasificación de los pacientes, las siguientes:

Hasta 40 ug/100 ml	Niveles para población normal no expuesta
Hasta 60 ug/100 ml	Población expuesta
De 60 a 70 ug/100 ml	Absorción peligrosa
Mayor de 70 ug/100 ml	Intoxicación

2. Plumburias

Para evaluar la efectividad del tratamiento con quelantes y para vigilancia de pacientes expuestos a plomo orgánico, las cifras normales se estiman hasta 150 µg/100 ml.

INDICADORES DE EFECTO**ALA-U (ALA urinario)**

Más adelante explicaremos la razón para que la medición de los niveles de ALA-U se encuentren elevados en la intoxicación por plomo.

Se considera normal la cifra de D-ALA (ácida delta-amino-levulínico), hasta 6 mg/litro.

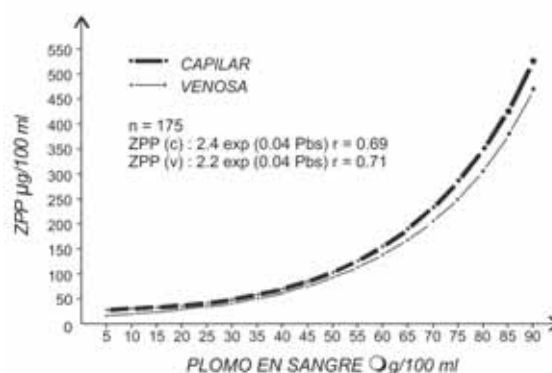
Coproporfirinas

Nosotros tomamos como parámetro la cifra de 161 ug/litro en orina de 24 horas, aunque algunos autores elevan esta cifra hasta 250 ug/litro. El mecanismo es explicado más adelante.

Protoporfirina zinc eritrocitaria (ZPP)

Es una prueba fácil y rápida, a la vez que es el mejor índice de intoxicación potencial y se encuentra elevada generalmente antes de que aparezcan los síntomas. Pero es una prueba tardía de efecto y por lo tanto no es útil en las intoxicaciones agudas. Persiste alterada hasta que

RELACIÓN ENTRE PLUMBERÍA Y ZPP CAPILAR Y VENOSA
EN 175 TRABAJADORES EXPUESTOS A PLOMO
MEDELLIN - COLOMBIA 1987-1988



se produzca nueva generación de eritrocitos, lo cual impide tenerla como base para evaluar la desintoxicación inmediata.

Guarda una estrecha relación entre sus resultados y la plumbemia existente, como puede observarse en el gráfico de los casos estudiados por nosotros.

No puede olvidarse que aunque la medición de la ZPP (protoporfirina zinc) es una prueba de efecto, también por razones económicas, facilidad de ejecución y costos, es de grandísima utilidad en la pesquisa de obreros contaminados por este metal. Incluimos las dadas por la doctora Julieta Rodríguez en el texto *El plomo en América* (1996).

El valor biológico aceptado por la ACGIH en los EE.UU. para ZPP es de 100 ug/100 ml. Es preciso advertir que en los casos de anemia ferropénica pueden encontrarse resultados falsos positivos y por ello es necesario conocer las cifras de hemoglobina del paciente.

Sintomatología

El plomo produce lesiones en varios órganos y sistemas, siendo los más agredidos el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el renal, el hematopoyético y el gastrointestinal.

Generalmente en los adultos se encuentran lesiones en las células de *Shwan* y en las astas anteriores; en los niños las lesiones se encuentran en corteza cerebral, cápsula interna, cuerpo calloso, quiasma óptico y tálamo.

En las intoxicaciones crónicas se presenta esclerosis vascular, fibrosis intersticial, atrofia glomerular y fallo renal, que lleva al paciente a la muerte.

Los pacientes jóvenes son más lesionados y la muerte se presenta con mayor incidencia en ellos.

Síntomas gastrointestinales

Cuando existe ingestión de plomo, es frecuente encontrar enrojecimiento de las mucosas y aun algunas ulceraciones si la sustancia ingerida es muy concentrada; pueden existir signos de irritación gastrointestinal como náuseas, vómito y diarrea. El vómito puede tener característica de **copos de algodón** y la diarrea suele ser de color negro debido a dos factores: formación de sulfuros de plomo o bien presencia de hemorragia gastrointestinal.

En la producción del vómito existen dos factores: el irritativo local y la estimulación sobre áreas representativas del SNC por aumento de la presión intracraneana, con estimulación del centro emético.

Si bien en los pacientes con cuadro de intoxicación aguda es frecuente el vómito y la diarrea, en los pacientes con saturnismo crónico casi siempre lo que predomina es el cuadro de estreñimiento o constipación intestinal, acompañado de dolor abdominal producido por espasmo intestinal a consecuencia del aumento de coproporfirinas.

El cuadro de **pseudo abdomen agudo** o **cólico del plomo** como lo denominara Hipócrates, es bien conocido en la literatura y destacada su importancia en el diagnóstico diferencial con el abdomen quirúrgico verdadero, ocasionado por patologías infecciosas o de otra índole.

Es bueno recordar aquí la frase de Bernardo Ramazzini: “**Cuando llegues a la cabecera de tu enfermo, pregúntale en qué trabaja, para saber si en la fuente de su sustento, no radica la causa de su enfermedad**”.

El fenómeno del cólico abdominal fue estudiado y denominado como **cólico Devonshire** por George Baker, en 1767, en pacientes intoxicados crónicamente por plomo, pues éste era contaminante de las prensas para extraer jugo de cidra.

Es importante anotar que con relativa frecuencia hemos encontrado cuadro muy similar al de la úlcera péptica, lo cual implica que se debe tener mucho cuidado en el diagnóstico diferencial tanto en el caso del intoxicado como en el del presunto paciente ulceroso.

El paciente con saturnismo crónico puede presentar pigmentación de color grisáceo en la mucosa gingival o yugal siendo conocida esta pigmentación como **ribete de Burton**, ocasionada por la precipitación de sulfuros

de plomo en la encía del paciente. Aunque no es signo patognomónico, sí es muy sugestivo de intoxicación; naturalmente, es preciso hacer el diagnóstico diferencial con otras patologías como el síndrome de Addison o con falsos ribetes tatuados por simuladores en busca de beneficio laboral.

En los pacientes crónicos con frecuencia encontramos que experimentan “sabor dulzón o metálico”, lo cual es ocasionado por el paso del metal a través de las glándulas salivares.

Sistema nervioso

El plomo es agresor del sistema nervioso, tanto del central como del periférico, en ellos ocasiona graves y a veces irreversibles lesiones. En el sistema nervioso central, especialmente en niños, produce encefalopatía con hipertensión endocraneana que frecuentemente ocasiona la muerte del paciente.

Los signos y síntomas que se pueden observar en el intoxicado son náuseas y vómitos; el vómito puede ser de apariencia de “copos de algodón” flotando en el líquido, y su causa se debe a efecto irritativo gástrico y a estímulo de los centros productores del vómito (centros eméticos), por el aumento de presión del líquido cefalorraquídeo, ya mencionada. Así mismo se produce irritación y cefaleas persistentes, convulsiones, insomnio y neuritis óptica.

La punción lumbar es peligrosa, por el aumento de la presión intracraneana existente.

La encefalopatía hipertensiva, aunque se puede presentar en adultos, es más frecuente observarla en niños.

En el sistema nervioso periférico se presentan con frecuencia en pacientes crónicos, las polineuropatías, con parálisis especialmente del nervio radial y de los nervios peroneos laterales ocasionando, con la parálisis peronea, el “**pie equino**” o sea el pie colgante que apoya sólo la punta de los dedos y con la parálisis radial, el “**signo de los cuernos**” por imposibilidad de extender los dedos tercero y cuarto de la mano, que son inervados para la extensión, por el nervio radial.

Se encuentra retardo en la conducción nerviosa motora y depresión del potencial de placa, por bloqueo presináptico.

Algunos pacientes experimentan impotencia sexual y frigidez; las mujeres en particular pueden presentar amenorreas y abortos, como consecuencia de la intoxicación plúmbica.

Los compuestos de tetraetil-plomo, por ser liposolubles, pueden penetrar por la piel y por sus características fisicoquímicas atacan el sistema nervioso produciendo un cuadro que generalmente se manifiesta por vértigos, ataxia, cefaleas temporooccipitales, temblor de las extremidades, irritabilidad, cambios de conducta, sueños terroríficos, delirios, convulsiones, coma y muerte.

Sistema hematológico

El plomo interfiere con la síntesis de la hemoglobina al alterar el metabolismo de las porfirinas; puede también producir hemólisis, desencadenando así el aumento de reticulocitos.

Se presenta con alguna frecuencia el hallazgo de punteado basófilo en los hematíes que era tomado como signo patognomónico de saturnismo; hoy en día se ha comprobado que otras entidades también pueden ocasionarlo y por lo tanto no es signo inequívoco y exclusivo de saturnismo; debe dársele importancia para los casos de saturnismo, cuando el hallazgo de punteado es de 1/10.000. Si bien es cierto que hay reducción de recuento globular y disminución de la formación de hemoglobina, ello no es suficiente para explicar la intensa palidez de los pacientes con saturnismo crónico; para este signo contribuye la vasoconstricción periférica que produce el saturnismo.

Hematopoyesis

El plomo actúa ampliamente en la hematopoyesis y en la síntesis del HEM. Acorta la vida media de los eritrocitos e interfiere la síntesis de la hemoglobina. Los eritrocitos, *in vitro*, puestos en contacto con Pb, muestran incremento de la resistencia osmótica y de su fragilidad. Se ha demostrado *in vivo*, la inhibición de enzimas como la Na-K-APT-asa, lo cual podría estar en relación con la disminución de la vida media del hematíe. El plomo produce anemia hipocrómica por disminución de la vida media del eritrocito, y por disminución de la producción de hemoglobina. El plomo se fija a la membrana del eritrocito, alterando la función osmótica.

La incidencia de los efectos del plomo sobre la síntesis de la hemoglobina hace que los niveles de ésta descendan.

La síntesis de hemoglobina se inicia en la mitocondria, al formarse ácido D-aminolevulínico (ALA), con la actividad de la D-aminolevulínico sintetasa (ALA-S). Con dos anillos pirrólicos se forma el porfobilinógeno que se transforma en uroporfobilinógeno III y coproporfobilinógeno III a nivel del citosol. El coproporfobilinógeno III se convierte en protoporfobilinógeno y luego se oxida a protoporfirina IX a la cual se une el hierro para la formación del núcleo HEM.

Se han observado acciones inhibitorias de Pb en los siguientes niveles: del ácido delta-amino-levulínico a su paso a porfobilinógeno, inhibiendo la ALA-dehidrasa, con el consecuente incremento de los niveles de ALA. Inhibe la coprogenoxidasas que actúa convirtiendo el coproporfobilinógeno III a protoporfobilinógeno, aumentando los niveles de coproporfirina III.

Existe otro sitio de acción a nivel de la incorporación del hierro a la protoporfirina IX, por acción del plomo sobre la ferroquelatasa, aumentando la protoporfirina IX, con ingreso de zinc en reemplazo del hierro, el cual

por sus características fluorescentes es medible con el fluorómetro, medición que como ya dijimos es de alta sensibilidad y especificidad, dando estrecha correlación con los niveles de plomo, como puede observarse en la gráfica del estudio realizado por nosotros.

Sistema renal

Las lesiones a nivel de los túbulos dan un aumento en la aminoaciduria, glucosuria y fosfaturia, y llevan a una glomerulonefritis que se puede agravar con la aparición de hipertensión arterial.

Sistema óseo

La formación de trifosfato plúmbico en cambio de trifosfato cálcico, normal en la contextura de los huesos, y la característica de radioopacidad del plomo permiten apreciar imagen radiológica de aumento de la densidad en la metafisis de los huesos largos, especialmente en los intoxicados jóvenes, en quienes existe un mayor metabolismo a este nivel. Es un signo evidenciable en casos de pacientes en crecimiento, tanto humanos como animales, pero poco útil en los casos de pacientes adultos, por la razón arriba expuesta; igualmente es un signo tardío en la intoxicación pues exige tiempo para producir la imagen de depósito.

De los depósitos óseos, el plomo puede ser puesto en el torrente circulatorio nuevamente, especialmente cuando existen cambios de equilibrio acidobásico, con tendencia a acidificación.

PLOMO Y EFECTOS EN EL RECIÉN NACIDO

Needeman relaciona los contenidos de plomo en el cordón umbilical de 4.354 nacimientos, con las malformaciones y concluye: las anormalidades descubiertas son por sí mismas pequeñas consecuencias en la salud, pero son importantes consecuencias en el desarrollo: hemanjomas, linfagiomias, hidroceles y testículos altos.

En animales

Algunos como Gerber sostienen que el plomo tiene efectos teratogénicos. Kennedy y colaboradores dicen no haber encontrado malformaciones externas incluso utilizando concentraciones de Pb claramente tóxicas a la madre. Martínez et al, en su estudio, encuentran dosis parenterales relativamente bajas: suministraron 300 ppm en agua de bebida y no apreciaron cambios en el peso de los animales ni en el consumo de alimentos. Al estudiar los órganos de los neonatos encontraron aumento de la plumbemia y disminución de la hemoglobina en ellos, con respecto a los controles. El peso de las crías de las madres intoxicadas disminuyó con respecto a los controles, no

obstante las cifras no son significativas estadísticamente. Pero sí fue estadísticamente significativo la disminución de proteínas en cerebro, hígado y en ovario, los cuales al estudio microscópico mostraron desorganización estructural. No encontraron modificación en el contenido de DNA y de RNA frente a los controles.

Diagnósticos diferenciales

Posiblemente uno de los cuadros más similares es el de las encefalitis de cualquier origen, especialmente en niños. Las polineuropatías ofrecen también dificultad diagnóstica, incluyendo las ocasionadas por otros tóxicos que tienen igualmente capacidad de lesionar el sistema nervioso periférico.

Si consideramos el sistema gastrointestinal debemos hacer diagnóstico diferencial con entidades como el Addison, por el ribete gingival; problemas gastroentéricos de otro origen, incluyendo lesiones hemorrágicas y melenas del tracto digestivo. Ya mencionamos ampliamente el cuadro de pseudoabdomen agudo, en el cual es importante recalcar la disminución del dolor a la palpación profunda abdominal y la mejoría del dolor en el caso del saturnismo, como también desaparición del dolor ante la administración de calcio endovenoso. No podemos olvidar la similitud de signología y sintomatología del saturnismo, con la enfermedad acidopéptica.

Los cambios de conducta de los pacientes pueden ser confundidos con problemas de orden psíquico, cuando el paciente sufre un saturnismo o un presaturnismo.

Si analizamos el sistema hematológico, debemos mencionar las anemias ocasionadas por otros factores.

Finalmente, las lesiones renales pueden ser similares a glomerulonefritis de otros orígenes.

VIGILANCIA DE EXPOSICIÓN

Existen varios métodos de exploración a personas expuestas a plomo:

Se puede hacer el estudio, administrando 1 gm de EDTA cálcico-disódico por vía endovenosa, se analiza la muestra de orina antes de la administración del EDTA y la orina recogida durante cuatro horas posteriores a la administración del EDTA. El resultado se considera positivo si la cifra de plumburia es superior a 2 mg en 24 horas.

- ALA en orina hasta 6 mg/litro.
- ALA en suero mayor de 20 microgramos/decilitro.

- Coproporfirina urinaria >160 ug/litro.
- Rx de huesos largos en pacientes jóvenes.
- Protoporfirina zinc eritrocitaria (ZPP), mayor de 100 ug/100 ml.
- Plumbemias > 70 ug/100 ml.
- Velocidad (disminuida) de conducción nerviosa motora periférica.

Catecolaminas

Castro F.J. efectuó medición de las catecolaminas en 15 niños con intoxicación crónica con plomo y en 15 controles. Los datos sugieren que las catecolaminas plasmáticas (norepinefrina y epinefrina) se elevaron significativamente en los intoxicados. La elevación de las catecolaminas plasmáticas pueden ser muy importantes en los hallazgos de hiperactividad de hipertensión asociados con la intoxicación crónica por plomo.

Tratamiento

En la intoxicación aguda, es necesario ejercer la descontaminación. Se recomienda la evacuación gástrica mediante la provocación del vómito o el lavado gástrico y posteriormente el suministro de catártico.

Vigilar el edema cerebral y tratar éste, mediante el suministro de manitol al 20% por vía venosa, 5 ml por kg de peso, a velocidad menor de 1 ml/minuto.

Uso de corticoides y control de convulsiones.

Mantener el flujo urinario por encima de 300 ml en las 24 horas.

Si no hay respuesta renal, debe pensarse en diálisis. Es necesario el balance de líquidos administrados y eliminados, pues en caso de no obtener una respuesta renal adecuada, se aumenta el riesgo de edema cerebral.

En niños recomendamos dar BAL o dimercaprol, a dosis de 4 mg/kg intramuscular, cada 4 horas por dos días; seguir cada 6 horas otros dos días, luego cada 8 horas durante dos días y por último, cada 12 horas, por dos días.

El BAL es insustituible en los casos con encefalopatía saturnínica, para extraer el Pb de los depósitos del DNC, ya que por ser un quelante liposoluble penetra mejor al sistema nervioso central.

En nuestra práctica, por dificultad de conseguir el BAL, efectuamos el tratamiento a base de EDTA cálcico disódico, a dosis de 30-50 mg/kg en dextrosa al 5%, vía venosa, 500 ml.

BIBLIOGRAFÍA

- ASTOLFI, E., et al. Toxicología de Pregrado. Librero López. Ed. Buenos Aires, Argentina, 1982.
- ANGLE, C.R. Pyrimidine 5'Nucleotidase (P-5'-N) of red cells: Inhibition by low level lead. Toxicology 2ª ed. MacMillan Publishing. New York, 1980.
- CASARETT and DOULL'S. Toxicology. 3ª ed. MacMillan Publishing. New York, 1982.
- CROSBY, W.H. Lead contaminated health food association with lead poisoning and leukaemia. Bulletin de Medicine Legale. 6: 688, 1977.
- CHISOLM, J. Treatment of acute lead intoxication choice of chelating agents and supportive therapeutic measures. Clin. Toxicology. 3: 527-540, 1970.
- DREISBACH, R. Handbook of Poisoning. Lange Medical Publications. 10ª ed. California, 1980.
- HALEY, T.J. Saturnism. Pediatric and adult lead Poisoning. Clinical Toxicology. 4: 11-30, 1971.
- HENAO, S. Intoxicación por plomo inorgánico. Documentos IV Congreso Colombiano de Toxicología. Ed. L. Vieco. Medellín, Colombia, 1979.
- LAUMERY, R., et al. Relationship between urinary delta-aminolevulinic acid excretion and the inhibition of red cell delta-aminolevulinic dehydratase by lead. Clinical Toxicology. 7: 383-388, 1974.
- OHME, F.W. Mechanisms of Heavy Metal Toxicities. Clinical Toxicology. 5: 151-168, 1972.
- QUER-BROSSA. Toxicología Industrial. Salvat Ed. Barcelona, 1983.
- WORLD HEARTH ORGANIZATION. Lead. Geneva. (Environmental Health criteria 3), 1977.
- GALVAO, L. Plomo. ECO-OPS-OMS. Serie Vigilancia No. 8. Metepec. México, 1989.
- ALLESIO, L. and FOA. V. Industrial Health and Safety; Human Biological Monitoring of Industrial Chemicals, 4 Inorganic Lead. Belgium B.E.: Comission of de European Communities, (Eur. 6982 En). 57, 1980.
- CALABRESE, I.A., and ASTOLFI, E. Toxicología. Ed. Kapelusz. Buenos Aires, Argentina, 1972.
- HENAO, S., et al. Determinaciones ambientales de plomo inorgánico en fábricas de baterías de Medellín, Colombia, y efectos en los trabajadores expuestos. 1979. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia, 1980.
- INTERNACIONAL LABOUR OFFICE. Encyclopedia of Occupational Health and Safety. Geneva. Ch: Iio, 1983.
- MENDES, R. Medicina do Trabalho e Doenças Profissionais. Sao Paulo, Brasil, 1980.
- MOLINA, G., et al. Concentración de plomo en sangre de niños de familias alfareras. Bol. Of Sanit. Panam. 92 (1): 33-40, 1982.
- PEREZ, R., et al. El papel de la ZPP en la detección precoz y diagnóstico del saturnismo. Inst. Nal. de Seguridad e Higiene en el Trabajo, Madrid, 1983.
- CAL/OSHA. Lead Regulations. California Department of Industrial Relations. U.S.A., 1982.
- UNRP/NHO, Assessment of Human Exposure to Lead. Comparison between Belgium, Malta, Mexico and Sweden. Stockholm, 1985.
- HENAO, S.; CÓRDOBA, D., et al. Estudio de trabajadores expuestos a plomo inorgánico y sus ambientes laborales (En prensa). Medellín, Colombia, 1988.
- MARTÍNEZ, S.; ANTONIO, M.T.; GASPAR, I.; CORPAS, I. Estudio de los efectos que producen en neonatos de rata la administración parenteral de concentraciones bajas de plomo. Toxicología. Vol. 11 No. 1.
- SUK KIM, J.; CRISHLOW, E., et al. The Effects of Thiamin on the Neurophysiological Alterations Induced by Lead. Vet. and Human Toxicology 32 (2) April, 1990.
- GONZALEZ, Cesar. Estadística de enfermedades profesionales en Instituto de Seguros Sociales. Seccional Antioquia. Medellín, Colombia. Comunicación personal. 1995.
- REPETTO, MANUEL. Toxicología Avanzada. Ed. Díaz-Santos. Madrid, 1995.
- CORBELLA, JACINTO. Historia de la Toxicología. Seminario Pere Mata. Barcelona, 1998.
- PAPAIIOANNOU, N., et al. Histopathological Lesion in Lead Intoxicated Dogs. Vet. Human Toxicol 40 (4) August 1998.
- LaDOU JOSEPH. Medicina Laboral y Ambiental, 2ª ed. Ed. El Manual Moderno. México, 1999.
- HOWSON, C.P., et al. Plomo en América. Instituto Nal. de Salud Pública, México, 1996.
- URIBE GRANJA, MANUEL GUILLERMO. Neurotoxicología. Primera Edición. Exlibris Editores. Págs: 105-108. 2001.
- GHISTENI, G., et al. Blood Lead Levels. Clinico-Pathological Findings an Erythrocyte Metabolism in Dogs from Different Habitats. Vet Human Toxicol 46 (2) April, 2004.
- OZMEN, O.; MOR, F. Acute Lead Intoxication in Cattle House in an old Battery Factory. Vet Human Toxicol 46 (5) 255-25 October, 2004.

Jorge Céspedes Ibarra

Su nombre proviene de la palabra griega chroma que significa "color". Es el elemento químico 24, su peso atómico es de 52,01. Es un metal de color blanco azulado, argéntico, duro y quebradizo que no es oxidado ni al medio ambiente ni por el aire húmedo; su densidad es de 7,2 y su punto de fusión 1.875°C. Fue descubierto por Vauquelin como componente de la crocoíta (Cr_2O_3), cromato de plomo. No se encuentra libre en la naturaleza; se concentra en las rocas básicas de la corteza en promedio de 125 mg/kg. Sus principales minerales son cromita cromato de hierro (que es el mineral industrial más importante) y la crocoíta, que es menos abundante.

El cromo es un elemento esencial para el organismo humano; unido a la niacina forma el factor de tolerancia a la glucosa y se encuentra en grandes concentraciones en los ácidos ribonucleicos (RNA).

Así mismo, es un microelemento esencial para el metabolismo de los ácidos grasos e interviene en diferentes sistemas enzimáticos; el hombre lo ingiere en casi todos los alimentos, con una pobre absorción gastrointestinal; diariamente se ingieren de 200 a 290 mg de los cuales 63 a 78 mg se eliminan por heces y 100 a 160 mg por orina. Existe normalmente en los tejidos en su estado trivalente.

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

El cromo presenta tres valencias: +2,+3,+6 y forma tres series de compuestos. En estado +2 forma los compuestos llamados cromosos, muy inestables y que tienden a pasar a +3 (compuestos estables) como el cloruro, fosfato, carbonato, acetato y óxido de cromo.

El estado +6 es el más importante y se presenta principalmente en los cromatos y dicromatos de calcio, potasio, sodio, zinc y en el ácido crómico. Tiene punto de fusión 1.920°C y de ebullición a 2.480°C. Al rojo vivo reduce el vapor de agua, formando óxidos y se combina con halógenos, dando compuestos trivalentes. En condiciones naturales casi siempre el cromo es trivalente y prácticamente todo el cromo hexavalente

es generado por la actividad humana; este cromo +6 es un agente que en contacto con material orgánico se reduce a cromo +3.

PRODUCCIÓN

El cromo, que se encuentra más abundantemente como cromita (mineral de hierro), es producido principalmente en Turquía, Sudáfrica, Filipinas, Estados Unidos, Rodesia del Sur, Rusia, Yugoslavia y Cuba.

Se hace la extracción de la cromita por diferentes procedimientos metalúrgicos complejos, uno de ellos es el bezal-maletra, utilizado en los últimos años. Para la producción de la aleación de ferrocromo y cromo aditivo para el acero, el cromo mineral extraído es reducido en un horno eléctrico, obteniéndose bajo ferrocromium-c como el principal producto. Alto-fero-cromium y cr-silicio son obtenidos directamente de la mena.

USOS

El mineral es empleado para producir aleaciones de cromo, sustancias refractarias y compuestos para la industria química.

Las aleaciones se utilizan para imprimir fuerza, dureza y resistencia a la corrosión y oxidación (cromo duro, cromo poroso), al calor y como aditivo; las de ferrocromo en la producción de acero inoxidable. Estos son una aleación de hierro, níquel y cromo, con mayor proporción de cromo, hasta 30%. El ácido crómico está siendo utilizado en la industria aeronáutica, automovilística, eléctrica, construcciones metálicas y aleaciones níquel-cromo.

Se emplea en industria química, farmacéutica, electrónica y de alimentos.

A partir del cromato se obtiene el dicromato sódico, compuesto fundamental para la obtención de casi todos los productos químicos de cromo: cromatos, como el potásico, utilizados en la fabricación de pigmentos industriales, curtidos de pieles y cueros, tinturas de fibras textiles

y litografía (coloide dicromato fotosensible), colorantes y pinturas de papel, sales de cromo impregnadas que son utilizadas en la conservación de maderas, en la industria del cemento, el cual contiene cromo hexavalente en proporción de 0,000008 a 0,002 en dicromato potásico.

Por otra parte, los cromatos intervienen en la producción de antraceno, ácido nicotínico y trinitrotolueno.

El cromato de zinc se utiliza en la protección de bosques como fungicida. En medicina, el cromato marcado sirve para la evaluación del volumen sanguíneo total. Otras actividades en las que se emplea el cromo o sus compuestos son: soldadura, anodizado y como antioxidante en la fabricación de cerillas, decolorado de dientes, grasas y ceras, estampado de telas, artículos de hule, industrias gráficas, del vidrio y porcelana, baterías, explosivos y en la preparación de herramientas como palas de excavadores, por la resistencia que le confiere a las aleaciones.

VALORES MÁXIMOS PERMISIBLES

	ACGIH	NIOSH	ANSI
Cr +6			
Compuestos solubles	0,05 mg/m ³	25 mg/m ³	0,1 mg/m ³
Cr Metal	0,5		
Cr +2 y +3	0,5		

CONCENTRACIÓN LÍMITE PARA QUINCE MINUTOS DE EXPOSICIÓN

TLV-STEL:	ACGIH	NIOSH	ANSI	OSHA
Cr +6		50 mg/m ³	0,3mg/m ³	0,1 mg/m ³

Se desconoce la concentración letal inmediata.

En agua potable el nivel máximo para cromo es de 0,05 ppm.

VALORES MÁXIMOS PERMISIBLES EN COLOMBIA

La resolución 0.024 de mayo 22 de 1979, expedida por el Ministerio de Trabajo y Seguridad Social, definida como Estatuto de Seguridad Industrial, en su capítulo VIII que se titula: "De las concentraciones máximas permisibles" dispone en su artículo 154, que "los niveles máximos permisibles de exposición a sustancias tóxicas, inflamables o contaminantes atmosféricos industriales, en volumen en partes de la sustancia por millón de partes de aire (ppm) en peso en miligramos de la sustancia por metro cúbico de aire (mg/m³) se regirán de acuerdo con la tabla establecida por la Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (ACGIH) y con los valores límites permisibles fijados por el Mi-

nisterio de Salud". Aún el ministerio no ha fijado dichos valores en el caso del cromo, por lo tanto están vigentes los estipulados por la ACGIH ya registrados, válidos para los años de 1985 y 1986.

CANTIDADES DE INGESTA

En la lista de provisiones dietéticas recomendadas, publicada en 1979 por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos, el cromo aparece en el grupo de los oligoelementos.

Las cantidades de ingesta estimadas como adecuadas son las siguientes:

Lactantes de 9 a 6 meses	0,01 a 0,04 mg.
Lactantes de 6 a 12 meses	0,02 a 0,06 mg.
Niños de 1 a 3 años	0,02 a 0,08 mg.
de 4 a 6 años	0,03 a 0,12 mg.
de 7 a 10 años	0,05 a 0,20 mg.
de 11 y + años	0,05 a 0,20 mg.

La excreción urinaria en individuos que ingieren el mínimo requerimiento dietario, está entre 5 y 10 ug.

El cromo hexavalente se absorbe fácilmente a través de membranas celulares y a nivel de retículo endoplasmático se reduce a Cr+3. Éste cromo trivalente tiene la capacidad de formar complejos estables con las macromoléculas celulares. Se fija en los tejidos del pulmón, riñón, bazo y se han detectado cantidades pequeñas en huesos de pacientes expuestos a sales de cromo. En su permanencia en el organismo se fija con gran estabilidad en las proteínas plasmáticas y en los eritrocitos.

En personas que no se relacionan con el cromo, que no presentan padecimientos tumorales, se encuentran solamente indicios de cromo; pero en los trabajadores de cromo con carcinomas, que llevan años separados de la industria, se encuentran valores sanguíneos desde 25,6 a 32,6 ug por 100, lo cual podría ser de utilidad para establecer el diagnóstico.

En estudios sobre la absorción y eliminación en humanos o animales de experimentación, el cromo es recuperado virtualmente en forma total en las heces.

El cromo hexavalente es reducido por el ácido clorhídrico del contenido gástrico a cromo trivalente, el cual es pobremente absorbido.

Pacientes con anemia perniciosa o aclorhidria absorben mayor cantidad de metal en forma de Na₂CrO₄.

EXPOSICIÓN LABORAL

Los riesgos principales son la inhalación de vapor o de polvo; la preparación de dicromato, la inhalación de vapor durante el galvanizado y el tratamiento de metales y el contacto con la piel, en varios procesos industriales.

En la operación de anodizado (formación sobre el aluminio de un revestimiento resistente a la corrosión) la solución empleada contiene hasta 10% de ácido crómico, y constituye otra fuente de intoxicación.

Se presenta también una exposición importante al cromo hexavalente en la extracción de los compuestos cromados del mineral cromita; en la industria química, principalmente de colorantes, pigmentos, pesticidas y en el cromado electrolítico, producción de ferrocromo e industria del cemento. En otras industrias como en la conservación de maderas, cerámicas, mordientes de teñido, fotograbado, cerillas, explosivos, etc.

Otro riesgo importante radica en la capacidad del cromo que sin ser combustible, es fuerte agente oxidante, de encender sustancias oxidables o inflamables. En contacto con poderosos agentes reductores puede causar evidentes explosiones.

No se ha demostrado que el vivir en cercanías de plantas procesadoras de cromatos, conlleve lesiones demostrables a la comunidad.

Sin embargo, se ha argumentado la diferencia de exposición al cromo llevado por el aire, entre el cromo duro y el cromo claro o brillante del galvanizado, pues existe una real exposición riesgosa en el proceso que emplea cromo duro.

MECANISMO DE ACCIÓN

El cromo y sus compuestos son irritantes y destructores de las células, variando su mecanismo con la valencia. El cromo hexavalente y el trivalente (éste 10 veces más), son precipitantes de proteínas y a grandes concentraciones $>2\%$ y $\text{pH} < 5,4$; además son precipitantes de los ácidos nucleicos, especialmente el cromo+6, siendo el más afectado el DNA, inhibiendo entonces el crecimiento celular.

Diversos estudios han evidenciado diferentes efectos citotóxicos causados por compuestos de cromo+3 y +6. Algunos de ellos son aberraciones cromosómicas en células de vegetales cultivados, alteraciones de propiedades físico-químicas de ácidos nucleicos y nucleótidos, alteración de la replicación del DNA in vitro, pero sólo con compuestos de cromo+6 se ha reconocido que induce mutaciones en levaduras y bacterias.

En otros estudios se concluyó que los cromatos son mutagénicos y que ejercen su efecto directamente por modificación de las bases de DNA; esta evidencia (indirecta) ha sido considerada como mecanismo carcinogénico.

El cromo forma parte del factor de tolerancia a la glucosa y su disminución se caracteriza por una disminución de la remoción de la glucosa en sangre, que ha llevado a clasificarlo como elemento esencial.

En la generación de dermatosis se ha expuesto la teoría de que el cromo+6 penetra en la piel por el canal

de las glándulas sudoríparas y en la dermis sufre una transformación química que lo reduce a cromo+3, que reacciona con las proteínas, formando un complejo antígeno-anticuerpo; de ahí su poder de sensibilizante cutáneo, como mecanismo de acción patógena, además de su causticidad.

Dosis letal

Para cromatos solubles se estima en 50 a 70 mg/kg de peso.

VALORES LÍMITES BIOLÓGICOS

En orina de personas no expuestas: 10 ug/litro.

Niveles superiores a esta cifra indican una exposición de importancia y encontrar valores superiores a 120 ug/litro se considera como crítico.

Los niveles de cromo en orina se han relacionado además con la creatinina presente en la orina y se acepta como valor límite el de 20 mg de cromo/gramo de creatinina.

Cromo en suero: 0,3 a 3,2 mg/litro
En cabello: 13 a 40 ppm.

SÍNTOMAS Y SIGNOS

Como consecuencia de la exposición al cromo y sus compuestos ocasionan:

EFFECTOS

1. No cancerígenos.
2. Cancerígenos

Locales

No cancerígenos: irritación de la mucosa gastrointestinal en casos de ingestión, de la mucosa conjuntival y de la nasal con ulceración y hasta perforación del tabique, así como irritación faríngea.

Sobre la piel se presenta irritación, sensibilización, dermatitis, ulceración, engrosamiento, fisuras y cicatrices retráctiles.

Efectos generalizados

Irritación del tracto respiratorio desde la faríngea hasta los alvéolos con pérdida de epitelio y fibrosis. En el tracto digestivo: irritación de la mucosa gástrica o intestinal y alteración hepática y renal.

Efectos cancerígenos

En cáncer broncopulmonar primitivo de células redondas, pequeñas o escamosas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas podemos dividir las en agudas y crónicas.

Cuadro agudo

Derivado de la ingestión, ocasiona síndrome gastrointestinal con dolor abdominal, vómito, diarrea, sed intensa, vértigo, colapso cardiovascular y proceso de insuficiencia hepato-renal, con oliguria, anuria y muerte por uremia. Como secuelas se presentan: necrosis hepática y renal y daño al sistema hematopoyético.

Cuadro crónico

Para una mejor comprensión lo presentaremos por órganos y sistemas.

Sistema ocular

Lagrimación, dolor, conjuntivitis; además por contacto puede presentarse pérdida de la agudeza visual, úlcera de conjuntivas, córnea y párpados.

Nasofaríngeo

Dolor, edema, enrojecimiento, alteración del olfato, rinitis y faringitis. En la porción cartilaginosa, sin causar periostitis o deformación del tabique nasal, se forma una pequeña ulceración, acompañada de epístaxis que evoluciona frecuentemente hacia una perforación del septum nasal que representa una indicación muy típica de la acción del cromo. Se pueden apreciar úlceras bucofaríngeas en paladar y amígdalas. Estas lesiones son generalmente descubiertas por el médico en forma casual, aunque en algunos casos producen molestias, sonido y dificultad al respirar, obligando a la respiración bucal. Ellas han sido causa de reclamaciones de indemnización por parte de los trabajadores. Se deben considerar además como lesiones profesionales las inflamaciones de los senos frontales, esto sustentado por los informes de Bloomfield y Blom (1928) que encontraron en seis plantas de galvanizado con niveles de ácido crómico de 0.1 a 5.6 mg/m³, perforación del septum en 16% de los trabajadores, 21% con septum ulcerado, 85% con mucosa nasal inflamada y 58% con hemorragias nasales frecuentes; 43% de los 40 trabajadores tenían de 1 a 5 ulceraciones. Se espera compromiso nasal cuando los niveles son >0,1 mg/m³.

Sistema respiratorio

La inhalación crónica de polvos, nieblas y humo de cromo o sus compuestos, puede provocar fenómenos irritantes

del aparato respiratorio con tos, sensación dolorosa retroesternal y broncoespasmo; en caso de sensibilización es posible el asma por cromo concomitante con dermatosis alérgica de la misma etiología.

La inflamación de vías respiratorias bajas y altas se traduce en laringitis, traqueítis, bronquitis aguda y crónica, catarro crónico y predisposición a la bronconeumonía; además fibrosis pulmonar y cáncer pulmonar.

La inhalación de vapores de ácido crómico a alta concentración puede ocasionar severas lesiones pulmonares; en los trabajadores expuestos se ha presentado fiebre, dolor de cabeza, afonía, tos intensa, abundante expectoración mucosa de color verde y la broncoscopia muestra la existencia de una mucosa bronquial hiperémica y edematosa. Aun a los seis meses de la exposición, persiste en ocasiones la sensación de quemadura retroesternal, la tos rebelde y se evidencia una pérdida significativa de peso.

Se han encontrado alteraciones radiológicas constantes y sugestivas como el engrosamiento más frecuentemente unilateral del hilio; además de un descenso claro y un aumento de tamaño de los ganglios hiliares, engrosamiento de la trama perivascular y peribronquial. Estos fenómenos inflamatorios crónicos constituyen un estado irritativo que probablemente puede transformarse en un estado precanceroso, proporcionando la base necesaria para el desarrollo de un tumor maligno.

Clínicamente no existen particularidades que distingan el cáncer pulmonar crónico del cáncer espontáneo del pulmón. El comienzo de la enfermedad es insidioso, con tos irritativa rebelde, con escasa expectoración parecida a "mermelada de frambuesa", lo cual suele ser el primer síntoma que llama la atención hacia la enfermedad. Puede presentarse una ligera disnea y dolores neurálgicos en el pecho o en los hombros, que se irradian a los brazos. Sólo en estados más avanzados se presentan los síntomas de percusión y auscultación características.

Con frecuencia corresponden a la pleuritis exudativa, a veces hemorrágica; en el análisis de la punción puede encontrarse en ocasiones células tumorales. La enfermedad afecta con mayor frecuencia el pulmón derecho con preferencia por el lóbulo inferior, mientras que en el pulmón izquierdo suele ser el superior el afectado. Cuando es del lado derecho suele existir disnea con éxtasis venoso y en el lado izquierdo con frecuencia se encuentra paresia del nervio recurrente.

Casi en todos los casos existen metástasis en los ganglios linfáticos y le siguen en frecuencia las de hígado, riñones, sistema esquelético, cerebro, páncreas y suprarrenales.

El cromo puede provocar también neumoconiosis, que no tiene relación con el cáncer de pulmón. Sobre el contenido de cromo en pulmones han informado niveles de 0,26 a 0,85 mg por 100 gramos de tejido. Se ha encontrado mayor riesgo de cáncer en trabajadores con más

de tres años de estar en contacto con el metal y mayor tasa de mortalidad, principalmente por cáncer, que en la población no expuesta.

Sistema gastrointestinal

El médico suizo Buess ha descrito un curso lento; se presenta sensación de saciedad, vómitos, contracturas gástricas, cólicos hipogástricos con irradiación a región lumbar y piernas, diarrea con tenesmo y heces muco-hemorrágicas. Existe colitis a veces ulcerosa; la entidad con frecuencia es insidiosa, con un tiempo de latencia de hasta un año.

Alteraciones generales

Se puede encontrar cansancio, adinamia, apatía, nerviosidad, cefalea, vértigo, insomnio, disminución de potencia sexual, pérdida de peso y malestar general.

Piel

Por lo general el cromo no ataca la piel intacta, las lesiones se producen más frecuentemente en zonas con pequeñas heridas.

Las lesiones son polimorfas: eritema vesiculoso, pruriginoso y con forma de pénfigo dishidrótico. Desde

1827 se han descrito los “hoyos o agujeros del cromo” u “ojos de pájaro”; las ulceraciones son de forma circular, con bordes duros y centro profundo, generalmente no dolorosas. Se presentan frecuentemente en hombros, antebrazos, manos, uñas, articulaciones y párpados; su curación es difícil.

Sistema renal

Los bicromatos que son alcalinos, se utilizan en la industria química; son fácilmente absorbidos y producen falla renal y muerte.

TRATAMIENTO

Indudablemente, debe evitarse la exposición. Para las lesiones de piel se ha propuesto el uso de ungüento de EDTA al 10%.

El hiposulfito de sodio en solución al 5% se ha propuesto para remover las sales de cromo. Para remover el tejido necrótico se recomienda una cura húmeda de citrato de sodio al 10%. Algunos proponen la utilización de corticoides locales en casos de dermatitis.

En los casos de cáncer de pulmón diagnosticado precozmente, se indica la neumectomía, como única alternativa.

BIBLIOGRAFÍA

- HAYES, R., et al. Mortality in chromium chemical production workers. *International Journal of Epidemiology*. 8 (4), 1979.
- NERI, R., et al. Posibles daños a una comunidad abierta, por sales de cromo en el ambiente: IV. Salud Pública de México. 24 (1) Enero-Febrero 1982.
- SALUD PÚBLICA MEXICANA. Revista. 12 (1), 85-86.
- MANCUSO, T.F., and HUEPER, W.C. Occupational cancers and other health hazards in a chromate plants.
- NERI, R. et al. Daños a la salud de los trabajadores de una fábrica de cromatos. S.P.M. Vol. 1 (2), 1980.
- ROMANGUERA, C., et al. Profilaxis de los pacientes con sensibilización al cromo y al níquel. *Medicina Cutánea Ibero Latinoamericana*. Vol. 11, 1983.
- BEGEMAN, M., et al. Procesos de fabricación. C.E.C.S.A. Buenos Aires, 1969.
- KIRK, O. Revestimientos metálicos. *Enciclopedia de Tecnología Química*. México, 1983.
- QUER-BROSSA. *Toxicología Industrial*. Salvat. Barcelona, 1983.
- GOODMAN, L.; GILMAN, A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 6ª ed. Ed. Panamericana. Buenos Aires, 1982.
- SIENKO, M., et al. Química. 8ª ed. Ed. Aguilar. Madrid, 1979.
- A.C.G.I.H. TLVs for chemical substances and physical agents in the work environment adopted by ACGIH for 1985-1986. Cincinnati, 1986.
- NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. OCCUPATIONAL DISEASE. EE.UU., 1977. ESTATUTO DE SEGURIDAD INDUSTRIAL. Ministerio de Trabajo y Seguridad Social. Res. 02400. Colombia, 1979.
- MERTZ, W. Chromium and its relation to carbohydrate metabolism. *Clinics of North America*. 60 (4) July, 1978.
- CENTRO PANAMERICANO DE ECOLOGÍA HUMANA Y SALUD. Evaluación epidemiológica de riesgos causados por agentes químicos ambientales. *Toxicología VI*. México, vol. 12, 1985.
- DONALDSON, R., et al. Intestinal absorption of trace quantitative of chromium. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 68 (3). Sep. 1966.
- AMERICAN INDUSTRIAL HYGIENE ASSOCIATION. Chromic acid. Hygienic guide series. Ohio, 1984.
- GUILLEMIN, M.P., et al. A study of the difference in chromium exposure in workers in two types of electroplating process. *The Annals of Occupational Hygiene*. 21 (2) August, 1978.
- RYTTER, M. Hapten conjugation in the leucocyte migration inhibition test allergic chromate eczema. *British Journal of Dermatology*. (2) Feb., 1982.
- LEVIS, A.G., et al. Citotoxic effects of hexavalent and trivalent chromium on mammalian cells in vitro. *British Journal of Cancer*. 38 (3). Mar, 1978.
- NETLESHEIN, P.H., et al. Effects of calcium chromate dust, influenza virus and 100r. Whole body for radiation on lung tumor incidence. *Journal of Natural Cancer Inst.* 47: 1144-1149.
- MINISTERIO DE SALUD-CHILE. Manual de Toxicología Ocupacional. Santiago de Chile. Universitaria, 1979.
- TANDON, S.K., et al. Comparative toxicity of trivalent and hexavalent chromium. *Environmental research*. 15 (1) Feb. 1978.
- HEPER, W.C. Experimental carcinogenesis and cancers. *Cancer* 21. 1964.
- GALE, T.F. Embryotoxic effects of chromium trioxide in hamsters. *Environmental research* 16 (1-3). July, 1978.
- NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. EE.UU. The industrial environment its evaluation and control. Washington, 1973.
- GILANI, S.H.; MARANO, M. Chromium poisoning and chick embryogenesis. *Environmental Research*. 19 (2) August. 1979.
- LASKIN, S., RUSCHER, M. Studied in pulmonary carcinogenesis. Washington, Atomic Energy Commission. Symposium Series 18. 1970.
- PATTY, F.A. *Industrial Hygiene and Toxicology*. 2ª ed. Interscience Publishers. New York, 1963.
- CHIAZZE, L., et al. Mortality among automobile assembly workers. Spray painters. *Journal Occupational Medicine*. 22 (8) August 1980.
- HAMILTON and HARDY. *Industrial Toxicology*. 3ª ed. 1974.
- BIDSTRUP, P.L.; CASE, R.A. Carcinoma of the lung workers in the bichromates producing industry in Great Britain. *Journal of Industrial Medicine*. 13, 1956.
- NATIONAL COUNCIL. COMMITTEE OF BIOLOGIC EFFECTS OF ATMOSPHERIC POLLUTANTS CHROMIUM. EE.UU. Medical and biologic effects of environmental pollutants. Washington, 1970.
- DALAGER, N.A., et al. Cancer Mortality among workers exposed to zinc chromate paints. *Journal of Occupational Medicine*. 22 (1).
- LANGARD, S., et al. Incidence of cancer among ferrochromium and ferrosilicon workers. *British Journal of Industrial Medicine* 37 (2) May 1980.
- GALSSON, R., SCHMIDT, A. Mortality and incidence of tumours among ferrochromium workers. *British Journal of Industrial Medicine*. 37 (2) May 1980.

- MACHLE, W.; GREGORIUS, F. Cancer of respiratory system in the Unites States chromate producing industry. Public Health Reports. 63 (1), 1948.
- FONSECA, A. Conclito de dermatoses do trabalho of fatores condicionantes. Revista Brasileira de Saúde Ocupational. 26 (6) Apro. Jun. 1979.
- FREGERT, S. Symposium on contac dermatitis. Dermatologic Clinics. 2 (4) October 1984.
- ANCONA, A. A.; ARANDAM, M.J. Dermatitis por contacto ulcerado por concreto premezclado. Medicina Cutánea Ibero Latinoamericana. 1 (3). España, 1978.
- KIRSCHBOUN, B.B., et al. Proximal tubule brush birger alterations during the course of chromate nephropaty. Toxicology and Applied Pharmacology. 58 (1) March. 1981.
- BERNAT, W.O. The effects of potasium dicromate on renal tubular. Toxicology and Applied Pharmacology. 32 (1) April 1979.
- PUGG, S.I. Gran formulario industrial. Ed. Sopena. Buenos Aires. 1949.
- JOHNSTONE, R. Medicina del Trabajo e Higiene Industrial. Buenos Aires, Nova Ed. 1955.
- MOLINA, G.; HENAO, S. La educación del trabajador y la salud. Rev. de la Escuela Nacional de Salud Pública. 4 (2) Jul.-Dic. 1978.
- MENDES, R. Salud Ocupacional. Un área prioritaria en la salud de los trabajadores. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. 93 (6) Dic. 1982.
- OYANGUREN, M. Salud Ocupacional en Salud Pública. Cuadernos Médico-Sociales. Chile. 22 (2) Junio. 1981.
- LEGASPI, J.A. Medicina del Trabajo; entrevista con el Dr. Juan A. Legaspi, titular de la Jefatura de Servicios de Medicina del Trabajo del IMSS. Cuestión Social. 1 (4-5). Nov-Feb. 1984.
- SANEAMIENTO DEL MEDIO LABORAL. Salud Mundial. Jul-Ag. 1974.
- MORRIS, K. Tentative Methods of Analysys for chromium content of atmospheric particulate matter by atomic absortion espectroscopy methods of air sampling and analysys. 2^a ed.
1972. NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH, EE.UU. Manual of analytic methods. 3^a ed. Washington, 1984.
- BYC QUÍMICA LTDA. Información técnica. Medellín, Colombia, 1985.
- GONZÁLEZ, C.A. et al. Posibles daños a la salud en una comunidad abierta, por sales de cromo en el ambiente. Salud Pública de México. 22 (1) En-Feb. 1980.

Intoxicación por selenio

Nancy Yaneth Angulo Castañeda

INTRODUCCIÓN

El Selenio es un metal traza considerado como elemento esencial en la dieta humana, con múltiples funciones en el metabolismo. Se encuentra presente en el sitio activo de la glutatión peroxidasa como selenocisteína, con una importante función antioxidante.

El selenio es ampliamente utilizado en la industria en la elaboración de celdas fotoeléctricas, baterías solares, vidrio, caucho, acero, pinturas, barnices, fertilizantes, fungicidas e insecticidas. Se encuentra en alimentos tales como camarón, carne y productos lácteos. Las plantas que pueden acumular selenio son de dos especies: aquellas que necesitan selenio para su crecimiento y las que viven en suelos ricos en este metal. Las del género *Astragalus* son grandes captadoras de *selenatos*, *selenitos* e *hiposelenitos*, con los cuales sintetizan *seleno-cistina*, *seleno-metionina*, *seleno-cistationina* y *metilselenocistina*. Estos compuestos son el sustrato de enzimas importantes para el metabolismo de los aminoácidos azufrados.

Los integrantes del género *Astragalus*, pertenecientes a la familia de las *Leguminosas*, abarcan alrededor de 1.600 especies, siendo su hábitat muy extenso: Asia Occidental y Subtropical, Europa, América del Norte y Andes Sudamericano. Se han contabilizado alrededor de 47 especies, entre las que se destacan *Astragalus bergii* Hier. (Sur de la Provincia de Buenos Aires, Córdoba y San Luis) y *Astragalus garbancillo* Cav. (Región Andina comprendida entre Jujuy y Mendoza).

El *selenio* es importante por sus propiedades beneficiosas para la salud humana: es antioxidante, antiseborreico y neutralizante de *cadmio*, *mercurio* y *arsénico*; interviene en la producción de energía mitocondrial junto a la vitamina E; estimula la producción de prostaglandinas y *ubiquinona* o *coenzima Q-10* y contribuye a la fertilidad; sin embargo, en dosis altas, es un elemento peligroso para la salud humana, generando un cuadro clínico denominado *selenosis*, que se ampliará más adelante.

Las cuatro formas básicas del selenio son: Selenato

(Se^{6+}), selenito (Se^{4+}), selenio elemental (Se^0) y selenido (Se^{2-}).

La absorción se efectúa principalmente a nivel del duodeno, se acumula especialmente en hígado, riñón, sangre, cerebro, miocardio, músculo esquelético y testículos.

El selenio es biotransformado en el cuerpo por incorporación a aminoácidos, proteínas o por metilación.

La exposición a selenito tiene dos fases: una rápida en donde el 15 a 40% se elimina por orina la primera semana y una segunda en donde se elimina como Seleniometionina en 234 días. La eliminación también se puede realizar por glándulas sudoríparas y aire expirado.

MECANISMO DE TOXICIDAD

A mediados de 1961 se descubrió un síndrome que afectó el 50% de la población de Hubei provincia de China (Yang et al., 1983) en donde presentaron caída de cabello con folículos intactos, uñas quebradizas con la presencia de líneas de Meess, coloración negra en manos y pies, parestesias y disestesias periféricas e hiperreflexia, que progresaron a convulsiones, función motora alterada y parálisis. Desde entonces se determinó la toxicidad del selenio y sus síntomas.

El Selenio orgánico llamado selenometionina es bien absorbido, mientras que el inorgánico selenito y selenato son absorbidos en menor grado; una vez en el organismo causa inhibición de las enzimas que contienen grupos sulfhidrilos y desplaza el azufre de ciertos tejidos.

Los compuestos de selenio con toxicidad documentada son:

1. El seleniuro de hidrógeno, gas muy irritante producido por reacción ácida con selenidos.
2. El ácido selenioso, agente corrosivo con efectos sistémicos tóxicos.
3. El óxido de selenio es convertido a ácido selenioso en contacto con agua y produce toxicidad sistémica importante.

Toxicidad

1. En la ingestión aguda con sales de selenito la dosis letal en perros es de 4 mg/Kg. La ingestión de 1-5 mg/kg de selenito sódico causa moderada toxicidad y la de 20 ml de ácido selenioso al 2% es fatal.
2. La ingesta crónica 850 µ/día ha sido asociada con gran toxicidad.
3. La inhalación de hidrógeno de selenio a una concentración de 1 ppm es un nivel peligroso para la vida y la salud.

SÍNTOMAS

Los compuestos de selenio son tóxicos por inhalación y vía intravenosa, algunos son carcinógenos experimentales. La exposición a largo plazo puede ocasionar esclerosis lateral amiotrófica en humanos y evolucionar hacia la ceguera progresiva.

El selenio elemental tiene una toxicidad aguda baja, pero sus vapores y polvos pueden causar gran irritación del sistema respiratorio. El selenio inorgánico es un sensibilizante cutáneo, generando dermatitis. La palidez, depresión, alteraciones digestivas y respiratorias han sido reportadas en casos de exposiciones crónicas y el olor aliáceo es un síntoma común.

Intoxicación por Vía Inhalatoria

Aguda

La intoxicación aguda por selenio puede causar irritación del sistema respiratorio, fiebre, vómito, somnolencia, hipotensión, disnea y edema pulmonar no cardiogénico.

Crónica

Puede causar neumonitis, caída de uñas y cabello, anemia hemolítica, daño hepático, renal y bazo, desórdenes gastrointestinales y aliento aliáceo.

Intoxicación por Vía Oral

Aguda

Irritación del sistema digestivo. Puede causar vómito, hipersalivación, olor aliáceo, quemaduras esofágicas, dolor abdominal, insomnio y espasmos musculares. Los efectos cardiovasculares incluyen hipotensión, hemoconcentración, vasodilatación periférica, depresión miocárdica y cambios electrocardiográficos tales como prolongación del intervalo QT y cambios en la onda T. Es frecuente también la disfunción neurológica con coma y convulsiones de alta letalidad.

Crónica

La toxicidad crónica llamada enfermedad alcalina, produce dermatitis, náuseas y vómito, decoloración y

pérdida del cabello y uñas, astenia, adinamia, fatiga, irritabilidad, disminución de las funciones cognitivas, polineuritis, atrofia muscular, degeneración o necrosis del miocardio, disfunción hepática con elevación de transaminasas y cirrosis. Los estudios en animales sugieren que la exposición crónica es embriotóxica, teratogénica y carcinogénica.

Intoxicación por Vía Dérmica

Aguda

Causa irritación, rubor, prurito, inflamación, edema y sensación de quemadura.

Crónica

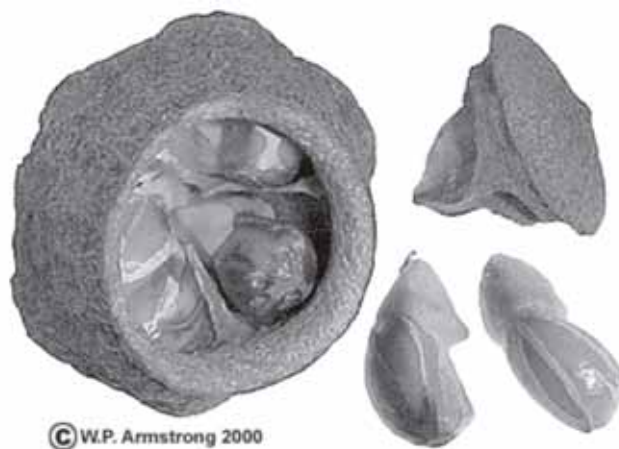
Dermatitis.

Toxicidad Ocular

Aguda

Causa irritación de la conjuntiva, eritema, prurito, quemosis y ardor, no hay casos descritos de exposición ocular crónica al selenio.

Otro elemento vegetal que provoca cuadros similares es el que ocasiona el árbol sudamericano *Lecythis ollaria*, de la familia de las *Lecitidáceas*, que cuando crece en terrenos ricos en selenio, lo absorbe en gran cantidad y sus semillas, usualmente comestibles, pueden contener niveles tóxicos de *selenocistationina*, sustancia que lesiona los folículos capilares y produce alopecia. El mecanismo que ocasiona la caída capilar por *selenosis*, se atribuye a la alteración en el metabolismo del *azufre*, el cual es indispensable para formar la estructura de la *queratina* del pelo. La mayoría de los mamíferos absorben el *azufre* bajo la forma del *aminoácido cisteína* el cual incluye dentro de su estructura química este mineral. Es por ello que las



Fotografía 1

Fruto de *Lecythis ollaria*

lociones capilares revitalizantes, contienen *L-cisteína* en su formulación. En cultivos de tejidos con fibroblastos, la *L-cisteína* inhibe la actividad de la *selenocistationina*.

En el Hospital San Vicente de Paúl de Medellín, se tuvo el caso de una familia que ingirió semillas del árbol *Lecythis ollaria*, popularmente denominado olleto, debido al parecido de su fruto con una olla (ver fotografía 1). Los pacientes presentaron un cuadro clínico tóxico consistente en: náuseas, vómito y diarrea, y en tres personas alopecia con compromiso difuso del vello corporal; solo una de ellas tuvo caída del vello púbico.

DIAGNÓSTICO

Puede ser sospechado en pacientes con antecedentes de contacto con selenio y que presenten tono rojizo en el cabello, alopecia o pérdida del vello corporal. Los niveles plasmáticos pueden ser medidos en sangre, cabello u orina. En una dieta normal los niveles de selenio son de 0,1 a 0,2 mg/L. En la sobre-exposición se encuentran niveles superiores a 0,4 mg/Lt o excreción urinaria mayor de 600 µ/Dl.

Los exámenes paraclínicos a ordenar son: ionograma, glucemia, BUN, creatinina, transaminasas hepáticas, CPK total y MB, y EKG. Después de exposición inhalatoria al selenio se deben solicitar gases arteriales, oximetría y radiografía de tórax.

TRATAMIENTO

Medidas de Soporte

Cuando la exposición es por vía inhalatoria se debe retirar a la víctima del sitio, permeabilizar la vía aérea y

administrar oxígeno. En caso de exposición dérmica se debe remover la ropa y realizar lavado con jabón y agua abundante. Si se presenta contaminación ocular se debe proceder a lavar con agua o solución salina, durante, por lo menos, 15 minutos. En caso de ingestión de selenio o sus compuestos, se debe realizar lavado gástrico con solución salina con un volumen de 10 a 15 ml/Kg por ciclo, repitiéndolo hasta que el líquido de retorno sea limpio y claro. Posterior a ello se debe dar carbón activado, 1 gr./Kg en solución al 25%, dosis única, seguido de un catártico como manitol 5 cc/kg/peso por vía oral tanto en adultos como en niños o en su defecto, sulfato de magnesio 30 gr. en adultos o 3 cc/kg/peso de leche de magnesio®, (hidróxido de magnesio) en niños.

Medidas específicas

El EDTA puede ser potencialmente útil, pero solo hay estudios en animales que respaldan su uso. La dosis que se sugiere de EDTA es de 1000 a 1500 mg/m²/día (aproximadamente 20-30 mg/kg/día) dividido en tres dosis, durante 3 a 5 días de acuerdo con la evolución clínica. Teóricamente la N-acetilcisteína (NAC) también puede tener valor terapéutico, pero se requiere de más estudios que permitan aconsejar su empleo; el esquema sugerido de NAC es el mismo empleado para el tratamiento de la intoxicación por acetaminofén, pero la duración del tratamiento aún no se ha establecido y podría prolongarse de acuerdo con la evolución clínica del paciente.

El dimercaprol (BAL) **no** se debe emplear para el tratamiento de la intoxicación por selenio, debido a que el complejo BAL-selenio (mercáptido) puede ser más tóxico que el selenio solo.

La diuresis forzada en los casos de intoxicación, es una medida inefectiva, debido al alto volumen de distribución del selenio, por lo cual no se recomienda su uso.

BIBLIOGRAFIA

- OLSON KENT, R.; ANDERSON ILENE, B., BENOWITZ NEAL, I. Poisoning and drug overdose by the faculty, staff and associates of the California poison control system third edition. 1999 pag 239-241.
- ALONSO JORGE R. Intoxicaciones por Selenio en Plantas Medicinales (selenosis). Tratado De Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Pp 450-454.
- GUM, R., RUYLE, G. AND RICE, R. Poison plants on Arizona Rangelands. Rangeland Manegement. 1993. Pp. 4-8.
- BARCELOUX, D.G.; SELENIUM, J. Toxicol Clin Toxicol. 1999;37(2):145-72.
- MICROMEDEX Inc. 1974-2001 All rights reserved. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 107 expires 3/2001.
- O'TOOLE, D.; RAISBECK, M.; CASE, J.C.; WHITSON, T.D. Selenium-induced "blind staggers" and related myths. A commentary on the extent of historical livestock losses attributed to selenosis on Western US rangelands. Vet Pathol 1996; 33:104-16.
- DANT, R.C., et.al. The 5 Minute Toxicology Consult, pp. 630-1. USA, Lippincott Williams and Wilkins, 2000.
- HARTEJ, et al. Toxics A to Z -A Guide to Everyday Pollution Hazards, pp 395-8. Berkeley, University of California Press, 1991.
- HADDAD SHANNON, WINCHESTER. Clinical Management of poisoning and drug overdose. 1998. 3a ed. pp 797 a 798.
- BLOCK, J.B. The Signs and Symptoms of Chemical Exposure. Charles C. Thomas, Springfield, IL, 1980.

Unidad IV

TÓXICOS

HEMATOLÓGICOS

Tóxicos hematológicos.

Aspectos generales

*Darío Córdoba Palacio
Fanny Cuesta de Franco*

Nos referimos especialmente a las sustancias que producen efecto tóxico en el sistema hemático, que influyen en forma cuantitativa o cualitativa en el transporte de oxígeno, en la hemostasis, lesionan la médula ósea y las que producen cambios en la composición de la sangre o de las enzimas.

LESIÓN DE MEDULA ÓSEA

Debemos mencionar las sustancias que producen agranulocitosis y anemia aplástica, facilitando así la implantación de infecciones en el organismo afectado.

ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIS

Los factores de la coagulación y las plaquetas pueden sufrir alteraciones con manifestaciones hemorrágicas, ejemplo en el caso de los anticoagulantes.

TRANSPORTE DE OXÍGENO

La acción de las sustancias puede disminuir el número de glóbulos rojos en forma parcial o total a través de una anemia aplástica o de una anemia homolítica.

El transporte de oxígeno también puede estar alterado por la fijación de tóxicos a la hemoglobina o por la conversión de la hemoglobina en un pigmento que no cumpla sus funciones, como es el caso de la metahemoglobina.

TÓXICOS QUE PRODUCEN APLASIA MEDULAR

Erlich en 1888 describió una nueva enfermedad caracterizada por anemia, granulocitopenia y trombocitopenia.

Clínicamente estos pacientes presentan palidez, disnea de esfuerzo y taquicardia, trastornos hemorrágicos como petequias, hematomas, epístaxis y gingivorragias.

La acción tóxica sobre la serie granulocítica ocasiona una baja de defensas, convirtiendo al intoxicado en un elemento fácilmente colonizable por infecciones, suceso éste que en ocasiones orienta hacia el diagnóstico de aplasia medular.

La aplasia medular aunque es de frecuente aparición súbita, rara vez ocurre por intoxicación aguda, ya que generalmente es la resultante de contactos repetidos o prolongados con el elemento causante.

Dentro de los tóxicos que la pueden causar merecen mencionarse:

Las radiaciones

Son elementos de uso frecuente en esta época: con relación a la energía radiactiva, tal vez el suceso más importante que pueda recordarse, fue la exposición de millones de seres humanos a este tipo de energía, al ser utilizada como elemento bélico en la pasada guerra mundial; sin olvidar los accidentes ocurridos en las grandes plantas de producción de energía radiactiva, riesgo que aún amenaza a la humanidad.

Agentes alquilantes y antimetabolitos

La aparición de fenómenos tóxicos sobre médula ósea son con frecuencia un hecho de común ocurrencia, que limita la aplicación terapéutica de estos fármacos.

Cloranfenicol

Este medicamento ocasiona vacuolización citoplasmática de los proeritroblastos, o sea, de las células primitivas precursoras de los eritrocitos, resultando así la supresión de la eritropoyesis. Existe también una disminución de los reticulocitos y un aumento del nivel de hierro plasmático.

Se puede encontrar pancitopenia y baja del hematocrito. Las reacciones tóxicas no se relacionan con la dosis y, en quienes se recuperan, se ha encontrado un aumento de la incidencia de leucemia aguda.

El intervalo entre la última dosis y la aparición de los primeros síntomas es un parámetro directamente proporcional a la gravedad de los casos: quienes presentaron síntomas después de dos meses de la última dosis, murieron.

El cloranfenicol puede producir anemia apática por cualquiera de las vías de administración.

Pirazolonas

En este grupo destacamos: fenilbutazona, oxifenbutazona, aminopirina y dipirona, como causantes de efectos tóxicos, de los cuales su mecanismo íntimo no está aún esclarecido y el cual se atribuye a un posible proceso inmunoalérgico. Algunos hechos refuerzan esta teoría: a. el uso repetido de aminopirina puede convertir al individuo en hipersensible; b. la transfusión de sangre de individuos hipersensibles ocasiona en los sanos granulocitopenia; c. el suero de hipersensibles ocasiona in vitro aglutinación de leucocitos de individuos normales; d. si se incuba aminopirina con suero sanguíneo hipersensible y se inyecta intradérmicamente, no sólo se obtiene la reacción dérmica positiva, sino también granulocitopenia; es pues aceptable pensar que la aminopirina actúa como un apteno.

Hidantoínas

Las más utilizadas son la fenitoína y la difenilhidantoína. Pueden producir granulocitopenia, anemias megaloblásticas, trombocitopenia y ocasionalmente producen anemias aplásticas y a veces un cuadro que se ha conocido como "seudolinfoma" por sus manifestaciones clínicas.

Además de los trastornos hematológicos, la fenitoína produce con frecuencia trastornos del sistema nervioso central consistentes en mareos, excitación, insomnio, ataxia, temblores, nistagmus, disartria, visión borrosa y cefalea, así como en ocasiones cuadros alucinatorios.

Debemos mencionar también sus efectos adversos sobre la mucosa gingival, en la cual produce hiperplasia, que quizás es el fenómeno más conocido y que con mayor frecuencia se hace evidente. En piel, pueden presentarse fenómenos alérgicos.

El hígado también es lesionado: se presenta ictericia y cuadro de hepatitis, fenómeno éste atribuible también a hipersensibilidad.

Sobre el sistema pulmonar, el uso de esta droga puede ocasionar fibrosis evidenciable por estudio radiológico.

La mefenitoína posee un poder tóxico mayor que el de la difenilhidantoína, lo cual ha llevado a la supresión de su uso.

Trimetadiona

Las alteraciones hemáticas son de gran severidad y están caracterizadas por agranulocitosis, púrpura trombocitopénica y anemia aplástica. Sobre los otros sistemas y órganos mencionaremos: somnolencia, visión con halo luminoso y visión borrosa (hemeralopia).

Los síntomas digestivos: especialmente consistentes en náuseas y vómitos. En piel pueden presentarse erupciones morbiliformes, eritema multiforme y aun dermatitis exfoliativa generalizada. Sobre hígado y riñón sus efectos son compatibles con hepatitis y nefritis, de origen tóxico.

Fenotiazinas

En la época actual, en la cual el uso inmoderado de psicosedantes y antieméticos es norma diaria en casi todos los hogares, es bueno llamar la atención sobre las posibles alteraciones hematológicas que este tipo de drogas puede ocasionar y que aunque no son los fenómenos más frecuentes entre las reacciones indeseadas de las fenotiazinas, sí son las más graves: se observan fenómenos hematológicos consistentes en leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplástica, especialmente con la clorpromazina, promazina y flufenazina.

En general y para completar el cuadro de intoxicación con estas sustancias, debemos mencionar el estado depresivo del sistema nervioso central y su cuadro de pseudoparkinson que es tal vez el más evidente. Además de la hipotensión arterial, alteraciones endocrinas y dermatológicas, así como la ictericia que puede aparecer después de la administración de estas sustancias.

Sales de oro

Generalmente la intoxicación es debida en la actualidad a procesos de contaminación industrial, más que a la intoxicación medicamentosa como se registraba en tiempos pasados.

Las sales de oro pueden producir lesión de médula ósea con aparición de aplasia, granulocitopenia, trombocitopenia y púrpura; en el tracto digestivo puede registrarse desde sabor metálico, hasta náuseas, vómito y diarrea. Las manifestaciones en piel son generalmente exantemas y dermatitis de tipo exfoliativo. Sobre el riñón y el hígado ejerce su acción tóxica y produce nefritis y hepatitis con todo el cuadro clínico de estas entidades. Para su tratamiento puede utilizarse BAL intramuscular e hiposulfito de sodio a las dosis usuales.

Arsenicales

Estos compuestos son capaces de producir reacciones adversas que a veces llegan a ser mortales. Pueden ser

inmediatas o tardías; las inmediatas generalmente se manifiestan por crisis nitrioides o reacción angioneurótica presentada minutos después de la administración, cuyos signos y síntomas podemos resumir en enrojecimiento facial y de conjuntivas, tos, náuseas, sensación de opresión precordial, hipotensión arterial y edema angioneurótico.

Las manifestaciones tardías con cuadro de lesión de médula ósea, con manifestaciones de agranulocitosis, púrpura trombocitopénica, hemorragias en piel y mucosas y anemia aplásica, generalmente con consecuencias fatales. Dentro de estas manifestaciones tardías se incluyen también encefalopatía con vómito y a veces estado convulsivo, con colapso y muerte. En piel puede observarse dermatitis de tipo urticariforme o dermatitis más severa como la exfoliativa. Puede presentarse atrofia de nervio óptico, especialmente descrita con el uso de triparsamida. Se lesionan también hígado y riñones, y dan lugar a la aparición de hepatitis y nefritis.

El tratamiento puede hacerse con BAL, con los esquemas ya descritos (véase capítulo correspondiente a Arsénico).

Quinacrina

Este colorante derivado de la acridina fue utilizado como antipalúdico y hoy como tenífugo y anti-giardístico, tiene efectos hemáticos consistentes en agranulocitosis y anemia aplásica. La piel puede presentar coloración amarilla, dermatitis eczematosa, exfoliativa o liquenoide. Actúa sobre el sistema nervioso central con producción de psicosis, convulsiones o trastornos visuales del tipo de escotomas.

Benceno

Sólo se precisa de 2 a 10 ml para que se produzca desde intoxicación aguda hasta casos fatales. Su vía de ingreso al organismo puede ser oral, cutánea o pulmonar; en este caso por inhalación de concentraciones mayores de 25 ppm.

En el 40% de las intoxicaciones se encuentran eritrocitos con tamaño mayor de 90 micrones cúbicos, con aumento de la hemoglobina por encima de las concentraciones normales, lo cual explica el hallazgo de anemias macrocíticas e hipercrómicas. Los eritrocitos pueden tener formas anormales, con manifestaciones de poiquilocitos. Los leucocitos neutrófilos pueden llegar a desaparecer en el estadio de la intoxicación.

Las plaquetas disminuyen dando lugar a la aparición de petequias y hemorragias que pueden encontrarse en vísceras como cerebro, hígado y riñones, además de las manifestaciones en la piel y mucosas. En resumen, se pueden presentar con frecuencia hipoplasia medular, pero ocasionalmente, como lo mencionan algunos autores

(Calabrese-Astolfi), puede haber un cuadro hemático con aumento de elementos blancos.

Fuera de los problemas hematológicos, completamos el cuadro enunciando los otros síntomas generales de la intoxicación por benceno, tales como: vértigos, incoordinación muscular, dificultad en la visión, temblores, delirios, convulsiones y taquicardia por acción directa sobre la fibra miocárdica.

El uso cotidiano de estas sustancias por parte especialmente de personas dedicadas al laboratorio, disminuye y hasta borra totalmente el temor a los riesgos que ello implica, anulando así todos los mecanismos de seguridad y colocando a las personas en peligro de sufrir su acción tóxica.

La gama de sustancias que utilizan este tipo de solventes se multiplica en la era actual y así los vemos formando parte de brilladores para piso, de barnices, de solventes para plásticos, de cosméticos, etc. Hacemos énfasis en el uso cotidiano de xilol y del benzol por profesionales médicos y paramédicos. Debe tenerse en cuenta que en pacientes intoxicados con estas sustancias no deben usarse epinefrina, efedrina o similares, pues puede ocasionarse la muerte por fibrilación ventricular (véase capítulo correspondiente a Hidrocarburos).

Antimetabolitos

Con respecto a las manifestaciones hemáticas mencionaremos la producción de leucopenia, granulocitopenia, linfopenia, aparición de megaloblastos en médula ósea (en caso de antifólicos), trombocitopenia, hemorragias de piel y mucosas, fenómenos que pueden ser mortales y que limitan la aplicación farmacológica de estas sustancias.

Enunciemos los otros efectos: manifestaciones digestivas, náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, etc.; en tracto digestivo presencia de ulceraciones y perforación. Se informa también la posibilidad de lesiones hepáticas.

En piel, además de las hemorragias, puede ocasionar la caída del cabello, produciéndose alopecia.

En período de embarazo, son capaces de producir la muerte fetal y el aborto, o bien la aparición de malformaciones congénitas como hidrocefalia, labio leporino, etc.

Derivados clorados

Existen algunos informes de anemia aplásica por el uso de hidrocarburos clorados, pero el cuadro primordial y frecuente de la intoxicación es su acción sobre el sistema nervioso central, el hígado y su depósito en grasas, en donde permanecen inalterables (ver capítulo correspondiente).

Debemos llamar la atención sobre el uso universal de este tipo de insecticidas, con respecto al real número de lesiones medulares ocasionadas por ellos, en forma comprobada.

Helecho marranero

Pteridium quilinum, *Pteridium Caudatum* y otras spp.

La intoxicación por estos helechos causa en los rumiantes la reducción de la actividad de la médula ósea, por acción de un agente específico no identificado. La serie mieloide se encuentra comprometida con manifestaciones de trombocitopenia y granulocitopenia en la fase inicial y depresión de la serie roja sólo en las fases finales. Se ha sugerido que las hemorragias gastrointestinales son el resultado de la trombocitopenia y que en esos puntos hemorrágicos la ulceración es fácil.

Los síntomas clínicos aparecen sólo después de ocho semanas de ingerido diariamente.

Aparte de lo anterior, la intoxicación clásica por helechos está producida por la tiaminasa o toxopirimidina; intoxicación acumulativa que provoca un síndrome de deficiencia de tiamina, no revierte el cuadro (ver capítulo correspondiente).

Síndrome de toxihemoglobina

La alteración de la hemoglobina en su función de transporte normal del oxígeno, puede ser considerada por su conversión a:

- Carboxihemoglobina
- Metahemoglobina
- Sulfahemoglobina
- Cianohemoglobina

Carboxihemoglobina: monóxido de carbono (ver capítulo correspondiente).

Metahemoglobinizantes

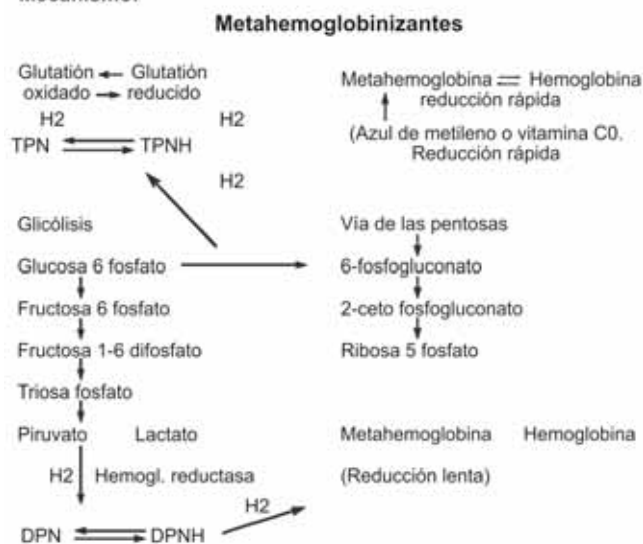
Podemos mencionar los nitritos, los cloratos y los hidrocarburos aminados, así como las fenacetinas, la acetanilida, las sulfas y el bismuto, como causantes del paso de hemoglobina ferrosa a férrica o metahemoglobina: Fe^{++} a Fe^{+++} .

Derivados animados y nitrados de benceno

Este grupo conocido como anilinas, tiene especial importancia en esta era industrial. Destacamos la nitrobencina o esencia de nirvana o falsa esencia de almendras; la acetanilida y la fenacetina.

El cuadro general lo podemos describir como de acción sobre el sistema nervioso central, con ligera euforia, vómito, vértigos, cefalea, convulsiones y coma, coloración de la piel de aspecto apizarrado, extremidades y uñas cianóticas, hemoglobinuria, subictericia, anemia a veces con deformidad de la morfología de las hematíes; la deficiente oxigenación conlleva fenómenos de anoxia con palpitaciones y dolor precordial, midriasis parálitica y muerte, precedida de hipotensión, oliguria, uremia y anuria.

Mecanismo:



Sales de bismuto

Su administración oral o rectal puede ocasionar su conversión a nitritos y éstos desencadenan el fenómeno de metahemoglobinización. Son algunos síntomas diferentes a los hemáticos, los siguientes: cefalea, gastroenteritis, lesión renal y hepática, con aparición de ictericia o anuria, ribete gingival (similar al del plomo) y en ocasiones dermatitis. Tratamiento: BAL intramuscular 3-5 mg/kg por dosis, cada cuatro horas (ver esquemas en antidotos).

Derivados del paraminofenol

En su metabolismo, la acetanilida y la fenacetina se convierten en acetaminofén. Esta sustancia es capaz de producir la metahemoglobinemia, con los síntomas generales que hemos citado para este tipo de intoxicación.

Cloratos

Aguas contaminadas pueden ser la causa de intoxicación por estas sustancias, con producción de metahemoglobinemia, además de los síntomas debidos a su acción corrosiva sobre mucosas; náuseas, vómito, diarrea, daño renal y hepático, cianosis, colapso, etc. Tratamiento: no dar azul de metileno. Hacer diálisis o exanguinotransfusión.

En la ingestión crónica existe pérdida del apetito y del peso corporal, con un progresivo daño del estado general que puede confundirse con entidades crónicas de otra etiología.

Sulfahemoglobinizantes

Sulfas

Ya las mencionaremos como productoras de anemia, pero es importante recordar acá su acción metahemoglobinizante.

Cianohemoglobinizantes

Cianuro

Aunque realmente no es productor de la clásica metahe-moglobinemia, mencionamos acá el cianuro como una sustancia capaz de impedir la oxigenación por acción histotóxica sobre las enzimas, directamente. Completamos el cuadro con otros síntomas y signos detectables en el paciente: olor a almendras, irritación de mucosas, taquicardia, convulsiones, colapso y paro respiratorio. El tratamiento es el descrito en el capítulo correspondiente.

PLANTAS CIANOGENÉTICAS

Mencionaremos algunas de ellas: laurel, cerezo, semilla de lino, porotos de Java o Birmania, ceiba de agua (conocida entre nosotros como “almendro”).

El ácido cianhídrico no se encuentra en los vegetales como tal, sino en combinaciones formando heterósidos (glicósidos), muy específicos para cada vegetal, generalmente acompañadas del fermento capaz de liberar el ácido cianhídrico (hidrolizar el glicósido).

Frutos y plantas que contienen glicósidos cianogenéticos.

Género: *Prunus*. Contiene: prunasa (el fermento) y prunicina (el glicósido).

Prunus armeniaca (albaricoque), (almendra de la semilla).

Prunus pérsica (durazno), (almendra de la semilla).

Prunus doméstica (ciruelo europeo), (almendra de la semilla).

Prunus amygdalus (almendrero), (almendra de la semilla).

Género: *Amygdalus*. Contiene: amygdalasa (fermento y amygdalina (glicósido).

Amygdalus communis (almendrero), (almendra de la semilla).

Género: *Linum*. Contiene: linasa (fermento) y linamarina (glicósido).

Linum ulitarrissimum (lino) en la semilla. Torta, después de obtener el aceite.

Género: *Hydrangea*. Contiene: hydranginasa (fermento) e hydrangina (glicósido).

Hydrangea arborescens.

Hydrangea hortensia (planta de jardín: “hortensia”).

Las plantas que citamos a continuación poseen principios cianogenéticos y se les reconoce como tóxicas para el ganado en Colombia (ver capítulo correspondiente).

Sorghum vulgare (hierba del Sudán) tóxica en varias épocas del año (verano).

Sorghum halepense (hierba de Johnson), tóxica en varias épocas, depende del abono; mayor al abonar con nitratos.

Lothus arabicus (melioto), forraje desde época de Virgilio.

Lothus australianus, glicósido que por acción de la lotoaurtralasa libera HCN.

Mascagnia concinna (cansaviejo o mindaca), maleza de tierras cálidas como la zona del Magdalena colombiano.

Tanncecium exitosum (mataganado), se cree que su acción se debe más a nitritos y nitratos (acción similar a la del HCN).

Tetrapteris discolor (bejuco blanco del Carare colombiano), similar al anterior.

Manhitot. Varias especies de yuca: la comestible, la yuca brava, etc., poseen en la corteza de la raíz y en algunas especies (brava, amarga) glicósidos cianogenéticos, que desaparecen por el calor de la cocción.

SUSTANCIAS ANTICOAGULANTES

Su acción depende de la presión de los factores de la coagulación, por lo que en realidad se clasifican como anticoagulantes indirectos.

En el laboratorio se encontrará un alargamiento del tiempo de protrombina, del tiempo de coagulación o del de sangría.

La clínica general es de fácil deducción y estará compuesta por hemorragias, epistaxis, gingivorragias, hemorragias gastrointestinales, hematuria, hemoptisis, hemopericardio, hemorragias del sistema nervioso central, con todo su cortejo de síntomas; las adrenales pueden sufrir hemorragias y el paciente presentar el cuadro de insuficiencia suprarrenal. Las lesiones de piel denuncian frecuentemente el cuadro: equimosis, petequias y francas lesiones hemorrágicas (ver capítulo Anticoagulantes).

Fósforo blanco

Aunque su acción principal es la destrucción del hígado por una hepatitis fulminante, la insuficiencia de este órgano conlleva a una baja de la producción de la protrombina, con el consecuente cuadro hemorrágico (véase capítulo correspondiente).

Esta misma acción hepatotóxica, con similares manifestaciones, es apreciable con otra serie de sustancias entre las cuales podemos mencionar el acetaminofén a altas dosis.

Salicilatos

Básicamente su cuadro está caracterizado por un desequilibrio ácido-básico que lleva al paciente finalmente a una acidosis metabólica y a la muerte. Las dosis altas de salicilatos disminuyen el nivel de protrombina, por

su interferencia en la utilización de vitamina K, lo cual da lugar a la presencia de hemorragias de diversa localización. Además de esto se agrega el efecto antiagregante plaquetario (ver capítulo correspondiente).

ANIMALES Y PLANTAS VENENOSOS

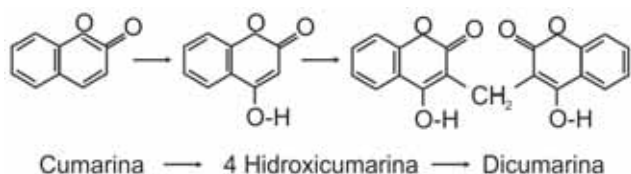
Algunas especies de serpientes son productoras de venenos de acción hemorrágica, como las del género *Bothrops*, por ejemplo: mientras que en otras predomina el efecto hemolítico: cascabel suramericana (ver capítulo Accidente ofídico).

Abejas y avispas: por hemólisis directa.

Tréboles: *melilotus alba* y otros tréboles (carretones), tréboles forrajeros.

Trifolium arvense: contiene cumarina o bien la desarrolla durante el proceso de henificación (olor a heno). Puede encontrarse en plantas verdes o secas y como tal no es tóxica; pero al henificar con entrada de aire (defecto), la mal henificación puede inducir a la oxidación de la cumarina y producir la siguiente reacción:

La dicumarina producida es similar a la warfarina, por lo tanto disminuye la formación de protrombina y factor VII o proconvertina (Sciences 164: 181. 1969). Establecen competencia con la vitamina K en alguna etapa enzimática.



La acción se logra en concentraciones de 0,0026%, lo cual facilita el uso de la droga sintética, como rodenticida.

SUSTANCIAS QUE PRODUCEN CAMBIOS EN EL CUADRO HEMÁTICO

Plomo

Clásicamente se ha descrito la anemia producida por este elemento y su punteado basófilo. La anemia se debe a interferencia por competición del plomo con el hierro en el metabolismo medular, dando lugar a la aparición de formas jóvenes en sangre periférica, anemia hipocrómica y microcítica, punteado basófilo que en cantidades mayores de 10% tiene significado, sin que sea como se preconizaba anteriormente, patognomónico de la intoxicación plúmbica. Estos glóbulos vistos a la luz ultravioleta, tienen fluorescencia característica (base del análisis de protoporfirina zinc-ZPP) (véase capítulo correspondiente).

Hongos

La *Amanita phalloides* en sus variedades virosa y verna, pueden producir cambios hemáticos consistentes en bilirrubina conjugada entre 0,5 y 3 mg%, elevación de las transaminasas por lesión hepática, hiperglicemia, seguida de hipoglicemia y déficit de protrombina; en casos muy severos puede aparecer déficit de plaquetas y de fibrina.

Fosforados orgánicos

La intoxicación por fosforados orgánicos puede dar en el laboratorio cambios apreciables: en los primeros momentos de instalación del cuadro tóxico se puede encontrar hiperglicemia y leucocitosis. Una vez establecido el cuadro, es clásica la baja de los niveles de actividad de colinesterasas eritrocíticas y plasmáticas (ver capítulo correspondiente).

BIBLIOGRAFÍA

- ARENA, J.M. Poisoning Charles C. Thomas. Ed. Springfield, Illinois, 2ª ed. 1970.
- LITTER, M. Farmacología. Ed. Ateneo. Buenos Aires. 3ª ed. 1966.
- GOTH, A. Medical Pharmacology. The C.V. Mosby Co. Saint Louis 5ª ed. 1970.
- GOODMAN, L.; GILMAN, A. The pharmacological basis of therapeutics. MacMillan. New York, 4ª ed. 1974.
- KILMER, O.R. Plaguicidas. Toxicología. Sintomatología y terapia. Ed. Oikos-Tau. S.A. 1968.
- CALABRESE, A., ASTOLFI, E. Toxicología. Ed. Kapelus. Buenos Aires, 2ª ed. 1972.
- DREISBACH, R. Manual de envenenamientos. 10ª ed. *Manual Moderno*. México, 1980.
- DREICHMANN, W. and GERARDE, H. Toxicology of Drugs and Chemicals. Academic Press. New York. 1969.
- PEQUERIAU, J., et al. L'intoxication slycée. Ed. Masson. 1970.
- MENU, J.; FAURE, J. L'intoxication par les champignons. Ed. Masson. 1967.
- LERY, N.; LERY, L. Accidents Therapeutiques Medicamenteux. 1970.
- PLUNKETT, E.R. Manual de Toxicología Industrial. Urmo. Bilbao, 1968.
- PLANELLES, J.; JARRITONOVA, A. Efectos nocivos consecutivos al empleo de antibióticos en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Ed. Progreso. Moscú, 1966.
- EVREUS, J., et al. Presis de Toxicologie Clinique. Ed. Masson. 1968.
- GAULTIER, M.; GARNIER, J. Les intoxications Algues, Supplément Trimestriel de la Revue "Les Monographies". París, oct. 1963.
- FAIVRE, M. et al. Les Methemoglobinemies Toxicques. Ed. Masson, 1970.
- RESTREPO, A. Hematología Clínica. Ed. Gráficas Vallejo. 2ª ed. Medellín-Colombia, 1974.
- JARAMILLO, L. Comunicación personal. Profesor del Depto. de Farmacognosia y Fitoquímica. Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia, 1974.
- CASARETT and DOULL'S. Toxicology. 3ª ed. MacMillan. New York, 1986.

Cianuro

Darío Córdoba Palacio
José Ignacio Ramos Jaramillo

Acido cianhídrico, llamado también ácido prúsico (HCN), cianuro de hidrógeno, ácido hidrociánico. Sus sales más conocidas son las de sodio y potasio.

El ácido cianhídrico es un líquido volátil, incoloro con olor característico a almendras amargas.

USOS

Las causas de intoxicación con los cianuros son muy variadas debido al extendido uso que se les ha dado. Se han utilizado como elemento en ajusticiamiento (cámara de gas), en la industria se utiliza en metalurgia, joyería, cianuración a nivel industrial de metales, etc. En el área médica y en el área biológica se usa con frecuencia, lo cual facilita la disponibilidad de este elemento y la ocurrencia no sólo de accidentes sino también de suicidios. Es preciso, por su magnitud, mencionar aquí lo ocurrido en Guayana, en donde la locura colectiva y la insinuación psicológica de un líder, llevó a “comulgar” con cianuro a cerca de 900 personas.

Se emplea en la síntesis de acrílicos, de caucho sintético, de plásticos, en artes fotográficas. Durante la combustión de plásticos y tapices de elementos similares se libera cianuro, hecho importante en los accidentes de aviación en los cuales muchas muertes pueden atribuirse a la acción del cianuro directamente. Se puede producir cianuro en la combustión de poliuretano, nylon, asfalto y caucho sintético.

En Medicina, a finales del siglo XIX el científico Koch afirmaba que el cianuro de oro era capaz de inhibir el crecimiento del bacilo tuberculoso, en experimentos in vitro. Koch (1890). A fines del siglo XIX Koch 123-124 afirmó que el cianuro de oro inhibía el crecimiento de los bacilos tuberculosos in vitro. A continuación se prepararon y estudiaron varias sales inorgánicas de oro, teniendo en cuenta su eficacia en la inhibición del crecimiento bacteriano. Su propiedad de amalgamar hace que se utilice con gran frecuencia en minería. Se une a Fe, Ag,

Au, Ni, Zn, Cd, Hg, etc., siendo de especial utilidad en odontología en la preparación de malgamas y en minería en la captación del oro.

En vegetales se encuentra formando compuestos cianogenéticos en gran variedad de plantas, las cuales pueden causar intoxicaciones mortales, especialmente en niños, tal como lo hemos experimentado en nuestros servicios de atención médica. Vegetales como las almendras, el ceibo de agua (llamado incorrectamente “almendro”) las cerezas, el durazno, la ciruela, el laurel, el lino, la yuca, el casabe, y plantas ornamentales como la hortensia, contienen glucógenos cianogenéticos (amigdalina), que les confieren el olor característico y que son causa de intoxicación cianhídrica como ya lo dijimos, especialmente en niños, quienes son fácilmente atraídos por la curiosidad y en animales herbívoros, los cuales al consumir plantas como el “mataganado, cansaviejo o bejuco blanco”, sufren la intoxicación cianogenética.

Es necesario aclarar que la yuca, elemento de consumo frecuente, pierde su toxicidad al ser sometida a cocción.

Compuestos como el cianuro de mercurio, cianuro de plata y sales como el cianuro de potasio o de sodio *son los más tóxicos*; en cambio los compuestos como sulfo-cianuros, cianatos, cianamidas y ferrocianuros, son menos peligrosos en general.

La cianamida cálcica que posee una dosis tóxica bastante alta, ha sido utilizada por el efecto “antabús” que aparece en los sujetos que ingieren alcohol.

Fórmula	Producto	Forma
HCN	Acido cianhídrico	Líquido
KCN	Cianuro de potasio	Sólido
HN=C=NH	Cianamida	Sólido
CN2=CHCN	Acronitrilo	Líquido
N=C-C=N	Cianógeno	Gas
Fe(CN)6+3	Ferricianuro	Sólido

DOSIS LETAL

La dosis letal está entre 150 y 200 miligramos, dosis total para un adulto. La inhalación de 0,3 mg/litro, produce la muerte.

Dosis letal DL_{50} de cianuro en varias especies de animales

Ácido cianhídrico HCN - GAS

Ratón 117 ppm

Solución de cianuro de potasio solución

Ratón 6,7 a 7,9 mg/k

Perros 2,4 mg/k

Solución de cianuro de sodio solución

Ratón 6,7 a 7,9 mg/k

Límites de exposición

ACGIH VUL: 25 ppm TEP

OSHA LPE: 50 ppm TEP

NIOXH LRE: 35 ppm TEP

MONITOREO BIOLÓGICO

El control de la contaminación en aquellas personas que laboran con cianuro puede hacerse midiendo las cifras de tiocianatos en plasma o en orina:

Tiocianatos en plasma <0,6 mg/100 ml.

Tiocianatos en orina <2,5 mg/gramo de creatinina.

Es llamativo el dato suministrado por los trabajos de Owasoyo e Iramain quienes administrando cianuro de sodio experimentalmente en animales, encontraron aumento de la actividad de la acetilcolinesterasa en corteza cerebral, hipocampo y mecencéfalo.

Accidentes mundiales

- 1978. Guayana, 914 seguidores de El Templo del Pueblo se suicidan con cianuro a instancias de su líder, el pastor protestante James Jones, al cual nos referimos anteriormente.
- 1992. Colorado (EE. UU). En diciembre un derrame de cianuro al río Alamosa contaminó más de 30 kilómetros de su cauce.
- 1992. Carolina del Sur (EEUU), más de 11.000 peces muertos en 80 Km. por derrame de cianuro.
- 1994. Sudáfrica, 10 mineros murieron al ser cubiertos por un mezcla de barro cianurado.
- 1995. Guyana, mas de 3.2 millones de litros de solución de cianuro se volcaron a Río Essequibo. La OPS

demonstró que murió la vida acuática a lo largo de 4 Km. Como nota adicional podemos decir que la mina de oro de Omai descarga dos millones y medio de metros cúbicos de lodos con cianuro en el río Essequibo.

- 1998. Dakota del sur (EEUU), se derramaron 7 toneladas de solución de cianuro, contaminando aguas.
- 2000. Baja Mare en enero del 2000, que afectó a Hungría, Rumania y Yugoslavia, con proporciones increíbles cuando contaminó el agua potable de 2,5 millones de habitantes.

FISIOPATOLOGÍA

Una de las características que nos permiten entender la alta toxicidad del cianuro, es el hecho de que los complejos (cianuros + metales) son solubles en agua y de esta forma se pueden «movilizar» metales tóxicos para los seres vivos (Cd, Cr, Pb, Hg, As).

El cianuro tiene gran afinidad con el hierro férrico (Fe^{+++}); mediante este mecanismo intoxica la citocromo a_3 originando así un bloqueo de oxigenación de los tejidos, es decir, que produce una anoxia-anóxica por intoxicación histotóxica.

La razón de este fenómeno tóxico es el hecho de que en la molécula de la citocromo existe un átomo de Fe al cual se une el cianuro y la enzima se torna inefectiva, deja de suministrar oxígeno, en otras palabras “dejan de respirar” tanto los tejidos como las células, lo cual conlleva a su muertes.

En el SNC la sustancia gris, el hipocampo, el cuerpo estriado y la sustancia negra, son comúnmente afectados; esta distribución de los efectos del cianuro está asociada con la anoxia histotóxica. El cianuro también puede lesionar la sustancia blanca, particularmente el cuerpo calloso. El cianuro inhibe la citocromo a_3 , pero también causa hipotensión por los efectos sobre el corazón.

Shubert y Bril informan que la máxima inhibición de la citocromooxidasa se efectúa entre los 5 y 10 minutos después de la administración de cianuro de potasio.

El ión cianuro estimula directamente los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo y de los cuerpos aórticos, produciendo hipernea. Las alteraciones cardíacas son evidenciables después, puesto que el corazón persiste más tiempo en sus funciones que el sistema respiratorio.

La muerte se produce por disminución de la respiración de origen central, la cual puede ocurrir en segundos o minutos de acuerdo con la concentración de cianuro en el intoxicado.

La muerte por ingestión de sales de cianuro es más lenta, debido a la baja absorción de éstas y por la acción irritante de las sales, que provocan vómito, con lo cual se elimina parte del cianuro; pero cuando se absorbe, los signos aparecen en pocos minutos.

Dentro de la casuística que nos ha tocado atender, hemos recibido 27 pacientes que han sido inyectados en acciones delincuenciales con compuestos de cianuro

administrados vía muscular en una acción que denominamos sicarial o de sicariato, nacida infortunadamente como venganza de capos del momento. Hemos logrado recuperar seis de estos casos que requieren atención extremadamente rápida y adecuada.

Nos llama la atención un caso de inyección en región lumbar, la cual después de mejorar de su estado crítico eructó fuerte olor a "almendras amargas" típico del cianuro, pero cuya aplicación, repetimos, fue en músculos dorsales y no en sistema pulmonar.

EFFECTOS RESIDUALES

En intoxicaciones experimentales agudas o repetidas autores como Hurst y Lessell han encontrado lesiones de desmielinización y lesiones necróticas localizadas en cuerpo calloso (70%), en nervio óptico (20%) al experimentar en ratas administrándoles 3 mol de cianuro y Lessell describe la lesión en nervio óptico como bilateral, focal y retrobulbar; hacen énfasis que en todos los animales encontrados con neuropatía óptica, se encuentra igualmente marcada lesión de cuerpo calloso. En estudios posteriores Lessell y Kuwara describen la lesión en nervio óptico antes de las 48 horas de la inyección de cianuro y llaman la atención sobre la lesión retrobulbar del nervio.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Podemos enunciarlos diciendo que se inician con irritación de mucosas, taquicardia, arritmia, convulsiones, pérdida del conocimiento y midriasis. Es posible que el paciente manifieste sensación de angustia y disnea. Se establece el colapso cardiorrespiratorio y sobreviene la muerte.

El paciente puede presentar olor característico a "almendras amargas" y la piel cianótica-rosada, signos que pueden ser de gran valor para el diagnóstico presuntivo de la intoxicación.

La mortalidad es muy alta, pero en caso de recuperación se pueden presentar signos neurológicos debidos a la anoxia sufrida por el sistema nervioso central; estos fenómenos son de características extrapiramidales.

Nos parece importante llamar la atención en los casos de intoxicación por compuestos de cianuro, especialmente accidentales o suicidas (no en los accidentales con vegetales cianogenéticos), sobre la profesión u oficio del intoxicado o su proximidad a profesionales de la salud, área biológica o química, como también a la profesión de joyeros, metalúrgicos, etc.; esto lo afirmamos porque en nuestros casos la incidencia de la intoxicación suicida o accidental, presenta frecuentemente relación con estos oficios o profesiones, por la facilidad de que se dispone de cianuro en el desempeño de sus labores.

Síntomas de acuerdo con el estado de gravedad del paciente

Intoxicación leve

Olor a almendras amargas en el aliento	sensación de quemadura en mucosas
Sensación de opresión en garganta	salivación
Náuseas	vómitos
Ansiedad	confusión
Vértigo	ataxia
Rigidez en maxilar inferior	mareo
Cefalea	

Intoxicación moderada

Hipernea	disnea
Respiración irregular (rápida y lenta)	inspiraciones cortas y expiraciones largas
taquicardia	
taquipnea	

Intoxicación grave

Pérdida de conciencia	saturación de oxígeno en sangre venosa
Acidosis láctica frecuente	expiración pulmonar prolongada
Estimulación respiratoria Transitoria	coma
Arritmias cardíacas	convulsiones
Hipotensión arterial	opistótonos
Micción involuntaria	defecación involuntaria
Parálisis	sudoración
Protusión ocular	pupilas dilatadas no reactivas
Cianosis rojiza en labios	bradicardia
Falla respiratoria	muerte en menos de 10 minutos

En nuestra casuística registramos la atención de **27 pacientes intoxicados parenteralmente** con cianuro de sodio, de los cuales hemos logrado recuperación total en 14 casos, pero sobre todo queremos exponer lo siguiente: siendo una administración parenteral (generalmente intramuscular) hemos logrado percibir en el aliento del intoxicado el clásico olor a "almendras amargas" dejándonos la inquietud que aún en administración parenteral pueda apreciarse este signo: no obstante que la administración de la sustancia es en forma delincuencia, por lo tanto desconocida. Este dato al percibirse es, sin duda, de gran valor en el concepto clínico del agente agresor.

Relación de grado de intoxicación con la concentración de cianuro en sangre según Ryan JG.

mg/dL	(mol/l)	estado
0-30	0-11	normal
0,005-0,5	5-50	fumadores
0,5-1	50-100	hiperventilación-taquicardia
1-3	100-30	lesión del estado mental puede ser fatal
>3	300	mortal sin el tratamiento

TRATAMIENTO

Destacamos que si en la totalidad de los tratamientos esbozados por nosotros siempre iniciamos el tratamiento con la indicación de la **descontaminación del paciente**, en el caso de la intoxicación severa por cianuro, damos prelación al tratamiento específico frente a la extracción del tóxico existente en el organismo, ello se debe a la rapidez con la cual el cianuro produce el paro respiratorio y cardíaco, al cual hay necesidad de atender en forma inmediata y prioritaria. La descontaminación en caso de ingesta debe hacerse con solución de permanganato de potasio al 0,02% o de tiosulfato de sodio al 5% o mediante la administración de 300 ml de la solución de tiosulfato al 25%.

El tratamiento consta indispensablemente de dos fases, que deben ser ejecutadas en su orden:

1. Producción de metahemoglobinemia
2. Producción de tiocianatos

La primera fase se puede obtener mediante:

- a. Inhalación de nitrito de amilo.
- b. Aplicación de nitrito de sodio, endovenoso.
- c. Aplicación de azul de metileno.

De no poseer el nitrito de amilo, se puede proceder con el nitrito de sodio o bien con el azul de metileno.

La segunda fase se obtiene con la administración de hiposulfito de sodio endovenoso.

El primer paso se efectúa mediante la inhalación de dos ampollitas de nitrito de amilo, repitiendo cada cinco minutos y suspendiendo si la presión sistólica desciende a 80 mmHg. O bien, administrando intravenosamente el nitrito de sodio al 3% en cantidad de 10 ml y repitiendo hasta la baja de la presión sistólica, como ya se indicó. Puede usarse también en reemplazo el azul de metileno a dosis de 0,1 mg/kg a concentraciones de 1%.

Como lo hemos enunciado, con la primera parte se busca que la hemoglobina ferrosa (HbFe^{++}) se convierta en hemoglobina férrica (HbFe^{+++}); el hierro férrico así obtenido compite con la citocromo por la captación del cianuro circulante y además puede captar el ligado a citocromo. Pero se hace indispensable la aplicación del hiposulfito de sodio porque con la primera parte del tratamiento sólo hemos obtenido la formación de ciano-

metahemoglobina (CNHbFe), que es un compuesto inestable, que puede disociarse; por lo tanto se hace necesario suministrar compuestos sulfurados (hiposulfito de sodio: NaSO_3) para que se formen sulfocianuros o tiocianatos, que son estables y que se eliminarán como tales, por orina.

En este proceso intervienen las rodanasas, enzimas existentes en el organismo.

Las reacciones químicas podemos representarlas así:



El Fe^{+++} de la HbFe^{+++} capta el cianuro formando HbFeCN



Este tratamiento fue instituido por la escuela argentina en 1933 y aún conserva su actualidad.

Debe complementarse con:

– Descontaminación exhaustiva del paciente que ha ingerido el tóxico.

– Aunque el problema no es la falta de oxígeno sino la imposibilidad de entregarlo a los tejidos, en general se recomienda administrar oxígeno, algunos autores llegan a recomendar la aplicación de oxígeno al 100% con el fin de mantener la presión de oxígeno constante.

– Se ha empleado como sustitutos de las drogas descritas, el EDTA_2Co (dicobáltico) a dosis de 60 ml intravenoso.

AMIGDALINA

La amigdalina es un glucósido cianogenético encontrado en semillas, es químicamente una combinación de glucosa, benzaldehído y cianuro, el cual es liberado por la b-glucosidasa; esta enzima no ha sido encontrada en tejidos de mamíferos, pero la microflora intestinal humana parece poseer enzimas similares capaces de efectuar la liberación del cianuro, causando la intoxicación humana.

La amigdalina es el mayor ingrediente frecuente en algunas drogas anticancerígenas como el laetrile, por lo tanto, puede ser responsable de intoxicación en humanos. Por esto la amigdalina puede ser 40 veces más tóxica por vía oral que por vía intravenosa.

BIBLIOGRAFÍA

- RAMPLGER, J.; PAKENTIER, F. Le Masspain étude analytique preventive. *European J. of Toxicology*. 8 (2) 69-73, 1975.
- GROFF, W.A., et al. A Completely automated fluorometric blood cyanide method: A specific assay incorporating dialysis and distillation. *Clinical Toxicology*. 11 (2) 159-171, 1977.
- BALLANTYNE, B. In Vitro Production of Cyanide in Normal Human Blood and the influence of Thiocyanate and Storage Temperature. *Clinical Toxicology*. 11 (2) 173-193, 1977.
- STEWART, R. Cyanide poisoning. *Clinical Toxicology*. 7 (5) 561-568, 1974.
- FRANCONE, M.P. *Toxicología*. Ed. Panamericana. Buenos Aires, 1963.
- QUER-BROSSA. *Toxicología Industrial*. Ed. Salvat. Barcelona, 1983.
- ASTOLFI, E., et al. *Toxicología de Pregrado*. Ed. López. Buenos Aires, 1982.
- REPETTO, M. *Toxicología Fundamental*. 2ª ed. Ed. Científico Médico. Barcelona, 1988.
- CALABRESE, I.; ASTOLFI, E. *Toxicología*. Ed. Kapelusz. Buenos Aires, 1972.
- CASARETT and DOULL'S. *Toxicology*. 3ª ed. Ed. MacMillan. New York, 1986.
- GOODMAN and GILMAN. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 6ª ed. Ed. Panamericana. Buenos Aires, 1982.
- GOOT, A. *Farmacología Médica*. 11ª ed. Ed. Doyma. Barcelona, 1984.
- GUIDE DE TRAITEMENT DES INTOXICATIONS. Centre de Toxicologie du Québec. Canadá, 1978.
- MARTINDALE. *Extra Pharmacopoeia*. 27ª ed. London. P. 745, 1977.
- SALKOWSKI, A. and PENNEY, D. Cyanide Poisoning in animals and humans: A review veterinary and human toxicology. Vol. 36 (5). Oct. 1994.
- OWASOSO, J.O.; IRAMAIN, C.A. Acetylcholinesterase activity in rat brain: Effect of acute cyanide intoxication. *Toxicol. Letts* 6:1, 1980.
- RYAN, J.G. Cyanide in Viccellio P. Ed. *Handbook of Medical Toxicology*. Little-Brown, New York, 240, 1993.
- CASARETT and DOULL'S *Toxicology*. 5ª ed. McGraw-Hill. New York, 1999. 268, 269, 815.
- LADRÓN DE GUEVARA, MOYA PEUYO. *Toxicología Médica*. McGraw-Hill. Madrid, 1995.
- LELKIN, J.B.; PALOUCZEK, F. *Poisoning & Toxicology Handbook*. 2ª ed. Apha. Hudson. 1996-1997. 1404, 1390
- LaDOU J. *Medicina Laboral y Ambiental* 2ª ed. Ed. El Manual Moderno. México, 1999. 6-39-640.
- DUEÑAS LAITA, A. *Intoxicaciones agudas en medicina de urgencias y cuidados críticos*. Ed. Masson. Barcelona, 1999. 207, 273, 389.
- MARRUECOS L. NOGUÉ S., NOLLAJ. *Toxicología clínica*. Springer. Barcelona, 1993. 363.
- REPETTO, M. *Toxicología avanzada*. Díaz Santos 1995. 158, 427.
- RODRIGUEZ FERNANDEZ, A. *Medisan* 2001; 5(4):103-107.

Monóxido de carbono

*Darío Córdoba Palacio
José Ignacio Ramos Jaramillo*

Dado que la vía de intoxicación con monóxido de carbono es la pulmonar, no sobra destacar la importancia que tiene el pulmón como órgano que presenta una gran superficie de absorción a los tóxicos. El pulmón es el único órgano interno que tiene contacto directo con el medio externo, lo cual facilita la ocurrencia de intoxicaciones por vía inhalatoria.

CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS

El monóxido de carbono (CO) es un gas que tiene características que facilitan el proceso de intoxicación, pues no es irritante y por lo tanto no despierta fenómenos de alerta del sistema respiratorio, que permitan al paciente tener conciencia de la presencia del tóxico; a este importante factor facilitador se suma el hecho de que el CO carece también de color y de olor, además de ser insaboro.

Este gas es más liviano que el aire y se produce por la combustión incompleta; en general es acogida la sentencia de que donde hay combustión, hay monóxido de carbono.

Normalmente existe CO en la atmósfera en concentraciones de 0,1 ppm, cantidad que es producida por microorganismos marinos en un 90% y el restante 10% se atribuye a producción por el hombre, los grandes y pequeños incendios, estufas y motores, entre los cuales es importante resaltar la producción debida a los automotores, que por su gran número han aumentado la concentración de CO y son considerados como una de las fuentes más importantes de contaminación en la era actual.

Se calcula que la concentración de CO puede llegar a 115 ppm en áreas de tránsito pesado; 75 ppm en carreteras; 100 ppm en garajes subterráneos y unas 23 ppm en áreas residenciales.

El CO atmosférico es estabilizado mediante procesos entre los cuales es importante la reacción química que sufre al formar con los radicales hidróxilos, compuestos como el anhídrido carbónico.

FUENTES DE CONTAMINACIÓN

Ya hemos mencionado los incendios, los motores y la producción por otros factores; enunciemos otro aspecto importante: éste, sin lugar a dudas, es otro hecho para destacar porque no sólo contamina el ambiente, sino por los cambios ocasionados en la persona fumadora, ya que en ella se encuentra una cantidad mayor de carboxihemoglobina, frente al individuo que no es fumador. Se calcula que quien fuma dos paquetes de cigarrillos por día, tiene un nivel promedio de COHb de 5,9%. Un cigarrillo produce entre 40 y 100 ml de CO, y varios paquetes o cajetillas pueden elevar esta cifra hasta 1 o 2 litros. Los fumadores, además de tener concentraciones diferentes de carboxihemoglobina, están expuestos a fenómenos de agresión sobre su actividad intelectual.

Otras fuentes importantes a nivel industrial son los grandes hornos y calderas, los cuales pueden producir en el obrero fenómenos tóxicos, tanto agudos como crónicos.

Con frecuencia se producen cuadros de intoxicación en las minas y socavones por la acumulación del gas en estas áreas.

En los incendios es frecuente el accidente de las personas no sólo por los traumatismos y quemaduras, que son los que más llaman la atención de quienes están a cargo de los primeros auxilios, sino que la misma concentración de CO como tóxico, es causa de importantes accidentes; el enfoque hacia los otros factores (traumáticos o quemaduras) puede traer como consecuencia el olvido de la posibilidad de intoxicación por CO, con consecuencias sobre la supervivencia del paciente.

En zonas en donde se utiliza la combustión como mecanismo para obtener calor en las habitaciones, es frecuente el accidente por acumulación de CO, a través del tiempo.

Las personas que se encuentran utilizando drogas como el fenobarbital y la difenilhidantoína, aumentan el catabolismo y por ende la concentración normal de CO, la cual puede aumentarse en un 50%.

DOSIS TÓXICAS

No importa el peso corporal de la persona para el caso de que esté expuesta a una atmósfera contaminada con monóxido de carbono, es decir, ante una concentración dada en un ambiente no puede calcularse el riesgo de intoxicación de una persona, dividiendo la concentración del CO en el ambiente, por el peso en kgs, de la posible víctima. Tampoco en un área contaminada importa el número de seres presentes, sino que cada uno de ellos está expuesto al riesgo.

Como ocurre con todos los casos de intoxicación, los ancianos y los niños se encuentran más desprotegidos y por lo tanto sufren más frecuentemente y en forma más severa el accidente.

Cuando la concentración de monóxido de carbono está en un ambiente en las siguientes proporciones, se presentan signos así:

Con una parte de CO en 10.000 de aire, aparecen pocos signos en el tiempo.

Con una parte de CO en 5.000 de aire, se presenta intoxicación subaguda.

Con una parte de CO en 1.000 de aire, muerte en horas (estufas).

Con una parte de CO en 400 de aire, muerte en 1 o 2 horas.

Con una parte de CO en 100 de aire, muerte en forma instantánea.

Es interesante mencionar que los animales pequeños son más susceptibles de sufrir la intoxicación y por ello han sido utilizados a través de la historia como detectores biológicos. Los mineros los han utilizado en esta forma pues el animal sufre antes que el humano los signos de intoxicación, sirviendo de mecanismo de alarma para detectar concentraciones peligrosas.

MECANISMO FISIOPATOLÓGICO

Básicamente el mecanismo toxicológico del CO se debe a su afinidad y estabilidad por la hemoglobina, con la cual forma carboxihemoglobina (COHb). La formación de carboxihemoglobina se produce porque el CO tiene 220 veces más estabilidad en el compuesto que el oxígeno. Una vez establecida la unión, con formación de COHb, la hemoglobina se encuentra impedida para transportar el oxígeno a los tejidos. Las personas que sufren de anemia corren un peligro mayor de intoxicarse que las personas que tienen hemoglobina normal, pues el CO impide la liberación del oxígeno de la oxihemoglobina no alterada.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

El CO es un gran mitómano y puede, en el proceso de intoxicación, simular cualquiera de las encefalopatías conocidas.

Es frecuente que el paciente experimente náuseas, vómitos y cefaleas, las cuales son relatadas por el intoxicado como pulsantes y con sensación de percepción de los latidos de las arterias temporales. Pueden ocurrir fenómenos sensoriales auditivos y visuales.

Un hecho importante para recalcar, es la posibilidad de parálisis de miembros inferiores que se puede presentar en el paciente, quien entonces se encontrará en condiciones inferiores o nulas para su escape.

En el paciente gravemente intoxicado es posible la aparición de edema cerebral y se atribuyen a esta causa, las cefaleas descritas.

El electrocardiograma presenta alteraciones de la onda T, depresión del segmento ST, taquicardia sinusal y fibrilación ventricular. La carboxihemoglobina formada confiere a la sangre del intoxicado un color rojo cereza que puede apreciarse en el paciente, aunque algunos autores afirman que éste presenta palidez y cianosis, y que la coloración rojo-cereza solamente aparece después de la muerte.

Si el intoxicado es un niño y aun más, si está en estado fetal, es posible que por anoxia del sistema nervioso central se establezcan lesiones neurológicas irreversibles. Es fácil deducir que las madres en gestación, fumadoras, exponen a sus hijos a riesgos importantes.

Es posible establecer una correlación entre el porcentaje de CO en la sangre y los síntomas que el paciente presenta, así:

% de CO en sangre	Síntomas y signos
10	No existen síntomas
20	Ligera cefalea y vasodilatación cutánea
30	Cefalea y pulsaciones en sienes.
40	Severa cefalea, visión borrosa, debilidad, náuseas, vómito y colapso.
50	Colapso y respiración de Cheyne-Stokes.
60	Colapso, convulsiones, falla respiratoria y cardíaca.
70 y más	Muerte.

DESTINO Y EXCRECIÓN

La carboxihemoglobina se disocia y el CO es eliminado a través de los pulmones, casi totalmente, siendo una pequeña parte oxidada a CO₂.

La carboxihemoglobina es estable si no hay respiración activa y por lo tanto es detectable después de la muerte.

Igualmente unida a la mioglobina forma carboximio-globina que es también estable y puede encontrarse después de la muerte.

Dada la capacidad de disociación que tiene el CO cuando existe respiración activa, se discute la existencia de intoxicación crónica con el monóxido de carbono. Se dice que la duración de la unión como carboxihemoglobina en el organismo es de ocho horas, lo cual da la posibilidad de acumulación en un mismo período de exposición.

TRATAMIENTO

La medida inicial será retirar al paciente del área contaminada, siguiendo con la administración de oxígeno hiperbárico, facilitando así el proceso de disociación de la carboxihemoglobina.

En casos graves se recomienda efectuar exanguinotransfusión.

Debe administrarse glucosa hipertónica, con el fin de combatir el edema cerebral que puede presentarse.

BIBLIOGRAFÍA

- ASSENAT, H. Aspect actuels de l'intoxication oxy-carbonee. *Bulletin Medicine Legale*. 4: 557-560. Jul-Ag. 1978.
- JOUMARD, R. La fixation du monoxyde de carbone sur l'hémoglobine et ses effects sur l'organisme pour des exposition a de faibles teneurs. *Bulletin Medicine Legale*. 5:643-660, Sep.-Oct. 1978.
- COVEY, E.L. Death sequence in multiple carbon monoxide asphyxiation. *Journal of Forensic Science*. 23 (3) 602-607, 1978.
- DAVIS, J.H. Carbon monoxide, alcohol and drugs in fatal automobile accidents, Dade County, Florida, 1956-1958. *Clinical Toxicology*. 7 (6) 597-614, 1974.
- OMS INFORME 506. Criterios y pautas de salubridad del aire en relación con ciertos contaminantes del medio urbano.
- CIMBURA, G., et al. Toxicological data for fatalities due to carbon monoxide and barbiturates in Ontario. A four year survey. 1965-1968. *J. of Forensic Sciences*. 17 (4) 640-644, 1972.
- CASARETT and DOULL'S. Toxicology. 3ª ed. Ed. MacMillan Publishing. New York, 230-32, 317, 819-20. 1986.
- CALABRESE, I.; ASTOLFI, E. Toxicología. Ed. Kapelusz. Buenos Aires, 1972.
- DRILL, A.V. Farmacología Médica. Ed. *Prensa Médica Mexicana*. México, 1969.
- QUER-BROSSA, S. Toxicología Industrial. Ed. Salvat. Barcelona, 1983.
- GOTH, A. Farmacología Médica. 11ª ed. Ed. Doyma. Barcelona, 1984.
- FRANCOME, M.P. Toxicología. Ed. Panamericana. Buenos Aires, 1963.
- GOODMAN, A.; GILMAN, A. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Ed. Panamericana. Buenos Aires, 1982.
- GUIDE DE TRAITEMENT DES INTOXICATIONS Centre de Toxicologie du Québec, 1987.

Unidad V

TÓXICOS

MEDICAMENTOSOS

Anticoagulantes

Francisco Javier Gutiérrez Henao

WARFARINA

Generalidades

Se conoce este tipo de sustancias más comúnmente como anticoagulantes orales, debido a su empleo en el campo médico, en los trastornos de la coagulación de tipo tromboembólico. Sin embargo, no contemplaremos aquí los aspectos inherentes a este uso específico, el cual es campo de la farmacología médica.

Desde el punto de vista de la toxicología, la warfarina, que pertenece al grupo de las hidroxycumarinas, se comercializa como rodenticida, en concentraciones de 0,25 y 0,50%; otras sustancias relacionadas con tal fin son las aril y acil indandionas que actúan por mecanismos similares.

HIDROXICUMARIÁNICOS

Acenocoumarol
Coumacloro
Coumafuryl
Dicumarol
Etilbiscoumacetato
Warfarina
Fenprocumon

INDANDIONAS

(Aril y acil)
Anisindiona
Clorofacinona
Difenadiona
Fenindiona
Valone
Difacinona

Cinética

Absorción

Es completa en el tracto gastrointestinal aunque también se puede absorber por piel en cantidades suficientes para producir efectos tóxicos graves.

Distribución

60-90% unida a proteínas plasmáticas.

Metabolismo

Se ha detectado para este grupo de sustancias en el hombre un metabolito amplio en el cual se involucran

reacciones de oxidación, reducción y glucuconjugación hepática. No existen trabajos conocidos en los cuales se informen metabolitos activos en animales, como sí se han encontrado en el hombre.

Excreción

Hacen ciclo enterohepático; se eliminan por heces y orina.

Toxicidad

Deriva de la interacción de estas sustancias con los vasos sanguíneos y con el hígado.

Los trastornos observables son: vasodilatación y aumento de la fragilidad vascular por acción directa del tóxico sobre la pared de los vasos.

Los fenómenos hepáticos se relacionan con la inhibición de la formación de protrombina, disminuyendo sus niveles efectivos y depletándose sus depósitos.

De estos efectos tóxicos derivan el efecto rodenticida y la extensión del efecto farmacológico en los humanos, que generalmente obedece a hipoprotrombinemia y a lesiones vasculares, y son la causa de los sangrados importantes y por demás graves.

Consideraciones particulares

Warfarina

Se presenta como una sal sódica que la hace hidrófoba; su DL_{50} se calcula en 100 mg/kg para ratas machos y en sólo 9 mg/kg para las hembras. Este aspecto diferencial entre las dosis tóxicas por sexo, parece ser importante pues son más susceptibles las hembras; los machos sometidos a hormonoterapia feminizante también presentan gran susceptibilidad a dosis bajas. No sólo el fenómeno hormonal parece tener importancia en relación con la dosis; también se han encontrado pacientes humanos resistentes a dosis convencionales de anticoagulantes orales, fenómeno estudiado y demostrado desde el punto de vista genético, en experimentos con ratas, realizados por ingleses y daneses hace ya algunos años.

Particularmente la mortalidad se hace más frecuente entre el cuarto y el décimo día de la ingestión, coincidiendo con los períodos de mayor hipoprotrombinemia.

En humanos no se ha observado una diferencia significativa en cuanto a la dosis tóxica por sexo; sin embargo, parece importante resaltar que una dosis única de 100 mg/kg en un adulto, no genera un cuadro tóxico, como si suele suceder cuando se ingiere 1-2 mg/kg día, mínimo por seis días (caso especialmente importante si recordamos la publicación de Lange y Terveer en 1954 donde hace referencia a una familia coreana que ingirió dicha dosis mezclada con algunos alimentos de consumo diario, durante dos semanas, al cabo de las cuales fallecieron dos de sus miembros).

En conclusión, podemos afirmar que dosis bajas de warfarina sódica, por tiempo prolongado, producen cuadros hemorrágicos, incluso desde el segundo y cuarto día de la ingesta; es así como dosis de 1 mg/kg/día pueden producir hipoprotrombinemia desde las primeras 36 a 48 horas.

Todos los derivados de la hidroxycumarina suprimen la producción hepática de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II-VII-IX-X), pero las lesiones vasculares son más frecuentes con la warfarina.

Aril y acil indanionas

Las indandionas también se han utilizado como rodenticidas por sus efectos anticoagulantes y ocasionalmente como insecticidas; no tienen un mecanismo de acción tóxica muy claro, sin embargo dosis masivas producen el deceso de ratas y conejos entre 2 y 12 horas. En algunas exposiciones agudas a esta sustancia no se encuentran hemorragias y los niveles de protrombina no son siempre bajos.

Dosis de 100 y 200 mg/kg suelen producir: excitabilidad, respiración ruidosa, debilidad muscular progresiva, ingurgitación venosa, congestión pulmonar y paro cardíaco (en sístole). También se pueden encontrar fiebre y diarrea; poco frecuentes son los informes de casos aislados de hepatitis, necrosis tubular renal, agranulocitosis, dermatitis exfoliativa y trastornos oculares (lagrimeo, dificultad en la acomodación del cristalino).

Tanto derivados hidroxycumarínicos como indandiónicos pueden producir lesiones cutáneas con infarto hemorrágico y necrosis, por mecanismo aún no conocido.

En 1974 aparecieron casos documentados de Síndrome de Reyé, en intoxicados por warfarina (Mogilner y cols).

Situaciones que favorecen los cuadros tóxicos

– Deficiencia previa de vitamina K: dieta inadecuada, síndrome de malabsorción intestinal, enfermedades in-

testinales que obstaculizan la salida de la bilis al duodeno (necesaria para la síntesis bacteriana de vitamina K).

– Enfermedades hepáticas de cualquier etiología, que cursen con insuficiencia hepática.

– Insuficiencia cardíaca descompensada y con congestión pasiva hepática.

– Alcoholismo.

– Estados hipermetabólicos (fiebre, hipertiroidismo, etc.).

– Edad del paciente (niños y ancianos).

– Interacciones medicamentosas:

– Antiagregantes plaquetarios, por su efecto sumatorio: ácido acetilsalicílico (hipoprotrombinémico a dosis tóxicas), clorfibrato, sulfipirazolona, dipiridamos, hidroxycloquina, dextranes.

– Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), porque desplazan la warfarina de su unión con las proteínas plasmáticas, indometacina, oxifén, fenilbutazona, etc.

– Disulfirán, metronidazol y trimetoprim-sulfa, porque inhiben el metabolismo, aumentando la vida media de la warfarina.

– Sulfas, aminoglicósidos y otros quimioterápicos que disminuyen la síntesis bacteriana intestinal de vitamina K.

– Otras sustancias que aumentan la respuesta hipoprotrombinémica: cimetidina, d-tirosina y los esteroides anabólicos.

Situaciones que disminuyen el efecto anticoagulante

Embarazo (para la madre por su estado hormonal, no para el feto).

– Síndrome nefrótico.

– Resistencia hereditaria.

Interacción medicamentosa

– Sustancias que aumentan el metabolismo de los cumarínicos: barbitúricos, glutetimida, rifampicina.

– Sustancias que aumentan la excreción: iortalidona y espironolactona.

– Disminuyen la absorción: vitamina C en dosis altas, colestiramina, antiácidos.

Cuadro clínico

El cuadro clínico predominante en los casos de intoxicación por warfarina y congéneres se compone de:

Hemorragias

Se presentan hemorragias en el tubo digestivo, tracto genitourinario, sistema respiratorio, piel y mucosas, intraarticulares, eventualmente parálisis (hemi o cuadriplejías) y parestesias por sangrado intracerebral, colapso hemorrágico y muerte.

Tratamiento

Frente a una intoxicación de este tipo hay que hacer análisis racionalizado de la situación. Averiguar los antecedentes y peculiaridades que rodean el cuadro, como en cualquier tipo de intoxicación.

Debemos tener en cuenta que el paciente que acude a la sala de urgencias puede ser un paciente que venía tomando la droga como anticoagulante oral; en este caso la warfarina racémica sódica (cuomadin) y su cuadro tóxico obedecen a una sobredosis de la sustancia.

O bien, puede ser el paciente que ingirió una sobredosis o el niño que ingirió rodenticida (polvo o cebo) o las tabletas de formulación en forma accidental por descuido en su hogar, o bien, ser el paciente realmente suicida.

Descontaminación

En caso de contaminación dérmica, se recomienda el baño exhaustivo del paciente con agua y jabón. Si el paciente es atendido en las primeras horas consecutivas a la ingestión, es recomendable inducir el vómito o hacer un lavado gástrico aún con agua solamente.

Antídoto

Si existe certeza sobre la ingestión de una hidroxycumarina, la vitamina K1 (fitonandiona) será el antídoto indicado, si desde el punto de vista del laboratorio se encuentra una disminución de la actividad de la protrombina (mínimo 2,5 veces más del tiempo de protrombina normal), será aconsejable aplicar vitamina K1 a razón de 0,1 mg/kg vía muscular, como dosis inicial. La presentación comercial entre nosotros es el konakiòn que contiene 10 mg por mililitro.

Existen pacientes a quienes se les puede administrar hasta 25 mg totales, dependiendo de su estado, ya que a veces es necesario repetir la dosis cada 4-8 horas o en días siguientes hasta obtener niveles de protrombina cercanos a los normales (1,2-1,5 veces) o el doble en el paciente que necesite estar anticoagulado.

Solamente en pacientes extremadamente graves, algunos autores aconsejan la vitamina K1 por vía venosa (2-25 mg). Recordemos que esta aplicación endovenosa y/o los niveles altos de vitamina K1, potencialmente pueden generar hiperbilirrubinemia con ictericia apreciable y formación de cuerpos de Heinz. Se recomienda no aplicar vía venosa dosis superiores a 1 mg por minuto.

Es importante tener en cuenta también que la vitamina K1 puede antagonizar muchos de los efectos sobre la coagulación, provocados por los cumarínicos, pero no protege lo suficiente al paciente intoxicado por indandionas. Otras reacciones secundarias a la vitamina K1 son las de índole anafiláctico.

Transfusiones

Suelen ser a veces necesarias y en este caso se podrán utilizar las de sangre fresca total o plasma rico en factores de coagulación, o si es posible, concentrados de factores dependientes de la vitamina K.

Hasta aquí hemos enunciado las medidas primarias en el manejo de este tipo de situaciones. Secundariamente parece necesario mencionar algunas de las medidas complementarias en el tratamiento del intoxicado por cumarínicos:

Vitamina C

1 a 2 gramos/día por vía oral, sustentada en ensayos experimentales en animales intoxicados, los cuales se recuperan mejor (el fundamento radica en la mejoría del daño vascular y en la disminución de la absorción).

Terapia posterior con sulfato ferroso

Con lo cual se procura el reemplazo de hierro, luego de las anemias secundarias a las pérdidas de sangre, como ocurre en esta intoxicación.

La colestieramina (questran)

A razón de 4 mg/día por vía oral, durante 10 días, para disminuir la vida media plasmática de las cumarinas y facilitar su excreción fecal, al interrumpir el ciclo enterohepático.

Analgesia

En casos de hematomas intraarticulares; la analgesia se debe hacer preferiblemente con derivados opiáceos, recordando la interacción de los analgésicos (AINE) con los cumarínicos.

Las maniobras de aspiración deben hacerse con extremo cuidado si los niveles de protrombina son bajos, pues el trauma puede desencadenar graves hemorragias.

Productos comerciales utilizados como rodenticidas

Actosín (warfarina) discontinuado en Colombia
Aglutox (clorofacinona y sulfaquinona)
Brumoline (warfarina)
Klerat (brodifacuona)
Maus (difacinona)
Musal (bromadiolona)
Rata Kill (brodifacuona)
Racumín (cumatetralil)
Ramortal (bromadiolona)
Raticida Coopers (brodifacuona)
Raticida Maus (difacinona)
Raticida Yamata (difacinona)

BIBLIOGRAFÍA

- CALABRESE, I.; ASTOLFI, E. Toxicología. Ed. Kapelusz. Buenos Aires, 1972.
- CASARET and DOULL'S. Toxicology. 3ª ed. MacMillan. New York, 1986.
- DREISBACH, R. Handobook of Poisoning. 10ª ed. *Lange Medical Publ.* California, 1980.
- GOODMAN, L.; GILMAN, A. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 6ª ed. Panamericana, México, 1981.
- GOSSELIN, R. et al. Clinical Toxicology of Comercial Products. 5ª ed. Williams and Wilkins. Baltimore, 1984.
- HAYES, J.R.; WAYLAND, J. Pesticides Studied in Man. Williams and Wilkins. Baltimore, 1982.
- HAYES, J.R., WAYLAND, J. Toxicology of Pesticides. Williams and Wilkins. Baltimore, 1975.
- LITTER, M. Farmacología. 6ª ed. Ateneo. Buenos Aires, 1980.
- PROUDFOOT, A. Intoxicaciones Agudas. 1ª ed. Doyma, Barcelona, 1985.
- RAKEL, R. Current Therapy. W.B. Saunders. Co. Philadelphia, 1986.
- THIENES, C.; HALEY, T. Clinical Toxicology. 5ª ed. Lea and Febiger. Philadelphia, 1972.
- SKOUTAKIS, V. Clinical Toxicology of Drugs. Principles and Practice 1ª ed. Lea and Febiger. Philadelphia, 1982.

Colecalciferol

Darío Córdoba Palacio

Nos ha tocado durante nuestro ejercicio médico pasar por varias etapas en el uso de diferentes rodenticidas o "raticidas". Entre 1950 y 1970 aproximadamente vivimos la "epidemia de suicidios" con "matarratas Guayaquil", o producto "1080", seguido del uso de otro rodenticida con base en talio "el Matasiete o sulfato de talio, Zelio" del cual aún en la época actual seguimos observando con relativa frecuencia casos especialmente suicidas u homicidas (ver capítulo correspondiente) y a veces accidentales.

El rodenticida "Zelio" y conocido entre nosotros como antiguo Zelio ha cambiado su principio activo y hoy lo conocemos como "Zelio nuevo" con base en colecalciferol (al parecer fuera de comercio).

Como ya hemos empezado a observar casos accidentales o suicidas con este producto, es preciso que hagamos un pequeño recuento de su actividad tóxica.

Podemos decir que los nombres comerciales que se conocen de él son:

Zelio (nuevo) en Colombia

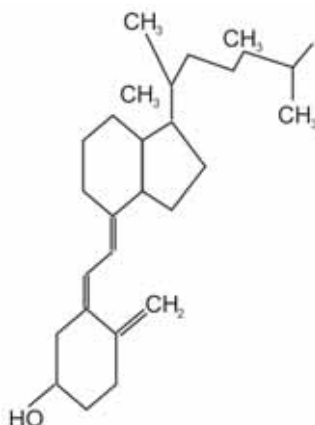
Quintox

Ranpage

Ortho-Mouse-B-Gone

Rat-B-Gone

FÓRMULA QUÍMICA



El colecalciferol es una resina con un peso molecular de 384,62 y su punto de fusión está a 85° C. Insoluble en agua y un poco soluble en aceites vegetales. Corresponde a un compuesto el 7-dehydrocolesterol. Es la vitamina D₃ que contiene 13.000 unidades internacionales de vitamina D por gramo. El colecalciferol es Vit. D₃.

Cada unidad internacional de vitamina D es igual a 25 η gramos de colecalciferol.

Toxicidad

En dosis bajas se considera atóxico y es utilizado en el tratamiento de la osteomalacia y el raquitismo.

En animales la DL₅₀ para perros por vía oral es de 88 mg/kg.

MECANISMO DE ACCIÓN

La acción más importante es el aumento del calcio sérico, los fenómenos son múltiples pues incluyen el aumento de la absorción del calcio y fósforo a nivel gastrointestinal, acción sobre los huesos liberando calcio y reabsorción a nivel del túbulo distal renal del mismo elemento, lo cual finalmente produce el aumento del calcio sérico.

LABORATORIO

Debe controlarse el calcio sérico, se recomienda controlarlo cada ocho horas, BUN, función renal y electrocardiograma.

SINTOMATOLOGÍA Y SIGNOLOGÍA

Los signos aparecen unas 12 a 36 horas o más después de la ingestión y se pueden resumir de acuerdo con los niveles de hipercalcemia. Cuando la hipercalcemia está por encima de 11,5 mg/dL aparece confusión mental, anorexia, cefalea, dolor abdominal, náuseas, vómito,

diarrea, deshidratación, depresión, debilidad muscular. Cuando los niveles de calcemia superan los 13 mg/dL aparecen convulsiones tetánicas e insuficiencia renal. Pueden existir hipertensión arterial, sed y polidipsia. Sobre el miocardio, por acción de la hipercalcemia, es posible detectar arritmias.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Es posible encontrar lesiones de gastroenteritis con signos hemorrágicos, lesiones del miocardio; en pulmones, riñones y estómago se pueden detectar cristalizaciones al examen con microscopio de luz. Se pueden observar igualmente calcificaciones en venas y corazón.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Es preciso descartar los cuadros de hipercalcemia ocasionados por administración de vitamina D en sobredosis, hipercalcemia asociada a patologías como linfomas, consumo de plantas con efecto calcinogénico (*Castrum diurnum*, *Solanum malcoxalon*, *s. torvum*.).

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser agresivo y contemplar la limpieza gastrointestinal mediante el mecanismo de emesis o de lavado gástrico. Suministrar carbón activado a dosis de 1-2 g/kg de peso, repetir dosis cada 2-4 horas, diluyendo la cantidad en agua o en suero fisiológico.

Las cifras de calcemia deben guiar el tratamiento.

La dieta debe ser pobre en calcio. Producir catarsis con catártico salino.

Suministrar suero salino que aumenta la eliminación urinaria de calcio y diuréticos tipo furosemida.

Se preconiza por algunos autores el uso de corticoesteroides para aumentar la eliminación de calcio por vía renal.

Calcitonina a dosis de 4 U/kg intramuscular, subcutánea o endovenosa, ya que por tracto gastrointestinal es degradada por enzimas (miacalcic, amp. 1 ml con 50 y 100 U. Calcimar x 200 U/ml y cibacalcín amp con 0,5 mg).

Se puede hacer el siguiente esquema de tratamiento: administrar 4 U/k cada 12 horas y seguir con 8 U/k cada seis horas.

Mitramicina: aún no se tiene amplia confirmación de su utilidad.

BIBLIOGRAFÍA

LEIKIN, J.B.; PALOUCHEK F.P. Poisoning & Toxicology Handbook 2ª. Ed. AphA Hudson, EE.UU, 1995.
GOODMAN & GILMAN'S. Pharmacological Basis of Therapeutics. 9ª ed. McGraw-Hill New York, 1996.
CASARETT & DOUL'S. Toxicology 5ª ed. McGraw Hill. New York, 1996.

SAZA C. et al. Fundamentos de Farmacología en Terapéutica. 3ª ed. Postergraph Ilx Pereira, Colombia, 1996, 1989.

RODER, JD. An Overview of Cholecalciferol Toxicosis. Vet. Human Toxicology. 41 (5) Oct. 1999.

Analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios

Darío Córdoba Palacio
Jesualdo Fuentes González

La intoxicación por analgésicos es una de las más comunes en cualquier parte del mundo, dentro de las intoxicaciones medicamentosas.

Éstas pueden ser iatrogénicas, accidentales o intencionales (suicidas). Este capítulo incluye varios grupos de medicamentos con algunas características individuales desde el punto de vista de toxicidad, que vale la pena resaltar.

Una forma general y práctica de clasificar los analgésicos es la siguiente:

Analgésicos narcóticos.

Analgésicos no narcóticos.

Es a este segundo grupo al cual nos referiremos en detalle en la presente revisión, teniendo en cuenta que es posible separar en ellos efectos analgésicos puros, antipiréticos y antiinflamatorios, pero estas características de tipo terapéutico sólo las mencionaremos muy someramente por no ser nuestro objetivo en la presente obra.

Los grupos más conocidos de estos analgésicos son:

Salicilatos

Derivados de la pirazolona

Paraminofenol y derivados

Derivados del indol

Derivados del ácido propiónico

Derivados del ácido antranílico: fenamatos

Derivados del oxicam.

En este mismo orden revisaremos cada uno de estos grupos.

SALICILATOS

Nombres comerciales: asa, algimida, aspirina, asawin, alka-seltzer, mejoral, bufferin, ecotrin, entrophén, linimentos analgésicos, ascriptin, etc.

La intoxicación por salicilatos reviste serios peligros y alta incidencia. En nuestro medio curiosamente la frecuencia de intoxicación no es tan elevada como ocurre en otros países como Estados Unidos y Gran Bretaña, en donde el número de intoxicaciones por salicilatos es tan grande que llega a ocupar el 62% de las intoxicaciones fatales en niños menores de 5 años; pero si la incidencia en nuestro país no es tan alta, la mortalidad sí lo es, confirmando a este tóxico aspectos de gravedad y extrema importancia.

Algunos factores que contribuyen a la ocurrencia de la intoxicación por estas sustancias son:

1. La falta de conocimientos sobre sus efectos tóxicos (iatrogénica).
2. El uso y el abuso en su consumo.
3. Su fácil consecución (venta libre).
4. Su deficiente almacenamiento.
5. Su expendio en bolsas de papel o polietileno.
6. El recubrimiento con sabores y colores agradables y atractivos para los niños.
7. Venta en envases con varias decenas de pastillas.
8. La automedicación.
9. La exagerada propaganda y la falta de advertencia sobre la posibilidad de accidentes.

Toxicidad

0,4 a 0,5 gramos/kilo en niños y 20 a 30 gramos en adultos pueden ocasionar la muerte.

El salicilato de metilo o aceite de Wintergreen es el de mayor toxicidad entre estos compuestos, debido a las altas concentraciones en las cuales se encuentra en los preparados: una cucharadita (5 ml) de este linimento contiene 4 g de salicilato de metilo.

Toxicocinética

Absorción

Los salicilatos se absorben del estómago y del intestino delgado con gran rapidez, a los 30 minutos existen concentraciones hemáticas apreciables, las cuales siguen aumentando hasta aproximadamente dos horas después de la ingestión.

Entre los factores que actúan modificando la velocidad de absorción del tubo digestivo, están el grado de solución, vacuidad o plenitud de contenido gástrico, el pH, etc.

La ingestión de ellos concomitantemente con alcalinos disminuye la absorción del fármaco por aumento de ionización, pero esto es compensado parcialmente porque a su vez la solubilidad aumenta y el salicilato es puesto más en contacto directo con la mucosa gástrica y el paso al intestino delgado se acelera.

Pueden absorberse a través de la piel, especialmente el salicilato de metilo, el cual es empleado, como mencionamos anteriormente, en linimentos analgésicos los cuales son causa de intoxicaciones severas y de muerte, especialmente en niños.

Distribución

Una vez absorbidos se distribuyen por todos los líquidos del organismo y pueden pasar la "barrera placentaria", evidenciando la posibilidad de hemorragias en los recién nacidos en quienes también aparece el riesgo de aumento de la bilirrubina por liberación de ésta, al ser desplazada de su ligadura con las proteínas plasmáticas.

Los salicilatos se unen entre un 50 y 80% a las proteínas, hecho que debe conocerse si se va a utilizar la diálisis como tratamiento del intoxicado, además de la posible competencia que se puede establecer con sustancias endógenas como la bilirrubina, por ejemplo, o con otros medicamentos.

Eliminación

La principal vía de eliminación es la renal; dosis altas se eliminan más lentamente, aproximadamente 50% en 15-30 horas. El pH urinario juega papel importante por cuanto la alcalinización de la orina produce la ionización del salicilato y a su vez impide la reabsorción tubular.

Signos y síntomas de intoxicación

Muchos de los signos y síntomas son derivados de los diferentes efectos farmacológicos que estas sustancias poseen y aún pueden presentarse a dosis inferiores a las terapéuticas.

Por ejemplo, la epigastralgia, el vómito y a veces la hematemesis, todas ellas derivadas del efecto irritante y cáustico que los salicilatos causan a los tejidos, producen edema de las células y descamación, trayendo como consecuencia erosión, ulceración, perforación, hemorragia,

etc., fenómenos que a veces pueden estar acompañados de efectos en otros sistemas como el hemático, sobre el cual se encontrará disminución de la vida media del eritrocito, disminución de la protrombina y alargamiento del tiempo de protrombina, disminución de la adhesión plaquetaria con alteraciones en la formación de coágulo sanguíneo, aun a dosis terapéuticas o subterapéuticas.

Los salicilatos tienen la facultad de disminuir la temperatura aumentada por procesos patológicos, pero no así la temperatura normal, ni la aumentada por otros factores como la elevación de la temperatura corporal debida a aumento de la temperatura del medio ambiente, o la producida por el ejercicio físico. No obstante, las dosis tóxicas de estas sustancias producen en el paciente hiperpirexia, fenómeno que tendrá gran importancia en el proceso final del paciente intoxicado, al coadyuvar en el desequilibrio hidroelectrolítico.

Respiración

El efecto de los salicilatos sobre la respiración se traduce por una estimulación directa e indirecta sobre el sistema nervioso central y especialmente sobre los centros respiratorios. Dicho efecto es de gran importancia también en el cuadro final del paciente intoxicado.

Los salicilatos son estimulantes directos de los centros respiratorios y aumentan no sólo la frecuencia, también la profundidad de la respiración. Experimentalmente se ha podido probar la duplicación de la frecuencia respiratoria y este aumento puede ser hasta de diez veces. Si bien no todos los autores están de acuerdo con la aparición concomitante de aumento de frecuencia y de profundidad respiratoria, en la práctica ello parece existir; el paciente intoxicado se presenta hiperneico y polipneico. El cuadro depresivo respiratorio final se explica en muy buena parte por la descompensación metabólica y "fatiga" de las células del sistema nervioso central.

Circulatorio

A dosis tóxicas los salicilatos son productores de gran depresión de la circulación con aparición de parálisis vasomotora de origen central. Además, a dosis altas los vasos periféricos tienden a dilatarse debido al efecto sobre la musculatura lisa. A todo esto se agrega la hipovolemia determinada por la diarrea, el vómito, la hipertermia, la diaforesis e hiperventilación que acompañan esta intoxicación.

Sistema digestivo

El dolor gástrico, efecto de la irritación sobre la mucosa, la producción de vómito, no sólo por el mecanismo anterior sino también por mecanismo central y la aparición de hematemesis, son signos y síntomas frecuentes tanto a dosis tóxicas como a dosis terapéuticas; de ahí la importancia de su contraindicación en pacientes con patología gastrointestinal de tipo ulceroso.

No se ha demostrado efecto degenerativo de los salicilatos sobre la célula hepática pero su uso puede llevar a la positividad de la prueba de cefalina, aunque algunos autores han referido hepatitis, principalmente en niños, asociada con los salicilatos.

Sistema renal

A dosis altas, los salicilatos inhiben la reabsorción tubular de uratos y fosfatos. Por mecanismos no bien definidos entre los cuales se postulan secreción inadecuada de hormona antidiurética, factores renales y vasculares, sin que al parecer existan mecanismos cardíacos; puede complicarse el cuadro del intoxicado con edema pulmonar, según autores como Heffner, Bowers y Hormaechea. No puede descartarse la posibilidad de nefropatía por salicilatos sin que necesariamente se relacione con la deshidratación e hipovolemia.

Sistema sanguíneo

La administración prolongada puede ocasionar bajas en las cifras de hematocrito, hemoglobina y en las de hierro plasmático, por las complicaciones hemorrágicas. Ya hicimos mención de la baja en la protrombina y el subsecuente alargamiento del tiempo de protrombina y de la inhibición de la agregación plaquetaria; los salicilatos disminuyen la liberación de ADP y también la agregación de las plaquetas por acetilación de las enzimas que sintetizan los precursores de prostaglandinas y tromboxano A₂ (TXA₂).

Efectos sobre el metabolismo

Los salicilatos desacoplan la fosforilación oxidativa. Al inhibir muchas de las reacciones que desprenden ATP, se obtiene un sobrante de energía, efecto que ha sido tomado como parte explicativa en el complicado proceso de la hiperpirexia que ellos generan a dosis tóxicas.

El efecto de los salicilatos sobre el metabolismo de los carbohidratos (glucosa) es complejo. Pueden producir glicosuria, hipoglucemia o hiperglucemia y baja del glucógeno muscular y hepático, por inhibición de la síntesis. En general existe una tendencia a la hipoglucemia, pero en el niño, debido a sus escasos depósitos de glucógeno, ésta evoluciona rápidamente hacia la hipoglucemia, mientras que en el adulto la hiperglucemia es más duradera. La presencia de hipoglucemia a nivel cerebral y de hipoglucemia sistémica bien pueden relacionarse, por lo menos en parte, con el estado de coma y las convulsiones que presenta el paciente intoxicado.

Sistema nervioso central

El paciente intoxicado presenta excitación, delirio, estado convulsivo y posteriormente depresión, coma y muerte, variando estos estados durante el proceso de la intoxicación.

Fisiopatología de la intoxicación

Algunos factores como la susceptibilidad del niño a los cambios hidroelectrolíticos y su escaso poder de desintoxicación, hacen que esta intoxicación adquiera especial importancia en la edad pediátrica. Son pues, generalmente los niños las víctimas de esta intoxicación y sobre ellos se ejerce especialmente su efecto letal.

Hemos citado algunos efectos importantes que trataremos de sintetizar en el cuadro clínico del intoxicado.

Mencionamos el estímulo directo de este fármaco sobre el sistema nervioso central, su interferencia en el ciclo de Krebs, procesos hemáticos, el aumento del catabolismo celular, el efecto irritativo local y factores importantes en el desequilibrio hidroelectrolítico del paciente.

Son precisamente el desequilibrio hidroelectrolítico y ácido-básico, los problemas capitales del paciente intoxicado.

En la fase inicial los salicilatos producen estimulación directa de los centros respiratorios, con aparición de polipnea e hipernea; por este mecanismo se ocasiona una alcalosis respiratoria que obliga al riñón a excretar bases, especialmente bicarbonato, sodio y potasio. La pérdida de bases por excreción renal sola no sería causa de acidosis, si a ella no se sumara la producción de metabolitos ácidos, la deshidratación, el ayuno, el vómito y demás factores que conducen al paciente a la cetosis y a la muerte por acidosis metabólica.

La pérdida de líquidos es importante, sobre todo en el paciente pediátrico. La disfunción renal, el vómito, la diarrea, la fiebre, la falta de aporte de nutrientes, son factores de gran importancia en la fisiopatología tóxica de los niños. El desequilibrio de iones de sodio y de potasio también debe ser manejado con extremo cuidado en el paciente intoxicado, especialmente en el pediátrico.

El cuadro de alcalosis respiratoria, poco evidente en la clínica, parece tener mayor facilidad de apreciación en el adulto y cuando ello ocurre es signo de gravedad.

Los trastornos de coagulación que se presentan con los salicilatos, se deben a disminución en la síntesis de protrombina y al efecto antiagregante plaquetario.

Laboratorio

Deben investigarse: salicilemia, salicilatos en orina, pH y gases arteriales, ionograma, citoquímico de orina, glicemia, tiempo de protrombina y de sangría.

La correlación entre los niveles séricos de salicilatos y el enfoque terapéutico es de gran utilidad, especialmente en los casos de ingestión aguda de la sustancia y en los niños, debido a que existe una correlación entre los niveles hemáticos y el tiempo de evolución, lo cual ayuda a determinar el pronóstico del caso.

Algunas pruebas de fácil ejecución pueden ser útiles como diagnóstico presuntivo de apoyo en la clínica:

La prueba de cloruro férrico

Que consiste en agregar unas pocas gotas del reactivo (cloruro férrico) a unos cuantos mililitros de orina del paciente. En caso positivo aparecerá color violeta en la muestra.

Phenestix

Método de cinta semicuantitativa para realizar en plasma o suero, comparando en carta con colores preestablecidos, así: un color canela sugiere concentraciones de salicilatos menores de 40 mg/dL; un color café: de 40 a 90 mg/dL; un color púrpura: concentraciones >de 90 mg/dL.

Tratamiento

Medidas generales.

Medidas específicas.

Medidas generales

Es imperativa la extracción de la sustancia mediante emesis o lavado gástrico y producción de catarsis mediante el suministro de catártico salino, en los casos de ingestión, o el baño corporal cuidadoso en los casos de aplicación dérmica de los salicilatos.

Debe vigilarse la respiración y oxigenación del paciente así como sus signos vitales. Controlar las convulsiones, teniendo en cuenta que no deben suministrarse depresores del sistema nervioso central tales como barbitúricos de acción prolongada, hidrato de cloral o morfina.

Medidas específicas

Cuando la intoxicación es calificada de leve, las medidas estarán encaminadas al control de electrolitos, hidratación y mantenimiento de equilibrio ácido-básico del paciente. Cuando el pH sanguíneo es menor de 7.3 y la concentración de bicarbonato no menor de 20 mEq/litro, administrar 400 ml/m² de superficie corporal, de una mezcla de dextrosa al 5%, bicarbonato de sodio 25 mEq/l y cloruro de sodio 50 mEq/l, por vía venosa. Después de las primeras horas de suministro, el flujo puede reducirse a la tercera parte y mantenerse según la evolución. Cuando se inicia la emisión de orina, agregar potasio según el déficit establecido por el laboratorio.

Con un pH sanguíneo menor de 7.25 y concentraciones de bicarbonato menores de 20 mEq/litro, se recomienda administrar entre 3 y 5 mEq/kilogramo de peso, de bicarbonato de sodio, vía venosa cada 2 a 4 horas, hasta obtener un pH mayor de 7.32 en sangre.

Si existe peligro de edema cerebral deben suministrarse diuréticos como furosemida o manitol.

Hipoglucemia

A pesar de que, como se comentó en la fisiopatología, los salicilatos pueden producir hipo e hiperglucemia, desde el punto de vista práctico y pronóstico sólo se

considera la hipoglucemia. Esta es la razón por la cual se debe suministrar glucosa. La hiperglucemia es fugaz y no requiere tratamiento.

Salicilemia

Los cuidados e intensidad del tratamiento se correlacionan con las concentraciones de salicilatos en sangre.

Dado que la intoxicación por salicilatos reviste especiales características de gravedad en los niños, por su fragilidad a los problemas de deshidratación y desequilibrio ácido-básico, el esquema de tratamiento debe ser modificado mediante revisión clínica y control de laboratorio frecuente, para cada paciente.

Así como se considera intoxicación, con concentraciones mayores de 40-45 mg por cien mililitros de sangre, es de mal pronóstico encontrar concentraciones mayores de 120 mg/100 ml.

Hemorragia: en caso de presentarse se maneja como una hemorragia de cualquier otra etiología; sangre total y vitamina K. Lo importante es prevenir la hemorragia con la administración de la vitamina K, de acuerdo con lo explicado en la fisiopatología.

Excreción: existen varias modalidades que también se correlacionan parcialmente con la severidad de la intoxicación.

Forzar diuresis

Diálisis peritoneal

Hemodiálisis

Hemoperfusión

Exanguinotransfusión

La diuresis forzada es una medida fácil y útil especialmente en intoxicaciones leves o moderadas. Es ideal tener la orina alcalina, para disminuir la reabsorción tubular del salicilato, pero para lograr esto se corre el riesgo de llevar al paciente a una peligrosa alcalosis metabólica; por esto mismo se recomienda que el control del paciente debe ser sanguíneo y no regirse por el control de pH de la orina.

La administración de potasio interviene así mismo en la correlación del estado ácido-básico.

La diálisis peritoneal, a pesar de ser de utilidad limitada, es un procedimiento fácil de realizar y de alguna ayuda, siempre y cuando el líquido de diálisis se alcalinice y se adicione de albúmina al 5%.

La hemodiálisis es un procedimiento útil pero sofisticado que no es posible realizar sino en centros especializados y el volumen requerido la hace difícil de aplicar en niños.

La hemoperfusión con carbón activado y resinas es de utilidad cuando se puede disponer de estos elementos.

La exanguinotransfusión es un procedimiento riesgoso, poco utilizado hoy en día, salvo la falta de otros recursos anteriormente anotados.

Hipertermia: utilizar para combatir la hipertermia medios físicos y sólo si es de estricta necesidad, utilizar fármacos de grupos diferentes a los salicilatos.

DERIVADOS DE LA PIRAZOLONA

Nombres comerciales: antipirina (fenazona), aminopirina (piramidón), dipirona (novalgina, conmel, baralgina), fenilbutazona (butazolidina, artrizina, fenil-blán), oxifebutazona (tanderil, realín, oxiblán), apazona, azopropazona (prodisán), clofezona (perclusone), propifenazona (irgapirina), pirazanone (niflamín).

Toxicidad

La dosis letal se calcula entre 5 y 30 g.

Signos y síntomas

Náuseas, vómito, epigastralgia, diarrea, sensación de vértigo, insomnio, euforia, excitación, cianosis, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, hematuria, reacciones de hipersensibilidad, estomatitis ulcerosa, hepatitis, nefritis, discrasias sanguíneas (anemia aplásica, leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia), efectos teratogénicos (descritos en animales de experimentación).

Es interesante saber que estas sustancias pueden disminuir su vida media en presencia de otros tóxicos como el DDT y otras sustancias.

Fisiopatología

Las reacciones más graves son las relacionadas con discrasias sanguíneas que se explican principalmente a través de mecanismos inmunológicos (hipersensibilidad).

Laboratorio

Es necesario controlar: cuadro hemático, funcionamiento hepático, medición de niveles de metahemoglobinemia.

Tratamiento

Descontaminar al paciente. Administrarle azul de metileno por vía venosa a dosis de 0,1 mg/kg en una solución al 1%, en casos de cianosis. Control de convulsiones, oxigenación y tratamiento específico de las diferentes patologías que pueden presentarse, tales como hepatitis, agranulocitosis, úlcera gastrointestinal, oliguria o anuria.

DERIVADOS DEL PARAMINOFENOL

Nombres comerciales: acetofenetidina (fenacetina), acetaminofén (tempra, focus, tylenol, dólex, winadol, aceán, ametrex, antitermina, cibalgina, compofén, dolofén, dolosín, nebs, piramidol, acetición, veramón, adorem).

Manifestaciones clínicas

Son variables dependiendo de si la ingestión fue aguda o crónica.

El paciente puede presentar irritación gástrica con sensación de epigastralgia; confusión mental, fenómenos auditivos especialmente representados por acúfenos; la presión arterial puede descender, aparecen fenómenos de metahemoglobinemia, oliguria, coma y muerte, generalmente por paro respiratorio, en los casos agudos.

Es interesante destacar la patología del acetaminofén, fármaco intensamente promovido por las casas farmacéuticas, sin las adecuadas advertencias de sus efectos tóxicos, lo cual facilita el abuso y la confianza de las personas para su exagerado consumo.

El proceso de sintomatología del paciente se manifiesta inicialmente por anorexia, náuseas, vómito y sensación de malestar. El paciente puede, transitoriamente, sentirse mejor con respecto a su sintomatología. No obstante, durante este episodio las pruebas de funcionamiento hepático (SGTO-SGPT) y la bilirrubina pueden estar alteradas. Transcurridos 3-5 días se presentará la necrosis hepática, precedida de dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen. La simple alteración del funcionamiento hepático dura aproximadamente una semana, para luego normalizarse, no se han demostrado secuelas a largo plazo.

En el caso del acetaminofén como en el caso de los salicilatos, es importante conocer los niveles hemáticos de tóxico, para relacionarlos con el tiempo de ingestión con el fin de definir la gravedad de la intoxicación y modalidad de tratamiento (ver laboratorio). Esta relación puede establecerse solamente cuando la dosis de ingestión ha sido aguda. Existe además la posibilidad de intoxicación crónica con aparición de manifestaciones como dermatitis, fiebre, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, necrosis hepática (ya mencionada), necrosis tubular renal, arritmias cardíacas y depresión respiratoria.

La muerte se puede presentar además por insuficiencia hepática secundaria a necrosis que es dependiente de la dosis y/o del tiempo de consumo.

La toxicidad de la fenacetina se hace manifiesta principalmente con cianosis, depresión respiratoria, arritmias y paro cardíaco. No obstante, su ingestión por tiempo prolongado (varios años) ha llevado a cáncer de pelvis renal y nefropatía intersticial crónica, que sin embargo no parece corresponder únicamente a este analgésico (se ha discutido la presentación de esta nefropatía por otros analgésicos o mezclas de ellos).

Fisiopatología

La toxicidad hepática del acetaminofén se establece a través de un metabolito de éste, que resulta de la conversión por la citocromo P₄₅₀ en un metabolito reactivo que

requiere ser eliminado o neutralizado a través del sistema de glutatión, el cual al encontrarse “copado” o “agotado” por la administración de una dosis elevada, determina que dicho metabolito reactivo quede libre y ejerza su toxicidad hepática. Este es el fundamento de la utilidad de la acetilcisteína (como veremos en el tratamiento), que parece aportar grupos SH al sistema de glutatión, activándolo.

Toxicidad

Las manifestaciones de toxicidad aparecen desde dosis de 140 mg/kg, aunque puede ser variable. La dosis letal también es variable estando en un rango de 150-250 mg/kg, según diferentes ensayos.

Signos y síntomas

Como norma general el cuadro clínico de una intoxicación aguda por acetaminofén es el correspondiente al siguiente esquema:

Síntomas leves Náuseas, vómitos y anorexia	Pruebas hepáticas alteradas	Daño hepático severo	Recuperación
12-48 horas	24-48 horas	72-96 horas	7-8 días

Laboratorio

Deben obtenerse pruebas hepáticas, hemograma y determinación de niveles de metahemoglobinemia, citoquímico de orina y pruebas de funcionamiento renal.

Deben determinarse los niveles hemáticos de acetaminofén, pues éstos pueden correlacionarse con el pronóstico así:

< de 120 ug/ml.	Considerados no tóxicos.
120-150 ug/ml.	Se correlaciona en un 6% de los casos con hepatotoxicidad severa.
150-250 ug/ml.	26% de los casos con hepatotoxicidad severa.
250-300 ug/ml.	40% de los casos con hepatotoxicidad severa.
> de 300 ug/ml.	Prácticamente 100% de los casos con hepatotoxicidad severa.

Estos datos tienen importancia si son tomados dentro de las cuatro horas siguientes a la ingestión. Además, un 25% de este último grupo de pacientes presentará falla renal aguda.

Tratamiento

Descontaminación del paciente, administración de azul de metileno en solución al 1%, a dosis de 0,1 ml/kg administrados en unos 10 minutos y por vía venosa, en casos de cianosis (metahemoglobinemia).

Acetilcisteína (flumucil) a dosis de 140 mg/kg inicialmente y 70 mg/kg cada cuatro horas hasta completar unas 17 dosis, siempre y cuando se haga dentro de las primeras 24 horas.

La hemoperfusión podría ser de utilidad dentro de las primeras 10 horas, en las intoxicaciones severas.

DERIVADOS DEL INDOL

Nombres comerciales: indometacina (indocid, infrocín), sulindac (clinoril).

Signos y síntomas

Los más comúnmente descritos son los gastrointestinales con náuseas, vómito y dolor abdominal con o sin sangrado y los del sistema nervioso central, consistentes en cefaleas.

Menos frecuentemente se han descrito mareos, vértigo y cambios de comportamiento, con nerviosismo y alteraciones hematológicas variables desde leves con leucopenia, hasta severas con agranulocitosis y anemia aplásica.

Además, pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad de leves a severas, incluso en pacientes “hipersensibles” a los salicilatos.

El sulindac es un derivado de la indometacina con características cinéticas diferentes y menor incidencia de reacciones que su antecesor, la indometacina.

Tratamiento

Medidas generales de descontaminación y manejo sintomático del paciente.

DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIÓNICO

Nombres comerciales: ibuprofén (motrín, duvium), ketoprofén (profenid, alreumun), fenoprofén, naproxén (naprosyn), carprofén (imadyl), ácido tiaprofénico (surgam), flurbiprofén (frobén).

Signos y síntomas

Son similares a los del grupo anterior, pero con menor frecuencia de aparición.

Tratamiento

Medidas generales de descontaminación y manejo sintomático del paciente.

Nota: Con el **benoxaprofén** se han descrito reacciones graves de tipo letal que determinaron el retiro de esta sustancia de los países donde se comercializaba. Este producto nunca ha sido expendido en Colombia.

DERIVADOS DEL ÁCIDO ANTRANÍLICO FENAMATOS

Nombres comerciales: ácido flufenámico (arlef, arthrigenol), ácido mefenámico (postan), meclofenamato sódico (meclomén), glafenina (glifán).

Tienen efectos adversos que comparten con los demás grupos de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. Pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes orales.

Se contraindica en estado de embarazo y no se conoce aún eficacia y seguridad en pacientes pediátricos.

Tratamiento

No se ha descrito tratamiento específico.

DERIVADOS DEL OXICAM

Nombres comerciales: piroxicam (feldene), fenoxicam (tilcotil).

Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos, de vida media prolongada: son rápidamente absorbidos del tubo gastrointestinal.

El piroxicam se conjuga y se excreta como glucurónido y sólo una pequeña cantidad se excreta inmodificado. El tenoxicam se metaboliza casi completamente.

Signos y síntomas

Se presentan a nivel de sistema gastrointestinal (20% de los pacientes). El intoxicado puede manifestar mareos, acúfenos, cefalea y brote cutáneo.

Tratamiento

No se ha descrito tratamiento específico.

Notas: Otro análogo, el isoxicam, fue retirado del mercado mundial por serios problemas de toxicidad. No se comercializó en Colombia.

Los efectos en el embarazo causados por los medicamentos tratados en este capítulo se consideran en el capítulo Drogas y embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

- AMA DRUG EVALUATIONS. American Medical Association. 5ª ed. Philadelphia, 1983.
- ANNUAL REVIEW OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY. Vol. 22, 176-182-195, 1982.
- ASTOLFI, E., et al. Toxicología de pregrado. Ed. López Libreros. Buenos Aires, Argentina, 1982.
- ATKINSON, J.P., et al. Comparison of charcoal attapul-gite as gastrointestinal sequestrants in acute drugs ingestions. *Clinical Toxicology*. 4 (1) 31-38, 1971.
- BECKMAN, H. Pharmacology. 2ª ed. Philadelphia, 1964.
- BOWERS, R.E., et al. Salicylate pulmonary edema: The mechanism in sheep and review of the clinical literature. *Am. Rev. Respir. Dis.*: 115:261, 1977.
- BPDY, J. Drugs facts and comparisons. Facts and comparison division. J.B. Lippincott Co. St. Louis. Missouri, 1982.
- CASARETT and DOULL'S. Toxicology. 3ª ed. MacMillan Publishing. New York, 1986.
- CONN. Current therapy. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1978.
- DEISBACH, R. Hand Book of Poisoning. 10ª ed. Lange. California, 1980.
- GOODMAN and GILMAN. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 6ª ed. MacMillan Publishing. New York, 1980.
- HEFFNER, J. et al. Salicylate "induced noncardiogenic pulmonary edema". *West J. Med.* 130: 263, 1979.
- HEFFNER, J. Salicylate induced pulmonary edema. *Ann Int Med.* 95: 405, 1981.
- HOELLISTER, L. The Year Book of Drugs Therapy. Medical Publishers. Chicago, 1983.
- HORMAECHEA, E., et al. Hypovolemia, pulmonary edema and protein in severe salicylate poisoning. *Am J Med* 66: 1046-1979.
- DOME, A.; TEMPLE, A. Treatment of Salicylate Poisoning. In Arena. J. Ed. Management and Treatment of Poisoning, Mod. Treatment. 8 (3): 1971.
- HICKS, J. Pediatric Clinical Chemistry. Saunders Co. Philadelphia, 1984.
- JOHN, J.B. Gastric mucosal damage by aspirin. 3: (3) 317, 1975.
- KATZUNG, B.G. Basic and Clinical Pharmacology. 2ª ed. Lange Medical Publications. California, 1984.
- MEYERS, J. and GOLDFIEN. Manual de Farmacología Clínica. 4ª ed. *El Manual Moderno*. México, 1980.
- PROUDFOOT, A.T. Salicylates and Salicylamides. In Haddad Lester and Winchester, J. Eds. Clinical Management of Poisoning and Drugs Overdose. Saunders Co. Philadelphia, 575-586, 1983.
- REED, J.R. Central Nervous System Salicylate Clinical Toxicology. 8: (6): 623-631, 1975.
- ROZNER, J. Experimental Analgesic Nephropathy. *Critical Review Toxicology*. 4: (3) 331, 1976.
- SCHERER, J. Introducción a la Farmacología. 2ª ed. México, 1983.
- SKOUTOTAKIS, V.A. Clinical Toxicology of Drugs. Lea and Febiger. Philadelphia, 1982.
- TEMPLE, A., et al. Salicylate poisoning complicated by fluid retention. *Clinical Toxicology*. 9 (1): 61-68, 1976.
- WEINER, M., et al. Clinical Pharmacology and Therapeutics in Nursing. MacGraw-Hill. New York, 1979.
- WINERK, CH. Label similarity as indirect cause of a methyl salicylate death. *Clinical Toxicology*. 6 (2): 189-192, 1973.
- SIPES GLEN I., et al. Comprehensive Toxicology . Vol 7 . Pag. 590. Ed. Pergamon 1997.

Intoxicación por antibióticos

Adriana Zamora Suárez

AMINOGLUCÓSIDOS

En 1943 se aisló una cepa de *Streptomyces griseus* y en 1944 se publicó el descubrimiento de la estreptomina, el primer aminoglucósido. Tienen actividad contra bacilos gramnegativos principalmente. Son bactericidas, se unen a la subunidad 30s de los ribosomas bacterianos de manera irreversible, interrumpiendo los mensajes de la información genética.

Farmacocinética

La absorción es muy errática por vía oral y tópica local por ser cationes muy polares, por esto se utiliza la vía parenteral, intramuscular y endovenosa. Se metabolizan parcialmente en el hígado, la excreción biliar es mínima, son eliminados por filtración glomerular.

Son solubles en agua y estables a pH variables, pero menos activos en pH ácido y en presencia de cationes divalentes como el calcio y el magnesio.

Los niveles séricos máximos se alcanzan a los 30 a 90 minutos de su administración parenteral, su período de semieliminación es de 2 horas aproximadamente. Se distribuyen en líquidos extracelulares y penetran al líquido cefalorraquídeo y al ojo en poco porcentaje (10%). La vida media es de 2 a 3 horas. Tienen gran distribución y fijación en el tejido renal donde se encuentran varias semanas después de suspendido el tratamiento.

Toxicidad

La ototoxicidad resulta de la exposición prolongada o por dosis altas del medicamento. El síntoma inicial del daño coclear es el tinnitus, el cual es de tonos altos y continuo, con pérdida significativa de la agudeza auditiva para tonalidades altas no presentes en la conversación, lo que no permite la identificación de esta toxicidad en su inicio. También se presenta vértigo y síntomas de extrapiramidalismo como ataxia. La hipofunción

vestibular se cree es ocasionada por un metabolito del aminoglucósido, que en el caso de la gentamicina se une al ión hierro formando un complejo que produce radicales libres capaces de destruir las células ciliadas del epitelio vestibuloso del aparato de Corti o de las crestas acústicas. La ototoxicidad es considerada irreversible pero en un 10-50 % de los casos podría ser reversible. La estreptomina es mayormente vestibulotóxica y la amikacina es exclusivamente cocleotóxica. La neomicina, la amikacina-kanamicina, la tobramicina y la netilmicina, en orden decreciente, son generadores de cocleotoxicidad; en cuanto a la vestibulotoxicidad, en orden decreciente son, estreptomina, gentamicina, tobramicina-kanamicina-amikacina-neomicina, netilmicina. Son factores de riesgo la alta edad de los pacientes, la duración del tratamiento, la bacteremia, las malas condiciones físicas, fiebre, hepatopatía y combinación con otros agentes ototóxicos.

Dosis altas, tratamientos prolongados, el tipo de aminoglucósido, antecedente de enfermedad hepática, hipotensión y depleción de volumen en el paciente, son factores de riesgo para nefrotoxicidad por este grupo de medicamentos. El potencial intrínseco de cada uno de ellos para generar nefrotoxicidad es diferente, siendo de mayor a menor, neomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, estreptomina. Otros factores asociados son: hipomagnesemia, hiperparatiroidismo, acidosis metabólica, hipocalemia, y obesidad. Hay drogas que al interactuar con los aminoglucósidos potencian la nefrotoxicidad como la anfotericina B, la vancomicina, la piperacilina, la clindamicina, el cis-platino, los bloqueadores de los canales de calcio, los anti-inflamatorios no esteroideos y los medios de contraste. Inicialmente hay una pérdida del poder de concentración de la orina, proteinuria, cilindros urinarios y creatinuria; posteriormente se elevan el nitrógeno ureico y la creatinina; se afectan las células de los túbulos proximales; generalmente es leve y reversible pero puede culminar en falla renal y requerir diálisis.

La parálisis neuromuscular se debe a un bloqueo en los canales de calcio, inhibiendo la acetilcolina presináptica y sus receptores postsinápticos. Existen factores asociados como la interacción con curare, succinilcolina y magnesio, y la toxina botulínica, potenciando este tipo de toxicidad.

La hipersensibilidad y/o anafilaxia es extremadamente rara, más relacionada con lesiones inflamatorias locales en zonas de administración parenteral, eosinofilia, fiebre, discrasias sanguíneas, angioedema, dermatitis exfoliativa, estomatitis.

BETALACTÁMICOS

Todos son considerados como seguros de usar durante el embarazo.

Aztreonam

Primer monobactam sintético, tiene un núcleo monocíclico y no bicíclico como los demás betalactámicos. Aislado del *Chromobacterium violaceum*. Tiene buena actividad contra enterobacterias y *Pseudomona aeruginosa*. El mecanismo de acción es similar al de otros betalactámicos, con alta afinidad por las proteínas de unión de las penicilinas, ubicadas en la pared celular de bacterias como las gramnegativas, interfiriendo con la síntesis de esta pared celular. Preserva la flora bacteriana normal anaerobia y grampositiva.

Farmacocinética

La biodisponibilidad es de alrededor del 100% si su aplicación es intramuscular, y del 1% si se utiliza oral. Su nivel pico en el plasma es de 35-99 µg/ml, en una hora, y su volumen de distribución es de 0.212 L/k. La unión a las proteínas plasmáticas es del 5.6%, la vida media de eliminación es de 1.6 horas, y la excreción sin metabolizarse es del 1-7%.

Toxicidad

El uso crónico desencadena toxicidad similar a la de los demás betalactámicos. Hay reportes en un 2% de reacciones locales como rash y prurito a la aplicación intramuscular del aztreonam en los pacientes, además de náuseas, emesis y diarrea. Tiene una leve alergenicidad cruzada con las penicilinas y las cefalosporinas. También puede ser causa de colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*. Otro efecto menos común es una supresión de la médula ósea. No se han reportado casos de sobredosis. Si el paciente presenta insuficiencia renal el uso crónico puede desencadenar en toxicidad.

Tratamiento

Debido a su moderada unión a proteínas y bajo volumen de distribución puede ser útil la hemodiálisis o la hemoperfusión. No tiene antídoto.

Imipenem

Es el primero de los carbapenemes, una nueva clase de antibióticos betalactámicos. Es n-formimidiltienamicina, derivado del *Streptomyces cattleya*. Se utiliza en combinación con la cilastatina, una enzima no antibiótica, que previene la descomposición del imipenem en metabolitos nefrotóxicos, y se usa por vía endovenosa. La dosis terapéutica es de 250 mg cada 6 horas, 50 mg/k/d máximo, la cual a su vez es una dosis baja y segura. Tiene actividad contra aerobios y anaerobios, incluyendo *Lysteria*, *Pseudomona*, *Acinetobacter* y *Clostridium*.

Farmacocinética

No se absorbe por vía oral. La biodisponibilidad es menor del 5%, al igual que para la cilastatina, y su nivel pico en plasma es de 14.80 µg/ml después de administrar 250 a 1000 mg endovenosos. El volumen de distribución es de 0.22 L/k en adultos, y 0.33 L/k en niños, mientras que el de la cilastatina es de 0.15 L/k. La vida media de eliminación es de 0.8 a 1.2 horas. Se excreta sin metabolizarse en un 40%, o en un 70% si está combinado con cilastatina. Por estas razones se ha combinado con la cilastatina.

Toxicidad

Si se utiliza de manera crónica se recomienda conocer la historia de hipersensibilidad a otros betalactámicos por la probabilidad de reacciones cruzadas, como flebitis, dolor en la región de infusión, náuseas y emesis, que se presentan en menos del 3% de los pacientes.

Se ha reportado que un 5% de los pacientes han presentado convulsiones, siete días después de haber iniciado el uso de este antibiótico, asociándose con factores de riesgo como la insuficiencia renal e historia de enfermedades del sistema nervioso central y coronaria. Las sobredosis predisponen al aumento de la frecuencia de las convulsiones si el paciente además presenta insuficiencia renal.

Tratamiento

Es sintomático y de soporte. Se busca reducir el nivel sérico elevado del imipenem y así su potencialidad tóxica. Se utilizan medidas generales como el lavado gástrico y no hay medidas específicas conocidas. Se recomienda tener precaución en sobredosis con la aparición de convulsiones, las cuales requerirían el manejo ya conocido y protocolizado por los neurólogos.

CEFALOSPORINAS

Fueron aisladas en 1953 aunque el hongo *Cephalosporium acremonium* fue la primera fuente aislada en 1948, se diferencia de las penicilinas por presentar un anillo de

dihidrotiacina con seis carbonos en lugar del anillo de tiazolidina con cinco carbonos. Inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana. Es un grupo muy grande de antibióticos, posee cuatro generaciones diferentes según su actividad antibacteriana y varían en su composición, así como en su biodisponibilidad, vida media y eliminación, pudiendo las de tercera por ejemplo atravesar la barrera hematoencefálica y llegar al líquido cefalorraquídeo; de acuerdo a esto tienen diferentes indicaciones y vías de administración. Tienen amplio espectro especialmente contra cocos grampositivos y bacilos gramnegativos.

Farmacocinética

Se absorben por vía oral como la cefalexina, la cefradina, el cefaclor y el cefadroxilo; por vía intravenosa como la cefalotina y cefapirina; por vía intramuscular o intravenosa las demás en general. Se excretan principalmente por riñón; la cefoperazona por vía biliar. Tienen buena distribución, penetran al líquido cefalorraquídeo, atraviesan la placenta y se encuentran en los líquidos sinoviales y pericárdico, además del humor acuoso pero no en el vítreo. Tienen buena unión a proteínas y en promedio la vida media está entre una y dos horas, siendo mayor para las de tercera generación.

Toxicidad

Presentan gran cantidad de efectos adversos hematológicos como anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia y trastornos de la coagulación. Las cefalosporinas con el radical N-metiltiotetrazole en su cadena, tales como el moxalactam, cefocetam y el cefamandol, se han asociado con altas incidencias de hemorragias, ya que este radical NMTT inhibe la epóxido reductasa de la vitamina K interfiriendo con la carboxilación de varios factores de la cascada de la coagulación. La cefonicida, de segunda generación, no posee este radical y no se considera causante de hemorragias como efecto adverso.

A pesar de discusiones iniciales sobre las reacciones cruzadas alérgicas de las cefalosporinas con las penicilinas, recientes estudios no han logrado demostrar tal asociación, especialmente en las de segunda y tercera generación, y por esto se ha postulado la seguridad de administrar cefalosporinas en pacientes alérgicos a las penicilinas sin que con esta práctica se aumente el riesgo de desencadenar una reacción alérgica o anafiláctica. Sin embargo sí existen reacciones alérgicas con una incidencia entre el 1 y 10% de la población a la que se le administran cefalosporinas, e incluyen rash, eosinofilia, fiebre, manifestaciones hematológicas, síntomas gastrointestinales y flebitis, siendo más frecuentes las reacciones cutáneas y aparecen después de 24 horas de iniciada la administración; la anafilaxia es muy rara.

Se ha presentado con las de tercera generación, como el moxalactam, el efecto tipo disulfiram, inhibiendo la degradación del alcohol al interferir con la alcohol

deshidrogenasa y acumulando acetaldehído, y que al administrarse con alcohol produce hipotensión, emesis, oleadas de calor.

MACRÓLIDOS

Eritromicina

Fue descubierto en 1952 en los productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces erythreus*. Se encuentra disponible en presentaciones como eritromicina base, estearato, estolato y etilsuccinato. Actúa inhibiendo la subunidad 50s de los ribosomas de las bacterias, reversible, siendo bacteriostático, e impide el transporte y transferencia de peptidilos. Tiene actividad frente a cocos grampositivos, incluyendo Mycoplasma, Legionella, Clamidia, Corynebacterium, Clostridium, Neisseria y Treponema.

Farmacocinética

La eritromicina base y el estearato son inactivados en el estómago por el ácido, por eso requieren cubierta entérica. Los niveles pico en plasma son de 0.1 a 1.9 µg/ml después de 3 a 4 horas de ingerido el medicamento, y de 3 a 10 µg/ml después de 1 hora de administrado de forma parenteral. Su unión a las proteínas plasmáticas es del 60%. Su eliminación es biliar, se encuentra sin metabolismo en un 4.5% si su vía de administración fue oral y en un 15% si fue endovenosa. La vida media es de 1.5 horas, con niveles apreciables durante 6 horas. Se encuentra en la leche materna y atraviesa la barrera placentaria. Se distribuye bien en tejido respiratorio, hígado y próstata. No llega al líquido cefalorraquídeo.

Interacciona con otros medicamentos a través de la enzima citocromo P-450, incrementando los niveles plasmáticos del fentanyl, carbamazepina, clozapina, colchicina, ciclosporina, digoxina, ergotamina, midazolam, nadolol, teofilina, triazolam, ácido valproico, vinblastina y warfarina. Su uso concomitante con astemizol o terfenadina se ha asociado a la presencia de arritmias ventriculares como la torsión de puntas, y con rash.

Toxicidad

Los efectos gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas, emesis, diarrea, son los más frecuentes e importantes, y flatulencia si la dosis es mayor de 4 gr. al día. Además aumenta la motilidad gástrica por lo que se ha utilizado como adyuvante del tratamiento de la gastroparesia diabética.

Efectos cardiovasculares como la prolongación del QT y la torsión de puntas, que pueden aparecer incluso después de suspendido el tratamiento, por uso endovenoso, tratable con infusión de lidocaína no continua, y con mortalidad en pacientes prematuros, recién nacidos, ancianos, o con enfermedad cardiovascular concomitante. Estos efectos están relacionados con alteraciones

electrolíticas como hipocalcemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, además de infarto agudo de miocardio, disfunción del ventrículo izquierdo, disfunción hepática, aunado al uso concomitante de medicamentos antiarrítmicos (clases IA y III, como amiodarona, isopiramida, quinidina, sotalol) o de otros con propiedades cardioactivas (antimicrobianos como pentamidina, clotrimoxazole, ciclotrópicos como haloperidol, trazodona y antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos como astemizol y terfenadina). La eritromicina por sí sola puede prolongar el potencial de acción alterando la función de los canales de sodio, similar a los antiarrítmicos clase IA y III. Otro efecto es la hipotensión.

Efectos hepáticos como hepatitis colestásica, descrita en adultos que tomaron medicación por más de dos semanas tipo estolato; hepatotoxicidad reversible, fiebre, rash, eosinofilia, que resuelve días después de suspender el medicamento.

También puede presentarse una pérdida transitoria de la agudeza auditiva, más frecuente en ancianos con falla renal, por concentraciones séricas altas del medicamento. Se han reportado casos de pancreatitis aguda en niños con dosis mayores de 5 gr. al día. Además calambres y manifestaciones dermatológicas como rash, síndrome de Steven-Johnson, asociadas a eosinofilia.

Tratamiento

En sobredosis oral se ha utilizado el lavado gástrico, además del carbón activado, disminuyendo la concentración de absorción del medicamento.

Si se utiliza la eritromicina endovenosa debe infundirse lentamente durante una hora y bajo monitoreo estricto para que si aparece algún tipo de arritmia la infusión se pueda suspender. El bicarbonato de sodio en una dosis de 1 mEq/k en bolo y continuando con 0.5-1 mEq/k hora es útil ante la presencia de efectos cardiovasculares manteniendo un pH sanguíneo adecuado para disminuir las arritmias. La lidocaína a dosis de 1 mg/K en bolo es la droga de elección para taquicardia ventricular, o el sulfato de magnesio en bolo de 2 gr. o máximo 10 gr. en torsión de puntas.

Azitromicina y claritromicina

La azitromicina está compuesta por 15 carbonos, considerado como una azalida, y la claritromicina por 14 carbonos, similar a la eritromicina. Son antibióticos de amplio espectro y tienen actividad frente a micobacterias atípicas, especies de *Toxoplasma* y *Hemophilus influenza*. Tienen mejor penetración a los tejidos y a los polimorfonucleares que la eritromicina y son de vida media más larga.

Toxicidad

No existen muchos reportes en la literatura médica sobre casos de sobredosis por estos medicamentos. Dentro de su

toxicidad se ha observado pérdida de la agudeza auditiva, náuseas, emesis y diarrea.

Por su uso crónico se han presentado casos de náuseas, diarrea, dolor abdominal, emesis, dispepsia y gastritis, reportados en un 10-20% en pacientes con claritromicina y en un 10% en pacientes con azitromicina, siendo menor que en pacientes con eritromicina en los cuales se presentan del 20-35% de los casos.

Por ser los macrólidos inhibidores del metabolismo de la citocromo P-450 de numerosos xenobióticos, se han reportado casos de pacientes tratados con claritromicina y derivados del ergot, que han desarrollado un ergotismo clínico que incluye hipertensión, isquemia de la lengua y cianosis periférica, requiriendo manejo con hipotensores endovenosos para emergencias hipertensivas, anticoagulación y corticoterapia. Este efecto también puede presentarse por interacción con betabloqueadores.

Tratamiento

En casos de sobredosis se requiere de medidas de soporte y manejo sintomático.

TRIMETOPRIM Y SULFAMETOXAZOLE

No existen reportes de sobredosis por estos medicamentos. El trimetoprim es una 2,4 diaminopirimidina; su peso molecular de 290.3. El trimetoprim es inhibidor de la dihidrofolato reductasa impidiendo la reducción del ácido dihidrofolato en tetrahidrofolato. El sulfametoxazole es una sulfonamida bacteriostática que inhibe la incorporación del ácido paraaminobenzoico al ácido fólico. La combinación de sulfametoxazole y trimetoprim está en una relación de 5 a 1. Tienen utilidad en infecciones del tracto urinario, neumonía por *Pneumocystis carinii*, enteritis por Shigella, otitis media, bronquitis, infecciones en pacientes granulocitopénicos, y en nocardiosis. Actividad contra grampositivos y gramnegativos.

Farmacocinética

El trimetoprim es absorbido casi en su totalidad en el tracto gastrointestinal; su nivel pico en plasma es de 1 µg/ml entre 1 a 4 horas después de la dosis oral; se une a las proteínas plasmáticas entre un 40 - 70%; se mantienen niveles en sangre entre 1.2 y 3.2 µg/ml constantes con administración cada 12 horas; su volumen de distribución es de 1.4 L/k; en un 10 al 30% es metabolizado en el hígado, y se oxida e hidroxila en metabolitos; es excretado en un 40 a 60% sin metabolizar en la orina, su vida media de eliminación es de 8 a 11 horas, su aclaramiento es de 0.12 L/h/k. El sulfametoxazole también es absorbido en su totalidad en el tracto gastrointestinal, con nivel de pico plasmático de 36 a 40 µg/ml entre 1 a 4 horas de la ingesta; se une en un 36% a las proteínas del plasma, su volumen de distribución es de 0.14 L/k; se metaboliza en el hígado y es acetilado y conjugado con

ácido glucurónico; en un 20% es excretado en la orina sin metabolizarse, y su vida media de eliminación es de 10 a 13 horas. Atraviesan la barrera placentaria y se encuentran en la leche materna y en líquido cefalorraquídeo. Otras sulfamidas difieren mucho en cuanto su unión con las proteínas, eliminación, metabolismo y solubilidad.

El trimetoprim interacciona con la fenitoína inhibiendo su metabolismo hepático, y disminuye la eliminación renal de la procainamida. El sulfametoxazole puede desplazar el metotrexate de su unión con las proteínas del plasma, además de la warfarina e hipoglicemiantes como la cloropropamida.

Toxicidad

La dosis tóxica del trimetoprim es de 8000 mg y no se conocen dosis letales. Por trimetoprim puede presentarse náuseas, emesis, cefalea, sudoración, epigastralgia, debilidad, edema facial. El trimetoprim sulfametoxazole produce náuseas, emesis, diarrea, confusión mental, alucinaciones, edema facial, cefalea, depresión de la médula ósea (pancitopenia), trastornos de coagulación y leve ascenso de las transaminasas séricas por hepatitis colestásica alérgica.

En uso agudo pueden observarse reacciones alérgicas dermatológicas y déficit de ácido fólico.

Por su uso crónico se han presentado muertes asociadas a la aparición de una anemia hemolítica, más en pacientes con déficit de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, y a una necrosis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell). Se puede incrementar la concentración de creatinina y generarse falla renal, por depósito de cristales de las sulfas en el riñón. Otro efecto es la colitis pseudomembranosa. Estas reacciones son evitables con el uso concomitante de ácido fólico.

Durante el embarazo, la utilización del sulfametoxazole y otras sulfas, por atravesar la barrera placentaria, pueden producir kernicterus en el feto debido al desplazamiento de la bilirrubina unida a la albúmina fetal.

Laboratorio

El trimetoprim se puede cuantificar en suero por cromatografía líquida de alta afinidad, con límite inferior de detección de 0.2 µg/ml, y para el sulfametoxazole de 0.02 µg/ml.

Tratamiento

Consiste en la estabilización, con manejo sintomático y de soporte, además de un monitoreo hematológico. Se utiliza el lavado gástrico, además del carbón activado. La hemodiálisis lo remueve en poca cantidad por su gran unión a proteínas y su gran volumen de distribución. No existen antidotos, se ha propuesto la leucovorina sin estudios aún adecuados. Los pacientes se deben hospitalizar y realizarles monitoreo cardíaco, colocar líquidos endovenosos para hidratación con adecuada carga elec-

trolítica, oxigenoterapia si lo requieren, pueden necesitar estudio de médula ósea o mielograma, además del manejo anticonvulsivante si las convulsiones se presentan.

QUINOLONAS Y FLUOROQUINOLONAS

Tienen un amplio espectro cubriendo aerobios grampositivos y gramnegativos. Pueden inducir efectos indeseables relacionados con el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central, reacciones alérgicas infrecuentes y erosiones del cartílago en las fisis.

Las fluoroquinolonas tienen cuatro núcleos de quinolona y un radical de nitrógeno en la posición 1, un radical COOH en la posición 3, y una cetona en la posición 4. Son bactericidas, inhibiendo la síntesis del ADN por bloqueo de la DNA girasa.

Hay quinolonas con carbonos en las posiciones 2 y 8 como la ciprofloxacina, la norfloxacina, la ofloxacina y la pefloxacina. Un nitrógeno en la posición 2 y un carbono en la posición 8 es la cinoxacina. Un carbono en la posición 2 y un nitrógeno en la posición 8 es la enoxacina y el ácido nalidíxico, derivados de la naftrilina. Las fluoroquinolonas tienen un átomo de fluorina en el cuarto núcleo de la quinolona en su posición 6 aumentando la actividad antibacteriana como la ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, pefloxacina, enoxacina.

Farmacocinética

Interactúan con antiácidos, antagonistas de H₂, antiinflamatorios no esteroideos, teofilina y warfarina. La ofloxacina, el ácido nalidíxico, la ciprofloxacina y la norfloxacina potencian efectos al desplazar a la warfarina de los sitios de unión a la albúmina, inhibiendo su metabolismo hepático y posibilitando la supresión de la vitamina K, aumentando el riesgo de sangrado.

La ciprofloxacina, la ofloxacina y la pefloxacina, no han demostrado su seguridad respecto a los fetos y han sido ubicadas en la categoría C de la FDA, lo que contraindica su uso ya que atraviesan la placenta y se encuentran en altas concentraciones en la leche materna.

Tienen buena absorción por vía oral y gran afinidad por las proteínas plasmáticas. Se metabolizan en el hígado y se excretan en orina y en poco porcentaje por vía biliar.

Toxicidad

El uso crónico produce reacciones inmunológicas del tipo de vasculitis por hipersensibilidad, rash, neumonitis, anafilaxis, reacciones anafilactoides. La pefloxacina y la ciprofloxacina pueden disminuir la producción de interleukina 1.

La fotosensibilidad puede generarse por fototoxicidad, por reacciones no inmunológicas o por fotoalergia.

Reacciones hematológicas como trombocitopenia, anemia hemolítica y neutropenia. Reacciones gastroin-

testinales como náuseas y dolor abdominal, emesis y diarrea; además colitis pseudomembranosa. Puede haber nefrotoxicidad con falla renal y hematuria con cilindros, cristaluria con poca toxicidad para el riñón. Anormalidades metabólicas como acidosis láctica y pseudoglucosuria, más por ciprofloxacina. Artropatía y artralgias, más en niños, sin existir evidencia de daño permanente. En sistema nervioso central hipertensión benigna intracraneana, convulsiones, vértigo, psicosis orgánica por bloqueo de la inhibición sináptica mediada por el ácido gamaaminobutírico. Efectos neuromusculares como miopatía aguda dolorosa proximal asociada más con el ácido nalidíxico, aumento de la fatiga muscular en la miastenia gravis más por ciprofloxacina. Convulsiones, depresión, euforia, insomnio, y alteraciones en la visión de colores, por la inhibición de los receptores postsinápticos del GABA. Reacciones cruzadas con hipersensibilidad tipo I, dado por urticaria y angioedema.

Ácido nalidíxico

Fue el primer agente quinolona introducido en 1963. Tiene gran cantidad de efectos colaterales, con un estrecho espectro antibacteriano, y un frecuente desarrollo de resistencias, su uso se ha limitado a infecciones del tracto urinario bajo.

Farmacocinética

Es absorbido casi totalmente en el tracto gastrointestinal con nivel de pico plasma entre 20 a 50 µg/ml a las dos horas de la ingestión. El 90% se une a proteínas, con vida media de eliminación de una a dos horas, excretándose en un 95% en forma de su metabolito activo, el ácido hidroxinalidíxico. El nivel sérico terapéutico es de 15 a 50 µg/ml. El peso molecular es de 232. Si se usa con probenecid se aumenta el nivel sérico. Se excreta rápidamente en ácidos glucurónico y dicarboxílico derivados, durante las primeras 24 horas.

Toxicidad

La intoxicación aguda se ha debido a sobredosis por administración continua y se caracteriza por emesis, hiperglicemia, convulsiones, hipertensión intracraneana benigna, alteraciones del comportamiento y acidosis metabólica.

Ocasiona reacciones de falsos positivos en parciales de orina para glucosuria.

Tratamiento

El tratamiento es sintomático y de soporte, con lavado gástrico si consulta antes de las 2 horas de la ingestión. Las convulsiones se manejan con diazepam. El paciente se recupera en las primeras 24 horas sin secuelas. No tiene antidotos. No se han utilizado los catárticos y la hemoperfusión.

Ciprofloxacina

Es una fluoroquinolona derivada del ácido carboxílico que produce en sobredosis falla renal aguda, su tratamiento es sintomático y de soporte. Tiene un amplio espectro de actividad antibacteriana, útil en el tracto respiratorio alto y bajo, tracto urinario, tracto gastrointestinal, piel, tejidos blandos y huesos. Usos mayores de 1500 mg al día no se han recomendado. Su dosis tóxica es de 14 gr.; no existe una dosis letal reportada.

Farmacocinética

La biodisponibilidad es del 70%, el nivel pico plasma es de 1.6 a 2.8 µg/ml después de 500 mg orales en 1 a 1.5 horas, el volumen de distribución es de 2.1 a 3.5 L/kg, la unión a proteínas del plasma es del 26 al 46%, la rata media de eliminación es de 3.5 a 5 horas, la excreción sin cambios es del 15 al 50%, y tiene cuatro metabolitos activos.

Inhibe el metabolismo de la teofilina en la citocromo P-450, disminuyendo la depuración y excreción de esta. El aluminio y el magnesio, componente de los antiácidos, y el calcio, hierro y zinc, de las vitaminas, pueden disminuir la absorción de la ciprofloxacina. Si se utiliza con agentes alcalinizantes puede producirse cristaluria. El probenecid interfiere con la excreción tubular de la ciprofloxacina disminuyendo su excreción en un 50% y prolongando la vida media sérica. Con cafeína y warfarina se aumentan los niveles séricos de estos. Con los antiinflamatorios no esteroideos se presentan efectos a nivel del sistema nervioso central. Las infusiones son incompatibles con la heparina y la furosemda.

Toxicidad

Se desconoce si atraviesa la barrera placentaria pero se ha encontrado en leche materna. Sabiendo que puede dañar los cartílagos y las fisis de los huesos largos, se contraindica en mujeres embarazadas y niños menores de 18 años.

Su sobredosis induce falla renal aguda, cristaluria, náuseas, artralgias, úlcera gástrica y falla hepática. El uso crónico produce efectos neurológicos, hipertensión intracraneana benigna y pérdida visual transitoria; convulsiones por la inhibición del GABA, además de la exacerbación de la miastenia gravis. Se presentan reacciones anafilácticas, incluso fatales en pacientes con SIDA, con falla renal aguda por nefritis intersticial.

Laboratorio

Se pueden medir niveles en plasma, eritrocitos y demás componentes sanguíneos, con cromatografía líquida de fluorescencia, con límite mínimo de detección de 25 ng/ml. En el laboratorio clínico también se encuentra eosinofilia y elevación de la creatinina y las transaminasas. Hay test específicos como el BM Test-7 (Boehringer Mannheim) el cual se basa en una reacción peroxidasa-oxidasa de glucosa, considerándose esta intoxicación como gene-

radadora de pseudoglucosuria, la cual es positiva con solo registrar metabolitos incluso con niveles de detección de ciprofloxacina negativa.

Tratamiento

Es importante la estabilización y descontaminación intestinal con lavado gástrico antes de las dos primeras horas seguidas a la ingestión. Puede necesitarse la intubación traqueal para evitar la presencia de neumonitis por broncoaspiración secundaria a las convulsiones. Los catárticos no han sido efectivos. Por su alto volumen de distribución la hemodiálisis y la hemoperfusión tampoco han sido efectivas. No existe antídoto. Las medidas de soporte con adecuada hidratación según la manifestación, como anticonvulsivantes y controles de laboratorio clínico. Los corticoesteroides se han utilizado en nefritis y en el tratamiento de las artalgias.

Ofloxacina

Farmacocinética

Es similar a la de otras fluoroquinolonas. No interactúa con ranitidina, ciclosporina, clindamicina, metronidazol, teofilina o cafeína, mientras que la enoxacina sí. La quelación de las quinolonas, con tierras alcalinas y con metales catiónicos de transición, muestran que no deben ser administrados con antiácidos que contengan calcio, magnesio, aluminio, o sucralfate, o con cationes bivalentes o trivalentes tales como el hierro o multivitamínicos que contengan zinc, ya que se reduce la absorción y concentración en plasma de la ofloxacina. Atraviesa la placenta y se encuentra en leche materna.

Toxicidad

Hay efectos psicotóxicos que incluyen alucinaciones, agitación, confusión, cefalea, vértigo, depresión, alteraciones visuales y olfatorias, ataxia, tremor, parestesias, ansiedad, insomnio, en un 2 a 4% de los pacientes con dosis terapéuticas; las convulsiones ocurren muy raramente; los mecanismos dopaminérgicos y del GABA se alteran; el antecedente de enfermedad psiquiátrica aumenta el riesgo de estos problemas.

La sobredosis puede producir náuseas, emesis, epilepsia tipo gran mal, anosmia, vértigo, disgeusia, por compromiso de los nervios craneales, asociados con niveles en plasma de 15 µg/ml doce horas después de la ingestión. La producción de síntomas anticolinérgicos simultáneos a la ingestión de agentes anticolinérgicos con síntomas psicóticos asociados, revierten con el uso de fisostigmina o neostigmina. No existen reportes de muertes en la literatura por lo que no se ha determinado la dosis letal.

Laboratorio

Se detecta en orina por cromatografía de gas, por espectrometría de masa, y en plasma por cromatografía líquida

de alta afinidad. Los niveles sanguíneos se obtienen después de 15 minutos de una infusión completa de 3 gr. de ofloxacina, encontrando un nivel de 39.3 µg/ml, en 7 horas a caído a 16.2 µg/l, y en 24 horas a 2.7 µg/ml. En el laboratorio clínico son útiles el cuadro hemático, la creatinina, las enzimas hepáticas, el parcial de orina y los electrolitos, pudiéndose encontrar eosinofilia y leucopenia, hematuria, elevación de transaminasas, en algunos casos.

Tratamiento

El tratamiento consiste en la estabilización y el manejo sintomático, con observación hasta por 24 horas. El lavado gástrico y el carbón activado son útiles. La hemodiálisis elimina del 15 al 25% del antibiótico durante las primeras dos horas del procedimiento, pero es raramente usado. No existe antídoto.

Vancomicina

Es derivado del *Streptomyces orientalis*, en 1956. Es un antibiótico glucopéptido bactericida que puede inducir falla renal aguda si se presenta sobredosis. Está relacionada con pérdida de la audición neurosensorial. Se utiliza para el tratamiento de estafilococos, estreptococos y bacilos gram negativos. La dosis tóxica está alrededor de los 56 gr. en 10 días. No se conoce su dosis letal. Inhibe la síntesis de la pared bacteriana y del ADN.

Farmacocinética

La absorción por vía oral es muy baja. A las dos horas de la administración endovenosa se logra un nivel pico en plasma de 15 µg/ml. El volumen de distribución es de 0.39 a 0.92 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas es del 82%. La excreción urinaria es de un 80 a un 100% sin metabolizarse en las primeras 24 horas. La vida media de eliminación es de 3 a 10 horas. El aclaramiento total es de 1 a 3 ml/min./kg; en recién nacidos prematuros este aclaramiento es de 1.07 ml/min./kg, con volumen de distribución de 0.48 L/kg.

Interacciones con los aminoglucósidos, con gran riesgo de nefrotoxicidad. La anfotericina B, el cisplatino, la polimixina B, la bacitracina, la colistina, de uso sistémico o tópico según el caso, pueden favorecer la nefrotoxicidad. Aumenta el bloqueo neuromuscular del vecuronio. No se ha estudiado en mujeres embarazadas y madres lactantes, aunque aparentemente su uso en los dos últimos trimestres del embarazo no conduce a ototoxicidad neurosensorial ni nefrotoxicidad en el feto.

Toxicidad

En sobredosis suele aparecer oliguria y falla renal aguda. La administración rápida endovenosa puede inducir un arresto cardiopulmonar.

En uso crónico aparece el **síndrome del hombre rojo o del cuello rojo**, que se caracteriza por hipotensión, prurito, rash eritematoso en cara y cuello con parte alta del tórax y brazos, mialgias, debido a liberación de histamina. El test de liberación de histamina de los basófilos confirma que se trata de una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE. La severidad depende de la dosis de vancomicina, de la velocidad de aplicación, o de la cantidad de liberación de histamina endógena. Se previene colocando la infusión para 60 minutos. Se ha presentado también en infusiones de teicoplanina, eritromicina y rifampicina.

La nefrotoxicidad, la ototoxicidad neurosensorial, la necrosis tóxica epidérmica, la colitis por *Clostridium difficile* y la depresión hematológica de las tres líneas, son los efectos más comunes de su uso.

Laboratorio

Se utiliza la cromatografía líquida de alta afinidad, siendo sensible para 1 µg/ml. En falla renal aguda se han encontrado niveles plasmáticos de 284 niveles de 25 a 100 µg/ml se relacionan con ototoxicidad.

Tratamiento

La estabilización, el balance hidroelectrolítico, el estudio y control de las funciones renal y auditiva, el estudio de las tres líneas hematológicas, justifican la hospitalización de estos pacientes. El lavado gástrico es útil en las primeras dos horas al igual que el carbón activado, no se conoce la utilidad de los catárticos. La hemofiltración contribuye a la eliminación. La hemodiálisis no es de utilidad. No hay antídoto. La furosemida y la dopamina aumentan el flujo renal y por ende la filtración glomerular, mejorando la falla renal.

Administrar 50 mg de hidroxicina 2 horas antes de la infusión de vancomicina puede disminuir la aparición de los síntomas del síndrome de hombre rojo o disminuir su severidad, y puede requerir una segunda dosis 2 horas después.

Se debe hacer seguimiento con pruebas de función renal, cuadros hemáticos y audiometrías.

NEUROTOXICIDAD DE LA TERAPIA ANTIBACTERIANA

Las penicilinas, las cefalosporinas, las quinolonas y los carbapenemes, antagonizan el neurotransmisor ácido gama aminobutírico. Los síndromes neuromusculares por aminoglucósidos, clindamicina y tetraciclinas, tienen componentes pre y post-sinápticos, disminuyendo los valores de calcio de la sinapsis y su transporte a través de la membrana celular. Los aminoglucósidos y la vancomicina son tóxicos directos de las células ciliadas cocleovestibulares, se acumulan en la perilinfa y ocasionan alteraciones de la actividad neurosensorial; la interacción de los aminoglu-

cósidos con los fosfoinositides en estas células conduce a la pérdida de magnesio, el cual es necesario para una variedad de reacciones enzimáticas. Los betalactámicos producen neurotoxicidad manifestada por crisis convulsivas; sus factores de riesgo son las altas dosis, la función renal disminuida, alteraciones de la barrera hematoencefálica, los bypass cardiopulmonares, pacientes mayores de 50 años, preexistencia de enfermedades del sistema nervioso central, el uso concomitante con otros medicamentos que favorezcan la aparición de convulsiones como la teofilina y la ciprofloxacina, y el uso concomitante de otras drogas nefrotóxicas. Las manifestaciones clínicas son mioclonias, convulsiones, alucinaciones, confusión, nistagmus y agitación. La ceftazidima se ha reportado como causante de alucinaciones, confusión, estatus epiléptico y encefalopatía. La ampicilina empeora las mialgias y calambres de la miastenia gravis. El uso de betalactámicos intratecales tiene la potencialidad de conducir a la formación de aracnoiditis adhesiva.

Tetraciclinas

Fueron descubiertas por Duggar EN 1948, derivadas del *Streptomyces*, han sido muy ampliamente utilizadas. La doxiciclina es la de menor toxicidad, mejores propiedades farmacocinéticas y bajo costo. Tienen un espectro amplio: aerobios y anaerobios, incluyendo rikettsias, mycoplasma, chlamydia, micobacterias atípicas. Son bacteriostáticas. La síntesis proteica bacteriana es inhibida por la unión reversible a la subunidad 30s del ribosoma, e impide el acceso del aminoacil RNAt al sitio aceptor del complejo RNAm-ribosoma. Estas son demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina y tetraciclina.

Farmacocinética

La demeclociclina, la oxitetraciclina y la tetraciclina tienen regular absorción oral, entre un 60 y 75%, y los alimentos como la leche interfieren con ella, además de antiácidos con magnesio y aluminio, el hierro y el calcio; la vida media de eliminación es entre 8 y 15 horas y se prolonga ante insuficiencia renal, la eliminación primaria es renal. La doxiciclina y la minociclina tienen mejor absorción oral, de un 90 a 100%, sin afectarse por los alimentos; La vida media de eliminación es entre 15 y 23 horas, no se prolonga ante insuficiencia renal porque la eliminación primaria es hepatobiliar y a través de las heces; la distribución es buena por su liposolubilidad.

Los anticonvulsivantes como la carbamazepina, barbitúricos y fenitoína, inducen el metabolismo hepático microsomal disminuyendo los niveles séricos de las tetraciclinas. La colestiramina puede unirse a las tetraciclinas y disminuir su absorción. La eficacia de los anovulatorios orales se disminuye. La warfarina potencia sus efectos y se prolonga el tiempo de protrombina.

Toxicidad

Son generalmente bien toleradas, tienen efectos adversos como la fotosensibilidad y el mal desarrollo de los dientes e incluso pueden inhibir el crecimiento óseo; hay quelación del calcio precipitándose en los dientes en desarrollo y en las estructuras óseas, hipoplasia del esmalte dentario. Están contraindicadas durante el embarazo, la lactancia y en niños menores de 8 años, además en hepatopatías. Algunos autores reportan cataratas, deformidad bilateral en manos con unión de los dedos meñique y anular o ausencia del anular y meñique, aumento de la presión intracraneal e hiperbilirrubinemia, en recién nacidos.

La hepatotoxicidad, especialmente la necrosis grasa aguda, puede ocurrir en embarazadas y en pacientes con falla renal o que están recibiendo altas dosis de tetraciclina. Se han reportado úlceras esofágicas, las cuales se deben al contacto de la mucosa con la tableta, se pueden evitar con una ingesta abundante de líquidos; también hay intolerancia gastrointestinal como diarrea y sobreinfección micótica. Hay efectos vestibulares como vértigo y ataxia, especialmente con la minociclina, además pigmentación de la piel y las membranas si su uso es crónico.

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad como rash morbiliforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, angioedema, glositis, ardor ocular, prurito en mucosas, fiebre, eosinofilia.

Por uso crónico se ve leucocitosis, linfocitos atípicos, púrpura trombocitopénica y granulaciones tóxicas.

Otros efectos como nefrotoxicidad del tipo del síndrome de Fanconi. Síntomas semejantes a los del lupus se han visto por minociclina. También pseudotumor cerebral por tetraciclina. Diabetes insípida nefrogénica por demeclociclina.

Cloranfenicol

Fue aislado en 1947 de extractos del *Streptococcus venezuelae* y se utiliza desde 1949. Atraviesa la barrera hematoencefálica, produce discrasias sanguíneas y toxicidad neonatal. Ha sido usado por su bajo costo y eficacia en infecciones severas.

El cloranfenicol actúa uniéndose reversiblemente a la subunidad 50s del ribosoma bacteriano 70S, y así inhibe la síntesis de proteínas. Es bacteriostático.

Es de amplio espectro, especialmente contra anaerobios gram positivos y gram negativos. Su uso se ha limitado por su toxicidad aunque tiene utilidad en fiebre tifoidea, infecciones por rickettsias y en pacientes alérgicos a los betalactámicos.

Farmacocinética

La absorción oral es adecuada; el nivel pico en plasma es de 10 a 13 µg/ml; la vida media es de 4 horas; es metabolizado en el hígado donde se conjuga con ácido glucurónico y se excreta en forma inactiva en la orina. No

se conoce la absorción por vía intramuscular por lo que no se recomienda. Tiene una buena distribución en todos los fluidos llegando al cerebro y líquido cefalorraquídeo, gracias a su liposolubilidad, incluso siendo los niveles entre el 30 y 50% de los niveles séricos.

Al parecer el cloranfenicol inhibe enzimas microsomaes hepáticas prolongando la vida media de la tolbutamida, la clorpropamida, la fenitoína, la ciclofosfamida y la warfarina. El tiempo de protrombina se prolonga por inhibición de la síntesis de la vitamina K. Las concentraciones séricas del cloranfenicol se disminuyen por activación de las enzimas microsomaes como rifampicina, fenitoína, fenobarbital.

Toxicidad

El mayor efecto colateral es la anemia aplásica, ocurre semanas o meses después de completar la terapia, es fatal y no se relaciona con la dosis, e incluso se presenta por el uso de la presentación en gotas oftálmicas.

La supresión de la médula ósea se manifiesta con anemia, leucopenia, o trombocitopenia, este tipo de toxicidad es relativa a la dosis y es reversible.

El síndrome del bebé gris es otra reacción fatal, ocurre en neonatos. Distensión abdominal, emesis, cianosis progresiva, respiraciones irregulares, flacidez, colapso circulatorio e incluso la muerte. Se relaciona con la dosis y con concentraciones séricas de 50 µg/ml. Raramente se ha visto por sobredosis en adultos.

Otros efectos son neuritis óptica y periférica, cefalea, depresión, confusión mental. Síntomas gastrointestinales como estomatitis, náuseas, diarrea, colitis pseudomembranosa. También pueden alterar la flora intestinal.

Clindamicina

Es un derivado de la lincomicina, el cual fue aislado del *Streptomyces lincolnesis* en 1962. Desde 1966 se utiliza y reemplazó a la lincomicina por su mejor absorción y actividad antibacteriana. El gran problema es que ocasiona colitis pseudomembranosa.

Inhibe la síntesis proteica bacteriana al unirse a la subunidad 50s del ribosoma bacteriano. Compite con los macrólidos por el sitio de unión. Además facilita la ozonización, la fagocitosis y la muerte intracelular de la bacteria.

Es muy útil contra anaerobios y algo contra aerobios gram positivos.

Farmacocinética

Tiene buena absorción oral con vida media sérica de 2.7 horas, los alimentos no interfieren con esa absorción. Tiene gran distribución, incluso en el líquido cefalorraquídeo, se acumula en leucocitos polimorfonucleares, macrófagos alveolares y abscesos. Se metaboliza en el hígado, se elimina en la orina y bilis. Tiene circulación

enterohepática que permite su actividad prolongada pero altera la flora intestinal. El período de semieliminación es de 2.5 horas.

Toxicidad

Los efectos gastrointestinales son los más frecuentes como diarrea. La incidencia de colitis por *Clostridium difficile* está entre 1 y 10%, incluso con la presentación tópica de la clindamicina; esta se trata suspendiendo el antibiótico y adicionando vancomicina o metronidazol. Otros síntomas que se pueden presentar son anorexia, náuseas, emesis, flatulencia, sabor amargo, distensión abdominal y elevación transitoria de las transaminasas.

Reacciones de hipersensibilidad como rash, fiebre, eosinofilia y anafilaxis. Raramente se produce neutropenia y trombocitopenia. También puede generar depresión de la contractibilidad muscular y aumentar el bloqueo de relajantes musculares como el pancuronio.

Sulfonamidas

Fueron los primeros agentes utilizados sistémicamente para la prevención y cura de infecciones bacterianas, antes de las penicilinas, hoy en día han pasado a un lugar muy secundario. En 1932 se logró la patente para el Prontosil que contenía un grupo sulfonamida. Amplio espectro contra grampositivos y gramnegativos, inclusive *Chlamydia*, toxoplasma, nocardia y neisseria. Son análogos estructurales y antagonistas competitivos del PABA por lo que inhiben la enzima bacteriana que incorpora el PABA al ácido dihidropteróico, precursor del ácido fólico.

Farmacocinética

Tienen buena absorción en el tracto gastrointestinal a excepción de las que actúan a este nivel localmente, entre un 70 y 100%. Hay gran afinidad por las proteínas plasmáticas como la albúmina. La distribución es excelente, en todos los tejidos corporales incluyendo líquido cefalorraquídeo, atraviesan la barrera placentaria. Son metabolizadas en el hígado a través de acetilación. Se eliminan principalmente por vía renal aunque también se aísla en heces, bilis y leche materna.

Interaccionan con anticoagulantes, hipoglicemiantes y anticonvulsivantes, potenciando la acción de estos medicamentos.

Toxicidad

Nefrotoxicidad por formación y depósito de cristales, conduciendo a obstrucción urinaria y falla renal aguda post-renal; se evita con ingesta de abundantes líquidos y alcalinizando la orina.

Trastornos hematológicos como anemia hemolítica, más relacionada con el déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia y eosinofilia.

Hepatitis con necrosis focal o difusa, con cefalea, náuseas, emesis, fiebre, hepatomegalia e ictericia, que incluso puede aumentar después de suspender el medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad que incluyen vasculitis, manifestaciones cutáneas variadas, fiebre, artralgias, broncoespasmo, leucopenia y anafilaxis.

Otros trastornos como bocio e hipotiroidismo, artritis, enfermedades psiquiátricas, neuritis periférica. Kernicterus en niños prematuros por uso durante el embarazo.

Penicilinas

En 1928 Alexander Fleming, en el St. Mary de Londres, observó que un hongo que contaminó sus cultivos de estafilococos provocaba la lisis de las bacterias alrededor de este hongo, el cual resultó inhibidor de muchas bacterias. La sustancia fue llamada penicilina por derivarse del hongo del género *Penicillium*. Desde 1940 el material crudo produjo notables efectos en ratas usado de forma sistémica, en 1941 se comenzó a utilizar en humanos con excelentes resultados. Estos experimentos fueron realizados por Florey, Chain y Abraham de la universidad de Oxford.

La estructura básica consiste en un anillo de tiazolidina unido a un anillo betalactámico, que son los de la actividad biológica, a este se une una cadena lateral, la cual a su vez da las diferentes variedades de penicilinas, naturales, semisintéticas o sintéticas.

Las bacterias en su pared celular poseen diferentes proteínas fijadoras de penicilinas, son, probablemente las transpeptidasas y carboxipeptidasas que catalizan algunas de las reacciones terminales en la síntesis de la pared celular. Las penicilinas se unen a estas proteínas y producen la inhibición del último paso, traspeptidación de la síntesis del peptidoglicano de la pared celular bacteriana, además de la disminución de inhibidores de autolisinas.

Se clasifican en diferentes grupos de acuerdo con su espectro de actividad antibacteriana.

Penicilinas naturales

Incluye la penicilina G y la V. Muy activas contra cocos grampositivos, *Neisseria*, anaerobios, pero ineficaces contra *S. aureus* por ser hidrolizados por penicilinasas.

Farmacocinética

La absorción oral de la penicilina G es solo del 30% ya que es destruida por el pH ácido del estómago, siendo mayor la de la penicilina V, con nivel de pico plasmático en una hora; si se administra por vía parenteral el nivel pico en plasma es a los 15 minutos, la vida media es de 30 minutos, por esto se han creado compuestos de acción prolongada como la procaína y la benzatínica, que son de liberación lenta y persistente; también se absorbe a través de serosas. El 65% se une reversiblemente a las

proteínas. La distribución es amplia pero si llega al líquido cefalorraquídeo, tiene potencial epileptogénico. De un 60 a 90% se excreta rápidamente por vía renal.

Penicilinas penicilasarresistentes

No son hidrolizadas por las penicilinasas de los estafilococos, por lo que son de primera elección en infecciones por estos agentes.

Farmacocinética

La meticilina tiene muy baja absorción oral, por vía parenteral alcanza picos plasmáticos en media a una hora, el 40% se une a proteínas, amplia distribución como la penicilina G, excreción renal. Se ha relacionado con nefritis intersticial.

Las isoxazolil-penicilinas como oxacilina y dicloxacilina tienen buena absorción oral con pico plasmático a la hora, también hay presentaciones para uso parenteral con pico plasmático en treinta minutos; se unen en un 90% a proteínas; la vida media es de una hora; la eliminación es principalmente renal.

La nafcilina también tiene mala absorción oral por lo que se utiliza parenteral con picos plasmáticos a la hora; se une en un 90% a las proteínas; se distribuye adecuadamente en bilis y líquido cefalorraquídeo. Puede producir flebitis.

Aminopenicilinas

El espectro es más amplio que el de las demás penicilinas. Son bactericidas activos contra grampositivos y gramnegativos.

Farmacocinética

La ampicilina es estable en el ácido y por esto se absorbe bien por vía oral; el pico plasmático es a las 2 horas y se detecta en plasma hasta 4 horas después de la ingestión. Si la administración es parenteral alcanza picos a la hora pero disminuyen en 2 horas. Se elimina por vía renal pero también se excreta en bilis y heces por tener circulación enterohepática. Puede producir diarrea.

La amoxicilina es estable en el ácido y de mejor absorción oral, rápida y completa. El 20% se liga a proteínas al igual que la ampicilina. Se encuentra en mayores concentraciones en plasma.

Otras penicilinas de este subgrupo son la bacampicilina y la hetacilina.

Penicilinas antipseudomonas

Las carboxipenicilinas como la carbenicilina y ticarcilina, y las ureidopenicilinas como la azlocilina, la mezlocilina y la piperacilina, son de este grupo. Tienen gran actividad contra pseudomona, proteus y otras enterobacterias.

Farmacocinética

La carbenicilina no se absorbe por vía oral por lo que se utiliza la vía parenteral con picos plasmáticos entre 30 minutos y 2 horas; el 50% se une a proteínas; la vida media es de una hora; la excreción renal es del 75 al 85%. Puede generar disfunción plaquetaria, hipocalcemia por unión del anión carbenicilina al catión potasio en la excreción renal, insuficiencia cardíaca por ingestión excesiva de sodio. El indanil-carbenicilina si se absorbe por vía oral.

La azlocilina es más activa contra la pseudomona; la vida media es de una hora.

Toxicidad de las penicilinas

La toxicidad directa es mínima. Puede aparecer depresión de la médula ósea, granulocitopenia. Las penicilinas penicilinoresistentes se han relacionado con hepatitis. La disfunción plaquetaria de las penicilinas naturales y carboxipenicilinas se cree que ocurre por interferencia de la unión de los agonistas a la superficie plaquetaria. Flebitis y reacciones locales musculares por administración parenteral con elevación de transaminasas y dehidrogenasa láctica. El uso intratecal de penicilina G puede conducir a aracnoiditis o encefalopatía fatal con convulsiones. La penicilina G en dosis altas puede producir letargia, confusión, espasmos musculares, mioclonos, convulsiones, que se favorecen en pacientes con insuficiencia renal, hiponatremia o enfermedades del sistema nervioso central. Hiperpotasemia por penicilina G potásica; tinitus, cefalea, convulsiones por penicilina G procainica.

También se puede ver sobreinfección bacteriana o micótica por cambios en la flora, como la colitis pseudomembranosa.

Las reacciones de hipersensibilidad son los efectos más frecuentes descritos con las penicilinas, entre un 1 y 10%. Las manifestaciones de alergia son rash maculopapular, rash urticarial, broncoespasmo, fiebre, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa, nefritis intersticial, eosinofilia, síndrome de Steven-Johnson, angioedema y anafilaxia. La variedad de presentación es muy grande, con cualquier dosis, en cualquier momento de tratamiento, con o sin exposición previa, con mejoría de los síntomas al suspender el tratamiento hasta varias semanas después o durante el mismo tratamiento. El determinante antigénico mayor es el resto peniciloilo que se forma al abrirse el anillo betalactámico, y el determinante menor es la molécula intacta y el peniciloato. Estas reacciones son mediadas por IgE con el determinante menor y por IgM y específicos con el determinante mayor.

La anafilaxia y la reacción anafilactoide son causadas en su gran mayoría por penicilinas. Su frecuencia es de 0.04 a 0.2%, y el 0.001% muere. Se caracteriza por síntomas generales como astenia y adinamia; urticaria y eritema; edema periorbitario, congestión nasal, cianosis; rinorrea, disnea, edema laríngeo, edema de la lengua, estridor; enfisema agudo, broncoespasmo; emesis, disfagia,

dolor abdominal, diarrea; taquicardia, palpitaciones, hipotensión, shock; ansiedad, convulsiones. Los diagnósticos diferenciales son asma, síncope vasovagal, eventos cerebrovasculares, intoxicación alimentaria, infarto agudo de miocardio, embolismo pulmonar, crisis de ansiedad, y la reacción de Jarisch-Herxheimer (fiebre, mialgias, cefalea, taquicardia, taquipnea, vasodilatación, hipotensión) relacionado con la administración de penicilina en pacientes con sífilis. El mecanismo de anafilaxia es mediado por la liberación de sustancias vasoactivas que incluyen los leucotrienos C4 y D4, histamina, factor quimiotáctico eosinofílico, bradiquinina, calicreína, prostaglandina D, factor activador de plaquetas, pero el mecanismo básico inicial es la liberación de IgE por ser reacción tipo I.

La reacción anafiláctica se clasifica en cuatro grados, los cuales determinan su tratamiento:

1. Reacción local mayor de 15 cm. Se maneja con compresas frías y medicación para los síntomas.
2. Urticaria y prurito generalizado. Adrenalina 0.3 a 0.5 ml en adultos, y 0.01 ml/kg en niños, de una dilución 1:1000 subcutánea; antihistamínicos.
3. Broncoespasmo, angioedema, náuseas y emesis. Adrenalina en iguales dosis pero repitiendo cada 15 minutos según necesidad; oxigenoterapia; manejo como el 4 grado según evolución.
4. Respiratorios como obstrucción de la vía aérea superior. Intubación; adrenalina.
Hipotensión. Hidratación con cristaloides; 1 ml IV de adrenalina 1:10000; corticoides; antihistamínicos; dopamina.
Convulsiones. Anticonvulsivantes.

Para evitar este tipo de reacciones se recomienda que el médico tratante realice una excelente y completa historia clínica con antecedentes de alergia, definir tratamiento de menor riesgo y tener precauciones con las interacciones, escoger la vía de administración, enseñar los signos y síntomas de alarma, observar al paciente por media hora después de la administración del medicamento, desensibilizar, educar al paciente sobre kits de autoinoculación de adrenalina.

BIBLIOGRAFÍA

- ELLENHORN'S. Medical Toxicology, Segunda edición, Williams & Wilkins, 1997 Sección B, Capítulo 14. Anti-Infective Drugs.
- GOODMAN & GILMAN'S. The Pharmacological Basis of Therapeutics, Novena Edición, Mc Graw-Hill, 1996. Sección IX. Antimicrobial Agents.
- HARRISON'S. Principles of Internal Medicine. 14 Edición, Mc Graw-Hill, 1998. Parte séptima. Enfermedades Infecciosas.
- GOLDFRANK'S. Toxicologic Emergencies. Séptima edición. Appleton & Lange. 2002. Sección II. Prescription Medications. Antibiotics. Pag. 689-704.
- REISMAN, ROBERT E. ANNE SURESH, Risk of Administering Cephalosporin Antibiotics to Patients with histories of Penicillin Allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1995.167-170.
- SMILACK, JERRY. The Tetracyclines. *Clin Proc*. Mayo 1999. 727-729.
- MINOR LLOYD, B. Gentamicin-Induced Bilateral Vestibular Hypofunction. *JAMA*. 1998. Vol. 279. No 7. Pag. 541-544.
- KASTEN, MARY JO. Clindamycin, Metronidazole and Chloramphenicol. *Clin Proc*. Mayo, 1999. 74: 825-833.
- FORD MARSHA; DELANEY KATHLEEN, et al. Clinical Toxicology, Primera edición. WB Saunders Company. 2001.
- URIBE GRANJA, MANUEL GUILLERMO. Neurotoxicología. Primera Edición. Exlibris Editores. S.A. 2001. Capítulo 18.

Intoxicación por isoniácida y otros antituberculosos

Adriana Zamora Suárez

Pilar Julieta Acosta González

La tuberculosis es una de las principales enfermedades infectocontagiosas a nivel mundial, teniendo en cuenta que su incidencia ha crecido en los últimos años por el advenimiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) incrementándose además las formas multirresistentes de este germen.

La bacteria implicada en su producción es el *Mycobacterium tuberculosis*, un aerobio estricto de crecimiento lento y con alta capacidad de desarrollar resistencia. La principal presentación clínica de la enfermedad es la pulmonar pero también se presentan las formas extrapulmonares (SNC, riñón, sistema gastrointestinal, sistema óseo, etc.).

Para el tratamiento de la tuberculosis tenemos medicamentos de primera elección dentro de los cuales se incluyen isoniácida, rifampicina, etambutol, ethionamida y pirazinamida. Estos son los medicamentos que vamos a revisar en este capítulo. Sin embargo es importante saber que a veces, por la aparición de resistencia microbiana, se necesita recurrir a fármacos de segunda elección como ofloxacina, ciprofloxacina, etionamida, ácido amino-salicílico y amikacina.

Afortunadamente la incidencia de intoxicaciones por uso inadecuado o ingesta masiva voluntaria de estos medicamentos no es tan frecuente en nuestro medio. En cambio si debemos tener muy en cuenta los efectos adversos que se pueden presentar y sobre los cuales profundizaremos.

ISONIACIDA

La isoniácida fue descubierta en forma casi accidental. En 1945, Chorine encontró que la nicotinamida poseía acción tuberculostática, y que algunos compuestos similares a este producto tenían dicha actividad, entre los que se encontraba el ácido isonicotínico.

Cuando es usada por un corto período de tiempo la probabilidad de que se presente toxicidad aguda es mínima, pero cuando el tiempo de su uso es prolongado, aún con dosis terapéuticas se puede presentar toxicidad crónica; a pesar de esto se deben tener en cuenta las reacciones idiosincráticas independientes del tiempo de uso.

Está relacionada estructuralmente con el ácido nicotínico, adenosina adenina dinucleótido (NAD) y piridoxina. Donde el anillo de piridoxina es esencial para la actividad antituberculosa.



Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción de la isoniácida involucra la interacción con una enzima micobacteriana, Inh A, que funciona como una proteína transportadora enol-acyl reductasa, la cual cataliza la reducción dependiente de NADH. La Inh A es requerida para la síntesis de cadena larga de lípidos conocidos como ácidos micólicos, que son componentes importantes de la pared celular bacteriana.

La isoniácida no actúa directamente con la Inh A, es un profármaco que sufre activación metabólica por una catalasa reductasa conocida como KatG para producir un intermediario altamente reactivo. Las especies derivadas de la isoniácida entran en el sitio de unión de la Inh A donde reacciona con NADH. La unión covalente Isoniacida-NADH permanece ligada al sitio activo de la enzima inhibiéndola irreversiblemente.

Farmacología

Es un medicamento bacteriostático de los bacilos en etapa de reposo, pero es bactericida si están en fase de división rápida. La concentración tuberculostática inhibitoria mínima es 0.025 a 0.05 µg/ml.

Puede ser administrada por vía oral en forma de tabletas o elixir, o por vía intramuscular.

Es absorbida rápidamente en el intestino delgado, alcanzando niveles pico en dos horas. Tiene un volumen de distribución de 0.6L/kg y mínima unión a proteínas 10 a 15%. El 75% se metaboliza vía del citocromo P-450 con aproximadamente 75 a 95% de eliminación renal como metabolitos dentro de las 24 horas siguientes a su administración. La primera vía metabólica es la N-acetilación la cual ocurre principalmente en hepatocitos y mucosa intestinal, reacción mediada por la enzima N-acetiltransferasa e hidrólisis, una porción mínima es excretada sin cambios vía renal. La gran mayoría del compuesto original y sus metabolitos son excretados por vía renal.

La figura 51.1 ilustra el metabolismo de la isoniácida.

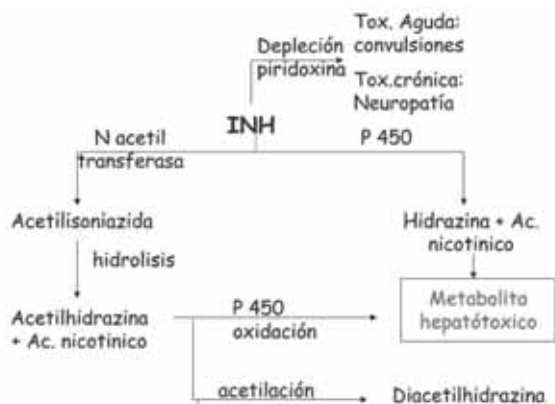


Figura 51.1. Metabolismo de la isoniácida (tomado de Goldfrank L, Hoffman R et al. TOXICOLOGIC EMERGENCIES, Mc-Graw-Hill. Séptima Edición. 1998).

Dosis tóxica: 1.5 g y dosis letal 80 a 150mg/kg.

La velocidad del metabolismo está determinada genéticamente y esta diferencia puede contribuir a la aparición de toxicidad. Los acetiladores lentos son homocigotos para el gen recesivo, tienen ausencia relativa de N-acetiltransferasa y excretan más del 25 % de la droga sin cambios, mientras que los acetiladores rápidos excretan menos de la mitad de esta cantidad sin cambios. El tiempo de vida media de eliminación también varía, para los acetiladores lentos es de 4 horas en suero mientras que para los acetiladores rápidos es de 1 hora.

La acetilación rápida se presenta en esquimales y japoneses y la lenta es el fenotipo dominante en todos los habitantes de la península escandinava, judíos y sujetos de raza blanca del norte de África.

La isoniácida cruza la barrera hematoencefálica y la placenta y se puede encontrar en la leche materna. La

concentración en el SNC es el 20% de la concentración sérica, pero la concentración en leche materna y plasma es igual.

Fisiopatología

La isoniácida induce toxicidad en forma directa al inducir hipersensibilidad o, indirectamente, por depleción de piridoxina (vitamina B6) y niacina.

Induce toxicidad primaria a través de interacciones, especialmente con piridoxina 5-fosfatasa y nicotinamida adenina dinucleótico (NAD), lo cual explica el cuadro clínico que se describe mas adelante.

Disminuye en el SNC el neurotransmisor inhibitorio GABA, ya que este neurotransmisor es sintetizado a partir del ácido glutámico por dos vías enzimáticas: L-ácido glutámico descarboxilasa y piridoxina 5- fosfatasa, esta deficiencia de GABA inducida por isoniácida ocurre por tres mecanismos diferentes:

1. La isoniácida es convertida a hidrazona, la cual bloquea la piridoxina fosfoquinasa, la enzima que inactiva la piridoxina a piridoxal- 5-fosfato.
2. Los metabolitos de la isoniácida inhiben directamente la actividad del piridoxal 5- fosfato.
3. La isoniácida incrementa la excreción de piridoxina a través de la formación de complejos isonicotilhidrazina los cuales son eliminados por vía renal.

Este déficit de GABA lleva a un estado de excitación generalizada que se manifiesta como agitación, confusión y convulsiones. Las convulsiones pueden ser prolongadas y estar asociadas con trastornos metabólicos como hiperglucemia y acidosis láctica, a esta última contribuye directamente la isoniácida a inhibir la NAD, un cofactor requerido para el paso de lactato a piruvato.

El lactato se acumula rápidamente durante los episodios convulsivos resultando en acidosis metabólica, además la isoniácida puede disminuir el metabolismo del ácido beta hidroxibutírico el cual también contribuye a la acidosis metabólica.

Interacciones

De los pacientes que reciben isoniácida, se presentan interacciones fármaco-fármaco en 5.4%. La isoniácida inhibe varias reacciones mediadas por el citocromo P450 principalmente desmetilación, oxidación e hidroxilación. Se han documentado efectos adversos relevantes con teofilina (CYP1A2), fenitoína (CYP2C9/CYP2C19), warfarina (CYP2C9/CYP2C19), valproato y carbamazepina (CYP3A4). Dosis terapéuticas de isoniácida interactúan con CYP2E1, el cual cataliza la formación de NAPQI (N acetil-p-benzoquinineimida) el metabolito responsable de la hepatotoxicidad del acetaminofén, de tal forma que el uso de isoniácida podría incrementar la posibilidad de hepatotoxicidad ligada a acetaminofén.

La ingesta de carbohidratos junto con isoniácida disminuye las concentraciones séricas del medicamento en un 34%.

Inhibe la enzima histaminasa llevando a exacerbación de reacciones alérgicas luego de la ingesta de peces escómbridos.

Sintomatología

Toxicidad aguda

En etapas iniciales de una sobredosis aguda el paciente refiere síntomas gastrointestinales como náuseas y vómito, que aparecen a los 30 minutos de la ingestión, también se puede presentar diaforesis, taquicardia e incremento de la presión arterial. Alteraciones circulatorias son poco comunes pero se pueden presentar si aparecen convulsiones y acidosis.

Las convulsiones son usualmente generalizadas, prolongadas y refractarias al tratamiento estándar y pueden llevar a estatus epiléptico, se pueden presentar con ingestas mayores de 20mg/kg de isoniácida e invariablemente se presentan con ingestas mayores de 35 a 40mg/kg. Pacientes con ingestas mayores a 3.9 gramos tienen mayor riesgo de desarrollar convulsiones. Se ha reportado agitación con alteración del estado de conciencia y alucinaciones.

La acidosis metabólica con anión gap elevado se asocia a niveles elevados de lactato sérico, el pH se puede encontrar entre 6.8 y 7.3.

Puede presentarse coma que puede persistir entre 24 a 36 horas aún luego de resolverse los otros síntomas. La causa de este síntoma es desconocida.

Efectos adicionales de la intoxicación aguda por isoniácida incluyen falla renal, hiperglicemia, glicosuria y cetonuria junto con hipotensión e hiperpirexia.

Toxicidad crónica

Reacciones de hipersensibilidad que se manifiestan como hepatitis, fiebre, rash y dolor articular y muscular se pueden presentar durante el curso del tratamiento, en este caso se debe discontinuar la medicación y manejar las reacciones que se presenten. Se puede presentar un cuadro similar a lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antinucleares positivos, serositis, artritis, trombocitopenia y anemia.

Las alteraciones hematológicas incluyen agranulocitosis, eosinofilia y trombocitopenia, los cuales son reversibles al suspender la medicación.

Con la administración prolongada de la droga se puede presentar disfunción hepática, neuropatía periférica, neuritis óptica y un síndrome similar a la pelagra.

La disfunción hepática aparece dentro de los dos primeros meses de iniciada la terapia pero puede aparecer tiempo después, se puede manifestar como un aumento de las transaminasas que curse asintomático o inducir hepatitis con náuseas, vómito, anorexia e ictericia.

Dos mecanismos pueden considerarse responsables de la hepatotoxicidad por isoniazida, el primero es un componente autoinmune que se considera idiopático y el segundo por acción directa de la isoniazida o sus metabolitos, donde el principal es la acetilhidrazina.

La hepatitis ocurre solo en 0.3% de los pacientes menores de 35 años, pero aumenta a 2.3% en pacientes mayores de 50 años. Pacientes con mayor riesgo son: ancianos, alcohólicos, con enfermedad hepática crónica y desnutridos.

Por tal razón antes de iniciar la terapia se debe realizar perfil hepático y monitorizarlo a medida que avanza la terapia.

En la neuropatía periférica, se presenta degeneración axónica de fibras mielinizadas y no mielinizadas secundaria a deficiencia de piridoxina que puede aparecer en pacientes que toman altas dosis de isoniazida (>6mg/kg) por un tiempo prolongado. Clínicamente presenta distribución en bota y guante que progresa proximalmente, aunque es predominantemente sensitiva se pueden encontrar mialgias y debilidad. Los pacientes acetiladores lentos tienen un riesgo aumentado de desarrollar neuropatía porque metabolizan más lentamente el metabolito tóxico acetil hidracina, de igual forma los pacientes desnutridos, con enfermedad hepática o diabetes mellitus tienen mayor riesgo.

La neuritis óptica que se presenta con la isoniazida tiene un curso similar a la neuropatía periférica, hay pérdida de la visión, la campimetría puede revelar escotoma central, con visión de colores intacta. Puede haber dolor ocular.

Se puede presentar un cuadro similar a la pelagra, ya que la conversión de triptofano a ácido nicotínico requiere de la forma activa de la piridoxina 5-fosfato, al no producirse esta forma activa se produce un déficit de niacina que da como resultado dermatitis, diarrea y demencia; estos síntomas pueden aparecer meses después de iniciada la terapia con isoniazida. El cuadro mejora con suplemento de niacina.

Análisis de laboratorio

La isoniazida y sus metabolitos pueden ser medidos, pero no están disponibles fácilmente, ni son necesarios para el inicio del tratamiento. Niveles entre 4 a 8 µg/mL son considerados normales.

Pacientes intoxicados en forma aguda deben tener estudio de gases arteriales, electrolitos, glucosa sérica, creatinina y nitrógeno ureico en sangre.

Tratamiento

Toxicidad aguda

El manejo de la vía aérea y el tratamiento de las convulsiones son claves para el manejo. Se debe tener un acceso venoso y monitoreo cardíaco.

Se debe realizar lavado gástrico temprano, ya que la absorción de la isoniácida ocurre entre 30 a 60 minutos, el carbón activado tiene utilidad en el manejo a dosis de 1g/kg.

El tratamiento de las convulsiones esta encaminado a aumentar los niveles de GABA, para lo cual la piridoxina es un sustrato para la producción de piridoxal-5-fosfato el cual facilita el aumento en la producción de GABA. Un gramo de piridoxina es administrado por cada gramo de isoniácida ingerida en 15 a 30 minutos. Si la cantidad de isoniácida es desconocida se administra una dosis empírica de 5 gramos de piridoxina endovenosa y repetir si continúan las convulsiones. La dosis pediátrica es de 70mg/kg hasta 5 gramos. El uso de piridoxina también puede disminuir el tiempo de duración del coma.

Anticonvulsivantes convencionales como benzodiazepinas y barbitúricos pueden ser utilizados en convulsiones resistentes a piridoxina.

La fenitoína no tiene efecto GABA, de tal forma que no se recomienda en el manejo de las convulsiones por isoniácida.

Por su bajo volumen de distribución y escasa unión a proteínas la isoniácida es dializable; sin embargo por su vida media tan corta la hemodiálisis se limita a la aparición de falla renal.

Los pacientes asintomáticos que se presenten al servicio de urgencias dentro de las dos primeras horas de la ingestión de cantidades tóxicas de isoniácida, deben recibir profilácticamente 5g de piridoxina, esto se recomienda ya que el pico plasmático es a las dos horas. Los pacientes asintomáticos se deben observar por un periodo de 6 horas, ya que la toxicidad aguda es poco probable que aparezca luego de seis horas.

Toxicidad crónica

La neuropatía periférica es prevenible con administración de piridoxina en dosis de 10 a 25 mg por día, se debe administrar a los pacientes con mas alto riesgo de desarrollar neuropatía periférica, como mayores de 65 años, mujeres embarazadas, pacientes con diabetes mellitus, alcohólicos, desnutridos y en falla renal.

Se debe discontinuar si el paciente presenta hepatitis, neuritis óptica o síntomas de hipersensibilidad, el tratamiento en esto casos debe ser sintomático.

Secuelas

La muerte es rara, ocurre en 1 de cada 500 exposiciones anuales en USA y está asociada a sobredosis intencional.

Otras complicaciones no fatales del coma y el estatus epiléptico son rabdomiólisis, aspiración y depresión respiratoria.

RIFAMPICINA

Es un derivado semisintético de la rifamicina B que inhibe la RNA polimerasa dependiente de DNA de la micobacteria, impidiendo la síntesis del RNA.

Una vez absorbida en las vías gastrointestinales, ésta es eliminada rápidamente por la bilis y se inicia la circulación enterohepática. Su vida media es de 5 horas y aumenta en caso de disfunción hepática. Por la orina, se excreta aproximadamente el 30% del medicamento y por las heces el 60%. Se distribuye por todo el organismo y aparece en cifras eficaces en muchos órganos y líquidos corporales incluyendo el líquido cefalorraquídeo. Puede dar un color naranja a la orina, heces, saliva, esputo, lágrimas y sudor. Lo que debe ser advertido previamente al paciente.

Reacciones Adversas

Las mas frecuentes son trastornos gastrointestinales como náusea, vómito, cólico abdominal y diarrea. También se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad con diversos tipos de erupciones cutáneas, eosinofilia, prurito y fiebre. Puede presentarse ictericia y hepatitis, pero es rara su aparición en sujetos con función hepática normal, de modo similar no se ha observado que la combinación con isoniácida incremente la incidencia. En algunos pacientes se puede presentar un síndrome gripal con escalofrío, mialgias, malestar general, etc. Es un inductor enzimático, razón por la cual su administración puede disminuir la vida media de algunos medicamentos como bloqueadores de canales de calcio, beta bloqueadores, ciclosporina, corticoesteroides, anticoagulantes orales, sulfonilúreas y anticonceptivos orales. En ocasiones infrecuentes se ha reportado hemólisis e insuficiencia renal aguda.

PIRAZINAMIDA

Bactericida. Análogo sintético de la nicotinamida, se desconoce su mecanismo de acción. Presenta buena absorción a nivel de tracto gastrointestinal y se distribuye muy bien a los diferentes tejidos y líquidos orgánicos, incluyendo el líquido cefalorraquídeo. Se metaboliza a nivel hepático generando ácido 5 hidroxipirazinóico el cual se excreta por orina.

Reacciones Adversas

La más frecuente es el daño hepático. Con dosis de 40 a 50 mg/Kg/día el 15% de los pacientes presentan hepatopatía, con ictericia en 3% de los casos y muerte por necrosis hepática en casos infrecuentes. Por lo tanto es necesario el control periódico con pruebas de función hepática en estos pacientes. Disminuye la excreción de ácido úrico.

Con menor frecuencia se ha observado trastornos gastrointestinales, fiebre y disuria.

ETAMBUTOL

Bacteriostático de origen sintético. Se desconoce el mecanismo exacto de acción, pero se ha demostrado que bloquea la incorporación del ácido micólico en la pared de la micobacteria. Se absorbe cerca del 80% en el tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas de 2 a 4 horas. Alcanzando bajas concentraciones en el SNC, líquido pleural y ascítico. Su vida media es de 4 horas y aproximadamente a las 24 horas, el 75 % se excreta por orina sin modificaciones.

Reacciones adversas

El efecto adverso más importante es la neuritis óptica en la que se disminuye la agudeza visual y se pierde la capacidad de diferenciar entre rojo y verde. La incidencia es proporcional a la dosis de etambutol y se observa en el 15% de sujetos que reciben 50mg/Kg/día y en menos de 1% de los pacientes que reciben dosis de 15mg/Kg/día. Puede ser unilateral o bilateral y generalmente es reversible. Dentro del manejo se recomienda el control periódico de agudeza visual y la discriminación entre rojo y verde. Su administración hace que aumente la concentración de ácido úrico en sangre debido a que se

disminuye su excreción renal. Con menor frecuencia se han descrito dermatitis, polineuropatías, fiebre medicamentosa y molestias gastrointestinales. También es infrecuente la anafilaxia y la leucopenia.

ETHIONAMIDA

Su mecanismo de acción posiblemente tiene que ver con la inhibición de la síntesis proteica. Se absorbe rápidamente en tracto gastrointestinal y se distribuye ampliamente en líquidos y tejidos corporales, incluyendo el LCR, donde las concentraciones son similares a las plasmáticas. Su vida media es de 2 horas. Es metabolizada ampliamente en el hígado y se excreta en la orina principalmente en forma inactiva.

Reacciones adversas

En el 5% de los casos se ha relacionado con hepatitis. Es común la hipotensión postural, la somnolencia y la astenia, también se puede observar síndrome gastrointestinal que compromete sabor metálico, disminución del apetito, náuseas, vómito, diarrea y cólicos. Son infrecuentes las convulsiones, las neuropatías periféricas, reacciones de hipersensibilidad y fotosensibilidad. Otras alteraciones del sistema nervioso incluyen alteraciones visuales y olfatorias.

BIBLIOGRAFIA

- ISAZA, C.; ISAZA, G.; FUENTES, J.; MARULANDA, T. Fundamentos de Farmacología en Terapéutica, 4ª ed. Postergraph, 2002. Páginas 436 a 440.
- FORD, M.; DELANEY, K., et al. Clinical Toxicology. 1ª ed. 2001. W.B. Saunders Company. Capítulo 52. Isoniazid and other antituberculous Drugs. pag. 439-445.
- HARDMAN, J.; LIMBIRD, L., et al. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9ª ed. 1996. Vol. II. Sección IX. Cap. 48.
- GOLDFRANK, L.; HOFFMAN, R., et al. TOXICOLOGIC EMERGENCIAS, Mc-Graw-Hill. 7ª ed. 1998.
- PALOUCEK, F. Poisoning and toxicology Handbook, 2ª ed. 1997.
- URIBE, G. MANUEL. Neurotoxicología, Exlibris editores, 2001, pp. 167, 271.
- RIORDAN, M.; RYLAND, G.; CERRY, K. Poisoning in children 5: Rare and dangerous poisons. Publicado en Archives of Disease in Childhood; Nov. 2002; 87,5 pg. 407-410.
- WATKINS, J.; KLAASSEN, C. Manual de toxicología Cassarett & Doull, McGrawHill, 5ª ed. 2001.

Intoxicación por hipoglucemiantes orales

Adriana Zamora Suárez
Maurix Fernando Rojas Martínez

La diabetes consta de un grupo de síndromes caracterizados por hiperglucemia; alteraciones del metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas, y aumento del riesgo de complicaciones por enfermedad vascular. La mayoría de los pacientes pueden clasificarse en clínica como con diabetes insulino dependiente (tipo 1) con destrucción de la célula beta, llevando usualmente a deficiencia absoluta de insulina, o diabetes no insulino dependiente (tipo 2) puede caracterizarse desde predominantemente resistencia a la insulina con deficiencia relativa de insulina o un defecto secretor con resistencia a la insulina. La diabetes o intolerancia a los carbohidratos también se relaciona con algunos otros padecimientos o síndromes como diabetes gestacional, diabetes relacionada con síndromes genéticos, endocrinopatías, etc.

Los criterios diagnósticos actuales establecidos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) son:

1. Síntomas más glucosa plasmática casual mayor o igual a 200 mg/dl, entendiendo como casual cualquier hora, sin considerar el tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicada.

2. Glucosa plasmática en ayuno mayor o igual a 126 mg/dl. Se define ayuno como la ausencia de ingesta calórica por al menos 8 horas.

3. Glucosa plasmática mayor o igual a 200 mg/dl a las 2 horas durante la curva de tolerancia oral a la glucosa. La carga de glucosa oral es de 75 g de glucosa anhidra, disuelta en agua.

En ausencia de descompensación aguda, estos valores deben ser confirmados al repetirlos en un día diferente. No se recomienda la curva de tolerancia oral a la glucosa como rutina para uso clínico.

En esta clasificación se incluye una categoría denominada glucosa de ayuno anormal, que se considera intermedia entre tolerancia normal y diabetes, equiva-

lente a intolerancia a la glucosa, esta categoría se define como glucosa plasmática en ayuno mayor o igual a 110 mg/dl pero menor de 126 mg/dl. Se escogió una glucosa de ayuno de 109 como el límite superior normal, por ser la concentración a partir de la cual se pierde la primera fase de secreción de insulina en respuesta a la administración de una carga intravenosa de glucosa y se asocia con un riesgo de progresión a daño micro y macrovascular.

La diabetes tipo 2 se ha incrementado en las últimas décadas teniendo factores asociados como el incremento del tiempo de vida en la población, aumento de la prevalencia de obesidad y disminución de la actividad física. En los Estados Unidos cerca del 8% de la población adulta y el 19% de la población con edad superior a los 65 años tiene diabetes. Teniendo en cuenta que se diagnostican 800.000 nuevos casos por año, la mayoría correspondiente a diabetes tipo 2.

Una característica de la diabetes es el engrosamiento de la membrana basal capilar con un efecto acumulativo que es el estrechamiento progresivo de la luz de los vasos, lo que causa perfusión inadecuada de regiones críticas de ciertos órganos. Estos cambios anatomopatológicos contribuyen a algunas de las principales complicaciones entre ellas aterosclerosis prematura, retinopatía, glomeruloesclerosis intercapilar, neuropatía, así como ulceración y gangrena de las extremidades. La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen asociada hipertensión y dislipidemia aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Dentro de los esquemas de tratamiento se consideran aparte de las medidas no farmacológicas como dieta, ejercicio y reducción de peso, las medidas farmacológicas que incluyen los diferentes tipos de insulina para la diabetes tipo 1 y los hipoglucemiantes orales en la diabetes tipo 2, que serán los que consideremos en este capítulo.

HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Sulfonilúreas

Son fármacos que estimulan la liberación de insulina al unirse con el receptor de superficie que bloquea canales de potasio dependientes de ATP en las células β del páncreas, despolarizando la membrana permitiendo el ingreso de calcio al interior de la célula y de esta manera generando un estímulo liberador de insulina.

Además tienen la capacidad de reducir la secreción de glucagón, mejorando la actividad periférica de la insulina.

Existen dos generaciones de sulfonilureas, las de primera generación son de baja potencia, entre ellas se encuentran acetohexamida (dymelor®), clorpropamida (diabinese®), tolazamida (tolinase®) y tolbutamida (restinón®).

Las de segunda generación se caracterizan porque son 100 veces más potentes que las anteriores, con mayor seguridad de administración, éstos son glimepirida (amaryl®), glipizida (glucotrol®), gliburide (micronase®), glibenclamida (euglucón®).

Su metabolismo es hepático, tienen una alta unión a proteínas mayor al 90%, volumen de distribución 10 a 15 L/Kg.

Como reacciones adversas se han descrito trastornos gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad, discrasias sanguíneas como agranulocitosis, hiponatremia y síndrome inadecuado de hormona antidiurética, las dos últimas relacionadas más con clorpropamida. Produce efecto antabuse al interactuar con alcohol, en pacientes con daño renal se aumenta el riesgo de producir hipoglucemia.

La hipoglucemia es el cuadro característico de la sobredosis de sulfonilureas, y está relacionado directamente proporcional con la vida media del medicamento, siendo la gliburide la más frecuentemente relacionada con hipoglucemia. Los factores que más influyen en la producción de hipoglucemia son edad avanzada, polifarmacia, uso de alcohol, microalbuminuria, hipertensión arterial, enfermedad hepática y renal.

Glibenclamida

Tiene niveles terapéuticos 40-50 ng/ml, presenta como reacciones adversas leucopenia, neutropenia, enuresis, nicturia, eosinofilia, hiponatremia, fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, hipoglucemia y coagulopatías.

La hipoglucemia se puede exacerbar si se administra concomitantemente con fenilbutazona, anticonceptivos orales, hidantoínas, ASA, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores MAO.

Clorpropamida

Los efectos adversos observados con este medicamento son ictericia, hipoglucemia, leucopenia, reacciones de

fotosensibilidad, hiponatremia, erupciones liquenoides, ataxia, neutropenia, decoloración de las heces, eritema multiforme, agranulocitosis, síndrome de Steven Johnsons y colitis.

La dosis letal en paciente no diabético es de 0.4 mg/ml.

Tolbutamida

En los pacientes que toman este medicamento se han reportado como efectos adversos leucopenia, neutropenia, hipotiroidismo, eczema, fotofobia, fotosensibilidad, hipoglucemia.

Biguanidas

Hipoglicemiantes orales introducidos en el año 1950, son derivados de guanina, hidrofílicos de cadena corta, que disminuyen las concentraciones de glucosa inhibiendo la glucogenólisis hepática y mejorando la sensibilidad periférica a la insulina.

En este grupo se encuentran el metformín y fenformín, éste último retirado del mercado en 1997 por alta incidencia de acidosis láctica con mortalidad del 50%.

Metformín

Medicamento utilizado desde 1957 disminuye la concentración de glucosa plasmática entre 7 y 45% inhibiendo la lipólisis, reduce la concentración de ácidos libres, aumenta la captación de glucosa entre un 18-29%, disminuye la absorción gastrointestinal así como producción de glucosa entre un 9-30%, disminuye la gluconeogénesis, aumenta la afinidad por el receptor de insulina periférico y disminuye triglicéridos y colesterol.

Su biodisponibilidad es de 50-60% y disminuye con la administración de comida, metabolismo hepático escaso, baja unión a proteínas, con eliminación renal entre un 90 y 100%.

La complicación más seria observada con su utilización es la acidosis láctica que tiene una incidencia de 0.03/1000 pacientes/año, y se origina por la acumulación de ácido láctico una vez disminuye la gluconeogénesis hepática a partir de precursores como alanina, piruvato y lactato.

La acidosis láctica producida por el metformín es de 3 tipos:

- A. Hipóxica no relacionada con el metformín.
- B. Por acumulación de Metformín.
- C. Mezcla entre la A y B.

El metformín causa pequeños aumentos en las concentraciones de lactato postprandiales sanguíneas, por la conversión de glucosa en lactato en la mucosa intestinal. Cuando ocurre por sobredosis debe observarse al paciente durante 6 a 8 horas, la sintomatología es inespecífica, e incluye, náuseas, vómito, diarrea, somnolencia, dolor abdominal epigástrico, anorexia, taquipnea y letargia.

El tratamiento es de soporte, con descontaminación gastrointestinal, ventilación mecánica, corrección de líquidos y electrolitos así como manejo de hipotermia e hipoglucemia y manejo de la acidosis metabólica con bicarbonato de acuerdo con el criterio médico. La escasa unión a proteínas hace de la hemodiálisis un posible tratamiento en casos de ingestión masiva, especialmente si la acidosis láctica está instaurada, los niveles de metformín se correlacionan con los de creatinina sérica en pacientes con acidosis láctica.

Se debe utilizar con precaución en condiciones que induzcan hipoxia o hipoperfusión como el EPOC, enfermedad coronaria y enfermedad vascular periférica, o en enfermedades hepática y renal por la disminución en la depuración de lactato.

El metformín no causa hipoglucemia cuando es el único medicamento comprometido en sobredosis.

Como otros efectos colaterales se encuentran dolor abdominal, náuseas y diarrea, su uso crónico esta asociado con disminución en la absorción de vitamina B 12 y folatos.

Inhibidores de la α glucosidasa

Son medicamentos que reducen la absorción intestinal de almidón, dextrina y disacáridos, al inhibir de manera competitiva y reversible el efecto de la glucosidasa a nivel del reborde en cepillo del epitelio intestinal, impidiendo o retardando la absorción de carbohidratos con la reducción de las concentraciones postprandiales plasmáticas de glucosa.

Su acción es local en intestino delgado, absorción sistémica de 1-2%, vida media de 2.7 a 9 horas, no hay metabolismo y lo que se encuentra en la circulación sanguínea se elimina por vía renal.

Como efectos colaterales de la acarbosa se encuentran mal absorción intestinal, meteorismo y flatulencia relacionados con la dosis, se ha observado elevación de transaminasas y disminución de la concentración de hierro sérico. La acarbosa no produce hipoglucemia cuando se administra sola y lo hace en 1-2% cuando se administra concomitantemente con insulina o sulfonilureas.

Los medicamentos que pertenecen a este grupo son acarbosa glucobay®, miglitol®, diastabol®.

Tiazolidindionas

Estos nuevos hipoglucemiantes están disponibles desde 1997 y actúan disminuyendo la resistencia a la insulina a nivel muscular y de esta manera aumentando la captación de glucosa, todo esto a través del Receptor Activador de la Proliferación de Peroxisomas (PPAR) un receptor nuclear que tiene un efecto regulador en la diferenciación celular, en particular de adipocitos, sin intervenir con la síntesis de insulina. Además disminuyen la gluconeogénesis así como

los niveles de triglicéridos, colesterol HDL, hipertensión arterial, fibrinólisis anormal y enfermedad coronaria.

En un 2% de los pacientes se observan alteraciones en las pruebas de función hepática, y con menos frecuencia una disminución en el hematocrito atribuible a edema, aumento en el volumen plasmático y ganancia de peso.

Se recomienda que los pacientes manejados con estos compuestos sean monitorizados con pruebas de función hepática.

Los medicamentos disponibles dentro de este grupo son: rosiglitazona®, avandia®, pioglitazona®, actos®.

Repaglinida

La repaglinida (novonorm®) es un compuesto con una estructura que difiere de las sulfonilúreas pero que actúa a nivel del mismo receptor en los canales de potasio dependientes de ATP en las células beta del páncreas, tiene buena absorción por vía oral, con niveles plasmáticos pico a los 30 minutos y vida media de 1 hora, unión a proteínas del 97%. Su metabolismo es microsomal hepático, y se excreta principalmente por bilis.

Se puede presentar hipoglucemia con la utilización del compuesto solo, aunque con menos frecuencia que las sulfonilureas.

CUADRO CLÍNICO

Los primeros síntomas se pueden percibir con niveles de glucemia entre 60 a 80mg/dl principalmente originados en el sistema nervioso autónomo, presentándose diaforesis, hambre, náuseas, parestesias, palpitaciones, temblor, piloerección, cefalea y ansiedad. Los signos incluyen taquicardia, incremento de la presión sistólica y disminución de la presión diastólica. Con niveles de glucosa de 45 mg/dl comienza a presentarse neuroglicopenia, teniendo en cuenta que el cerebro requiere aproximadamente 150 mg/dl de niveles continuos de glucosa. Se presenta hipotermia, confusión, somnolencia, dificultad para concentrarse, visión borrosa e incoordinación motora.

Niveles de 20 mg/dl se correlacionan con privación importante de glucosa para el cerebro. Los síntomas incluyen deterioro progresivo de conciencia hasta llegar a coma. La hipoglucemia sostenida llevaría a hemiplejía, posturas de descerebración, ataxia, coreoatetosis y síndrome convulsivo. Las áreas más sensibles del cerebro a la hipoglucemia son la corteza y el hipocampo y las más resistentes son el tallo y la médula espinal. Aunque la hipoglucemia se puede presentar tempranamente después de la ingesta de los hipoglucemiantes orales, debemos tener en cuenta que podemos tener una importante disminución de los niveles de glucosa incluso 48 horas después.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debemos determinar las causas no tóxicas de hipoglucemia que incluyen neoplasias como por ejemplo insulinooma, desórdenes endocrinos, enfermedad hepática, sepsis, falla renal, ejercicio, enfermedades autoinmunes y SIDA. La hipoglucemia puede resultar de la exposición a otros medicamentos diferentes de los hipoglucemiantes orales como antagonistas beta adrenérgicos, salicilatos, opioides, tetraciclinas, sulfonamidas, quinina, quinidina, ácido valproico y haloperidol o de sustancias como alcohóles y cocaína.

LABORATORIO

Obviamente la medición de los niveles de glucosa se constituye en el principal análisis paraclínico. Debemos tener en cuenta la toma de gases arteriales y la determinación de anión gap dentro del esquema de manejo en sobredosis por biguanidas. Las pruebas de función hepática son de utilidad en pacientes que utilicen por tiempo prolongado acarbosa y tiazolidindionas.

De acuerdo a los diagnósticos diferenciales que se puedan plantear en la evaluación del paciente se requerirán, así mismo, los estudios diagnósticos que consideremos necesarios.

TRATAMIENTO

Es de relevancia hacer énfasis en que ante cualquier paciente que ingrese con el cuadro clínico previamente descrito, debemos realizar una historia clínica lo más completa posible con especial énfasis en determinar patologías previas, consumo de hipoglucemiantes orales u otras de las sustancias que mencionábamos como hipoglucemiantes. Debemos tener en cuenta que podemos tener el cuadro clínico no solo por sobredosis voluntarias sino por un inadecuado manejo de la medicación, tiempo prolongado de no ingesta de alimentos o cambios terapéuticos recientes. Ante un paciente con deterioro del estado de conciencia iniciamos la estabilización de vía aérea, respiración y circulación (ABC) como primera medida; además debemos prevenir posibles complicaciones como son neumonía por aspiración, encefalopatía anóxica y rabdomiolisis. Valoramos rápidamente niveles de glucosa en sangre e iniciamos tratamiento con dextrosa

intravenosa. En un adulto se recomienda una dosis de 1 gr/Kg equivalente a 100 cc de DAD 50% o 500 cc de DAD 10% según la disponibilidad del servicio. En niños la dosis es de 0,5 a 1 gr/kg. Debemos tener en cuenta que pacientes severamente desnutridos o con antecedentes de alcoholismo requieren la asociación de 100 mg intravenosos de tiamina con el fin de prevenir la presentación de la encefalopatía de Wernicke. En caso de que el paciente no responda a la administración de dextrosa debemos pensar en otras causas que ocasionen el deterioro del estado de conciencia, incluyendo las de origen tóxico. En nuestro medio es común la intoxicación con benzodiazepinas con fines delictivos. Ante esta posibilidad administramos 0,5 mg intravenosos de flumazenil con lo cual debemos obtener respuesta de 1 a 3 minutos. Si por el contrario existe la posibilidad de intoxicación por sustancias opioides se debe administrar naloxona 0,2 mg intravenosos y podemos administrar dosis repetidas hasta llegar a 2 mg.

La alcalinización urinaria podría ser de utilidad en intoxicación por clorpropamida demostrándose disminución de su vida media de 49 horas a 13 horas aproximadamente. En este caso se utilizaría bicarbonato de sodio en un bolo de 1 a 2 mEq/kg, con control posterior de gases arteriales y pH urinario. Debemos recordar que el bicarbonato de sodio se podría utilizar además si se presentara acidosis metabólica con un pH menor de 7.1.

En caso de que se haya presentado ingesta voluntaria de una sobredosis del fármaco puede ser de utilidad el lavado gástrico siempre y cuando se realice dentro de las primeras dos horas después de la ingestión, la administración de carbón activado puede ser útil a una dosis de 1gr/kg teniendo en cuenta que haya una adecuada protección de la vía aérea, o cuando no exista un riesgo elevado de broncoaspiración.

SECUELAS

Al no poderse brindar tratamiento oportuno el paciente puede presentar importantes secuelas incluida la muerte. Las más frecuentes son de tipo neurológico incluyendo hemiparesias, alteraciones importantes de la memoria, dificultades en el lenguaje, deterioro del pensamiento abstracto y ataxia. Hipoglicemias severas se han asociado con cambios electroencefalográficos y disminución en el cociente intelectual de 6 puntos siendo esto más frecuente en jóvenes. Se ha podido observar atrofia cortical en pacientes con severas hipoglucemias recurrentes.

BIBLIOGRAFIA

- ALKHALIL, CH.; ZAVROS, G.; BAILONY, F.; LOWENTHAL, D. Clinical pharmacology physiology conference: Metformin and lactic acidosis (LA). International urology and nephrology 34: 419-423, 2002.
- DAVID, M. Initial Management of Glycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med, 2002;347:1342-1350.
- FORD, M.; DELANEY, K., et al. Hypoglycemic oral agents. Clinical Toxicology. 2001; 50: 423- 437.
- GOLDFRANK, L.; HOFFMAN, R. Hypoglycemic agents. Toxicologic Emergencies, 2002; 40: 593-603.
- HARDMAN, J.; LIMBIRD, LEE. GOODMAN and GILMAN. Hipoglucemiantes orales. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 2000; 60.
- ISAZA, C.; ISAZA, G.; FUENTES, J.; MARULANDA, T. Fundamentos de farmacología en terapéutica, 2002; 9: 313- 321.
- KRUSE, J. Metformin-associated lactic acidosis. The journal of Emergency Medicine. 2001;20: 267-272.
- MANCILLAS, L.; GOMEZ, F.; RULL, J. Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus, conceptos actuales. Revista de Endocrinología y Nutrición. 2002;10: 63-68.
- PARULKAR, A.; PENDERGRASS, M.; GRANDA, R. Nonhypoglycemic effects of Thiazolidindiones. Annals Internal Medicine. 2001; 134: 61-71.
- RACHMANI, R.; SLAVACHEVSKI, I.; LEVI, Z.; ZADOK, B.; KEDAR, Y.; RAVID, M. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. European Journal of Internal Medicine. 13 (2002) 428-433.

Anticonvulsivantes

Alfredo Muñoz Berrío

BENZODIACEPINAS

El manejo del paciente epiléptico tiene como fin conseguir una mayor adaptación educacional, conductual y social, para la consecución de estos propósitos son fundamentales las drogas anticonvulsivantes. Es necesario conocer el tipo de convulsión para poder escoger el fármaco adecuado; luego se hace un aumento progresivo de la droga hasta controlar las crisis convulsivas y que el paciente no tenga síntomas de intolerancia a la droga. Estos ajustes se hacen utilizando los niveles séricos de los diferentes fármacos. También es importante conocer que otros medicamentos está utilizando el paciente pues los anticonvulsivantes pueden alterarse en sus concentraciones séricas, presentándose entonces efectos no deseables en estos pacientes, como se verá más adelante. Por lo anterior, lo ideal para el paciente epiléptico es la monoterapia; así será más factible el monitoreo del único fármaco utilizado por el paciente.

La mayoría de los fármacos anticonvulsivantes son inductores enzimáticos a nivel hepático, dependen de la función renal, se transportan unidos a proteínas séricas (albúmina), tienen diferentes grados de liposolubilidad y su vida media es variable. Todas estas variables deben, entonces, ser tenidas en cuenta por el médico y se concluye finalmente que las dosis anticonvulsivantes son variables.

A continuación hacemos una breve descripción de los efectos tóxicos de los fármacos anticonvulsivantes.

Fenobarbital

Los barbitúricos son depresores del sistema nervioso central y sus efectos sobre el músculo o nervio periférico son mínimos, aun a dosis tóxicas. Producen todos los grados de depresión del sistema nervioso central, desde sedación leve hasta anestesia general. Los barbitúricos que tienen el radical 5-fenil (fenobarbital y mefobarbital), son anticonvulsivantes. El fenobarbital fue el primer

anticonvulsivante orgánico efectivo, además su toxicidad es baja y su costo económico reducido. Limita la difusión de la actividad de las crisis y eleva el umbral comicial, aumentando la actividad GABA (inhibitoria).

Se absorbe por vía oral pero en forma lenta, se fija un 40% a las proteínas plasmáticas. Su vida media es de 100 horas en los adultos y algo menor en los niños. Su principal indicación es en las crisis generalizadas tónico-clónicas, tiene alguna eficacia en las parciales simples, poca o ninguna en las parciales complejas. En las convulsiones febriles es la droga por excelencia para su profilaxis. La dosis oscila entre 3 y 5 mg/kg/día en niños y hasta 8 mg/kg/día en recién nacidos. Los niveles séricos efectivos son de 15-35 mg/ml.

Toxicidad

La sedación es el efecto indeseable más frecuente del fenobarbital, pero los pacientes desarrollan tolerancia a la droga. Produce erupción escarlatiniforme que aparece en 1 a 2% de los pacientes, en las primeras semanas de tratamiento. La dermatitis exfoliativa es muy rara. La intoxicación aguda y masiva lleva al paciente a un coma caracterizado por hipotermia, piel seca, pupilas mióticas o midriáticas cuando hay anoxia, con pérdida de todos los reflejos del tallo cerebral. Se establece una insuficiencia renal agravada por el colapso y la hipoxia tisular. La anorexia y pérdida de peso en los pacientes usuarios de la droga, son otros fenómenos indeseables de la terapia con esta sustancia.

Puede presentarse anemia megaloblástica que responde a la medicación con ácido fólico, la presencia de osteomalacia mejora con la administración de altas dosis de vitamina D; estas patologías son apreciables en el tratamiento crónico con el fenobarbital.

Los recién nacidos de madres que reciben fenobarbital pueden presentar síndrome hemorrágico, que mejora con la administración de vitamina K.

En los niños de edad escolar se ha encontrado hiperactividad, con disminución del rendimiento escolar por

alteraciones en la percepción motora y la memoria, demostrados por varios tests neuropsicológicos.

Interacciones

Interacciona con las drogas que inducen el sistema microsomal hepático. Con relación al epamín, puede disminuir su absorción intestinal, aumentar su biotransformación o disminuir su activación. Con el ácido valproico (depakene) sus concentraciones pueden aumentarse el 40% cuando se administran simultáneamente.

Pirimidona

La pirimidona (mysoline) es un desoxibarbitúrico que es metabolizado a fenobarbital (30%) y fenil-etil-malonamida (P.E.M.A.); su acción anticonvulsivante se debe al primer metabolito. Su vida media es 7-14 horas, hasta un 40% de la droga se excreta intacta por la orina, se fijan los metabolitos muy poco a las proteínas séricas. La dosis oscila entre 10 y 25 mg/kg/día; las concentraciones séricas efectivas fluctúan entre 6 y 12 mg/ml. Su principal indicación está en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas y parciales simples o complejas.

Toxicidad

Son efectos parecidos a los producidos por el fenobarbital; los más frecuentes son: mareos, vértigos, sedación, vómito, nistagmus, diplopia y ataxia. También las erupciones maculopapulosas, la leucopenia, trombocitopenia, lupus eritematoso y linfadenopatías. Se han informado reacciones psicóticas agudas; igualmente anemia megaloblástica y osteomalacia.

Interacciones

Igual a las del fenobarbital.

Fenitoína

La fenitoína (epamín) fue sintetizada en 1908; su actividad anticonvulsivante se descubrió sólo en 1938. Posee también un radical 5-fenil. No posee actividad depresora sobre el sistema nervioso central; en dosis tóxicas puede producir excitación, en dosis letales puede llegar al coma con rigidez de decerebración.

La fenitoína restablece la normalidad en las neuronas que tienen una excitabilidad anormalmente aumentada, disminuye el flujo en reposo, del ion sodio, además la entrada del ion calcio durante la despolarización está disminuida, también puede demorar la activación de la corriente hacia el exterior del ion potasio durante el potencial de acción, lo cual prolonga el período refractario.

Las fenitoínas tienen muy poca hidrosolubilidad, son metabolizadas a nivel hepático, dándose clínicamente los metabolizadores rápidos y lentos (acetiladores) de las fenitoínas. Se absorbe lentamente por vía oral, se

distribuye en todos los tejidos, se liga a proteínas séricas (albúmina); una fracción libre mayor se encuentra en los neonatos y en las insuficiencias renales. Se excreta por bilis y orina. La dosis oscila entre 4 y 7 mg/kg/día y su vida media es de 12-24 horas, sus concentraciones séricas son de 10-20 mg/ml. Se indica en las crisis tónico-clónicas generalizadas, parciales, simples o complejas.

Toxicidad

Depende de la vía de administración y la duración del tratamiento.

Cuando se administra por vía endovenosa los signos tóxicos son las arritmias cardíacas, acompañadas de hipotensión o depresión del sistema nervioso central.

La sobredosis por vía oral produce sintomatología imputable al cerebelo y al sistema vestibular, como son el vértigo, ataxia, diplopia y nistagmus. Se ha descrito también lentificación en el lenguaje, insomnio, cefalea, ansiedad, depresión, delirios y déficit psicomotor transitorio.

A nivel gastrointestinal produce hepatitis, náuseas, vómitos y estreñimiento. Las alteraciones hematológicas más frecuentes son: trombocitopenia, linfadenopatías que simulan linfomas (pseudolinfomas).

El lupus eritematoso cede al suspender la terapia con fenitoínas; la droga debe suspenderse cuando aparezca un eritema exfoliativo, pues el paciente puede desarrollar una toxicodermia que puede ser fatal.

Produce polineuropatía periférica en un 30% y es preciso tener en cuenta los efectos que pueden alterar un poco la estética en las mujeres en pubertad, como son la hiperplasia gingival, el acné y el hirsutismo, pues se le estarían agregando otros problemas de implicaciones psicológicas a la paciente.

Interacciones

Aumenta su concentración cuando se da simultáneamente con cloranfenicol, disulfiram, isoniazida, cimetidina o sulfas.

La carbamazepina disminuye el epamín sérico; la fenitoína aumenta la depuración de la teofilina, la teofilina disminuye la concentración de la fenitoína y ésta aumenta el metabolismo de los esteroides y disminuye la de los anovulatorios.

Carbamazepina

La carbamazepina (tegretol) se está utilizando como droga anticonvulsivante desde 1974, pero se utilizó para la neuralgia trigeminal desde 1960. Se relaciona con los antidepresivos tricíclicos, también posee un grupo carbamilo en la posición 5, como las anteriores drogas anticonvulsivantes. Su acción antiepiléptica parece ser por facilitación de los circuitos inhibitorios GABA-energéticos que se encuentran rodeando el foco epileptógeno, aumentan las descargas de las neuronas

noradrenérgicas en el ceruleus, lo que contribuiría a su efecto anticonvulsivo.

Se absorben lentamente por vía oral, su vida media es de 10-20 horas, su concentración sérica efectiva fluctúa entre 6 y 10 mg/ml. Se fija en un 75% a las proteínas plasmáticas, se excreta en la orina como metabolitos glucurónidos. Es la droga de elección para las crisis parciales complejas (epilepsia del lóbulo temporal) y las tónico-clónicas generalizadas, a dosis de 20-30 mg/kg/día.

Interacciones

El fenobarbital y la fenitoína pueden aumentar el metabolismo de la carbamazepina. Cuando se administra con el ácido valproico, las concentraciones de éste son disminuidas. El propoxifeno y la eritromicina inhiben su metabolismo. Disminuye el efecto de los anovulatorios, warfarina y esteroides.

Toxicidad

La intoxicación aguda y masiva puede llevar al paciente al estupor o al coma, irritabilidad, convulsiones o depresión respiratoria.

La administración crónica produce somnolencia, ataxia, diplopía, vértigo y visión borrosa. El paciente puede experimentar náuseas y vómitos por intolerancia gástrica, diarrea o estreñimiento.

En pacientes ancianos se producen cuadros de confusión y agitación. Estos efectos pueden desaparecer al final de la segunda semana de haber iniciado la terapia con carbamazepinas. Las reacciones cutáneas exfoliativas son indicación para suspender el tratamiento con estas drogas. La anemia aplásica, agranulocitosis, eosinofilia, linfadenopatías y esplenomegalias son reacciones de hipersensibilidad. Otra complicación tardía es la retención de agua, especialmente en pacientes ancianos. También se ha descrito una hepatitis colestática.

Ácido valproico

El ácido valproico (depakene®) es la droga más reciente entre los anticonvulsivantes, aprobada sólo en 1978 en EE. UU.

El ácido valproico al parecer interactúa con el sistema GABA del encéfalo.

Se absorbe rápidamente por vía oral, la vida media es de 6-15 horas, su dosis oscila entre 30 y 60 mg/kg/día, concentraciones séricas efectivas: entre 50 y 100 mg/ml. Se une a las proteínas plasmáticas en un 90%, se metaboliza en un éster glucurónico, se excreta por la orina y las heces. Está indicado como droga de elección para todas las crisis convulsivas incluyendo las ausencias.

Interacción

Las concentraciones de fenobarbital aumentan hasta en un 40% cuando se administra con el ácido valproico y las concentraciones de fenitoína disminuyen. La admi-

nistración del ácido valproico y clorazepam (rivotril®) se asoció a la instalación de estado epiléptico de ausencias.

Toxicidad

Los efectos indeseables más frecuentes son los gastrointestinales así: náuseas, vómito y epigastralgia, por la gastritis que se produce en el 16% de los pacientes. En el sistema nervioso central produce sedación, ataxia y temblor. Menos frecuentes son la erupción cutánea, alopecia y estimulación del apetito. Se ha descrito hepatitis fulminante, al parecer, por idiosincrasia en los pacientes afectados. Se han observado amenorreas transitorias y trombocitopenias leves.

Benzodiacepinas

Se utilizan como drogas sedantes y ansiolíticas. Su actividad anticonvulsiva la vincula con los receptores del cloro regulados por el sistema GABA, potenciando por lo tanto el mismo efecto de los anteriores anticonvulsivantes. Se absorben bien por vía oral, con concentraciones séricas efectivas a la hora de ingeridas, la vida media puede ser hasta de 24 horas, son liposolubles, se metabolizan a nivel hepático. Las benzodiazepinas más utilizadas son valium, mogadón, ativán y rivotril.

Interacciones

Potencian a todos los depresores del sistema nervioso central como el etanol y los barbitúricos; efecto de gran importancia en las sobredosis voluntarias de estos fármacos (ver capítulos correspondientes).

Toxicidad

La ingestión masiva lleva a una depresión cardíaca y respiratoria. La ingestión crónica produce somnolencia, letargia, fatiga, relajación muscular y ataxia. En los niños puede ocasionar agresividad e hiperactividad. Aumento de secreciones salivares y bronquiales, específicamente en los niños.

Etosuximida

Esta droga conocida con el nombre comercial de zartarín, actualmente de difícil consecución en nuestro medio, se liga poco a las proteínas plasmáticas, se excreta en la orina; la vida media es de 40-50 horas, su dosis oscila entre 20 y 40 mg/kg/día, las concentraciones séricas efectivas se encuentran entre 50 y 100 mg/ml.

Interacciones

Son raras con otras drogas.

Toxicidad

Son principalmente los fenómenos gastrointestinales los que se evidencian: náuseas, vómito y anorexia. En el

sistema nervioso central producen somnolencia, euforia, cefalea, letargo y es posible que se observe el fenómeno de hipo. Igualmente se ha observado parkinsonismo y fotofobia, agitación, ansiedad, incapacidad para concentrarse y agresividad; estas alteraciones de la conducta son más frecuentes en pacientes psiquiátricos. Las alteraciones hematológicas son: trombocitopenia, anemia aplásica, pancitopenia y eosinofilia. Algunos pacientes desarrollan lupus eritematoso o un **síndrome de Stevens-Johnson**.

Felbamato

Es utilizado como anticonvulsivante, asociado con otras drogas, especialmente en los pacientes con epilepsia refractaria, parciales complejas, simples, generalizadas, **síndrome de Lennox-Gastaut**.

Su mecanismo de acción es desconocido. La dosis oscila entre 15 mg y 45 mg/kg/día, sin exceder a 3.600 mg/día. La vida media se estima en unas 15 a 23 horas.

Se elimina el 95% por orina y el 5% por las heces. Presenta interacciones con otros anticonvulsivantes así: disminuye las concentraciones de las carbamazepinas, aproximadamente en el 25%; aumenta las concentraciones de fenitoína e igualmente del ácido valproico.

Tiene efectos indeseables como: cefalea en un 36% de los casos, náuseas 30%, mareos 27%, somnolencia 20%, anorexia 17%, vómito 17%, dislepsia 17%, insomnio 13%. Rara vez se presentan reacciones de hipersensibilidad en la segunda semana con síntomas y signos tales como brote cutáneo, fiebre, edema de mucosas, leucopenia, trombocitopenia, pruebas hepáticas alteradas con aumento de sus cifras, artralgia, mialgias y faringitis.

Vigabatrina (Gamma-vinil-GABA)

Este anticonvulsivante se está utilizando como coadyuvante en los casos de epilepsias refractarias. Su mecanismo de acción al parecer potencia la actividad GABA (inhibitoria neuronal). Otra alternativa es el aumento de la concentración del GABA al inhibir su metabolismo, bloqueando la enzima GABA-transaminasa.

La dosis terapéutica es de 50 mg/kg/día sin exceder de 4 gm/día. Su vida media es de 5-7 horas.

Desencadena en los pacientes somnolencia, fatiga, hiperactividad en niños, vértigo, ansiedad, irritabilidad, depresión, cefalea, sicosis, alteración de memoria, diplopía y raras veces estado de confusión mental; algunos pacientes tienen aumento de peso y cólicos abdominales.

Interacciona con otros anticonvulsivantes y aumenta los niveles de fenitoína en un 20%.

En casos de sobredosis masiva no existe aún antídoto específico; se recomiendan medidas de sostén y monitoreo cardíaco y respiratorio.

Lamotrigina

Este anticonvulsivante inhibe la dihidrofolato reductasa, y se cree que actúa inhibiendo la liberación de glutamato, no obstante otros la consideran estabilizadora de la membrana neuronal como la fenitoína.

La dosis es de 2-4 mg/kg/día (200-500 mg). Los efectos adversos son: vértigo, somnolencia, cefalea, ataxia, temblor, náuseas y diplopía; retarda el metabolismo del ácido valproico.

Gaba-pentín

Este anticonvulsivante de segunda línea es un aminoácido con una estructura análoga al GABA, por lo tanto atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Su vida media es de 7-8 horas. La dosis terapéutica oscila entre 1.200 y 1.800 mg/día. Los efectos adversos son mínimos, tales como somnolencia, fatiga y diarrea.

Conclusiones

Después de hacer estas anotaciones, es preciso recalcar sobre la necesidad de que el médico efectúe un seguimiento a su paciente para detectar cualquiera de los efectos no deseables producidos por estas drogas; por lo tanto, todo paciente debe tener estudio hematológico, renal y hepático antes de iniciar tratamiento con estas drogas.

En las intoxicaciones crónicas se debe disminuir la droga utilizando los niveles séricos como parámetro y a su vez estar seguro de que la disminución de la droga no va a llevar al paciente a un estado epiléptico.

En las intoxicaciones agudas y con intentos de suicidio, el paciente debe llevarse a una unidad de cuidados intensivos para proporcionarle adecuado soporte cardiorrespiratorio y en algunos casos recurrir a la hemodiálisis para salvar la vida del paciente.

En las reacciones de tipo idiosincrásico, aun suspendiendo la droga, no hay mejoría de la reacción desencadenada; en estos casos sólo quedan las medidas de soporte, de acuerdo con sus complicaciones.

Si el paciente presenta intolerancia a una droga, se debe proceder al cambio de ésta por otro fármaco indicado para la clase de crisis convulsiva que se está tratando, este cambio se debe hacer en forma lenta, sin suspender la droga inicial súbitamente, porque también ello puede desencadenar un estado epiléptico en el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- RALLI, T.; SCHELEIFER, L. Drogas efectivas para el tratamiento de la Epilepsia. En Goodman y Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7ª ed. Ed. Panamericana, 432-455, 1985.
- GOLDENSHON, E.; GLASER, G.; GOLDBERG, M. Epilepsia. En Merritt: Tratado de Neurología. Salvat Ed. 3ª ed. 658-682, 1987.
- ADAMS, R.; VÍCTOR, M. Epilepsy and disorders of consciousness. En Principles of Neurology. 3ª ed. Ed. McGraw Hill, pp. 231-253, 1985.
- PLUM, F.; POSNER, J. Estupor y coma. 2ª ed. Ed. El Manual Moderno. 195-307, 1982.
- PORTER, R.; THEODORE, W. Epilepsy. En Neurologic Clinics. W.B. Saunders Co. Vol. 4 (3). 585-617. Agosto, 1986.
- FANGHT, E.; SACHDEO, R.C.; RAMBLER, M.P., et al. Felbamato monotherapy for partial seizures: an activ control trial. *Neurology*, 1993; 43: 688-692.
- LEPPIK, I.E.; DREIFUSS, F.E.; PLEDGER, G.W., et al. Felbamato for partial sizers; results of a controlled clinical trial. *Neurology*, 1991; 41: 1785-1789.
- REMY, C.; BEAUMONT, D. Efficacy and safety of Vigabatrin in the long-term treatment of refractory epilepsy. *Brit. J. Clin. Pharmacol*, 1989, 27: 125-129 (s).
- TARTARA, A.; MANNI, R.; GALIMBERTI, C.A., et al. Vigabatrin in the treatment of epilepsy: A double-blind placebo controlled trial. *Epilepsia*. 1986, 27: 717-723.
- RAMSY, R.E. Advances in the Pharmacotherapy of Epilepsy. *Epilepsia*. 34: (sV) 9-16, 1993.

Antidepresivos

Jesualdo Fuentes González

INTRODUCCIÓN

La intoxicación por antidepresivos es una de las más comunes y riesgosas de las producidas por medicamentos, hasta el punto de ocupar el segundo lugar en frecuencia en países desarrollados como el Reino Unido, con una mortalidad del 3,3%. Entre nosotros no se conoce la frecuencia exacta, pero lo cierto es que la estamos viviendo con mayor insistencia.

A diferencia de otros psicofármacos que pueden tener un margen de seguridad más amplio, tales como benzodiazepinas y fenotiazinas, los antidepresivos se caracterizan por tenerlo, junto con el litio, más reducido dentro de dichos medicamentos.

Muchas de las manifestaciones clínicas de las intoxicaciones son extrapolaciones de los efectos farmacológicos básicos; de aquí la importancia de repasar y recalcar los mismos.

Los antidepresivos pertenecen al grupo de los psicofármacos utilizados, como lo sugiere su nombre, en el manejo de la psicosis maniácodepresiva así como coadyuvantes en la enuresis de los niños, aunque hoy en día tienden a ser desplazados por la Desmopresina y otros procedimientos, otros usos menos frecuentes que se han dado a estos medicamentos son en la migraña y otras formas de dolores crónicos. Los compuestos más comúnmente usados son los llamados tricíclicos, mono y dicíclicos y de otras formas, con una actividad terapéutica similar.

Los primeros antidepresivos efectivos utilizados en clínica fueron los inhibidores de la MAO y luego los tricíclicos. Posteriormente se han venido introduciendo otros medicamentos estructuralmente diferentes conocidos por algunos como heterocíclicos, atípicos o de nueva generación, entre los cuales se cuentan inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, los cuales serán tratados en otro capítulo. En la tabla 54.1 aparece una clasificación basada en la estructura química básica y su sitio predominante de acción.

**Tabla 54.1. ANTIDEPRESIVOS
GRUPOS QUÍMICOS DERIVADOS DE**

I. HETEROCÍCLICOS

a. TRICÍCLICOS

1. Imipramina (tofranil)	
2. Desipramina (norpramín)	
3. Clomipramina (anafranil)	
4. Trimipramina (surmontil)	DIBENZAZEPINA
5. Lofepramina (gamonil)	
6. Opirpamol (insidón)	
7. Miaserina (lantanón)	
8. Amitriptilina (triptanol)	
9. Nortriptilina (aventyl)	
10. Butriptilina (evadine)	DIBENZOCICLOHEPTADINO
11. Protriptilina (concordín)	
12. Doxepina (sinquane)	DIBENZOXEPINA
13. Amoxapina (demolox)	DIBENZOXAZEPINA
14. Melitraceno	ANTRACENO
15. Dibenzazepina (ecatril)	DIBENZODIACEPINAS

b. TRETRACÍCLICOS. (También tienen estructura tetracíclica la aranterina y arirtrazepina pero no pertenecen al mismo grupo químico de la Maprotilina)

16. Maprotilina (ludiomil)	DIBENZODICICLOOCTADIENO

c. OTROS (DIVERSOS)

17. Nomifensín (merital)
18. Trazodona (tríptico)
19. Viloxazina (vicilán)
20. Venlafaxina
21. Mirtazapina (6-azamiamserina)
22. Nefrazodpma
23. Rebocetina
24. Buproión

II. INHIBIDORES DE LA MAO

a. NO SELECTIVOS:

1. Tranicipromina (parlate)
2. Fenelzina (nardil)
3. Nialamida (niamid)
4. Iproniazida (marsidil)
5. Isocarbazida (marplán)
6. Deprenyl

b. SELECTIVOS (de MAO-A):

7. Moclobemida

III. (INHIBIDORES SELECTIVOS DE RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)).

1. Fluoxetina
2. Paroxetina
3. Fluvoxamina
4. Sertralina
5. Citalopram

El uso más común de los tricíclicos es lo que los ha llevado a convertirse también en los de más alta prevalencia de intoxicaciones y por lo tanto es a ellos a los cuales nos vamos a referir fundamentalmente, tomándolos como eje central, haciendo alusión comparativa a los otros cuando sea pertinente.

La dosis tóxica es variable, pero en general se encuentra entre 10 y 30 mg/kg, y las dosis por encima de esta última cifra se consideran de muy alto riesgo de letalidad. Hay casos en la literatura, de muerte con 500 mg de amitriptilina y supervivencia con 10 g del medicamento. Es necesario también tener en cuenta otros factores como estados patológicos y edad, puesto que las personas con patología cardíaca y los niños y ancianos parecen ser más susceptibles a la cardiotoxicidad de estos productos.

Los antidepresivos son, en general, medicamentos básicos bien absorbidos del tracto gastrointestinal, con una muy amplia distribución en el organismo y con un

alto porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas (>de 90%), lo cual hace a los procedimientos dialíticos poco útiles en esta intoxicación.

FISIOPATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación producida por este grupo se presentan principalmente en el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico y el aparato cardiovascular, siendo las de este último las más importantes desde el punto de vista de gravedad de la situación y manejo.

Las manifestaciones de los sistemas nervioso central y periférico dependen de su actividad sobre los neurotransmisores noradrenalina y serotonina, inhibiendo su recaptación, lo que permite una acción simpaticomimética indirecta. Además estas sustancias tienen un efecto anticolinérgico directo, lo cual las hace parasimpaticolíticas, con las conocidas manifestaciones de dicho efecto. En el cuadro 54.1 se presentan las principales características de los diferentes neurotransmisores y en el cuadro 54.2, la relación de estos neurotransmisores con los posibles efectos cardíacos, agregando además el efecto directo mencionado. Los efectos cardiovasculares dependen en parte de las acciones autonómicas de estas drogas (taquicardia, arritmias, etc.), además de un efecto depresor directo sobre el miocardio y el sistema de conducción de tipo quinidínico, así como de una posible

Cuadro 54.1. ACTIVIDADES DE LOS ANTIDEPRESIVOS CON RESPECTO A SEDACIÓN Y A ALGUNOS NEUROTRANSMISORES

Medicamentos	Capacidad de Sedación	Actividad anticolinérgica	Bloqueo de captación Na	Bloqueo de captación 5HT	Bloqueo de a- adrenérgico
Mirtazepina	++	+	0	0	
Imipramina	++	++	+, ++	+, ++	+++
Desipramina	+	+	+++	+	++
Clomipramina	++++	++++	++	+++	++++
Trimipramín	++++	++++	++	++	++++
Lofepramina	?	?	?	?	
Opipramol	?	?	?	?	
Amitriptilina	+++	+++	++	++	++++
Nortriptilina	++	+, ++	++	+	+++
Butriptilina					
Protriptilina	+	++	+++	++	++
Doxepina	+++	+++	+	++	++++
Amoxapina	+	+	++	+	+++
Metiltraceno	?	?	?	?	
Maprolitina	+, ++	+, ++	++, +++	0 -+	+++
Mianserina	+++	0			
Nomifensín	0	0	+	0	
Trazodone	++	0,+	0,+	+	++++
Viloxazina	+	+			
Bupropión	0,+	0,+	+	0,+	+
Venlafaxina	+	+	+++	++++	
Reboxetina	0	+	++++	0	
Tranileipromina	+	+	++	+	
Fenelzina	++	+	++	++	

inhibición de la bomba Na-K que puede coadyuvar a las arritmias y éstos sumados a su vez, a la hipotensión. Todo lo anterior puede conducir a la acidosis metabólica la cual cierra el círculo vicioso y empeora las manifestaciones de toxicidad.

La variada sintomatología y signología va entonces desde las manifestaciones nerviosas centrales de tipo anticolinérgico con excitación, irritabilidad, confusión delirio e hiperpirexia, movimientos estereotipados, convulsiones y menos frecuentemente coma, hasta los de tipo cardiovascular con taquicardia, arritmias e hipotensión arterial. Pueden presentarse también manifestaciones anticolinérgicas periféricas con midriasis, retención urinaria e íleo hipo o adinámico.

Las complicaciones cardiovasculares generalmente constituyen el más serio problema y son los desencadenantes usuales de la muerte de estos pacientes, con una característica importante de anotar, y es el que las arritmias pueden presentarse en forma tardía, hasta varios días después de haber superado el paciente la situación crítica, por lo cual éste debe seguir vigilado cautelosa y estrechamente.

El riesgo de convulsiones con antidepresivos es general, puesto que todos bajan el umbral convulsivo, pero hay unos que pueden precipitarlas más fácilmente. A veces las convulsiones son de difícil control, a veces seguidas por la muerte o daño cerebral permanente.

Los efectos cardiotóxicos son también, en general, comunes a los antidepresivos, aunque se dice que una ventaja de los más nuevos (maprotilina, trazodone, viloxazina, amoxapina, bupropión, ISRS, etc.) es que pueden ser menos que sus antecesores, aunque se requiere más evaluación al respecto.

Se debe tener especial cuidado en pacientes que hubiesen ingerido o a quienes se vaya a administrar otros medicamentos que puedan interactuar con los antidepresivos, por cuanto el cuadro clínico puede aparecer intensificado, con variaciones o bizarro. Entre los más comunes para tener en cuenta en tales situaciones estarían: los depresores del sistema nervioso central (aumento de efecto depresor); antihipertensivos (interferencia con la acción de éstos o aumento de la hipotensión arterial); inhibidores de la MAO (cuadro con hipertensión arterial e hipertermia, convulsiones y coma); anfetaminas (aumento de la estimulación nerviosa central); antiarrítmicos del tipo de la quinidina, disopiramida y procainamida (aumento del efecto depresor cardíaco). Además pueden presentarse interacciones farmacocinéticas con múltiples medicamentos o drogas entre los que se encuentran: antihistamínicos anti H_2 , bloqueadores de canales del calcio, contraceptivos orales, antipsicóticos, ISRS, quinidina, anticoagulantes orales, etc. (aumento de las concentraciones plasmáticas); anticonvulsivantes, uso crónico de alcohol (disminución de las concentraciones plasmáticas).

EFFECTOS EN EL EMBARAZO

(Ver capítulo de Drogas y Embarazo).

TRATAMIENTO Y MANEJO

Este debe ser fundamentalmente sintomático y de soporte, con las medidas generales de cualquier intoxicación. Supervisión cuidadosa y estrecha se requiere para estos pacientes, especialmente desde el punto de vista del sistema nervioso central y cardiovascular, por lo cual deben hospitalizarse. Un monitoreo electrocardiográfico continuo deberá establecerse, así como los signos vitales y temperatura. Deben obtenerse, gases arteriales, ionograma y una determinación de las concentraciones sanguíneas del medicamento, puesto que concentraciones de alrededor de 1.000 nanogramos o más, se relacionan con mayor riesgo de cardiotoxicidad y mal pronóstico.

Cuadro 54.2. RELACIÓN ANATÓMICA Y DIRECTA DE LOS ANTIDEPRESIVOS CON EFECTOS CARDÍACOS

1. ANICOLINÉRGICOS	Taquicardia sinusal y arritmias.
2. BLOQUEO DE LA RECAPTACIÓN DE NORADRENALINA	Bradicardia sinusal, aumento del intervalo PR, arritmias ventriculares, Hipotensión.
3. BLOQUEO DE LA RECAPTACIÓN	Hipertensión, bradicardia o taquicardia sinusal, aumento del intervalo PR y nodal AV.
4. BLOQUEO ALFA	Disminución de la resistencia periférica, hipotensión postural, taquicardia, aumento del gasto cardíaco.
5. EFECTO DIRECTO QUINIDÍNICO	Ensanchamiento del QRS (aumento de duración), disminución de la contractilidad, aumento del Q-T.

Se debe insistir en el lavado gástrico en cualquier momento, suministro de carbón activado, y la posterior administración continua de éste, aún por sonda nasogástrica, por cuanto los antidepresivos heterocíclicos y sus metabolitos activos tienen recirculación enterohepática.

Un punto importantísimo e inicial es el mantenimiento de líquidos y electrolitos y la corrección de la acidosis metabólica, la cual ayuda a corregir automáticamente la mayoría de las complicaciones, especialmente cardiovasculares.

En casos de arritmias severas que no responden a la estabilización ácido-básica, se recurre al empleo de antiarrítmicos como lidocaína, fenitoína o propanolol y hasta electroconversión. Dado que la fenitoína no se recomienda en niños, en ellos se prefiere el propanolol

a dosis de 0.25 mg. Endovenoso en bolo de 0.1 mg/kg. siempre y cuando no existan contraindicaciones a su uso como: insuficiencia cardíaca congestiva o asma. Recordar que quinidina, procainamida y disopiramida están contraindicadas.

La diálisis y la diuresis forzada no son útiles en esta intoxicación.

Los efectos centrales de tipo anticolinérgico y aún las reacciones cardíacas a veces solían tratarse con fisostigmina, teniendo en cuenta las implicaciones de los efectos anticolinérgicos en el cuadro clínico, las cuales no

requieren manejo, la administración de este medicamento puede acompañarse de bradicardia, a veces severa hasta la asistolia, broncoconstricción y convulsiones, el balance riesgo/beneficio es desfavorable y no se recomienda su uso en esta intoxicación.

Las convulsiones pueden tratarse con diazepam, primordialmente o alternativamente con barbitúricos (fenobarbital, p. ej.). Si se tiene conocimiento o se sospecha de la ingestión de benzodiacepinas concomitantemente, no se debe administrar Flumazenil, por el peligro de precipitar convulsiones.

BIBLIOGRAFÍA

CROME, P. and NEWMAN, B. The problem of tricyclic antidepressants poisoning. *Postgrad. Med. J.* 55: 528, 1979.

BURGESS, C.D. Effects of antidepressants on cardiac function. *Acta Psychol. Scand.* 63. (Suppl. 290): 370, 1981.

DAVIES, R.K., et al. Confusional episodes and antidepressant medication. *Am. J. Psychiatry.* 28:95, 1971.

LIVINGSTON, R. L., et al. Tricyclic antidepressant and delirium. *J. Clin. Psychiatry.* 44: (5); 173, 1983.

BALDESSARINI, R.J. Las drogas en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo. Cap. 18. (II). En

GILMAN, A.G.; GOODMAN, L.S., RALL, T.W. and MURAD, F. Eds. Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* 7ª ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, 401-414, 2000.

HOLLISTER, R.E. New Antidepressants: Weighing the pros and cons. *Drug Therapy.* 16 (3): 133, 1986.

KANDO JC., WELLS BG., HAYES PE. Depressive disorders. In Dirino JT., Albert RL., Yee gc., Matzake GR., Wells, GC., Posey LM (Eds) *Pharmacotherapy. A pathophysiologic approach.* 5ª ed. McGraw Hills. 2002.

Barbitúricos

Darío Córdoba Palacio

Los barbitúricos son frecuentemente causa de intoxicación suicida, accidental o medicamentosa. La víctima de intentos de autoeliminación suele llevar a cabo su deseo mediante el uso combinado de varios depresores del sistema nervioso central: barbitúricos más alcohol etílico, o bien tranquilizantes, opiáceos, etc. Casi siempre el alcohol es el acompañante de costumbre de estas mezclas.

Este procedimiento en el cual se conjugan elementos que como el alcohol tienen olor apreciable por el examinador, con fármacos que no poseen ningún olor característico o detectable como los barbitúricos o los tranquilizantes o psicosedantes, puede hacer desviar la terapéutica de desintoxicación hacia las sustancias percibidas por el olfato del examinador, desapareciendo la presunción de existencia de otros depresores del sistema nervioso central, lo cual tiene repercusiones si se considera el sinergismo que existe entre estos tóxicos y sus diferentes gradientes de eliminación, así: el alcohol por sí mismo tiene posibilidades de eliminación por su metabolismo y su eliminación renal aumentada por el mecanismo diurético del etílico, en cambio en el caso de los barbitúricos su efecto tóxico se ve aumentado por el hecho de provocar fenómenos que disminuyen su eliminación: depresión del sistema nervioso central, hipotensión arterial, bajo flujo renal, etc.

El proceso accidental puede deberse en ocasiones al consumo inconsciente de barbitúricos, gracias al mismo efecto farmacológico que ellos poseen, el cual hace olvidar el consumo de dosis previas, facilitando la administración de nuevas dosis por parte del paciente, cuando éste se las autoadministra. También dentro del aspecto accidental, está el consumo de dosis tóxicas y mortales, por parte de los niños.

La creciente demanda del consumo de estos fármacos aumenta la posibilidad de accidentes y suicidios. Los Estados Unidos tienen un consumo de 1'000.000 de libras por semana, es decir, 4 millones y medio de dosis. Se calcula el número de muertes en más de 2.000 adultos al año.

La intoxicación ofrece dificultades importantes en cuanto al diagnóstico y al manejo del paciente intoxicado, pues requiere la acción conjunta y el estado de alerta y vigilancia por parte del cuerpo médico y paramédico.

El paciente a su ingreso ofrecerá disyuntivas de diagnóstico diferencial con entidades como los comas, las enfermedades cerebrovasculares, accidentes de otro tipo como los traumáticos, etc. Generalmente la obtención de la historia de consumo no es fácil, pero datos indicativos como la existencia de envases, la apreciación de restos de la sustancia en contenido gástrico, etc., son datos de gran valor para el diagnóstico presuntivo.

FISIOPATOLOGÍA

Es indispensable hacer relación a la farmacología de estas sustancias, para comprender la fisiopatología de la intoxicación y la lógica del tratamiento.

Sabemos que son depresores del sistema nervioso central y que su acción puede ir desde sedación, hasta el coma y la muerte, pasando por toda la gama de estados producidos por la depresión. Son depresores del sistema nervioso central no selectivos; frecuentemente se clasifican por la duración de su acción, en barbitúricos de acción larga, corta y ultracorta, existiendo también clasificaciones de acuerdo con su fórmula química.

En relación con estas clasificaciones, existen principios admitidos en la práctica: los pacientes que se intoxican con barbitúricos con fines de autoeliminación lo hacen generalmente con los de acción prolongada, posiblemente por razones de fácil consecución y consumo popular. No es sin embargo descartable la posibilidad de intoxicación voluntaria con los de acción corta y ultracorta, pero ello lo hemos observado más en los intentos de suicidio en pacientes vinculados al área médica y paramédica, porque el nexo con estas profesiones proporciona conocimientos y facilita su consecución.

Dadas las diferencias de estructura química de las sustancias, existen conceptos de interés toxicológico y terapéutico: los barbitúricos de cadena larga son de acción corta, de mayor potencia, de gran apetencia por los lípidos y de degradación hepática.

Los barbitúricos de cadena corta son de larga duración, de menor potencia, eliminación renal con metabolitos activos, de menor apetencia por los lípidos, permitiendo así mayor persistencia en el torrente circulatorio.

De los anteriores enunciados podemos deducir que los de acción corta por su apetencia lipídica, desaparecen del torrente circulatorio rápidamente, dificultando su extracción, y por su metabolismo hepático, la diuresis forzada pierde efectividad; además su apetencia por los lípidos disminuye la posibilidad de extracción por medio de la diálisis. Los de larga duración ofrecen, por su mayor persistencia en circulación, posibilidades de diálisis y eliminación acelerada por diuresis forzada.

DOSIS LETALES

Barbitúricos de acción corta: 3 g

Barbitúricos de acción larga: 5 g

Recordemos lo ya expresado anteriormente: el consumo de barbitúricos concomitantemente con otros depresores del sistema nervioso central, sinergiza la acción depresora y aumenta la posibilidad de muerte.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

La signología y sintomatología son variables dentro del transcurso del proceso; esto es fácil de explicar si se entiende que su acción farmacológica va desde la sedación hasta la anestesia, en relación con la dosis absorbida.

El estado de conciencia

Es quizás el signo que salta a la vista del examinador; podrá encontrarse en la gama de estadios que ya hemos mencionado.

En los estados comatosos, la clasificación de su profundidad y su respuesta a medidas generales de tratamiento (oxigenación, hidratación, calor, etc.), durante un tiempo lógico, condicionarán la terapéutica a instaurar.

Por otra parte, el análisis del estado de conciencia es uno de los puntos más difíciles de aclarar entre los diagnósticos diferenciales. Circunstancias como los traumas físicos ponen en duda la etiología de la depresión del sistema nervioso central; no puede olvidarse que el intoxicado con depresores pierde el equilibrio y con frecuencia sufre accidentes traumáticos; se complica entonces el proceso de causa y efecto. Las enfermedades cerebro-vasculares y los comas endógenos ofrecen también dificultad diagnóstica; puede ser orientador el estudio de las variaciones de glucemia.

Profundidad del coma

Es muy importante valorar la profundidad del estado de coma, para correlacionarlo con la conducta terapéutica por seguir.

– Grado I. Pérdida de la conciencia; existe respuesta a estímulos dolorosos, reflejos tendinosos y a estímulo faríngeo. La presión arterial y la respiración son estables.

– Grado II. Estado de inconciencia, no existe respuesta a estímulos dolorosos pero sí a los tendinosos y a estímulo faríngeo. La presión y la respiración, aún son estables.

– Grado III. Estado de inconsciencia sin respuesta a estímulos dolorosos ni tendinosos, la respuesta a estímulo faríngeo es débil o ausente. La presión arterial y la respiración son estables con tendencia a disminuir.

– Grado IV. Al anterior se agrega que la presión arterial es inestable, la respiración disminuye su frecuencia y profundidad y se convierte en inestable.

Respiración

La acción depresora de los barbitúricos sobre el sistema nervioso central incluye los centros respiratorios y el resultado es una respiración lenta y superficial, acarreado problemas de equilibrio acidobásico que deben ser corregidos y los cuales ameritan controles de laboratorio con relativa frecuencia.

Cardiovascular

La depresión del sistema nervioso central influye también sobre los centros reguladores cardiovasculares y aun sobre el miocardio mismo; en consecuencia, se disminuye la fuerza de contracción del músculo cardíaco. Sobre los vasos actúan relajando la musculatura, aumentando la exudación de líquidos y disminuyendo el retorno sanguíneo, por lo cual el paciente presenta hipotensión arterial y dificultad respiratoria por éxtasis, con la consecuente cianosis.

Sistema gastrointestinal

No es rara la presencia de náuseas y vómitos, que en cierta medida aminoran el riesgo de intoxicación. Cuando ya se ha establecido la depresión del sistema nervioso central, este hecho que consideramos beneficioso inicialmente, se convierte en peligro de aspiración pulmonar y con frecuencia, **ésta es la causa de muerte del intoxicado**. El sistema digestivo se deprime disminuyendo el peristaltismo, haciendo posible la permanencia del tóxico en su luz, y su posterior absorción; es por esto que se hace imperativo tanto la evacuación gástrica como la intestinal, mediante catárticos o enemas.

Pupilas

Por lo general las pupilas tienden a estar mióticas, pero en casos de intoxicación severa, con anoxia, es posible encontrar midriasis.

Temperatura

Siendo los barbitúricos depresores de los centros termorreguladores, el paciente se encuentra hipotérmico.

DEFINICIÓN DE VIDA O MUERTE

Es importante que el examinador recuerde que en los casos severos de coma por estos tóxicos depresores, el **electroencefalograma plano no necesariamente confirma el estado de muerte**, pues existen informes en los cuales se demuestra que el trazado puede ser plano por algún tiempo, existiendo posibilidad de vida (ver capítulo de muerte cerebral).

TRATAMIENTO**Descontaminación**

Si no existe depresión del sistema nervioso central o alteraciones de éste como por ejemplo convulsiones, puede y debe inducirse el vómito; en caso contrario, debe evacuarse el tracto digestivo mediante sonda gástrica, con las precauciones sobre posición del paciente (cabeza más baja que los pies) y aspiración con presión negativa, para obviar la posibilidad de inundación pulmonar.

No puede olvidarse la evacuación del intestino mediante el uso de catárticos (salinos) a dosis de 30 a 40 g de sulfato de magnesio en 300 a 400 ml de agua, para un adulto. Las dosis para niños serán variables. Es importante repetir la dosis si en un tiempo adecuado no se obtiene catarsis. Puede recurrirse también para la evacuación a la utilización de enemas.

Hidratación

El suministro de líquidos mejora el problema de hipovolemia y el suministro de glucosa aporta calorías que el paciente necesita.

Alcalinización

Siendo los barbitúricos ácidos débiles, estando muchas de las funciones metabólicas interrumpidas y aumentándose la producción de cuerpos cetónicos, se hace necesario suministrar alcalinizantes como el bicarbonato de sodio, siendo además estas sustancias importantes al variar el pH urinario, logrando así inhibir la reabsorción del barbitúrico

a nivel tubular renal, impidiendo lo que equivaldría a una "reintoxicación" del paciente.

Diuresis forzada

Esta complementa las medidas anteriores y puede hacerse por aumento de volumen, o por suministro de líquidos hipertónicos, o por administración de diuréticos. Algunos autores se refieren a cifras de ocho a 10 litros de orina por día, cuando se efectúa una diuresis forzada.

Posición del paciente

Debe colocarse el paciente con la cabeza más baja que los pies o debe protegerse la vía respiratoria mediante intubación endotraqueal con el fin de prevenir la aspiración pulmonar, accidente que frecuentemente causa la muerte.

Respiración

En casos graves debe suministrarse respiración mediante respiradores mecánicos; siempre debe vigilarse la permeabilidad de las vías aéreas y suministrarse el oxígeno necesario.

Controles permanentes

En resumen, el control de la respiración, el aporte y excreción de líquidos, el balance adecuado de electrolitos, el control de la presión arterial, de la temperatura y del pulso, deben efectuarse con relativa frecuencia, con el fin de evitar complicaciones previsibles.

Diálisis

En casos severos debe pensarse en ejecutar la diálisis peritoneal o la hemodiálisis, pero debe tenerse en cuenta que el líquido para la dialización debe contener albúmina al 5%, con el fin de rescatar el tóxico. Cuando el paciente comatoso no ha respondido en un tiempo prudencial a la diuresis forzada y a la alcalinización, debe recurrirse a la diálisis o hemodiálisis.

Analépticos y estimulantes

En nuestro concepto, los analépticos y estimulantes no son drogas de imperiosa necesidad en el tratamiento de estos casos, con frecuencia su aplicación de ellas, trae complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- CASARETT and DOULL'S. Toxicology. 3ª ed. MacMillan Publishing. New York, 1986.
- DREISBACH, R.H. Poisoning. 10ª ed. Lange Medical Publications. California, 1980.
- ASTOLFI, E., et al. Toxicología de Pregrado. Librero López. Buenos Aires, 1982.
- CALABRESE, I.A.; ASTOLFI, E. Toxicología. Ed. Kapelus. Buenos Aires, 1972.
- FRANCONE, M.P. Toxicología. Ed. Panamericana. Buenos Aires, 1963.
- GOTH, A. Farmacología Médica. 11ª ed. Doyma. Barcelona, 1984.
- DRILL, V. Farmacología Médica. Prensa Médica. México, 1969.
- SKOUTKIS, V.A. Clinical Toxicology of Drugs: principles and practice. Lea & Febiger. Philadelphia, 1982.
- MEYER, F., et al. Farmacología Clínica. El Manual Moderno. México, 1980.
- GOODMAN, A.; GILMAN, A. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 6ª ed. Panamericana. Buenos Aires, 1980.
- FRED, J. Patterns of Drug Use in the Haigh. Ashbury Neighborhood. Clinical Toxicology. 3 (1): 19-56, 1970.
- SUTHERLAND, G.R. Ventilation and acid-base changes in deep coma due to barbiture or tricyclic antidepressant poisoning. Clinical Toxicology. 11 (4): 403-412, 1977.
- MATTHEW, H. Barbiturates. Clinical Toxicology. 8 (5): 495-513, 1975.
- KENNETH, D. et al. Blood and urine concentrations of subjects receiving barbiturates meprobamate, glutethimide or diphenylhydantoin. Clinical Toxicology. 3 (1): 131-145, 1970.
- RAPPOLT, R. T. Use of oral DDT in tree barbiturate intoxications: hepatic enzyme induction by reciprocal detoxiants. Clinical Toxicology. 6 (2): 147-152, 1973.
- MELLERIO, F., et al. Contribution of electroencephalography to resuscitation in toxicology. Clinical Toxicology. 6 (2): 271-286, 1973.
- MOSKOWITZ, B., et al. Salicylate interaction with penicillin and secobarbital binding sites on human serum albumin. Clinical Toxicology. 6 (2): 247-256, 1973.

Neurolépticos

Jesualdo Fuentes González
Carlos A. Sosa Rodríguez

INTRODUCCIÓN

El grupo de los neurolépticos es uno de los más prolíficos dentro del arsenal farmacológico psiquiátrico, habida cuenta que contamos con varios subgrupos, tal como aparece a continuación:

FENOTIAZINAS

Alifáticas

- Clorpromazina (largactil)
- Levopromazina (sinogán)
- Trifluopromazina (siquil)

Piperidínicas

- Tioridazina (meleril)
- Pipotiazina (piportil)
- Propericiazina (neuleptil)

Piperazínicos

- Flufenazina (prolixín)
- Tioproperazina (mayeptil)
- Trifluperazina (stelazine)

Butirofenonas

- Haloperidol (halopidol, haldol)

Tiaxantenos

- Tiotixeno (navane)

Dibenzodiazepinas

- Clozapina (leponex)

Tienobenzodiazepinas

- Olanzapina (zyprexa)

Benzamidas

- Sulpirida (equilid)
- Amisulpirida (socián)
- Tiaprida (tiapridal)

Benzisoxazol

- Risperidona (risperdal)

Dibenzotiazepina

- Quetiapina (seroquel)

Las fenotiazinas fueron los primeros antimicóticos y los primeros medicamentos de una farmacología realmente efectiva en la patología psiquiátrica. Como grupo farmacológico están dentro de las drogas antisicóticas más usadas en la práctica médica mundial y es la razón por la cual nos vamos a referir a ellas particularmente.

Sintetizadas a finales del siglo XIX en Europa como núcleo básico e introducidas en la práctica médica en la década de 1950, han sido las responsables de una disminución del 75% en la ocupación de camas en los pabellones psiquiátricos.

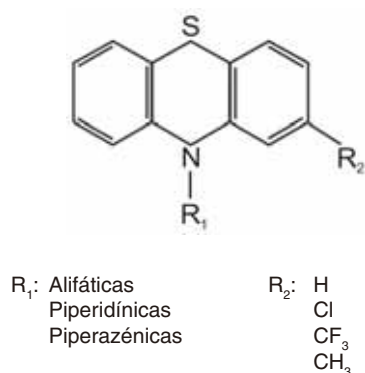
Se han denominado neurolépticos o tranquilizantes mayores. El término neuroléptico hace alusión al síndrome o serie de signos y síntomas que ellos provocan y que consiste en: apatía, disminución de la actividad motora espontánea, desinterés por el medio ambiente, lentitud, somnolencia, disminución de la conducta agresiva e impulsiva, disminución de las manifestaciones afectivas y emotivas. Es de notar que durante su utilización el paciente conserva la integridad de los reflejos espinales y las funciones intelectuales, retornando fácilmente al estado de alerta.

Además de sus indicaciones dentro de la psiquiatría, se les ha empleado en la prevención y tratamiento de las náuseas y el vómito, secundario a la anestesia, la radiación, los medicamentos y el alcoholismo.

QUÍMICA ESTRUCTURAL Y CLASIFICACIÓN

Las fenotiazinas poseen una conformación estructural de tres anillos en la cual dos anillos de benceno están unidos por un átomo de azufre y uno de nitrógeno. (Figura 56.1). La sustitución de la cadena lateral que da lugar a los diferentes grupos (alifáticas, piperidínicas y piperazínicas), se hace a nivel del nitrógeno del anillo central.

Figura 56.1



El grupo de cadena lateral alifática incluye la clorpromazina (prototipo del grupo farmacológico), la levopromazina y la trifluorpromazina. Constituyen un grupo de fenotiazinas muy sedantes, con muchos efectos autonómicos, poca potencia y pocos efectos extrapiramidales.

El grupo de sustitución piperidínico incluye la tioridazina y la pipotiazina; se caracterizan por fuertes efectos sedantes, poca potencia y por presentar escasos efectos extrapiramidales, así como efectos cardiovasculares de moderada intensidad.

Las fenotiazinas piperazínicas son, contrariamente a los dos grupos anteriores, muy potentes y producen muchos efectos extrapiramidales. A su vez, son poco sedantes y ocasionan pocos efectos cardiovasculares. Están en este grupo la trifluorperazina y la flufenazina, entre otros.

MECANISMO DE ACCIÓN

La gran mayoría de los antipsicóticos actúan bloqueando el receptor dopaminérgico. Las fenotiazinas son antagonistas dopaminérgicos centrales. La acción antisicótica está mediada por su capacidad de bloquear la dopamina en los sistemas mesolímbicos y mesofrontal. Todos los agentes neurolepticos (incluidos los no fenotiazínicos) parecen ser igualmente eficaces; sin embargo, aquellos con una mayor afinidad por el receptor dopaminérgico producen resultados clínicos a menor dosis.

En los ganglios basales, por el bloqueo del receptor dopaminérgico, se originan efectos extrapiramidales (disonía, acatisia, pseudoparkinson), como consecuencia de una disminución de la actividad dopaminérgica con respecto a la actividad colinérgica. (Figura 56.2)

Figura 56.2



Bloquean además otros receptores como los histamínicos (H_1 y H_2), alfa adrenérgicos (α_1 y α_2) y muscarínicos.

Los más nuevos antipsicóticos conocidos como atípicos, además de la actividad antagonista de la dopamina y otros receptores como los α adrenérgicos, la histamina y el muscarínico y el muscarínico colinérgico, tienen también interacción con sustitutos de receptores de serotonina, lo cual parece conferirles influencia en los llamados *síntomas negativos de la esquizofrenia*, donde los más viejos (conocidos también como típicos) mostraban muy poca influencia.

La intensidad del bloqueo de cada uno de estos receptores determina las propiedades farmacológicas de cada agente neuroleptico en particular y sus efectos secundarios o adversos.

CINÉTICA

La absorción de las fenotiazinas es variable y errática. Presentan formas de absorción irregulares e impredecibles tanto en sus presentaciones enterales como en las parenterales. Sin embargo, la administración intramuscular puede llegar a aumentar su biodisponibilidad de cuatro a diez veces.

Son muy lipofílicas; se fijan con mucha facilidad a las membranas celulares y a las proteínas, razón por la cual su eliminación metabólica es prolongada.

Se distribuyen ampliamente por todo el organismo y se unen con particular tropismo al tejido cerebral y a la albúmina plasmática. Las fenotiazinas cruzan fácilmente la placenta y entran a la circulación fetal.

Su metabolismo ocurre principalmente en el hígado a través de procesos oxidativos mediados en gran parte por las enzimas microsomales. Los metabolitos son conjugados con el ácido glucurónico para producir compuestos hidrofílicos que pueden ser excretados por la orina y en menor medida por la bilis. La clorpromazina tiene uno de los patrones metabólicos más complicados de droga

alguna, con más de 60 metabolitos, algunos de ellos aún activos. Éstos a su vez pueden ser excretados por la orina durante varias semanas después de su administración crónica. La clorpromazina además es excretada en la leche materna.

TOXICOLOGÍA Y REACCIONES ADVERSAS

Es necesario distinguir entre la intoxicación (con aumento de la dosis o de sus niveles biológicos) y la serie de reacciones adversas que pueden presentarse aún con dosis por debajo de los niveles terapéuticos, siendo este fenómeno posiblemente más frecuente en comparación con la epidemiología de la intoxicación misma.

La intoxicación se presenta principalmente en los pacientes sicóticos bajo tratamiento, en los niños que ingieren la droga accidentalmente o en las sobredosis voluntarias del acto suicida.

Los neurolépticos se caracterizan por tener un amplio margen de seguridad desde el punto de vista toxicológico, razón de la baja mortalidad por esta intoxicación. Hay informes de sobrevida con dosis tóxicas de hasta 10 gramos de clorpromazina. No obstante, deben tenerse en cuenta la mesoridazina y la tioridazina, que pueden producir arritmias cardíacas fatales.

La intoxicación como tal, se manifiesta como acentuación de los efectos adversos. Éstos se relacionan en mucha parte con lo que ya mencionamos del bloqueo de los distintos receptores dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos.

El bloqueo dopaminérgico de los neurolépticos ocasiona una pérdida de la inhibición sobre las neuronas colinérgicas, con la consecuente aparición de un efecto hipocinético o **síndrome de Parkinson**. (Figura 56.2).

Este mecanismo serían también responsable de la aparición de reacciones distónicas agudas y acatisia. El bloqueo crónico del receptor dopaminérgico puede conducir a una hipersensibilidad de denervación y a un aumento de los niveles centrales de dopamina, con la proliferación de discinesia tardía y posiblemente **síndrome neuroléptico maligno**.

El conocimiento de la afinidad por los receptores α -adrenérgicos, muscarínicos e histamínicos (H1) y los efectos quinidínicos de los antimicóticos, permite predecir las posibles reacciones adversas que se pueden presentar con su uso. De esta manera el bloqueo adrenérgico α -1 puede conducir a la hipotensión ortostática; los efectos antimuscarínicos (anticolinérgicos) ocasionan boca seca, visión borrosa, retención urinaria, estreñimiento y taquicardia; el bloqueo H1, se asocia con ganancia de peso, sedación y posiblemente hipotensión.

A continuación se señala el complejo síndrome de las reacciones adversas más frecuentes que se pueden presentar con el uso y el abuso de los neurolépticos.

Neurológicas

Distonías agudas

Se presentan en los primeros cinco días de tratamiento (o intoxicación) y consisten en la aparición de muecas bizarras (masticación constante, chupeteo...), espasmo de los músculos del cuello que pueden llegar a tortícolis, rigidez de los músculos extensores de la espalda (con producción de opistótonos, espasmo carcopedal, trismo, espasmo faríngeo y laríngeo, cianosis, asfixia, crisis oculógiras asociadas a blefaroespasmo, protrusión de la lengua y movimientos musculares involuntarios). Estas reacciones se asocian más frecuentemente con aquellas drogas que tienen un alto antagonismo D2 y una baja actividad antimuscarínica. Con administración crónica se produce un proceso de tolerancia y disminuye la incidencia de estos síntomas.

Acatisia

Se presenta entre los días 5 y 60 del suministro de la droga y consta de: inquietud motora, sensación subjetiva de malestar o incomodidad y necesidad de tener movimientos constantes.

Síndrome de Parkinson o pseudoparkinson

Se presenta entre 5 y 30 días, con fascies de máscara, babeo, temblor en reposo y especialmente en las extremidades, rigidez de miembros en "*rueda dentada*", marcha arrastrada y acinesia o bradicinesia.

Discinesia tardía

El promedio de aparición es de tres años, pero puede presentarse mucho antes. Existen movimientos rítmicos e involuntarios de la lengua, cara, boca o maxilares. En ocasiones se presenta concomitantemente con movimientos involuntarios de las extremidades (coreoatetosis diseminada). Tiene mayor incidencia en mujeres añosas e institucionalizadas.

Síndrome neuroléptico maligno

Aparece en un período de semanas, posterior a la iniciación del neuroléptico con hiperpirexia, estados alterados de conciencia, rigidez muscular y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmias cardíacas). También existe anormalidad en los análisis de laboratorio incluyendo leucocitosis, mioglobulinuria, valores elevados de creatinina sérica, transaminasas séricas, deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalinas.

Hiperprolactinemia

Los neurolépticos elevan los niveles de prolactina, produciendo hipertrofia del tejido mamario (ginecomastia) y en ocasiones galactorrea. Puede presentarse amenorrea secundaria.

Síndrome del conejo

Consiste en temblor muscular perioral, similar al que presentan los pacientes con síndrome de Parkinson, por lo que algunos autores lo consideran una variante de éste.

Pueden aparecer crisis convulsivas dentro del complejo de manifestaciones neurológicas (particularmente con las fenotiazinas alifáticas y piperidínicas).

Síntomas oftalmológicos

Miosis o midriasis, variando con el neuroléptico causante. Retinopatías pigmentarias (particularmente con la tioridazina), crisis glaucomatosas y depósitos pigmentarios en córnea y cristalino visibles con microscopio de hendidura.

Síntomas dermatológicos

Puede observarse una coloración azulosa de la piel (más frecuente con la clorpromazina), urticaria, dermatitis de contacto y fotosensibilización. Aparecen entre una y ocho semanas.

Síntomas cardiovasculares

Hipotensión ortostática, arritmias cardíacas (*torsades de pointes* o las llamadas arritmias ventriculares malignas) y taquicardia.

Síntomas anticolinérgicos

Se presenta sequedad de mucosas, visión borrosa (cicloplejia), íleo paralítico, retención urinaria, precipitación del glaucoma agudo.

Síntomas hipotalámicos

Pérdida del control termorregulador que puede inducir a hipo o hipertermia.

Síntomas hematológicos

Es posible encontrar agranulocitosis, leucopenia y anemia hemolítica.

Cambios hepáticos

Por colestasis, más que por daño celular, se puede observar ictericia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe establecerse especialmente con otras situaciones como efecto de sustancias depresoras del sistema nervioso central, antihistamínicos y antidepresivos.

(NE). En la práctica pediátrica es frecuente un cuadro de "pseudopárkinson" ocasionado por el uso de la piperazina (piparzol®, etc.) suministrada lógicamente como antiparasitario y no como antiemético o neuroléptico, esta anotación la hacemos para recordar en el interrogatorio que un fármaco no neuroléptico debe tenerse en cuenta al buscar la causa del síndrome de neuparkinsonismo.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Contamos con la **prueba de Forrest** para la determinación rápida de fenotiazinas, en orina:

– Reactivo FPN (Férrico Perclórico Nítrico)

El cual está compuesto de 5 ml. de cloruro férrico al 5%; 45 ml de ácido perclórico al 20% y 50 ml de ácido nítrico al 50%.

– Procedimiento

Se toma 1 ml de orina y se le agrega 1 ml de reactivo F.P.N.

– Interpretación

Las fenotiazinas cuyas moléculas contengan el ión cloro, dan coloración rosada con este reactivo. Si la molécula contiene flúor, da coloración violeta.

Se debe tener en cuenta que la aparición del color después de 10 segundos hace dudoso el resultado. Es aconsejable al hacer la prueba, descartar la presencia de salicilatos, así: agregar 2-3 gotas de ácido sulfúrico al 50%; el color no cambia si se trata de fenotiazinas.

(NE). Es indiscutible que el reactivo FPN hace la prueba más específica, pero también es cierto que en lugares muy apartados el médico puede carecer del FPN, podría recurrir a una prueba más tosca y menos específica que le aclare el diagnóstico utilizando únicamente el cloruro férrico agregado en gotas a la orina, los resultados darán los mismos colores anotados arriba.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la sobredosis por neurolépticos sigue los parámetros generales del paciente intoxicado. Se debe prestar atención a la ventilación y al soporte cardiovascular. El lavado del contenido gástrico (previa obtención de la muestra de contenido gástrico) está indicado, independientemente del tiempo transcurrido desde el momento de la ingesta, por cuanto existe retardo del vaciamiento gástrico por acción de la misma droga, debido a sus efectos anticolinérgicos, aún a dosis terapéuticas y con mayor razón a dosis tóxicas.

El carbón activado y los catárticos salinos, deben ser parte del tratamiento integral. El uso de agentes eméticos se debe sopesar en vista de la tendencia de la fenotiazinas a producir sedación y convulsiones. Estas últimas pueden tratarse con benzodiacepinas a dosis usuales.

La hipotensión ortostática resultante del bloqueo adrenérgico que reduce la resistencia vascular periférica, responde generalmente a la elevación de los miembros inferiores y/o a la utilización de líquidos endovenosos. Si no hay respuesta, las aminas adrenérgicas del tipo de la norepinefrina o la fenilefrina, pueden abortar la hipotensión. Las drogas con alta actividad β-adrenérgica tales como

epinefrina o la dopamina pueden exacerbar el cuadro hipotensivo, al aumentar la estimulación β -adrenérgica.

Factores tales como la hipoxia, la acidosis y las alteraciones hidroelectrolíticas deben ser controlados dentro del enfoque general del paciente urgente.

Las arritmias resultantes responden a la didocaína y la fenitoína. Sólo las arritmias ventriculares malignas (*torsades de pointes*) son refractarias al tratamiento convencional. Debe recurrirse a la infusión de isoproterenol a dosis de 0.2 microgramos/minuto, hasta alcanzar una frecuencia cardíaca entre 80 y 100 latidos por minuto.

La diuresis forzada o la manipulación del pH urinario, no tienen mayor efecto en el tratamiento de la intoxicación fenotiazínica.

La extensa unión a proteínas y los amplios volúmenes de distribución de estos medicamentos, hacen que la hemoperfusión y la hemodiálisis se convierten en procedimientos poco eficaces.

Los tratamientos usados más frecuentemente en el control de las reacciones adversas neurológicas son:

– **Distonías.** El biperideno y la difenhidramina pues re-vierten rápidamente estas manifestaciones.

– **Acatisia.** Para su control se ha empleado la reducción de la dosis y el cambio de medicamento. También se han utilizado los antiparkinsonianos, las benzodiacepinas y el propranolol, con resultados variables.

– **Síndrome de Parkinson (pseudopárkinson).** Los agentes antimuscarínicos tales como el biperideno y la difenhidramina son eficaces en el tratamiento. Recientemente se ha utilizado la amantadina con menores efectos secundarios que los antimuscarínicos. No se recomienda el uso de dopamiméticos.

– **Discinesia tardía.** No hay tratamiento efectivo, hasta el presente.

– **Síndrome neuroléptico maligno.** La bromocriptina es el eje fundamental del tratamiento. También el dantroleno sódico ha mostrado eficacia en el control de este síndrome.

– **Distonías agudas.** Se ha observado buena respuesta a los antiparkinsonianos.

– **Síndrome del conejo.** Responde satisfactoriamente al uso de antiparkinsonianos.

BIBLIOGRAFÍA

- LE BLAYE, L.; DONATINI, B.; HALL, M.; KRUPP, P. Acute overdosage with thioridazine: a review of the available clinical exposure. *Vet. Hum. Toxicol.* 35: 147, 1993.
- LIC. GEFTER, W.B. Acute Pulmonary oedema induced by overdosage of Phenothiazines. *Chest.* 101: 102, 1992.
- ALLEN M.D.; GREENBLATT, D.J.; NOEL, B.J. Overdosage with antipsychotic agents. *Am. J. Psychiatry.* 137: 234, 1980.

- KREMPER, A.J., et al. Thioridazine induced torsade des pointes. *JAMA* 249: 2931, 1983.
- FORREST, L.S. and FORREST, F.M. Urine color test for the detection of phenothiazine compounds. *Clin. Chem.* 6: 11, 1960.
- CHAMBARLAIN, J. Analysis of drugs in biological fluids. *CRC Press* 1985, 103.

Morfina, derivados y sucedáneos

Samuel Cadavid Isaza

El envenenamiento agudo por morfina y sus derivados, puede presentarse debido a sobredosis clínicas, sobredosis accidentales en adictos, intentos de suicidio y más remotamente por sobredosis de origen criminal. Llamamos la atención sobre la intoxicación en niños al repetir dosis de medicamentos antitusivos, con derivados opiáceos especialmente con codeína.

Haremos aquí únicamente el enfoque de la intoxicación aguda, como emergencia toxicológica, dejando de lado los aspectos referentes a la toxicomanía.

Toxicidad

Las dosis mortales por vía oral en los individuos no acostumbrados, varían desde 200 mg para la morfina, hasta un gramo para el dextropoxifeno. Estas dosis pueden ser hasta 100 veces menores en niños y hasta 20 veces mayores en adictos; pero es necesario tener en cuenta

que estas dosis son extremadamente variables, ya que la tolerancia se adquiere muy rápidamente y existen grandes variaciones individuales.

Por considerarlo de gran utilidad, nos permitimos tomar el cuadro de dosis letales y tóxicas para adultos y niños que publica el centro de toxicología de Quebec, Canadá, recordando que son dosis para personas no adictas, debido a que la tolerancia puede elevar estas cifras.

SINTOMATOLOGÍA

Con frecuencia la intoxicación produce náuseas, salivación y vómitos que son independientes de la vía de administración puesto que se deben a acciones sobre estímulos, finalmente el paciente llega a un estado de coma profundo.

Simultáneamente con la pérdida de la conciencia se produce una depresión progresiva de la actividad

NARCÓTICO	DOSIS LETAL	DOSIS TÓXICA	
	ADULTO	ADULTO	NIÑO
ALPHAPRODINE	NO CONOCIDA	120 mg	2 mg/k
CODEÍNA	800 mg	200 mg	2 mg/k
DEXTROMETORFAN	500 mg	200 mg	2 mg/k
DIFENOXILATO	200 mg	NO CONOCIDA	NO CONOCIDA
HEROÍNA	200 mg	20 mg	0,5 mg/k
HIDROCODONA	200 mg	NO CONOCIDA	NO CONOCIDA
HIDROMORFINONA	200 mg	NO CONOCIDA	NO CONOCIDA
LEVODROMORFAN	100 mg	NO CONOCIDA	NO CONOCIDA
MEPERIDINE	1.000 mg	500 mg	10 mg/k
METADONA	NO CONOCIDA	150 mg	4 mg/k
MORFINA	200 mg	50 mg	1 mg/k
NALORFINA	200 mg	NO CONOCIDA	NO CONOCIDA
NOSCAPINA	NO CONOCIDA	300 mg	3 mg/k
NUMORFAN	50 mg	NO CONOCIDA	NO CONOCIDA
PROPOXIFENO	500 mg	10,7 mg	10 mg/k

Tomado de GIDE DE TRAITEMENT DESINTOXICATIONS – Centro de Toxicología de Québec. 1987.

respiratoria, el paciente puede tener entre dos y cuatro respiraciones por minuto, adoptando ocasionalmente una respiración tipo Cheyne-Stokes.

Esta depresión respiratoria produce una cianosis intensa, a medida que el intercambio gaseoso se hace menor, la presión arterial, al principio normal, empieza a descender progresivamente. Si la hipoxia progresa sin ser tratada, puede ocasionar daño capilar y se establece un estado de colapso. La temperatura corporal disminuye y la piel que al principio era seca, se torna fría y húmeda. Las pupilas son simétrica y puntiformes, pero esto puede estar modificado sustancialmente por la hipoxia y puede inclusive encontrarse midriasis. Comúnmente se observa edema pulmonar. La musculatura voluntaria se encuentra relajada y la lengua puede caer hacia atrás y bloquear las vías aéreas. Ocasionalmente pueden presentarse convulsiones, especialmente en niños y principalmente con codeína y morfina.

La muerte se debe casi siempre a insuficiencia respiratoria, pero a veces, aun con respiración restablecida, la muerte se presenta debido al colapso o a neumonía, desarrollada durante el período de depresión del sistema nervioso central.

Algunas veces y especialmente dependiendo de la vía de administración, la intoxicación tiene una evolución sobreaguda con coma profundo, colapso cardiovascular, midriasis y paro respiratorio.

Los envenenamientos mixtos son relativamente frecuentes, en estos casos hay que tener en cuenta el cuadro clínico del alcohol, barbitúricos, antidepresivos, tranquilizantes, comas endógenos, trauma y accidentes cerebrovasculares.

DIAGNÓSTICO

La sospecha de intoxicación aguda por opiáceos generalmente se sustenta en una tríada sintomática constituida por coma, depresión respiratoria y pupilas puntiformes; sin embargo, no hay que olvidar que la hipoxia puede alterar grandemente el tamaño de las pupilas inclusive hacia la midriasis.

Teniendo en cuenta que la sobredosis voluntaria o accidental es común entre adictos, el hallazgo de marcas de punción por agujas que sugieren adicción, respalda más aún las sospechas de intoxicación.

El examen químico realizado en el líquido de lavado gástrico y en la orina, puede confirmar el diagnóstico, pero regularmente los resultados de laboratorio tardan demasiado y no es posible esperarlos para instaurar el tratamiento.

Diagnósticos diferenciales

Es necesario establecer la diferencia diagnóstica con el coma alcohólico o por barbitúricos; por otros depresores, traumatismos craneanos, tumores, etc.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la intoxicación aguda con opiáceos debe orientarse inicialmente a restaurar el nivel de oxigenación del paciente, mediante respiración artificial y si es posible, el suministro de oxígeno. Esta medida puede mejorar sustancialmente la presión arterial y evitar el colapso.

No obstante, la saturación de oxígeno puede aminorar la respuesta de estimulación de los centros respiratorios al CO_2 .

Si el tóxico fue ingerido, se debe lavar el estómago con permanganato de potasio en solución al 1 por 10.000 o con una solución compuesta por un mililitro de yodo disuelto en un litro de agua. Por la misma sonda del lavado gástrico se debe suministrar un catártico salino (sulfato de sodio o de magnesia 20 a 30 g).

Cuando la droga es inyectada subcutáneamente, se puede aplicar un torniquete o recurrir a la crioterapia para tratar de retardar la absorción.

El coma y el colapso deben manejarse sintomáticamente con las medidas generales para estas circunstancias. No es recomendable la administración de estimulantes ni analépticos.

Los **antagonistas opiáceos** son las sustancias de elección para el manejo de esta intoxicación. Son antidotos que compiten por el receptor a nivel celular; producen una reversión importante de la depresión respiratoria; la naloxona es por ahora la más utilizada, dado que no tiene acciones depresoras respiratorias por ser antagonista puro. La manera más segura para administrar la naloxona es como sigue:

Dosis pequeñas de 0,01 mg/kg de peso por vía endovenosa. Si la primera dosis no produce incremento significativo de la actividad pulmonar, puede repetirse la dosis cada 2-3 minutos; si no hay respuesta aceptable después de 3 a 4 dosis, puede dudarse razonablemente de la certeza del diagnóstico.

A pesar de que los antagonistas opiáceos contrarrestan también los efectos sedantes de la morfina, no se debe pretender recobrar el estado normal de conciencia del paciente, sino su actividad respiratoria y la respuesta a algunos estímulos.

La presencia simultánea de alcohol o barbitúricos no impide la acción benéfica de la naloxona, puesto que de todas maneras ésta antagoniza la acción depresora del opiáceo (y parece que un poco la del barbitúrico); pero hay que tener mucha precaución en estos casos con antagonistas opiáceos, como la nalorfina y el levallorfan ya que estos son depresores directos de la actividad respiratoria y pueden antagonizar el opiáceo pero empeorar la depresión barbitúrica o alcohólica, por ser antagonistas parciales y conservar algunas de las propiedades de los narcóticos.

Los antagonistas tienen una acción menos duradera que la de los opiáceos, razón por la cual los pacientes

deben vigilarse muy estrechamente, porque los efectos de estas drogas pueden persistir entre 48 y 72 horas y es frecuente la muerte de pacientes por supresión del tratamiento con antagonistas.

El edema pulmonar asociado a veces con la intoxicación por opiáceos debe manejarse con respiración a presión positiva.

La naloxona puede ser utilizada para el establecimiento del diagnóstico diferencial entre la depresión

respiratoria producida por opiáceos y la producida por otro tipo de depresores del sistema nervioso central.

No debe olvidarse que los niños nacidos de madres bajo el efecto de los opiáceos, nacen con intoxicación aguda que puede ser causa de muerte en pocos minutos y si la madre es adicta, el niño debe considerarse adicto y ser sometido a tratamiento de desintoxicación similar al del drogadicto.

BIBLIOGRAFÍA

BOWMAN and RAND. Farmacología. 2ª ed. Interamericana, 1984.
DREISBACH, R. Handbook of poisoning. 10ª ed. L.M.P. California, 1980.
GOODMAN, L.; GILMAN, A. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7ª ed. Panamericana, 1986.

CASARETT and DOULL'S. Toxicology. 3ª ed. MacMillan. New York, 1986.
MODELL, SCHILD, Wilson. Applied Pharmacology. Philadelphia, 1976.
ARENA, J.M. Poisoning. 2ª ed. C. Thomas. Publisher. Springfield, 1970.

Digitálicos

Flavio Granados Aguirre

La forma más frecuente de intoxicación con estos fármacos es de origen terapéutico, con una incidencia del 5 al 15% en los pacientes que reciben, esta sea por la ingestión de vegetales ricos en digitálicos o por el consumo de animales que contengan cantidades de esta sustancia.

En la naturaleza se encuentra un número variable de vegetales que contienen apreciables cantidades de principios activos de digital y que bien pueden ocasionar accidentes cuando son ingeridos; como ejemplo de estas plantas están la *Digitalis lanata*, *Digitalis purpúrea*, *Scilla maritima*, *Convallaria majalis*, etc.

La digital se conoce desde tiempos históricos; así, 1.500 años antes de Cristo, como consta en el papiro de Ebers, se usaba la *Escilla* como elemento de guerra y caza; también se sabe que la piel del sapo común, que contiene principio activo de digital, fue utilizada por muchos años en forma de pulverizado para el tratamiento de la “hidropesía”, cuando aún este síndrome no se relacionaba con enfermedades cardiovasculares. En 1785 William Withering desarrolló el uso clínico de la digital en pacientes edematosos; desde entonces la acción de la digital ha sido estudiada exhaustivamente.

CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS

En general, la digital se absorbe bien por vía oral. El elixir de digoxina se absorbe en un 85% y las tabletas entre un 60 y 75%. La vía parenteral se usa en casos de urgencia principalmente en pacientes hospitalizados.

El 20% de los glucósidos cardíacos se une a las proteínas, la parte libre es la farmacológicamente activa. Los niveles terapéuticos de digoxina en sangre, oscilan entre 1 a 1.5 nanogramos/mililitro.

La digoxina tiene una vida media de 1 a 3 días; es filtrada por los glomerulos y secretada por los túbulos renales, 85% es excretada en la orina, solamente 10 a 15% es excretada por las vías biliares, en presencia de una buena función renal. La digitoxina en cambio tiene una vida media de 5 días, es metabolizada princi-

palmente por el hígado y solamente 15% es excretada en la orina.

El mecanismo de acción a nivel molecular de los compuestos digitálicos se hace a través de la bomba Na/K ATPasa, bloqueando su funcionamiento, de tal manera que al potasio no le es permitido entrar a la célula quedando así por fuera y el sodio dentro. Esto hace que se active la entrada de calcio a la célula y se promueva la contracción. El conocimiento de este mecanismo explica por qué la hipokalemia aumenta la posibilidad de intoxicación y por qué cuando hay intoxicación severa el bloqueo de la bomba hace generar hiperkalemia relativa.

La **dosis mortal** se calcula en 10 veces la dosis terapéutica mínima. La intoxicación digitálica más frecuente se ve en los pacientes tratados por tiempo prolongado.

SÍNTOMAS Y SIGNOS

El cuadro clínico será diferente si el paciente tiene intoxicación por medicación formulada o si tiene intoxicación accidental o por intento suicida.

En el primer caso tendremos los siguientes signos y síntomas:

Síntomas gastrointestinales. La anorexia es un síntoma precoz lo mismo que las náuseas y el vómito, los cuales están asociados con la concentración sérica de la droga y son debidos a estímulo central ya que, la digital atraviesa la barrera hematoencefálica. Con frecuencia el paciente relata además dolor abdominal y diarrea.

Síntomas neurológicos. Se observan trastornos de la conciencia, cefalea, dolores neurálgicos, estados convulsivos, delirio, alucinaciones, fenómenos visuales como visión amarilla, escotomas, dificultad para percibir determinados colores y visión borrosa.

Otras manifestaciones. Se han observado también manifestaciones alérgicas y ginecomastia en los hombres.

Manifestaciones electrocardiográficas. Se puede observar una prolongación de la conducción AV (aurículo-ven-

tricular), segmento ST en forma de cubeta e intervalo QT acortado. Además puede producir diferentes trastornos del ritmo tales como:

Ritmos ectópicos: Extrasístoles ventriculares con ritmos bigeminados o trigeminados (manifestación más frecuente).

Taquicardia auricular con bloqueo AV, frecuentemente 2:1 (manifestación más típica).

Flutter y fibrilación auriculares.

Taquicardia de la unión AV.

Taquicardia, flutter o fibrilación ventriculares.

Ritmos ectópicos de focos múltiples.

Taquicardia bidireccional.

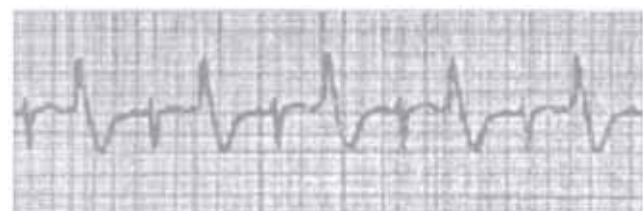
Depresión del nodo sinusal: lo que puede ocasionar arresto o paro sinusal.

Depresión de la conducción con bloqueos SA (sino-auriculares), bloqueo AV (aurículo-ventricular) principalmente de segundo grado tipo Wenkebach y bloqueo AV avanzado de tercer grado.

De otro lado cuando el paciente tiene ingesta accidental o intento suicida, a pesar de que se pueden presentar los signos y síntomas descritos, es muy importante tener en cuenta los efectos sobre el corazón, pues en este grupo de pacientes las manifestaciones electrocardiográficas más frecuentes son las bradiarritmias severas por depresión del nodo sinusal y por trastornos en la conducción AV (aurículo-ventricular); paros sinusales, bloqueos sino-auriculares (SA) y bloqueos aurículo-ventriculares (AV).



Taquicardia atrial con bloqueo.



Bigeminismo ventricular



Arresto sinusal (intento suicida con digital)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de intoxicación digitalica se sospecha en pacientes que están recibiendo el medicamento y presentan los síntomas anteriormente descritos, los cuales pueden ocurrir de manera aislada o en combinación, con o sin cambios electrocardiográficos, en este grupo de pacientes se hace necesario, ante la sospecha clínica, la utilización de la medición de los niveles de digital en sangre, examen que se debe ordenar específicamente para la forma de digital que el paciente venía recibiendo, es decir, niveles de digoxina, niveles de digitoxina, etc.

Es importante resaltar que los pacientes que reciben digital de manera terapéutica pueden ingerir sustancias que también contengan formas de digital y así aumentar inadvertidamente los niveles produciendo la intoxicación, por lo que se debe ser exhaustivo en el interrogatorio acerca del uso de brebajes, afrodisíacos o plantas, lo mismo que la utilización de otros fármacos que aumentan los niveles como teofilina, furosemida, claritromicina, eritromicina, itraconazol o historia de insuficiencia renal.

En la evaluación diagnóstica la medición del estado ácido-básico se hace mandatoria pues como se ha mencionado, la hipokalemia y además la hipomagnesemia e hipercalcemia, potencian los digitalícos.

En personas sin historia de enfermedad cardiovascular que consulten con síntomas gastrointestinales o neurológicos y además tengan alteraciones del ritmo, principalmente bradiarritmias, el interrogatorio se constituye en un arma fundamental para el diagnóstico sobre el uso accidental de sustancias que contengan digital; algunos ejemplos de éstas son: "siberian ginseng", "love stone", "chan su", bufotenina proveniente de la piel de sapos y en general afrodisíacos y bebidas producidas con plantas como *Nerium aleander* o "azucena de la Habana o adelfa", cuyas hojas contienen olandrina, un glucósido cardíaco derivado de la digitoxina, *Thevetia peruviana* o "cobalonga, castañeta, catapes o cojones de Fraile, *Asclepias curassavica* o "bencenuco, niño muerto, mal casada o quiebra ojo" y *Digitalis ssp* o "dedalera o digital".

TRATAMIENTO

En casos de ingestión masiva de digitalícos se debe hacer lavado gástrico y evacuación intestinal con carbón activado, para tratar de extraer la droga no absorbida aún. Recientemente han aparecido publicaciones sobre uso de colestiramina en el tratamiento de intoxicación digitalica

con el fin de disminuir los niveles séricos y la vida media, con buenos resultados.

Como parte fundamental, en el manejo de la intoxicación digitalica debe establecerse el equilibrio acidobásico y electrolítico para corregir las anormalidades existentes principalmente en lo correspondiente al potasio y magnesio.

En los casos iniciales con grados menores de bloqueo o con fibrilación auricular con respuesta ventricular adecuada, debe suspenderse la droga y vigilar al paciente. En los bloqueos más avanzados puede usarse la atropina y en última instancia debe implantarse un marcapasos externo.

Aunque en la mayoría de las veces, para las formas más frecuentes de arritmias ventriculares (extrasístoles), se puede establecer un manejo expectante suspendiendo la droga, corrigiendo los electrolitos y monitorizando al

paciente, también puede utilizarse la fenitoína en dosis de 100 mg endovenosos cada cinco minutos, hasta controlar la arritmia o hasta que aparezcan signos de toxicidad. La lidocaína también es útil a las dosis usuales de 1 mg/kg endovenoso lento, como bolo inicial y luego dosis de sostenimiento de 1 a 5 mg por minuto, disueltos en solución de glucosa al 5%. Antes de suspenderse el goteo de lidocaína puede iniciarse el suministro de difenilhidantoína, dispiramida o mexilentina, por vía oral, de acuerdo con el caso.

Para los casos severos se pueden utilizar anticuerpos (Ac) contra la digoxina (Fab Digibind) con resultados sorprendentes por su actividad y rapidez, ya que a los 30 minutos se obtienen efectos de bloqueo de la digital. Infortunadamente la disponibilidad y costo de este medicamento hacen limitado su uso, no solamente en nuestro medio sino en países desarrollados.

BIBLIOGRAFÍA

- MODEL, W.; KARAGUEUZIAN, H.; SMITHY, T. Digitalis Toxicity: An Overview in Cardiac Arrhythmias, W. Mendel Ed. Philadelphia, 1987.
- FOZZARD, H.A.; SHEET, M.F. Cellular mechanism of action of cardiac glycosides J. A. C.C. 5: 10-15A, 1985.
- KATZ, A. M. Effects of digitalis on cell biochemistry: sodium pump inhibition J.A.C.C. 5: 16-21A, 1985.
- ROSEN, M. R.; GELBAND, H.; MERKER, C.; HOFFMAN, B.D. Mechanisms of digitalis toxicity: effects of ouabain on phase 4 of canine Purkinje fiber transmembrane potentials. Cir. Res., in press.
- FERRIER, G.R.; SAUNDER, J.H.; MENDEZ, C. Cellular mechanism for the generation of ventricular arrhythmias by acetylcholine. Cir. Res. 32: 600-609, 1973.
- DOHERTY, J.E.; DEOSYZA, N.; KANE, J.J., et al. Clinical pharmacokinetics of digitalis glycosides. Prog. Cardiovasc. Dis. 21: 141-158, 1978.
- GREENBLATT, D. J.; SMITH, L.W.; KOCH, W. J. Bioavailability of drugs: the digoxin dilemma. Clin. Pharmacokinetic, 1976.
- SMITH, T.W.; BLUTLER, B.P.Jr.; HABER, E. Determination of therapeutic and toxic serum digoxin concentrations by radio-immunoassay. N. Engl. J. Med. 28: 1212-1216, 1969.
- SMITH, T.W.; ANTMAN, E.A.; FRIEDMAN, P.; BLATT, C.M.; MARSH, J.D. Digitalis glycosides: mechanisms and manifestations of toxicity. Prog. Cardiovasc. Dis., 26: 413-441, 495-523, 27: 21-56, 1984.
- MARCUS, F. I. Pharmacokinetic interactions between digoxin and other drugs. J.A.C.C., 5: 82-90A, 1985.
- HABER, E. Antibodies and digitalis the modern revolution in the use of an ancient drug. J.A.C.C. 5: 111-117A, 1985.
- BLUTLER, V.P.Jr.; CHEN, J P. Digoxin-specific antibodies. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 57: 71-78, 1967.
- WENGER, T.L.; BUTLER, V.P.Jr.; HABER, E.; SMITH, T.W. Treatment of 63 severely digitalis-toxic patients with.
- MONTOYA CABRERA, M.A.; ESCALANTE GALINDO, P.; SAUCEDA GARCÍA, J.M., et al. Treatment of acute poisoning caused by carbamazepine, digoxin and acetylsalicylic acid, with repeated doses of activated charcoal. Gac. Med. Mex. 1995, May; 131(3): 349-354.
- KRIVVOY, N.; EISENMAN, A. Cholestyramine for digoxin intoxication. Harefuah 1995, Feb. 1; 128(3): 145-147.
- IBÁÑEZ, C.; CARCAS, A.J.; FRÍAS, J., et al. Activated charcoal increases digoxin elimination in patients. Int. J. Cardiol., 1995, Jan 27 48(1): 27-30.

- KINLAY, S.; BUCKLEY, N.A. Magnesium sulfate in the treatment of ventricular arrhythmias due to digoxin toxicity. *J. Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33 (1): 55-59.
- BRADBERRY, S.M.; VALE, J.A. Disturbances of potassium homeostasis in poisoning. *J. Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33(4): 295-310.
- MEYBOOM, R.H.; DE JONGE, K.; VEENTJER, H., et al. Potentiation of digoxin by itraconazole. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994 Nov. 19; 138(47): 2353-2356.
- SCHMITT, K.; TULZER, G.; HACKEL, F., et al. Massive digitoxin intoxication treated with digoxin-specific antibodies in a child. *Pediatr Cardiol* 1994 Jan; 15 (1): 48-49.
- UJHELYI, M.R.; ROBERT, S.; CUMMINGS, D.M., et al. Influence of digoxin immune Fab therapy and renal dysfunction on the disposition of total and free digoxin. *Ann Intern Med* 1993 Aug 15; 119(4): 273-277.
- LIP, G.Y.; METCALFE, M.J.; DUNN, F.G. Diagnosis and treatment of digoxin toxicity. *Postgrad Med. J.* 1993 May; 68(811): 337-339.
- GOSSELINK, A.T.; CRIJNS, H.J.; WIESFELD, A.C., et al. Exercise-induced ventricular tachycardia: a rare manifestation of digitalis toxicity. *Clin Cardiol* 1993 Mar; 16(3): 270-272.
- MACOLIC, V.; VRHOVAC, B. Pharmacokinetics and interactions of digoxin, theophylline and furosemide in diseases with edema. *Int. J. Pharmacol The Toxicol* 1993 Jan; 31(1): 6-11.
- LABERGE, P.; MARTINEAU, P. Clarithromycin-induced digoxin intoxication. *Ann Pharmacother* 1997 Sep; 31(9): 999-1002.
- BRUSTBAUER, R.; WENISCH, C. Bradycardiac atrial fibrillation after consuming herbal tea. *Dtsch Med Wochenschr* Jul 25; 122 (30): 930-932.
- BORRON, S.W.; BISMUTH, C.; MUSZYNSKI, J. Advances in the management of digoxin toxicity in the older patient. *Drugs Aging* 1997 Jan; 10 (1): 18-33.
- BOWDEN, C.A.; KRENZELOK, E.P. Clinical applications of commonly used contemporary antidotes. A US perspective. *Drug Saf* 1997 Jan; 16 (1): 9-47.
- DAT, R.C.; STARK, Y.; FULTON, B. Insufficient stocking of poisoning antidotes in hospital pharmacies. *JAMA* 1996 Nov 13; 276(18): 1508-1510.
- BRUBACHER, J.R.; RAVIKUMAR, P.R.; BANIA, T., et al. Treatment of toad venom poisoning with digoxin-specific Fab fragments. *Chest* 1996 Nov; 110 (5): 1282-1288.
- BARRY, T. L.; PETZINGER, G.; ZITO, S.W. GC/MS comparison of the West Indian aphrodisiac. "Love Stone" to the Chinese medication "Chan Su": bufotenine and bufadienolides. *J. Forensic Sci* 1996 Nov; 41 (6): 1068-1073.
- McRAE, S. Elevated serum digoxin levels in a patient taking digoxin and Siberian ginseng. *Can Med Assoc J.* 1996 Aug 1; 155(3): 293-295.

Jesualdo Fuentes González

INTRODUCCIÓN

El litio es un elemento de la tabla periódica correspondiente al grupo I-A, después del hidrógeno y antes del sodio y el potasio, lo que le da algunas características similares.

Su indicación actual más importante es como antimaniático en psicosis maníacodepresiva o trastorno afectivo bipolar, en la prevención de la depresión recurrente, aunque también se ha utilizado en casos de cefaleas en salva y tensión premenstrual.

Debido al margen de seguridad tan reducido (IQ de 2 a 3) y las posibles relaciones que deben tenerse en cuenta durante su uso, las reacciones adversas son relativamente frecuentes y las concentraciones plasmáticas y terapéuticas se encuentran muy cerca de las tóxicas (terapéutica de 2 mEq/l, con promedio de 0.6-0.8 mEq/l; las concentraciones de 1.5 mEq/ o más, se asocian generalmente con efectos adversos). De aquí que se requiere una evaluación clínica y de laboratorio estrechas, con miras a prevenir su toxicidad.

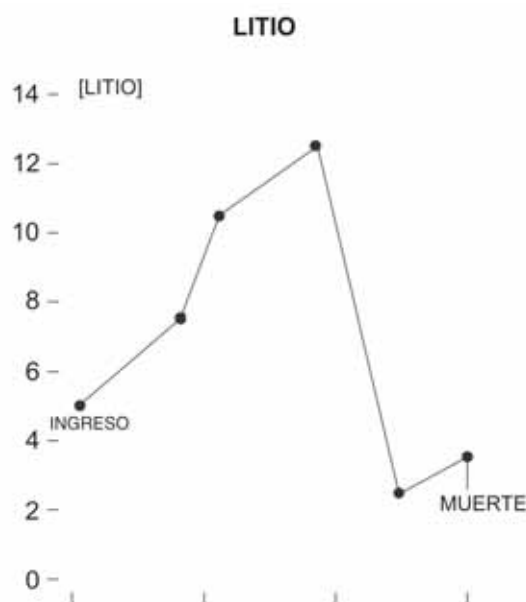
FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

No se conocen en detalle los mecanismos íntimos terapéuticos o tóxicos del litio. Desde el punto de vista terapéutico se han sugerido varios, entre los cuales se mencionan: inhibición de la liberación de neurotransmisores (especialmente noradrenalina), intercambio celular con sodio, potasio y posiblemente otros iones e inhibición de los mecanismos de fosfoinositol celular, siendo este último el que se presenta como con más aceptabilidad.

La intoxicación con litio puede ser aguda o crónica, dependiendo de si corresponde a una dosis tóxica única o resulta de la ingestión de varias dosis, tiempo prolongado de dosis supratrapéuticas, alteraciones orgánicas o de interacción, que modifiquen su farmacocinética. En estas condiciones se pudiera decir que las dosis posiblemente letales son aquellas que se relacionan con concentraciones séricas mayores de 3.5 mEq/l.

El litio se absorbe bien del tracto gastrointestinal y se distribuye ampliamente en el organismo, con un volumen de distribución total similar al del agua corporal (0.8- 1.0 L/K). No se une a las proteínas plasmáticas. Difunde ampliamente al espacio intercelular y sale lentamente de él. Esto mismo determina la recuperación clínica de estos pacientes. Esta es una característica cinética del litio, importante para tener en cuenta en el paciente con historia de ingestión de estas sustancia por su lenta aparición tanto de máximas concentraciones plasmáticas o séricas y sus manifestaciones clínicas, pudiendo demorarse las mismas hasta 45 horas (casi dos días); esto especialmente por la tendencia entre nosotros a descartar la posibilidad de intoxicación, cuando el paciente no presenta “sintomatología importante” o “sus concentraciones séricas no son suficientemente altas”.

El anterior gráfico, tomado y adaptado de un caso de la literatura, nos da la idea de la peligrosidad de tomar tales medidas a la ligera.



Se sugiere que se tome una muestra de sangre al ingreso y otra a las 12 horas, sin que importe la condición del paciente y nuevas muestras en adelante, dependiendo de su situación clínica o de la evolución de los niveles. La excreción es fundamentalmente renal (más del 95%).

Las manifestaciones clínicas son multisistémicas, siendo las más precoces las gastrointestinales (diarrea, vómito y dolor abdominal), especialmente en la ingestión o intoxicación aguda. En forma gradual o insidiosa pueden aparecer las manifestaciones nerviosas, consistentes en: disartria, somnolencia, irritabilidad, confusión, incoherencia, apatía, temblores musculares y otras distonías e hiperreflexia, tinnitus y nistagmus; si el cuadro progresa, aparecen trastornos de conciencia, ataxia, movimientos estereotipados, torsiones musculares, convulsiones, coma, colapso cardiovascular con oliguria o anuria y muerte. Paralelamente a éstas, pueden aparecer arritmias cardíacas y alteraciones electrocardiográficas, especialmente ensanchamiento del complejo QRS e inversión de la onda T.

Poco frecuente, pero que vale la pena mencionar, puede presentarse en las fases iniciales de un tratamiento (dentro del primer mes) un cuadro no relacionado con las concentraciones tóxicas del litio, consistente en un síndrome cerebral agudo con confusión, convulsiones y alteraciones electrocardiográficas, más común en pacientes esquizofrénicos o con síndromes cerebrales orgánicos y que responde dramáticamente a la simple reducción o suspensión del medicamento.

Son más susceptibles de intoxicación, en terapias prolongadas (crónicas), los ancianos, pacientes con función renal disminuida, desequilibrio hidroelectrolítico o depleción del sodio, esquizofrénicos y con síndromes cerebrales orgánicos, pacientes bajo tratamiento con diuréticos tipo tiazidas o de asa (natriuréticos).

Para efectos en el embarazo, ver capítulo Fármacos y Embarazo.

TRATAMIENTO Y MANEJO

El mejor tratamiento es la prevención. No hay tratamiento específico, por cuanto no existe un antídoto específico. El manejo entonces debe ser de soporte y sintomático, de acuerdo a las manifestaciones clínicas y las concentraciones séricas de litio.

La más adecuada y urgente medida es suspender la medicación y determinar litemia al ingreso y a 10 - 12 horas más tarde adicionalmente, según el caso.

Medidas generales de lavado gástrico y catártico (si no hay diarrea), especialmente si fue una sobredosis aguda. Balancear líquidos y electrolitos, recordando la posibilidad de una diabetes insípida nefrogénica por el litio y el peligro de una hipernatremia con aumento de la osmolaridad y complicaciones adicionales.

Si el paciente se encuentra en malas condiciones y/o el laboratorio informa concentraciones de litio de 3 mEq/l o más, debe considerarse la posibilidad de hemodiálisis como elección; en caso de no contarse con ella, recurrir a la diálisis peritoneal, aunque no es tan efectiva; la diuresis forzada no tiene valor en estos casos y los únicos diuréticos potencialmente útiles en esta intoxicación son los osmóticos (manitol, por ejemplo) y posiblemente la acetazolamida. No deben utilizarse diuréticos natriuréticos y si éstos se venían administrando al momento de la intoxicación deberán suspenderse.

Debe continuarse con el monitoreo de las concentraciones séricas de litio y la vigilancia del paciente, teniendo en cuenta que el síndrome completo de la intoxicación por litio puede persistir por varios días después de suspendido el mismo.

Con un buen manejo, la gran mayoría de los pacientes se recupera, pero daño renal y/o secuelas persistentes en el sistema nervioso central, pueden quedar hasta en un 10% de los casos.

La mortalidad varía desde el 9 hasta el 25%, dependiendo del tipo de intoxicación (crónica o aguda) y del manejo de las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

- TOSTESON, D.C. Lithium and mania. *Sci. Am.* 244: 166, 1981.
- DRUMMND, A.H. Lithium and inositol lipid-lincd Signalling mechanisms. *TIAS.* 8 (4): 129, 1987.
- JAEGER, A., et al. Toxicocinetics of lithium intoxication treated by hemodialysis. *Clin. Toxicol.* 23 (7-8): 501, 1985-1986.
- EL-MALLAKH, R. S., et al. Lithium toxicity presenting as mania. *Drug Intell and Clin. Pharm.* 21: 979, 1987.
- JEFFERSON, J.W., et al. Effect of strenuous exercise on serum lithium level in man. *Am. J. Psychiatry.* 139 (12), 1593, 1982.
- TILKIAN, A.G., et al. The cardiovascular effects of lithium in man. A review of the literature. *Am. J. Med.* 61: 665, 1976.
- BALDESSARINI, J.R. Las drogas en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Sales de litio. Cap. 19 (II). En Gilman, A.G., GOODMAN, L.S., RALL, T.W. and MURAD, F. Eds. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7ª ed. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, 414-419, 1986.
- HERXHEIMER, A. Puesta al día en litio. *Boletín de Medicamentos y Terapéutica* 19 (1-7): 18, 1981.

Francisco Javier Gutiérrez Henao

CONSIDERACIONES GENERALES

Nos remitiremos en esta parte a contemplar los aspectos más sobresalientes de la intoxicación aguda por hierro o sus sales ferrosas, puesto que la contaminación y/o la intoxicación crónica (hemosiderosis y hemocromatosis), son entidades clínicas que difícilmente llegarán a un servicio de urgencias y que competen al especialista en medicina interna.

No existen en nuestro medio estadísticas, ni estudios serios en cuanto a la incidencia y/o prevalencia de este tipo de intoxicación. Sin embargo, es de prever que con el consumo indiscriminado de las sales ferrosas (sulfato, fumarato, gluconato, etc.), solas o combinadas con infinidad de multivitamínicos, el porcentaje de accidentalidad se aumente.

Las décadas del 60 y 70 la población infantil de los Estados Unidos y de la Gran Bretaña fue particularmente afectada al ocupar esta entidad el tercer lugar de frecuencia, luego de la intoxicación por ácido acetilsalicílico y fenobarbital, pero presentaba el primer lugar en cuanto a mortalidad infantil por intoxicaciones accidentales, ya que los productos de hierro se ofrecían en empaques llamativos con elementos bien saborizados.

Recordemos que el hierro es un mineral ampliamente distribuido en la naturaleza (agua, aire, vegetales y animales), constituyente fundamental de muchos procesos vitales donde intervienen enzimas como la citocromo y xantina oxidasas, etc., que no es nuevo en terapéutica, porque ya desde tiempos inmemoriales fue utilizado en situaciones específicas como la alopecia, el acné, edemas y en algunas enfermedades pulmonares.

No obstante su función principal en el organismo tiene que ver con la formación de la hemoglobina; de allí que el fundamento de su uso actual en la medicina radique en el tratamiento de las anemias ferroprivas.

CINÉTICA

La absorción se hace prácticamente en todo el tracto gastrointestinal (duodeno especialmente) para la forma ferrosa (medicamentosa), ya que el hierro de la dieta generalmente es férrico y necesita de reductores para su absorción (HCl, ácido ascórbico, cisteína, etc.).

La alcalinidad generalmente disminuye su absorción.

La absorción depende de la necesidad orgánica de hierro, donde parecen intervenir dos mecanismos a saber:

1. **Bloqueo mucoso.** La cantidad absorbida depende directamente de la concentración de apoferritina en las células mucosas, y es inversa a la cantidad de ferritina saturada (complejo ferritina-Fe).

2. Cuando se emplean sobrecargas de hierro parece que interviniera un mecanismo de **transporte activo** que depende del A.T.P. con la acción de una ATP-asa que también se puede saturar; sin embargo, la irritación que ejerce una sobredosis sobre la mucosa intestinal favorece la absorción; incluso se sugiere la participación de secreciones hepatopancreáticas.

DISTRIBUCIÓN

El hierro una vez absorbido se une a la betaglobulina (transferrina o siderofilina) para ser transportado hasta la mayoría de los órganos de la economía.

En una persona adulta normal el hierro total del organismo es aproximadamente cuatro gramos, distribuidos así:

Metaloenzimas	3 mg
Mioglobina	200 mg
Hemoglobina (G.R.)	2.500 mg
Ferritina (médula ósea, hígado, bazo)	1.000 mg
Otros	300 mg

La excreción se hace fundamentalmente por heces (como producto de la descamación de las células mucosas, las cuales tienen una vida media aproximada de cinco días y por exceso en el tracto gastrointestinal, por la saturación mucosa); también es eliminado por sudor, orina, flujo menstrual y bilis, que aumentaría también la concentración fecal.

TOXICIDAD Y FISIOPATOGENIA

Niveles en sangre de 350 mg/ml o más, son considerados tóxicos, pero en lactantes, cifras de 300 a 600 mg totales pueden ser mortales.

El hierro tiene conocidos efectos corrosivos sobre la mucosa gastrointestinal, generándose excesivo sangrado, disminuyendo la volemia y abatiendo la presión arterial, hecho que puede aumentarse por la exagerada liberación de ferritina. Este daño sobre la mucosa que a su vez facilita una mayor y rápida absorción que no es compensada por la unión a proteínas, quedando gran cantidad de hierro libre que se deposita en el hígado, donde produce daño de las mitocondrias y de las células hepáticas, llega al sistema nervioso central donde por acción directa del hierro se produce depresión; alcanza riñones, pudiendo degenerarse por daño tubular directo.

A nivel cardíaco se puede presentar necrosis hemorrágica subendocárdica.

Existen además cambios en el comportamiento ácido-básico del organismo, al quedar hierro libre circulante (Fe^{++}), quedan libres hidrogeniones, pudiendo precipitar acidemia, a la cual probablemente se le agregue la interferencia que ejerce el hierro sobre el ciclo de Krebs, aumentando la concentración de ácidos cítrico y láctico.

Sobreviene en algunas situaciones alza térmica y leucocitosis, producto de la invasión bacteriana secundaria al daño de la mucosa intestinal, pudiendo llegarse hasta la septicemia.

Experimentalmente se ha logrado comprobar en conejos sometidos a sobrecargas de hierro, aumento en los tiempos de protrombina y de coagulación, trombocitosis, elevación de las transaminasas y trastornos en el metabolismo de la glucosa (estos dos últimos también observables en el hombre).

Se ha comprobado su teratogenicidad en ratas (anofthalmia e hidrocefalia); una mayor incidencia de microsarcomas luego de su aplicación intramuscular en esta misma especie; además se ha observado que mineros que trabajan bajo una alta exposición aérea (más de $22 \mu\text{g}/\text{m}^3$) de hierro, desarrollan cáncer de pulmón en mayor proporción.

CLÍNICA DE LA INTOXICACIÓN AGUDA

En razón de que el cuadro clínico presenta ciertas características importantes, la mayoría de los autores prefieren

esbozarlo en fases o etapas que no sólo permiten establecer la evolución sino su pronóstico.

Luego de la primera hora de la ingestión predomina el cuadro gastroentérico: dolor abdominal, tipo ardor de comienzo epigástrico hasta el dolor cólico difuso, hematemesis, diarrea melénica o sanguinolenta, que obedece al establecimiento rápido de una gastroenteritis necrosante. Suele acompañarse en algunas ocasiones de colapso vasomotor y letargia que dura aproximadamente ocho horas.

Posteriormente, el paciente parece entrar en una fase de recuperación que puede ser duradera si se instituyeron las medidas de urgencia rápidamente, si no, será transitoria.

La duración de estas dos fases no sobrepasa un día. El 20% de las muertes en niños ocurre en la primera fase.

El paciente que no se recupera en el anterior estadio, suele en el segundo día presentar las complicaciones más temidas; es así como el curso de la intoxicación parece irreversible: hay colapso vasomotor severo, acidosis metabólica (tanto por acción directa del hierro sobre el sistema nervioso central, como en virtud del daño hepático), fiebre y sepsis hasta el deceso del paciente. Sin embargo, un cuidado intensivo del paciente con un manejo adecuado de sus complicaciones, permite su recuperación en muchas ocasiones.

El paciente que se logra recuperar, pero que ha tenido una lesión gastrointestinal severa por la acción irritante del hierro, al cabo del primer mes puede tener como secuela una estenosis por fibrosis de la lesión. Llama particularmente la atención, la alta incidencia de estenosis pilórica secundaria a esta intoxicación.

LABORATORIO

Se utilizan ayudas paraclínicas con el fin no sólo de confirmar la intoxicación sino también para el manejo de las complicaciones.

Radiografía simple de abdomen. Nos permite establecer la cantidad aproximada de hierro ingerido, que todavía permanece en el tubo digestivo; de otra parte es una medida valiosa (con el paciente en posición vertical) para determinar si existe o no perforación intestinal.

Test de desferoxamina. Es una prueba cualitativa para detectar la presencia de hierro en las secreciones gástricas. Se agrega al jugo gástrico en partes iguales agua oxigenada al 30% y agua destilada; si existe hierro se colorea la solución en un rango comprendido entre el naranja claro y el rojo oscuro.

Niveles de hierro sérico. Se puede solicitar la determinación de niveles de hierro en sangre, para obtener un dato cercano a la cantidad de hierro absorbida. Se consideran niveles no peligrosos los comprendidos entre 110 y $350 \mu\text{g}/\%$; por encima de esta cifra el paciente en lo posible debe estar bajo observación médica.

Otras ayudas paraclínicas. Se hace indispensable en el paciente hospitalizado: hemoleucogramas, pH y gases arteriales, ionogramas y glucemias. No sobra recordar que la presencia de sangre en las heces y jugo gástrico corrobora la iniciación de la primera etapa tóxica.

TRATAMIENTO Y MANEJO

La evacuación gástrica se hace necesaria desde los primeros minutos. Se puede provocar el vómito; pasar sonda nasogástrica para hacer lavado gástrico con sustancias como el bicarbonato de sodio (3 a 5%), el fosfato trisódico al 6% (1:4) en dos o tres oportunidades con una cantidad ojalá no superior de líquidos para el adulto de 200 ml y en niños de 100 ml (3-5 ml/kg de peso) por vez. El fundamento para el uso de estas soluciones radica en la formación de complejos de carbonato ferroso o fosfato ferroso que disminuyen la absorción intestinal del hierro. Existe un inconveniente importante con el uso de fosfatos para el lavado gástrico o enemas que radica en la absorción de sus componentes, conduciendo potencialmente el riesgo de hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipernatremia.

Hay quienes agregan a las anteriores soluciones desferoxamina con el fin de neutralizar el hierro existente en el tubo digestivo, pero no existen demostraciones fehacientes de su bondad (2 a 10 g en 25 ml inicialmente; luego la mitad a las cuatro y ocho horas siguientes) y además se pueden precipitar trastornos hipotensivos severos.

Antes del advenimiento de la desferoxamina, que redujo la mortalidad en esta intoxicación, eran empleados otros quelantes como el EDTA, el DTPA y el BAL.

El uso de la desferoxamina se reserva para los pacientes con concentraciones superiores a 350 µg/% de hierro libre en sangre y sintomáticos. Esta sustancia quela el hierro, formando complejos solubles de ferroxamina que son eliminados fácilmente por los riñones (aumentando seis veces más la eliminación urinaria de hierro). En nuestro medio la desferoxamina (desferal) se consigue en ampollas de 500 mg para disolver en 5 ml de dextrosa.

Las dosis que se acostumbra dependen del estado del paciente: es importante tener en cuenta que quela no sólo el hierro libre sino también el hierro unido a la ferritina, hemosiderina, sistema retículo endotelial, pero no afecta el hierro de los citocromos ni de la hemoglobina.

Un gramo de desferoxamina quela una cantidad aproximada de 85 mg de hierro.

Un paciente sintomático con una presión arterial más o menos estable es candidato a recibir desferoxamina intramuscular a razón de 1 g cada 4 a 12 horas, para un adulto, dependiendo de la respuesta (máximo seis gramos/día); en los niños se utilizan dosis menores (500 mg mínimo cada seis horas). En aquellos pacientes en los cuales la gravedad del cuadro lo amerite (hipotensión hasta el colapso), se puede administrar una infusión continua de dextrosa al 5% durante 8 a 12 horas, que no exceda de los 80 mg/kg/día a razón máximo de 15 mg/kg/hora.

La desferoxamina *per se*, puede producir los siguientes efectos adversos: hipotensión (en relación directa con la rapidez de aplicación), dolor e inflamación en el sitio de aplicación; puede precipitar o agravar un daño renal preexistente. También se ha observado que puede desencadenar reacciones alérgicas generalizadas.

En cuanto a otro tipo de medidas, es recomendable someter al paciente a un cuidado estricto de sus signos vitales, estado de conciencia; mantener al día las ayudas paraclínicas adecuadas que le permitan al médico corregir en el momento oportuno las complicaciones que se vayan suscitando: desequilibrio hidroelectrolítico, acidosis metabólica, etc.

En algunas ocasiones se hace necesario recurrir a otro tipo de evacuación del tóxico mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal, agregando proteínas al fluido de diálisis tratando de aprovechar la afinidad del hierro por cierto tipo de proteínas (beta-1 globulinas).

Quisiéramos terminar el tema llamando la atención respecto a la constitución de hierro de los preparados comerciales existentes en el mercado. Por muchos es conocido, por citar un ejemplo, que el sulfato ferroso puede venir en tabletas de 100 y 200 mg, sin embargo, la constitución que realmente interesa es la de hierro elemental que es la que se absorbe y ejerce una acción farmacológica o tóxica. En el caso del sulfato ferroso, el hierro elemental es sólo el 20% de la composición total, es más, hay que establecer si es desecado (anhidro) o no, porque si lo es, generalmente el hierro elemental es aproximadamente el 30%, datos que son de importancia para determinar la gravedad o no de la intoxicación y las medidas correctivas.

BIBLIOGRAFÍA

- CASARETT, L. and DOULL'S, J. Toxicology. 3ª ed. Mac-Millan. New York, 1986.
- DI PALMA, J. Farmacología Médica. Drill 2ª ed. La Prensa Médica Mexicana. México, 1978.
- DREISBACH, R. Handbook of Poisoning. 10ª ed. Lange Medical Publ. California, 1980.
- GOODMAN and GILMAN. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 6ª ed. Ed. Panamericana. México, 1981.
- GOSSELIN, R.; SMITH, R.; HODGE, H. Clinical Toxicology of Comercial Products. 5ª ed. William and Wilkins. Baltimore, 1984.
- LITER, M. Farmacología. 6ª ed. El Ateneo. Buenos Aires, 1980.
- PROUDFOOT, A. Intoxicaciones agudas. Doyma. Barcelona, 1985.
- RAKEL, R.E. Current Therapy. W. B. Sauders Company, 1986.
- SKOUTAKIS, V. Clinical Toxicology of Drugs. Principles and Practice. Lea and Febiger. Philadephia, 1982.
- THIUENES, C.H. and HALEY, T.J. Clinical Toxicology. 5ª ed. Lea and Febiger. Philadelphia, 1972.
- CASARETT & DOULS. Toxicology 5ª ed. International Edition McGraw-Hill, 1996 715-716.
- DUEÑAS LAITA, ANTONIO Intoxicaciones agudas en medicina de urgencias y cuidados críticos. Ed. Masson. Madrid, 1999 279-281.
- VICELLIO, P. Handbook of Medical Toxicology. L.b. & Company. Boston.1993. 294-301
- JERROLD, B.L.; PALOUCHEK, F. *Poisoning & Toxicology Handbook* 2ª ed. Ed. APhA, 1997.

Fármacos y embarazo

Jesualdo Fuentes González

La administración de fármacos o sustancias análogas durante la gestación, puede tener un efecto nocivo sobre el producto de la concepción. No obstante, esta causa (junto con otros compuestos químicos y radiaciones) sólo explica el 1 al 5% de las malformaciones congénitas), siendo el mayor porcentaje por causas desconocidas o genéticas. Debemos aceptar en principio, que todos los xenobióticos pueden potencialmente atravesar la placenta, en mayor o menor grado, de acuerdo con la permeabilidad de la misma, la cual aumenta gradualmente cuando el embarazo progresa.

Existen condiciones que pueden guardar relación con las características de los medicamentos como malformantes, como son: la edad gestacional, el tiempo de administración (tiempo crítico), la dosis administrada y a la vez, la concentración alcanzada (dosis crítica), así como los factores interactuantes. De tener en cuenta entre éstos está el ambiental y muy especialmente en las zonas de fumigación, quirúrgica y laboratorios.

El período intrauterino está dividido así: postconcepcional, que va de cero a tres semanas de gestación, el embrionario, de la tercera a la duodécima, y el fetal desde la semana decimotercera hasta el final del embarazo.

Pueden darse otros tipos de cambios que no necesariamente tienen relación con el embarazo presente, pero sí con las células sexuales, como son los cambios o alteraciones mutagénicas a las cuales nos referiremos muy someramente, en cada caso particular.

Teratogénicos. Del griego (*teratos: monstruo*). Por definición, corresponde a lo estudiado en las malformaciones, pero que visto más ampliamente podemos decir que son aquellas alteraciones de cualquier tipo, dadas por los cambios físicos, químicos y ambientales, tanto en la preconcepción como en la organogénesis. Se acepta que después de estos períodos ya no hay posibilidad de que se produzca el efecto teratogénico, aunque sí malformaciones o alteraciones por toxicidad.

Tóxicos. Se refiere a los posibles efectos deletéreos producidos de la misma manera como se producen

en cualquier organismo y que comúnmente llamamos "*efectos adversos*". El producto de la concepción debe considerarse inmaduro mientras se encuentra en el útero y aún durante el período neonatal. La respuesta varía entonces según los diferentes niveles metabólicos, y de acuerdo con los receptores.

Teniendo en cuenta los posibles efectos nocivos sobre el producto materno durante el embarazo, para facilitar la presentación en el embarazo se han establecido grupos para los fármacos así:

1. Sin riesgos, de acuerdo con estudios controlados.
2. No existen evidencias de riesgos para los humanos (algunos países establecen varios subgrupos (B1, B2).
3. No hay estudios concluyentes sobre su seguridad en humanos y existen estudios contradictorios en animales.
4. Existe evidencia de riesgo para humanos y su uso en el embarazo debe sopesarse teniendo en cuenta los beneficios versus los riesgos.
5. Existe demostración de sus efectos en el embarazo y su uso durante éste, está absolutamente contraindicado.

Con base en este enfoque tomaremos algunos grupos de medicamentos que por la frecuencia de su uso o por la importancia de su reacción, merecen una consideración especial.

En relación con lo anterior es bueno anotar y tener en cuenta, además, que no siempre que se presentan malformaciones en un animal específico, se supone teratogenicidad absoluta, puesto que algunos de éstos pueden ser más susceptibles a una sustancia determinada. De todos modos, ya amerita precaución cuando la misma sustancia puede producir estos cambios de malformación en dos o tres especies diferentes de animales de experimentación. Pero es necesario tener cuidado cuando se utiliza en los humanos, aún en el caso de que no se presenten malformaciones en estos grupos de animales.

Factores económicos y locativos hacen que las especies estudiadas no sean las más adecuadas, lo cual supone mayor atención en la extrapolación de los datos experimentales al uso clínico.

Con el fin hacer más ágil la consulta de este capítulo, trataremos de organizar los medicamentos en grupos, con un breve resumen de los hallazgos más comunes y con el correspondiente nivel de ubicación en la actualidad.

Es lógico que no se incluyan aquellas drogas o sustancias que carecen de informe de los efectos que buscamos, pero sí ubicaremos aquellas que aún cuando no sean teratogénicas, tienen un potencial para el feto en cualquier época del embarazo.

Los medicamentos más comúnmente ingeridos por las gestantes, formulados o no y en orden de frecuencia según diferentes investigaciones y también en nuestro medio, son los siguientes: vitaminas, analgésicos y anti-espasmódicos, antiácidos, antihipertensivos y diuréticos, laxantes, antibióticos y sedantes, hormonas, simpaticomiméticos, etc.

VITAMINAS

Mucho se comenta sobre el uso indiscriminado de las mismas durante la gestación. Comúnmente se piensa en la inocuidad de estos compuestos, en conjunto, por ser elementos de una dieta balanceada de rutina. Está demostrado, en animales de experimentación, la toxicidad materna y fetal a altas dosis de vitaminas A, D, E, K y ácido fólico, así como en otros casos las consecuencias derivadas por la deficiencia de las mismas.

Las siguientes vitaminas empleadas a altas dosis pueden afectar al feto de la siguiente manera:

Vitamina A y derivados (ácido retinoico y retinoides). Anomalías del cráneo, esqueleto o del sistema nervioso central, sindactilia, paladar hendido y lesión ocular.

Vitamina D y derivados. Estenosis supraauricular de la aorta, retardo mental, hipercalcemia, hipercalcificación ósea craneana, depósitos de calcio en vísceras, especialmente en los riñones.

Vitamina K. En parto produce hemorragia fetal, hiperbilirrubinemia y aún kernícterus en el recién nacido

Vitamina C. Durante el embarazo puede crear una especie de adaptación por parte del feto, en el cual, después del nacimiento, y al suprimirse esas altas concentraciones, se determina una deficiencia relativa, con manifestaciones del tipo escorbuto.

ANALGÉSICOS Y AINES

El ácido acetilsalicílico (ASA), conocido también como aspirina, afectan la aglomeración de las plaquetas, o sea, la adhesividad de las mismas, y a altas dosis, otros factores de la coagulación, produciendo efectos hemorrágicos. Cuando los salicilatos se administran días antes del nacimiento producen taquicardia fetal, y además, comprometen la conjugación de la albúmina con la bilirrubina, produciendo hiperbilirrubinemia. También

puede desencadenar tal fenómeno por hemólisis, en especial en fetos cuyos eritrocitos tienen deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-FDH), aunque algunos autores no han encontrado correlación directa con esto último.

Los AINE fuera de su acción analgésica y antiinflamatoria, tienen además efecto útero inhibidor, al bloquear la síntesis de las prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Con ellos, se ha informado también hipertensión pulmonar favorecida por el cierre del ductus arterioso y aumento de la resistencia ventricular periférica, en menor proporción; lo anterior trae como consecuencia un trastorno hemodinámico significativo. Dicha hipertensión está relacionada también con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Acetaminofén. Existen informes de que el acetaminofén puede interferir con la fertilidad en ratas al ocasionar disminución de peso testicular y de la espermatogénesis.

Leflunomida. Un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoidea, ha mostrado su teratogenicidad en animales y se clasifica en categoría X.

LAXANTES Y CATÁRTICOS

A pesar de que no existen informes sobre malformaciones con este grupo de medicamentos, la situación crítica se presenta porque pueden desencadenar partos prematuros. Al absorberse a nivel intestinal desencadenan una hiperestimulación no selectiva tanto a nivel intestinal como uterino.

Además existe la posibilidad de un desequilibrio hidro-electrolítico, cuando se utilizan aquellos de mucha actividad.

Como ejemplos tenemos: aceite de ricino, fenofaleína y cáscara sagrada.

Se prefiere en estos casos laxantes osmóticos, de acción local, con muy escasa o nula sistémica, tales como picosulfato (laxobron) y o leche de magnesias.

PSICOFÁRMACOS

Es de amplio conocimiento el abuso de los ansiolíticos y de los llamados antieméticos del grupo de las fenotiazinas. Hay información de malformaciones en animales de experimentación, inducidos al parecer por benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos (ADTC). La mayoría de estos medicamentos produce un efecto depresor de acuerdo con las dosis y con la forma de administración. En las personas que consumen frecuentemente estas sustancias se puede presentar un síndrome de abstinencia, el cual podrá también aparecer en el recién nacido de dichas madres.

Cuando se utiliza clordizepóxido (librium) en el período embrionario, se puede producir retardo en el desarrollo del crecimiento del feto.

Diazepam (valium). El diazepam atraviesa fácilmente la placenta y al pasar al feto produce depresión del sistema nervioso central y disminuye la frecuencia cardíaca fetal, llevando al feto a una hipoxia a veces funesta.

Fenotiazinas (clorpromazina o largactil, tioridazina, melleril). Las fenotiazinas atraviesan fácilmente la placenta y cuando se utilizan a dosis altas o por tiempo prolongado, pueden producir retinopatías e hiperbilirrubinemias. Las embarazadas que consumen fenotiazinas pueden presentar también ictericia por colestasis. No es raro encontrar en algunas hiperbilirrubinemia. Con los neurolépticos pueden presentarse también manifestaciones aunque no hay consenso sobre esto.

Se ha informado que la imipramina (tofranil), empleada en el primer trimestre, causa deformidades en los miembros superiores.

Litio. Otro psicofármaco asociado con malformaciones congénitas y toxicidad fetal ha sido el litio; con él se han relacionado malformaciones cardíacas múltiples, tales como la anomalía de Ebstein, defectos septales, persistencia del ductus y alteraciones en el sistema de conducción. Su suministro durante el último trimestre del embarazo se ha asociado con disfunción tiroidea e hipotonía muscular marcada, al nacimiento. Si hay necesidad de emplear este medicamento durante el embarazo, debe sopesarse muy bien el balance riesgo/beneficio y establecer un monitoreo estricto de las concentraciones séricas, manteniéndolas lo más bajas posible; suspender la medicación a las 38 semanas de embarazo, para reiniciarla cuidadosamente después del parto. El litio se excreta en cantidad importante por la leche, por lo cual se recomienda que la madre no amamante al niño.

Morfina y derivados. Si la madre ha recibido durante mucho tiempo morfina, o meperidina (demerol), el recién nacido presenta un cuadro por supresión de la droga, que se manifiesta por cianosis, disnea, ansiedad, vómitos, anorexia, diarrea, salivación, bostezos, palidez y a veces convulsiones. Este cuadro aparece en las primeras 24 horas de nacido.

Metadona. La metadona (dolofina) produce síntomas de supresión, más graves que los que se generan con los narcóticos.

Si la droga sólo se aplica en el período de parto, el recién nacido presenta una leve o intensa depresión respiratoria. Se puede contrarrestar con levalorfan (lorfan®), N-alil morfina (naline®), naloxona (narcám®), derivados morfínicos que se utilizan como antidotos de los narcóticos.

OTROS MEDICAMENTOS PSICOACTIVOS

Fenobarbital. El fenobarbital a grandes dosis puede producir depresión respiratoria y hemorragia fetal.

Sobra mencionar los problemas de los barbitúricos y sucedáneos incluyendo el hidrato de cloral y las meta-

cualonas, en cuanto depresión, dependencia y síndrome de supresión, tanto en la madre como en el producto de la gestación, relacionado lógicamente con el tiempo de gestación, dosis del compuesto y duración de la administración del fármaco.

Prometacina (fenergán). Produce disminución de la adhesividad de las plaquetas y desencadena hemorragias en el feto. Este efecto es similar al que se produce con los salicilatos.

Fenmetracina (preludín). Usada en el primer trimestre produce anomalías congénitas y defectos del diafragma con gran herniación, que podría desencadenar la muerte.

ANTIEMÉTICOS

La mayor frecuencia de los vómitos de las embarazadas ocurren en el primer trimestre de embarazo, período crítico para las malformaciones. Sin embargo, no parece existir problemas con la administración de los antieméticos actualmente disponibles.

ANTICONVULSIVANTES

Es este uno de los capítulos más interesantes, sobre todo si al efecto de estas drogas se suman aquellos que se pueden producir por la misma enfermedad que se trata (epilepsia) y lo adecuado o no de su control. El riesgo de anomalías fetales en el hijo de una madre epiléptica es unas tres veces mayor que para la población normal. Parte de este riesgo está determinado por la medicación anticonvulsivante que se le administra; el riesgo puede aumentarse en estos casos, cuando la madre recibe más de un anticonvulsivante.

Difenilhidantoína. Atraviesa fácilmente la placenta y puede producir malformaciones muy variables y esteotipadas, aunque algunos autores refieren un “síndrome propio”, el cual está caracterizado por paladar hendido, labio leporino, hipoplasia digital, cardiopatía, retraso mental y hemorragia.

Es de anotar que la mujer embarazada el recibir tales fármacos presenta trastornos hemorrágicos, desencadenados por trombocitopenia, que se manifiestan por epistaxis, y aún en la no embarazada por trastornos del ciclo menstrual.

En el recién nacido de madres tratadas con estos medicamentos puede presentarse hemorragia postnatal, la cual puede prevenirse con administración rutinaria de vitamina K.

Sulfato de magnesio. Cuando se emplea a altas dosis puede producir un aumento constante de la concentración celular del ión magnesio en el feto, causando depresión central y bloqueo neuromuscular, acción similar al curare; además, se encuentra disminución del calcio de la sangre.

Fenobarbital, Carbamazepina y Ácido valproico. También se han asociado con efectos teratogénicos en animales de experimentación y más contradictoriamente en humanos.

ANESTÉSICOS GENERALES

Los anestésicos generales más utilizados (halotano, ciclopropano, metoxifluorano, pentrane, enflurano, óxido nitroso) pasan al producto materno y pueden ocasionar trastornos de oxigenación y narcosis; es lógico que depende de la concentración del anestésico en dosis y tiempo y de la administración de oxígeno.

Se ha visto además que existe una incidencia mayor de malformaciones y complicaciones, entre las mujeres en embarazo expuestas a los anestésicos generales, aún cuando no se aplique a ellas directamente como es el caso de personal de anestesia y cirugía que circula y permanece en los quirófanos estando en estado de gravidez. Es más, algunos autores han encontrado relación de estos problemas aún con el personal masculino que se encuentra expuesto de una u otra manera, en los quirófanos, lo que se relacionaría más con cambios mutagénicos que de verdadera teratogenicidad. Además, hay que recordar que algunos anestésicos generales tienen un tiempo de eliminación prolongado, lo cual se relaciona directamente con mucho de lo anteriormente expuesto.

ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales empleados en bloqueos regionales tales como raquídea, pudendo o paracervical, en especial la carbocaína (mepivacaína) y lidocaína (xilocaína), producen problemas respiratorios, bradicardia y convulsiones; esta es la razón por la cual en ocasiones ha sido necesaria la exanguinotransfusión.

Los anestésicos locales atraviesan fácilmente la placenta y pueden provocar hipotensión y disminución del gasto cardíaco materno disminuyendo el caudal sanguíneo uterino y a la vez el oxígeno fetal. Tal hipotensión debe ser corregida con efedrina, pues produce vasodilatación a nivel uterino y vasoconstricción periférica.

ESTIMULANTES

Cafeína. Diversos trastornos se han asociado con el uso de cafeína y otros estimulantes similares, entre los cuales se encuentra una incidencia mayor de aborto y parto prematuro, pero no hay un verdadero conocimiento sobre el efecto teratogénico en humanos. Es ahora bien conocida, sin embargo, la capacidad teratogénica de la misma en animales de experimentación (FDA Drugs Bull, Nov. 80). Se hace la recomendación de disminuir o evitar el consumo de los productos que contengan cafeína, en las madres gestantes. Más interesante es aún

el hecho de tratar de relacionar los efectos mencionados con metabolitos de la sustancia.

Debido a su asociación con el benzoato de sodio, como preservativo de la misma, puede producirse hiperbilirrubinemia al desplazar a la bilirrubina de la albúmina. Entre los productos que contienen cafeína tenemos: café, té, cola, cacao, y chocolate, y entre las drogas están: cafergot, mejoral, lisalgil, entre otros.

Marihuana. Es un alcohol depresor del sistema nervioso central y alucinógeno. Tiene actividad teratogénica y se ha encontrado que produce labio leporino y paladar hendido, además de diversas anomalías.

Alcohol. Tiene poca actividad teratogénica y mutagénica en las madres alcohólicas. Los recién nacidos se caracterizan por retardo en el desarrollo físico y mental, microcefalia, fisura corta de los párpados y anomalías articulares, malformaciones cardíacas, auriculares y viscerales. Otras anomalías que pueden presentarse son: depresión del puente nasal y nariz pequeña y achatada, frente baja, retracción del labio y barbilla. Existe una mayor incidencia de bajo peso al nacer, hipotonía y dificultad para el desarrollo somático; un hecho de gran importancia es el retraso psicomotor irreversible.

Se observó también en estos productos una tendencia a la pre y post madurez e ictericia por baja conjugación de la bilirrubina.

Así mismo, como cualquier droga o sustancia que puede producir síndrome de abstinencia, éste ha sido descrito también en neonatos de madres alcohólicas crónicas. La mayoría de estas manifestaciones o defectos se observan en niños de madres que ingieren grandes cantidades de alcohol en forma crónica, en especial durante los primeros seis meses de la gestación.

Hay una relación tan definida con el alcohol y los trastornos fetales que se describe el "**síndrome fetal postalcohol**".

De acuerdo con lo descrito, el alcohol podría tener una acción teratogénica en el primer trimestre y otra después de éste, relacionada con alteraciones físicas, mentales y metabólicas.

HIPOGLUCEMIANTES

Debido al gran tamaño molecular de la insulina es menos factible que llegue al feto en concentraciones suficientes o importantes como para producir algún tipo de anomalías; aunque en forma aislada se han descrito trastornos esqueléticos en animales de experimentación.

Hipoglucemiantes orales. Con los hipoglucemiantes orales no hay clara evidencia de malformaciones fetales en humanos, aunque sí, estadísticamente en animales, que puedan ser atribuibles directamente a la droga; su mayor problema se debe a la inmadurez hepática fetal, donde su metabolismo se retarda de siete a 10 días. Es necesario tener esto presente, para suprimirlos 15 días antes del parto

(en caso de que esté necesariamente indicado su uso) o por lo menos corregir oportunamente las hipoglucemias que puedan presentar los recién nacidos, a veces fetales.

La hipoglucemia intrauterina es una complicación severa, que puede presentarse en el feto de la madre embarazada que recibe estas drogas y por lo tanto debe proscribirse su uso en este período.

ANTICOAGULANTES

Heparina. La heparina, debido a su alto peso molecular, no atraviesa la placenta. Es uno de los anticoagulantes que con mayor seguridad se puede emplear en la embarazada, en cualquier etapa de la gestación.

Anticoagulantes orales. Los anticoagulantes orales como **cumarínicos e indandionas** alcanzan al producto de la concepción más libremente y pueden dar desde malformaciones hasta aquellas de toxicidad o hemorrágicas pre o postnatales y aún muerte intrauterina en el último trimestre.

Se ha descrito un *“síndrome de la warfarina”*, caracterizado por hipoplasia, epífisis punteada, atrofia óptica y retraso mental. Estas malformaciones descritas con cumarínicos son más marcadas y completas cuando se emplean en el primer trimestre, mientras que el daño ocular y del sistema nervioso central, que pueden presentarse aislados, con el suministro en el segundo y tercer trimestre del embarazo.

MEDICACIÓN CARDIOVASCULAR Y RENAL

Antihipertensivos. De por sí la hipertensión arterial es un serio problema de repercusión en el embarazo; su manejo farmacológico también es orientado en forma inadecuada en muchos casos, favoreciendo así las posibilidades de toxicidad por estos medicamentos, tanto para la madre como para el feto.

La recomendación más importante para tener en cuenta es que a pesar de ser muchos los medicamentos para la hipertensión arterial, algunos de ellos han demostrado ventajas definitivas durante el embarazo (hidralacina, metildopa), por lo cual tiene que racionalizarse su uso y seguir muy de cerca a la paciente, con el fin de aprovechar esas ventajas y disminuir las posibilidades de toxicidad severa o de importancia.

IECA y ARA. (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina y Antagonistas del Receptor de Angiotensina) pueden causar alteraciones renales graves con disgenesia tubular renal, anuria, oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, retraso del crecimiento intrauterino y muerte fetal o neonatal.

Bromuro de hexametONIO (ansolysen). No sólo se acumula en el líquido amniótico, sino que provoca en el feto íleo paralítico, hipersecreción bronquial y dificultad respiratoria. No es muy usado hoy en día.

Reserpina. Produce congestión nasal, somnolencia, cianosis y bradicardia; puede haber hipotonía con hipopactividad, anorexia e hipotermia y hasta retracción subesternal.

Guanetidina. En algunos casos produce íleo paralítico fetal.

Alfa-metil-dopa (aldomet). Ha sido un medicamento de uso seguro en el embarazo. Lo más frecuente descrito sobre él ha sido los falsos positivos de la prueba de Coombs y menos común, anemias hemolíticas.

Diazoxide (hiperestat). Trizida no diurética, es un potente hipotensor de administración endovenosa, con reacciones adversas muy similares a las de las tiazidas diuréticas, en especial su efecto hiperglucemiante; no se conoce exactamente el mecanismo hiperglucemiante. En animales de experimentación se ha encontrado destrucción de los islotes pancreáticos. Tienen efecto útero-inhibidor, dificultando así el trabajo de parto normal, efecto que puede contrarrestarse con oxitocina.

Hidralacina (apresolina). Utilizada a dosis terapéuticas es quizás el hipotensor más confiable durante el embarazo.

Con cualquiera de las drogas hipotensoras se debe evitar un descenso de la tensión arterial mayor del 20%, pues ello puede ser fatal para el feto.

DIURÉTICOS

Reducen la perfusión placentaria. Los más usados son los tiazídicos y la furosemida.

Tiazidas. Atraviesan fácilmente la placenta, en algunos casos el feto presenta hiponatremia con letargo, hipotonía y convulsiones. También se han relatado casos de trombocitopenia fetal con leucopenia y reticulocitopenia; esto por acción directa de la droga. Además son hiperglucemiantes.

Furosemida (lasix). Puede producir hemólisis.

ANTIARRÍTMICOS

Quinidina. Atraviesa fácilmente la barrera placentaria. Puede producir trombocitopenia fetal y neonatal por un mecanismo de hipersensibilidad sobre las plaquetas. Además, puede causar también lesiones del nervio auditivo y de la retina y menos comúnmente aborto y muerte fetal.

Propranolol. Entre los bloqueadores el más importante por su uso más habitual es el propranolol; no sólo como antiarrítmico, sino como antihipertensivo en hipertiroidismo, así como ocasionalmente en cefaleas de tipo migraña.

Es muy importante conocer sus efectos durante la gestación y el trabajo de parto. El propranolol produce retardo de crecimiento fetal intrauterino, depresión fetal, hipoglucemia postnatal con bradicardia y además, prolon-

ga el parto y aumenta el tono uterino. Como estos efectos se mantienen hasta 72 horas después de la última dosis administrada a la madre, su empleo debe considerarse de alto riesgo y se recomienda un evaluación cuidadosa del recién nacido. Esta es la razón por la cual se debe suspender el propranolol unos tres días antes de la fecha probable del parto.

DIGITÁLICOS

Pasan fácilmente la placenta y se acumulan en concentraciones altas en el miocardio y por efectos tóxicos pueden producir la muerte, o convulsiones e íleo paralítico. Desplazan la bilirrubina de la albúmina desencadenando hiperbilirrubinemia en el recién nacido.

SIMPATICOMIMÉTICOS

No se ha confirmado la teratogenicidad de las catecolaminas. Salvo una posible taquicardia, la cual no guarda relación con la dosis administrada a la madre; son más bien escasos los efectos tóxicos en el feto.

Sin embargo, es de anotar que la vasoconstricción que algunos de ellos producen a nivel de la placenta, desencadena hipoxia fetal.

MEDICACIÓN ENDOCRINA

Corticoides. Diversos estudios de experimentación en animales concluyen que la cortisona puede producir malformaciones, principalmente queilospalatosquisis, y en menor grado alteraciones óseas, pero no hay confirmación de esto en el humano.

Los corticoides suministrados en los últimos meses de la gestación alteran el equilibrio hidroelectrolítico y de la glucosa (efecto mineral y glucocorticoide, respectivamente). Obran en la suprarrenal fetal inhibiendo su crecimiento y llevándola a la atrofia. La prednisolona, a grandes dosis, puede producir una hipoglucemia grave en el feto. Por lo anterior, a los recién nacidos de madres que han recibido altas dosis de corticoides se les debe controlar la glucemia y estar alerta para corregirla si fuere necesario.

Se debe recordar además el efecto benéfico de los corticoides para prevenir o evitar la membrana hialina, al aumentar la producción de surfactante en el feto.

Androgenizantes. Administrados durante el primer trimestre de la gestación pueden producir masculinización en fetos femeninos. Se observa en la recién nacida hipertrofia del clítoris y fusión de los grandes labios.

Los mecanismos por los cuales se pueden producir dichas alteraciones son:

- La testosterona, por su actividad androgénica directa.
- Estimulación de la drenal fetal por los estrógenos (dietilestilbestrol)

– Prigestínicos orales, que tienen actividades androgénicas indeseables.

Como los anovulatorios orales tienen una mezcla de sustancias estrogénicas y progestágenas, empleadas durante el embarazo pueden producir masculinización en fetos femeninos.

De acuerdo con lo antes expuesto, los estrógenos sintéticos como el dietilestilbestrol, dinestrol, hexestrol y poromestrol, están contraindicados durante el embarazo.

La progesterona, como es una hormona natural, carece de estos efectos a dosis usuales. Según los informes que se conocen, el grupo de los compuestos androgenizantes han dado lugar a notables contraindicaciones. Existe teratogenicidad en animales de experimentación y un aumento dos veces mayor de malformaciones en humanos cuando se emplean en pruebas de embarazo durante el primer trimestre, así como también masculinización en fetos femeninos.

Ha sido discutida, sin conclusiones definitivas, la posibilidad de toxicidad embrionaria o fetal de los progestágenos del tipo de la medroxiprogesterona en inyecciones de depósito.

Estrógenos. Ya se ha comentado su problema relacionado con la masculinización. Un efecto importante a tener en cuenta es que el etilbestrol puede producir carcinoma de células claras de vagina. Lo más característico es que se presenta tardíamente, casi siempre después de los 18 años de edad. Aún cuando esta situación no es muy frecuente, su misma gravedad lo hace de notable importancia. Puede presentarse también oligomenorrea y estrechez del canal cervical. Además, esta misma hormona puede producir en el feto masculino malformaciones en el pene (hipospadia y atrofia), oligospermia, quiste testicular y cáncer del epidídimo, aunque esto no ha sido confirmado.

Clomifene. Se ha informado de un discreto aumento (6 a 10%) en la incidencia de malformaciones con los inductores de la ovulación. Lo anterior parece deberse no a un efecto del medicamento, sino a una situación previa de la paciente (subfertilidad o estado reproductivo deficiente).

Insulina. (Ver hipoglucemiantes).

Tiroides y Antitiroides. Es bien conocido que las sustancias tiroideas atraviesan la placenta en cantidades escasas; sin embargo, llama la atención que algunos autores las combinan con los antitiroides, con el fin de prevenir el hipotiroidismo fetal, el cual se presenta como un efecto paradójico.

A dosis usuales, para producir eutiroidismo en pacientes en embarazo, no hay alteraciones fetales importantes comparativamente con las que podrían presentarse si se dejara a la madre sin este tratamiento. La hipofunción tiroidea en un período de máximo crecimiento y desarrollo fetal causará secuelas sicomotoras permanentes.

Triyodotironina. En el primer trimestre de gestación se ha relacionado racionalmente con pseudohermafroditismo femenino.

El tiroides fetal desde la semana 14 de la gestación puede concentrar el yodo, y es capaz de sintetizar compuestos orgánicos entre las 15 y 20 semanas. Cuando el yodo se administra a las madres en el primer trimestre, puede interferir la función tiroidea al pasar la barrera placentaria desencadenando bocio neonatal. Este puede ser benigno o sintomático y en ocasiones fatal, por compresión de la tráquea, creando dificultad respiratoria, a veces suficientemente severa como para desencadenar la muerte en el recién nacido. Es de anotar la importancia de ésta en el uso de sustancias aparentemente inocuas que contienen yodo, como expectorantes y otras sustancias bociógenas como los vegetales del grupo de las coles.

ANTINEOPLÁSICOS

En general, se puede afirmar que todos los elementos de este grupo se consideran potencialmente tóxicos tanto para el feto como para la madre.

Algunos de ellos pueden causar la muerte fetal, abortos y anomalías congénitas múltiples, como es el caso de los antimetabolitos antagonistas del ácido fólico, tales como aminopterín y amilopterín, y algunos agentes alcalinizantes como la mostaza nitrogenada y la azufrada. Esto fue lo que determinó que en algunas épocas se utilizara aminopterín como sustancia abortiva.

Algunos informes refieren una alta incidencia de hasta 95% de malformaciones principalmente del árbol urinario, con clorambucil (leukán®).

Otros estudios muestran resultados contradictorios en humanos, pero confirmatorios en animales de ser tóxico y teratogénico, como es el caso de la ciclofosfamida.

ANTIPARASITARIOS

Mebendazol (pantelmín®). Hay datos de malformaciones en ratas, por lo cual se debe evitar en el primer trimestre y aún en el resto del embarazo.

Metronidazol. No se ha encontrado efecto teratogénico en el humano. Su contraindicación en el embarazo se hace absoluta en el primer trimestre y relativa en el resto, debido a que puede inducir a cambios mutagénicos, lo cual ha sido confirmado persistentemente en bacterias. Además, puede ser carcinogénico en algunos grupos de roedores (linfomas, adenomas y tumores mamarios).

Quinina. Atraviesa fácilmente la placenta. Se combina con las plaquetas y reacciona con anticuerpos fetales y neonatales. Puede causar lesiones del nervio auditivo y trombocitopenia; menos comúnmente puede producir aborto y muerte fetal.

Ocho-aminoquinoleínas. Primaquina o neoquipenil se comportan como antifólicos y por lo tanto pueden

causar la muerte fetal, de acuerdo con la dosis utilizada. Además son hemolíticas, efecto que puede incrementarse notablemente en productos cuyos eritrocitos tengan deficiencia de glucosa-6-FDH. No así los 4-aminoquinoleínas (cloroquina o aralén).

Primetamina (darapín, erbaprelina). Útil en el tratamiento de la malaria y de toxoplasmosis; su acción es igual a la de la aminopterina, inhibiendo la conversión de ácido fólico o ácido folínico, por bloqueo de la reductasa. Se sabe muy bien que el ácido fólico es necesario en la síntesis de núcleo-proteínas.

OTRAS DROGAS

Oxígeno. En estado de hipoxia y en forma preventiva se aplicará oxígeno, pero se debe evitar que las concentraciones sean mayores de 40%.

Entre las secuelas dadas por la oxigenación inadecuada tenemos:

- En el sistema nervioso central, la disminución del flujo sanguíneo que produce lesión neurológica.
- En los ojos se presenta fibroplasia retrolental.
- La presión elevada en los vasos retinianos daña el endotelio, hay espasmo vascular e isquemia, lo que a la vez trae desprendimiento de retina.
- En los pulmones se produce también fibroplasia que se manifiesta por disnea e hipoxia progresiva y disminución tanto de volumen residual, como de la elasticidad del tejido.

Podofilina. Está contraindicada en el embarazo, porque puede producir partos prematuros y muerte fetal.

Talidomida. Es de triste recordación porque dio lugar a un gran número de malformaciones. Inicialmente se utilizó como sedante y hoy en día se usa como una alternativa muy buena para el manejo de las llamadas reacciones lepromatosas o reacciones hansenianas. Se recomienda no utilizarla en época fértil o cuando haya posibilidad de embarazo.

Existe documentación de que la hidroxicina (atarax) usada como antialérgica y como sedante a altas dosis, puede producir malformaciones en ratones.

Prometazina. Puede disminuir el número de células (linfocitos T) neonatales en el humano, las cuales intervienen en la regulación inmunológica. La importancia de esto se desconoce por el momento.

Nicotina. Es amplia la documentación que relaciona el consumo de cigarrillos durante el embarazo con niños de bajo peso al nacer. La relación informada es directa; así a mayor consumo de cigarrillos por día, mayor es la posibilidad de déficit de peso.

Otras alteraciones que existen publicadas se refieren a la desnutrición intrauterina, abortos, partos prematuros, abrupcio placenta, placenta previa, ruptura de membranas y muertes fetales, neonatales y posnatales. Además se han encontrado malformaciones cardíacas y cardiovasculares,

principalmente persistencia del ductus arterioso y anomalías de Fallot.

La acción de la nicotina se efectúa sobre los vasos placentarios, las principales consecuencias son: una arteritis media y un aumento de la carboxihemoglobina. Lo anterior impide el transporte de oxígeno por la hemoglobina.

Existe también vasoconstricción pulmonar materna que provoca una hipoxia tisular fetal; además, como disminuye el apetito de la madre, los recién nacidos son más pequeños.

ANTIMICROBIANOS

No existe mayor información sobre el potencial teratogénico de los quimioterápicos antimicrobianos, pero sí sobre manifestaciones de toxicidad fetal que pueden ser más o menos severas. Los batalactámicos se consideran, en general, seguros para usar durante el embarazo.

Cuando se administran en el último trimestre, y si a la vez existe deficiencia de glucosa -6-fosfato deshidrogenasa en eritrocitos fetales, se puede encontrar una incidencia mayor de kernicterus. Los medicamentos de este tipo son: nitrofurantoínas, sulfas y cloranfenicol, entre otros.

Algunos de ellos como sulfadiazina, sulfonas, trimetopín y pirimetamina tienen efecto antifólico, pues interfieren con la síntesis del ácido fólico. Por lo anterior, estas drogas están contraindicadas durante el embarazo

y muy especialmente al final de la gestación, ya que algunas de ellas establecen competencia con la bilirrubina para la fijación de la proteína plasmática que conlleva a la hiperbilirrubinemia y a kernicterus. En general son consideradas embriotóxicas y fototóxicas.

Aminoglicósidos. Gentamicina, kanamicina, y neomicina: son ototóxicos y nefrotóxicos. Todo lo anterior cuando las dosis empleadas son altas, menos comúnmente a dosis usuales.

Cloranfenicol. Afecta la síntesis de citoproteínas, causa trastornos cardiovasculares, depresión de médula ósea y colapso vascular periférico, dando el *Síndrome de niño Gris*.

Novobiocina. Produce quelación del calcio precipitándose en los dientes en desarrollo y en las estructuras óseas. Además, produce cambios en el color de los dientes e hipoplasia del esmalte, como también retardo en el crecimiento. Algunos autores refieren cataratas, deformidad bilateral de las manos (fusión de los dedos meñique y medio, ausencia del anular y del meñique) e hiperbilirrubinemia.

Anfotericina B (fungizone®). Puede producir aborto y anomalías múltiples.

Idoxuridine (I.D.U., herpes oftálmico). Es un anti-metabolito y por lo tanto se puede esperar efecto teratogénico cuando se emplea por vía sistémica. Aplicado tópicamente (oftálmico, en queratitis herética) no se presentan efectos, dada su baja absorción.

BIBLIOGRAFÍA

- LITTLE, G. The fetus at risk. Hoekelman, R. et al. Eds. Principles of Pediatrics. McGraw Hill Book Co. New York, 373-391, 1978.
- ADAMSONS, K. Exogenous Substances and their adverse effects upon the fetus. *Ibid ant.* 931-403.
- YAFFE SUMNEER, J. Drugs and Pregnancy. *Clinical Toxicology*. 13 (4): 523-533, 1978.
- FORFAR, J.O. Pediatría prenatal. Hexágono. 4 (2): 1-7, 1983.
- HILL, R.M. and STERN, L. Drugs in Pregnancy: Effects on the fetus and Newbom. *Drugs*. 17: 182-197, 1979.
- MOFERSON, H.C., et al. Hazards of maternally administered drugs. *Clinical Toxicology*. 7 (1): 59-68, 1974.
- WILBANES, G.D.; BRESSLER, B.; PEETE, CH.H., et al. Toxic effects of lithium carbonate in mothers and newborn infant. *JAMA*. 213 (5): 865, 1970.
- HERXHEIMER, A. (Ed.) Puesta al día en litio. *Boletín de Medicamentos y Terapéutica*. 19 (1-7): 18, 1981.
- COMMITTEE ON DRUGS. American Academy of Pediatrics. Valproate teratogenicity. *Pediatrics*. 71: 980, 1983.
- HIAESMA, Vic.; TERAMO, K.; GRANSTROM, M.L. and BARDY, A.H. Fetal head Growth Retardation Associated with maternal Antiepileptic Drugs. *The Lancet* II (8239): 16, 1981.
- HANSON, J.W.; STREINSSGUTH, A.P.; SMITH, D.W. The effects of moderate alcohol consumption during pregnancy on fetal growth and morphogenesis. *The Journal of Pediatr.* 92 (3): 457, 1978.
- VESSEY, M.P. and NUNN, J.F. Occupational hazards of anaesthesia. *B.M. J.* 281 (6242): 696. Sept. 1980.
- AUSTRALIAN DRUGS EVALUATION COMMITTEE. Medicines in pregnancy. Australian Government Publishing Service. Canberra, 1996.
- HENAO, J. Los Medicamentos y el feto. En: Isaza LA. y otros (eds). Fundamentos de la Farmacología en Terapéutica. 4ª ed. Pastergraph, 2002, p: 517-521.
- HUBIZ A.; FUENTES G. Efectos perinatales de los medicamentos. En: Botero J. Jubiz, A. y Henao G. (eds) Obstetricia y Ginecología, 7ª ed. CIB. 2004. p: 120-127.

Intoxicación por inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Carlos Adolfo Sosa Rodríguez

INTRODUCCION

La introducción en años recientes de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) dentro del abanico de agentes psicoterapéuticos, ha traído consigo la necesidad imperiosa de un conocimiento profundo de sus efectos adversos y tóxicos.

Actualmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) han desplazado ampliamente a los antidepresivos tricíclicos (ADT) tradicionales, dado su perfil relativamente benigno de efectos adversos, su seguridad, y la falta de afinidad por múltiples receptores asociada a los antidepresivos tricíclicos (con los consecuentes efectos adversos en varios sistemas de neurotransmisores).

La utilización de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) dentro del campo de la psiquiatría, se ha ampliado de manera paulatina y dramática hasta convertirse en muchas ocasiones, en agentes terapéuticos de primera elección dentro de la nosología psiquiátrica, por ejemplo: trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, anorexia, bulimia, trastorno obseso-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de personalidad límite, síndrome premenstrual, depresión posparto, distimia, hipcondriasis, tricotilomanía, mutismo selectivo, síndrome de déficit de atención-hiperactividad, eyaculación precoz, trastorno dimórfico corporal, autismo, síndrome de Tourette, síndrome de Asperger, dolor neuropático crónico (diabético, posherpético) y no neuropático, migraña, fibromialgia, etc.

Este grupo de medicamentos es amplio e incluye: fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, paroxetina, venlafaxina y citalopram.

Afortunadamente, los casos fatales con sobredosis de ISRS son raros, debido a la gran distancia existente entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica. El efecto adverso más grave producido por los ISRS es el síndrome serotoninérgico.

FISIOPATOLOGÍA

La serotonina es un neurotransmisor sintetizado a partir del amino ácido L-triptofano.

Debido al hecho ularmente cuando se combinan con ISRS. Por razones aún desconocidas, la estimulación de uno de los dos sistemas de neurotransmisores neuronales (norepinefrina y serotonina) conlleva la activación del otro.

Por lo tanto, la elección del medicamento para un tratamiento en particular, se basa en gran medida en el espectro de efectos adversos.

Varios medicamentos aumentan la liberación de la serotonina almacenada: meperidina, amfetamina, fenfluramina, cocaína, metilendioximetamfetamina o "extasis".

FARMACOCINÉTICA

Todos los ISRS son metabolizados por el citocromo P450 microsomal. Se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas y tienen grandes volúmenes de distribución. La fluoxetina tiene la vida media más larga: aproximadamente 2 a 3 días. Su metabolito activo, la norfluoxetina,

tiene una vida media de 7 a 9 días. La administración de los ISRS concomitantemente con los alimentos no parece afectar de manera negativa su absorción.

La sobredosis por ISRS puede llevar a la inhibición del sistema enzimático del citocromo P450. Aquellos medicamentos que dependen del P450 como la carbamazepina, la warfarina y el digital pueden producir toxicidad si ya ha habido saturación en el sistema enzimático.

Es fundamental tener en cuenta que NO SE DEBE iniciar un ISRS adicional, antes de un periodo de "lavado" de 4 a 6 semanas. La adición de dos o más ISRS predispone al paciente a presentar un síndrome serotoninérgico.

FARMACODINAMIA

Los ISRS bloquean la recaptación de la serotonina en la terminal nerviosa presináptica.

Los efectos clínicos son perceptibles cuando hay ocupación del 70 al 80 % de los transportadores de serotonina. La inhibición de la recaptación aumenta las concentraciones sinápticas de la serotonina.

Dada su escasa actividad anti-adrenérgica y anti-histaminérgica los efectos adversos son menores que los que se presentan con otros medicamentos psiquiátricos.

La fluvoxamina, la paroxetina y la sertralina pueden tener leves efectos anticolinérgicos.

SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

El efecto adverso más grave relacionado con los ISRS es el síndrome serotoninérgico (SS). El SS es potencialmente fatal.

Su causa radica en la hiperestimulación de los receptores de 5-hidroxitriptamina existentes en el sistema nervioso central y periférico.

Su inicio es variable. Puede comenzar en cuestión de horas o días luego de agregar un ISRS a un régimen medicamentoso que ya incluía alguno de los ISRS citados.

El síndrome puede producirse también cuando no se da el margen de tiempo adecuado para que se lleve a cabo el "lavado" del medicamento pre-existente.

El SS puede producirse por interacciones medicamentosas o por dosis de un único ISRS.

Los siguientes son síntomas serotoninérgicos: diarrea, náuseas, anorexia, cefalea, inquietud motora, alucinaciones, temblor y diaforesis.

Los signos clínicos de exceso de serotonina se han dividido clásicamente en 3 categorías:

- Cambios en el estado de conciencia: confusión, agitación y coma.
- Signos neuromusculares: clonus, ataxia, temblor, rigidez, hiperreflexia.
- Inestabilidad autonómica: hipotensión, hipertensión, taquicardia, midriasis e hipertermia.

Los siguientes son criterios diagnósticos para SS (según Sternbach, 1991):

1. Los síntomas deben coincidir con el inicio o aumento de la dosis de un agente serotoninérgico conocido.
2. Deben estar presentes al menos 3 de los siguientes signos y síntomas: cambios en el estado de conciencia, temblor, escalofrío, agitación, ataxia, mioclonus, hiperreflexia, hipertermia o diarrea.
3. No debe existir co-administración de un agente neuroléptico o aumento reciente en su dosis, previamente al inicio de los signos y síntomas.
4. Se debe excluir otras etiologías: síndrome de abstinencia por otras sustancias, abuso de sustancias, infecciones, trastornos metabólicos.

El Síndrome Neuroléptico Maligno y el Síndrome Serotoninérgico comparten varias características a tener en cuenta: cambios en el estado de conciencia, hipertermia, rigidez, inestabilidad autonómica. Es fundamental una buena anamnesis.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se debe combinar los ISRS con los IMAOs (inhibidores de la monoamina oxidasa) o con el L-triptofano por la posibilidad de desencadenar el SS.

Se debe tener precaución con los medicamentos que son metabolizados por el citocromo P-450 por el riesgo de producir toxicidad.

REACCIONES ADVERSAS

Además de los síntomas serotoninérgicos, se ha reportado la presencia de varias reacciones adversas con la utilización de los ISRS: somnolencia, sudoración, astenia, boca seca, insomnio, estreñimiento, disminución de la libido, visión borrosa, eyaculación anormal, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia, aumentos leves en las enzimas hepáticas, aumento de peso, convulsiones, hipertensión, erupción cutánea (similar a la de la micosis fungoides), acatisia y anorgasmia.

TRATAMIENTO

La intoxicación por ISRS se ajusta a los parámetros generales de tratamiento de otras intoxicaciones. Se debe implementar el protocolo "ABC" que se sigue ordinariamente en urgencias. El tratamiento de los pacientes debe comprender medidas generales de apoyo.

Está convalidada la utilización del carbón activado y el lavado gástrico (dentro de la primera hora post-ingesta). Se debe prestar atención a la vía aérea en el caso de deterioro neurológico, disfunción muscular e inestabilidad autonómica.

La hidratación es fundamental debido al riesgo de rabdomiolisis. Se puede alcalinizar con bicarbonato de

sodio para mantener un pH urinario de seis. Además, la hipertermia aumenta las pérdidas insensibles de agua. Por lo tanto, se debe prestar atención al balance hidro-electrolítico.

Se debe cuidar el estado hidrodinámico y neurológico del paciente. En caso de convulsiones, la utilización de benzodiazepinas es adecuada.

En algunos casos, se puede considerar la utilización de antagonistas de los receptores de serotonina como la ciproheptadina, clorpromazina, metisergida y propranolol.

Debido a los altos volúmenes de distribución de los ISRS, la hemodiálisis y la hemoperfusión son poco efectivas para aumentar la eliminación del fármaco en los casos de intoxicación.

BIBLIOGRAFIA

STERNBACH, H. The Serotonin Syndrome. *Am. J. Psychiatry*, 1991, Jun; 148 (6) 705-713.

SPIRKO, B.A.; WILEY, J.F. Serotonin Syndrome: a new pediatric intoxication. *Pediatr. Emerg. Care*, 1999, Dec; 15(6): 440-443.

BODNER, R.A.; LYNCH, T.; LEWIS, L.; KAHN, D. Serotonin Syndrome. *Neurology*, 1995 Feb; 45 (2): 219-223.

MARTIN, T.G. Serotonin syndrome. *Ann. Emerg. Med.* 1996, Nov; 28 (5): 520-526.

LANE, R.; BALDWIN, D. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: review. *J. Clin. Psychopharmacol*, 1997, Jun; 17 (3): 208-221.

Unidad VI

ALCOHOLES

Alcohol etílico

Darío Córdoba Palacio

Desde el punto de vista histórico, esta intoxicación ocupa uno de los primeros lugares en la trayectoria de la humanidad: bástenos recordar la cita del Antiguo Testamento del Libro Sagrado de la Biblia, cuando hace mención al patriarca Noé.

Históricamente el etanol ha acompañado a la humanidad desde la antigüedad pero existen excepciones tales como la población indígena de la mayor parte de América del Norte y algunas islas del Pacífico, pero en general el consumo del alcohol etílico llámese “bebidas alcohólicas”, “licores” o cualquier otra denominación que se le dé, ha tenido una función simbólica bien clara: lo vemos en ritos religiosos, en grandes celebraciones sociales (hoy en “grandes” y pequeñas celebraciones), por alegría o por tristeza, por triunfos o por derrotas, por defunciones o por nacimientos, por compañía o por soledad, es decir, se consume por gran cantidad de motivaciones. Las religiones frecuentemente la utilizan en sus celebraciones rituales, tal vez la única religión que la prohíbe es la musulmana que exige la abstinencia, igualmente el Corán prohíbe su uso; nuestro Libro Sagrado de la Biblia hace severas advertencias con respecto a su uso y es posiblemente el tóxico más comentado en sus páginas (ver capítulo de Historia). Como dato curioso podemos mencionar también una excepción en cuanto a los gobiernos y es la promesa de abstinencia de los gobernantes chinos, lo cual contrasta con la universalidad de su consumo en casi todos los actos gubernamentales del mundo (RIPQPT, 1990).

La intoxicación por el alcohol etílico conlleva entre nosotros serios aspectos: es una intoxicación de origen social, exigida por la sociedad, lo cual hace disfrazar su carácter de tóxico y le confiere un aspecto de beodo al intoxicado, quien con frecuencia va a ver aminorado el interés asistencial, pues el paciente deja de ser un intoxicado, para convertirse en “un mísero borracho”, a veces mirado con desprecio por quienes deben prestarle ayuda.

En nuestro país las instituciones educativas y, lo que es más grave aún, las hospitalarias, dependen del comercio oficial de este tóxico potencial, para su subsistencia. La

frecuencia de su uso popular y la propaganda a veces de carácter oficial, efectuada por los medios radiales, escritos o televisivos, inducen consciente o subconscientemente al consumo del alcohol no sólo a los adultos, también a los niños, quienes en razón de la posibilidad de recibir mensajes auditivos y visuales por la televisión son receptores de estos mensajes aun antes de su aprendizaje de lectura y escritura; si a esto sumamos el hecho de que la televisión ha invadido lugares hogareños como las alcobas, fácilmente podemos evaluar la gravedad que se desprende de esta forma de propaganda.

Otro aspecto interesante para discutir sería la política de costos por intoxicación alcohólica, en buena parte promovida por esta propaganda que hemos citado, y los costos derivados del consumo de alcohol. No conocemos cifras recientes de este aspecto en nuestro país, pero podemos citar las traídas por Charness (1989) quien afirma que en Estados Unidos el costo anual por alcoholismo se estima en 117 billones de dólares.

En la práctica, podríamos afirmar que no existe atentado, homicidio o accidente en el cual no se encuentre la presencia del alcohol. Este interesantísimo aspecto médico-legal, que podría ocuparnos en gran extensión, escapa a nuestras posibilidades. No sólo se cometen los crímenes y los atentados bajo el efecto del alcohol etílico, sino que también los agresores seleccionan a sus víctimas cuando éstas se encuentran bajo los efectos etílicos, factor que los coloca en inferioridad frente a sus agresores.

El etanol es un vehículo frecuentemente escogido para la ingestión de otros tóxicos como elementos suicidas. Sus efectos bien descritos desde el punto de vista farmacológico y tóxico sobre el sistema nervioso central, evidentemente son causa no sólo de accidentes con repercusiones personales e individuales, sino también colectivas.

El etanol tiene además de su aspecto tóxico, propiedades terapéuticas, farmacológicas, industriales, etc., de las cuales no vamos a ocuparnos, pero que son causa

determinante del aumento de producción, consumo y divulgación.

PRESENTACIONES

El alcohol etílico o etanol puede obtenerse como “alcohol absoluto” a 94% o bien, diluido, y en esta forma nos interesan las presentaciones como licor de consumo popular: vinos que por lo general tienen un 12% o bien son enriquecidos como el jerez y el oporto que tienen un 25%; la cerveza que posee entre un 3 y un 7%, el aguardiente con concentraciones variables entre un 34 y un 38%, el ron, el whisky, la ginebra, el vodka que contienen entre un 45 y 50%.

EPIDEMIOLOGÍA

Algunos pueblos son muy adictos al consumo de bebidas alcohólicas, a veces en forma controlada y como compañía de sus alimentos básicos o bien en forma no controlada; en este caso es bueno recordar que algunas fechas o festividades clásicas hacen “imprescindible” no sólo el consumo de licor, sino el abuso de las bebidas alcohólicas.

Entre nosotros, fechas como la Navidad y el Año Nuevo aumentan su consumo y hacen necesaria la previsión de la atención a intoxicados y lesionados, bien en forma accidental (tránsito, caídas, etc.), como por causas delincuenciales. Como aspecto muy regional pero de importancia epidemiológica entre nosotros, debemos mencionar la fecha en la cual se celebra “el día de la madre”, pues en esta festividad comercial se suministra licor aun a infantes y recién nacidos especialmente por personas de muy baja cultura, errónea tradición que acarrea graves consecuencias, como es de esperar.

No podemos dejar de mencionar otra costumbre muy popular existente en nuestro medio, consiste en la célebre apuesta de que “yo me bebo esta botella de aguardiente sin respirar”; las consecuencias de este funesto reto son fáciles de explicar si tenemos en cuenta la rápida elevación de los niveles hemáticos de alcohol y su repercusión por la profunda depresión del sistema nervioso central acompañada de hipoglucemia severa que conlleva la ingestión de una sobredosis etílica de esta magnitud.

DOSIS LETAL: 400 ml

Cifras hemáticas pueden relacionarse así: 100 mg/dL. Son equivalentes a 0,127% en volumen a 21,7 mmol por litro.

En personas sin alcoholismo, las concentraciones hemáticas de etanol de 5,4 mmol por litro o sea como lo anotamos: 25 mg/dL están asociadas con intoxicación moderada, en la cual puede apreciarse alteración de palabra o palabra arrastrada, dificultad en la coordinación, es decir, alteraciones iniciales relacionadas con trastornos de

las vías polisinápticas neuronales a nivel de tallo cerebral, de la corteza y del cerebelo.

Concentraciones de 100 mg/dL producen signos de disfunción cerebral y vestibular, tales como nistagmus, diplopía, disartria y ataxia. Ya a estas concentraciones los pacientes pueden presentar hipotensión e hipotermia, confusión mental que puede progresar hasta el estupor y el coma, como lo veremos más adelante al hablar de intoxicación.

VÍAS DE ABSORCIÓN

El alcohol etílico se absorbe por todas las vías pero lógicamente la vía oral es la ruta de mayor frecuencia, siguiéndole la dérmica. Las demás rutas de entrada, aérea, rectal, etc., son rutas menos frecuentes en nuestra epidemiología.

Debemos llamar la atención sobre la posibilidad de intoxicación y aun de muerte por la absorción del alcohol por la piel, cuando se utiliza como elemento para combatir la fiebre en niños, especialmente mediante “fricciones”.

ABSORCIÓN

El etanol se absorbe prontamente por vía oral, pero existen factores que modifican su absorción: la vacuidad de estómago aumenta la posibilidad de absorción a través de la mucosa gástrica, en cambio la presencia de alimentos en la cavidad gástrica retarda la absorción.

La frecuencia o ritmo con el cual se ingiera el etanol también influye en los niveles de alcoholemia.

Paradójicamente el aumento de la ingestión del etanol inicialmente estimula la absorción y luego la retarda. A los 5-10 minutos aparece alcoholemia importante, y sigue ascendiendo durante unos 30 a 90 minutos, pero su metabolismo y su tendencia hidrófila harán variar estas cifras.

De la cavidad gástrica se absorbe un 20% y el restante 80% se hace a través del intestino, hasta alcanzar una absorción total en el transcurso de seis horas.

Aplicado el etanol por piel se produce inicialmente un fenómeno de enfriamiento o pérdida de calor, por evaporación, lo cual ha sido la base para el uso de este elemento en fricciones con el fin de obtener descensos de temperatura en los casos de fiebre, con los riesgos ya anotados.

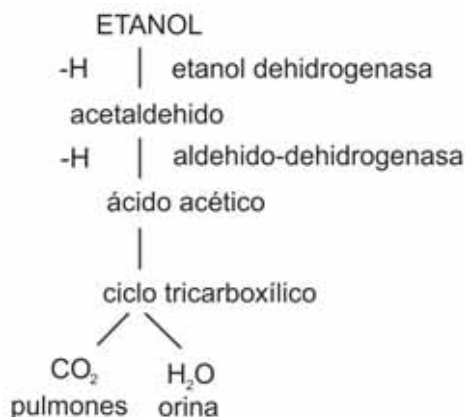
METABOLISMO

El 90 al 98% del etanol es metabolizado totalmente. Se calcula una rata de metabolismo de cerca de 10 gramos por hora para un adulto normal. Su metabolismo es efectuado principalmente en el hígado, lo cual determina un factor importante con relación a los casos de pacientes con deficiente funcionamiento hepático, bien por factores infecciosos, o bien por el daño hepático ocasionado por

el mismo tóxico, como es el caso de la cirrosis hepática alcohólica.

La cantidad de alcohol etílico de una persona es posible calcularla si se conoce la cifra de etanol en un litro de aire respirado y de multiplicar por 2/3 de su peso en kilogramos. Naturalmente que hoy en día existen pruebas de laboratorio que ofrecen mayor exactitud en la búsqueda de estas cifras.

El proceso metabólico lo podemos esquematizar así:



ACCIONES DEL ALCOHOL ETÍLICO

Aunque el etanol ejerce acciones sobre la totalidad de los sistemas orgánicos, es importante analizar varios aspectos: es llamativa la gran variedad de desórdenes que ocasiona sobre todos los niveles del sistema nervioso central, que es quizás el más importante sitio de acción. No todo el que consume etanol en exceso sufre complicaciones en el sistema nervioso central y es desconocida la razón de esta variedad en sus efectos. Se ha sugerido que ello puede ser causado por múltiples factores tales como el efecto deletéreo del alcohol mismo o sus metabolitos, factores nutricionales, predisposición genética, etc.

El etanol o su metabolito, el aldehído acético, pueden producir daño en el sistema nervioso, tanto en desarrollo, como en el ya maduro. Otros autores como Laposta (1986) encuentran relación con la susceptibilidad de los tejidos a la acción ejercida por el metabolismo no oxidativo, al producirse por este medio ácidos grasos.

El alcohol etílico es siempre un depresor del sistema nervioso central. En ningún momento ni en ninguna dosis por pequeña que ella sea, el etanol puede ser estimulante del sistema nervioso central.

La costumbre de ingerir alcohol con el fin de “alegrarse” es sólo una buena disculpa, carente de valor científico, pero aparente “verdad” para el público, pues éste solamente observa el efecto depresor de los centros inhibitorios; los efectos producidos por esta depresión o inhibición de inhibidores, se manifiesta por el corte de

frenos éticos, morales, sociales y de tradiciones, adquiridos a través de mucho tiempo; este corte de frenos permite actuaciones que no serían posibles bajo mecanismos inhibitorios normales del individuo. Muy diferente este fenómeno al ocasionado por la utilización de drogas o sustancias estimulantes del sistema nervioso central propiamente dichas.

Sobre la piel, el etanol produce una acción rubefaciente y vasodilatadora, siendo también la aplicación dérmica una puerta de entrada y posible causa de intoxicación especialmente en niños, como ya lo hemos enunciado.

La vasodilatación que el etílico produce como fenómeno de acción sistémica, puede traer como consecuencia la pérdida de calor corporal; no obstante, es frecuente que el pueblo consuma licor con el fin de combatir el frío y permanezca a veces en áreas de temperatura baja, sometiéndose a inclemencias del tiempo y a posibles fenómenos infecciosos del sistema respiratorio, por la baja de sus defensas.

El etanol es irritante de las mucosas y tejidos en general, lo cual ocasiona descamación, ulceración, hemorragia y perforación, fenómenos que son fácilmente evidenciables en el tracto digestivo y que con frecuencia acarrear complicaciones graves y a veces la muerte del intoxicado.

El factor primordial como causa de muerte del intoxicado etílico es la depresión de su sistema nervioso central. Si bien la depresión de centros vasomotores es la causa directa de la muerte en muchos casos, no podemos dejar de mencionar que el etanol puede tener acciones deletéreas sobre el miocardio. Aún se discute en el ámbito científico su utilidad como preventivo del infarto del miocardio; se ha afirmado que es una sustancia que altera la lipemia, pero se afirma que la dosis para mantener dichos resultados, llegaría a ser perjudicial para otros órganos o sistemas. Tal vez su utilidad se puede basar en el hecho de que es un depresor del sistema nervioso central y que por esta vía aminore el factor tensión y angustia, tan importantes en los pacientes con problemas de infarto.

Tampoco son claras sus indicaciones como fármaco que aumente la oxigenación del sistema nervioso central y por ende mejore la memoria.

Siendo el etanol, como lo hemos afirmado, un depresor del sistema nervioso central, descendente e inespecífico, y siendo el sistema sexual regido por el sistema nervioso central, es fácil concluir que no puede ser “estimulante sexual” y que sus efectos aparentemente “estimulantes” son solamente, de nuevo, el resultado de la depresión de centros inhibitorios. Shakespeare lo dice: “Provoca el deseo pero impide la realización”.

Muy conocidas son las acciones directas e indirectas sobre el hígado: las primeras llevan a acumulación de grasa por los hepatocitos y las segundas a alteraciones por el deficiente aporte de nutrientes, lo cual trae como consecuencia la cirrosis hepática del paciente alcohólico crónico, acarreándole la muerte.

En lo referente al sistema renal, el alcohol etílico en la mayoría de los casos produce acción diurética por el mecanismo inhibitorio de la reabsorción tubular y por la acción de disminución de la hormona antidiurética a nivel supra-óptico-lenticular.

Es posible que se reduzca la producción de testosterona y aparezcan en el alcohólico crónico signos de feminización, como ginecomastia, impotencia y esterilidad.

Los niños nacidos de madres bajo estado alcohólico agudo, pueden sufrir la muerte por depresión de su sistema nervioso central.

Uno de los sitios más probables de acción tóxica del alcohol etílico es un complejo de proteína de la membrana que contiene un receptor inhibitorio de GABA y los canales del cloro. Barbitúricos y benzodiacepinas con interacción en estos sitios producen síndromes parecidos a la intoxicación por etanol. Existe tolerancia cruzada con barbitúricos, benzodiacepinas y etanol, cuando uno de ellos es suministrado por largo tiempo.

Parece que el etanol modifica la actividad del GABA por estimulación del flujo del cloro a través de los canales activados por el GABA. Concentraciones hemáticas de 92 a 230 mg/dL de etanol estimulan directamente el flujo de cloro.

Los vértigos producidos por el alcohol se atribuyen a disfunción de neurotransmisores de serotonina; los niveles de triptofano, precursor de la serotonina, descienden en los pacientes con historia de vértigo.

GRADOS DE ALCOHOLEMIA

La legislación fija los siguientes parámetros:

De 0,0 a 1,0 miligramos de alcohol por 100 ml de sangre, la prueba debe considerarse negativa, porque una tasa de alcohol semejante, se puede encontrar en los abstemios, proveniente de la transformación metabólica de los hidratos de carbono ingeridos.

De 1,0 a 10,0 mg x 100 ml la prueba indica que el sujeto ha bebido alcohol etílico, sin que se pueda decir que está embriagado, debiéndose configurar el diagnóstico con otros elementos circunstanciales.

De 10,0 a 150,0 mg x 100 ml el sujeto aún no puede considerarse con certeza comprometido en su capacidad psicosomática por embriaguez, sobre la única base del dato alcoholimétrico.

De 150 a 200 mg el sujeto se debe considerar, en la mayoría de los casos quebrantado por los efectos de la embriaguez, con evidente sintomatología psicosomática.

Con alcoholemia superior a los 200 mg x 100 ml se puede diagnosticar, positivamente, la embriaguez.

En Estados Unidos la intoxicación es definida legalmente con alcoholemias de 21,7 mm/ litro, lo que equivale a cifras mayores o iguales de 100 mg/dL. No obstante, cifras de 47 mg/dL están asociadas con aumento del riesgo en la conducción de vehículos.

Tanto para los efectos legales como para los puramente médicos, no puede olvidarse la posibilidad de que el sujeto se encuentre bajo el influjo de otras sustancias que actúan sobre el sistema nervioso central, modificando positiva o negativamente el pronóstico de la intoxicación. Pero nos sentimos en la obligación de llamar la atención a los jueces, quienes son los encargados de administrar justicia, porque estos factores modificantes que hemos mencionado pueden agravar la culpabilidad del sindicado o dar paso hacia la libertad a quien debe responder por sus actos delictivos.

Creemos importante hacer algunas anotaciones aclaratorias a nuestra posición: no sólo el alcohol coloca al individuo en incapacidad de conducir vehículos, sino que la presencia de otros fármacos, solos o concomitantes con el consumo de etanol, pueden hacerlo. Mencionemos en primer lugar los fármacos depresores del sistema nervioso central, los tranquilizantes (tan usados hoy en día), los antihistamínicos, etc., los cuales potencian la acción depresora del alcohol, dando como resultado la incapacidad de conducir vehículos aun con cifras aceptables de alcoholemia; es frecuente que la investigación del sindicado se parcialice hacia el alcohol, olvidando estas otras sustancias. Podríamos agregar a esta lista los atropínicos, la escopolamina, y aun medicaciones conjuntivales que alteran la función ocular produciendo cicloplejia, o sea la dificultad de acomodación visual.

En el campo de los estimulantes el efecto puede ser inverso; el individuo aparentemente muestra un cuadro clínico de menor intensidad, pero su alcoholemia puede ser más elevada de lo que corresponde a la apreciación clínica (no pertenece al campo de la toxicología, pero queremos hacer mención, en este delicado aspecto de la justicia, a la incapacidad biológica de conducir vehículos que se presenta como resultado del sueño o de la fatiga, las cuales son generalmente ignoradas como factor de responsabilidad).

Hechas estas consideraciones, es lógico que exponamos nuestra posición frente a estas circunstancias: consideramos nosotros que lo "ideal" en el estudio del paciente para el examen pericial sería la concomitancia de la cifra de alcoholemia y el examen clínico practicado, lógicamente, dentro de presunción de embriaguez, efectuado por un médico competente y versado en los cambios que producen en el individuo los depresores y los estimulantes del sistema nervioso central, así como también el grado de alerta, somnolencia o fatiga que pueda tener el sindicado.

Naturalmente lo que esbozamos es lo que llamamos "ideal" pero somos conscientes de que en muchas circunstancias no podrán realizarse simultáneamente las pruebas clínicas y de laboratorio por múltiples razones, que no es del caso examinar acá, pero si no demostramos la importancia de este complemento, posiblemente seguiremos viendo la misma situación.

ALCOHOLISMO CRÓNICO

La predisposición genética al alcoholismo ha sido claramente demostrada, especialmente en hijos de madres alcohólicas, desde edad temprana (Cloninger, 1987).

Estudios realizados en células humanas han demostrado posibles marcadores genéticos, incluyendo alteración de AMP cíclico en producción de linfocitos y plaquetas (Tabakoff, et al. 1988), aumentando la inhibición por el etanol de la monoaminooxidasa en las plaquetas, y encontrando gran descenso de la actividad de la MAO en ellas, reduciendo la afinidad de la transketolasa por la tiamina-fosfatasa en los fibroblastos y disminuyendo la síntesis de fosfatidinetanol en los linfocitos.

Pero más interesante nos parece lo informado por Begleiter y Polich (1984), quienes encontraron que existen marcadores adicionales de alcoholismo en machos progenitores que ocasionan eventos electroencefalográficos, disminuyen la estimulación de secreción de prolactina y la resistencia a la ataxia producida por el alcohol (Schuckit, 1985-1987).

Factores genéticos no determinados pueden encontrarse en porcentajes de 2.5 al 10% de madres alcohólicas con nacimientos de hijos con síndrome de alcoholismo fetal.

En igual forma, existen factores genéticos que influyen sobre la susceptibilidad de ciertos alcohólicos a complicaciones neurológicas. Por ejemplo: genéticamente se determinan anomalías de la enzima tiamino-dependiente transketolasa que puede explicar por qué solo un subgrupo de alcohólicos desnutridos tienen síndrome de Wernicke-Korsakoff. La encefalopatía de Wernicke es causada por deficiencia de tiamina.

EFFECTO MALLAMBY

La severidad de la intoxicación es mayor cuando los niveles de etanol en sangre son progresivamente mayores, que cuando ellos van decreciendo. Esto es debido en parte a factores de farmacocinética o toxicocinética, pero son reflejo de la tolerancia aguda a etanol durante un episodio simple de ingestión. La tolerancia crónica puede desarrollarse como consecuencia de prolongado, frecuente o excesivo consumo de alcohol y esto puede permitir que el paciente alcohólico crónico permanezca sobrio, con alcoholemias que se consideran anormales y aun fatales como es el caso de sobrevivir a concentraciones hemáticas de alcohol de 1.000 mg/dL.

SÍNDROME DE ABSTINENCIA

El consumo de grandes cantidades de etanol en pocos días o de pequeñas cantidades consumidas frecuentemente por períodos prolongados inducen dependencia física.

Esta dependencia se evidencia clínicamente como una emergencia cuando los niveles de etanol descienden en el cerebro.

El síndrome de abstinencia se caracteriza por temblores generalizados, trastornos de percepción, hiperactividad autonómica, náuseas y vómitos, insomnio, confusión mental con agitación.

Los trastornos de percepción consisten en pesadillas, alucinaciones auditivas o visuales, etc.

Generalmente los síntomas aparecen al poco tiempo de la abstinencia del alcohol y son más pronunciados a las 24-36 horas. Pueden desaparecer al reiniciar la toma de etanol o con la administración de benzodiazepinas, antagonistas b-adrenérgicos o a-2-agonistas.

Un pequeño porcentaje de quienes sufren síndrome de abstinencia sufren convulsiones tónico-clónicas generalizadas; a veces un solo episodio, a veces varios, los cuales ocurren entre 7 y 30 horas después de suspender la ingesta de etanol.

La mortalidad en el síndrome de abstinencia puede ser alta, especialmente en pacientes de edad avanzada y con enfermedades, pero puede ser reducida entre un 5 y 10% con tratamiento médico y administración de benzodiazepinas, paraldehído o clormetiazole.

ENFERMEDAD DE MARCHIAFAVA-BIGNAMI

Esta enfermedad puede tener curso agudo o crónico y está compuesta por una serie de signos y síntomas como demencia, espasticidad, disartria e imposibilidad para la marcha.

Es una entidad rara que ocurre predominantemente en alcohólicos desnutridos y que se caracteriza por necrosis de cuerpo caloso y materia gris subcortical; generalmente el diagnóstico se confirma por las lesiones encontradas en la necropsia, pero ahora se está identificando por resonancia magnética o tomografía computarizada.

INTOXICACIÓN AGUDA

Sintomatología

Generalmente, para efectos docentes, los esbozamos en cuatro períodos así:

Primer período

Con concentraciones sanguíneas de alcohol entre 50 y 150 mg x 100 ml y con efectos sobre la corteza cerebral:

Se altera la memoria, la coordinación de ideas y la atención.

Se paraliza la inhibición, lo que da como resultado la liberación emocional (aparente "excitación").

Disminuye la autocritica y se produce sueño, por acción del etanol sobre la formación reticular.

Segundo período

Las concentraciones de alcoholemia están entre los 150 y los 250 mg x 100 ml.

Existen signos evidentes de ebriedad: logorrea, disartria, incoordinación de palabras, inestabilidad en la postura y en la marcha, diplopia, nistagmus y pérdida de autocontrol.

Se disminuye la sensibilidad dolorosa.

Tercer período

Las concentraciones de alcoholemia están entre los 250 y 350 mg x 100 ml.

Se afectan los centros espinales en gracia al avance de la parálisis descendente que produce el alcohol y evidencia en la clínica por sueño, inconsciencia y estupor; ya es un estado que amerita vigilancia adecuada.

Cuarto período

Las concentraciones de alcoholemia están entre los 350 y los 450 mg x 100 ml.

La depresión producida por el alcohol afecta ahora los centros bulbares; se deprimen los centros vasomotores y respiratorio, encontrándose el paciente en estado comatoso profundo, con piel fría y húmeda, con taquicardia, bradipnea y midriasis.

El cuadro puede avanzar hasta la anestesia y la muerte.

TRATAMIENTO

Descontaminación del paciente, teniendo en cuenta su estado de conciencia, al hacer la elección del método de descontaminación.

Suministro de líquidos (glucosa y electrolitos) por vía venosa.

Administración de bicarbonato de sodio (puede ser por vía oral si las circunstancias lo permiten: en este caso se suministran dos gramos de bicarbonato de sodio en 250 ml de solución) hasta obtener alcalinización de la orina.

Medidas generales: debe tenerse especial vigilancia sobre las vías aéreas, atendiendo que no existan obstrucciones por secreciones, por regurgitación gástrica, por cuerpos extraños, prótesis dentales, etc.

Oxigenación adecuada.

Cambios de posición cada dos horas.

Controlar la glucemia.

Vigilar la temperatura.

El flumazenil (lanexat) está siendo estudiado para prevenir las convulsiones, pero los resultados no son aún claros.

La administración prolongada de anticonvulsivantes es inefectiva para prevenir la ocurrencia de episodios convulsivos y puede precipitar estados epilépticos cuando el paciente simultáneamente discontinúa el consumo de los anticonvulsivantes y el etanol.

Si el caso es grave y la alcoholemia de 500 mg% debe procederse a efectuar la hemodiálisis.

BIBLIOGRAFÍA

- CASAREST and DOULL'S. Toxicology. 3ª ed. Macmillan Publishing. New York, 1986.
- DREISBACH, R.; H. Poisonig. 10ª ed. Langel Medical Publications. California, 1980.
- ASTOLFI, E., et al. Toxicología de Pregrado. Librero López. Ed. Buenos Aires, Argentina, 1982.
- CALABRESE, I.A.; ASTOLFI, E. Toxicología. Ed. Kapelus. Buenos Aires, 1972.
- FRANCONE, M.P. Toxicología. Panamericana. Buenos Aires, 1963.
- GOTH, A. Farmacología Médica. 11ª ed. Doyma. Barcelona, 1984.
- DRILL, V. Farmacología Médica. Prensa Médica. México, 1969.
- SKOUTAKIS, V.A. Clinical toxicology of drugs: principles and practice. Lea & Febiger. Philadelphia, 1982.
- QUER-BROSA. Toxicología Industrial. Salvat. Barcelona, 1983.
- MEYERS, F., et al. Farmacología Clínica. El Manual Moderno. México, 1980.
- GOODMAN, A. and GILMAN, A. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 6ª ed. Panamericana. Buenos Aires, 1980.
- MANDON, D. Pour une approche des factures de l'alcoolisme Medicalise Bulletin de Medicine Legale. 6: 599-704, 1977.
- RADA, R.T. Chlordiazepoxide and alcohol: a fatal overdose. J. of Forensic Sciences. 20: 544-547, 1975.
- O.M.S. Servicios de prevención y tratamiento de la dependencia causada por el alcohol y otras drogas. Serie de informes técnicos. 363, 1967.
- BOGUSZ, M. Comparativa studies on the rate of ethanol elimination in acute poisoning and in controlled conditions. J. of Forensic Sciences. 22 (2): 446, 1977.
- ARANGO, P.M. Control de conductores embriagados en el municipio de Medellín. Revista del Instituto Nacional de Medicina Legal de Colombia. 1: 104, 1976.
- KEMPE, C.R. Blood-Alcohol concentrations in drinking drivers in Tucson. Arizona, 1967-1971. J. of Forensic Sciences. 17 (4) 618-623, 1972.
- HELMUT, M., et al. Osmometry in the evaluation of alcohol intoxication. Clinical Toxicology. 5 (3): 343-364, 1972.
- CARRIOT, J.C. Incidence of drugs and alcohol in fatally injured motor vehicle drivers. Journal of Forensic Science. 22 (2): 382, 1977.
- HEYDRINK, A., et al. Interpretation of toxicological result in criminal and clinical poisoning cases by man. European J. of Toxicology 8 (1): 14-20.
- CHARNESS, M.E., et al. Ethanol and the nervous system. The New England Journal of Medicine. Vol: 321 (7): 422-454. Ag. 1989.
- CLONINGER, C.R. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. Science 236: 410-6, 1987.
- TABAKOFF, G.C., et al. Differences in platelet enzyme activity between alcoholics and nonalcoholics. N. Engl. J. Med. 318: 134-9, 1988.
- LAPOSTA, E.A.; LANGE, L.G. Presence of nonoxidative ethanol metabolism in human organs commonly damaged by ethanol abuse. Science. 231: 497-9, 1986.
- BEGLEITER, H., et al. Event-related potentials in boys at risk for alcoholism. Science. 225: 1493-6, 1984.
- SHUCKIT, M.A. Genetics and the risk for alcoholism. JAMA. 254: 2614-7, 1985.
- ERNEST, L. Abel. Marihuana, tabaco, alcohol y reproducción. Ed. Díaz-Santos. Madrid, 1983.
- REPETTO, M. Toxicología Avanzada. Ed. Díaz-Santos. Madrid, 1995. 425-475.
- MARRUECOS, L.; NOGUE, S.; NOLLA, J. Toxicología Clínica. Ed. Springer. Barcelona, 1993, 171.
- LADRÓN DE GUEVARA, J.; MOYA PUEYO, V. Toxicología Médica. Ed. Interamericana. McGraw Hill. Madrid, 1995, 410.
- MATEEU SANCHO, J. Toxicología Médica. Ed. Doyma. Barcelona, 1994. Pp. 456.
- RIPQPT 10 (1) Marzo de 1990.
- DUEÑAS LAITA, ANTONIO. Intoxicaciones agudas en medicina de urgencias y cuidados críticos. Masson Barcelona, España, 1999.
- La DOU JOSEPH Medicina Laboral y Ambiental 2ª ed. El Manual Moderno. México 1999.

Alcohol etílico. Intoxicación etílica

Ubier Eduardo Gómez Calzada

INTRODUCCIÓN

La intervención del médico y el sistema de asistencia en el tratamiento del paciente alcohólico ofrece un gran número de dificultades. El médico desempeña un papel importante en el tratamiento, si bien su participación es muy limitada en términos de un programa de rehabilitación total de los alcohólicos. Generalmente no se atiende al alcohólico por el problema básico de su consumo. Un primer grupo de pacientes puede buscar asistencia para el tratamiento de complicaciones importantes secundarias al consumo de bebidas alcohólicas, como trastornos hepáticos, cardíacos, gastrointestinales o neurológicos, pero de manera consciente no relaciona su enfermedad con la ingesta de licor. Un segundo grupo acude al médico por las consecuencias graves del alcoholismo, fracturas y traumatismos craneales causados por caídas, parálisis periféricas sufridas cuando están en la inconsciencia alcohólica, o diversos síndromes cerebrales. Dichos pacientes pueden reconocer que sus problemas médicos guardan relación directa con su etilismo, pero no se quejan de él. Un tercer grupo reconoce los problemas derivados del consumo y pueden acudir al médico por éstos, pero disfrazan su situación a través de molestias somáticas como insomnio, nerviosismo, ansiedad, anorexia, dispepsia y otras.

El médico debe hacer un diagnóstico exacto de los problemas de salud y su tratamiento, y en forma precisa señalar el alcoholismo oculto, hacer consciente al paciente de este diagnóstico, y orientar con eficacia al individuo a un programa de rehabilitación. Además de esta intervención, el manejo integral del alcohólico involucra la atención de situaciones específicas como la intoxicación etílica aguda, patología causal o acompañante de un gran número de consultas en los servicios de urgencias. En un estudio realizado en el Hospital Occidente Kennedy (Uribe, 1994) se encontró que en la población general que consultó al servicio de urgencias en diciembre de 1994, el 78,52% presentaba signos y síntomas clínicos de embriaguez. Esta cifra puede extrapolarse a la mayoría de los

servicios de urgencias del país, lo que resalta la necesidad de optimizar el manejo de este tipo de pacientes, cuya atención, en no pocos casos, se reduce a la implementación de medidas físicas y a la aplicación de dextrosa parenteral. Para hacer un abordaje integral es necesario realizar un breve repaso del metabolismo del licor.

METABOLISMO DEL ALCOHOL

El hepatocito posee tres compartimentos para el metabolismo del etanol: el citosol mediante la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH), el peroxisoma mediante la catalasa y el retículo endoplásmico mediante el sistema de oxidación microsómica del etanol (SOME) (Ritchie, 1985).

La alcohol deshidrogenasa (ADH). Esta enzima está presente en el organismo porque es la encargada de metabolizar el alcohol “endógeno” que se produce en pequeñas cantidades por la fermentación intestinal de carbohidratos, además participa en la deshidrogenación de esteroides y omega oxidación de ácidos grasos. La ADH constituye la principal vía del metabolismo del etanol catalizando la conversión de éste en acetaldehído con la participación del cofactor nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) que pasa de su forma oxidada (NAD) a la reducida (NADH), generando como resultado neto un exceso de equivalentes reducidos en el citosol, que son transferidos a la mitocondria alterando el ciclo del ácido cítrico, porque el exceso de hidrogeniones promueve la conversión del piruvato en lactato llevando a hipoglucemia e hiperlactacidemia (Issalbachiev, 1977) (Figura 64.1). Esta hipoglucemia puede ser agravada por el hecho que el licor es un potente inhibidor de la glucogenólisis hepática.

El aumento en los niveles de lactato disminuye la excreción urinaria de ácido úrico con la consiguiente hiperuricemia y acumulación muscular (Faller, 1982). Esto explica por qué en el sujeto normal el “guayabo” puede acompañarse de mialgias similares a las experimentadas

después de un esfuerzo físico extenuante (Daughaday, 1962), y por qué en los sujetos gotosos se puede precipitar un ataque de gota.

A nivel del metabolismo lipídico, el exceso de equivalentes de hidrógeno bloquea el mecanismo energético normal, en el que la β -oxidación de ácidos grasos sirve como fuente de hidrogeniones para la cadena mitocondrial. La mitocondria usa aquellos provenientes del etanol, en lugar de los derivados de los ácidos grasos, llevando a disminución en la oxidación lipídica, acumulación de los ácidos grasos y lipogénesis aumentada (Issalbach, 1977). Además el abuso crónico del etanol induce cambios mitocondriales estructurales que conllevan a la disminución en la capacidad para oxidar ácidos grasos con el consecuente depósito hepático de grasa.

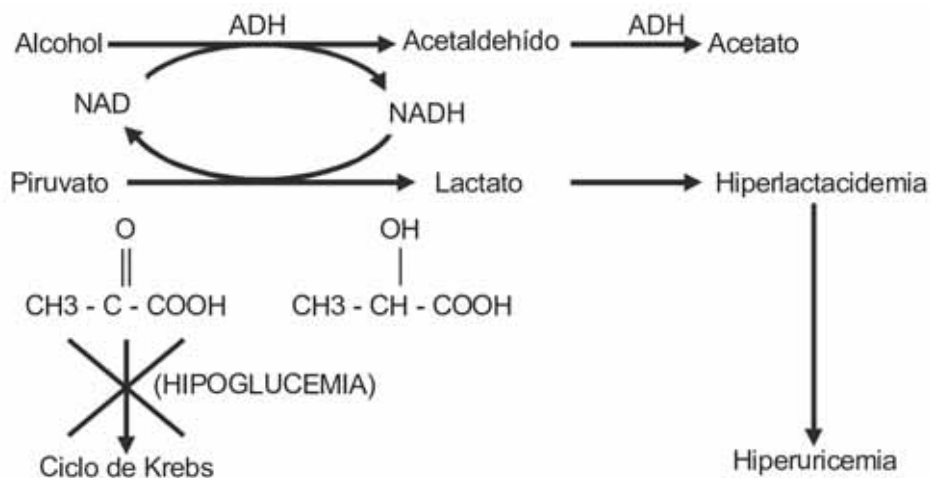
La ingestión de etanol en cantidades superiores a 400 g día se acompaña del aumento de ácidos grasos libres, disminución en el recambio de los mismos y reducción concomitante del glicerol circulante, efecto que es mediado por el acetato, producto final del metabolismo hepático del etanol; sin embargo, una vez el hígado graso se desarrolla, cesa la acumulación de grasa aunque continúe el consumo de alcohol, esto es debido a fenómenos adaptativos del hepatocito al estado de reducción alterado. La ulterior progresión del estado del hígado graso o cirrosis es atribuido a alteraciones en el metabolismo proteico. El área perivenular hepática muestra grandes cambios debido al estado de reducción que altera la síntesis proteica, favoreciendo la producción de colágeno, por el aumento en la actividad hepática de la enzima peptidilprolina hidroxilasa cuya actividad es incrementada por el lactato. La cantidad de prolina libre a nivel hepático favorece la síntesis de colágeno y tiene un papel importante en la génesis de la cirrosis portal.

ACETALDEHÍDO

El acetaldehído es el producto de oxidación del alcohol siendo un compuesto altamente tóxico y reactivo. En los sujetos alcohólicos existe una alteración del balance entre la producción y disposición de acetaldehído, debido al aumento en su formación, disminución en su catabolismo (secundario al daño hepático a nivel de organelas y mitocondria) y disminución en la actividad de la acetaldehído deshidrogenasa (Hasumura). Al aumento de acetaldehído se atribuye la alteración de la secreción proteica microtubular. La actividad osmótica de las proteínas lleva a retención de agua en el hepatocito que sumado al depósito de grasa, son responsables del edema del hepatocito y reducción del espacio intercelular con la producción de hipertensión portal, que a su vez es agravada por la progresiva fibrosis perivenular y perisinusoidal.

El acetaldehído aumenta además debido a la inducción de una vía alterna del metabolismo del etanol, el *some* que se aumenta con el consumo crónico e induce el aumento en la producción de lipoproteínas con la consiguiente lipidemia, esta segunda vía posee tres componentes: citocromo P- 450, citocromo NADPHc reductasa y lecitina. El grado en que metaboliza el etanol es pequeño, pero constituye la base de interacción entre el alcohol y los medicamentos. El consumo crónico de etanol produce una proliferación del retículo endoplásmico liso que contiene el *some*, lo que brinda cierto grado de tolerancia metabólica.

La tercera y última vía es la de la catalasa que en el peroxisoma se encarga de metabolizar el etanol mediante el peróxido de hidrógeno generado en los peroxisomas, pero es de poca importancia clínica.



CARACTERÍSTICAS DEL ALCOHOL

1g de etanol = 7,1 kcal de energía

Volumen de distribución = 0,53 l/kg

*Gravedad específica = 0,7939 g/ml

1 ml/kg de etanol al 100% produce un nivel de aproximadamente 100 mg/dL.

Con base en estas características es posible calcular la equivalencia en gramos de cualquier bebida alcohólica, su contenido calórico o el nivel aproximado de alcoholemia de una persona si se conoce la cantidad ingerida, por ejemplo:

¿Cuántos gramos de etanol contiene una botella de aguardiente (29% vol. de etanol) y cuál es su contenido calórico?

1 botella = 750 ml, 750 ml al 29% = 217,5 ml de etanol.

217,5 ml de etanol x 0,7939 g/ml* = 172,67 g. de etanol.

172,67 g x 7 kcal/g = 1208,71 kcal.

Nivel sanguíneo de licor =

Cantidad ingerida (ml) x porcentaje de la solución/100 x gravedad específica (g/ml) = g/L

Volumen de distribución (L/kg) x peso (kg)

g/l x 100 = mg/dL

Así, asumiendo en un sujeto un peso promedio de 70 kg, conociendo la gravedad específica y el volumen de distribución, y considerando una bebida como el aguardiente con una concentración de alcohol de alrededor del 30%, se puede concluir que la cantidad de licor necesaria para obtener una alcoholemia de 64 mg% es como mínimo de 101 ml, cifra obtenida de reemplazar los valores en la anterior fórmula así:

Alcoholemia = 101 ml x 30/100 x 0,79 g/ml = 0,645 g/L

0,53 L/kg x 70 kg

0,645 g/L x 100 = mg/dL = 64,5 mg/d

DIAGNÓSTICO DEL ALCOHOLISMO

El alcoholismo es un desorden multifactorial en el que intervienen factores biopsicosociales y genéticos. Un estudio en serie de niños adoptivos encontró que los hijos de alcohólicos presentaban cuatro veces más alcoholismo que los hijos de no alcohólicos, independientemente de que fueran criados o no por sus padres biológicos. El riesgo de alcoholismo en los gemelos homocigóticos es mayor que en los gemelos heterocigóticos (Harrison, 1998). Con base en ello el alcoholismo debe ser considerado no como un vicio, una falta de educación o voluntad, sino como una enfermedad que afecta al 10% de los hombres y entre el 3-5% de las mujeres. El médico debe ser

consciente de que en la población mensual que atiende, puede dejar sin diagnosticar por lo menos 30 casos de alcoholismo, que consultarán por una serie de patologías frecuentemente relacionadas con el consumo. Es por ello de suma importancia tener en mente una herramienta ágil de tamizaje para evaluar los posibles casos de alcoholismo. Para este efecto se puede contar con el test de Cage, en el cual dos respuestas afirmativas se interpretan como riesgo alto de alcoholismo, y tres o más hacen el diagnóstico (Tabla 64.1).

Tabla 64.1. TEST DE CAGE (West,1984)

¿Ha deseado disminuir la cantidad de licor que toma?

¿Se ha sentido enojado porque le critican su manera de tomar?

¿Se ha sentido alguna vez mal o culpable por su manera de beber?

¿Alguna vez ha “calmado guayabo” tomando un trago a primera hora de la mañana?

Una vez realizado el diagnóstico se le debe explicar al paciente que padece una enfermedad de carácter hereditario, crónico, incurable y sin intervención médica, progresiva y frecuentemente mortal. Se debe enfatizar en que para el diagnóstico de alcoholismo no son de importancia ni la frecuencia del consumo, ni la cantidad o tipo de licor. Finalmente se debe motivar y orientar al paciente a buscar ayuda especializada.

REACCIÓN TIPO ANTABUSE

De gran interés es el caso del paciente que después del consumo de unos cuantos tragos se presenta en el servicio de urgencias con enrojecimiento facial, prurito, diaforesis, vértigo, cefalea, náusea y eventualmente alteraciones cardiovasculares, neurológicas o psiquiátricas. El cuadro se correlaciona con niveles séricos de acetaldehído y son más frecuentemente observados en personas que están bajo tratamiento medicamentoso (Tabla 64.2), o en pacientes alcohólicos que reciben sin saberlo antabuse por parte de sus allegados (Anticol®). El mecanismo fisiológico es el bloqueo de la acetaldehído deshidrogenasa, enzima encargada del metabolismo oxidativo del etanol (Black, 1985). El disulfiram compite por la NAD con la acetaldehído deshidrogenasa, aumentando esta última (Morris, 1978). Una segunda acción del disulfiram es el bloqueo de la dopamina b-hidroxilasa, enzima que convierte la dopamina a noradrenalina, efecto que explica la pobre

respuesta presora a la administración de dopamina en estos pacientes (Goldstein, 1967). El manejo requiere de hidratación parenteral, y ya que la dopamina actúa sólo parcialmente liberando noradrenalina endógena de los depósitos depletados por el disulfiram, el agente de elección es la norepinefrina (Motte, et al, 1986) o en su defecto la etilefrina y antieméticos tipo metoclopramida. La administración de indometacina y bloqueadores H₂ se ha empleado tanto para el control del flushing como de los síntomas cardiovasculares y gastrointestinales, pero su utilidad es aún motivo de controversia (Vicellio, 1993). Un gramo IV de piridoxina puede ser administrado a pacientes que exhiben toxicidad neurológica (Linden et al, 1984), pero de nuevo su eficacia no ha sido comprobada.

MANEJO DE LA INTOXICACIÓN ALCOHÓLICA AGUDA

El consumo de licor asociado a náusea, vómito y compromiso del estado mental involucra un gran número de posibilidades diagnósticas a tener en cuenta. El tratamiento del alcohólico plantea un complejo reto diagnóstico debido a que el etanol puede afectar virtualmente todos los órganos y sistemas (tabla 64.3), debiéndose tenerse en la cuenta entre otros la posibilidad de hematoma subdural, estado postictal, hipoglicemia, proceso infeccioso, encefalopatía hepática, alteración hidroelectrolítica, síndrome de abstinencia, síndrome de Wernicke-Korsakoff e intoxicación por otros depresores del sistema nervioso central (benzodiacepinas, antidepresivos, fenotiazinas u opiáceos), entre otras.

El manejo inicial sugerido incluye

Despeje de las vías aéreas mediante la triple maniobra: extensión de la cabeza, elevación del mentón y protrusión de la mandíbula.

Toma de los signos vitales.

Evaluación de la simetría y respuesta pupilar a la luz.
Palpación del cráneo y cuello con el fin de descartar la existencia de trauma.

Evaluación de los reflejos de tallo.

Estimulación de la movilidad de las extremidades y de su simetría.

Toma del pulso y evaluación de sus características para excluir arritmias e hipotensión.

Auscultación pulmonar para descartar broncoaspiración.

Aplicación de 100 mg iv de tiamina para prevenir la encefalopatía de Wernicke.

Realización de dextrometer y si la glucemia es normal o baja, suministro de un bolo de 0.5 a 1 gr. de DAD 10%.

Si el paciente está agitado, administración de haloperidol 1 ampolla iv o tiapride.

Es importante confirmar la intoxicación mediante alcoholemia o de conocerse la cantidad y tipo de bebida ingerida, realizar el cálculo de ésta (Holt, 1980). El coma debido únicamente al alcohol es raro si los niveles séricos no sobrepasan los 300 mg/dL y los pacientes comatosos con niveles de alcoholemia inferiores a esta cifra que no muestren mejoría en las horas siguientes, deben ser sometidos a TAC y/o punción lumbar según la clínica.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Dextrometer.

Ionograma incluyendo calcio y magnesio.

Hemoleucograma completo.

Citoquímico de orina.

Gamaglutamiltranspeptidasa

Los pacientes con síntomas gastrointestinales requieren de amilasas séricas para excluir pancreatitis.

A los pacientes con asterixis o con otros signos de cirrosis se les debe determinar amonio sérico, BT, BD, TP, AST, ALT y HDL.

Si se documenta hipomagnesemia se deben administrar 2 g de sulfato de Mg iv con el fin de minimizar la posibilidad de arritmias y/o convulsiones.

Tabla 64.2. Medicamentos que simulan la reacción disulfiram con alcohol

Agentes antibióticos	Hipoglicemiantes orales	Otros
Cefalosporinas	Acetoheximida	Dinitrato de isosorbide –Cefoperazona, Cefotetan
Clorpropamida	Hidrato de cloral	
Moxalactam,	Cefamandole	Glipizida
Cloranfenicol	Tolazamida	Nitroglicerina
Furazolidona	Tolbutamida	
Griseofulvina		
Ketoconazol		
Metronidazol		
Sulfonamidas		

Tabla 64.3. Efectos sistémicos de la intoxicación por alcohol

OCULARES

Ambliopía tabaco-alcohol
Oftalmoplejía.

GASTROINTESTINAL**Boca**

Estomatitis
Queilitis

Esófago

Esofagitis
Espasmo esofágico
Esófago de Barret
Ruptura esofágica

Estómago

Gastritis aguda
Gastritis hipertrófica crónica
Úlcera péptica
Hematemesis

Duodeno

Mala absorción
Diarrea

Hígado

Hígado graso
Hepatitis alcohólica
Cirrosis

Páncreas

Pancreatitis aguda
Pancreatitis crónica
Pseudoquistes pancreáticos

RESPIRATORIO

Depresión respiratoria
Neumonía por aspiración

CARDIOVASCULAR

Beriberi húmedo
Cardiomiopatía alcohólica
Arritmias

ENDOCRINO Y METABÓLICO

Acidosis metabólica
Acidosis respiratoria
Hiperglucemia
Hipoglucemia
Hiperuricemia
Hipofosfatemia
Hipokalemia
Hipomagnesemia
Hipertrigliceridemia
Desnutrición
Hipotermia

NEUROLÓGICO

Síndrome de abstinencia alcohólica
Encefalopatía de Wernicke
Síndrome de Wernicke-Korsakoff
Atrofia cerebral
Atrofia cerebelosa
Polineuropatía
Pelagra
Enfermedad Marchiafava-Bignami
Mielinólisis pontica central
Miopatía aguda o crónica
EVC

GENITOURINARIO

Hipogonadismo
Impotencia
Infertilidad

HEMATOLÓGICO

Anemia por deficiencia de folatos
Anemia hemolítica
Leucopenia
Trombocitopenia
Coagulopatías

BIBLIOGRAFÍA

- BLACK, J., RICHARDSON, J. Disulfiram hepatotoxicity: a case report. *J. Clin. Psychiatry*.
- DAUGHADAY, W.H.; LIPICKY, R.J.; RASINSKY, D.C. Lactic acidosis as a cause of nonketotic acidosis in diabetic patients. *N. Engl. J. Med.*, 267: 1010-1014, 1962.
- FALLER, J.; FOX, I.H. Ethanol-induced hyperuricemia: Evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N. Engl. J. Med.*, 307: 1598- 1602, 1982.
- GOLDSTEIN, M. Inhibition of norepinephrine biosynthesis at the dopamine-hydroxylase stage. *Pharmacol. Rev.* 1966; 189:771985; 46-67.
- HASUMURA, Y.; TESCH, K.E.; LIEBER, C.S. Acetaldehyde oxidation by hepatic mitochondria. Its decrease after chronic ethanol consumption. *Science*, 189: 727- 729.
- HOLT S, STEWARTY IC, DIXON JM. Alcohol and the emergency service patient. *Br Med J.* 1980;281: 638-640.
- ISSALBACHEV, K. Metabolic and hepatic effects of alcohol. *N Engl. J Med* 296: 612-616, 1977.
- MORRIS, S.J., et al. Disulfiram hepatitis. *Gastroenterology*. 1978; 75: 100.
- RITCHIE, J.M. The aliphatic alcohols. In Gilman A, Goodman G, Roll TW et al: Goodman G, Roll TW et al: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ed. 7 New York, MacMillan, 1985. 372- 386.
- VICELLIO, PETER. Handbook of Medical Toxicology. Ed Little, Brown and Company, 1ª ed. Boston, 1993, 812.
- SCHUCKIT MARC, A. Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill ed. 14ª ed. 1998, 2505.
- URIBE GRANJA, CAMILO. Documento "Alcohol y Trauma", Hospital de Occidente Kennedy 1994, Secretaría Distrital de Salud, Bogotá, Colombia, diciembre.
- WEST, LL.; MAXWELL, D.S.; NOBLE, E.P.; SALOMÓN, D.H. Alcoholism, *Ann Intern Med* 1984; 100:412-420.
- RITCHIE, J.M. The aliphatic alcohols. In Gilman A, Goodman G, Roll TW, et al: Goodman G, Roll TW, et al: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7ª ed. New York, MacMillan, 1985. 372- 386.
- HASUMURA, Y.; TESCH, K.E. R., and LIEBER, C.S. Acetaldehyde oxidation by hepatic mitochondria. Its decrease after chronic ethanol consumption. *Science*, 189: 727- 729.

Alcohol metílico

Omar Botero Patiño

Alcohol metílico: CH_3OH

Metanol, carbinol, alcohol de madera, algunos alcoholes industriales.

INTRODUCCIÓN

El grave riesgo que entraña para la salud la exposición a esta sustancia, es bien conocido por quienes atienden en los servicios de urgencias al paciente intoxicado y es por ello que cabe señalar, a manera de introducción, que el viejo refrán “más vale prevenir que curar” resalta su eterna vigencia.

Por ser el alcohol metílico un compuesto que produce alta mortalidad y secuelas invalidantes realmente catastróficas, es necesario resaltar la importancia que para el médico tiene el conocer no solamente el marco epidemiológico de esta intoxicación sino el cuadro clínico y las pautas de tratamiento con el fin de prevenir y evitar en lo posible la gran incapacidad que ella produce.

Este alcohol fue descubierto por Boyle en 1661 en el alquitrán de la madera y aún hoy en día se obtiene por destilación en seco de la madera de pino o roble en los países que tienen industria maderera establecida de tiempo atrás. Son innumerables los procesos industriales en los cuales el metanol se obtiene como subproducto, siendo el de la doble hidrogenación del monóxido de carbono (que produce formiato de metilo, el cual por doble hidrogenación da como resultado final el metanol) el más importante.

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

Densidad: 0,79.

Punto de fusión: -97°C .

Punto de ebullición: 65°C .

Presión de vapor: 125 mmHg (25°C).

Densidad de vapor: 1:1 (aire=1).

Punto de inflamación: 11°C .

Límite de explosividad: $7,3-36^{\circ}\text{C}$.

Solubilidad: totalmente soluble en agua, alcoholes, cetonas, ésteres e hidrocarburos halogenados.

Concentración máxima permisible: 200 ppm.

Dosis tóxica para el adulto: 60 a 250 ml.

Concentración letal en sangre: 40 mg/dL.

USOS INDUSTRIALES

El 40% de la producción de alcohol metílico se destina a la elaboración de gran cantidad de productos: síntesis de metacrilatos, metilaminas, etilenglicol, haluros metílicos, formaldehído, entre otros.

Se emplea además como solvente de tintas y colorantes, resinas y adhesivos y en la elaboración de productos de impermeabilización, cristales inastillables, productos fotográficos, mezclas anticongelantes; es ingrediente de decapantes de pinturas y barnices, líquidos preservadores, etc. Los riesgos industriales derivados de los procesos de su elaboración o de su empleo son principalmente provenientes de sus características químicas y físicas: incendio y explosión por una parte, e intoxicación por otra.

INTOXICACIÓN PROFESIONAL

El amplio uso que tiene este compuesto en la industria al intervenir en el proceso de elaboración de una gran cantidad de compuestos, hace que el riesgo de exposición profesional deba ser seriamente considerado en las normas de seguridad industrial, en cuanto a las condiciones mínimas de protección del trabajador en su ambiente laboral:

Inhalación de vapores.

Absorción por la piel; manipulación inadecuada.

La exposición profesional a los vapores de alcohol metílico produce efectos que varían de un trabajador a otro y dependen de la duración del contacto, concentración en el aire, medidas de protección empleadas, etc. Los síntomas que se presentan son principalmente la irritación de las vías aéreas, cefaleas y vértigos, zumbidos de oídos, nistagmus,

dilatación pupilar, trastornos de la visión, náuseas y vómitos, cólicos abdominales y estreñimiento.

Las lesiones por contacto se presentan más frecuentemente en antebrazos y manos y se producen como consecuencia de exposiciones prolongadas a concentraciones que están muy por encima de las permitidas en las normas internacionales de seguridad industrial.

INTOXICACIÓN ACCIDENTAL

Los mecanismos involucrados en este tipo de intoxicación son diferentes en el niño y en el adulto, por lo tanto lo consideraremos por separado:

Intoxicación en el adulto

Casi siempre ocurre por ingestión de bebidas alcohólicas adulteradas, situación ésta de muy frecuente ocurrencia en nuestro medio, de muy difícil control y prevención.

Intoxicación en el niño

En la mayoría de los casos informados se ha encontrado que la vía de ingreso del tóxico es la piel. Esto se explica por la costumbre popular de emplear fricciones de alcohol como tratamiento de una serie de síntomas de común ocurrencia en la infancia: fiebre, dolor abdominal, tos, entre otros.

Son generalmente las madres quienes friccionan al niño con alcohol antiséptico contaminado con metanol, muchas veces en forma repetida, confundiendo la depresión del sistema nervioso central, con la mejoría de los síntomas, lo que en muchas ocasiones conduce a que se retarde considerablemente la consulta al médico, confirmando por ello alta morbilidad y mortalidad a este grupo etéreo.

FISIOPATOLOGÍA DE LA INTOXICACIÓN

El metanol se absorbe por vía oral, piel y mucosas intactas, y por vía pulmonar; perfunde rápidamente a todos los órganos de la economía, especialmente a aquellos ricos en agua: cerebro, humor acuoso y riñón.

METABOLISMO



Su metabolismo sigue la misma vía del alcohol etílico:

En este proceso de oxidación se liberan iones H^+ los cuales son aceptados por el DPN (difosfopiridín nucleótido) para pasar a su forma reducida DNPH, obrando entonces como coenzima. Este proceso se lleva a cabo en el sistema microsómico hepático (el paso de aldehído a su correspondiente ácido), siendo el citocromo P-450 el responsable de la oxidación final.

Existe una diferencia de gran importancia clínica en relación con el metabolismo de ambos alcoholes: la afinidad 20 veces mayor de la dehidrogenasa de alcohol por el etanol, hecho éste de gran utilidad en el tratamiento del intoxicado.

Esto quiere decir que en presencia de niveles suficientes de alcohol etílico, el metanol no es metabolizado y en consecuencia su producto final altamente tóxico, el ácido fórmico, no alcanza concentraciones significativas. Ello explica también el hecho de que 1/3 de la dosis total, se encuentra aún circulando hasta dos días después, lo cual debe ser tenido en cuenta para efectos de un tratamiento óptimo.

SINTOMATOLOGÍA

Los principales efectos tóxicos del metanol se pueden resumir de acuerdo con el órgano afectado, así:

- Piel: acción cáustica.
- Tracto digestivo: náuseas, vómito, sangrado.
- Corazón: miocarditis, vasculitis.
- Sistema nervioso central: depresión, cefaleas, convulsiones, edemas, hemorragias.
- Sistema nervioso periférico: polineuropatías.
- Riñón: nefritis, vasculitis.
- Ojos: midriasis, edema de papila, atrofia óptica, ceguera irreversible.
- Pulmones: edema y hemorragia.
- Sistema vascular periférico: colapso severo.
- Equilibrio acidobásico: acidosis metabólica severa.

Con base en lo anterior se menciona a continuación la historia natural de la intoxicación, haciendo la salvedad de que los mecanismos involucrados y la historia misma de la intoxicación son diferentes en el adulto y en el niño.

Intoxicación en el adulto

La ingestión de bebidas alcohólicas adulteradas es indudablemente la principal causa de envenenamiento en el adulto y por desgracia el cuadro clínico inicial muy frecuentemente se identifica con los signos de una sobredosis de etílico: una “embriaguez o borrachera” con los siguientes síntomas de “guayabo, resaca o ratón” más intensos que lo usual: con cefalea precoz (generalmente de tipo pulsante), náuseas y vómito, dolor abdominal de tipo cólico y ocasionalmente una disminución precoz de la agudeza visual. En relación proporcional a la cantidad

de tóxico ingerido se presenta depresión progresiva del sistema nervioso central, acidosis metabólica que puede ser severa, colapso circulatorio, coma y convulsiones; las pupilas se encuentran midriáticas y no reactivas, precozmente se puede encontrar edema de papila.

La midriasis precoz que los pacientes presentan es un signo de mal pronóstico y significa pérdida irreparable de la función visual.

Intoxicación en el niño

Se ha dicho desde tiempo atrás que la mayoría de los casos de intoxicación por el metanol en niños se suceden como consecuencia de la fricción con alcohol contaminado, generalmente buscando disminuir la fiebre; al infante se le colocan algodones impregnados del tóxico en las axilas, tórax y abdomen, esto es importante conocerlo por parte del médico, porque es frecuente observar la irritación de la piel en dichas zonas, por el contacto prolongado.

El cuadro clínico es generalmente más severo que en el adulto, pues rápidamente se presenta acidosis metabólica intensa y colapso circulatorio (síntoma que por su aparición precoz hace sospechar el diagnóstico cuando se tiene alguna experiencia en el manejo de estos niños), depresión del sistema nervioso central, coma y convulsiones.

En nuestra experiencia, la mortalidad en los casos tratados es de cerca del 50% y cerca de un 30% de los sobrevivientes evolucionaron con ceguera, retardo mental, parálisis cerebral y síndrome convulsivo de difícil control.

Cabe señalar que el pronóstico se ensombrece aún más por el hecho de que los padres frecuentemente niegan la exposición al tóxico y porque muchos de estos niños son llevados tardíamente cuando ya se ha perdido tiempo precioso para el inicio de una terapia adecuada.

TRATAMIENTO

El tratamiento de esta intoxicación busca fundamentalmente cumplir con dos objetivos:

1. Evitar la degradación del metanol a ácido fórmico.
2. Extracción total del tóxico y neutralización de sus efectos metabólicos.

En ésta, como en toda intoxicación, son fundamentales todas aquellas medidas tendientes a conservar la homeostasis del paciente, que son comunes en el manejo de todo paciente críticamente enfermo.

Permeabilidad de vías aéreas.

Control de temperatura, tensión arterial y pulso.

Oxigenoterapia.

Vendaje ocular precoz.

Las medidas específicas para el paciente intoxicado incluyen:

Control de la acidosis

Suministro de bicarbonato de sodio en dosis que correspondan al déficit de bases informado por el laboratorio, idealmente, o en su defecto, por la valoración clínica y que varían entre 2 y 10 mEq/kg.

Control permanente del pH sanguíneo o en su defecto por clínica.

Administración del alcohol etílico

El metanol es un depresor severo del sistema nervioso central pero es su metabolito, el ácido fórmico, el que causa los severos daños antes descritos. El empleo del alcohol etílico, cuya afinidad por la enzima alcohol-dehidrogenasa es 20 veces mayor que la del metanol, impide que este último sea metabolizado y en consecuencia que se aumente la concentración sanguínea de su metabolito tóxico.

El alcohol etílico al 90% se emplea en algunos centros en solución al 10 o al 20% por vía venosa y en dosis de 0,5 ml/kg para niños y de 10 ml por hora para un adulto de 70 kg. Con esta dosis se obtiene una alcoholemia que varía entre 0,1 y 0,2 gm/litro, que lleva a un moderado estado de embriaguez y que debe ser mantenida durante no menos de 72 horas, lo que permite eliminar el metanol sin que se aumenten las concentraciones de ácido fórmico.

Ante la carencia de alcohol etílico puro, se puede suministrar por vía oral una bebida de alto contenido de éste como el whisky o vodka (45-50%) en dosis de 25 a 30 ml cada tres horas para un adulto de 70 kg o de 2 a 5 mg/kg en el niño.

En ancianos y en niños estas dosis de etanol pueden producir importante disminución de la glucemia, por lo que se debe hacer control periódico de los niveles sanguíneos de glucosa y suministro de suero glucosado.

Extracción del tóxico

Consideremos las posibles opciones:

Díálisis peritoneal

Este procedimiento puede ser practicado fácilmente en nuestro medio ya que no requiere equipo sofisticado y no entraña en realidad un alto riesgo para el paciente y que, realizado precozmente, es sin lugar a dudas una medida salvadora que está al alcance de la gran mayoría de nuestros centros hospitalarios, por ello la mencionamos aquí en primer lugar.

Exanguinotransfusión

La mayoría de los autores la mencionan como el procedimiento verdaderamente salvador y debe realizarse como primera opción en aquellos centros que dispongan de la tecnología que se requiere para ello. No está al alcance de

muchos centros hospitalarios y muchas veces no es fácil conseguir el volumen de sangre que se requiere.

Hemodiálisis

Procedimiento mucho más rápido y efectivo, está fuera del alcance de la gran mayoría de nuestros hospitales y sólo en unos pocos puede ser realizada.

Diuresis forzada

Usando diuréticos potentes como la furosemida y en concomitancia con los procedimientos anteriormente mencionados, como la diálisis peritoneal, se consigue eliminar cantidades importantes del metanol, siempre y cuando se obtengan volúmenes urinarios cuatro veces los normales.

Se debe hacer un balance estricto de las pérdidas de líquidos y electrolitos que este procedimiento provoca y mantener presente las entidades clínicas que la contraindican.

Por otra parte, ha sido controvertido el uso de ácido fólico en el tratamiento de esta intoxicación, aunque cabe anotar que en las experiencias en animales se ha demostrado que la oxidación final del formiato parece estar relacionada con un mecanismo enzimático dependiente del folato, ya que los niveles sanguíneos del tóxico disminuyen más rápidamente en aquellos animales que recibieron ácido fólico.

Se debe señalar el hecho de que aun con los medios cada vez más sofisticados con que cuenta la medicina moderna y que han hecho que la evolución y el pronóstico de muchas enfermedades haya cambiado fundamentalmente, la intoxicación continúa causando gran mortalidad y severas e importantes secuelas con incapacidad mental y motora, verdaderamente catastróficas.

PREVENCIÓN

Todo lo enunciado atrás, nos lleva a afirmar que esta intoxicación debe ser enfocada hacia la prevención:

1. Erradicar la costumbre que todavía existe de friccionar con alcohol los niños que padecen fiebre u otro síntoma menor.
2. Suministrar protección adecuada a las personas que tienen que laborar en ambientes contaminados.
3. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas de procedencia dudosa.

Como es probable que estos objetivos no se consigan al menos en un futuro próximo, el médico que atiende los servicios de urgencias en nuestros hospitales, deberá estar preparado para atender esta intoxicación, con un alto grado de eficacia y lograr en esta forma rescatar intacto al paciente que tenga la desgracia de padecerla.

En ocasiones se nos presentan dudas frente al paciente intensamente deprimido en su sistema nervioso central, considerando que el alcohol metílico y el etílico son

depresores de este sistema, en cuanto a la dosis de carga de etiloterapia. Nos acogemos al esquema preconizado por el Manual Clínico de San Francisco EE.UU. (1990).

Dosis de carga: 0.5 -1 ml de alcohol absoluto/kg de peso (o 750 m/kg).

Ampollas de alcohol al 96% de 2 ml, 5 ml, 10 ml.

Diluir la cantidad necesaria en dextrosa al 5% o 10%, a una concentración de 10% o menos para evitar que esa mezcla cause una flebitis por el efecto irritante del alcohol etílico concentrado.

Si no se dispone de alcohol absoluto en ampollas se puede utilizar licor en sus diferentes presentaciones teniendo en cuenta la concentración de la presentación disponible.

Ejemplo:

Paciente de 60 kg.

Requiere 1 ml/kg o sea 60 ml de alcohol absoluto que se mezclarán en mínimo 600 de dextrosa en A.D. para pasar en un goteo rápido en una hora. Se diluirán en una bolsa de 1.000 ml de dextrosa. Si el paciente ya tiene niveles previos de alcohol se iniciará con 0,5 ml/kg.

Si sólo contamos con "aguardiente" al 30% se hará así:

Si 100 ml de aguardiente tiene 30 ml de alcohol absoluto

X ¿60 ml que necesito?

X = 200 ml de aguardiente que se darán por sonda nasogástrica en una hora.

DOSIS DE MANTENIMIENTO

0,16 ml de alcohol absoluto/kg/hora por 72 horas.

O 125 mg de alcohol absoluto/kg/hora (100-150 mg/kg/hora).

En nuestro ejemplo se requiere: $0,16 \text{ ml} \times 60 = 9,6$ ml de alcohol absoluto cada hora. Podemos aproximar a 10 ml cada hora.

Generalmente el mantenimiento se hace con whisky o aguardiente, tal como lo explicamos más adelante.

Volvemos a realizar una regla de tres así:

100 ml de aguardiente tienen 30 ml de alcohol absoluto

X "10 ml"

X = 33,3 ml de aguardiente cada hora por sonda nasogástrica.

Esto equivale a una copa (20-30 ml) cada hora como se describe en varios textos.

La ventaja del anterior esquema es la dosificación por kilo de peso para la etiloterapia, lo cual permite dosificar tanto a niños como adultos de diferentes pesos.

Durante el proceso de hemodiálisis se debe incrementar la rata de infusión a 175-250 mg/kg/hora ya que se incrementa considerablemente la eliminación del etanol.

(Tener en cuenta que 1 ml de alcohol absoluto contiene 790 mg de alcohol).

BIBLIOGRAFÍA

- LEE, N.M.; BECKER, C. Los Alcoholes. Farmacología Básica y Clínica. Bertrand-Katzum, *Médico Moderno*. 241-248, 1984.
- ARENA, J.M. Poisoning. Thomas, C. Publisher, 167-169, 1983.
- ENCICLOPEDIA DE MEDICINA. Higiene y seguridad en el trabajo. Alcohol metílico, uso Industrial. Ed. Sucesores de Rivadeneira. Madrid, OIT. 826-830, 1972.
- BOTERO, P.O. Intoxicación por metanol. Memorias de IV Congreso Colombiano de Toxicología y I Congreso Latinoamericano de Toxicología Industrial. Ed. L. Vieco. Medellín, 1979.
- BOTERO, P.O.; PALACIO, M. Intoxicación por alcohol metílico en niños. Memorias del XI Congreso Colombiano de Pediatría. Medellín, 1979.
- POISONING AND DRUG OVERDOSE, a LANGE Clinical Manual, San Francisco Bay Area. Regional Poison Control Center. Edited by Kent R. Olson, MD. Prentice Hall International, 1990.
- MARRUECOS, L.; NOGUE, S.; NOLLA, J. Toxicología Clínica. Springer Barcelona, 1933, 174.
- GOLDFRANK'S. Toxicologic emergencies. 4ª ed. International Ed. 1990, 481.
- LADRÓN DE GUEVARA, J.; MOYA PULEYO, V. Toxicología Médica, Interamerican McGraw Hill. Madrid, 1995, 423.
- REPETTO, M. Toxicología Avanzada. Ed. Díaz-Santos. Madrid, 1995, 100, 428.
- MATEU SANCHO, J. Toxicología Médica. Ed. Doya, Barcelona, 1994, 113.
- URIBE GRANJA, MANUEL GUILLERMO. Neurotoxicología. Primera Edición. Exlibris Editores. S.A. 2001. M. Neurotoxicología. Ed. Exlibris -página 197- 2001.

Metanol

Intoxicación masiva por ingestión de alcohol adulterado con metanol. Estudio multicéntrico

Agustín Guerrero Salcedo
Nelly Beltrán L. y col.

Nota: La intoxicación masiva ocurrida en la ciudad de Barranquilla, Colombia, 2004 requirió de un equipo multicéntrico compuesto por los doctores : Nelly Beltrán L. Epidemióloga, Agustín Guerrero S. Toxicólogo, Hernando Paternina M. Residente de Medicina Interna, Gustavo Aroca Internista y Nefrólogo, Felipe González Internista, Eduardo Díaz Médico de Urgencias, Viagnney Bravo Patóloga, Alvaro Peinado Patólogo y José Luis Accini Internista.

Damos a conocer esta lista en la cual se aprecia la necesidad del trabajo en equipo en estas emergencias toxicológicas y la variedad de especialistas que intervienen para lograr el menor daño posible en los pacientes intoxicados.

INTRODUCCIÓN

En la literatura mundial aparecen consignados muchos de los accidentes por intoxicación, al ingerir bebidas alcohólicas adulteradas con metanol. En el país, estos sucesos se han presentado con alguna periodicidad, en la ciudad de Barranquilla (Colombia) hemos tenido casos aislados pero también dos intoxicaciones masivas. Una registrada en el mes de septiembre de 1989, en donde se intoxicaron 31 personas, fallecieron 21 y sobrevivieron 10, de los cuales 5 quedaron invidentes, con secuelas neurológicas y la otra ocurrida en el mes de mayo de 2004 .

El presente documento muestra el estudio de la intoxicación por alcohol adulterado con metanol, ocurrida en el marco de las fiestas del “*día de la madre*” en Barranquilla (Colombia) mayo de 2004. Se analiza su forma de presentación, la frecuencia en cuanto al sexo, edad, síntomas, abordaje terapéutico, alteraciones en pruebas de laboratorio, las secuelas y los hallazgos patológicos

que se encontraron en el grupo de pacientes fallecidos.

Deseamos presentar un informe lo más completo posible del comportamiento de esta intoxicación masiva desde diferentes aspectos, transmitir esta experiencia y brindar esta información a la comunidad y a las autoridades, para que se emprendan campañas de prevención y control.

En el estudio participó un grupo de profesionales vinculados a instituciones hospitalarias del orden departamental y distrital, oficiales y privados, “estudio multicéntrico”, con el propósito de conocer lo más completo posible, el informe sobre el comportamiento de la intoxicación masiva desde diferentes aspectos, el manejo integral, la acción de la red de urgencias ante un brote con implicaciones en la salud pública y transmitir esta experiencia, que puede ser útil en otros medios donde se den situaciones ambientales, epidemiológicas y asistenciales similares, brindar esta información a la comunidad y a las autoridades para que emprendan campañas de prevención y de control.

Fue un estudio descriptivo de corte transversal, en donde se realizó acopio de la información de todos los casos que llegaron a las Instituciones Prestadoras de Salud (I. P. S.) a través de un formulario de recolección de datos, enfocados desde el punto de vista de la intoxicación aguda por metanol, informados por la red de urgencias como sospechoso y/o confirmado de la intoxicación, a los cuales se les hizo un seguimiento desde su ingreso, salida de la institución, desenlace y control ambulatorio.

Se analizaron las variables consideradas de importancia para el estudio, tales como: la frecuencia según la distribución en edad y sexo; las manifestaciones clínicas más relevantes; las alteraciones en las pruebas de laboratorio; los niveles de metanol y la relación de estos niveles con la supervivencia; la morbilidad y su relación con el tratamiento convencional y hemodialítico; relación de los

hallazgos de mal pronóstico con la morbimortalidad; los hallazgos del estudio de anatomía patológica en relación con los niveles de metanol en el grupo de fallecidos.

Los pacientes fueron valorados por toxicología, que determinaba, en los casos sospechosos o confirmados, la conducta a seguir.

El análisis de la información se realizó a través de distribuciones de frecuencias, medidas de tendencia central (promedio), con el programa EPI INFO y arrojó los siguientes resultados:

El total de casos reportados fue de 81 (de los cuales se excluyeron dos por los resultados de anatomía patológica y las pruebas toxicológicas que dieron negativas), sobrevivieron 62 (78%) y murieron 17 (22%). El nivel socioeconómico era bajo. El grupo de edad más afectado fue el comprendido entre 21 y 30 años (24%), siguiéndole el de 41 a 50 con el 21%; se presentaron tres casos de niños menores de 14 años, 7 adolescentes y, mayores de 61 años el 9%. El 85% comprendió el sexo masculino.

La sintomatología más relevante fue:

Visión borrosa	66 %
Dolor abdominal y epigastralgia	49 %
Cefalea	42 %
Mareo	37 %

Los pacientes que ingresaron con dificultad respiratoria "disnea" (21%), estado de coma (18%) y convulsiones tuvieron desenlace fatal. Los hallazgos más notables a la fundoscopia fueron: disminución del reflejo fotomotor (65%), eritema de papila (38%), edema de papila (27%) y en un 27% el fondo de ojo fue reportado como normal. A los pacientes a quienes se les encontró edema de papila cursaron con ceguera (27%) y la lesión fue descrita como neuritis óptica. Las secuelas fueron disminución de la agudeza visual (29%) y ceguera (27%).

Los niveles de metanol en sangre fueron realizados en 54 (68%) pacientes; 37 de los sobrevivientes y en todos los 17 fallecidos. Los niveles de metanol en 15 (83%) de los fallecidos fueron mayores de 50 mg/dl y sólo en dos (11%) de ellos se reportaron niveles entre de 10 a 50 mg/dl. Las concentraciones en sobrevivientes fueron: <10 mg/dl 1%; de 10 a 50 mg/dl el 4% y mayor de 50 mg/dl el 35%. Como se puede observar la gran mayoría de los fallecidos y de los sobrevivientes tenían concentraciones mayores de 50 mg/dl, por lo que la intoxicación fue catalogada como grave. En 18 (34%) de los sobrevivientes los niveles fueron reportados como negativos, pese a tener una sintomatología compatible.

El tratamiento realizado además de las medidas generales, fue el convencional con alcohol etílico, bicarbonato de sodio, esteroides sistémicos, vendaje ocular. No se usó el 4-metilpirazol por la dificultad en su consecución y el elevado costo. La hemodiálisis se realizó en 18 (29%) de los pacientes que llenaron los requisitos, tanto clínicos

como de laboratorio (metanol > de 50 mg/dl). Sólo uno falleció ya que entró en un coma irreversible, bronco aspiró y entró en septicemia. Hubo un grupo de 6 (10%) pacientes que a pesar de tener criterios clínicos y de los laboratorios (metanol > de 50 mg/dl) no se hemodializaron, entre ellos uno con niveles de 154mg/dl pero respondieron al tratamiento convencional logrando recuperarse, anotándose que el tratamiento se realizó tempranamente.

En el grupo de fallecidos se presentaron complicaciones como estado de coma, convulsiones, bradicardia e hipotensión. Se encontró una gama de alteraciones en las pruebas de laboratorio que hablan del compromiso multisistémico de este tóxico, resaltando la alteración en los valores del equilibrio ácido-básico (la acidosis metabólica) que se documentó con los gases arteriales y clínicamente por el patrón respiratorio.

Los hallazgos más relevantes de anatomía patológica fueron:

edema cerebral	82%
edema pulmonar	82%
pancreatitis aguda	35%

La intoxicación con metanol aún con los medios sofisticados de que dispone la medicina moderna, sigue causando gran mortalidad y severas e incapacitantes secuelas. Por ello insistimos en medidas de prevención, verdaderamente efectivas, para lograr disminuir su incidencia y en la adecuada preparación del médico, para combatirla con eficacia.

El metanol es extremadamente tóxico, causa gran mortalidad y graves secuelas. Una cantidad tan pequeña como 30 ml (una onza) de este alcohol en estado puro puede resultar fatal para un niño, y de 60 a 250 ml. (2 a 8 onzas) pueden ser fatales para un adulto. El resultado definitivo depende de la cantidad ingerida y de la prontitud con que se inicie el tratamiento.

La mortalidad de la intoxicación "grave" oscila entre el 20% y el 50% de las series (Kruse, 1992; Pérez, 1983; Swart, 1981) y mas del 50% de los supervivientes sufren secuelas neurológicas de las que destacan ceguera, síndrome parkinsoniano y polineuropatía sensitiva axonal (Nolla-Salas, 1995).

La adulteración de las bebidas alcohólicas con metanol es la forma más común de esta intoxicación, es un fenómeno muy frecuente en nuestro medio, de difícil prevención y control, que a veces conlleva a brotes epidémicos.

A través de los años se ha documentado la morbimortalidad ocasionada por la intoxicación por metanol en los diferentes países del mundo.

– En Atlanta 1951 (Bennett, 1953) se describió la intoxicación con 90 galones de whisky con 40% metanol, hubo 41 muertes y 323 altas.

– Septiembre del 2001: 147 pacientes en Estonia (Sara-puu-2002).

- Agosto de 1998: 97 casos en Bombay. (Mittal, 1991).
- San Salvador: Más de un centenar de alcohólicos murió entre 2000 y 2001 por ingerir metanol como si fuera etanol.

Situación en Colombia

Esporádicamente se presentan casos de intoxicación por metanol o alcohol metílico en la población general, principalmente debido al consumo de bebidas alcohólicas adulteradas con este alcohol. (Chalem, 1997).

- En los años sesenta la periodísticamente llamada “boda fatídica” ocurrida en Bogotá, en la que los novios y los invitados libaron bebidas que contenían metanol, muriendo aquellos y unos invitados, otros quedaron ciegos.
- En Barranquilla, en septiembre de 1989 se conoció la intoxicación de 31 personas, vendedoras ambulantes y transportadoras de mercancías en carretillas del mercado de la ciudad, alcohólicos en su mayoría. Fallecieron 21 (67,5%) y de los 10 sobrevivientes, el 50% quedó ciego. (A. Guerrero).

Deseamos describir el brote en términos de identificación del caso sospechoso, síntomas iniciales, hallazgos al examen físico y abordaje terapéutico, en la serie de pacientes intoxicados por metanol, permitirá conocer más, el comportamiento de la enfermedad, su manejo y sentará pautas para un evento futuro.

Mostrar además la acción que tuvo la Red de Urgencias Distrital, ante un brote con implicaciones de salud pública en términos de morbilidad y mortalidad.

Transmitir esta experiencia, ya que puede ser útil en otros medios en donde se den situaciones ambientales, epidemiológicas y asistenciales similares.

Brindar información a la comunidad y las autoridades sobre estos accidentes para que emprendan campañas de prevención y control.

METANOL

El metanol es un líquido incoloro y volátil a temperatura ambiente. Por sí mismo es inofensivo, pero sus metabolitos son tóxicos.

El metanol o alcohol metílico es producido por la destilación de la madera, es utilizado en la producción industrial de muchos compuestos orgánicos sintéticos, y es un constituyente de muchos solventes disponibles comercialmente.

Además de ser obtenido de la destilación de la madera, actualmente es manufacturado a partir del hidrógeno y monóxido de carbono, y también por oxidación de los hidrocarburos.

Características del metanol

Estado físico, aspecto

Líquido incoloro, de olor característico.

Peligros físicos

El vapor se mezcla bien con el aire, formándose fácilmente mezclas explosivas.

Peligros químicos

La sustancia se descompone al calentarla intensamente, produciendo monóxido de carbono y formaldehído.

Reacciona violentamente con oxidantes, originando peligro de incendio y explosión.

Ataca al plomo y al aluminio.

Límites de exposición

TLV (como TWA): 200 ppm; 262 mg/m³ (piel) (ACGIH 1993-1994).

TLV (como STEL): 250 ppm; 328 mg/m³ (piel) (ACGIH 1993-1994).

Vías de exposición

La sustancia se puede absorber por inhalación, a través de la piel y por ingestión.

Riesgo de inhalación

Por evaporación de esta sustancia a 20°C, se puede alcanzar bastante rápidamente una concentración nociva en el aire.

Efectos de exposición de corta duración

La sustancia irrita los ojos, la piel y el tracto respiratorio.

La sustancia puede causar efectos en el sistema nervioso central, dando lugar a pérdida del conocimiento.

La exposición por ingestión puede producir ceguera y sordera.

Los efectos pueden aparecer de forma no inmediata. Se recomienda vigilancia médica.

Efectos de exposición prolongada o repetida

El contacto prolongado o repetido con la piel puede producir dermatitis.

La sustancia puede afectar al sistema nervioso central, dando lugar a dolores de cabeza persistentes y alteraciones de la visión.

Se utiliza como solvente industrial, anticongelante para radiadores y frenos de aire, ingrediente de la gasolina y anticoagulante del aceite diesel, soluciones limpiavidrios, solvente para tintas, resinas y adhesivos, ingrediente de pinturas y removedor de barniz, desnaturizante del etanol a concentraciones del 5% o más.

Como contaminante natural de las bebidas alcohólicas:

- La Cerveza® 6-27 mg/L.
- Los Vinos® 100-130 mg/L.
- Los Destilables® hasta 200 mg/L.

Propiedades físicas

Punto de ebullición: 65°C

Punto de fusión: -94°C

Densidad relativa (agua = 1): 0.79
 Solubilidad en agua: Miscible
 Presión de vapor, kPa a 20°C: 12.3
 Densidad relativa de vapor (aire = 1): 1.1
 Densidad relativa de la mezcla vapor/aire a 20°C (aire = 1): 1.01
 Punto de inflamación: 12°C (c.c.).
 Temperatura de autoignición: 385°C.
 Límites de explosividad, % en volumen en el aire: 6-35.6.
 Coeficiente de reparto octanol/agua como log Pow: -0.82/-0.66.

Propiedades ambientales

Las circunstancias de alto riesgo de envenenamiento ocurren la mayoría por ingestión, exposición industrial al vapor; ingestión suicida o accidental en laboratorios químicos, industrias o en casa. Las epidemias por envenenamiento son generalmente el resultado de la ingesta de bebidas alcohólicas adulteradas.

Las rutas de entrada al organismo son por ingestión, inhalatoria o dérmica, entonces el metanol se absorbe a partir del tracto gastrointestinal y respiratorio, y también por ruta percutánea; después de la absorción es ampliamente distribuido en el agua corporal total en una distribución de volumen de 0.6 a 0.7 L/kg. sin fijarse a las proteínas.

Absorción

- Se absorbe por todas las vías.
- Por vía gastro-intestinal en 30 a 60 min. hay niveles en sangre.

Distribución

- Por ser liposoluble e hidrosoluble perfunde a todos los órganos, especialmente a los ricos en agua como el cerebro, riñones, humor acuoso.

Metabolismo

La mayoría del alcohol es transformado en formaldehído, principalmente en el hígado por la enzima alcohol deshidrogenasa y otras enzimas, el formaldehído luego es transformado en formato a partir de la enzima aldehído deshidrogenasa. Los estudios han demostrado que el porcentaje de oxidación de formato está regulado por las concentraciones hepáticas de tetrahidrofolato, la oxidación del metanol también ocurre en los riñones; el porcentaje del metabolismo es independiente de las concentraciones plasmáticas, es poco, y aproximadamente 1/7 del etanol.

30% de la dosis ingerida es excretada sin cambio a través del aparato respiratorio. El riñón excreta menos del 5% del metanol sin cambios. El formato es detectable en orina de 4 a 10 días después de la exposición.

Intoxicación

La intoxicación por metanol se caracteriza por el desarrollo de tres estadios o fases progresivos.

El primer estadio se presenta con una mínima disminución de la actividad del sistema nervioso central, debilidad, sensación vertiginosa y náuseas.

Segunda fase. Tras un período de latencia que es asintomático, aparece **una segunda fase**, que coincide con el desarrollo de una acidosis metabólica que se caracteriza por vómitos, dolor abdominal, desorientación y alteraciones visuales con fotofobia, visión borrosa, midriasis bilateral no reactiva a la luz y ceguera ocasional.

Tercera fase. En relación directa con el grado de acidosis metabólica alcanzada, se produce lesión neuronal, con necrosis retiniana y de los ganglios basales del encéfalo. En esta fase hay hipotensión, coma profundo y respiración de Kussmaul. El desarrollo de apnea y convulsiones aparece en la etapa final.

En las fases establecidas, la TC o RM muestran la presencia de necrosis en zonas del nervio óptico y en determinadas regiones de la sustancia blanca cerebral, que afecta típicamente los núcleos caudado y putamen. La lesión putaminal parece ser un efecto tóxico selectivo del metanol y puede asociarse a un daño neuronal más extenso del córtex cerebral y otros núcleos grises, siendo muy rara la lesión de la sustancia blanca. Las lesiones tienen correlación con la clínica y son similares a las observadas en la intoxicación por tricloroetano, monóxido de carbono, hipoxia-anoxia, enfermedad de Wilson, enfermedad de Leigh, síndrome de Kearns-Sayre y atrofia óptica de Leber con degeneración estriatal. Una característica de la intoxicación por metanol es la combinación de una acidosis metabólica con hiato aniónico y también osmolar. Aunque ésta, también pueden presentarla los pacientes con cetoacidosis alcohólica, acidosis láctica, hiperproteinemia, hiperlipidemia, administración de glicerol, fructosa, manitol, o intoxicación con salicilatos, para-aldehído y etilenglicol.

Otras alteraciones son el aumento leve y transitorio de las enzimas hepáticas, insuficiencia renal, hiato osmolar, hipomagnesemia e hipokaliemia.

La toxicidad del metanol es debida a sus metabolitos más que al propio etanol. La severidad de la toxicidad se correlaciona con el grado de acidosis metabólica más que con la concentración de metanol, el mecanismo del daño ocular todavía no está muy bien entendido, los hallazgos experimentales sugieren que el daño ocular es ocasionado por la toxicidad del formato, independientemente de la acidosis; pero es posible que esta última cause un daño ocular más rápido.

La acidosis metabólica severa es característica de la intoxicación por metanol; inicialmente es causada por el mismo ácido fórmico; en estadios más avanzados está también es producida por la acidosis láctica, que es po-

siblemente inducida por la inhibición de la citocromo oxidasa por el ácido fórmico y la hipoxia tisular. Las concentraciones del ácido fórmico son proporcionales al aumento en el anión gap; por esta razón los niveles de bicarbonato sérico y los valores de exceso de bases son índices tempranos confiables de la severidad de la intoxicación por metanol.

Una vez realizada la autopsia los hallazgos muestran degeneración parenquimatosa del hígado, riñones y corazón. Los pulmones muestran descamación del epitelio, enfisema o edema, congestión y neumonía. El cerebro puede mostrar edema, hiperemia, petequias e infarto del putamen, que en casos severos puede ser hemorrágico, el ojo muestra cambios degenerativos en la retina y edema del disco óptico, y puede haber atrofia de los nervios ópticos. El epitelio corneal puede mostrar cambios degenerativos. También ha sido observada la necrosis del páncreas.

ESTADO DE GRAVEDAD DE LA INTOXICACIÓN SEGÚN LOS NIVELES EN SANGRE

Estado o Grado	Metanol en sangre mg/100 cc	Expresiones clínicas
Leve	< 10	Náuseas, epigastralgiyas, cefalea, alteración visual de percepción o acomodación, hiperemia de papila
Moderada	10 – 50	Vómitos, embriaguez, diaforesis, visión borrosa, taquipnea, disminución del reflejo fotomotor, edema de papila
Severa	> 50	Agitación, delirios, convulsiones, coma, respiración rápida y superficial, cianosis, hipotensión, edema de papila

Las manifestaciones clínicas dependen de la cantidad de la ingesta, el tiempo que demore el paciente en consultar y la demora en instaurar el tratamiento médico. La dosis tóxica de metanol presenta variaciones individuales; para un adulto es de 60-250 ml de metanol al 40%, aunque se ha reportado sobreviva con 500-600 ml y muerte con solo 15 ml. Los síntomas se inician entre los 40 minutos y 72 horas postingesta dependiendo del tiempo transcurrido en formarse los metabolitos tóxicos. Los efectos clínicos de la intoxicación aguda son:

– Ingestión: como es la vía principal de intoxicación los efectos iniciales consisten en ebriedad, boca seca, después de un periodo de latencia de 6 a 30 horas los efectos de los metabolitos tóxicos del metanol pueden producir vómito, vértigo, dolor abdominal, disnea, diarrea, acidosis (respiración de Kussmaul), hiperemia del disco óptico, visión borrosa, pupilas dilatadas (ausencia de reflejo luminoso) en algunos casos delirio.

– Inhalación: la intoxicación aguda por inhalación es rara.

Con respecto a la intoxicación crónica esta es muy rara, debido a su lenta eliminación debe considerarse como un veneno por acumulación.

Los criterios para el diagnóstico son:

- Antecedentes de ingesta de alcohol.
- Visión borrosa.
- Respiración rápida y superficial (acidosis metabólica con un hiato aniónico y osmolar elevado).
- Gases arteriales, el pH y la concentración sanguínea de bicarbonato delimitan la gravedad del cuadro.
- TC craneal o en el examen *posmortem* de un infarto bilateral del putamen. La confirmación se obtiene mediante la determinación de niveles plasmáticos de metanol.
- Niveles de metanol en sangre. Cifras superiores a 20 mg/100 ml son indicativos de intoxicación severa y requieren tratamiento con etanol, niveles superiores a 50 mg/100 ml son indicación para la hemodiálisis.
- Presencia de formaldehído o ácido fórmico en orina.

Diagnostico diferencial con otras intoxicaciones

- Con etanol y etilenglicol.
- Con salicilatos.
- Aguda con formol.
- Con solventes e inhalantes.
- Con sales de hierro.

El tratamiento consiste en

- Vaciamiento del estómago (si estuviese indicado).
- Corrección de la acidosis.
- Administración de etanol o fomepizole para evitar la formación de metabolitos tóxicos.
- Rápida eliminación del metanol corporal y el formato por hemodiálisis.
- Terapia de soporte intensivo para falla orgánica multisistémica.
- Vendaje ocular precoz.

El lavado gástrico se hace con agua bicarbonatada al 3%, 10 cc/kg por cada vez; el carbón activado se usa a dosis de 1 g/kg al 25%, si el paciente consulta dentro de la primera hora de la intoxicación, tiempo después del cual se ha absorbido todo el tóxico y no es necesaria su aplicación.

El desequilibrio ácido básico se corregirá con bicarbonato de sodio a 1-2 meq/KG y se continuará su uso según el déficit de bases.

Se iniciará dexametasona 8 mg IV cada 8 horas para disminuir la inflamación del nervio óptico. Las convulsiones se controlarán con diazepam o fenitoína.

Las indicaciones para iniciar tratamiento con etanol como antidoto específico son:

- Niveles de metanol mayores de 20 mg/dl.
- Ingestión de metanol de 0.4 ml/Kg.

- Acidosis metabólica.
- Pacientes que requieren hemodiálisis.

La dosis de carga vía oral es de 3 cc/Kg para pasar en una hora y la dosis de mantenimiento es de 1 cc/Kg/hora por 72 horas. Para el tratamiento de la intoxicación por metanol se puede dar cualquier bebida que contenga etanol desde la cerveza al 4% hasta el vodka al 50%. Las presentaciones son las siguientes:

- Aguardiente (100 ml tienen 30-35 ml de etanol puro).
- Whisky 40-45% de etanol en volumen.
- Vodka 40-45% de etanol en volumen.

Para la administración parenteral de etanol se utiliza la infusión endovenosa de etanol al 100%, en dosis de ataque de 1 ml/kg y luego de mantenimiento a 0,16 ml/kg/hora. El alcohol absoluto se puede diluir en dextrosa al 5% en agua destilada, hasta llegar a concentraciones de 10% para pasar a dosis equivalentes, para mantener concentraciones sanguíneas de etanol de 100-200 mg/dl, las cuales causan ebriedad. Este tratamiento debe continuarse por 72 horas.¹⁹

Los criterios de hemodiálisis son

- Metanol en sangre mayor de 50 mg/dl.
- Acidosis metabólica severa.
- Brecha osmolar mayor de 10 mosm/L.
- Presencia de alteraciones visuales que han ido progresando.
- Falla renal.

Diálisis peritoneal (DP) y hemodiálisis

La DP es de limitada efectividad en la remoción de drogas. Para la mayoría de los tóxicos no constituye una ventaja adicional respecto de la diuresis forzada con manipulación ácido-básica.

La HD es útil en ciertas intoxicaciones: litio, salicílicos, etanol, metanol; sin embargo es inferior a la hemoperfusión. La hemoperfusión que utiliza filtros capaces de adsorber moléculas liposolubles, es útil en intoxicaciones por barbitúricos y teofilina aunque en esto también es efectivo el carbón activado en dosis continuas cada 4 o cada 6 horas durante 24 o 48 hrs.

Además para el tratamiento de la intoxicación por metanol se ha utilizado el fomepizol (4 metilpirazol) conocido comercialmente como antizol, es un inhibidor potente y competitivo de la enzima alcohol deshidrogenasa; tiene como característica que induce su propio metabolismo por lo que las dosis deben ser aumentadas después del segundo o tercer día del tratamiento. Entre las reacciones adversas se encuentran: rash, aumento de la AST y CPK y toxicidad ocular por inhibir la formación de vitamina A activa; la dosis es de 15 mg/kg IV en bolo; seguido por 10 mg/kg IV cada 12 horas por 4 dosis, para luego aumentar a 15 mg/Kg IV cada 12 horas.

Recientemente se realizó un estudio multicéntrico para evaluar el fomepizol en el tratamiento de los pacientes con intoxicación por metanol. El medicamento les fue administrado a 11 pacientes con intoxicación por alcohol metílico. Como resultado el estudio mostró que disminuyeron los niveles de ácido fórmico, desaparecieron las anomalías metabólicas y se concluyó que es un medicamento tan seguro y efectivo como el etanol en estos casos.

A continuación se muestra el resumen de 415 casos observados o seguidos a través de la unidad de servicios de envenenamiento del 13 de marzo al 30 de abril de 1986 en Europa.²¹

381 casos	Formato en orina < de 100 mg/dl. Síntomas: ninguno o leves. No tratamiento al alta
34 casos	Formato en orina > de 100 mg/dl (hasta 12000 mg/dl). Admitidos al hospital 11
5 casos	Signos clínicos: ninguno. Buena recuperación, sin secuelas
16 casos	Compromiso visual, escotomas, hasta ceguera total. 14 con buena recuperación, 2 con daño visual permanente
13 casos	Comatosos, 4 con buena recuperación, 9 muertos

Definición de caso sospechoso de intoxicación por metanol

Se considera caso sospechoso aquel paciente que manifiesta sensación de "guayabo exagerado", acompañado por dolor abdominal, visión borrosa, dificultad respiratoria, náusea, vómito, dolor muscular, pérdida de la conciencia habiendo tenido un antecedente de ingesta de alcohol.

Definición de caso confirmado

Caso sospechoso más la confirmación por laboratorio de niveles de metanol o de sus metabolitos (formaldehído o formiato).

Análisis y procesamiento de los datos

Se realizó el análisis de la información a través de distribuciones de frecuencia, medidas de tendencia central (promedio) con el programa de EPI INFO V.6.

Resultados

El brote de la intoxicación por alcohol adulterado con metanol, ocurrió en el marco del mes del festejo del día de las madres. Empezó a presentarse un caso indi-

ce el 4 de mayo, cuando llegó un paciente joven a la ESE del HUB, con cuadro de cefalea, rigidez de nuca, desarrollo de paro cardiorrespiratorio, antecedente de ingesta de alcohol, y al que se le realizó diagnóstico de intoxicación por metanol vs. hemorragia subaracnoidea. La autopsia reveló intoxicación por metanol; esto hizo sospechar que podría venir un brote de intoxicación con metanol por el mes que estábamos, hecho que así ocurrió.

Fueron un total de 81 personas notificadas al sistema de la Red de urgencias del Distrito de Barranquilla, 19 muertos y 62 vivos. De los fallecidos, se descartaron 2 a través de las autopsias y pruebas de laboratorio que fueron negativas para el tóxico; uno que falleció por Tuberculosis diseminada (pulmonar y pericarditis) más una Bronconeumonía fibrinopurulenta y tuberculosa) y el otro paciente por una neuroinfección.

De los 62 pacientes vivos a 19 se les confirmó por laboratorio, la presencia de metanol o de sus metabolitos, el ácido fórmico (formiato en orina) o el formaldehído.

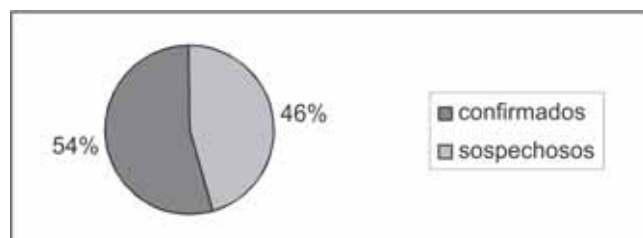
Es decir que de los 79 pacientes (sacando los 2 fallecido por causa diferente a la intoxicación por metanol) 36/79 (45,56%) fueron casos confirmados para intoxicación por alcohol adulterado por metanol.

El grupo poblacional afectado en esta intoxicación fue de personas que vivían, en un estrato socio económico bajo, en las cercanías del mercado de Barranquilla, lugar más frecuente de ingesta del licor adulterado.

Las ocupaciones de estas personas si bien en un gran porcentaje no aparecen registradas en la historia clínica, correspondían a indigentes, vendedores ambulantes y celadores de bodegas del mercado público; en las mujeres la ocupación fue ama de casa, excepto una que era indigente.

Aunque la mayoría de estos pacientes tenían factores que pudieron haber influido en estos lamentables resultados (alcohólicos, con bajo nivel socioeconómico y nutricional), no se puede dejar de mencionar al “metanol” como un toxico que causa gran mortalidad y secuelas verdaderamente catastróficas.

Gráfico 66.1. Distribución de los casos de Intoxicación con Metanol reportados a la red de urgencias. Barranquilla mayo 2004



Fuente: Medicina Legal, Laboratorio Distrital de Barranquilla

El hecho de que todas las muestras no pudieron ser confirmadas posiblemente se debió a problemas administrativos, ya que inicialmente no se sabía por parte de las IPS como realizar el trámite de las muestras. Sin embargo ante la sospecha del brote de intoxicación metílica y de que el caso índice fue autopsiado y demostrada la causa de muerte por metanol, los pacientes que fueron presentándose con síntomas sugestivos de intoxicación fueron tratados.

Tabla 66.1. Casuística de la intoxicación con metanol. Barranquilla, Mayo 2004

Total de casos reportados	81	
Excluido	2	2,5%
Muertos	17	21%
Sobrevivientes	62	76,5%

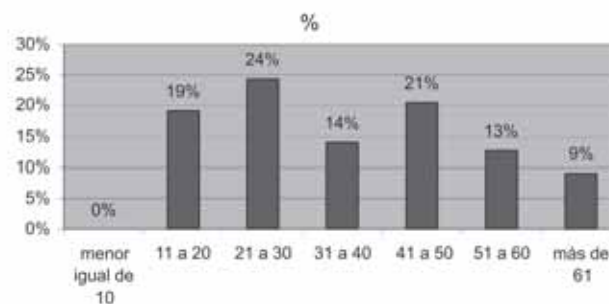
Fuente: Historias clínicas de las IPS y de medicina Legal

Análisis

Se observa en esta tabla que hubo un total de 17 (21%) fallecidos, de los cuales el 82% falleció dentro de las 3 primeras horas de llegada a la institución, cursando con disnea, convulsión y posterior paro cardio respiratorio. Un buen aspecto a tener en cuenta, es el alto porcentaje de sobrevivientes, el 76%.

Estos datos difieren a la intoxicación ocurrida anteriormente en la ciudad de Barranquilla (1989) que fueron 67.5% los muertos (21/31) y 14 (45%) llegaron muertos al hospital. (A. Guerrero).

Gráfico 66.2. Distribución Etaria de los intoxicados por metanol. Barranquilla, mayo 2004



Fuentes: HC. de las IPS

Análisis

Se observa la distribución por edad en la serie de pacientes, presentándose la mayor distribución de frecuencia en el grupo de 21-30 años de edad (24%), siguiendo el de 41-50 años de edad (21%). Es lamentable el hecho de

tener adolescentes en nuestro grupo de estudio y menores de edad, lo que no sugiere un problema adicional que está viviendo la juventud. En la intoxicación pasada que ocurrió en Barranquilla en 1989, la edad promedio fue de 52 años. (A Guerrero).

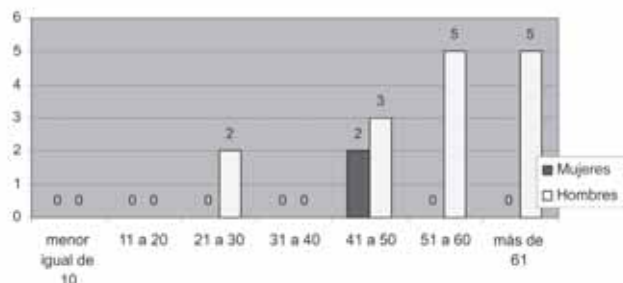
Grafico 66.3 Distribución por sexo en los intoxicados por metanol. Barranquilla, Mayo 2004



Análisis

Se observó mayor número de muertes en el sexo masculino y en el grupo etéreo de mayores de 51 años de edad. Las 2 mujeres que fallecieron fueron en el grupo de 41 a 50 años. Esto sugiere que el grupo etéreo más vulnerable para la muerte es el de los mayores de 51 años de edad.

Grafico No. 4. Distribución de la mortalidad por sexo en los intoxicados por metanol. Barranquilla, Mayo 2004



Análisis

El sexo que más distribución de frecuencia presentó fue el masculino (85%), a diferencia del episodio ocurrido en Barranquilla en 1989 que fueron 100% hombres, nos sugiere que la mujer se ha liberado más y está más a compartir con los hombre.

Tabla 66.2. Distribución de frecuencia de los síntomas al ingreso en los intoxicados con Metanol. Barranquilla, Mayo 2004

Síntomas	No	%
V. borrosa	52	66%
Dolor abdominal	39	49%
Cefalea	33	42%

Vómito	31	39%
Mareo	29	37%
Epigastralgia	16	20%
Ingresaron ciegos	15	19%
Disnea	14	18%
Diáforesis	14	18%
Coma	14	18%
Diarrea	10	13%
Excitación	8	10%
Confusión	7	9%
Mialgia	5	6%
Dolor lumbar	3	4%
Bradipnea	2	3%
Diplopía	2	3%
Convulsión	2	3%

Fuente: Historias clínicas de las IPS y de Medicina Legal

Análisis

Si analizamos la tabla 66.2 encontramos consignadas las manifestaciones clínicas, las cuales se pueden correlacionar con las descripciones clásicas de este tema.

La distribución de frecuencia que más se presentó en orden fue: visión borrosa (66%), dolor abdominal (49%), cefalea (42%), referida, como de gran intensidad, síntomas que en estos casos fueron atribuidos por los pacientes a un “guayabo” más fuerte de lo normal. Los pacientes aducían al momento de la consulta en el servicio de urgencias, que era como un “guayabo exagerado” acompañado de cefalea intensa, dolor abdominal y vómitos. El dolor abdominal apareció en el 49% de los casos y casi siempre fue a nivel del epigástrico, estas manifestaciones sumadas a la excitación 8%, la confusión 7%, y acompañados de depresión del sistema nervioso central, y convulsiones, etc. pueden llevar a diagnósticos erróneos.

Es por eso que en ausencia de una historia de ingestión de alcohol, el diagnóstico inicial puede hacerse difícil debido a la multitud de diagnósticos atribuidos al intoxicado (pancreatitis, hemorragia subaracnoideas, colitis, cetoacidosis diabética, nefrolitiasis), por este tóxico en el momento de la presentación inicial.

Otro de los síntomas fue el compromiso de la visión refréida aquí como borrosa, nublada o empañada (66 %), que en el 29% progresó con disminución de la agudeza visual y en el 27% de los casos progreso con ceguera completa. Se dice que el compromiso de agudeza visual es uno de los indicios más útiles para el diagnóstico.

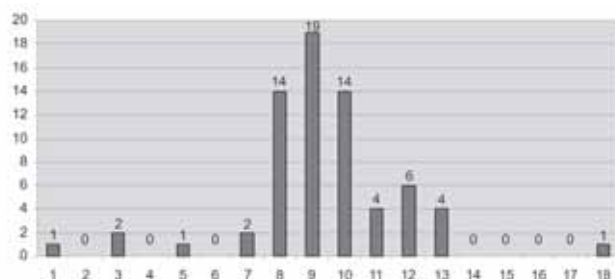
En la intoxicación descrita en 1989, la cefalea, diáforesis y visión borrosa se presentaron en el 100% de los casos (A. Guerrero).

Los pacientes que ingresaron con disnea (21%), convulsiones y coma tuvieron desenlace fatal.

Estos hallazgos podrían estar relacionados con lo encontrado en las autopsias: edema cerebral, edema pulmonar y pancreatitis.

Llama la atención la presencia de diarrea en este grupo de pacientes que si bien es cierto no se relaciona con los síntomas de intoxicación, se encontró presente en un 13%.

Gráfico 66.5. Distribución de los Intoxicados por Metanol por fecha de llegada al servicio de urgencias. Barranquilla, Mayo 2004

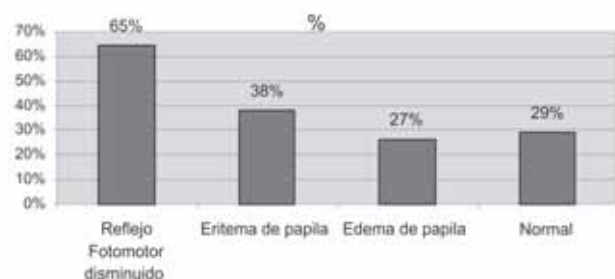


Análisis

La tendencia de la grafica es hacia una campana de Gauss cuyo centro se observa en los días correspondientes al festejo del día de la madre oscilando los mayores casos entre los días 8 al 10 de mayo. Sin embargo un 14% se presentó al tercer día y otro 14% se presentó después de las setenta y dos horas. Aunque no fue fácil correlacionar fecha de ingestión e inicio de los síntomas, si tomamos como referencia el 8 de mayo, día del inicio del consumo (ver cuadro 66.5) podemos deducir que lo anterior confirma lo lento del metabolismo del metanol, del que se afirma que es siete veces más lento que el alcohol etílico. Dada esta lentitud en la tasa de producción del formaldehído y el ácido fórmico, existe un período de latencia de aproximadamente de 12 a 24 horas entre la ingestión del tóxico y la aparición de las manifestaciones clínicas, aunque ocasionalmente este retraso puede prolongarse setenta y dos horas, e incluso más tiempo (A. Guerrero). Este período de latencia prolongado, con retraso en el comienzo de los síntomas es engañoso y puede conducir a demoras en la consulta y el inicio del tratamiento.

Se observa cómo el caso índice aparece el día 1 de mayo del 2004 y a pesar de que supuestamente estaba controlada la intoxicación, se presentó un caso el 18 de mayo.

Gráfico 66.6. Hallazgos a la fundoscopia en intoxicados por alcohol metílico. Barranquilla mayo 2004



Fuente: Historias clínicas

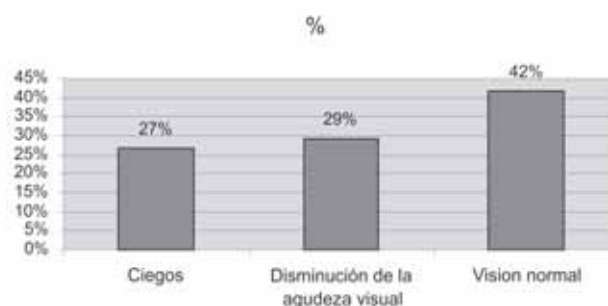
Análisis

Los pacientes en su gran mayoría presentaron disminución del reflejo fotomotor (65%) con aparición de eritema de pa-

pila (38%) y edema de papila 27%. Los pacientes a quienes en el fondo de ojo se les encontró edema papilar cursaron con ceguera. La lesión fue descrita como neuritis óptica.

Del 65% que presentó disminución del reflejo foto motor, el 38% recuperó la respuesta pupilar a la luz, mejorando la agudeza visual. Sin embargo el 27% evolucionó hasta llegar a la ceguera, y se asociaron a una respuesta pupilar a la luz anormal. Lo anterior podría confirmar la importancia pronostica que para el compromiso de la visión tiene el reflejo foto motor

Gráfico 66.7. Secuelas o alteraciones oftalmológicas en los intoxicados con metanol. Barranquilla, Mayo 2004

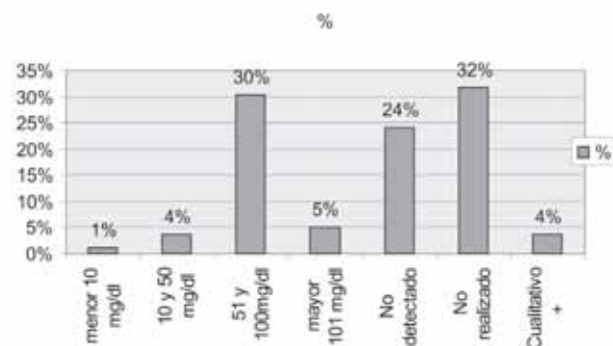


Análisis

Todos los pacientes que fallecieron cuando ingresaron a las instituciones estaban ciegos. Muchos alcanzaron a decir antes de morir, "estoy ciego", encontrándose mi-driasis pupilar.

Las secuelas que quedaron en el grupo de sobrevivientes fue la ceguera (27%), disminución de la agudeza visual (29%) y visión normal (42%).

Gráfico 66.8. Niveles de metanol en la intoxicación masiva. Barranquilla, mayo 2004



Fuente: Medicina Legal, Secretaria de Salud

Análisis

Observamos que la intoxicación por metanol ocurrida en la ciudad de Barranquilla, se puede catalogar como grave ya que el 30% tuvo una concentración de metanol en sangre entre 51 y 100 mg/dl.

El abordaje inmediato de la red de urgencias y el tratamiento oportuno que se realizó a todo paciente sospechoso de intoxicación metílica, fueron un determinante para disminuir la letalidad del tóxico.

La presencia de los metabolitos (formaldehído y el formiato) no son de gran ayuda diagnóstica por el tiempo corto de su vida media y el hecho de que no estén presentes, no quiere decir que no se estuvo expuesto al tóxico.

Varios niveles de metanol, no fueron detectados posiblemente porque las muestras fueron tomadas durante el período dialítico (Tabla 66.3).

Tabla 66.3. Relación de la metanolemia, hemodiálisis y sobre vivencia en los intoxicados por metanol. Barranquilla, Mayo 2004

	VIVOS			
	Dializados		No dializados	
	No.	%	No	%
Niveles de Metanol				
menor 10 mg/dl	0	0%	1	2%
10 y 50 mg/dl	1	6%	0	0%
51 y 100mg/dl	7	41%	5	11%
mayor 101 mg/dl	1	6%	1	2%
No detectado	4	24%	14	31%
No realizado	2	12%	23	51%
cualitativo +	2	12%	1	2%
Total	17	100%	45	100%

Fuente: medicina Legal, Laboratorio Distrital de Salud Pública

Análisis

En esta tabla de sobrevivientes, se puede observar que en el mayor porcentaje de intoxicados dializados, los niveles de metanol estaban entre 50 y 100 mg/dl (41%), sin embargo el 23% de los no dializados, tuvieron la misma concentración. Puede sugerir que el tratamiento médico convencional, aplicando el etanol como antídoto puede ser efectiva si se realiza de manera precoz.

Llama la atención el caso del paciente que estuvo con niveles de metanol de 154 mg/dl, que no fue dializado y sobrevivió, indicando que la terapia precoz con el antídoto puede ser igual de eficaz.

La tabla también muestra que de los 79 pacientes de la serie, 45 (56.96%) no se dializaron, a pesar de que algunos tenían criterios por la clínica y los niveles. Esta situación fue ajena al concepto médico, esto pudo deberse a problemas administrativos de la red.

En la tabla 66.3, llama la atención que el mayor porcentaje de fallecidos presentaban concentraciones altas del tóxico, mayor de 89 mg/dl (75%), la causa de muerte de estas personas pudo estar precipitada por lo tardío de la consulta al servicio médico, ya que su promedio de vida en el servicio de urgencia fue de 3 horas.

No se presentaron muertes con niveles menores de 10mg/ dl.

Tabla 66.4. Relación de niveles de metanolemia, hemodiálisis y Mortalidad en intoxicados con metanol. Barranquilla, Mayo 2004

	FALLECIDOS			
	Dializados		No dializados	
	No.	%	No	%
Niveles de Metanol				
menor 10 mg/dl	0		0	0%
10 y 50 mg/dl	0		2	13%
51 y 100mg/dl	0		12	75%
mayor 101 mg/dl	0		2	13%
No detectado	1	100%	0	0%
Total	1	100%	16	100%

Fuente: Medicina Legal, Laboratorio Distrital

Análisis y comentarios de las tablas 66.3 y 66.4

Fueron un total de 18 pacientes que se dializaron, 17 de los cuales sobrevivieron, el que falleció estuvo relacionado con la gravedad con que llegó al servicio de urgencia. Realizó paro cardiorrespiratorio y ameritó ventilación mecánica, cosa que los pacientes que sobrevivieron no necesitaron ni fueron llevados a terapia intensiva.

El hecho de que el 56.96% de los pacientes de la serie no se dializaran y logaran sobrevivir a pesar de que tenían criterios para ello, como fueron: compromiso de la visión, la respiración acidótica y los niveles de metanol entre 50 y 100 mg/dl (11%), no quiere decir que la terapia médica convencional con la administración de etanol sea más efectiva que la hemodiálisis, ya que ésta (la hemodiálisis) es más rápida en la erradicación del tóxico; lo que pudo suceder fue que este grupo acudió en forma precoz a los servicios de urgencias al haberse dado la alarma por los medios de comunicación, sobre las manifestaciones clínicas de la intoxicación e instaurarse la terapia con etanol (antídoto) por parte de los médicos.

El tratamiento médico que se le dio a estos pacientes fue el convencional y consistió en:

- Soluciones electrolíticas alternadas con suero glucosado
- Etanol a una concentración de 40 mg/100 ml a 45 mg/100 ml, 30 cc a 60 cc c/2-3 h x 3 días. En el grupo de pacientes en quienes no hubo contraindicación para la administración oral del etanol, teniendo en cuenta que la absorción es rápida y adecuada. En quienes tenían contraindicaciones para la vía oral, se le aplicó por vía IV, solución al 10% (50 cc de etanol puro 100% + 450 cc Dext al 5% en AD).
- Esteroides (Dexametasona) a las dosis convencionales.
 - Antiácidos, Tiamina, diurético.
 - Bicarbonato.

- Ácido fólico.
- Vendaje Ocular.

Vendaje ocular

Para disminuir el estímulo lumínico sobre la retina, ya que la oxidación extra hepático del metanol se puede dar en conos y bastones de la retina por medio de la ADH retinal, y esta es producida a partir del retinal (un carotenoide) por acción lumínico sobre la retina(ver Tabla 66.5).

Tabla 66.5. Relación entre los hallazgos de mal pronóstico y la mortalidad en intoxicados por metanol. Barranquilla, Mayo 2004

	Vivos No	Muertos No.
Bradicardia	0	5
Bicarbonato menor de 18	8	1
Metanol mayor de 50 mg/dl	14	14
VCM elevada	11	1
Hipotensión	0	6
Convulsión	0	2
Coma	0	15

Análisis

Las pruebas del laboratorio presentaron una gama de alteraciones que hablan del compromiso multisistémico de este tóxico.

Los hallazgos que muestra la tabla 66.5 los reporta la literatura como de mal pronóstico, en los pacientes sometidos a exposición con metanol. Se observa igual número de personas con concentraciones mayores de 50 mg/dl de metanol, sin embargo para el grupo de fallecidos se presentaron más complicaciones como las convulsiones, el desarrollo del coma y la bradicardia.

La VCM elevada es un efecto no solo del metanol sino también del etanol y está contemplada en el marco de la deshidratación del paciente.

Resalta la alteración en los valores del equilibrio ácido-básico. La acidosis metabólica presentada en estos pacientes se documentó con gases arteriales y clínicamente por el patrón respiratorio, asociadas al antecedente de ingesta de alcohol y por la presencia de otros síntomas sugestivos de intoxicación.

Se afirma que la acidosis metabólica es otra manifestación cardinal como criterio diagnóstico, casi siempre es severa y al parecer su intensidad guarda relación con la gravedad de las alteraciones visuales y la mortalidad. (A. Guerrero).

La acidosis metabólica se explica en parte por la producción excesiva de dinucleótido de niacina adenina (forma reducida) con la liberación de hidrogeniones y formación de lactatos, además el formiato inhibe la enzima ferroquinasa impidiendo la oxigenación celular(ver Tabla 66.6).

Tabla No.66.6. Hallazgos anatomopatológicos en el grupo de fallecidos por intoxicación con metanol. Barranquilla, Mayo 2004

Hallazgos Anatomopatologicos	No	%
Edema cerebral	14	82%
Atrofia cortical	1	6%
Herniación cerebral	2	12%
Edema pulmonar	14	82%
Pulmón de choque	1	6%
Gastritis aguda	4	24%
Gastritis crónica	1	6%
Pancreatitis aguda	6	35%
Pancreatitis crónica	1	6%
Hígado graso (hepatitis alcohólica)	7	41%
Total	17	

Fuente : Medicina Legal

Análisis

Llama la atención en esta tabla que la mayor distribución de frecuencia en el hallazgo anatomopatológico fue el edema cerebral (82%) y edema pulmonar (82%) datos que están descritos en la literatura como efectos del tóxico. La presencia de hígado graso compatible con hepatitis alcohólica sugiere el antecedente de alcoholismo de este grupo de pacientes (41%), también se encontró pancreatitis aguda y en 2 casos fue necrohemorrágica. (35%).

En la serie de casos no se demostró afección del putamen, hallazgo descrito como sitio que afecta la intoxicación produciendo hemorragias.

Se tomaron muestras de humor vítreo para el análisis toxicológico del metanol.

CONCLUSIONES

Considerando la gravedad de la intoxicación y su magnitud, y concientes de que una emergencia como la que relatamos exige adecuados recursos en salud, el equipo formado por profesionales fieles a su ética y a su responsabilidad, trató sin escatimar ningún recurso, de salvar el mayor número de pacientes intoxicados y de evitar en lo posible las graves secuelas de esta intoxicación.

No se pudo determinar en su mayoría el tiempo exacto entre la ingesta del alcohol y el desarrollo de los síntomas que sugerían intoxicación, porque el gran porcentaje de los pacientes llevaban 2 y 3 días tomando alcohol, cuando desarrollaron los síntomas. Muchas veces se sintieron mal y continuaron ingiriendo alcohol que sirvió a su vez, de antídoto.

En el presente estudio se presentaron 81 intoxicados por bebidas alcohólicas adulteradas con metanol, muriendo 17, sobreviviendo 62 de los cuales el 27% quedaron ciegos, 29% con disminución de la agudeza visual, además, con secuelas neurológicas, incapacitados física y mentalmente

lo que confirma la gravedad de la intoxicación por esta sustancia, sólo el 42% quedó con la visión normal.

La mayoría de estos pacientes tenían factores que pudieron haber influido en la morbi-mortalidad como bajo nivel nutricional y alcoholismo.

El 80% de los varones que consumieron alcohol, eran alcohólicos, dato que se confirma en la realización de las autopsias con la presencia de hepatitis alcohólica e hígado graso.

El ingreso al organismo fue por ingestión de las bebidas alcohólicas adulteradas. 14 consultaron en las primeras 24 horas postingestión, 19 a las 72 horas y 14 después de las 72 horas.

Las manifestaciones clínicas fueron inespecíficas, entre las cuales relacionamos la visión borrosa (66%), dolor abdominal (49%) y la cefalea (42%), referida por los pacientes como de un "FUERTE GUAYABO" o "RESACA".

Destacamos el compromiso de la visión, referido por los sobrevivientes como: Visión borrosa, nublada, empañada (66%), ceguera en el 27%.

En el fondo de ojo se observó: disminución del reflejo fotomotor en el 65%, hiperemia de la papila en 36% de los casos, edema de papila en el 27% y palidez de papila como indicación de atrofia del nervio óptico, en los pacientes que quedaron ciegos.

Las alteraciones en las pruebas de laboratorio fueron: metabólicas, hematológicas renales y hepáticas, lo cual habla del compromiso multisistémico de este tóxico predominando la alteración ácido-básicas.

Los hallazgos más relevantes de anatomía patológica fueron edema, vasculitis, hemorragia a nivel del cerebro; congestión e infiltración adiposa del hígado; necrosis y hemorragia a nivel pancreático.

En el tratamiento además de las medidas generales, destacamos: vendaje ocular precoz, bicarbonato de sodio, alcohol etílico y la hemodiálisis.

En algunos se utilizaron los esteroides, vitaminas A y del complejo B. No se utilizó el 4 – metilpirazol por dificultad en su consecución y el alto costo.

La hiperglucemia de estos pacientes podría explicarse por el daño pancreático causado por el tóxico. En los pacientes que cursaron con hipoglucemia esta puede estar explicada por los efectos metabólicos, al consumirse la alcohol deshidrogenasa, la gluconeogenesis se disminuye y no se produce glucosa pudiendo cursar con hipoglucemia.

La hipernatremia ocurrida en el único paciente que falleció con hemodiálisis fue secundaria a una diabetes insípida que desarrolló. Esto pudo ocurrir en un manejo

con grandes cantidades de solución salina que se le dio en un I nivel de atención. Esto sugiere que al brindar una cuidadosa reposición de líquidos al paciente, cursa hacia la mejoría como lo mostrará un grupo grande de pacientes.

La hemodiálisis es un tratamiento importante a tener en cuenta en un paciente con fuerte sospecha de intoxicación grave por metanol, aunque los niveles no se tengan disponibles en el momento, dada la alta mortalidad que puede causar. La hemodiálisis tiene la ventaja que remueve rápidamente el tóxico.

RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta que la ingestión de bebidas alcohólicas adulteradas es la forma más común de intoxicación por metanol y siendo éste un fenómeno frecuente en nuestro medio, las autoridades deben ejercer un riguroso control sobre la venta de licores y la ciudadanía no debe consumir bebidas alcohólicas de dudosa procedencia.

Las autoridades en salud y las universidades deben promover campañas de educación y de prevención suministrando la información adecuada sobre la toxicidad de este compuesto y de los graves riesgos que tiene para la salud.

Recomendamos tener en cuenta dentro de la gama de manifestaciones, la cefalea, la diaforesis, el compromiso de la visión, las alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal y epigastrias) y la alteración ácido-básicas, como pilares clínicos y a la cromatografía como método auxiliar de diagnóstico.

Recomendamos el uso de bebidas alcohólicas que contengan 40-45% de concentración de alcohol etílico, por 72 horas como antídoto en los medios que como el nuestro no cuentan con presentaciones para uso parenteral, siempre y cuando no haya contraindicaciones para la vía oral.

Recomendamos la intervención oportuna con hemodiálisis cuando estemos seguros clínicamente que la intoxicación es grave, aún cuando no tengamos los niveles de metanolemia, como una forma de evitar al máximo sus devastadores efectos.

La intoxicación con metanol, aún con los medios sofisticados de que dispone la medicina moderna, sigue causando gran mortalidad y severas e incapacitantes secuelas. Por ello, recomendamos las medidas de prevención verdaderamente efectivas, como la mejor forma de disminuir su incidencia y la adecuada preparación del médico, para combatirla con eficacia.

ESQUEMA PARA FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA EPIDEMIOLOGICA INTOXICACION POR METANOL

No. Formulario: _____

Institución: _____

I. IDENTIFICACIÓN

1. Nombre (iniciales): _____

2. Historia clínica: _____

3. Edad (años): _____

4. Ocupación: _____

4. Dirección: _____

II. DATOS DE LA INTOXICACIÓN

1. Fecha de consumo (día, mes, año): _____

Hora de consumo: _____

2. Fecha inicio síntomas (día, mes, año): _____

Horas después del consumo: _____

3. Dónde lo consumió (barrio, dirección): _____

4. Cantidad ingerida: _____

5. Cómo solicitó el licor (nombre): _____

6. Fecha de consulta médica (día, mes, año): _____

7. Antecedente de embolismo SI NO. Cuanto y periodicidad: _____

III. SÍNTOMAS (marque con una X)

1. GENERALES:

- a. Cefalea
- b. Mareo
- c. Diaforesis
- d. Vértigo
- e. Nistagmus
- f. Otros: _____

1. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

- a. Visión borrosa
- b. Excitación
- c. Inquietud
- d. Confusión
- e. Coma
- f. Otro: _____

3. GASTROINTESTINAL

- a. Vómito
- b. Epigastralgia
- c. Dolor abdominal
- d. Abdomen rígido
- e. otro: _____

4. Otros sistemas afectados:

IV. EXAMEN FISICO INGRESO

- TA (mmHg): _____, FC: _____, P: _____, FR: _____, T^aC: _____
- Estado de conciencia: _____
- SNC(meningismo, etc): _____
- Reflejo pupilar y hallazgos en la fundoscopia: _____
- Agudeza visual: _____
- Cardiovascular: _____ Pulmonar: _____
- Abdomen: _____
- Genitourinario: _____

Protección ocular, cuando se hizo y cuanto duró: _____

V. LABORATORIO INICIAL

- Hemograma (Hb): _____, Hto: _____, VCM: _____
- Glicemia: _____, Creatinina: _____, Urea: _____,
- Parcial de orina: _____
- Etanol: _____, Metanol: _____
- Gases arteriales; pH: _____, PCO₂: _____, PO₂: _____, HCO₃: _____,
- Ionograma; Na⁺: _____, K⁺: _____, Mg⁺⁺: _____, P⁺: _____
- Acido fórmico (formiato) en orina: _____

- Anion gap (antes de iniciar el etanol): _____
- Amilasa _____
- Osmolaridad calculada: _____ Osmolaridad medida: _____
- Otro: _____

Gases arteriales y electrolitos control

	pH	pCO ₂	pO ₂	HCO ₃	Na	K	P	Mg
Inicial								
Durante								
Post dialisis								

VI. TRATAMIENTO (cantidad y tiempo de duración)

Hemodíalisis: _____ Inicio de hemodíalisis (fecha): _____

- Etanol: _____
- Esteroides: _____ -
- Bicarbonato: _____
- Soporte ventilatorio: _____
- Medidas anti edema cerebral: _____
- Otro: _____

VII. SECUELAS

- Ceguera: _____
- Falla renal: _____
- SNC (coma, parálisis cerebral, retardo neurológico): _____
- Convulsiones: _____
- Otro: _____

VIII. SOBREVIDA

- SI
- NO

Clasificación de la intoxicación: Leve: _____ Moderada: _____ Grave: _____

OBSERVACIONES: _____

Grupo familiar intoxicado:

Nombre	Edad	Relación / Parentesco

Agradecimientos

A todas aquellas personas de las Instituciones privadas y oficiales que cooperaron y lograron sacar adelante al grupo de pacientes y en especial:

- Hospital General: Dra. Maruja Caballero, Licenciada Nancy Delgado
- Laboratorio Distrital de Salud Pública: Dra. Elsa de Plata
- Distrisalud Red de Urgencia: Dra. Marta Rodríguez y Dra. Lailla Guerrero
- Hospital Universitario: Herminia Castellón y el Dr. Antonio Orozco
- El cuerpo médicos Intensivistas Clínica. Caribe
- El Cuerpo médico intensivista de la Clínica de la Costa
- Al cuerpo médico y residente de la clínica General del Norte

BIBLIOGRAFIA

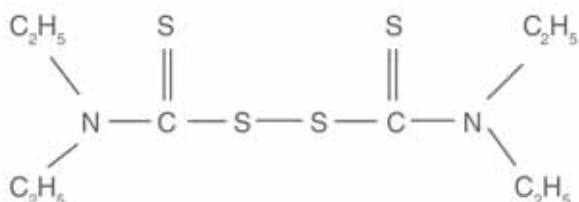
- RONDAN, J.; FRAUCA, C. y colaboradores. Intoxicación por alcoholes. *Anales Sis San Navarra*, 2003; 26 (suplemento I):129-139.
- WINDHOLZ M.; BUDAVAR, S.; BLUMETTI, F.; OTTERBEIN, E. (1983). The Merck Index 10th ed. MERCK and Co. Inc. Rahway, NJ, USA.
- DUTKIEWICZ, B.; KONCZAKIB, J.; KARWACKI, W. (1980). Skin absorption of administration of methanol in men. *Int KAHN, A.; BLUM, D. (1979). Methyl alcohol poisoning in an 8 month old boy. An unusual route of intoxication. J Pediatr* 94: 841-43.
- JACOBSEN, D.; McMARTIN, K.E. (1997) Antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning. *J. Toxicol Clin Toxicol* 35, 127-43.
- JACOBSEN, D.; McMARTIN, K.E. (1986). Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, Clinical Course, Diagnosis and treatment. *Medical Toxicology*, 1: 309-334.
- EELLS, J.T.; BLACK, K.A.; MAKAR, A.B., et al, (1982). The regulation of one-carbon oxidation in the rat by nitrous oxide and methionine. *Arch Biochem Biophysics* 219: 316-326.
- WINCHESTER, J. (1998). Methanol, isopropyl alcohol, higher alcohols, ethylene glycol, cellosolves, acetone and oxalate. Chapter 35 in: Haddad LM, Shannon M., Winchester JF. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. WB Saunders Co., Philadelphia.
- BASELT, R.C. (1982a). Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 2ª ed. Biomedical Publ. Davis, California, 492.
- SWARZ, R.D.; MILLMAN, R.P.; BILLI, J.E., et al, (1981). Epidemic methanol poisoning: clinical and biochemical analysis of a recent episode. *Medicine* 60: 373-382.
- MARTIN-AMAT, G.; TEPHLY, T.R.; McMARTIN, K.E., et al, (1977). Methyl alcohol poisoning II. Development of a model for ocular toxicity in methyl alcohol poisoning using the rhesus monkey. *Arch Ophthalmol* 95: 1847-1850.
- MARTIN-AMAT, G.; McMARTIN, K.E.; HAYREH, S.S., et al, (1978). Methanol poisoning: ocular toxicity produced by formate. *Toxicol App Pharmacol* 45: 201-208.
- SEJERSTED, O.M.; JACOBSEN, D.; ØVREBØ, S.; JANSEN, H. Formate concentrations in plasma from patients poisoned with methanol. *Acta Med Scand* 1983, 213, 105-10.
- BOZZA-MARRUBINI, M. (1987). Collective poisoning by methanol-adulterated wine in Italy, 1986. Newsletter of the European Association of Poison Control Centres, April.
- McLEA, D.R.; JACOBS, H.; MIELKE, B.W. (1980). Methanol poisoning: a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 8: 161-167.
- BENNET, Jr. I.L.; CARY, F.H.; MITCHELL, G.L. Jr.; COOPER, MN (1953). Acute methyl alcohol poisoning: a review based on experiences in an outbreak of 323 cases. *Medicine* 32: 431-463.
- PARMEGGIANI, L. (1983). ILO - Encyclopedia of Occupational Health and Safety. Third revised ed. International Labour Office, Geneva.
- MORTON GRANT, W. (1986). Toxicology of the eye. Third. ed. Charles C. Thomas, Springfield.
- SANCHEZ, David. MD. Intoxicación por alcohol metílico. Oficina de recursos educacionales. FEPAFEM.
- BRENT, JEFFREY. MD. fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J. Med.* 2001;344:424-9.
- BOZZA-MARRUBINI, M.; GHEZZI LAURENZI, R.; UCELLI, P. (1987). Intoxicación aguda: mecanismos, diagnosi e terapia. 2ª ed. OEMF, Milano.
- TOBY LITOVITZ. M.D. Alcoholes. Clínica p. de Norteamérica. Edit. Interamericana. Vol. 2. Pág. 326-324. 1986.
- URIBE GONZALEZ, C. Manual de Toxicología. Edit Temis. Bogotá, Colombia, 1989.
- GUERRERO SALCEDO, AGUSTIN. Intoxicación Masiva con Alcohol Metílico en Barranquilla, Septiembre 1989, Memorias Congreso Conjunto de Toxicología. Hospital Militar, Bogotá, 1990.
- BOTERO PATIÑO, OMAR. Alcohol Metílico en Toxicología. Darío Córdoba, 4ª ED. Ed. eL Manual Moderno, 2.000. Pág. 393, 398.
- Kruse JA. Methanol poisoning. *Intensive Care Med* 1992; 18: 391-7.
- PEREZ QUINTERO, A.; NOGUÉ XARAU, S. Intoxicación por metanol. *Med. Clin (Barc)*, 1983; 81: 488-91.
- SWARTZ, R.D.; MILLMAN, R.P.; BILLI, J.E.; BONDAR, N.P.; MIGDLA SD, SIMONIAN, S.K., et al. Epidemic methanol poisoning: Clinical and biochemical analysis of a recent episode. *Medicine (Baltimore)*, 1981; 60: 373-82.
- NOLLA-SALAS, J.; NOGUE XARAU, S.; MARRUECOS, S.L.; PALOMAR MARTINEZ, M.; MARTINEZ PEREZ, J. Intoxicación por metanol y etilenglicol. Estudio de 18 observaciones. *Med Clin (Barc.)*, 1995; 104: 121-5.
- BENNETT, et al. Acute methanol poisoning. *Medicine* 1953;32:431-457.
- SARAPUU, M.; EERME. Epidemic poisoning with methanol in Estonia: experience of intensive care. *Critical Care* 2002, 6 (Suppl 1): P16.
- MITTAL, B.V.; DESAI, A.P.; KHADE, K.R. Methyl alcohol poisoning: an autopsy study of 28 cases. *Journal of Postgraduate Medicine*. 1991. Vol. 37. pages: 9-13.

Disulfiram (antabuse)

Darío Córdoba Palacio

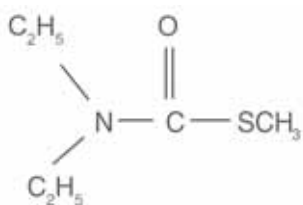
El disulfiram o antabuse fue utilizado inicialmente como antioxidante en la industria del caucho, en donde se observó que los obreros expuestos a él desarrollaban hipersensibilidad al etanol. Dos médicos daneses quienes investigaban su uso como antihelmíntico, sufrieron sus efectos al concurrir a un coctel, de lo cual dedujeron su interacción con el etanol.

Química : su estructura química es la siguiente



Disulfiram

Thiuram, theturam, etilditiouram, tetraetiltiuram, TDT. El nombre comercial más común es el de **antabuse** o **antabús**, pero en algunos países puede conocerse como **anticol**, **etiltox**, **aversán**.



Dietilditiomethylcarbamato

Cuando es administrado por vía oral se absorbe rápidamente del estómago en cerca del 80% y se convierte en poco tiempo en dietilditiocarbamato, el cual se une a las proteínas en sangre y en tejidos siendo quelante de

metales como el cobre y el níquel. Además de producir la inhibición de la dehidrogenasa alcohólica, el antabuse tiene la capacidad de inhibir otras metaloenzimas, tales como las que interfieren con los grupos SH o sulfidrilos, así como la dopamina-b-hidroxilasa, disminuyendo la síntesis de la norepinefrina en las terminaciones simpáticas llevando así a la hipotensión que experimenta el paciente.

Por acción de la glutatiónreductasa pasa posteriormente a dietilditiocarbamato, apareciendo pocas cantidades en sangre, debido a que este fenómeno es rápido. El dietilditiocarbamato es metabolizado por el hígado y sufre glucoconjugación, pero una pequeña porción es convertida en dietilditiometilcarbamato por la S-metiltransferasa. Estos compuestos son metabolizados posteriormente por oxidasas.

Dosis terapéutica

La dosis terapéutica máxima para manejo de alcoholismo crónico es de 500 mg, pero siempre se debe tener en cuenta un período de abstinencia del alcohol mayor de 12 horas. Dicha dosis debe administrarse una o dos veces a la semana y puede incrementarse entre 125 y 500 mg diarios, dependiendo de la tolerancia que presente el paciente. El bloqueo de la enzima dehidrogenasa alcohólica es lento y no debe administrarse alcohol etílico sin que hayan transcurrido al menos 14 días después de la última administración del disulfiram, ya que puede presentarse el fenómeno "antabuse".

Un cuadro igual puede ser producido por la administración de alcohol en pacientes que están recibiendo medicación con metronidazol (Flagyl®). Ello se explica porque la inhibición de la enzima aldehídehidrogenasa es irreversible y por lo tanto el organismo debe fabricar nueva enzima, lo cual demora cerca de 15 días.

Los pacientes expuestos a dimetilformamidina igualmente pueden presentar fenómeno antabuse.

Mecanismo de acción

Es inhibidor de una enzima alcoholdehidrogenasa hepática, pero además tiene poder quelante para el cobre y el níquel y por su poder de reducir el sodio, podría explicar su propiedad como hipotensor.

El disulfiram se transforma en el hígado y eritrocitos a dietilditiocarbamatos que se une al cobre de la enzima dopamina-hidroxilasa, inhibiendo así la transformación de dopamina en noradrenalina y causando la hipotensión arterial que ya hemos citado (Casarett 1996, Repetto 1995).

Fenómeno antabuse o síndrome acetaldehído

Dentro del metabolismo normal del alcohol etílico se produce acetaldehído por acción de la acetilaldehidrogenasa hepática, pero luego viene la oxidación del acetaldehído por la aldehídehidrogenasa existente en las mitocondrias. Cuando se administra el disulfiram se produce la inhibición de la enzima y como resultado aparece el aumento de acetaldehído en sangre. A pocos minutos de la ingestión de alcohol etílico, y con cantidades tan pequeñas como 10 mililitros de alcohol, el paciente que recibe antabuse o disulfiram tendrá enrojecimiento facial, sensación de calor, enrojecimiento conjuntival, sensación general de calor, producido por vasodilatación, irritación de garganta, taquicardia, sudoración, dificultad respiratoria, hiperventilación, hipotensión arterial, náuseas, vómito y somnolencia. En este resumen, es el cuadro que corresponde a una sobredosis de acetaldehído. Se puede encontrar además acetonemia y por quelar metales puede observarse baja en los niveles de ellos en sangre.

Contraindicaciones

Antihelmínticos (metronidazol, flagyl, quinacrina), drogas del grupo de las sulfonilureas como hipoglucemiantes orales (diabinese, glucotrol, orinase), cefalosporinas, cloranfenicol, furazolidona, griseofulvin; debe tenerse en cuenta el riesgo laboral con obreros del caucho, fungicidas y pesticidas y tetraetilplomo. Se contraindican igualmente tiocumarol, warfarina, amitriptilina, carbamazepina, tinidazol, fenitoína, inhibidores de la MAO, entre otros.

Sintomatología

Aunque la frecuencia no es muy alta, el accidente de ingesta de disulfiram ocasiona una intoxicación que es preciso conocer, pues reviste gravedad por las lesiones que ocasiona.

El paciente experimenta cefalea y la sensación de vasodilatación que ya hemos mencionado, acompaña-

da de eritema facial. Vértigo, náuseas y vómito, dolor abdominal, hiperventilación y taquicardia. Puede presentarse neuropatía óptica lo cual conduce a la ceguera. Es posible igualmente que presente polineuropatía periférica y lesiones del hígado con el cortejo de síntomas y signos de hepatitis, entre estos síntomas anotamos que la ictericia encontrada en palmas de manos y plantas de pie desaparecen paulatinamente con el tratamiento y que se ha atribuido al fenómeno tóxico hepático o a interferencia con el metabolismo de la vitamina A (Lancet, 1997).

La letargia o somnolencia se aumenta hasta depresión intensa del sistema nervioso central lo cual lleva progresivamente al paciente al coma. La tomografía cerebral computarizada demuestra edema, con lesión de los núcleos de la base (J. Neurol. Neurosurg Psych. 1992). La polineuropatía periférica se atribuye a la desmielinización axonal, con proliferación de neurofibrillas y ella puede establecerse entre los 10 días y 18 meses después del contacto, lo cual conlleva a atrofia muscular. Los cambios sensoriales se presentan en forma de guantes o botas.

Además de los daños del nervio óptico puede presentarse pérdida de la memoria, ataxia, extrapiramidismo, convulsiones y coma.

No se conoce con exactitud el mecanismo de producción del dolor precordial y las alteraciones de los segmentos ST y T en el electrocardiograma, los cuales pueden ocurrir en ausencia del consumo de alcohol (Visselío, 1993).

El paciente puede presentar psicosis que puede ser de tipo paranoico, maníacodepresiva o esquizofrénica; estos fenómenos pueden observarse tanto en el suministro del disulfiram en forma crónica como en sobredosis agudas.

En cuanto a la teratogenicidad se anota el retardo del desarrollo del SNC e igualmente se han informado casos de labio leporino, aunque el mecanismo no es aún claro.

Laboratorio

En caso de intoxicación es preciso al análisis de electrolitos del paciente incluyendo calcio, magnesio y fosfatos, así como hemograma y gases arteriales. Identificar el disulfiram en orina y sangre vigilar las cifras de TSGO.

Tratamiento

Tomar las medidas pertinentes de descontaminación y primordialmente mantener la oxigenación del paciente mediante respiración artificial y suministro de oxígeno, tratar de mantener la presión arterial normal. Se puede administrar ácido ascórbico pues se ha demostrado que mejora la sintomatología, a dosis de 0,5 gm.

BIBLIOGRAFÍA

COLIN, DOLLERY. Therapeutic Drugs. 2ª ed. Churchill-Livigstone. Londres, 1999.

CASARETT and DOULL'S Toxicology 5ª ed. International 1996.

GOODMAN and GILMAN'S. The Pharmacological basis of Therapeutics 9ª ed. McGraw-Hill New York, 1996.

LITER, MANUEL. Farmacología 5ª ed. Ateneo, Buenos Aires, 1975.

VICCELIO, P. Handbook of Medical Toxicology. Little, Brown and Co. Boston, 1993.

LEINKIN, J.B.; PALOUCZEK, F.P. Poisoning & Toxicology Handbook. 2ª ed. Apha, Hudson, 1996-1997.

GOLDFRANK'S. Toxicologic Emergencies 4ª ed. International Edition. 1990.

REPETTO, M. Toxicología Avanzada ed. Díaz Santos, Madrid, 1995.

Formaldehído y fenol

Darío Córdoba Palacio

ALDEHÍDO FÓRMICO O FORMOL

El nombre más utilizado entre nosotros para el Formaldehído es: **Formol**. Dentro de los aldehídos el formol es el de mayor importancia. Esta sustancia es utilizada en múltiples usos industriales y médicos. Entre los industriales podemos citar: procesos de producción de papel, en la industria de la madera: pegante para chapeado, igualmente en la industria de los plásticos, preservativo de pinturas y cosméticos, en procesos de la úrea, materiales de aislamiento como “espumas” (urea + formaldehído) en la fabricación de sedas artificiales; en los médicos es utilizado como antiséptico, especialmente en elementos quirúrgicos como material de endoscopias, para la preparación de cadáveres (embalsamamiento), este proceso se inicia en 1893 época en la cual se desconocía su capacidad tóxica en la preparación de material contaminado.

Es utilizado como insecticida, en fertilizantes y en explosivos.

Características físico-químicas

Su fórmula química corresponde a HCHO .

Es un gas que generalmente se encuentra en solución al 40% con el nombre de **Formol**. Es fácilmente detectable por su olor característico y la irritación de las mucosas que produce cuando entra en contacto con ellas, como ocurre con los que hemos experimentado su presencia en anfiteatros y salas de disección anatómica. Pero además de esa irritación debemos decir que tiene un gran poder sensibilizante por su capacidad de fijarse fuertemente a las proteínas. Esta característica lo hace elemento importante dentro de la toxicología ocupacional.

Es un producto de oxidación del alcohol metílico o metanol. A su vez en el metabolismo por acción de la aldehído deshidrogenasa se convierte a ácido fórmico.

Sinónimos

BFV, Formalina, Formalith, Aldehído fórmico, Formol, Fyde, HCHO , Ivalon, Karsan, Lysoform, Methanal, Metil aldehído, Oxido de Metileno, Morbucid, Oximetileno, Paraform, Superlisoform.

En su estado natural es un gas y su presentación es la solución de éste en agua al 35 o 40%. Cuando se encuentra en forma de gas produce intensa irritación de las vías respiratorias, y puede ser detectado por el olfato a concentraciones de 0.1 a 1 ppm, es importante consignar que el contacto crónico se ha relacionado con carcinomas de la mucosa nasal y del etmoides (Ladrón, 1995).

La **Formalina** contiene 12% de formaldehído y 15% de metanol, en caso de intoxicación no puede olvidarse este otro tóxico, el metanol, en el manejo del paciente. (Ver capítulo correspondiente).

pH

3.0 - 4.5

Toxicidad

El formol tiene una dosis letal de 60 a 90ml. y la NIOSH fija como límite en el ambiente 2ppm.

ACGIH VUL:	1 ppm
LD₅₀ oral (rata)	500 mg/k
LD₅₀ piel (conejo)	270 ml/kg
LD₅₀ inhalado (Rata)	203 mg/m ³ (2h)
PEL (OSHA)	1 ppm (1,5 mg/m ³)
TLV-TWA (ACGIH)	0,3 ppm, techo (0,37 mg/m ³)
STEL	2 ppm (2,5 mg/m ³)

El olor es detectable a concentraciones de 0,05 a 1 ppm (Acta De Barcelona-Sociedad Anatómica Española-1996).

Sintomatología

Iniciemos mencionando la irritación y sensibilización que ejerce el formol en los tejidos: tiene la característica de producir una dermatitis alérgica retardada, ya que se caracteriza por la agresividad hacia las células, produciendo la destrucción de ellas. Citamos a Repetto (1997) cuando hace la anotación sobre lo dicho por Jadassohn en 1895 sobre las reacciones de sensibilización de la piel "Se considera la sensibilidad por contacto como una forma de hipersensibilidad retardada a complejos constituidos por sustancias de bajo poder molecular, conjugadas in vivo con proteínas autólogas". Tal es la forma de actuar del formaldehído.

Autores como Quer-Brossa (1983) anotan que la sensibilización se produce por el contacto y que la sensibilización por vía inhalatoria es relativamente rara. Las manifestaciones se encuentran más en zonas de cara, cuello, superficies de flexión de los brazos y en la piel de las manos cuando se entra en contacto con compuestos que contengan este elemento. Se pueden producir lesiones tan intensas como vesículas y fisuras de piel. El contacto con las uñas da a éstas un color amarillento.

Cuando se tiene en el ambiente la presencia de el formol, se manifiesta por intensa irritación de conjuntivas con lagrimeo profuso, irritación de los tejidos del árbol respiratorio con la aparición de tos, rinitis, estornudos, a veces broncoespasmo y si la acción es intensa, puede llegarse al edema agudo de pulmón no cardiogénico. (Dueñas, 1999).

Por vía oral

Su característica de agente irritante causa dolor, irritación de mucosas, lesiones que pueden llegar a producir fenómenos hemorrágicos en secreciones salivares y aún vómito hemorrágico, si el efecto corrosivo es intenso, se puede presentar la perforación del tracto digestivo. Igualmente la diarrea puede ser hemorrágica, lo cual nos está hablando de la intensidad de su acción sobre la mucosa oral, gástrica e intestinal en donde se pueden presentar ulceraciones y perforaciones; lógicamente de ellos se derivará la aparición de estenosis esofágica. Las lesiones en general son más aparentes en esófago que en estómago.

El formol tiene igualmente su efecto sobre el sistema nervioso central, el cual se manifiesta por depresión que puede llevar al paciente al coma, esta sintomatología es posible con la ingestión y aún con la inhalación del formol, manifestándose desde fenómenos letárgicos hasta el coma.

Su metabolismo lleva a la producción de ácido fórmico con la consecuente aparición de acidosis metabólica y fenómenos de colapso con severa hipotensión que puede llevar a la muerte. A largo plazo pueden presentarse aumentos de la bilirrubina y es posible el daño hepático.

A nivel renal se informa la aparición de nefritis y de neuropatía membranosa. El formol puede llevar al paciente a la anuria.

Por inhalación

Es frecuente el fenómeno de irritación experimentado por los que hemos tenido que laborar, en nuestra formación médica, en ambientes contaminados por formol. La irritación, acompañada de sensación de dolor e igualmente sensación de opresión torácica, estornudos y tos. Si la acción es intensa se desarrollará bronquitis y neumonía.

La exposición severa causa fallo respiratorio y edema pulmonar. El formol puede causar sensibilización en algunos individuos y producir fenómenos asmáticos.

Contacto ocular

Como tiene poder irritante, se presenta lagrimeo, conjuntivitis y puede ocasionar opacidad de córnea.

Por vía dérmica

Tampoco son extraños a nosotros los fenómenos cáusticos del formol sobre la piel y la deshidratación de los tejidos cuando se someten a la acción de esta sustancia, es frecuente ver entonces la dermatitis.

Efectos crónicos

No se ha demostrado efecto teratogénico en humanos pero si en animales, lo cual deja duda sobre su efecto a largo plazo. Sobre su poder cancerígeno, especialmente de cáncer nasofaríngeo no hay todavía certeza pero se considera probable carcinogénico. Los autores de medicina laboral hacen énfasis en la aparición de **asma laboral**.

Se ha informado de anticuerpos (Tipo I y II) en personas que han tenido contacto con esta sustancia. La nefropatía membranosa que se encuentra en estos pacientes ha sido asociada con reacción inmunológica a la exposición al formol.

Tratamiento

- Descontaminación del paciente. Suministro de leche o agua en los casos de vía oral.
- Valoración de las lesiones mediante endoscopia precoz.
- Si la cantidad ingerida es apreciable, debe extraerse el contenido gástrico existente, con el fin de aminorar el peligro de lesión directa y de producción de ácido fórmico y acidosis metabólica.
- NO se debe administrar carbón activado, ni producir vómito. El primero por enmascarar las lesiones visibles a endoscopia y el segundo por aumentar la quemadura de los tejidos.
- Tratamiento de la acidosis.
- Si la cantidad ingerida lo justifica, deberá recurrirse a hemodiálisis.

- En los casos de perforación esofágica deberá pensarse en la cirugía.
- Tratamiento sintomático para dolor, etc.
- Debe vigilarse la posibilidad de colapso y daño renal.
- En los casos graves de ingestión, es recomendable la radiografía de tórax en posición vertical para descartar aire subdiafragmático y ruptura de vísceras huecas.

Laboratorio

Aunque parecería lo más lógico, la medición de ácido fórmico en orina no es útil porque la vida media del formaldehído es muy corta, pero el examen citoquímico de orina puede estar alterado y se encontrara proteínas, cilindros y eritrocitos, debidos a la acción sobre el tejido renal.

FENOL

El fenol es el **ácido fénico, ácido carbólico, fenil hidróxido**.

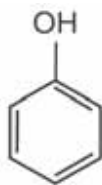
Es obtenido del alquitrán de carbón en el siglo XIX y hoy se obtiene por síntesis. Tiene gran utilidad en industria. Es bueno advertir que las resinas fenólicas con procesos deficientes pueden contaminar con fenol.

Fue una de las primeras sustancias utilizadas como antisépticas. Se utiliza en fabricación de adhesivos, resinas, perfumes, aceites lubricantes y agentes antisépticos, entre otros.

Fórmula química



Es un sólido blanco que expuesto a la luz se torna rojo, soluble en agua y con olor característico, perceptible a 0.06 ppm.



Toxicidad

>75 mg/l

Dosis letal

En humanos: 10 a 30 gm.

DL₅₀

Ratas	oral	317 mg/kg
Conejo	piel	>850 ml/kg

PEL (OSHA)	5 ppm (19mg/kg)
TLV: (ACGIH)	5 ppm (19mg/kg)

Toxicoclinemia

El fenol se absorbe bien y rápidamente por todas las vías: respiratoria, digestiva, dérmica y mucosa. Se metaboliza en el hígado. Su eliminación se efectúa en unas 4 horas. Se metaboliza a pirocatecol y a hidroquinona y un 70% se elimina por orina en forma de fenol conjugado. Su mecanismo de acción tóxica se debe a la propiedad que tiene de coagular las proteínas.

Sintomatología

Los fenoles en general son irritantes pero además la absorción de cantidades altas, conlleva a efectos generales.

Cuando las concentraciones son mayores al 10% producen cauticidad. Con esta característica, si es ingerido producirá cauticidad del tracto digestivo y por lo tanto deberá procederse en consecuencia.

El fenol es depresor del sistema nervioso central, pero en la intoxicación es frecuente ver un pequeño lapso de tiempo con síntomas de excitación para luego instaurarse la depresión del sistema nervios central.

Uno de los primeros síntomas experimentados en el contacto con el fenol es la cefalea, acúfenos, depresión del sistema nervioso central y muerte.

El fenol tiene además acción nefrotóxica, hepatotóxica y hemotóxica.

Quer-Brossa le atribuye una gran importancia en medicina laboral a la absorción por vía cutánea. En general podemos decir que el cuadro predominante del intoxicado es: vómito, dolor y coma. Los pacientes pueden presentar hipotermia, frecuentemente seguida de convulsiones.

Es muy importante anotar que no pueden confundirse los fenoles con los dinitrofenoles o cresoles; en el caso de los **dinitrofenoles o cresoles** utilizados en plaguicidas, estos no producen hipotermia sino que por ocasionar desacople de la fosforilación oxidativa producen en el intoxicado hiperpirexia mortal.

El fenol es un irritante como ya lo expresamos y al entrar en contacto con la piel produce dermatitis, cuando el contacto es ocular produce irritación, dolor, congestión y conjuntivitis. Cuando es inhalado se presenta irritación del tracto respiratorio superior, con sensación dolorosa y en casos severos puede provocar edema pulmonar y muerte. Pero por cualquier vía de entrada la sobredosis producirá náuseas, vómito, alteraciones pulmonares y muerte, como ya lo dijimos.

En contacto con los ojos, se presenta el fenómeno irritativo, con lagrimeo y dolor pero en contacto severo el formol ejerce su acción cáustica y llega a producir ceguera.

En los sistemas causa lesiones cardiovasculares llevando al paciente a colapso cardiovascular con hipotensión, taquicardia y arritmias cardíacas.

Es depresor del sistema nervioso central fenómeno en que se aprecia desde ligera depresión hasta el coma, a veces con fenómenos de agitación. La palabra se vuelve “arrastrada”, la pupila generalmente tiende a la miosis, puede aparecer confusión y convulsiones.

Produce metahemoglobinemia por hemólisis lo cual lleva a la aparición de proteinuria y cilindruria. La lesión hepática lleva al paciente a ictericia y la lesión renal a oliguria y anuria y la orina adquiere un color verdoso o pardo que se denomina **carboluria**.

Cuando el contacto es oral se observan los signos de irritación, el paciente manifiesta dolor, aparece enrojecimiento inicialmente, pero luego puede aparecer decoloración de la mucosa oral como efecto de la quemadura. Los ungüentos que contienen fenol nunca deben ser utilizados en áreas extensas, precisamente por la posibilidad de absorción a través de piel y mucosas.

Efectos crónicos

Onocronosis carbólica se denominó la coloración oscura que el fenol produce dentro del cuadro crónico, pigmentación que no solo se encuentra en piel sino que puede ser apreciada en escleras. Y **marasmo carbólico** se denominó la intoxicación crónica, los pacientes intoxicados crónicamente, desarrollan cuadro de anorexia, cefalea, vértigo, sialorrea y orinas oscuras, su piel y mucosas pueden presentar igualmente color oscuro. (Ladrón de Guevara, 1995).

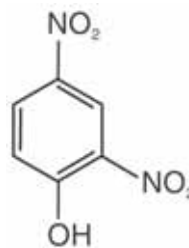
Tratamiento

- Descontaminar. Si es inhalado retirar del área contaminada.
- NO provocar vómito si hay signos de irritación oral o quemadura, preferimos el suministro de leche.
- Medidas de sostenimiento.
- Suministrar aceite mineral o no absorbible, seguido de catártico salino.
- Endoscopia precoz, en casos orales.
- En los casos dérmicos debe tenerse en cuenta la descontaminación del lecho ungüal.
- Si el contacto fue dérmico deben retirarse los vestidos y descontaminar.
- Protección de lesiones oculares si se presentan
- Control de convulsiones con diazepam.
- pH y gases arteriales.
- Vigilar daño renal y hepático.

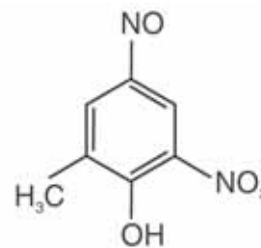
Nota

No tenemos experiencia en el uso de vitamina C como componente en el tratamiento pero encontramos en nuestra revisión de literatura, un artículo de Skvortsova et al. (1981) en el cual la utiliza en forma experimental en animales y la propone en la dieta de los trabajadores con fenol.

DINITROFENOLES Y DINITROCRESOLES



Dinitrofenol



Dinitro-o-cresol

Sintomatología

Generalmente 1 o dos días después del contacto se presenta fiebre alta, náuseas y vómitos, sudoración profusa y disnea, la sintomatología progresa hasta cianosis y el paciente puede llegar al coma. Es frecuente el daño renal con oliguria, hematuria y anuria. Por el daño hepático que ocasionan se presentará ictericia.

En el contacto crónico, especialmente con usuarios de estos productos en agricultura se encuentran erupciones en piel, nefritis, pérdida de peso y disminución de granulocitos, algunos informan de cataratas, pero poco frecuentes.

Tratamiento

- Descontaminar de acuerdo a la vía de entrada utilizando solución alcalina (bicarbonatada).
- Lavado gástrico o emesis de acuerdo al examen del paciente.
- Catártico salino.
- Reducción de temperatura **por medios físicos**.
- Medidas de sostén e hidratación (glucosa al 5% y no olvidar la pérdida de sodio por la sudoración profusa).

BIBLIOGRAFIA

- GOLDFRANK S. Toxicologic Emergencias, International Edition 4^a ed. 1990.
- QUER-BROSSA. Toxicología Industrial. Salvat, Barcelona, 1983.
- REPETTO, M. Toxicología Fundamental 3^a ed. Diaz Santos. Madrid, 1997.
- DREISBACH R,H.; Handbook of Poisoning. 10^a ed. LMP California, 1980.
- LADRON DE GUEVARA. Toxicología Médica y Laboral. McGraw -Hill. Madrid, 1995.
- La DOU, J. Medicina Laboral y ambiental. Ed Manual Moderno, 2^a ed. Bogotá, 1999.
- LEIKIN, J.B. Poisoning & Toxicology Handbook. 2^a ed. APhA. 1996-1997.
- WADE L, G. Jr. Organic Chemistry 2^a ed. Pearson. México, 1993.
- DREISBACH. R.H. Manual de Toxicología Clínico. Ed. El Manual Moderno - Bogotá, 2003.
- ACTA DE BARCELONA, Sociedad Anatómica Española, 1996: <http://www.complucad.com/fsae.htm> 02/26/2004.
- SKVORTSOVA, et al. Role of the vitamin factor in preventing phenol poisoning. Vopr Pitan. 1981 Mar-Apr.; (2): 32-5.
- SOARES, E.R.; TIFT, J.P. Phenol Poisoning: Three Fatal Cases. J. of Forensic Sciences 27- (3) 1982.

Darío Córdoba Palacio

La anilina es un colorante que tiene múltiples empleos en la industria como: tinturas, plásticos, poliuretano, industria del caucho, barnices, tintas, explosivos, etc. De tal forma que en esta actividad, los obreros pueden estar expuestos a sus acciones. Su característica de tintes las hacen útiles en tinturas de cabello, de pieles y de tejidos, abriendo así otro campo de posibles intoxicaciones por el uso de ellas directamente o de los tejidos o pieles teñidas.

Estructura química

Son aminoderivados pues corresponden a la sustitución de un hidrógeno por un grupo amino; en otras palabras son derivados del benceno y son compuestos aromáticos. La existencia de un grupo cloro cerca del grupo nitro hace que el producto sea más irritante.

Mecanismo Tóxico

El efecto tóxico de las anilinas de origen mineral es su capacidad de ligarse a la hemoglobina e impedir el transporte de oxígeno, al formar metahemoglobina. Cuando la formación de esta metahemoglobina supera la capacidad de detoxificación del organismo por parte de reductores como el glutatión, el ácido acético o el ascórbico, se inicia el proceso tóxico. Se considera que la ingesta de 65 mg de anilina pueden producir una metahemoglobinemia de 16% antes de dos horas (Dreisbach, 1980).

Toxicidad

Autores como Dreisbach (1980) hacen un comentario interesante: se considera que la ingestión de 1 gramo de anilina es capaz de producir la muerte, pero se ha informado de sobrevida en pacientes que han ingerido 30 gramos. La DL_{50} se estima en 400 mg/kg.

TLV

La OSHA ha establecido un límite (5 ppm) en el trabajo durante una jornada de 8 horas diarias, 40 horas a la semana.

Sintomatología

Tal vez el signo más evidente es la presencia de cianosis en la piel y mucosas del paciente, pero cuando la metahemoglobinemia aumenta a niveles superiores al 30% el paciente tiene la sensación de fatiga, puede experimentar cefalea, visión borrosa, sensación de debilidad y letargia y no puede descartarse la aparición de estados convulsivos e hipotensión arterial. El aumento de la metahemoglobina lo llevará a depresión respiratoria que puede llegar a ser fatal.

Por cuanto la sangre se encuentra con cifras de metahemoglobina aumentadas tendrá un color "achocolatado".

Los fenómenos de falta de oxigenación traerán como consecuencia daños renal, hepático y del bazo.

Efectos cancerígenos

No existen pruebas sobre el efecto cancerígeno en humanos, pero ratas que consumieron alimentos contaminados con anilina presentaron cáncer de bazo. No obstante la EPA, establece precauciones en su uso.

NITROBENCENO

Merece especial mención por sus efectos tóxicos. Debemos anotar que tiene alto poder tóxico. Es utilizado también en la preparación de anilinas, acetaminofén, en jabones y ceras para pisos.

Nombres

Aceite de Nirvana, nitrobenzol.

Toxicidad

1 gm, DL_{50} : 700 Mg/k, TLV: 1 ppm.

Mecanismo de acción

Se une a la hemoglobina produciendo metahemoglobinemia.

Sintomatología

La aparición de los síntomas se inicia unas 2-3 horas, después del contacto con la sustancia. Se inicia con síntomas de sensación de fatiga y mareos, generalmente acompañada de cefalea, náuseas y vómito, acúfenos; en la sintomatología son de destacar los fenómenos neurológicos que van a presentarse con sensación de debilidad en miembros inferiores; si el cuadro avanza, el paciente puede manifestar dificultad respiratoria, taquicardia e hipotensión acompañadas de estupor y pérdida de conciencia, que puede progresar hasta muerte. Su acción sobre el sistema hemático impide una buena oxigenación, es apreciable en el paciente la aparición de cianosis la cual se hace más evidente en miembros distales y en regiones en donde la circulación es superficial, como en los pabellones auriculares y en las uñas. Produce además hepatomegalia y alteración de las pruebas hepáticas. Los

pacientes expuestos a ambiente contaminado experimentan irritación y lesiones corneales. La orina del paciente puede tener olor a almendras y coloración violácea.

El cuadro hemático muestra cambios como la aparición de anemia, policromatofilia, punteado basófilo, corpúsculos de Heinz.

DINITROBENCENOS

Es adecuado hacer mención de los **dinitrobenzenos** pues aunque sus efectos son similares es preciso mencionar que tienen acción especial sobre las células de Sertoli, generando atrofia testicular en todas las especies incluyendo la humana. (Ladrón de Guevara, 1995).

Tratamiento

- Descontaminación de acuerdo a la vía de entrada.
- En los casos de ingestión efectuar lavado gástrico y administrar carbón activado.
- Administración de solución isotónica glucosalina venosa lenta.
- Si la metahemoglobina es superior a 60% debe controlarse con azul de metileno intravenoso a dosis de 2 ml/kg de peso diluido en solución salina.
- Vitamina C en dosis altas.
- Bicarbonato de Sodio IV. Gota a gota.
- En caso de convulsiones se recomiendan las benzodiazepinas.
- En casos más graves debe procederse a la exanguinotransfusión.

BIBLIOGRAFIA

DREISBACH, R.H. Handbook of Poisoning 10ª ed. LPM California, 1980.
LEINKIN, J.B.; PALOUCZEK, F.P. Poisoning & Toxicology Handbook 2ª ed. APhA. Hudson EE. UU., 1996-1997.
GOLDRANK'S. Toxiucologic Emergencias. 4ª ed. Internacional. 1990.
LADRON DE GUEVARA, J.; MOYA, V. Toxicología Médica, Clínica y Laboral. McGraw-Hill. Madrid, 1995.

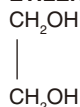
DUEÑAS LAITA, A. Intoxicaciones Agudas en Medicina de Urgencias y Cuidados Críticos. Ed. Masson, Barcelona, 1999.
HERRANZ, M.; CLERIGUE, N. Intoxicación en niños. Metahemoglobinemia Hospital Virgen del camino, Pamplona.
URIBE GRANJA, MANUEL GUILLERMO. Neurotoxicología. 1ª ed. Exlibris Editores. pág: 195- 2001

Glicoles - Intoxicación

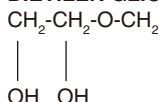
Darío Córdoba Palacio
Iván Darío Gómez Ramírez

Grupo de sustancias generalmente usadas como anticongelantes, fluidos hidráulicos y como intermediarios químicos. También como solventes industriales para celulosa y como solventes en la industria farmacéutica, aditivos de comidas, cosméticos, tintas y barnices; al comienzo se usaron como sustitutos de la glicerina, como agente humectante y en la producción de resinas y explosivos, además algunas personas lo ingieren como sustituto del etanol o con fines suicidas. A este grupo de sustancias pertenecen:

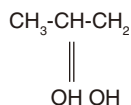
ETILÉN GLICOL (1, 2 ETANEDIOL)



DIETILÉN GLICOL



PROPILEN GLICOL (1, 2 PROPANEDIOL)



POLIETILÉN GLICOL

En octubre de 1937 apareció un editorial en JAMA advirtiendo la gran acogida de este producto a pesar de necesitar aún pruebas clínicas para demostrar su seguridad; a los pocos días de esta publicación se notificaron seis pacientes muertos por falla renal inexplicable, luego de la ingestión de elixir sulfanilamida. Los fabricantes inicialmente dieron la hipótesis de que la muerte era debida a la mezcla del elixir con otras drogas; pero finalmente los estudios culpabilizaron al DEG y absolvieron la sulfanilamida como causa de la intoxicación, 353 pacientes recibieron la sustancia durante aproximadamente cuatro semanas, de los cuales murieron 105; la dosis letal del elixir fue 53 ml (equivalente a 38 g) para niños y 99 ml (equivalente a 71 g) para adultos, el tiempo promedio de sobrevida luego de la primera dosis fue 9,4 días (rango de 2 a 22 días).

En 1969 en el sur de África siete niños entre 6 y 31 meses, murieron de una falla renal, estos niños fueron tratados para un cuadro febril con pronapp o plaxin. Luego de ingerir estos productos presentaron vómito, diarrea, deshidratación, en la hospitalización desarrollaron anuria, acidosis respiratoria, hepatomegalia y posteriormente coma. Luego se descubrió que el diluyente utilizado para estas sustancias era propilén glicol.

En India, 1986, ocurrieron 14 muertes producidas por una falla renal inexplicable, en los servicios de neurología, neurocirugía y oftalmología de un hospital de Bombay, las investigaciones revelaron que todos los pacientes estaban recibiendo glicerina para sus patologías y se descubrió que la glicerina industrial que utilizaron tenía 18.5% de DEG.

En Nigeria en 1990, 47 niños con edades entre 6 y 23 meses recibieron cloroquina, acetaminofén, prometazina y una mezcla para la tos, como tratamiento de infecciones de vías respiratorias y malaria; su enfermedad se caracterizó por náuseas, vómito, taquicardia, hiperventilación, anuria, hepatomegalia y posterior muerte. En esta epidemia se logró concluir que el acetaminofén estaba diluido en propilén glicol.

HISTORIA

El **etilén glicol (EG)** fue el primero en ser descubierto en 1869 pero sólo llegó a ser utilizado comercialmente en 1928. La primera y más notoria de las intoxicaciones masivas con **dietilén glicol (DEG)** ocurrió en Estados Unidos en 1937 cuando esta sustancia fue empleada como solvente en el famoso elixir sulfanilamida, que se utilizó en pacientes con infecciones estreptocócicas, gonorrea, sífilis, infección de los oídos, infecciones leves de la piel y amigdalitis, entre otras. Este elixir consistía en una combinación de 10% de sulfanilamida, 72% DEG y 16% agua.

Entre 1990 y 1992 en Bangladesh, 339 niños presentaron falla renal. Estos niños estaban hospitalizados en un centro de la capital, Dacca, de ellos murieron 236. Esta epidemia fue debida a que recibieron un acetaminofén diluido en DEG.

La más reciente intoxicación con DEG ocurrió en 1996, donde al menos 30 niños haitianos murieron, de un total de 68 intoxicados con un elixir de acetaminofén llamado afebri y valadon.

Estudios realizados a las diferentes marcas de elixir de acetaminofén mostraron que de 28 diferentes marcas siete contenían DEG, los demás tenían propilén glicol o glicerol. Queda la duda si se seguirá repitiendo la historia.

ETILÉN GLICOL

Es el principal exponente de este grupo de sustancias y el más tóxico de todos, incluso en los humanos más que en los animales. La **dosis letal** es 1,4 ml/kg en humanos siendo para los animales de 5,5 a 13 ml/kg. Un estudio hecho en 1969 con monos concluyó que en dosis menores de 15 ml/kg no se producen los cristales de oxalato; sin embargo, los cambios en la función renal a dosis por encima de 1 ml/kg persisten, sugiriendo que el daño renal puede aparecer en ausencia de formación de cristales de oxalato. La ingestión crónica de este compuesto al parecer no aumenta la incidencia de tumores renales ni en otros tejidos.

Existen artículos que apoyan el concepto de la improbable intoxicación con EG cuando es inhalado. Aunque se han informado casos de mujeres trabajadoras de una fábrica de aparatos electrónicos que presentaban frecuentemente nistagmus y síncope durante su trabajo, en el cual se emplea una solución de EG. Estudios en prisioneros voluntarios de Alabama, expuestos a un aerosol con EG, sólo mostró producir irritación de las vías aéreas pero no se observó toxicidad sistémica. Los autores concluyeron que es improbable para un individuo con su aparato sensorial normal inhalar suficiente cantidad de EG como para causar toxicidad.

Metabolismo

El metabolismo comienza principalmente en el hígado y en el riñón con oxidación de EG a glucaldehído vía nicotinamida adenín dinucleótido (NAD) dependiente de alcohol deshidrogenasa (pudiendo también formar pequeñas cantidades de glioxal). Por esta enzima el glicaldehído es entonces oxidado a ácido glicólico. Por la aldehído oxidasa mitocondrial o la deshidrogenasa láctica, la acumulación de esta sustancia concuerda con el aumento en el anión gap o disminución en la concentración de bicarbonato arterial. El ácido glicólico pasa a glioxilato a través de las enzimas deshidrogenasa láctica o la oxidasa de ácido glicólico, el glioxilato se metaboliza por varias vías las cuales incluyen: 1. Transaminación a glicina (reacción reversible dependiente

de piridoxina usando varios donadores de aminoácidos). 2. Oxidación irreversible a oxalato (la más importante) por la deshidrogenasa láctica pero también por oxidasa de ácido glicólico. 3. Posible descarboxilación por la glioxilato descarboxilasa. 4. Por combinación de varias vías a oxalato malate α -hidroxi- β -ketoadipato, β -hidroxi- α -ketoglutarato. Varios cofactores son requeridos para el metabolismo de el EG incluyendo NAD, fosfato de piridoxal, pirofosfato de tiamina y aminoácidos. (Figura 70.1).

El EG *per se* no parece ser tóxico, no tiene efecto sobre el ciclo del ácido cítrico u otras vías metabólicas a menos que sea metabolizado en sustancias encargadas de la intoxicación. La producción de aldehídos es el primer grupo de metabolitos de EG, siendo implicados en un numero importante de reacciones bioquímicas por tener grupos ketoaldehído.

La inhibición de la fosforilación oxidativa y el metabolismo de la glucosa pueden ser atribuidos a la acumulación de aldehídos. Además éstos inhiben la síntesis proteica, replicación de DNA y síntesis ribosomal de RNA, ellos reaccionan con cualquier enzima requiriendo grupos -SH para activarse.

Los síntomas neurológicos predominantes ocurren de seis a 12 horas luego de la ingestión de EG coincidiendo con la mayor producción de aldehídos causando depresión del SNC, del metabolismo de serotonina y alteración de los niveles de aminas.

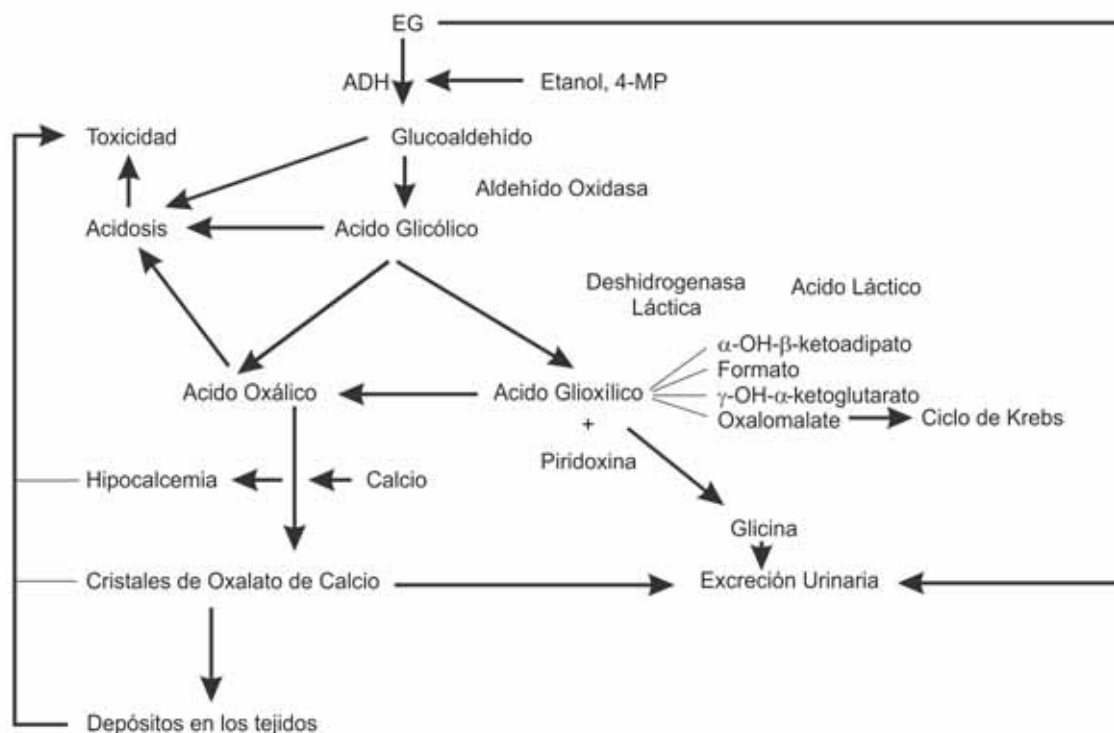
Posteriormente siguen la acumulación de oxalatos, los cuales son responsables de la mayor parte del cuadro clínico de la intoxicación por EG. Con aumentos en la concentración del sustrato se aumenta el porcentaje de conversión a oxalato sugiriendo una rata de conversión limitada por descarboxilación y transaminación (la acumulación de oxalatos solos no explica todo el cuadro clínico).

Se ha demostrado que el EG aumenta la producción de ácido láctico en mayor grado que el etanol, adicionalmente los productos del metabolismo del glioxilato inhiben el ciclo del ácido cítrico aumentando la producción de piruvato y lactato, disminuyendo el consumo de oxígeno, metabolismo aeróbico y producción de ATP.

El fosfato de piridoxal, como ya se mencionó, es un cofactor esencial en el paso de glioxilato a glicina por la glioxilato transaminasa, la actividad de esta enzima disminuye con la deficiencia de piridoxina resultando en una vía alterna importante. Estudios realizados en animales indican que la deficiencia de piridoxina resulta en un aumento de la oxaluria y por el contrario dando grandes dosis de piridoxina puede disminuir la excreción urinaria de oxalatos; algo similar se puede aplicar con la acción de la tiamina pirofosfato como cofactor en la producción de α -hidroxi- β -ketoadipato por la tiamina pirofosfato dependiente de carboligasa.

El aumento en la producción de ácido láctico y el consumo de cofactores contribuye significativamente a la toxicidad del EG.

VÍAS METABÓLICAS DEL ETILÉN GLICOL



Síndrome clínico

La intoxicación por EG clínicamente se divide en tres estados, la severidad de cada uno de éstos depende de la cantidad ingerida; inicialmente hay un período de latencia en el cual la sustancia predominante es el EG, luego predominan las manifestaciones del SNC acompañados de una acidosis metabólica severa. Luego de las primeras 12 a 18 horas la falla cardíaca y la insuficiencia pulmonar pueden sobrevenir; finalmente de 36 a 48 horas luego de la ingesta de grandes dosis de EG, la falla renal puede ser el problema más significativo.

Durante los primeros 30 minutos a 12 horas luego de la ingestión el paciente aparece con un cuadro clínico similar al de ingestión de alcohol, a pesar de no tener aliento alcohólico, las náuseas, vómitos y somnolencia son frecuentes. Con grandes dosis ingeridas la intoxicación es seguida por un estado de coma, convulsiones y muerte en las horas siguientes al consumo del tóxico; este estado inicial puede estar acompañado de taquicardia, hipertensión moderada y algo de fiebre. Puede además incluir manifestaciones oculares tales como nistagmus, oftalmoplejías, papiledema y subsecuente atrofia óptica. También depresión generalizada de los reflejos, convulsiones focales, mioclonías y contracciones tetánicas; los hallazgos del líquido cefalorraquídeo son compatibles con meningoencefalitis.

Inicialmente se pensó que la acidosis se debía al ácido oxálico, pero esto no parece ser cierto puesto que menos del 3% del EG es convertido a oxalato. Tanto el ácido láctico como otros ácidos orgánicos producidos en la degradación del EG son importantes en la acidosis. Recientes estudios de casos humanos demuestran que el mayor determinante de la acidosis es el ácido glicólico acumulado.

La hipocalcemia es frecuentemente encontrada debido a la quelación del calcio por el oxalato formando compuesto relativamente insoluble, esta unión disminuyó los niveles de oxalato detestables. La hipocalcemia puede ser suficiente para causar tetania y alteraciones en el funcionamiento cardíaco. El uroanálisis muestra inicialmente disminución de la densidad urinaria con proteinuria, hematuria microscópica, piuria y cilindruria; la cristaluria profusa se presenta rápidamente luego de la intoxicación, ésta se debe principalmente a oxalatos de calcio.

Luego del coma, los síntomas de falla cardíaca y pulmonar pueden predominar encontrándose taquicardia, taquipnea, hipertensión moderada y cianosis. Es frecuente que el paciente intoxicado por EG presente edema pulmonar, además de bronconeumonía y falla cardíaca, siendo los causantes de la muerte entre 24 y 72 horas luego de la ingesta.

Si el paciente sobrevive las 24 a 72 horas iniciales la falla renal de severidad variable puede llegar a ser el problema predominante. La oxaluria es marcada en la mayoría de los casos; el grado de daño renal puede variar de un aumento moderado del BUN y la creatinina, con recuperación espontánea a la anuria completa, con un cuadro de necrosis tubular aguda. Han sido informadas mialgias en algunos pacientes con elevación de la creatininfosfokinasa (CPK) pudiendo representar una necrosis del músculo.

Patología

En los casos fatales la necropsia muestra un cerebro edematoso e hiperémico, con petequias difusas y microscópicamente hay evidencia de meningoencefalitis siendo una característica singular de este tipo de intoxicación el hallazgo de cristales de oxalato de calcio en el cerebro, leptomeninge, pared vascular y espacio perivascular, aunque aún se discute si la presencia de estos cristales es la responsable de las manifestaciones clínicas del SNC las cuales se atribuyen al ácido oxálico, por los cambios inflamatorios notados alrededor de los vasos en contacto con el líquido cefalorraquídeo. Otros autores creen que el daño capilar difuso se debe a la lesión primaria causada por la intoxicación con EG. Como se dijo anteriormente, las grandes concentraciones de aldehídos también intervienen en las manifestaciones del SNC.

En el sistema cardiopulmonar se observan hemorragias petequiales difusas en pleura, pulmón, corazón y pericardio, junto con cambios degenerativos del miocardio.

El daño renal es prominente luego de las 72 horas de la ingesta de EG, mostrando dilatación proximal de los túbulos con degeneración del epitelio tubular y cristales intratubulares, necrosis tubular distal, focos de inflamación intersticial y edema; el daño glomerular no es prominente. La función renal se normaliza en la mayoría de los pacientes a pesar de continuar presentando cristaluria intratubular. Si la insuficiencia renal persiste la biopsia renal mostrará atrofia tubular con fibrosis intersticial progresiva.

Otros órganos afectados son los vasos sanguíneos, por depósitos de oxalatos de calcio, siendo estos más frecuentemente en arterias de tamaño mediano y pequeño, los cuales producen edema de la pared del vaso conduciendo a isquemia. También con frecuencia ocurre miositis, además de hemorragias en el tracto gastrointestinal saliendo pintas de sangre en el vómito. En el hígado se observa degeneración hidrópica central.

Sintomatología

La medición de los niveles sanguíneos de EG y ácido oxálico son difíciles de determinar y no son útiles; real-

mente estas mediciones proporcionan una pequeña ayuda en el diagnóstico y manejo de intoxicaciones agudas. El diagnóstico de intoxicación por EG debe ser fuertemente sospechado luego de descartar cetoacidosis diabética en: 1. Pacientes con una intoxicación similar a la producida por alcohol y que no presenten aliento alcohólico. 2. Pacientes en coma con acidosis metabólica y aumento en el anión gap. 3. Pacientes que presenten una cristaluria de oxalatos de calcio masiva.

El cálculo del anión gap y del osmolar gap proporcionan un diagnóstico temprano y oportuno. El valor del anión gap varía entre 10 y 16 mmol/l debido al predominio de cargas negativas; en la acidosis con aumento del anión gap y unos niveles de cloro normales indica retención de ácidos orgánicos tal como puede presentarse en casos de falla renal, cetoacidosis, acidosis láctica y en ingestión de sustancias como metanol, EG, salicilatos o paraldihídos, en ausencia de falla circulatoria, diabetes, alcoholismo o uremia, el aumento en el anión gap indica intoxicación con una o más de las sustancias mencionadas.

El osmolar gap es la diferencia entre la osmolaridad medida y la calculada $OG = Om - Oc$, La medición es basada en la cantidad de agua en el suero y alteraciones en este componente sérico (hiperproteinemia o hiperlipidemia); estudios en una población que no había ingerido alcoholes ni glicoles mostró valores de 5 mosm/kg. H₂O (con un rango de referencia de -9 a 19 mosm/kg. H₂O) para el osmolar gap, depende también de la técnica usada para medir el sodio lo cual puede resultar en grandes diferencias en los resultados, siendo necesario que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia. El aumento de los valores de osmolar gap indican intoxicación con una o más sustancias a altas concentraciones; la mayoría de las drogas incluyendo salicilatos no son identificadas de esta forma porque ellos se disocian o no alcanzan altas concentraciones en suero. Los tóxicos que aumentan el osmolar gap son los que tienen bajo peso molecular; los cambios en el osmolar gap son tempranos en la intoxicación por EG, posteriormente ocurriendo los cambios en el anión gap. Aunque hay algunos autores que plantean el interrogante si el osmolar gap elevado confirma el diagnóstico de intoxicación con EG, al igual que se han reportado casos de intoxicación por dicha sustancia en los cuales el osmolar gap no está alterado de forma significativa.

El uroanálisis muestra presencia de cristales de oxalato de calcio en casi el 50% de los casos de intoxicación por EG al llegar a los centros de urgencias y esta proporción aumenta a medida que transcurre el curso de la intoxicación; la cristaluria se puede acompañar de glóbulos rojos y diferentes tipos de cilindros, siendo muy útiles en el diagnóstico la realización de uroanálisis repetidos en pacientes con acidosis de origen desconocido.

Tratamiento

La dosis letal de EG es 100 ml, se han reportado casos de recuperación espontánea con manejo de sostenimiento únicamente. Un diagnóstico temprano y una terapia apropiada puede reducir significativamente la mortalidad.

La descontaminación gastrointestinal (aspiración gástrica para su análisis y posterior lavado gástrico con solución salina) puede ser útil si se realiza antes de la primera hora luego de la ingestión, la *ipeca* está contraindicada por potenciar los efectos depresores sobre el SNC. El carbón activado es poco útil debido a que el EG es significativamente absorbido, pero en caso de múltiples ingestas debe ser usado.

Se requiere un adecuado manejo de la vía aérea, al igual que de líquidos intravenosos para corregir el desbalance electrolítico y mantener un adecuado flujo renal haciendo un cuidadoso monitoreo de la eliminación. Al comienzo un flujo renal aumentado incrementará la excreción urinaria de EG; sin embargo, si se desarrolla la falla renal puede ser necesario suspender los líquidos para no producir una sobrecarga; los suplementos vitamínicos pueden ser útiles porque muchos de estos pacientes son alcohólicos y tienden a tener deficiencias vitamínicas.

La corrección únicamente de la acidosis metabólica incrementa la sobrevida en experimentos con animales, por lo tanto esta medida debería tomarse inmediatamente después del diagnóstico, siendo esencial el uso de bicarbonato de sodio para corregir el exceso inicial de ácidos; más de 500-1.000 mmol de bicarbonato de sodio puede necesitarse en la primera hora especialmente si la terapia antidotal no se ha iniciado. En la intoxicación con EG la experiencia clínica muestra que la hipocalcemia puede empeorar durante la alcalinización agresiva, porque ésta aumenta la unión del calcio a proteínas. El tratamiento de la hipocalcemia debe ir dirigido a prevenir la tetania, las convulsiones y la disfunción cardíaca, los suplementos de magnesio también se han sugerido. El calcio no se debe dar para la hipocalcemia *per se*, porque éste puede incrementar la precipitación de cristales de oxalato de calcio en los tejidos. Si el gluconato de calcio no es efectivo las convulsiones deben ser tratadas convencionalmente.

La tiamina y la piridoxina, como se mencionó antes, son dos cofactores esenciales en la degradación de EG a productos menos tóxicos que el ácido oxálico, cambiando la vía metabólica hacia la formación de glicina. En la actualidad el uso de la piridoxina como antidoto en intoxicación por glicoles no está recomendado puesto que los estudios realizados muestran que pueden causar neuropatía sensorial periférica la cual pueda ser permanente en quienes reciben grandes cantidades de piridoxina. Algunos autores la recomiendan pero a pequeñas dosis (200 mg/d) de las cuales no se espera que causen neuropatía.

La diálisis fue la primera medida clínicamente efectiva, incluso que el EG que fuera menos dializable que el metanol (por su mayor peso molecular). El EG no tiene eliminación pulmonar significativa y la hemodiálisis llega a ser la principal vía para eliminar el glicol si el etanol es administrado y la falla renal se presenta. Además la hemodiálisis ofrece la probabilidad adicional de corregir los disturbios metabólicos y electrolíticos vistos en estos pacientes; una vez iniciada la diálisis se debe continuar hasta que el EG no pueda ser detectado en sangre o no haya trastornos acidobásico; en caso de que no se pueda realizar la medición de EG la hemodiálisis se continúa al menos por ocho horas o más si la acidosis no se corrige. Si la hemodiálisis no se puede hacer la diálisis peritoneal también removerá el EG aunque menos eficientemente; hay autores que no recomiendan la utilización de esta última por considerarla ineficaz.

Con la diálisis se busca: 1. Remover el EG y por tanto disminuir la concentración de los sustratos. 2. Remover los productos tóxicos del metabolismo del EG. 3. Tratar la uremia y la acidosis. Con esta terapia la recuperación del SNC es la regla, aunque en algunos casos puede demorarse.

Provocar diuresis osmótica (con manitol IV) puede ser útil para eliminar el EG y sus metabolitos y reducir el edema de la cortical del riñón.

El etanol endovenoso es la medida antidotal más utilizada puesto que actúa como un inhibidor competitivo del metabolismo del EG vía alcohol deshidrogenasa la cual tiene mayor afinidad por el etanol, favoreciendo la excreción urinaria de EG, con una caída de los niveles plasmáticos de éste y disminuyendo la rata de formación de los metabolitos tóxicos. El etanol debe iniciarse entre 4 y 6 horas luego de la ingesta para que sea más eficaz, y los niveles sanguíneos deben ser mantenidos de 1 a 2 mg/ml (0,1 ml/kg/hora de etanol al 100% en DAD 5%); el etanol requiere una administración constante para mantener niveles sanguíneos eficaces y no debe suspenderse hasta que la acidosis sea corregida, aumentando la dosis si se hace hemodiálisis concomitantemente.

El 4-metilpirazol (4-MP) es otro inhibidor competitivo de la aldehído deshidrogenasa, actúa de manera similar al etanol, puede ser administrado oral e intravenoso; las ventajas del 4-MP sobre el etanol incluyen: 1. Rata de eliminación lenta (horario de dosificación más práctico). 2. Más potente. 3. Menos efectos adversos. Tanto el etanol como el 4-MP inhiben el desarrollo de acidosis y toxicidad renal; sin embargo, la administración de etanol resulta en una depresión significativa del SNC dándole ventaja al 4-MP. La dosis a la cual se observa que no produce efectos adversos es 10-20 mg/kg, pudiendo causar un aumento moderado y transitorio de las enzimas hepáticas no siendo dependiente de la dosis. Hay poca experiencia con el uso de 4-MP junto con hemodiálisis en pacientes con anuria, pero al parecer es útil (aunque hay que aumentar la dosis a 1-1,5 mg/kg/h durante la diálisis).

Hay otras sustancias derivadas del pirazol tales como el 1,3-butanediol y el 1,2-propanediol a las cuales se les estudia su efecto como inhibidores de la aldehído deshidrogenasa, estas drogas aun no están en nuestro país.

La administración de etanol junto con 4-MP resulta en disminución de la concentración urinaria de ellas pudiendo favorecer una intoxicación.

DIETILÉN GLICOL

Este compuesto es utilizado en la industria del barniz, en cosméticos, lubricantes, etc. Su efecto tóxico es debido a que se metaboliza al EG con la subsecuente acidosis y formación de cristales de oxalato de calcio.

PROPILÉN GLICOL

Es en orden menos tóxico que el EG y el DEG, es usado como aditivo de comidas, en la industria de los cosméticos, además como anticongelante y fluido hidráulico. Por el contrario del EG, los vapores de PG parecen no ser

irritantes, tampoco aumenta la incidencia de aparición de tumores al igual que no es mutagénico ni teratogénico.

El PG a diferencia del EG es metabolizado por la alcohol deshidrogenasa a ácido láctico y luego a ácido pirúvico; estos ácidos son normalmente constituyentes del ciclo del ácido cítrico y son posteriormente transformados a dióxido de carbono y agua. La FDA reconoce este compuesto como seguro.

POLIETILÉN GLICOL

Este compuesto es el menos tóxico de todos, recientemente ha sido utilizado como solución para lavados intestinales, como descontaminante gastrointestinal en la intoxicación producida por sustancias que no son bien absorbidas por el carbón activado (hierro, plomo, litio); en un estudio realizado en 1996 se encontró que ocurría una unión no específica de la clorpromacina al PEG la cual es dependiente de la dosis de este último, lo mismo parece suceder con la cocaína y la teofilina al combinar carbón activado con PEG.

BIBLIOGRAFÍA

- CASARETT and DOUGL'S. Toxicology The Basic Science of Poisons, Fourth Edition, 1992.
- PAUL, M.; WAX, MD. Elixir, Diluents, and the Passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Ann Intern Med* 1995; 122(6): 456-461.
- ANTHONY, J.; SCALZO, MD. Diethylene Glycol Toxicity Revisited: The 1996 Haitian Epidemic. *Clinical Toxicology* 1996; 34(5): 513-516.
- PAUL, M.; WAX, MD. It's Happening Again. Another Diethylene Glycol Mass Poisoning. *Clinical Toxicology* 1996; 34(5): 517-520. Michael F. Parry, MD. Ronald Wallach, MD. Ethylene Glycol Poisoning. *American Journal of Medicine* 1974; 57: 143-150.
- DAVID, S.; GLASER, MD. Utility of the Serum Osmol Gap in the Diagnosis of Metanol or Ethylene Glycol Ingestion. *Annals of Emergency Medicine* 1996; 27(3): 343-346.
- DAG JACOBSEN, MD.; PHD; KENNETH, E.; MCMARTIN, PHD. Antidotes for Methanol and Ethylene Glycol Poisoning. *Clinical Toxicology* 1997; 35 (2): 127-143.
- CHARLES, BECKER, MD. Antidotes for Metahanol and Ethylene Glycol Poisoning- A REAL Challenge. *Clinical Toxicology* 1997; 35 (2): 147-148.
- ERIC, JOBARD, PHD.; PATRICK, HARRY, MD.; ALAIN TURCANT, PHD.; PIERRE, MARIE ROY, MD; PIERRE ALLAIN, PhD, MD. 4-methylpyrazole and hemodialysis in Ethylene Glycol Poisoning. *Clinical Toxicology* 1996; 34(4): 373-377.
- DAG JACOBSEN, MD.; KENNETH MCMARTIN, PHD. 4-mthylpyrazole- Present Status. *Clinical Toxicology* 1996; 34(4): 379-381.
- LENNART, K.; CHRISTIANSSON, MD.; KLAS, E.; KASPERSSON, MD.; PER, E.J.; KULLING, MD.; STEINAR OVREBO, MD. Treatment of Severe Ethylene Glycol Intoxication with Continuous Arterio-venous Hemofiltration Dialysis. *Clinical Toxicology* 1995; 33(3) :267-270.
- JULIA ATTA-POLITOU, PHD; PANOS, E.; MACHERAS, PHD; MICHAEL, A.; KOUPPARIS, PHD. The Effect of Polyethylene Glycol on the Charcoal Adsorption of Chlorpromazine Studied by Ion Selective Electrode Potentiometry. *Clinical Toxicology* 1996; 34(3): 307-316.
- MICHAEL, J.; HODGMAN, MD.; CAROL WEZOREK, BSN; EDWARD KRENZELOK, PHARM.D. Toxic Inhalation of Ethylene Glycol: A Pharmacological improbability. *Clinical Toxicology* 1997; 35(1): 109-111.
- LEWIS, GOLDFRANK, MD. A PERSPECTIVE ON THE IPCS Methanol and Ethylene Glycol Document. *Clinical Toxicology* 1997; 35(2): 145-146.
- KEITH BURKHART, MD. Methanol and Ethylene Glycol Toxicity. *Clinical Toxicology* 1997; 35 (2):149-150.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. TAMISELVAN S.; HACKETT R. L.; KHAN S. R. Lipid Peroxidation in Ethylene Glycol induced Hyperoxaluria and calcium oxalate nephrolithiasis. *Journal of Urology* 1997; 157(3):1059-1063.
2. DAVID S. GLASER. Acute Renal Failure. *New England Journal of Medicine* 1996; 335(17):1321-1322.
3. LEE Y. H.; HUAG W. C.; HUAG J.K.; CHANG L.S. Testosterone Enhances Whereas Estrogen Inhibits Calcium Oxalate Stone Formation in Ethylen Glycol Treated Rats. *Journal of Urology* 1996; 156:502-505.
4. DASGUPTA A.; MACAULAY R. A Novel Derivatization of Ethylene Glycol from Human Serum Using 4- Carbethoxyhexafluorobutyl Chloride for Unam biguous Gas Chromatography. Chemical Ionization mass spectrometric identification and cuantification. *Am J Clin-Pathol* 1995; 104(3):283-288.
5. HANIF M.; MOBARAK M.R.; RONAN A.; RAHMAN D.; DONOVAN J.J.; BENNISH M.L. Fatal Renal Failure Caused by Diethylene Glycolin Paracetamol Elixir: The Bangladesh Epidemic. *BMJ* 1995; 311(6997): 88-91.
6. GUTIÉRREZ CABANO C.A. Intragastric Polyethylene Glycol-400 protects against Ethanol-Induced Gastric Mucosal Lesions Despite Pretreatment with Indomethacin or Iodoacetamide. *Dig Dis Sci* 1995; 40(9): 2029-2036.
7. IQBAL T.H.; COX M.A.; LEWIS K.O.; COOPER B.T. Polyethylene Glycol as a Marker of Small Intestinal Permeability. *Gut* 1995; 36(6): 946-947.

Embriaguez no alcohólica. Enfoque medicoforense

María Eugenia Botero Duque

INTRODUCCIÓN

En la práctica médico-forense son frecuentes las solicitudes cursadas por autoridades competentes para determinar si un sujeto está bajo el influjo de sustancias capaces de alterar sus funciones neuropsicológicas. La condición del sujeto sobre quien se ha ordenado un examen médico con repercusiones judiciales puede ser la de víctima o la de sospechoso de causar un daño en un bien jurídico; tales situaciones pueden ser variadas: lesiones personales, homicidio, delitos contra la libertad y el pudor sexual, hurto, etc. El perito médico se enfrenta de tal modo a la necesidad de definir si el examinado se encuentra o no bajo el influjo de un gran número de sustancias con tales características y ante el reto de diferenciar en muchos casos la simulación, el enmascaramiento de efectos, la maximización o minimización de signos y síntomas, etc.

Desde el punto de vista de la autoridad competente, una de las situaciones que eventualmente disminuye la utilidad del examen solicitado es la falta de oportunidad en la solicitud que se cursa. Muchas veces, la evidencia que se busca mediante la orden de peritación en estos individuos se esfuma por el tiempo que ha transcurrido desde el momento en el que ocurren unos hechos que se investigan y el momento en el que el sujeto es sometido al examen médico y a las pruebas de laboratorio complementarias.

El uso de sustancias de origen vegetal, ya sea en sus formas naturales o en sus formas elaboradas y, más recientemente el de sustancias de síntesis, ha sido una constante cultural que data prácticamente desde el comienzo de la humanidad. Su aceptación o no dentro de la sociedad es una variable que depende del contexto cultural. De tal modo, cada sociedad ha definido en cada época de su evolución cuáles son las sustancias cuyo uso es permitido y considerado “legal”, dentro de diversas actividades

que pueden ser sociales o religiosas. Así, el alcohol fue considerado como una sustancia de uso ilegal en países como los Estados Unidos, pero esa concepción varió con el transcurso del tiempo y el desarrollo de un eficiente y poderoso mercado negro. En nuestras culturas precolombinas y en sociedades indígenas actuales, el “mambeo” de la hoja de coca es considerado como parte integral de su cultura y no es visto como una actuación delictiva.

La visión predominante en nuestra sociedad, tanto para el público en general como para autoridades competentes y médicos, ya en el ejercicio clínico o en el forense, es por desgracia limitada al concepto de embriaguez alcohólica.

Esta visión limitada, impide en muchos casos hacer un diagnóstico adecuado sobre el estado neuropsicológico alterado de un sujeto.

En Colombia se ha visto, en relación con el uso de sustancias ilegales, que ha habido un cambio aproximadamente a partir de 1990, y que ha involucrado la diversificación y la estratificación dentro de la pirámide social. Anteriormente Colombia era básicamente un país productor de marihuana, cocaína y bazuco, con consumo limitado a algunas clases sociales; hoy, el incremento en el consumo es motivo de preocupación social y de estudios serios sobre drogadicción. El uso de tales sustancias se refleja en la capacidad adquisitiva de los sujetos según su estrato social; de tal modo, es más frecuente el uso de bazuco en clases sociales bajas o en grupos de indigentes, y de otro lado, el uso de sustancias de origen sintético es más restringido, por su alto costo, a individuos de clases económicamente más pudientes. Algunos estudiosos de este fenómeno han postulado que el futuro del uso ilegal de drogas en el mundo es con las sustancias de síntesis química. Algunos estudios que ha adelantado la Asociación Americana de Medicina consideran que hacia el año 2005 el uso ilegal de drogas se va

a concentrar principalmente en las sustancias derivadas de las anfetaminas, porque son sustancias que tienen una acción más rápida y más potente; sin embargo, también se advierte que producen efectos más deletéreos sobre el individuo; así, han postulado que es posible que entre en decadencia el uso de sustancias de origen natural como la cocaína y la marihuana.

Hoy por hoy, en Colombia la frecuencia de utilización de sustancias psicoactivas continúa siendo encabezada por el alcohol etílico, socialmente tolerado; en el grupo de sustancias cuyo uso es estigmatizado, se encuentra en primer lugar la marihuana, seguida del bazuco y de las benzodiacepinas.

El auge del uso de sustancias consideradas actualmente por la mayor parte de nuestras sociedades como ilegales, se inició en Inglaterra en la década de los años 60, asociada al movimiento hippie y a una transformación musical que se difundió rápidamente por muchos países. Muchas de estas sustancias son llamadas “psicodélicas” porque permiten al individuo que las consume salirse de la realidad y experimentar alucinaciones auditivas, visuales y táctiles, entre otras, con una distorsión de la percepción de la realidad y que eventualmente lo conducen a una alienación cuando el sujeto se convierte en un adicto. Hay una gran cantidad de sustancias de uso ilegal como otras de no uso ilegal, incluso, algunas que se utilizan en medicina, que pueden llegar a producir estos fenómenos de alteración de la percepción de la realidad.

Resulta así importante para el médico y para el funcionario judicial conocer los aspectos básicos de los efectos que inducen tales sustancias.

En 1992 se hizo un estudio a nivel nacional para determinar la prevalencia del consumo y abuso de sustancias psicotrópicas y se encontró que la primera sustancia es el alcohol, seguida del tabaco, la marihuana, cocaína, las anfetaminas y el bazuco.

En nuestro país, se ha dado tradicionalmente mayor importancia al estado de embriaguez causada por el alcohol etílico. De tal modo, no sólo en la formación universitaria sino en la práctica médica forense, se ha hecho énfasis en los criterios diagnósticos de la embriaguez alcohólica; quizá por ello, se han diseñado formatos ágiles y precisos y de una reconocida utilidad práctica para determinarla clínicamente; en muchos casos, tales dictámenes así enfocados, se complementan no siempre con buen criterio médico-forense con pruebas de laboratorio para medir la concentración de alcohol etílico en la sangre. Resulta así frecuente que un médico encuentre signos bizarros de embriaguez, que no sabe clasificar plenamente como de origen alcohólico, y ordena estudios de laboratorio para investigar dicha sustancia o algunas otras, pero sin tener en cuenta los criterios clínicos de la interacción probable entre una o más de estas sustancias. Muchas veces, se ordenan tales estudios sin la orientación adecuada para el laboratorio y en muestras biológicas que

no son siempre las idóneas para tales investigaciones a la luz de las limitaciones tecnológicas de nuestro medio.

Una observación que debe destacarse en este punto es que las solicitudes judiciales específicamente cursadas para determinar en un examen médico forense un eventual estado de embriaguez no alcohólica son raras y en muchas ocasiones son mal orientadas y mal sustentadas. Esta situación conduce a un despilfarro de recursos y a una innecesaria pérdida de tiempo en las investigaciones judiciales.

En esta revisión del tema del dictamen médico forense por embriaguez no alcohólica se hace un planteamiento conceptual para los enfoques adecuados, tanto de las solicitudes por parte de las autoridades competentes como para los peritajes hechos por los médicos en ejercicio de funciones forenses.

CONCEPTOS BÁSICOS

Definición

La definición conceptual ofrece problemas para el tema de la “embriaguez no alcohólica”. Tales problemas surgen del uso controversial y a veces hasta ambiguo, de términos como “drogas”, “alucinógenos”, “narcóticos”, “estupeficientes”, “tóxicos”.

En este documento, a continuación, se intenta ofrecer una definición de la “embriaguez no alcohólica”, sujeta obviamente a discusiones y controversias, pero que tendrá, para los efectos deseados, una evidente repercusión práctica y puede considerarse como útil.

Ejemplos de las dificultades para el desarrollo conceptual de la embriaguez no alcohólica son los que se dan a continuación. Desde el punto de vista del lenguaje corriente, un diccionario de la lengua castellana da las siguientes definiciones vulgares de la palabra “droga”: “1. *Nombre genérico de ciertas sustancias minerales, vegetales o animales, que se emplean en la medicina, en la industria o en las bellas artes.* 2. *Sustancia o preparado medicamentoso de efecto estimulante, deprimente o narcótico*”. En contraposición, la Organización Mundial de la Salud, OMS, con criterio médico y farmacológico, ha formulado las siguientes definiciones para la misma palabra: 1. *Sustancias que por su consumo repetido provocan en el hombre un estado de intoxicación periódica perjudicial para él y la sociedad.* 2. *Droga es toda sustancia o preparado medicamentoso de acción estimulante, narcótico o alucinógeno.* 3. *Se entiende por fármaco o droga toda sustancia que, introducida en un organismo vivo, puede modificar una o varias funciones de éste.* 4. *Toda sustancia, natural o sintética, capaz de producir en dosis variables los fenómenos de dependencia psicológica o dependencia orgánica.* La palabra “droga” tiene su origen en el vocablo holandés “droog”, que significa “seco”, el cual etimológicamente surgió a raíz de la llegada de las plantas medicinales a Europa, provenientes de América

y que eran llevadas allí en su forma desecada. Desde el punto de vista jurídico colombiano, el estatuto de estupefacientes, contemplado en la Ley 30 de 1986, en su artículo 2°, adopta la siguiente definición de droga: *“Es toda sustancia que introducida en el organismo vivo modifica sus funciones fisiológicas”*.

Expuestas así algunas de las dificultades para la conceptualización, puede decirse que la “embriaguez no alcohólica” es el estado de alteración de las funciones neurológicas inducido por el consumo por cualquier vía de sustancias farmacológicamente activas diferentes al alcohol etílico y que además pueden tener efectos transitorios o permanentes sobre otros órganos y sistemas y que pueden conducir a un individuo a la adicción, la dependencia o la muerte.

Dicho estado alterado no debe considerarse aislado, sino que tiene repercusiones sociales claramente establecidas. Sin embargo, por el alcance de este documento, tales consecuencias no serán consideradas aquí.

CONCEPTOS JURÍDICOS

En 1986 se promulgó en Colombia la Ley 30 de ese año, también conocida como el Estatuto de Estupefacientes; el ejecutivo dispuso en 1986, con el decreto reglamentario de dicha ley, los criterios para determinar el concepto jurídico penal de “droga”, “estupefaciente”, “materia prima o droga de control especial”.

En la ley han quedado consagradas las siguientes definiciones:

Droga es toda sustancia que introducida en el organismo vivo modifica sus funciones fisiológicas.

Estupefaciente es la droga no prescrita médicamente, que actúa sobre el sistema nervioso central produciendo dependencia.

Medicamento es toda droga producida o elaborada en forma farmacéutica reconocida que se utiliza para la prevención, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de las enfermedades de los seres vivos.

Psicotrópico es la droga que actúa sobre el sistema nervioso central produciendo efectos neuropsicofisiológicos.

Por su parte, el Decreto Reglamentario 3788 dispuso en su artículo 7°, para los efectos de la Ley 30 de 1986, establece las siguientes definiciones:

Materia prima o droga de control especial es toda sustancia farmacológicamente activa cualquiera que sea su origen, que produce efectos mediatos o inmediatos de dependencia física o psíquica en el ser humano, o aquella que haya sido catalogada como tal en los convenios internacionales y aceptada por la Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos del Ministerio de Salud.

Medicamentos de control especial son las drogas o mezcla de drogas con adición de sustancias similares, preparadas para presentarse en forma farmacéutica y que pueden producir dependencia física o síquica.

Con base en un criterio médico-farmacológico, dicho decreto define que “droga es toda sustancia farmacológicamente activa, cualquiera que sea su origen, que produce efectos mediatos o inmediatos de dependencia física o psíquica en el ser humano.”

El decreto reglamentario modificó sustancialmente el sentido jurídico atribuido por la Ley 30 a los términos “droga”, “estupefaciente” y “medicamento”, pues, de una parte, englobó en la expresión única de “materia prima o droga de control especial” los contenidos de los vocablos “droga” y “estupefaciente”. No sobra decir que la Ley 30 ha definido inútilmente el término “psicotrópico”, ya que ninguna consecuencia jurídica, por lo menos en el ámbito penal, concede a esa expresión a lo largo del estatuto. Por lo tanto, los conceptos jurídicos referentes a las sustancias objeto de regulación por parte de la Ley 30 se resuelven en las expresiones amplias de “drogas”, “estupefacientes”, “materia prima o droga de control especial”, conforme al contenido de numerosas disposiciones de la Ley 30 y su Decreto Reglamentario 3788 (art. 7°, literal a).

CONCEPTOS MÉDICOS

Dependencia psíquica

Este concepto se refiere al impulso síquico irreprimible de consumir la sustancia psico-activa en forma continua o periódica con el fin de experimentar el efecto placentero o reducir el malestar producido por su privación. Se hablará de dependencia síquica cuando se presente uno cualquiera de los siguientes criterios:

- El repertorio habitual de conductas de consumo del individuo se reduce a un hábito estereotipado y fijo de consumo de sustancias psicoactivas.
- Las conductas de búsqueda de la sustancia predominan sobre el repertorio habitual y desplazan la realización de otros comportamientos importantes, individual y socialmente.
- El individuo manifiesta verbalmente o a través de otra conducta, su deseo irreprimible de consumir la sustancia.
- El individuo manifiesta deseo infructuoso de interrumpir el consumo de la sustancia, que también se infiere de las recaídas en el consumo después de períodos relativamente cortos de abstinencia.

Dependencia física

Es un término sinónimo de neuroadaptación.

Consiste en la modificación fisiológica de las neuronas que obliga al organismo a incorporar la sustancia psicoactiva con el fin de mantener un estado subjetivo de bienestar el cual desaparece al interrumpir la sustancia. La neuroadaptación enfatiza el aspecto de la dependencia y se evidencia clínicamente después de la brusca supresión

del psicoactivo, cuando aparecen intensos trastornos físicos como los denominados “síndrome de abstinencia y fenómeno de tolerancia”. Se hablará de dependencia física o neuroadaptación ante la presencia de uno de los siguientes fenómenos:

Tolerancia

Proceso farmacocinético y farmacodinámico que obliga a aumentar progresivamente la cantidad de sustancia consumida con el fin de conseguir un determinado efecto psicoactivo. Es, por lo tanto, el fenómeno consistente en la disminución de la respuesta a una misma dosis de sustancia, o sea, la necesidad de aumentar cada vez más la cantidad consumida con el fin de obtener los mismos efectos. Su aparición puede obedecer a adaptaciones enzimáticas, aumento en la velocidad de eliminación de la sustancia o alteraciones metabólicas de las neuronas, o a fenómenos de condicionamiento ambiental.

Síndrome de abstinencia o de supresión

Es el conjunto de signos y síntomas que aparecen al dejar de consumir la sustancia psicoactiva de la cual el sujeto es dependiente, o cuando se suspende o se reduce bruscamente la ingestión de dicha sustancia tras un consumo previo regular. Algunos lo consideran como un síndrome mental orgánico que varía para cada individuo y para cada sustancia. La intensidad y gravedad de este síndrome depende del tipo y de la cantidad de sustancia habitualmente consumida. Los signos y síntomas más comunes son: ansiedad, inquietud, insomnio, deterioro de la atención, náuseas, escalofrío, sudoración, taquicardia, calambres abdominales, sequedad de mucosas, vómito y diarrea (ocasionales).

Abuso de droga

Es el uso excesivo, persistente o esporádico de una droga que el individuo usa por su propia iniciativa, con detrimento de su salud o de su funcionamiento social. En este caso no hay dependencia psíquica o física. Básicamente se puede abusar del alcohol, tabaco, marihuana, alucinógenos, barbitúricos y tranquilizantes, los derivados del opio, anfetaminas, antidepresivos, laxantes, vitaminas y en general el uso de drogas sin prescripción médica.

Adicción

Es la condición en la que el individuo está física y mentalmente entregado a la droga.

Dosis

Es la cantidad de sustancia que recibe el organismo por mecanismo exterior.

Dosis terapéutica

Es la determinada por el médico de acuerdo con las necesidades y características del paciente.

Dosis personal

Es la cantidad máxima de droga (estupefacientes) que puede portar un individuo adicto, según la Ley 30.

Dosis letal

Es la cantidad de sustancia que en condiciones normales de salud causa la muerte a un individuo.

Sobredosis

Es la cantidad de sustancia consumida que a pesar de haberse iniciado en el organismo el fenómeno de tolerancia es incapaz este de eliminar y neutralizar causando la muerte al adicto.

CLASIFICACIÓN

Los alucinógenos se han clasificado internacionalmente en los siguientes grupos:

El primer grupo y tal vez el más importante, desde el punto de vista de uso ilegal, mirado hacia el futuro, son los derivados de la feniletilamina; estas sustancias son las que han venido apareciendo recientemente. Hay sustancias muy antiguas y otras de relativa aparición reciente. La mezcalina, por ejemplo, conocida desde la antigüedad por los indígenas aztecas, se involucró en actividades de la vida social mexicana, los bebedores sociales la mezclaban al alcohol. Tenemos actualmente, por ejemplo, la metanfetamina que es una molécula base, derivada de la anfetamina y es el llamado *speed*. Otra actual es la metilendioxianfetamina, conocida también como “la droga del amor”, data su aparición de 1992 en los Estados Unidos y tiene una característica importante por la cual es llamada droga del amor y es que exagera la libido y transforma la realidad visual, hace ver bonito todo, a las feas y feos. Otra droga de aparición reciente y que tiene como característica principal la hipertonidad muscular, aparte de las alteraciones de la percepción y que hace que el individuo entre en un verdadero éxtasis con la transformación de la realidad e hipertonía muscular es la conocida como “éxtasis”.

El segundo grupo son los derivados del ergot, éstos son más conocidos, entre ellos está el LSD, ácido lisérgico, que se viene utilizando como droga ilegal desde 1960, lleva 45 años de uso, inicialmente descrito por Timothy Leary, quien estuvo muy relacionado con la aparición del movimiento hippy en los Estados Unidos. Otra droga derivada del ergot y de uso ilegal es la “*gloria matinal*”, se llama *ololiuqui*, es derivada de una sustancia de cultivo natural en México, era utilizada por grupos indígenas.

En el **tercer grupo** están las indolalkilaminas y dentro de éstas tenemos los cactus (*peyote*) y los hongos; dentro

de éstos se destacan la *psilobicina* y la *psilocina*. Antes de pasar al siguiente grupo es importante hacer un comentario sobre la realidad nacional. Tal vez han oído hablar del *yajé*, que es ampliamente utilizado en algunas zonas geográficas del país. Este *yajé* es utilizado dentro de los ritos médicos de grupos indígenas del Amazonas y los Llanos Orientales. Fue estudiado a través de la Dirección Nacional de Estupefacientes en 1993 y también fue estudiado su componente en Inglaterra. Dentro del componente del *yajé* se lograron aislar igual que en la marihuana cerca de 400 componentes, pero los principales son la mezcalina y hongos que contienen *psilobicina* y *psilocina*.

El **cuarto grupo** son las derivadas de la arilhexilaminas, dentro de las que tenemos la fenciclidina y la ketamina, de estas sustancias muchas han sido y continúan siendo utilizadas en medicina a pesar de producir efectos alucinógenos.

Dentro del **quinto grupo** tenemos los **canabinos** como la *marihuana* y el *hachís*. El elemento central de éstos es la marihuana.

En el **sexto grupo** están los opioides, aquí es importante mencionar la *meperidina*, todavía de uso bastante común en medicina y sus análogos, y la *pentazocina*.

En el **séptimo grupo** están los **anticolinérgicos** y dentro de ellos las **fenotiazinas**, ampliamente utilizadas en nuestro medio, y los alcaloides de la *belladona*.

En el **octavo grupo** está la *cocaína*, que forma un grupo especial con sus análogos o derivados.

Por fuera de esta clasificación, pero con reconocida importancia por su uso, ya dentro de rituales culturales en sociedades indígenas o por su relativo auge actual, se encuentran las siguientes sustancias:

Las plantas misceláneas en nuestro medio no han tenido una frecuencia de uso importante, su uso se remonta a países de Centro América y México. Los primeros alucinógenos o los primeros grupos que se comenzaron a utilizar fueron los hongos y los cactus, o sea, el peyote, la *psilobicina* y la *psilocina* y éstos fueron utilizados desde tiempos remotos por los indígenas aztecas y mayas principalmente. Posteriormente y con moléculas más refinadas se encontró la mezcalina; en el siglo pasado, en 1896 y a principios de este siglo, 1918, fue sintetizada en laboratorios para un consumo mayor.

El **éxtasis** que es una de las sustancias de reciente aparición como droga de uso ilegal, fue identificada, sintetizada y patentada a principios de este siglo, en 1914, pero, fue patentada para uso médico como anoréxico principalmente, como droga de uso ilegal no se había sintetizado 1989. El LSD fue sintetizado en 1938; el speed desarrollado en forma de cristales en 1989 y las trimetoxianfetaminas fueron sintetizadas en 1947.

Desde el punto de vista de la acción sobre el sistema nervioso central, las sustancias pueden ser clasificadas como estimulantes o depresoras; en ambos casos conducen a un estado de embriaguez no alcohólica.

Las sustancias estimulantes del sistema nervioso central y que además producen dependencia psíquica son: marihuana, cocaína, anfetaminas, alucinógenos. Otras sustancias estimulantes del sistema nervioso central como la nicotina y la cafeína producen dependencia física.

Los depresores del sistema nervioso central, que son sustancias que producen dependencia física son: alcohol, derivados del opio (morfina, codeína, heroína, metadona), barbitúricos, metacualona, tranquilizantes menores (benzodiacepinas).

Hay otro tipo de sustancias que tienen efecto alucinógeno y que producen dependencia psíquica: gasolina, éter, pegantes, betún.

Desde el punto de vista de la peligrosidad, todavía resulta de utilidad la clasificación elaborada por la Organización Mundial de la Salud en 1975. Se consideran así cuatro grupos y las sustancias pertenecientes al primero son las más peligrosas, en tanto que las del cuarto grupo son las menos peligrosas:

I. Grupo 1: Opio y derivados: heroína, morfina, metadona, codeína, oxycodona.

II. Grupo 2: Alcohol y barbitúricos.

III. Grupo 3: Cocaína, anfetaminas.

IV. Grupo 4: Cannabis: marihuana, LSD, mezcalina, etc.

Como se puede observar en esta clasificación el alcohol figura como más peligroso que la cocaína y la marihuana.

SUSTANCIAS ESPECÍFICAS

Cocaína

Origen

Su uso se remonta al siglo XV. Es originaria de América del Sur, de la región andina, donde los indígenas masticaban la hoja de coca y la mezclaban con cal, éste procedimiento llamado "*mamboo*"; se usa con el fin de disminuir la fatiga y la sensación de hambre. En 1850 se inicia el estudio del principio psicoactivo y en 1855 el doctor Gaedcke la identifica como Eritroxilina. Albert Nieman en 1885 la caracteriza químicamente como cocaína. A finales del siglo XIX empiezan los primeros casos de adicción, debido a que el doctor William Stemart la utiliza como anestésico regional. En 1914 se crea la primera legislación para el uso de la cocaína con el Acta de Harrison, reformada en 1922. En 1980 se da el "boom" de la cocaína, en donde se convierte en la sustancia recreativa de la clase social alta. En esta década del 90 aparece el narcotráfico.

Taxonomía de la planta

Se obtiene de las hojas de la planta *erythroxylom coca*, que pertenece a la familia de las eritroxiláceas. Su principio activo se encuentra en las hojas. De los alcaloides que

componen la hoja hay tres grupos importantes que son: la metilbenzoilecgonina, que es la cocaína propiamente dicha; la metilcinamilcocaína y las alfa y beta trujillinas. Otros componentes de las hojas son: glicósidos, ácidos y grasas. La concentración del alcaloide activo en la hoja está entre el 50 y 80% del peso en gramos de las hojas secas.

Nombre químico

Es el benzoilmetilecgonina. La ecgonina es una base aminoalcohólica íntimamente relacionada con la tropina, el aminoalcohol en la atropina. La cocaína es un éster de ácido benzoico y una base que contiene nitrógeno. Tiene la estructura fundamental para los anestésicos locales sintéticos.

Farmacología

Se clasifica como estimulante y anestésico local. Actualmente no tiene uso médico. Produce dependencia psíquica. No produce dependencia física, ni tolerancia, ni síndrome de abstinencia.

Modo de empleo, biodisponibilidad y absorción

La cocaína puede introducirse en el organismo empleando varias vías de entrada: aspiración, inhalación, endovenosa, subcutánea, por vía oral y por mucosas rectal y vaginal. Es importante diferenciar las vías de entrada por aspiración de la inhalatoria. En la primera, se busca el ingreso del estupefaciente a través de la mucosa nasal; el usuario utiliza la dosis de cocaína en polvo (*nieve*) y hace una fuerte aspiración. Esta forma de empleo produce eventualmente estigmas consistentes en la perforación del tabique nasal por los efectos vasoconstrictores locales. La vía inhalatoria es más común en las mezclas conocidas como *bazuco*, en las cuales se emplea base de cocaína junto con contaminantes de diversa índole como harina, polvo de ladrillo, gasolina, etc.; se usa como el tabaco. Adelante se especifican los estigmas útiles para el diagnóstico. La vía endovenosa se utiliza en algunos casos y para camuflar los estigmas, es frecuente la aplicación en vasos sanguíneos de partes anatómicas no expuestas fácilmente en la vida social, tales como la vena central del pene o en los labios vulvares. La vía intramucosa por recto o vagina es empleada igualmente para minimizar u ocultar los estigmas. La vía oral no es muy frecuentemente empleada y puede observarse más en casos fatales de intoxicación accidental en *boleros*, más comúnmente denominados *mulas* en nuestro medio, quienes introducen en su tracto digestivo bolsas con cocaína o heroína y que así se exponen a un evento catastrófico cuando una o más bolsas se abren accidentalmente. La cocaína se absorbe en todos los sitios de aplicación, incluyendo las mucosas y la mucosa gastrointestinal. La absorción aumenta en presencia de inflamación y así los efectos sistémicos de la droga pueden aumentar mucho. Por vía oral se absorbe el

95% y las concentraciones en sangre se detectan a los 30 minutos, su pico máximo entre los 50 y 90 minutos. Por vía nasal se absorbe el 98%, se detecta a los 10 minutos y su concentración máxima se encuentra entre 15 y 20 minutos. Por vía inhalatoria (fumada) se absorbe en su totalidad. Por la mucosa oro-faríngea la absorción es muy buena, pero su efecto es muy corto.

Distribución

Difunde fácilmente hacia la barrera hematoencefálica. Atraviesa la barrera placentaria. Logra altas concentraciones en el sistema nervioso central, la relación de niveles cerebro/sangre es de 4:1. La concentración plasmática disminuye más rápido que la cerebral. VD (volumen distributivo) = 1,96 litros/kg peso.

Biotransformación y eliminación

Luego de su absorción, la cocaína es degradada por las esterasas plasmáticas y en menor proporción por enzimas hepáticas. Se excretan pequeñas cantidades (del 1 al 9%) inalteradas por la orina y de un 35 a 55% bajo la forma de benzoilecgonina. La vida media de la cocaína en plasma luego de su administración por vía oral o nasal es de aproximadamente 0,9 a 1,5 horas; en la degradación resultan dos metabolitos principales que son la ecgoninametilester, la cual se encuentra en mayor proporción, y la benzoilecgonina. La cocaína intacta permanece en plasma de 4 a 6 horas posteriores al consumo. La benzoilecgonina es detectable en orina durante 48 a 72 horas si se emplea como técnica la cromatografía de gases y durante 90 a 144 horas si se emplea el radioinmunoensayo.

Diagnóstico

El diagnóstico de la embriaguez aguda por cocaína debe diferenciarse de los signos de consumo crónico, en ambos casos dicho diagnóstico se sustenta sobre los efectos directos y los estigmas que produce.

Sintomatología

La intoxicación aguda se divide en tres fases:

Fase de estimulación

Caracterizada por excitación neurológica, la cual se presenta en forma rápida, nistagmus vertical y horizontal evidente en el examen físico cuando se provoca al hacer rotar varias veces al sujeto, fasciculaciones en especial en los músculos del rostro, cefalea, hipertensión arterial, taquicardia, náuseas, midriasis, taquipnea y vómito.

Fase de estimulación avanzada

Caracterizada por un cuadro de intoxicación severa, con agitación psicomotora, alteraciones en la esfera mental, con alucinaciones, ideas paranoides, hipertensión arterial, epístaxis y eventualmente convulsiones tónicoclónicas, hiperkinesia, taquicardia severa hasta de

170 pulsaciones por minuto. El cuadro de hipertensión arterial puede desembocar en accidente vascular cerebral, especialmente por hemorragia subaracnoidea, y la taquicardia puede llevar al sujeto a desarrollar un cuadro de fibrilación ventricular. Un individuo en esta etapa de la intoxicación requiere manejo y observación médica, debe tenerse en cuenta que puede presentarse una aparente mejoría en los parámetros fisiológicos alterados, que eventualmente implica una transición a la tercera fase, con riesgo de muerte.

Fase de depresión

En esta fase se presenta ideación suicida; se observa la reversión de los signos descritos en las dos primeras fases, cursa entonces con hipotonía muscular, hiporreflexia osteotendinosa, eventualmente parálisis muscular, falla cardíaca, colapso cardiovascular, hipotensión severa y bradicardia. La muerte puede sobrevenir por paro respiratorio con dosis de un gramo vía venosa, aunque se han descrito casos de muerte con dosis de 30 miligramos.

En la intoxicación crónica se presentan efectos de dos clases:

Neuropsiquiátricos. Se presentan ideas paranoides y suicidas. Pueden verse infartos del cerebro, alucinaciones, especialmente de tipo táctil, alteraciones del sueño y complicaciones neuroinfecciosas como abscesos cerebrales. Se denomina a un sujeto como consumidor crónico cuando presenta efectos neuropsiquiátricos e historia de consumo continuado durante al menos un año.

Fisiológicos. Se ven comprometidos los sistemas: el cardiovascular: se presentan vasoespasmos coronarios, angina de pecho, endocarditis y pueden desarrollarse infartos agudos del miocardio; respiratorio: con infecciones de vías respiratorias tanto altas como bajas, alteraciones en el intercambio gaseoso alvéolo-capilar y neumonías a repetición; sistema reproductor: se ha relacionado el consumo crónico de la cocaína con abortos a repetición, partos prematuros, ruptura prematura de membranas y abrupcio placentario; los hijos de consumidoras crónicas son de bajo peso al nacer y tienen mayor predisposición que los hijos de no consumidoras en una relación de 3:1.

Los signos fisiológicos predominan en los casos de consumo agudo, en tanto que los neuropsiquiátricos lo hacen en los casos de consumo crónico. El consumo de cocaína no produce un síndrome de abstinencia como tal, pero puede inducir severa depresión y somnolencia cuando se termina la administración de dosis altas o continuadas, signos que se ven luego de 8 a 10 horas de abstinencia.

Secuelas

En el mercado circulan dos clases: **cocaína base**, conocida como **basuco** o **crack** y **cocaína sal**, **nieve** o **perico**. El bazuco es cocaína base mezclada con harina, carbonatos,

lactosa, talco, miga de pan, ladrillo, etc. El usuario del bazuco experimenta ansiedad, ideación persecutoria, ideas de referencia y compulsión por seguir fumando. La costumbre de fumar la cocaína base manteniendo entre los pulpejos del dedo índice y pulgar el cigarrillo o **cacho** (como vulgarmente se le llama), hace que se desarrolle una pigmentación en la piel de un color amarillo ocre, el cual es de un tono más fuerte al que deja la costumbre de fumar cigarrillo; además en el fumador de cigarrillo se encuentra en las caras externa e interna de los dedos índice y medio. En usuarios de cocaína por vía venosa se ha descrito como característico un halo equimótico con centro pálido en los sitios de inyección. En tabiques nasales se ha descrito desde congestión hasta perforación, pero es un signo poco frecuente; posiblemente en los aspiradores de cocaína sal, sea más evidente. En los fumadores de bazuco que aspiran por la boca suele encontrarse pigmentación ocre, parecida a la de los pulpejos, en las encías y dientes centrales.

Marihuana

Origen

Del cáñamo de la India, obtenido de los extremos florecidos de las plantas del cáñamo; es una droga de uso muy antiguo. El cáñamo común es una planta herbácea anual cuya única especie es la *Cannabis sativa*, que presenta dos variedades: *Cannabis sativa* variedad índica, y variedad americana. Aunque todas las partes de ambas plantas, masculina y femenina, contienen sustancias psicoactivas (cannabinoides), sus mayores concentraciones se encuentran en los extremos florecidos. Se conoce también con los nombres de **hachís** y **charas**. En todo el mundo sigue ocupando el primer lugar en cuanto a su frecuencia de uso como sustancia ilegal. En Colombia su uso es por vía inhalatoria por medio de cigarrillos llamados comúnmente **cachos**, aunque en los últimos años se ha visto un incremento en la administración por vía oral en forma de tortas.

Nombre químico

La planta del cáñamo de la India sintetiza no menos de 600 compuestos químicos, de los cuales más de 60 son cannabinoides. Los tres más abundantes incluyen canabinol (CBN), canabidiol (CBD) y varios isómeros del tetrahidrocannabinol (THC). El THC es el isómero responsable de la mayoría de los efectos psicológicos característicos de la marihuana. Se le reconoce con gran cantidad de nombres en el mercado: **yesca**, **hierba verde**, **chora**, **grilla**, **oro de Acapulco**, etc.

Farmacología

Se clasifica como estimulante y alucinógeno. Actualmente es controversial su uso médico, pero hasta el año 1941 aparecía en la farmacopea de Estados Unidos. No produce

dependencia física. No conduce a la violencia y al crimen como se ha pretendido divulgar. Tampoco es afrodisíaca; más bien produce un debilitamiento del deseo sexual.

Absorción y eliminación

La disponibilidad sistémica de THC producida al fumar un cigarrillo de marihuana varía entre un 2% y un 50%, según la técnica empleada por el fumador. Así, un cigarrillo de 1 g que contiene 2% de THC podría aportar entre 0,4 y 10 mg de la droga a la circulación. La biodisponibilidad del THC oral es del 4 al 12%, según el vehículo. Los efectos farmacológicos se producen poco después de comenzar a fumar; se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 7 a 10 minutos; se obtienen efectos fisiológicos y subjetivos máximos en 20 a 30 minutos. Los efectos subjetivos de un cigarrillo rara vez duran más de 2 o 3 horas. El comienzo de las acciones suele producirse en alrededor de 30 a 60 minutos después de la administración oral; No hay efectos máximos hasta la segunda o tercera hora y se correlacionan bien con las concentraciones plasmáticas de la droga. El TCH se convierte con rapidez en un metabolito activo, el 11-hidroxi-THC, que produce efectos idénticos a los del compuesto original. El 11-hidroxi-THC es, a su vez, convertido en metabolitos inactivos, más polares, que se excretan por la orina y las heces. Uno de los metabolitos más comunes es el ácido 11-nor-THC-9-carboxílico, pero se han identificado hasta ahora 80 compuestos. Los metabolitos excretados en la bilis pueden ser reabsorbidos. Se encuentra muy poco THC no metabolizado en la orina. Las concentraciones plasmáticas de THC y de 11-hidroxi-THC caen con rapidez al principio (vida media de minutos), después de alcanzar sus valores máximos, reflejando la redistribución de estos compuestos lipofílicos hacia tejidos ricos en lípidos. Esta primera fase de declinación rápida es seguida por una fase terminal mucho más lenta; la vida media de eliminación es de alrededor de 30 horas. Esto es compatible con la persistencia de vestigios de THC y sus metabolitos en el plasma del hombre durante varios días o aun semanas; también puede detectarse en la orina. Las pruebas de laboratorio de las que se dispone para su estudio son EMIT, cromatografía líquida, la espectrofotometría de masas. La sensibilidad para el EMIT es la más baja con cifras de 100 nanogramos por mililitro de orina, en tanto que para la cromatografía líquida es de 25 nanogramos por mililitro de orina y para la espectrofotometría estas cifras están entre 5 y 10 nanogramos por mililitro.

Sintomatología

El THC ejerce sus efectos más importantes sobre el sistema nervioso central y el aparato cardiovascular. Las respuestas de la conducta varían en función de la dosis, vía de administración, marco, experiencia y

expectativas de los sujetos y vulnerabilidad individual a ciertos efectos psicóticos. Efectos sobre el SNC: una dosis oral de 20 miligramos de THC o el fumar un cigarrillo que contenga 2% de THC produce efectos sobre el ánimo, la memoria, la coordinación motora, la capacidad cognoscitiva, el sensorio, el sentido del tiempo y la autopercepción. Es más frecuente la sensación de bienestar o euforia, acompañada por sensación de relajación y somnolencia cuando los sujetos están solos. La memoria reciente está alterada y se deteriora la capacidad de realizar tareas que requieren pasos mentales múltiples. Este efecto sobre la conducta dependiente de la memoria y dirigida hacia un objetivo ha sido denominado *desintegración temporal* y se correlaciona con una tendencia a confundir el pasado, el presente y el futuro y con despersonalización, una sensación de extrañeza e irrealidad hacia el propio ser. Aun las dosis bajas afectan el equilibrio y la estabilidad de la postura, efectos que son más visibles cuando se cierran los ojos. Puede demostrarse disminución de la fuerza muscular y de la seguridad de las manos. Los procesos más complejos, incluyendo la percepción, la atención y el procesamiento de información requeridos para manejar o volar, son deteriorados por dosis equivalentes a uno o dos cigarrillos; la alteración persiste durante 4 a 8 horas. A menudo los fumadores de marihuana manifiestan aumento del apetito, boca y garganta secas, imágenes visuales más vívidas y un sentido de la audición más agudo. En las dosis sociales usuales, la marihuana disminuye la empatía y la percepción de emociones en otros; la claridad del diálogo secuencial está alterada y las ideas y palabras irrelevantes se introducen en la corriente de comunicación. La alteración de la percepción del tiempo es un efecto constante de los cannabinoides. El tiempo parece pasar con mayor lentitud: los minutos pueden parecer horas. Los consumidores crónicos de marihuana pueden exhibir apatía, torpeza, deterioro del juicio, la concentración y la memoria y pérdida del interés en el aspecto personal y en la persecución de objetivos convencionales. Esto se denomina *síndrome amotivacional*.

MEZCLAS EMPLEANDO LA COCAÍNA

Cocaína-marihuana

La mezcla de estas dos sustancias puede producir en el individuo varias fases, a saber:

Fase I

Euforia, insomnio, hiperactividad e hipervigilancia, hipersexualidad y anorexia.

Fase II

Disforia (con angustia), afán de fumar más, tristeza, apatía, agresividad, anorexia, insomnio e indiferencia sexual.

Fase III

Alucinaciones (visuales, táctiles, auditivas, olfatorias), excitación psicomotriz, tendencia a huir, agresividad e indiferencia sexual.

Fase IV

Psicosis (hipervigilancia, ilusiones paranoides, ideas de persecución, agitación con daños en terceros, en objetos y en el propio sujeto consumidor, y alucinaciones), insomnio y agresividad.

Cocaína-alcohol

Es bien sabido que el alcohol es un depresor del sistema nervioso central y la cocaína es un estimulante, de suerte que es posible estar ingiriendo grandes cantidades de licor y pasar inadvertida la embriaguez si concomitantemente se consume cocaína. Esta práctica de consumo simultáneo es muy peligrosa, porque el rango metabólico del alcohol es relativamente lento, comparado con el de la cocaína que por acción de las colinesterasas del plasma y del hígado es metabolizado en minutos a ecgonina. La muerte aparentemente súbita, es un resultado de este peculiar coctel. Se alteran los signos y síntomas de la embriaguez alcohólica, pero la alcoholemia no se ve afectada. Esta mezcla produce un metabolito denominado cocaetileno, el cual es capaz de desencadenar la muerte por isquemia miocárdica que se produce por vasoespasmio coronario. Dicho metabolito es detectable en las pruebas de laboratorio. El uso de la mezcla es frecuente en individuos que quieren camuflar los efectos depresores neuropsicológicos del alcohol etílico y consumen la cocaína, generalmente por vía aspirativa. También se usa para potenciar, en la primera fase de la embriaguez alcohólica, los efectos estimulantes de la cocaína.

Basuco

El basuco es un producto intermedio en la extracción del clorhidrato de cocaína; contiene los mismos principios activos de la cocaína pero con gran cantidad de impurezas que lo hacen supremamente peligroso para la salud del consumidor; tales productos son, por ejemplo, silicato de magnesio, bicarbonato de sodio, plomo, polvo de ladrillo, sílice, fibras de algodón y harina, entre otros; la base activa es un 40% aproximadamente de sulfato de cocaína. Los efectos son los ya descritos para la cocaína; sin embargo, pueden producirse complicaciones por su uso, tales como la insuficiencia respiratoria, secundaria a una neumoconiosis severa, indistinguible de la producida por el carbón o la caliza, y la cual es rápidamente instaurada. Los estigmas ya se han mencionado anteriormente.

Crack

Es la base libre de la cocaína y se emplea por inhalación (fumar), generalmente mezclada con marihuana. Durante su producción se utiliza el clorhidrato de cocaína mezclado con amoníaco, lo que lo hace un producto muy peligroso; su absorción es muy rápida en los pulmones y alcanza el cerebro en muy pocos segundos, por lo que sus efectos son logrados muy rápidamente.

Cocaína-heroína: Speed-ball

Su uso se hace por vía intrauretral, con el fin de mejorar el rendimiento en actividades sexuales. Los sujetos presentan euforia y priapismo, entre otros, y como complicación se describe la coagulación intravascular diseminada. No es frecuente en nuestro medio.

OTRAS MEZCLAS

Se describe el uso de la cocaína en mezclas en las que se utilizan sustancias como la cafeína, el ácido acetilsalicílico y las anfetaminas.

Anfetaminas**Origen**

Se sintetizó químicamente en 1887, como betafenilisopropilamina racémica. Clasificada dentro del grupo de los agonistas adrenérgicos. Su uso médico se dio a partir de 1932.

Nombre químico

Se conoce con los nombres de anfetaminas, dextroanfetamina, metanfetamina, bencedrina.

Farmacología

Tiene acciones estimulantes poderosas del SNC. Tiene uso médico en la obesidad porque produce anorexia; algunos pediatras la usan en niños hiperquinéticos. Se usa en forma líquida, tabletas, polvo vía oral o inyectable. Produce dependencia psíquica, pero no física.

Sintomatología

A nivel del SNC produce agilidad física y mental, excitación, insomnio, disminución del apetito. Los efectos a largo plazo son: pérdida del apetito, alucinaciones, agitación motora y convulsiones. También hay cuadros de psicosis tóxica que remedan la esquizofrenia paranoide. Otros hacen cuadros depresivos importantes que suelen terminar en suicidio. Es muy usada por los estudiantes para aumentar el rendimiento académico y por los deportistas como doping.

Absorción y eliminación

Se absorbe fácilmente luego de la administración por vía oral y alcanza concentraciones pico en el plasma en alrededor de dos horas. Su vida media plasmática es de 1 a 2 horas, pero las concentraciones en el encéfalo exceden las del plasma. Se elimina por orina.

Las anfetaminas y derivados de la feniletilamina son consideradas como el tipo de sustancias que va a dominar el consumo en el siglo XXI. Como se ha dicho, hasta el comienzo de la década de los años 90 el dominio en el consumo de sustancias ilegales estuvo a cargo de aquellas de origen natural a partir de plantas; para el siglo XXI se espera que ese dominio esté dado por las sustancias de síntesis química, como las de este grupo, originadas a partir de modificaciones en la molécula de la feniletilamina. Son sustancias que son capaces de producir una mayor morbilidad y mortalidad en los usuarios. Desde 1986 se consideraron dentro del grupo de sustancias de uso ilegal y ejemplos de ellas son la *mezcalina*, *MDA*, *éxtasis*, *speed*, etc. Su uso histórico muestra que fueron manejadas en la enuresis y anorexiantes en el tratamiento de la obesidad; además, en niños con trastornos de la atención, y en psiquiatría para la denominada fatiga mental y la narcolepsia. También se emplearon en situaciones en las que se requiere el aumento en el rendimiento psíquico y físico. Su primer uso se dio en la guerra de Vietnam, cuando los soldados estadounidenses las usaban para soportar las largas jornadas. Se detectan en pruebas de tamizaje en orina. No vienen puras, sino que por lo general se emplean en mezclas de 40 o 50% con atropina, cocaína, estricnina o cafeína, y utilizan como vehículo otras sustancias como la quinina, silicilato de magnesio, maltosa, lactosa, etc. La intoxicación por sobredosis conlleva a la muerte por dos mecanismos: la insuficiencia renal aguda y los trastornos cardiovasculares e hipertermia. Desde el punto de vista económico es obvio que producirán cambios en el comercio ilegal de drogas, dado que se espera un florecimiento de laboratorios dedicados a su producción y un cambio en los esquemas de comercialización.

El *éxtasis* tiene una aparición reciente en el mercado, pues data de hace 7 u 8 años en Inglaterra. Fue incorporada como droga de uso ilegal por la asociación de control de drogas no gubernamental de los Estados Unidos en 1996. Químicamente es una sustancia con radicales adicionados en ella y se conoce como al metil-endoxi-metanfetamina (MDA). Produce efectos de dos tipos: fisiológicos y mentales. Los fisiológicos son principalmente tres y son los que pueden conducir al sujeto a la muerte; la hipertensión, por la descarga adrenérgica, la cual lleva potencialmente a una hemorragia subaracnoidea, la hipertermia, que produce un síndrome febril maligno, y la insuficiencia renal aguda, originada principalmente por una rhabdmiolisis cuando se consume una sobredosis; fuera de lo anterior, puede producir midriasis, estimulación del sistema nervioso central con riesgo de convulsiones

o estatus convulsivo franco, taquicardia severa con riesgo de fibrilación. Se produce burxismo, y puede ser marcador diagnóstico dado que es con la única sustancia que éste se presenta; además se produce aumento en el tono muscular, este es el signo que le dio el nombre de éxtasis, porque el individuo permanece quieto, hipertónico y fuera de la realidad. Los efectos mentales del éxtasis son la ideación suicida u homicida y las ideas paranoides.

Las metanfetaminas son de reciente síntesis; primero apareció el llamado *speed*, hace doce años. Posteriormente, fue redescubierta la misma molécula, a la que modificaron y la sintetizaron en forma de cristal para ser inhalada, y la denominaron *ice*. La dosis mortal está en un rango de 20 a 25 mg por kilogramo de peso del sujeto. Es de acción prolongada, hasta por 24 horas, en contraposición con el *éxtasis*, con la cual se logra un efecto rápido e intenso pero no prolongado. El *speed* y el *ice*, a pesar de ser de la misma familia del *éxtasis*, tienen un índice de mortalidad más alto, incluso mayor que el de cualquier otra anfetamina; la muerte puede producirse rápidamente. Clínicamente el *speed* y el *ice* tienen dos fases: una es la llamada *“rush”* y otra llamada *“crash”*, cuya aparición separada o alternante depende de la dosis empleada. Cuando son dosis altas, se presenta el *rush* debido a que se produce una descarga adrenérgica severa, lo que facilita la muerte. El *crash* es la fase que se presenta a dosis menores, y se caracteriza por alteraciones mentales fundamentalmente, que deterioran la percepción del individuo pero que no le causan la muerte.

LSD

Origen

Es un derivado semisintético del cornezuelo del centeno. Ha sido la molécula o sustancia que ha caracterizado a los alucinógenos. Los hongos y el peyote han hecho parte de los ritos de muchas comunidades indígenas, desde tiempos remotos. Fue empleada en psiquiatría. Su historia se remonta al año de 1938 cuando el doctor Alberto Hoffman la identifica de modo accidental.

Farmacología

Es un alucinógeno. En la actualidad no tiene uso médico. La vía de ingreso al organismo es oral en líquido o tabletas. Produce dependencia psíquica; no produce dependencia física. Desarrolla alto grado de tolerancia.

Mecanismo de acción

Presenta dos mecanismos de acción:

Sobre neurotransmisores del sistema nervioso central, específicamente sobre el sistema de la serotonina, lo que hace que se den dos respuestas en el organismo, una de tipo simpaticomimético y otra parasimpaticomimética, es decir, el cuadro clínico nunca va ser el mismo, porque

va a predominar, dependiendo de la dosis, del tiempo de exposición y de la susceptibilidad individual uno u otro cuadro o manifestarse ambos; esto es importante tenerlo en cuenta durante el examen clínico.

Sintomatología

Los efectos clínicos pueden ser de dos tipos: neurológicos y mentales o neuropsiquiátricos, igualmente presenta unos efectos fisiológicos primarios. Los efectos neuropsiquiátricos son los más importantes, predominan sobre los mentales y fisiológicos. Los efectos neuropsiquiátricos están relacionados con los mismos efectos que produce el estrés como son ansiedad, crisis de pánico y alteraciones en la percepción como ideas paranoides con delirios de persecución, ideas suicidas, alucinaciones que pueden ser visuales, auditivas o táctiles, presentan un fenómeno que es la fragmentación de la orientación, lo que hace que el individuo esté desorientado en tiempo y espacio, pero permanece siempre orientado en persona, reconoce su individualidad. Entre los efectos fisiológicos están los simpaticomiméticos que se manifiestan por midriasis, taquicardia, hipertensión, hipertermia, taquipnea y ataxia; los parasimpaticomiméticos se caracterizan por sialorrea, diarrea, broncoconstricción, náusea o vómito. Cuando se presentan los efectos parasimpáticos, el sujeto experimenta un **mal viaje**. Cuando tales efectos se suprimen, la experiencia se considera como un **buen viaje**. Dosis orales de tan sólo 20 a 25 µg producen efectos sobre el SNC. El LSD es una sustancia que produce tolerancia, la cual es de dos tipos: fisiológica y neuropsiquiátrica. No se ha demostrado que produzca alteraciones cromosómicas.

Absorción y eliminación

Se absorbe rápidamente por vía digestiva, igual cuando se administra por vía parenteral. Se distribuye a todos los órganos y se metaboliza casi totalmente. Se elimina en mínima cantidad por medio de la orina.

Psilocibina

Origen

Natural del hongo psilocibe.

Nombre químico

3(2dimetil-amino) etilindol'4 oldihidrogenofosfato. Se conoce con el nombre de hongos. El usuario generalmente los consigue en los excrementos del ganado vacuno en donde crecen con facilidad.

Farmacología

Es un alucinógeno. No tiene uso médico. La forma de ingesta es oral por masticación de los hongos. Produce dependencia psíquica; no produce dependencia física. Igual que el LSD, desarrolla alto grado de tolerancia.

Sintomatología

Similares al LSD. Pueden llevar a psicosis tóxica. Tuvieron importancia cultural en algunas civilizaciones precolombinas, en donde eran empleados por los chamanes que con su uso entraban en trance para predecir sucesos que afectaran a la comunidad.

Opio y derivados

Origen

Del griego **zumo**. El opio se obtiene de las cápsulas de semillas no maduras de amapola, *Papaver somniferum* (*amapola regia*). El jugo lechoso se seca y se pulveriza obteniéndose opio en polvo, que contiene varios alcaloides de los cuales sólo unos pocos –morfina, codeína y papaverina–, tienen utilidad clínica. Estos alcaloides se dividen en dos clases químicas, fenantrenos y benzilisoquinolinas. Los fenantrenos más importantes son morfina (10% de opio), codeína (0,5%) y tebaína (0,2%). Las benzilisoquinolinas principales son papaverina (1%), que es un suave relajante muscular y noscapina (6%). La historia de su uso se remonta al siglo III a.C. En 1806 se aisló una sustancia pura, que fue la morfina. En 1832 se aisló la codeína y en 1848 se aisló la papaverina. Se debe hacer la diferenciación entre los términos *opiáceo*, *opioides* y *narcótico*. Los opiáceos son todos los fármacos derivados del opio e incluye la codeína, la morfina y derivados semisintéticos. Los opioides incluyen los agonistas y antagonistas que tienen una actividad semejante a la morfina, al igual que los péptidos sintéticos y naturales. Dentro de los péptidos endógenos, se cuentan las endorfinas, dimorfinas y encefalinas. Los narcóticos son todos los fármacos que inducen el sueño. Las sustancias de este grupo derivadas del opio pueden ser administradas de diversas maneras: por vía oral se aplican principalmente el tramadol, la morfina, la codeína y la hidromorfona; por vía rectal, en forma de supositorios, se cuentan el tramadol y la morfina; por vía sublingual se aplica la buprenorfina; por vía intranasal se aplica el butorfanol y por vía transdérmica en parches, la morfina y el tramadol. La heroína, principalmente, se aplica por vía endovenosa y produce estigmas fácilmente reconocibles en los sitios de punciones reiterativas. Se metabolizan en el hígado por microconjugación. Tienen gran capacidad para ligarse a las proteínas plasmáticas: el butorfanol se liga en un 82%, lo que aumenta las posibilidades de interacciones con otras drogas de uso oral tales como los hipoglucemiantes y los anticoagulantes. La vía media del tramadol, la codeína y la nafoxina, oscila entre 2 y 6 horas; tienen un volumen de distribución alto; en su mayoría son de eliminación renal, excepto el butorfanol y la morfina, que lo hacen por vía biliar. La morfina se liga en un 35% a las proteínas plasmáticas, a diferencia de la metadona que lo hace en un 88%. La vida media más larga es la de la metadona, que oscila entre 15 y 25 horas y la más corta

es la de la morfina que es de 2 a 3 horas. La meperidina, junto con el fentanilo, se unen a las proteínas en un 86% y su vida media es de tres horas. Tienen un volumen de distribución de ocho litros por kilogramo de peso y son de eliminación renal.

NE: Como un dato de interés histórico anotamos que Nicandro de Colofón dedica 39 versos al opio o “adormidera” y describe síntomas como frialdad de miembros, sueño, sudor intenso, quizás en relación con el síndrome de abstinencia.

Morfina

Origen

La síntesis en laboratorio de la morfina es difícil, todavía se obtiene del opio o se extrae de la paja de amapola.

Nombre químico

Muchos derivados semisintéticos se preparan mediante modificaciones relativamente simples de la molécula de morfina o tebaína. La codeína es la metilmorfina, con sustitución metílica en el OH fenólico. La tebaína difiere de la morfina sólo en que ambos grupos OH están metilados y en que el ciclo presenta dos ligaduras dobles. Tiene poca acción analgésica, pero la tebaína es un precursor de varios compuestos importantes, como la oxycodona y la naloxona. Ciertos derivados de la tebaína tienen una potencia 1.000 veces mayor que la morfina por ejemplo, etorfina. La diacetilmorfina, o heroína, se prepara por acetilación de la morfina en las posiciones 3 y 6. La apomorfina, que también se prepara a partir de la morfina, es un agonista emético potente y dopaminérgico potente. La hidromorfona, oximorfona, hidrocodona y oxycodona también se obtienen por modificación de la molécula de morfina. Se conoce en el mercado con los nombres de *morfo*, *mercancía blanca*, *miss Emma*.

Farmacología

Farmacológicamente se clasifica como narcótico depresor del SNC. Se usa médicamente como analgésico de alta potencia. Se presenta líquida, en tabletas o polvo blanco para dilución y aplicación en inyecciones. Produce dependencia física. La supresión brusca produce síndrome de abstinencia.

Sintomatología

Los efectos sobre el SNC son euforia o prevenir las molestias que ocasiona la abstinencia. Los efectos de una inyección alcanzan máxima intensidad a los 20 minutos: sensación abdominal similar al orgasmo, enrojecimiento de la piel, constipación, miosis, disminución de las frecuencias respiratoria y cardíaca, ligera disminución de la temperatura corporal y espasmos de la musculatura lisa y de los esfínteres.

Codeína

Origen

Derivada de la morfina.

Nombre químico

Metilmorfina. Se conoce en el mercado con el nombre de “aprendiz”.

Farmacología

Es un narcótico depresor del SNC. Se usa médicamente para combatir sintomáticamente la tos. Produce dependencia psíquica y física. Su supresión brusca produce síndrome de abstinencia.

Sintomatología

El usuario la consume para sentir euforia y no experimentar los molestos síntomas de la abstinencia.

Heroína

Origen

Derivado semisintético de la morfina.

Nombre químico

Diacetilmorfina. Comercialmente se conoce con los nombres de caballo, polvo milagroso, coca blanca.

Farmacología

Igual que las anteriores, es un narcótico depresor del SNC. No tiene uso médico. Se presenta como polvo blanco, gris o carmelito para ser usado en inyección vía venosa o inhalación.

Sintomatología

Los efectos buscados así como el síndrome de abstinencia son similares a los producidos por la morfina.

Metadona

Origen

Sintético.

Nombre químico

Clorhidrato de metadona. Se conoce con el nombre en el mercado de “dolly”.

Farmacología

Narcótico depresor del SNC. Tiene uso médico como analgésico y como fármaco en el tratamiento de los adictos a la morfina y heroína. Produce dependencia física. Se presenta en líquido y tabletas para uso vía oral.

Sintomatología

Evitar el síndrome de abstinencia.

Dextropropoxifeno

Origen

Sintético.

Nombre químico

Dextropropoxifeno. Nombre comercial con el que se consigue en droguerías: dragón® y algafán®.

Farmacología

Al igual que los anteriores, es un narcótico depresor del SNC. Tiene uso médico como analgésico. Se presenta en ampollas, grageas y cápsulas para uso vía muscular y oral. Produce dependencia psíquica y física.

Sintomatología

El efecto principal es la euforia y evita los síntomas molestos del síndrome de abstinencia.

Absorción y eliminación

En general, los opioides son absorbidos fácilmente por el tracto gastrointestinal; la absorción a través de la mucosa rectal es adecuada y unos pocos agentes (por ejemplo: morfina, hidromorfona) se presentan en forma de supositorios. Cuanto más lipofílicos son los opioides más fácilmente son absorbidos por la mucosa nasal o bucal, esta última vía de administración está en estudio. Aquellos con mayor liposolubilidad pueden ser absorbidos por vía transdérmica. Los opioides son absorbidos fácilmente luego de la inyección subcutánea o intramuscular y pueden penetrar en forma adecuada en la médula espinal luego de la administración epidural o intratecal.

Con la mayoría de los opioides, incluyendo la morfina, el efecto de una dosis dada es menor luego de la administración oral luego de la parenteral debido al metabolismo hepático de primer paso, variable pero significativo. Cuando la morfina se encuentra en concentraciones terapéuticas en el plasma, alrededor de una tercera parte está fijada a las proteínas. La morfina no persiste en los tejidos y 24 horas después de la última dosis, las concentraciones titulares son muy bajas. Si bien el sitio primario de acción de la morfina es el SNC, en el adulto sólo pequeñas cantidades atraviesan la barrera hematoencefálica. En comparación con otros opioides más liposolubles como la codeína, la heroína y la metadona, la morfina atraviesa la barrera hematoencefálica en una proporción mucho menor. Muy poca morfina se excreta intacta. Se elimina por filtración glomerular, principalmente como morfina-3-glucurónido; el 90% de la excreción total se produce durante el primer día. Existe una circulación enterohepática de la morfina y de sus glucurónidos, a la cual se deben las pequeñas cantidades de morfina que se encuentran en las heces y la orina durante varios días luego de la última dosis. La codeína, a diferencia de la morfina, tiene una efectividad por vía oral que llega al 60% de la parenteral. La mayor eficacia

oral de estos compuestos se debe al menor metabolismo hepático de primer paso. Una vez absorbida, la codeína es metabolizada por el hígado y excretada principalmente por la orina, en su mayor parte en forma inactiva. Una pequeña fracción (10%) de la codeína administrada es desmetilada produciendo morfina, encontrándose así morfina libre y conjugada en la orina luego de la administración de dosis terapéuticas de codeína. Su vida media plasmática es de 2 a 4 horas. La heroína (diacetilmorfina) es hidrolizada rápidamente a 6-monoacetilmorfina (6-MAM) y luego a morfina. La heroína y la 6-monoacetilmorfina son más liposolubles que la morfina y llegan al cerebro más fácilmente. Las evidencias actuales sugieren que la morfina y la 6-MAM son responsables de las acciones farmacológicas de la heroína. Esta última es excretada por la orina, principalmente como morfina conjugada.

Barbitúricos

Origen

Sintético.

Nombre químico

El ácido barbitúrico es una: 2, 4, 6-trioxohexahidropirimidina. El compuesto carece de actividad depresora central, pero la presencia de grupos alquilo o arilo en la posición 5 le confiere actividad sedante, hipnótica y en ocasiones otras actividades. Según la posición de estos grupos toma los nombres de: amobarbital, pentobarbital, secobarbital. En el mercado común se conoce con los nombres de barba azul, cielo, diablo rojo, camisa amarilla, arbolito de navidad, pepas, empastillar.

Farmacología

Es un depresor del sistema nervioso central. Produce dependencia física, psíquica y síndrome de abstinencia; además psicosis tóxica. Es una sustancia, al igual que el alcohol, más productora de violencia. Se usa médicamente para el tratamiento de la epilepsia. Se presenta en cápsulas, tabletas e inyecciones.

Sintomatología

Los barbitúricos pueden producir todos los grados de depresión del SNC, que van desde la sedación leve a la anestesia general. Los usuarios buscan con su uso euforia, reducir la ansiedad y evitar los síntomas desagradables del síndrome de abstinencia. Puede semejar una embriaguez alcohólica, sólo que no se encuentra aliento alcohólico. En el resto del examen físico se encuentra temblor, desorientación, disartria, mareo, falta de atención, somnolencia.

Absorción y eliminación

Se absorbe con rapidez y probablemente por completo; las sales sódicas se absorben más rápidamente que los ácidos libres correspondientes, en especial en los preparados

líquidos. La aparición de la acción varía en un lapso de 10 a 60 minutos con dependencia del agente y del preparado y se demora por presencia de alimento en el estómago. Cuando es necesario, las inyecciones intramusculares de las soluciones de sales sódicas deben ser administradas profundamente en grandes músculos para evitar el dolor y la posible necrosis que podría resultar en sitios más superficiales. Hay preparados especiales para la administración rectal. La vía intravenosa se reserva habitualmente para el manejo del *status epilepticus* (con fenobarbital sódico) o para la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general (por ejemplo tiopental, metohexital). Los barbitúricos se distribuyen ampliamente y cruzan la placenta con rapidez. La excreción del aprobarbital y el fenobarbital, poco solubles en lípidos, antes de la excreción renal hay un metabolismo casi completo y/o una conjugación de los barbitúricos en el hígado. La oxidación de los radicales en el C5 es la biotransformación más importante responsable de la terminación de la actividad biológica. La oxidación da como resultado la oxidación de alcoholes, cetonas, fenoles o ácidos carboxílicos, que pueden aparecer en la orina como tales o como conjugados del ácido glucurónico.

Metacualona

Origen

Se obtiene sintéticamente.

Nombre químico

Metacualona

Farmacología

Es un hipnótico no barbitúrico. Es un depresor del SNC. Se usó médicamente como hipnótico inductor del sueño en personas con problema de insomnio. Actualmente se produce en la clandestinidad. Produce dependencia psíquica. Está en discusión la dependencia física.

Sintomatología

Son similares a los barbitúricos y al igual que en éstos tornan violento al sujeto.

Benzodiacepinas

Origen

Sintético

Nombre químico

El término benzodiacepinas se refiere a la porción de la estructura compuesta por un anillo de benceno fusionado a un anillo de diacepina. Después de la aparición de la primera de estas sustancias, el clordiazepóxido (librium®) en 1960, los laboratorios farmacéuticos han logrado sintetizar alrededor de 2.000 compuestos.

Farmacología

Son depresores del SNC. Producen dependencia psíquica y síndrome de abstinencia. Son útiles por su contribución a la medicación preanestésica y a la inducción y el mantenimiento de la anestesia. También se emplean médicamente como sedantes, ansiolíticos, anticonvulsivantes, relajantes musculares e inductores del sueño.

Sintomatología

Por lo general los usuarios los toman con bebidas alcohólicas; a esto lo denominan “bomba”. Son sustancias empleadas con fines criminales, como en hurtos o en acceso carnal. Las mezclan en galletas, confites, gaseosas, etc., los cuales ofrecen a sus víctimas para obtener sus fines criminales.

Absorción y eliminación

Todas las benzodiacepinas esencialmente se absorben por completo, con la excepción del clorazepato; éste se descarboxila rápidamente en los jugos gástricos a N-desmetildiazepam (nordazepam), que posteriormente se absorbe por completo. Algunas (por ejemplo prazepam y flurazepam) alcanzan la circulación sistémica sólo en la forma de metabolito activo. Después de la administración oral, el tiempo para lograr la concentración pico en el plasma va de 0,5 a 8 horas para las distintas benzodiacepinas. Entre las que se usan habitualmente por sus efectos hipnóticos, las concentraciones pico de triazolam aparecen en el plasma en una hora, mientras que la absorción del temazepam es algo más lenta y más variable. Las concentraciones pico de metabolitos activos del flurazepam se logran en 1 a 3 horas. Con la excepción del clorazepam y el midazolam, la absorción de las benzodiacepinas tiende a ser errática después de la inyección intramuscular. La mayoría de las benzodiacepinas se excretan casi en su totalidad por la orina y en forma de metabolitos oxidados y conjugados glucurónidos. Los compuestos más conocidos en el mercado son: diazepam (valium®) y el lorazepam (ativán®). El más reciente en el mercado nuestro es el alprazolam (xanax®).

Escopolamina

Esta droga no hace parte del grupo de las que producen drogadicción, pero se describe acá por la importancia que tiene en nuestro medio ya que es usada con fines delincuenciales.

Origen

Es un alcaloide de la belladona. Las drogas de la belladona se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, en especial en las plantas solanáceas. La atropa belladona, la sombra nocturna mortal, da principalmente el alcaloide atropina (dl-hiosciamina). El mismo alcaloide se encuentra en la *Datura stramonium* (*borrachero o cacao*

sabanero), conocida como *hierba de Jamestown* o *Jimson*, *hierba maloliente*, *manzana espinosa* y *manzana del diablo*. El alcaloide escopolamina (hioscina) se halla principalmente en el arbusto *Hyoscyamus niger* (*beleño*) y *Scopolia carniolico*.

Nombre químico

Estos alcaloides son ésteres orgánicos formados por la combinación de un ácido aromático, el ácido trópico y bases orgánicas complejas, tropina (tropanol) o escopina. La escopina sólo difiere de la tropina en que posee un puente oxígeno entre los átomos de carbono designados 6 y 7 en la fórmula estructural. El origen de la palabra *burundanga* es a partir de un vocablo afrocaribeño haitiano que se emplea para significar que se trata de un bebedizo o brebaje, y que en esas culturas es usado con fines rituales o religiosos. En Colombia se emplea la palabra *burundanga* equivocadamente para referirse a la escopolamina, cuando en realidad dicha droga puede estar mezclada con benzodiazepinas, salicilatos, alcohol etílico, fenotiacinas y otras, o tratarse del uso aislado de benzodiazepinas o de la misma escopolamina; generalmente su empleo, ya mezclada o sola, tiene fines delincuenciales.

Farmacología

Se conoce como agente anticolinérgico o atropínico. Por ser una hioscina tiene amplio uso médico como antiespasmódico. No produce dependencia de ninguna clase.

Sintomatología

Se describe con gran acierto en la leyenda del niño que después de ingerir *cacao sabanero* queda “ciego como un murciélago, seco como un palo, rojo como una zanahoria, caliente como una brasa y loco como un conejo”. Lo anterior debido a que produce dilatación pupilar (midriasis), lo que hace visión borrosa; sequedad de todas las mucosas, no se produce ni siquiera saliva; aumento de la temperatura corporal (hipertermia) por encima de los 40°C; rubicundez facial por vasodilatación en la piel; aumenta la frecuencia cardíaca (taquicardia); retención urinaria, disartria, dificultad para la marcha y sobre el sistema nervioso central produce somnolencia, euforia y verdaderos cuadros de psicosis exotóxica: alucinaciones, ideas delirantes, confusión, agresión, desorientación en tiempo, lugar y persona y amnesia del episodio.

Absorción y eliminación

Su amplia y rápida absorción a través del estómago y de todas las mucosas facilitan el uso criminal. El delincuente la suministra a la víctima casi siempre en bebidas ya que es incolora e insabora. También en galletas, dulces, chicles, etc. Los efectos pueden persistir por horas o días. Se elimina rápidamente del organismo, en seis horas ya no se encuentra sino en forma metabolizada y es difícil

encontrar trazas de sus metabolitos en orina al cabo de 24 horas. La presencia del alcaloide en la orina no es patognomónica de escopolamina porque la ingesta de otros atropínicos como tintura de belladona, hioscina (buscapina®) también da positivo en la orina. Esto es importante tenerlo en cuenta, porque algunos sujetos que han cometido delitos dicen que fueron “emburundangados”, cuando en realidad antes de la toma de la muestra de orina han ingerido hioscina o tintura de belladona, las cuales no producen las alteraciones antes descritas. El empleo de la mezcla entre escopolamina y fenotiacinas se hace empíricamente para evitar el cuadro psicótico agudo.

Inhalantes hidrocarburos

En Colombia es muy frecuente el uso de mezclas de hidrocarburos por vía inhalatoria para producir efectos psicotrópicos bien definidos. Comercialmente se dispone de gran cantidad de sustancias de uso industrial o casero con componentes empleados por vía inhalatoria; los más usados son los pegantes. Se emplean principalmente hidrocarburos aromáticos como el benceno, el tolueno y el xileno, la gasolina que es una mezcla de hidrocarburos alifáticos, y en un tercer grupo de tales sustancias, el tricloro-etano que contiene compuestos halogenados. Dentro de los criterios de toxicidad de los hidrocarburos hay que tener en cuenta que este tipo de compuestos es más tóxico si tienen grupos cíclicos fenólicos y que de igual modo la toxicidad es más grande a mayor número de carbonos y si hay compuestos halogenados. La inhalación de hidrocarburos produce dependencia y severo deterioro mental y físico en general, con repercusiones severas en los pulmones, en donde se describen cuadros de neumonitis química e infecciones sobreagregadas facilitadas por la inmunodeficiencia que adquieren estos individuos. Igualmente puede producirse una falla renal aguda por la inhalación de gasolina y de tolueno, por sus características nefrotóxicas.

La inhalación se practica de diferentes maneras. La inhalación directa de los vapores desde el recipiente, es la práctica más usual. La inhalación por boca y nariz de los vapores desprendidos desde una pieza de textil que ha sido previamente impregnada en hidrocarburos es una práctica menos frecuente; en inglés se le conoce como el *huffing*. La inhalación de vapores desprendidos por la sustancia dentro de una bolsa plástica sometida a agitación previa al consumo para garantizar la impregnación, se conoce como el *bagging* por la palabra inglesa *bag* que significa bolsa. En castellano el equivalente sería *bolseo* o *bolseando*, pero el uso de dicho término no es difundido.

La absorción de los hidrocarburos es rápida y se da en segundos o en minutos; se hace por piel, mucosa respiratoria y mucosa oral. Se metabolizan en el hígado y se depositan en el tejido adiposo; dependiendo de cada

sustancia, se consideran sus efectos. Su principal vía de excreción es la renal, pero se da también por los pulmones y en las heces.

Los efectos agudos incluyen la hipoxia cerebral, porque son capaces de desplazar el oxígeno, especialmente si son del tipo alifático y si son inhalados utilizando el método *bagging*.

Los efectos crónicos son de dos tipos: los neuropsicológicos y los fisiológicos. Estos últimos afectan diversos sistemas como el gastrointestinal en donde producen pérdida del apetito, seguida de pérdida de peso y fatiga, lo que condiciona la desnutrición y la inmunodepresión; en piel, producen dermatitis de contacto y acartonamiento; en riñones, inducen la nefrolitiasis, el síndrome nefrótico por daño anatómico directo del glomérulo, y acidosis tubular por un gasto mayor de bicarbonato, lo que produce una acidosis metabólica; el benceno tiene órgano blanco para su efecto deletéreo la médula ósea en donde produce aplasia medular con alteraciones en la serie blanca; adicionalmente el benceno tiene reconocido poder carcinogénico. Los efectos neuropsiquiátricos incluyen el deterioro mental rápidamente progresivo, los cuales se manifiestan por las alteraciones en las funciones mentales superiores, tales como el cálculo, la atención, la concentración, la memoria; adicionalmente, se describen neuropatías periféricas; en el encéfalo producen una atrofia cerebelosa evidente en la tomografía axial computarizada.

Antihistamínicos

Constituyen un grupo de medicamentos de uso muy frecuente en la práctica médica y en la práctica empírica de la medicina y en la automedicación. Son de venta no controlada en las droguerías, y muchos de ellos son de venta libre en casi cualquier establecimiento comercial. Se incluyen en este documento por la capacidad de muchos de ellos de inducir el sueño como efecto colateral.

Este grupo está constituido por los antagonistas de los receptores H^1 y H^2 de la histamina. Los fármacos más recientes tienen efectos más específicos y en general afectan mucho menos el mecanismo del sueño; en contraposición, los antihistamínicos de primera generación tienen efectos más amplios y son capaces de inducir el sueño. Forman parte de mezclas de medicamentos empleados para combatir los síntomas de la gripa porque disminuyen las secreciones por las mucosas respiratorias. Los efectos somníferos se han atribuido a la inhibición de la enzima histamina - n- metil transferasa, con el consecuente aumento de las concentraciones de histamina en el encéfalo; además, se ha observado el bloqueo de los receptores histaminérgicos centrales.

Se ha observado un aumento en la ocurrencia de accidentes de tránsito y de otros accidentes, especialmente laborales, en individuos bajo los efectos de esta familia de drogas.

RESUMEN

DEPRESORES		
SUSTANCIA	EFFECTOS	MUESTRA LABORATORIO
ALCOHOL	Grado I (Leve): *Alteración convergencia ocular *Incoordinación motora *Aumento polígono sustentación *Aliento alcohólico	SANGRE
	Grado II (Moderada): *Alteración convergencia ocular *Incoordinación motora *Nistagmus postural *Aumento polígono sustentación *Disartria *Somnolencia *Aliento alcohólico	SANGRE
	Grado III (Severa): *Nistagmus postural evidente *Estuporoso *Aliento alcohólico evidente *Resto parámetros no se evalúan	SANGRE
	Grado IV (Fatal): *Estado de coma *Aliento alcohólico *Resto parámetros no se evalúan	SANGRE
MORFINA	*Euforia *Rubicundez facial *Miosis *Constipación *Disminución frecuencia respiratoria *Disminución frecuencia cardíaca *Disminución ligera temperatura corporal *Espasmos de esfínteres	SANGRE HECES VIVOS ORINA ÁREA DE INYECCIÓN MÚSCULO CADÁVERES RIÑÓN HÍGADO BILIS
CODEÍNA	*Euforia *Evitar síndrome de abstinencia	ORINA
HEROÍNA	*Similares a morfina	ORINA
METADONA	*Evita síndrome de abstinencia	ORINA
DEXTROPROPOXIFENO	*Euforia *Evita síndrome de abstinencia	ORINA
BARBITÚRICOS	*Euforia *Somnolencia *Sedación *Temblor *Desorientación *Disartria *Mareo *Falta de atención	SANGRE ORINA
METACUALONA	*Igual a los barbitúricos *Sujeto más violento	ORINA
BENZODIAZEPINAS	*Insomnio *Relajación muscular	

ESCOPOLAMINA	*Midriasis *Sequedad de mucosas *Hipertermia *Rubicundez facial *Taquicardia *Disartria *Dificultad para la marcha *Retención urinaria *Somnolencia *Euforia *Alucinaciones *Ideas delirantes *Confusión *Agresión *Desorientación en las tres esferas *Amnesia del episodio	ORINA

ESTIMULANTES

SUSTANCIA	EFFECTOS	MUESTRA LABORATORIO
COCAÍNA	*Midriasis *Hipertermia *Aumento del pulso *Hipertensión arterial *Respiración irregular *Hiperactividad física y mental *Irritabilidad *Ansiedad *Anorexia *Insomnio *Halitosis *Temblor *Alucinaciones	SANGRE ORINA
ANFETAMINAS	*Agilidad física y mental *Excitación motora *Insomnio *Anorexia *Alucinaciones	SANGRE ORINA

ALUCINÓGENOS

SUSTANCIA	EFFECTOS	MUESTRA LABORATORIO
LSD	*Mareo *Debilidad *Somnolencia *Náuseas *Parestesias *Euforia *Introspección *Ilusiones *Alucinaciones *Distorsión de la percepción del tiempo y el espacio	ORINA
PSILOCIBINA	*Similares al LSD	

ESTIMULANTES Y ALUCINÓGENOS

SUSTANCIA	EFECTOS	MUESTRA LABORATORIO
MARIHUANA	*Euforia	
	*Sensación de bienestar	
	*Relajación	
	*Somnolencia	
	*Alteración de la memoria reciente	ORINA
	*Incapacidad para realizar tareas mentales múltiples	PLASMA
	*Alteración del diálogo secuencial	
	*Alteración de la percepción del tiempo	
	*Apatía	
	*Torpeza	
	*Deterioro del juicio	
	*Pérdida de interés en el aspecto personal	

BIBLIOGRAFÍA

GOODMAN Y GILMAN. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial Médica Panamericana. Octava Edición. 1995.

GIRALDO G., CÉSAR AUGUSTO. Medicina Forense. Editorial Señal Editora. 7ª ed.. 1993.

DURÁN ROBLES, LISANDRO; CARREÑO SALAZAR, MARÍA IDALID. Principios de Psiquiatría Forense. Editorial Universidad Nacional de Colombia. 1ª ed. 1989.

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA LEGAL DE COLOMBIA. Revista. Volumen VII - Números 1 y 2 años 8-9 y 10. Editorial Imprenta Nacional de Colombia. 1983/84/85.

GIRALDO G., CÉSAR AUGUSTO. Casos Forenses. Instituto de Medicina Legal de Medellín. Número 1. Editorial Señal Editora. 1991.

GIRALDO G., CÉSAR AUGUSTO. Casos Forenses. Instituto de Medicina Legal de Medellín. Número 2. Editorial Señal Editora. 1991.

GIRALDO G., CÉSAR AUGUSTO. Casos Forenses. Instituto de Medicina Legal de Medellín. Número 5. Editorial Señal Editora. 1993.

GIRALDO G. CÉSAR AUGUSTO. Casos Forenses. Instituto de Medicina Legal de Medellín. Número 7. Editorial Jurídicas Antioquia. 1995.

VARGAS ALVARADO EDUARDO. Medicina Forense y Deontología Médica. Editorial Trillas. 1991.

SMITH/REYNARD. Farmacología. Editorial Médica Panamericana. 1993.

Drogas de diseño

Ana María Giraldo Lopera

«Y cuanto mayor sea el número de afectos a los que permitamos decir su palabra sobre una cosa, cuanto mayor sea el número de ojos, de ojos distintos que sepamos emplear para ver una misma cosa, tanto más completo será nuestro concepto de ella, tanto más completa será nuestra “objetividad”».

Nietzsche

En los últimos años ha habido un incremento en el consumo de las llamadas **“drogas de diseño”**, tanto en Estados Unidos como en Europa, lo cual ha generado un alto número de publicaciones periodísticas y científicas, que en ocasiones han contribuido a crear confusión frente al tema.

En nuestro medio, cuando hablamos de drogas de diseño, inmediatamente se piensa en el “éxtasis”, cuyo consumo sabemos que va en aumento debido a reportes sobretodo de tipo anecdótico, pues existe un gran vacío frente a la epidemiología del consumo, los componentes químicos de las sustancias que se expenden con este nombre y las implicaciones reales (en términos de intoxicaciones agudas y crónicas) del uso y abuso de la misma.

Según los resultados del VESPA 1997, en la investigación realizada en jóvenes en situación irregular, en el cual se incluyó por primera vez el “éxtasis”, se encontró una prevalencia de consumo en cualquier momento de la vida de 28.9 %; una prevalencia anual de 23.7%, mensual de 15.8%, semanal de 10.5 % y diaria de 2.6%.

En Colombia, para el año de 1999, según el programa RUMBOS, el 1.8% de la población había consumido éxtasis alguna vez en la vida y el 0.6% lo había hecho durante el último mes.

Para el año 2001, según el Programa de las Naciones Unidas para la Fiscalización Internacional de Drogas, en Colombia el 14% de los jóvenes consumen éxtasis.

En mi experiencia de trabajo durante los últimos 9 años en instituciones que atienden a personas que consumen drogas en la ciudad de Medellín, he atendido

muy pocas personas cuyos problemas se relacionen con consumo de éxtasis exclusivamente.

Según la estadística de intoxicaciones atendidas en el servicio de urgencias del Hospital San Vicente de Paúl para el año 2001, las drogas de abuso corresponden al 4,45% de todos los casos y este ítem incluye “cocaína, anfetaminas, marihuana, benzodiacepinas, alcohol, medicamentos en donde se incluyeron todas aquellas sustancias cuyo fin es terapéutico pero que fueron tomadas en sobredosis ya sea de manera intencional o accidental”. Sin embargo, en conversaciones personales con los médicos del área de Toxicología de este hospital, he confirmado que hasta Agosto de 2002 no habían ingresado pacientes con diagnóstico de intoxicación por éxtasis.

Según el estudio de Prevalencia de consumo de sustancias psicoactivas y factores asociados, realizado en jóvenes escolarizados del departamento de Antioquia en 2003, la prevalencia anual de consumo fue de 2.0%, la prevalencia de vida de 3.5 % y el índice de abstinencia del 96.5%.

Respecto a las otras “drogas de diseño” (derivados opiáceos, arilhexilaminas y derivados de la metacualona) no disponemos en la actualidad de estadísticas de consumo en nuestro medio.

DEFINICIÓN

Entendemos por **“drogas de diseño”** a aquellas sustancias psicoactivas que son sintetizadas clandestinamente. No incluimos nuevas formas, dosis o distintas vías de administración de viejos compuestos.

CLASIFICACIÓN

Las “drogas de diseño” pertenecen a 4 grupos:

1. Feniletilaminas
2. Derivados opiáceos
3. Arilhexilaminas
4. Derivados de la metacualona.

A continuación se enumeran los principales compuestos pertenecientes a cada grupo:

a. Feniletilaminas

Metanfetamina
TMA-2 (2,4,5-Trimetoxianfetamina)
DOM (4 metil-2.5-dimetoxianfetamina)
PMA (parametoxianfetamina)
DOB (4bromo 2, 5-dimetoxianfetamina)
2CB/MFT (4bromo 2,4-metoxifenilamfetamina)
MDA (3,4 metilendioxianfetamina)
MDEA (3,4 metilendioxietanfetamina)
MDMA (3,4 metilendioximetanfetamina)
N- etil MDMA (derivado del anterior)

b. Derivados opiáceos:

2.a.Derivados del Fentanilo:

AMF (Alfa metilfentanil)
3MF (3-metilfentanil)
PFF (parafluorofentanil)
AMAF (alfametilacetil fentanil)

2.b.Derivados de la meperidina:

MPPP (1 metil, 4 fenil, 4 propionoxipiperidina)
MPTP (1 metil, 4 fenil, 1,2,3,6-tetrahidropiridina)

c. Arilhexilaminas

PCP (Fenciclidina)
PCC (piperidinociclohexanocarbonitrilo)
TCP (tiofeno fenciclidina)
PCE (n-etil fenciclidina)
PHP (fenilciclohexilpirrolidina)

d. Derivados de la metacualona

Meclocualona
Nitrometacualona.

Mencionemos aspectos farmacológicos y clínicos más importantes de cada grupo.

FENILETILAMINAS

El DOM fue muy utilizado en la década de los sesenta y fue bautizado por los hippies con el nombre de STP (Serenidad, Tranquilidad, Paz). En la actualidad las feniletilaminas más empleadas son la MDA ("droga del amor") y la MDMA ("éxtasis"), las cuales inicialmente fueron utilizadas como coadyuvantes en psicoterapia. Según los reportes de los consumidores estas sustancias mejoran la introspección, disminuyen los sentimientos negativos y rompen las barreras de la comunicación, lo cual, aunado a la euforia y al aumento de la resistencia física las convierten en drogas ideales para sus rumbas.

Son compuestos cuya estructura es muy similar a la de las catecolaminas endógenas. Químicamente están muy relacionadas con las anfetaminas y la mescalina (sustancia alucinógena contenida en el peyote).

La dopamina, noradrenalina y serotonina son los principales neurotransmisores involucrados en la fisiopatología de las intoxicaciones con estas sustancias.

ÉXTASIS

DEFINICION

Éxtasis es uno de los nombres populares de la 3,4 metilendioximetanfetamina (MDMA).

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA

La metilendioximetanfetamina es una sustancia derivada de las anfetaminas que está relacionada químicamente con los estimulantes y los alucinógenos.

La MDMA es una fenilisopropilamina que pertenece al grupo de las fenilalquilaminas.

NOMBRES COMUNES

"Extasis", "XTC", "ADAM", "El psicodélico de los yuppies".

HISTORIA

La MDMA fue desarrollada como un supresor del apetito en 1914. Posteriormente, fue sintetizada en Alemania por E. Merck & Cia, pero nunca fue comercializada.

En Estados Unidos, entre 1953 y 1954 el ejército realizó investigaciones con MDMA en animales, cuyo resultado no fue publicado hasta 1973.

Desde finales de los setenta, algunos psicoterapeutas la recomendaron como herramienta auxiliar de la psicoterapia, pero no hay estudios controlados a favor de esta aplicación y la utilización del "éxtasis" para estos fines se ha hecho sin la aprobación de la Administración de alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA).

En Europa y EEUU, durante el decenio de 1980, la MDMA se popularizó en algunos recintos universitarios como "droga recreativa", debido a testimonios de sus consumidores de que su uso mejora la capacidad de introspección, el conocimiento de uno mismo y la capacidad de relacionarse con otros.

En nuestro medio, hace aproximadamente cinco años se escuchan comentarios sobre el uso de esta sustancia y su consumo ha ido aumentando progresivamente.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y PRESENTACIÓN

Aunque la vía de administración más frecuente es la vía oral, también puede utilizarse por vía inhalatoria. La MDMA está disponible en tabletas, cápsulas y polvo.

Es importante aclarar aquí, que la sustancia que se consigue como "éxtasis" puede estar adicionada de otras

sustancias tales como: cafeína, ketamina, otras anfetaminas, acetaminofén, mescalina, etc.

MECANISMO DE ACCIÓN

Aunque el mecanismo de acción no está muy bien dilucidado se sabe que la MDMA altera la actividad de la serotonina y la dopamina.

En ratas, está demostrada la degeneración de las células nerviosas serotoninérgicas y de sus axones, atribuible a esta sustancia.

Aunque esto no se ha demostrado en humanos, si se ha observado que el líquido cefalorraquídeo de los consumidores crónicos de MDMA tiene bajas concentraciones de los metabolitos de la serotonina.

EFFECTOS AGUDOS

- Signos vitales: taquicardia, hipertensión arterial y aumento de la frecuencia respiratoria y la temperatura.
- Ojos: midriasis
- Boca: bruxismo y trismus
- Cardiopulmonar: taquicardia, arritmias
- Neurológico: excitación, logorrea, alucinaciones, temblor, hiperreflexia.
- Mental: euforia, sentimiento de intimidad y de cercanía con los otros, aumento de la autoestima, disminución de la autocrítica, insomnio.
- Otros efectos: anorexia, deshidratación.

COMPLICACIONES

El llamado “*mal viaje*” es común entre los experimentadores o en pacientes con sobredosis, quienes además de la sintomatología anterior van a presentar reacciones de pánico, mucha ansiedad, temor, agresividad, conductas autodestructivas y delirios paranoides.

Otras complicaciones son: angina, arritmias severas, paro cardiorespiratorio, hipertermia, convulsiones, crisis hipertensivas, infarto y hemorragia intracerebral, coagulación intravascular diseminada, rhabdmiolisis, falla renal y muerte.

EFFECTOS CRÓNICOS

El consumo de éxtasis puede agravar enfermedades preexistentes tales como arritmias, hipertensión arterial, epilepsia y enfermedades psiquiátricas.

Con el consumo crónico puede presentarse además: pérdida de peso, irritabilidad, falla hepática, trastornos hidroelectrolíticos y hemorragia intracraneal espontánea.

Psicosis paranoides crónicas y depresiones severas con ideación suicida pueden ser desarrolladas o agravadas por el consumo de MDMA.

En estos pacientes es posible que se presenten los llamados “flashbacks” que corresponden a la aparición de los síntomas producidos por el “éxtasis” sin haberlo consumido o desencadenados por el consumo de sustancias

psicoactivas diferentes. Esta alteración se conoce como trastorno perceptual persistente por alucinógenos.

Por último debemos recordar que los efectos producidos por la MDMA van a depender de la calidad y cantidad de la sustancia, de factores previos de la personalidad, de las circunstancias del consumo y de la mezcla con otras sustancias psicoactivas.

DURACIÓN DE LOS EFECTOS

Los efectos de una dosis única, que usualmente oscila entre 60 y 250 mg, duran entre 4 y 6 horas

Los efectos de un “mal viaje” pueden durar aproximadamente 48 horas.

LABORATORIO

Esta sustancia puede ser detectada en muestras de orina. La necesidad de otros exámenes de laboratorio estará determinada por el cuadro clínico del paciente.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE ÉXTASIS

No existe evidencia de que la MDMA produzca dependencia física pero si es común encontrar consumidores crónicos de ésta, aunque dicho consumo puede verse limitado por el hecho de que rápidamente se desarrolla tolerancia para los efectos euforizantes pero no para los efectos desagradables.

En los consumidores crónicos de MDMA que suspenden el consumo es posible observar un síndrome de abstinencia caracterizado por inapetencia, insomnio, irritabilidad, fatiga, depresión y alteraciones de atención y memoria.

TRATAMIENTO

A nivel prehospitalario no es aconsejable tratar de inducir el vómito pues esto puede aumentar la ansiedad del paciente y en algunos podría desencadenar convulsiones.

A nivel hospitalario debemos tener en cuenta que no existe un antídoto específico y por lo tanto debe hacerse énfasis en el manejo general que rige para todos los pacientes intoxicados.

Lo primero es estabilizar al paciente, teniendo en cuenta el ABC: vía aérea permeable y ventilación y circulación adecuadas. Posteriormente se procede al lavado gástrico con solución salina, siendo aconsejable la utilización del carbón activado y el catártico salino a las dosis usuales.

El resto del tratamiento es sintomático y de soporte, recordando que en el caso de pacientes muy excitados o con cuadros alucinatorios es aconsejable la sedación mediante benzodicepinas y haloperidol.

La hipertensión arterial y las arritmias deben manejarse con nitroprusiato y propranolol y en el caso de presentarse pacientes con cuadros de hipertermia pueden utilizarse medios físicos y dantrolene.

Cuando se presenten pacientes con diagnóstico de abuso de MDMA, estos deben ser remitidos a instituciones especializadas en farmacodependencia, que mediante un enfoque biosicosocial garanticen un tratamiento y rehabilitación adecuados.

DERIVADOS OPIÁCEOS

El fentanilo es un agonista opiáceo, con una potencia 100 a 200 veces superior a la de la morfina. El AMF conocido popularmente como “*china white*”, es uno de los derivados del fentanilo más utilizado como sustancia de abuso.

Los derivados del fentanilo pueden consumirse inhalados, fumados o inyectados. Son sustancias altamente liposolubles, que ejercen su efecto a través de los receptores opiáceos.

Los consumidores buscan sensaciones euforizantes, las cuales van seguidas de efectos analgésicos y somnolencia. Los principales efectos negativos son depresión respiratoria, náuseas y vómito.

Las sobredosis se caracterizan por alteraciones de la conciencia y colapso cardiovascular, las cuales pueden producir la muerte. El edema pulmonar es otra de las posibles complicaciones.

La meperidina es también un agonista opiáceo, utilizado frecuentemente como analgésico, aunque su potencia es menor que la de la morfina. Los derivados de la meperidina son tristemente famosos, pues la utilización del MPTP provocó a principios de los años ochenta, una epidemia de parkinsonismo tóxico entre los adictos a esta sustancia. Los consumidores buscan efectos euforizantes y los síntomas de intoxicación aguda son los característicos de todos los opiáceos: pupilas puntiformes, depresión respiratoria, estupor o coma, piel caliente y enrojecida, bradicardia, hipotensión, disminución de los movimientos intestinales y relajación muscular. Las complicaciones más comunes son edema pulmonar, broncoaspiración (debida a la depresión respiratoria y el vómito fácil), insuficiencia renal aguda, hepatopatía aguda, rhabdomiolisis y convulsiones.

Por ser opioides sintéticos, los derivados del fentanilo y la meperidina producen tolerancia, dependencia psíquica y física.

El diagnóstico de intoxicación por estas sustancias es básicamente clínico ya que son difíciles de detectar en orina. También debe sospecharse en pacientes jóvenes con síntomas de parkinsonismo o en aquellos que responden a la utilización de los antidotos convencionales para opiáceos.

El tratamiento del paciente intoxicado con derivados opiáceos debe comenzar con la estabilización del paciente, haciendo énfasis en el manejo de la vía aérea. Todos los pacientes deben recibir oxigenoterapia de acuerdo al compromiso respiratorio que presenten. La hipotensión debe manejarse con líquidos endovenosos

o dopamina en los casos que lo requieran. En caso de presentarse hipotermia se manejará con medios físicos. Cuando se presente depresión respiratoria grave o en casos de coma profundo se debe recurrir a la Naloxona, siguiendo las recomendaciones usuales para el manejo de este antidoto.

En los casos de intoxicación por vía oral es aconsejable la descontaminación gastrointestinal mediante el lavado gástrico y la utilización de carbón activado y catárticos.

INTOXICACIÓN CRÓNICA

Es importante recordar que la suspensión abrupta del consumo de estas sustancias puede producir síndromes de abstinencia, los cuales requieren manejo específico, el cual obligatoriamente no incluye manejo farmacológico. Además debe recordarse que también pueden presentarse síndromes de privación en neonatos y lactantes de madres abusadoras de estos derivados opiáceos.

ARILHEXILAMINAS

La fenciclidina fue sintetizada en 1926, pero sus propiedades anestésicas sólo fueron descubiertas en 1957. Su utilización como anestésico declinó rápidamente debido al delirio alucinatorio postoperatorio. A partir de 1970 se empezó a consumir como droga de abuso recibiendo el nombre popular de “polvo de ángel”.

La PCP y sus derivados pueden consumirse por vía oral, inhalatoria o intravenosa. Los efectos pueden durar hasta seis horas dependiendo de la concentración. El metabolismo de estas sustancias es hepático y su excreción renal.

Las arilhexilaminas tienen múltiples mecanismos de acción, pudiéndose observar efectos estimulantes, depresores, alucinógenos y anestésicos. Estudios in vitro han demostrado alteraciones a nivel de norepinefrina, dopamina y serotonina. La PCP tiene también efectos anticolinérgicos y colinérgicos. También se ha observado bloqueo de los receptores del glutamato tipo del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) e inhibición del GABA.

INTOXICACIÓN

La intoxicación por estas sustancias produce taquicardia, hipertensión, hipertermia, aumento de la sudoración, agitación, nistagmus (movimientos involuntarios de los ojos), convulsiones, estupor, distonía, ataxia, insomnio, pérdida del apetito, agresividad y cuadros psicóticos y paranoides.

El diagnóstico de la intoxicación es clínico y el tratamiento es básicamente de sostén y sintomático. Para la descontaminación gastrointestinal se debe hacer lavado gástrico y utilizar carbón activado y catárticos. La acidificación de la orina puede aumentar la excreción de estas sustancias. Cuando se presenten broncoespasmo o hiperreactividad de las vías aéreas se deben manejar con teofilina la hipertensión y la taquicardia se tratarán con propranolol

o hidralazina. Los cuadros de agitación y alucinaciones se manejarán con benzodiacepinas y haloperidol.

En estudios animales se ha documentado la presencia de tolerancia y síndrome de abstinencia.

DERIVADOS DE LA METACUALONA

La metacualona fue sintetizada en la India en 1955 y estuvo disponible en Europa a partir de 1960. En los Estados Unidos, a partir de 1970, se popularizó su uso como afrodisíaco callejero. Un poco más tarde se empezó a utilizar en nuestro medio, siendo muy famoso el consumo de la presentación comercial llamada Mandrax. En la actualidad no se consiguen en nuestro medio.

Estas sustancias son depresoras del sistema nervioso central y en la clasificación como drogas de abuso también suelen aparecer dentro de los hipnóticos no barbitúricos.

El metabolismo es hepático y la excreción se hace a través de metabolitos por bilis y orina.

La metacualona y sus derivados tienen efectos hipnosedantes, antihistamínicos, anticonvulsivantes, anestésicos locales, antitusivos y antiespasmódicos.

La intoxicación se caracteriza por letargia y ataxia. Algunos pacientes describen un primer período de desinhibición y euforia. Puede producirse depresión respiratoria y coma. La metacualona inhibe la agregación plaquetaria, produce trombocitopenia e hipoprotrombinemia que pueden evidenciarse clínicamente por hemorragias conjuntivales, retinales o gastrointestinales.

La intoxicación puede diagnosticarse por laboratorio y el tratamiento es sintomático y de soporte, ya que no existen antídotos específicos. Deben utilizarse las medidas clásicas de descontaminación.

BIBLIOGRAFIA

- ARROYAVE, Claudia. Éxtasis. p. 72-80. En: Guías de manejo de pacientes intoxicados agudos. Medellín: Dirección Seccional de Salud de Antioquia y Universidad de Antioquia. 2002
- CALAFAT, A.; SUREDA, M. P. y PALMER, A. Características del consumo de éxtasis en una muestra de universitarios y usuarios de discoteca. En : Adicciones. Vol.9, No. 4 (1997); p.529 –555
- CÁNOVAS, Guillermo. Adolescencia y drogas de diseño.
- CAPDEVILA, Marc. MDMA o el éxtasis químico. Barcelona : Los libros de La Liebre de Marzo. 1995. 163p.
- CENTRO DE ATENCIÓN Y REHABILITACIÓN INTEGRAL DE SALUD MENTAL DE ANTIOQUIA. CARISMA e INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD. CES. Prevalencia de consumo de sustancias psicoactivas y factores asociados. Medellín : Marín Vieco, 2004. 171 p.
- EISNER, Bruce. Éxtasis. Historia del MDMA. Barcelona : Obelisco, 1995. 324p.
- ELLENHORN, Matthew J. et al. Ellenhorn's medical toxicology. 2ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1997. p. 340 – 355
- GIRALDO LOPERA, Ana María. Drogas de diseño. En: Revista colombiana de Adicciones. No. 1 (2002); p. 25-34
- . Cocaína, éxtasis y benzodiacepinas. En: Seminario Taller Urgente Saber de Urgencias. (2002 : Medellín). Memorias :Hospital San Vicente de Paúl, 2002. (Disponible en CD)
- . Drogas de diseño. Intoxicación. 4 ed. En: CÓRDOBA, Darío. Ed. Toxicología. Bogotá: El Manual Moderno. 2000. p. 433-437
- . ¿Éxtasis? Medellín : Hospital Universitario San Vicente De Paúl. 1997. 7 p. (sin publicar)
- GÓMEZ CALZADA, Ubier E. Médico Toxicólogo. Hospital San Vicente de Paúl. Entrevista. Medellín, Julio 26 de 2002.
- GÓMEZ ESTRADA, Gloria et al. Drogas de síntesis. Bogotá: Dirección Nacional de estupefacientes, 1998?. 52p.
- GONZALEZ P., Augusto. Farmacodependencia. En: TORO G., Ricardo José y YEPES R. Luis Eduardo. Fundamentos de medicina. Manual de Psiquiatría. Medellín : Corporación para Investigaciones Biológicas, 1997
- GRAF, M. Extasis en Suiza: los datos y su interpretación. En : Adicciones Vol. 9, No. (1997); p. 293 – 300
- HARDMAN, Joel G. Et al. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ed. México, D.F.: Mc Graw-Hill Interamericana, 1996. Vol 1. p 612-614
- LADRÓN DE GUEVARA, J y MOYA PUEYO, V. Toxicología médica, clínica y laboral Madrid : McGraw- Hill Interamericana, 1995. p 625-638
- McKINNEY, Patrick E. Designer drugs. En: HADDAD, SHANNON & WINCHESTER. Clinical management of poisoning and drug overdose. 3ed. W.B. Saunders Company. 1998. p 569-580
- METHAQUALONE. En: GUNTER, S. Poison index. Riga, Scottsdale : Pabst Science Publishers, 1997. p. 445 – 448
- MUELLER, Paula D y KOREY, William S. Death by “ecstasy” : The Serotonin Syndrome? En: Annals of emergengy medicine. Vol 32, No 3. (Sept. 1998); p 377 - 380
- NUÑEZ, L. A. Psicosis por “éxtasis” (3,4-Metilenediximetamfetamina). En: Adicciones. Vol.6, No. 3 (1994); p.301 –307
- PEÑA, Lina. Epidemiología de las intoxicaciones y efectos adversos a medicamentos. En : Seminario Taller Urgente Saber de Urgencias. (2002 : Medellín). Memorias: Hospital San Vicente de Paúl, 2002. (Disponible en CD)
- PHENCYCLIDYNE. En: GUNTER, S. Poison index. Riga, Scottsdale : Pabst Science Publishers, 1997. p. 546 –548
- REBAGE DE ALVAREZ, L. Drogas de abuso. En: HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL. DEPARTAMENTO DE TOXICOLOGIA. Farmacodependencia y alcoholismo. Medellín, 1994. P.54 – 55
- RUBIO VALLADOLID, Gabriel y ÁLAMO GONZÁLEZ. Éxtasis: una droga para la controversia. Valencia : Promolibro. 1998. 140 p.
- RUMBOS. El mundo de las drogas. Bogotá: Presidencia de la República de Colombia. CD-ROM.
- SPONER, Karl A. Lysergic acid diethylamine (LSD) and other hallucinogens. P 204-206. En: OLSON, Kent R. Ed. Poisoning & drug overdose. 2ed. Norwalk, Con: Appleton & Lange, 1994. 569 p
- SUER, Ch. Consumo de éxtasis en Francia: prevención de los riesgos en las “raves” y tratamiento de las complicaciones psicopatológicas. En: Adicciones. Vol. 9, No. 3 (1997); p.445 – 456
- UNIDAD COORDINADORA DE PREVENCIÓN INTEGRAL. Éxtasis ¿la nueva promesa? Santa Fe de Bogotá : Alcaldía Mayor. 1996. 36p.
- UNIVERSIDAD DE LOS ANDES. Extasis o trampa. En: Coloquio. Vol.5, No. 4 (Jun., 1997); p.64 –67
- VELASCO, Alonso et al. Farmacología Velásquez. Barcelona : Interamericana Mcgraw-Hill. 1993. p. 521 – 522
- VÉLEZ CASTAÑO, Marleny. Éxtasis, un golpe de calor. En: El Colombiano, mayo 4 de 1997. p 1C-2C
- VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS. VESPA. Resultados Sistema de Vigilancia Epidemiológica sobre el uso indebido de sustancias psicoactivas. Medellín : Plan Integral sobre Drogas de Medellín, 1997. p. 20 –21

Unidad VII

FARMACODEPENDENCIA

Cocaína y base de cocaína. “Basuco”

Darío Córdoba Palacio
Daniel Toledo Arenas

COCAÍNA

La cocaína se ha convertido en la época actual en un grave problema no sólo desde el punto de vista toxicológico sino también desde el punto de vista social y de seguridad ciudadana.

La cocaína es obtenida de las hojas del *Erythroxylon coca*, variando el contenido de alcaloide según las regiones y las distintas variedades de la planta.

Aspectos botánicos

La coca fue clasificada por Lewin y es quizás la más típica y antigua de las sustancias llamadas erróneamente “narcóticos” en América, cuando la denominación más correcta sería la de **estupefacientes**, por ser sustancias que actúan sobre el sistema nervioso central, creando hábito y dependencia.

Existen 16 especies americanas, siendo la más importante la *Erythroxylon coca lamarck*, con variedades que Hartiwich clasifica como *Bolivianun burck* y *Spruceanum burck*, la primera llamada “huanaco” y la segunda “ypara”, y las variedades *Carthagenense* y *Truxillense*; la *Novogranatense* que algunos consideran diferente a la especie *Erythroxylon coca* parece tener cantidades menores del alcaloide y mayor dificultad para su extracción.

La coca es un arbusto de configuración piramidal, de unos 3 a 5 metros de altura, con flores blanco-amarillentas, de frutos rojos, carentes de hueso; posee hojas ovoides, recorridas por dos líneas arqueadas de base a punta. Se cultiva en zonas de temperaturas entre 15 y 20°C, en los bosques húmedos andinos.

El cultivo de la coca es uno de los más antiguos de Suramérica, pero sus variedades tienen algunos aspectos interesantes de anotar:

La coca huanaco o boliviana

Es la más importante de las especies comerciales, nativa de la zona montañosa de los Andes Orientales, es decir, de la zona de floresta húmeda tropical en altitudes de 500 a 1.500 metros sobre el nivel del mar. Se encuentra ausente de Colombia y Venezuela; sus hojas son verdes, secas, grandes y elípticas, raramente se encuentra silvestre. Se han descrito cerca de 30 variedades de ella, siendo la amazónica la más importante.

La coca colombiana

O sea la variedad *E. novogranatense* está ampliamente distribuida por el mundo, incluso en Java a fines del siglo XIX se desarrolló una industria. En el período precolombino se cultivaba a lo largo de la costa del Caribe y en el interior de la montaña colombiana (en la Sierra Nevada de Santa Marta). Sólo se encuentra en forma cultivada, sus hojas son más pequeñas, delgadas, brillantes y redondeadas en el ápice, es más frondosa, robusta y resistente, crece al calor y en hábitats secos, tiene un olor diferente (heno, té de China o vainilla), en virtud de poseer metilsalicilato.

La E. truxillense

Es conocida como coca de Trujillo o peruana y se exporta para la preparación de extractos o esencias empleadas en manufactura de algunas bebidas gaseosas. Se encuentra en la zona desértica del Perú cerca a Trujillo, sus hojas son más pequeñas y más gruesas y su contenido de alcaloide es muy bajo.

Aspectos históricos

Hallazgos en Ecuador establecen una antigüedad de por lo menos 3.000 años antes de Cristo (Lavthrop, 1976).

Fue conocida en Europa hace más de 400 años: Américo Vespucio la describe en Venezuela (1496). En la época colonial ya se perseguía por ser “**hierba diabólica**”, no obstante muchos encomenderos efectuaban pagos a sus empleados con coca.

La primera información detallada de cultivos de coca aparece en la obra de Pedro de Cieza en 1553, pero es el sacerdote Tomás Ortiz quien en 1499 descubre el cultivo de ella en las costas de América del Sur.

El consumo por los incas data del siglo VI.

Gaed Kent en 1844 aísla cocaína en hojas de coca brasileña y poco después Nieman aísla este alcaloide en el año de 1859, pero no se le encontró aplicación hasta el año de 1882 cuando Freud y Koller descubren su propiedad anestésica.

Kolomine, cirujano ruso, intentó la extirpación de un tumor bajo anestesia con cocaína, pero la dosis fue mal calculada y el paciente falleció, lo que llevó al cirujano al suicidio.

En 1885, Schaw observa un caso de cocainomanía y Erlenmeyer la clasifica de “vergüenza de nuestra profesión”.

Una leyenda de la evangelización del Perú habla del origen divino de la coca: “...cuando Jesús nació, los diablos intentaron matarlo. Dios para librarle de sus enemigos, lo transformó al instante en un adulto y le aconsejó la huida. María al no encontrar a su hijo, se afligió mucho. Montada en asnal bestia, atravesó la región en su búsqueda. Un día iba a perecer de inanición, cuando Jesús que por ella velaba, bendijo un arbusto de coca silvestre. Así que su madre hubo comido del fruto, le volvieron las fuerzas...”. Hemos transcrito este relato para llamar la atención sobre su similitud con el uso dado a esta sustancia en las regiones andinas, en donde los obreros la mastican (“**cocada**”) para evitar la sensación de hambre y de fatiga.

En el imperio Inca, la coca fue utilizada como medicamento y en funciones religiosas. Existían reglas precisas sobre su uso contra el hambre, la sed y como reconstituyente. Quienes abusaran de su utilidad para embriagarse eran estrangulados y despellejados. Su cráneo se convertía en copa, sus huesos en flautas y sus molares en collares. Dice Leonzio: “...la piel de todo el cuerpo, junto con los vestidos, se tensaba sobre un aro de tambor dispuesto en forma que, bajo el impulso del viento, la piel del vientre recibiese los impulsos de las manos, mientras la cabeza se balanceaba; así se construía una estatua-tambor (runatinya), que daba la macabra impresión de estar animada...”.

A los cadáveres se les colocaba coca en los labios, para protegerlos del peligro del más allá.

Las distancias y el tiempo se medían en “cocadas”: tres kilómetros o 40 minutos.

A finales del siglo XIX, la casa Parke Davis en Estados Unidos la comercializa en cigarrillos, soluciones, etc. Su

uso se ha tornado masivo y como decíamos al inicio de este capítulo, ha creado grandes dificultades de orden médico, social y de seguridad a nivel no sólo de nuestro país sino del mundo entero. Ha hecho surgir una subcultura que se inicia en Perú en 1976 y en Colombia hacia 1980 con la aparición de una industria manufacturera y comercial tan grande, con implicaciones de toda índole, como ya lo dijimos, que aún no alcanzamos a comprender.

La preparación se efectúa mediante aplicación a las hojas de carbonato de sodio y disolventes como el benceno; se utilizan además elementos de alta acidez, como es el ácido sulfúrico, obteniendo una solución “separada” que luego es tratada con carbonato de sodio; con este proceso se obtiene un precipitado que se extrae mediante solventes.

El residuo se trata nuevamente mediante metanol y ácido sulfúrico, etc., con lo que se separan los ácidos provenientes de la ecgonina y se esterifica el grupo carboxilo; luego se eliminan los ácidos grasos liberados y mediante distintos procesos se obtiene el sulfato de metilecgonina cristalizado. Con hidróxido de sodio se precipita el alcaloide, se cristaliza y purifica. La pureza puede estar entre el 40 y el 75%. Los adulterantes más comunes son los azúcares como el manitol, lactosa y el inositol. El método que hemos descrito fue el que realizó Nieman en 1859, pero los métodos utilizados en la actualidad varían mucho de los procesos descritos.

En Colombia se obtienen actualmente cruces genéticos y se producen variedades híbridas con buen contenido de alcaloide; pero la cocaína así obtenida tiene un gran efecto vasoconstrictor, con graves lesiones en el tabique nasal, lo que ha llevado a que este producto de clorhidrato de cocaína sea nuevamente convertido en algunos países en cocaína base (**crack**) por métodos diferentes, dependiendo de costos económicos.

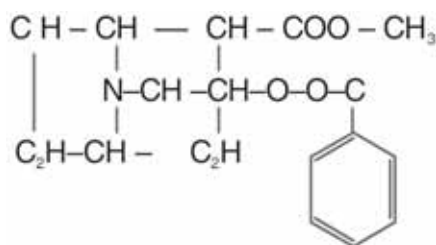
Hoy en día es común el uso de otro nombre en el argot popular: el famoso “**crack**” que está constituido por el crack adicionado de un opiáceo y fenilcildina.

Química

Es un alcaloide extraído de las hojas de la *Erithroxylon coca* o de sus diferentes variedades, o mediante síntesis a partir de la ecgonina o de sus derivados. Es una base aminoalcohólica estrechamente relacionada con la tropina (aminoalcohol de la atropina) y tiene la estructura fundamental de los anestésicos locales sintéticos.

Es cristalina, incolora o blanca (cocaína clorhidrato) o un polvo cristalino inodoro que funde entre 36 y 98°C, su solución saturada es alcalina a la prueba de tornasol. Se empleó en medicina como anestésico tópico al 1 o al 2%, siendo muy bien absorbida por las mucosas.

La cocaína es la benzoilmetilecgonina; es un éster del ácido benzoico y una base que contiene nitrógeno, cuya estructura química es:



Toxicidad

La dosis mortal por vía endovenosa para el adulto es de 1 gramo por toxicidad directa sobre el miocardio. Es llamativo el hecho de que entre 62,9 millones de casos estudiados en Estados Unidos, únicamente se informaron 26 de muerte.

Dosis de abuso

La dosis promedio de abuso por la vía inhalatoria o por vía oral se estima entre 8,7 y 14 mg pero puede ser del orden de los 200 mg.

Cinética

La cocaína se absorbe muy bien y rápidamente de todos los sitios de aplicación, particularmente en presencia de edemas. La farmacocinética tanto por vía oral como por vía nasal se describe como un modelo de comportamiento abierto con dos pasos de entrada consecutivos y con degradación en hígado a benzoilecgonina y en plasma por hidrólisis efectuada por colinesterasas; el producto final es ecgoninametiléster entre un 32 y un 49%. En pacientes con colinesterasas atípicas se pueden presentar complicaciones de intoxicación, aun con dosis relativamente bajas, que se pueden explicar por inhibición de la hidrólisis a nivel plasmático.

Por vía oral es absorbida en forma muy similar a como se hace por vía mucosa. Su vida media es aproximadamente de 45 minutos.

Su eliminación se efectúa por vía renal con varios metabolitos de la ecgonina y con una pequeña cantidad de cocaína libre.

Se inactiva muy rápidamente y su efecto es muy efímero, lo que explica la corta duración de su acción.

Acciones y efectos

Una dosis disipa el hambre, imparte una sensación de bienestar (véase aspectos históricos), aumenta la resistencia física al disminuir la sensación de fatiga. Existe una correlación entre los efectos psicológicos (euforia, placidez y anorexia) y los físicos (taquicardia, hipertermia, aumento de tensión arterial). El uso prolongado se asocia con enflaquecimiento, insomnio, ansiedad, ideas

referenciales, sensación de parestesias (insectos que reptan bajo la piel) (bichos de la cocaína) y alucinaciones en particular visuales.

Sistema nervioso central

La cocaína es un estimulante del sistema nervioso central, cuya acción se inicia en la corteza y continúa de arriba abajo, filogenéticamente hablando.

Disminuye la sensación de fatiga y cansancio. En cantidades pequeñas, la coordinación motora permanece estable, pero con dosis mayores a medida que actúa sobre otros centros, aparecen temblores y convulsiones; los reflejos medulares se estimulan hasta llegar a convulsiones tónico-clónicas. La estimulación de centros bulbares trae como consecuencia la aparición de polipnea, respiración que inicialmente conserva su profundidad. Estimula igualmente otros centros bulbares como el emético y el vasomotor.

Como es natural, la estimulación va seguida de depresión de todo el sistema nervioso central, afectando primero los centros superiores, pero aún en presencia de este estado de depresión o fatiga puede encontrarse estimulación cerebromedular. La muerte ocurre generalmente por paro respiratorio.

Sistema cardiovascular

A dosis pequeñas produce estimulación vagal y bradicardia; pero a dosis altas desencadena taquicardia y vasoconstricción con aumento de la presión arterial.

Es importante mencionar que la administración venosa directa produce paro cardíaco por acción tóxica sobre el miocardio.

Temperatura corporal

Existen tres factores que intervienen en la producción de hipertermia:

- Aumento de la actividad muscular
- Vasoconstricción periférica
- Desacople de los centros termorreguladores.

Sistema nervioso simpático

Por impedir la recaptación a nivel de terminales nerviosas, la cocaína potencia las respuestas de este sistema, tanto las excitadoras como las depresoras, produce sensibilización a la adrenalina y a la noradrenalina, es por ello que se observa la concomitancia de vasoconstricción y de midriasis.

Sistema muscular esquelético

No existen pruebas de que aumente la fuerza física, pero sí aumenta la resistencia física, y ello lo hace por un efecto central.

Sintomatología

El paciente presenta inquietud, excitación, locuacidad, se torna ansioso y puede presentar confusión. Con gran fre-

cuencia experimenta cefalea y sus reflejos osteotendinosos se aumentan. Existe taquicardia, polipnea, midriasis, escalofríos y fiebre. No es raro que experimente náuseas y se produzca vómito, el cual cuando ocurre en estado avanzado de intoxicación puede ser grave por el peligro de aspiración pulmonar y complicaciones mortales.

Pueden presentarse cambios en la respiración aun con ritmo de Cheyne-Stokes.

Las convulsiones son fenómeno frecuente y el paciente avanza hacia la pérdida de la conciencia, muriendo generalmente por paro respiratorio, como ya lo habíamos dicho.

Hagamos algunas consideraciones más: la euforia es fenomenológicamente diferente a las euforias producidas por otras sustancias (opiáceos, alcohol, etc.) e incluye activación, ansiolisis, desinhibición, curiosidad e interés por el medio, sentimientos de competencia y autoestima aumentados; el sensorio se encuentra claro y sin alucinaciones o confusión cognoscitiva.

Las consecuencias adversas pueden ser exageración de los componentes de la euforia e incluyen desinhibición, desequilibrio del juicio, generosidad atípica, hipersexualidad, acciones compulsivas repetitivas y extrema agitación psicomotora.

La estimulación se convierte en disforia, dependiendo de la dosis y la duración de la ingesta; ésta se acompaña de una mezcla de ansiedad e irritabilidad, la ansiedad varía desde el estado leve hasta casi el estado de pánico que acompaña un delirio; puede ocurrir un delirio maniaco pero es menos común, así como también puede presentarse desorientación, en casos severos; el episodio puede parecer un cuadro claro de síndrome cerebral orgánico, con trastornos del sensorio.

Si el uso de cocaína es prolongado puede aparecer psicosis delirante, muy similar a las psicosis anfetamínicas llamadas esquizofreniforme (lo mismo que la efedrina, dopa, metildopa, fenmetracina y bromocriptina); es un cuadro agudo delirante y alucinatorio pero que se diferencia de la esquizofrenia por la escasez de trastornos del pensamiento del tipo de ideas de pasividad y control, bloqueos y trastornos en la asociación de ideas y parece relacionarse más la cantidad y duración de la sustancia usada, que con predisposición a la psicosis. En casos severos, el test de realidad está perturbado y si no se tiene extremo cuidado, pueden ocurrir accidentes mortales; este cuadro es transitorio y usualmente remite al normalizarse el sueño; no se han descrito a la fecha fenómenos de "flash back" o reaparición de síntomas. Si aparecen psicosis, éstas ocurren en individuos con psicosis preexistentes o con personalidad predispuesta.

Disforia postcocaínica

A menos que la dosis sea muy baja y corta, el ánimo no regresa a su línea de base y rápidamente desciende a la

disforia, esto lleva a la readministración, pero el individuo puede estar exhausto o carecer de dinero o sufrir casos de tolerancia y aparece entonces un período compuesto de dos fases: inicialmente estimulación y luego depresión (llamado "crash"), apareciendo un deseo de parar y descansar y se buscan entonces sustancias para producir sueño (opiáceos, barbitúricos, ansiolíticos, alcohol, etc.); si no se induce sueño farmacológicamente aparece un período de hipersomnolencia e hiperfagia.

Abstinencia, dependencia y tolerancia

La existencia de dependencia y de tolerancia a la cocaína es controversial aceptándose que la adicción es psíquica, debido al "crash" o fase depresiva, si se acepta la existencia de abstinencia y de tolerancia aun a los efectos estimulantes. Lo que sí es claro es que la cocaína desarrolla tolerancia para los efectos hipertérmicos y cardiocirculatorios, lo cual explica los severos efectos en el neófito.

Reacciones físicas agudas

El cuadro clínico se debe a sus propiedades simpaticomiméticas: aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad cardíaca que aún puede causar infarto en individuos predispuestos, así como crisis hipertensivas con posibles accidentes cerebrovasculares, hemorrágicos, etc.

Aparecen mareos, cefalea global, aumento de reflejos, midriasis, palpitaciones, sudoración, fiebre, convulsiones, colapso y muerte. El aumento de la frecuencia cardíaca que el paciente experimenta es seguido de disnea y en algunos casos de falla respiratoria.

Clases de cocainómanos

Consideramos importante hacer una breve exposición de los tipos descritos a la fecha, pues en la atención de pacientes urgentes, debemos tener presente que se trata de individuos con características particulares y que su cuadro clínico de una u otra forma expresa su manera particular de ver y entender el mundo.

Helfrich y col en un grupo de pacientes hospitalizados encontraron que se trataba de individuos con alto nivel de tensión emocional y con muy altos niveles de rebeldía y desadaptación social.

Schenell en 1984 puntualizó que no existe una personalidad "típica" del cocainómano pero está en desacuerdo con lo propuesto por Freud cien años atrás (1884), en el sentido de que usan cocaína en un intento de automedicar síntomas depresivos y sensaciones de vacío y soledad (el psicoanálisis teoriza sobre la escogencia específica de algunas drogas psicoactivas a partir de la habilidad de éstas para modificar un afecto doloroso en particular).

Wiese en 1986 subtipificó los cocainómanos en cinco grupos así:

1. Abusadores de cocaína en un intento de autome-
dicarse en depresión.
2. Abuso de cocaína en individuos con desorden ci-
clotímico bipolar.
3. Individuos con trastornos de atención, tipo residual.
4. Trastornos del carácter.
5. Trastornos de la personalidad tipo antisocial.

Finalmente, para la Asociación Psiquiátrica Ameri-
cana, los siguientes son los criterios diagnósticos (DSM
III, 1980).

Patrón de uso patológico. Incapacidad para reducir
o detener su uso, intoxicación durante el día, episodios
de sobredosis tan severas que conllevan alucinaciones y
delirios con un sensorio claro.

Perturbaciones en las funciones laborales o sociales
debido al uso de cocaína.

Duración del disturbio, por lo menos un mes.

Tratamiento

La cocaína no tiene antagonista específico; el manejo de
la sobredosis es sintomático en los casos de adictos (no así
en los casos que ya hemos mencionado de narcotraficantes
con ingesta de grandes cantidades del alcaloide). Es
preciso anotar que Guinn en 1980 encontró la letalidad
aumentada en animales bajo efecto de cocaína y a los
cuales se les suministró propanolol, pero no obstante el
propanolol ha sido usado en clínica sin problemas apa-
rentes como lo afirma Gray (1982).

La extracción del tóxico se hace imperiosa, pero es
necesario valorar el estado de conciencia del paciente para
elegir el método de descontaminación. Hacemos hincapié
en la necesidad de recurrir a la extracción de la sustancia
mediante acto quirúrgico en los casos de narcotrafican-
tes o "mulas", quienes la ingieren en bolsas de plástico
o sintético, generalmente en preservativos o condones.

Debe tenerse especial cuidado en el estado de excita-
ción del sistema nervioso central en la fase convulsiva y
para ello pueden utilizarse las benzodiazepinas y en casos
graves, anestésicos de acción ultracorta.

El control de la respiración aun utilizando métodos
físicos es de gran importancia. Se recomienda el control
adecuado de pH y gases arteriales.

Para el manejo de las arritmias cardíacas se recomen-
daba el propanolol, (hoy no es aceptado) a dosis de 1
miligramo vía endovenosa y lento, lo cual es lógico si
tenemos en cuenta que estamos ante un cuadro tóxico en
el cual predomina la estimulación simpática generalizada.
La dosis de propanolol puede repetirse cada cinco mi-
nutos hasta un máximo de ocho dosis. Una alternativa al
propanolol sería la lidocaína en el manejo de las arritmias.

Dada la similitud de este cuadro tóxico con el cuadro
de descerebración, es preciso que llamemos la atención
sobre ello, pues el diagnóstico de daño cerebral irreversi-
ble puede equivocadamente dar base a que se suspenda

el tratamiento y negar así la posibilidad de recuperación
del intoxicado.

En los casos de euforia sin complicaciones, el trata-
miento indicado es la observación hasta que el paciente
regrese a su línea base; en la fase de delirio se impone la
observación y la sedación con neurolépticos (sugerimos la
clorpromazina 50 miligramos IM) con el fin de remitir la
psicosis orgánica; debe el clínico estar muy atento, pues
el cuadro puede ser el inicio de una sobredosis mortal, el
manejo médico y la monitoria se encuentran indicadas.
El mismo manejo se sugiere para el cuadro delirante; en
la fase de "crash" el manejo consiste en observación, hi-
dratación, alimentación y descanso. El cuadro puede ser
una severa depresión y acompañarse de ideación suicida
temporal, por lo cual se sugiere la evaluación psiquiátrica.

La clorpromazina por sus efectos sedantes, seguridad
y disponibilidad ha sido la droga de mayor uso, pero
puede administrarse igualmente haloperidol, ya que ellas
poseen propiedades hipotermizantes e hipotensivas. Se
ha postulado igualmente el uso del propanolol unido
al diazepam en los cuadros de ansiedad y agitación. La
depresión y los síntomas psicóticos necesitan reposo y
sueño y por lo general revierten después de éste; si ello no
ocurre se indica el manejo psiquiátrico. Los antidepresivos
tríclicos mejoran el sueño y la disforia.

Resumamos un esquema de manejo así:

En intoxicación leve o moderada

a. Por vía oral:

- Reposo
- Observación
- Líquidos endovenosos
- Toma de muestras para análisis toxicológico.

b. Por vía parenteral:

- Reposo
- Observación cuidadosa
- Líquidos parenterales
- Sedación con clorpromazina 25 mg por vía IM
- Toma de muestras para análisis toxicológico.

En intoxicación severa

a. Por vía oral:

1. Cuidado intensivo y monitoreo.
2. Suministrar carbón activado o leche si no han trans-
currido más de 30 minutos de la ingesta.
3. Si hay hipertensión arterial, agitación y delirios o hi-
perpirexia: clorpromazina 50 mg IV o IM cada 6-8 horas

Este esquema puede ajustarse en dosis y frecuencia
de acuerdo con las necesidades del paciente.

4. Una vez sedado evacúe el tracto digestivo.
5. Líquidos endovenosos.
6. Si hay convulsiones, use diazepam IV lento.
7. Si hay arritmias cardíacas: propanolol 1 mg IV sin pasar
de 8 miligramos.
8. Asistencia respiratoria.

Si la cantidad ingerida es grande (narcotraficante o “mula”).

9. Laparotomía. Si la ingesta ha sido en preservativos o condones, pero si ha sido en los envases que hemos presentado en el capítulo de “primeros auxilios”, insistimos en que la provocación del vómito es inútil y peligrosa, el paso de sonda gástrica tampoco va a ofrecer resultados y queda entonces la posibilidad de catarsis con catártico oleoso, ojalá no absorbible.

10. Muestras toxicológicas.

b. Por vía parenteral:

1 a 8 Igual a la anterior.

Coloque torniquetes proximales o compresas frías.

Recuerde que la hiperpirexia empeora el pronóstico.

Tome muestras toxicológicas.

No haga

No considere una intoxicación como leve, sin un período de observación mínimo de tres horas

No use cocteles líticos.

No use depresores del sistema nervioso central (excepto en casos estrictamente necesarios como estados convulsivos o de delirio).

No use succinilcolina.

Muestras para laboratorio

Nos referiremos al reconocimiento a partir de material orgánico: se utilizan métodos de cromatografía y emit; el primero es una técnica rápida (50 minutos) que permite efectuar determinaciones semicuantitativas de acuerdo con el tamaño y la intensidad del color de la mancha; puede ser efectuado en orina, contenido gástrico, sangre, etc., pero por lo general se prefiere la orina; se extrae la benzolecgonina con éter o cloroformo en medio alcalino, no se puede calentar en exceso pues es termolábil, las proteínas pueden dar una falsa prueba positiva; se requieren 100 ml de orina.

La emit es un método enzimático mucho más específico que requiere de una enzima, un cofactor y 100 ml de muestra orgánica; demora escasos minutos.

Se sugiere que la muestra se envíe lo más pronto posible y en recipiente adecuado (por una expedita y segura), pero también puede mantenerse en nevera durante una semana.

BASE DE COCAÍNA O “BASUCO”

Los altos costos que implica el consumo de cocaína pura llevó a la producción de “base de cocaína”, pasta de coca, sulfato de cocaína o basuco, como generalmente se conoce en los medios de comunicación. Esta modificación en la producción y mercadeo hizo posible la invasión de este terrible flagelo a capas sociales menos favorecidas económicamente, puesto que la impureza

del producto y las sustancias agregadas permiten un costo menor.

Con frecuencia, esta drogadicción se inicia con el consumo de otras sustancias: cigarrillo, marihuana, marihuana más cocaína (**diablillo**), para concluir en el consumo de basuco. Es frecuente que en estados avanzados del consumo de basuco, cuando el paciente experimenta reacciones disfóricas, agregue como automedicación, el consumo de otras sustancias como alcohol, depresores del sistema nervioso central, etc., terapéutica que en general es ineficaz y factor de complicaciones dentro de la intoxicación.

Composición

Es una sustancia blanca o pardusca, semisólida o sólida, que contiene sulfato de cocaína, otros alcaloides de la coca, ecgonina, ácido benzoico, metanol, querosene, sustancias alcalinas, ácido sulfúrico y otras sustancias muy variables con el fin de aumentar el peso. La gran variabilidad del compuesto puede modificar los cuadros clínicos. Se puede encontrar en el comercio como pasta blanca o lavada y pasta parda o bruta.

Preparación

En 1977, Segel informó de una “pasta de cocaína”, pero ésta parece ser diferente, ya que se trata de un paso intermedio en la preparación del clorhidrato de cocaína; como ya lo dijimos, nuestro “bazuco” es un remanente en el segundo paso de pasta de coca a cocaína base, obtenido por métodos sencillos, utilizando querosene, sustancias básicas, ácido sulfúrico y éter; ahora bien, si se continúan separando alcaloides y se trata el resultado con ácido clorhídrico, es posible obtener clorhidrato de cocaína con una pureza aproximada de 40 a 70% pero los costos económicos son muy altos.

Sintomatología aguda

Esta sustancia se fuma; con gran frecuencia su inicio se realiza alrededor de licor, pero pronto lo desplaza y se convierte en única sustancia usada. Un gramo alcanza para 8 a 12 cigarrillos y en una sesión un adicto puede necesitar 40 a 60; el término “necesitar” es real; el estado de malestar es tal, que el adicto lo llama “embalada” y busca más cantidad continuamente; hasta 30-40 cigarrillos en una sola sesión, la cual puede durar muchas horas o terminar cuando no se tenga dinero o droga, o se encuentre físicamente exhausto.

Los efectos son muy variados en intensidad y dependen de muchas variables, tales como basuco “lavado” (claro) o “bruto” (oscuro), de las dosis, de la frecuencia de consumo, las impurezas, los adulterantes y la motivación.

La sintomatología se asemeja a la descrita en caso de intoxicación por cocaína, pero en ocasiones el paciente manifiesta estado de angustia o disforia, con fenómenos compulsivos, acompañados de anorexia, insomnio y verborrea. No son escasos los fenómenos de paranoia y de agresividad.

La intoxicación crónica se divide en cuatro fases a saber:

EUFORIA	DISFORIA
Excitación placentera	Angustia, tristeza, melancolía
Labilidad afectiva	Compulsión de fumar
Hipervigilancia	Apatía
Anorexia	Agresividad
Insomnio	Anorexia
Hipersexualidad	Insomnio
	Indiferencia sexual
ALUCINOSIS	PSICOSIS
Alucinaciones visuales	Hipervigilancia
táctiles, auditivas u olfativas	Paranoias
Excitación psicomotriz	Persecución
Tendencia a la huida	Alucinaciones
Agresividad	Insomnio
Indiferencia sexual	Agresividad
	Tendencia homicida
	Tendencia al suicidio
	Muerte

La euforia se caracteriza por intenso placer, acompañado de labilidad afectiva, hipervigilancia, etc.

La disforia sobreviene tras pocas horas de fumar, incluso tras el primer cigarrillo, con angustia intensa, afán desmedido de fumar; en algunas personas se observa tristeza, apatía, agresividad y a partir de este estado hasta el último, hay indiferencia sexual.

La tercera fase puede surgir sola o ser continuidad de las otras; se caracteriza por alucinaciones visuales, cutáneas, auditivas y olfatorias, con interpretaciones delirantes en muchos casos de tipo persecutorio; el paciente suele estar muy excitado y se encuentra preparado para huir o para agredir. Esta fase es pasajera, dura 2 o 3 días;

desaparece gradualmente al dejar de fumar o al usar antipsicóticos.

La cuarta fase o de psicosis aparece casi siempre luego de varios días de fumar basuco y en ella hay una intensa agitación psicomotora con hipervigilancia e ideas de muerte, daño o persecución y con alucinaciones; en relación con el anterior estado, éste es más definido y prolongado, puede durar semanas o meses y responde bien a los neurolépticos.

Es importante recalcar que el efecto eufórico con frecuencia se transforma en disforia o "mal vuelo" y que el otro atractivo, especialmente para la juventud, el de la hipersexualidad, en las fases finales se convierte en indiferencia sexual.

Son graves los fenómenos de agresividad y tendencia suicida y homicida que experimenta el consumidor, como también lo es el fenómeno agresivo social del traficante de la droga.

Tratamiento

El esquema que esbozamos en el caso de la intoxicación por cocaína es valedero para esta intoxicación, pero es importante además tener en cuenta los diferentes problemas que se pueden presentar debidos a las sustancias contaminantes agregadas al principio activo, entre cuyos efectos cabe destacar la lesión pulmonar.

En nuestra experiencia notamos que buen número de pacientes busca ayuda, porque el fumar basuco se ha convertido en problema grave para su salud o para su adaptación social, laboral y afectiva; pero no se encuentra en los pacientes un verdadero compromiso consigo mismo, en términos de comprender y aceptar que el problema es de ellos y no de los demás; el cambio, cuando se da, es sutil, y se inicia cuando el paciente deja de referirse impersonalmente a su actividad como "se fuma" o "se consume", por el personal "me fumo".

Consideramos que la piedra angular para un verdadero tratamiento curativo es la toma de conciencia del paciente, de la responsabilidad por sí mismo, pues en la medida en que se hace dueño de sus acciones se puede hacer una alianza de trabajo terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- ASTOLFI, E. et al. Toxicomanías. Ed. U. de Buenos Aires, 1979.
- DRILL, V. Farmacología Médica. Ed. Fournier. México, 1969.
- REPETTO, M. Toxicología Fundamental. 2ª ed. Científico-Médica. Barcelona, 1988.
- DREISBACH, R. Poisoning. 10ª ed. Lange Med. Publications. California, 1980.
- GOODMAN, A. and GILMAN, A. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7ª ed. Panamericana. Buenos Aires, 1986.
- CASARETT and DOULL'S. Toxicology. 3ª ed. MacMillan Publishing. New York, 1986.
- HARNER, M. Alucinógenos y Chamanismo. Ed. Labor. Madrid, 1976.
- ASTOLFI, E. et al. Toxicología de Pregrado. Libreros López. Buenos Aires, 1982.
- GOTH, A. Farmacología Médica. 11ª ed. Doyma. Barcelona, 1984.
- BOURDEAU, A. Connaissance de la Drogue. Ed. du Jour. Montreal, 1972.
- SKOUTAKIS, V. Clinical Toxicology of Drugs. Lea & Febiger. Philadelphia, 1982.
- REMINGTON FARMACIA. Vol. 2, 17ª ed. Panamericana. Buenos Aires, 1985.
- COPPE, J., et al. The Biochemical Basis of Neuropharmacology. 5ª ed. Oxford. Univ. Press. New York, 1986.
- BUENO, J., et al. Psicofarmacología Clínica. Salvat. Barcelona, 1985.
- WELLS, R., et al. Subtypes of Cocaine Abusers, in The Psychiatric Clinics of Norte America 9 (3) Philadelphia, 1986.
- VALLEJO, Ma. del C. Toxicología Analítica. 2ª ed. Diario del Sur. Pasto, Colombia.
- JERI, F., et al. Nuevas observaciones sobre los síndromes producidos por fumar pasta de coca. En Cocaína. 1980. Actas del Seminario Interamericano sobre Coca y Cocaína, 1980. Pacific Press. Lima, 1980.
- PLOWMAN, T. Aspectos Botánicos de la Coca. En Cocaína. 1980 OMS/OPS. Actas del Seminario Interamericano sobre coca y cocaína. Pacific Press, Lima, 1980.
- CÓRDOBA, D. Toxicología. Ed. Corporación de Estudios Médicos. Medellín, 1986.
- CASTRO DE LA META, R. Efectos de la cocaína sobre el SNC. En Cocaína OMS/OPS actas del Seminario Interamericano sobre coca y cocaína. Pacific Press. Lima, 1980.
- VARGAS, E. Comunicación personal. Inst. de Med. Legal. Julio de 1980.
- R.M. POST COCINE PSYCHOSIS. A continuum model. *Am. J. Psych.* 132: 225-231, 1975.
- KLEBER, H., et al. Cocaine en drug abuse and Drug Dependencia en Psychiatric Update. *Ann Review* vol 5 Am. Psychiatric Press. Washington, 1986.
- SIMPOSIO NACIONAL DE URGENCIAS MÉDICAS II. Colegio Colombiano de Médicos de Urgencias. Area de Toxicología. Ed. Sandoz, 1983.
- KAPLAN, H., et al. Modern Sinopsis of comprehensive text book of Psychiatry. 4ª ed. W & W. Baltimore, 1985.
- GARRIDO YEBRA, D., et al. Concentración de muestras de heroína y cocaína decomisadas en Santa Cruz de Tenerife. *Rev. Toxicología*: 12 (2-3) 1995, 70-76.
- MARTÍNEZ M.C.; MÉNDEZ, M.; REPETTO, M. Cambios histopatológicos en muertes relacionadas con cocaína. *Rev. Toxicología*. 12 (2-3) 1995, 65-69.

Cocaína base.

Aspectos patológicos

César Augusto Giraldo Giraldo

El uso de la cocaína masticando las hojas de los arbustos es milenario en América del Sur; los nativos lo hacían antes de la conquista española, y aun hoy se usa ese mambeo o masticación por los aborígenes, en Bolivia, Perú, Ecuador y sur de Colombia (Henman, A. 1980). Al principio de este siglo existían en el mercado bebidas estimulantes que contenían alcohol y cocaína, y aun la Coca-Cola que inicialmente se llamó “vino francés” tenía 20 mg% de cocaína (Siegel, R.K. 1985). Desde el descubrimiento del alcaloide de las hojas del arbusto de coca (*Eritroxylon coca coca novagratenses sp*) se había utilizado la cocaína como estimulante, pero fue sólo a partir de la década de los 70 cuando irrumpió como una epidemia el uso de la sal de la cocaína (Cocaine Use in America-1985), y se llegó a considerar que por sus efectos estimulantes era el “caviar de las drogas”.

En todo este tiempo se ha intentado obtener sintéticamente cocaína con propiedades similares a las del alcaloide de la coca, pero no se ha logrado que sus propiedades levóginas sean reproducidas artificialmente (Hufsey, Coopes, 1979).

El consumo del alcaloide extraído de los arbustos de las diferentes especies del árbol de la coca se perfila en las últimas décadas como una de las farmacodependencias de mayor penetración en todas las sociedades, y su uso con fines lúdicos y recreacionales difiere completamente del uso cultural y ritual que hacían y hacen de las hojas de coca los primitivos pobladores indígenas de la América del Sur.

Por muchos años en los EE.UU. se consumieron las sales de cocaína (clorhidrato) siendo desconocido el uso de la cocaína base; a partir de 1984 se inició en los países industrializados el consumo masivo de la cocaína base (free base cocaine), lo cual vino a desplazar el patrón de consumo de cocaína sal, existente antes (Gold, Was-

hton, 1987). Aunque en los países suramericanos no se cuenta con estadísticas tan fieles como las existentes en E.E.UU., el uso principal de la cocaína ha sido como cocaína base, desconociéndose casi por completo el uso de la cocaína sal (Gold, 1987) para estas latitudes (Díaz, 1985).

La pasta básica de la cocaína, conocida en Colombia como “basuco” o “basuca”, es un producto intermedio de la refinación de sales de cocaína; contiene multitud de impurezas: metanol, éter, acetona, permanganato de potasio, ácido benzoico, querosene. La “cocaína free base” o “crack” es cocaína base que se obtiene “devolviendo” la cocaína sal de alta pureza a cocaína base, para lo cual se utilizan sustancias químicas como amoníaco y bicarbonato (Velásquez, 1983, Gold, 1985). Aunque los efectos farmacológicos suelen ser similares, hay algunas propiedades que los diferencian: la cocaína sal (clorhidrato y sulfato) es muy difusible en agua y termolábil; la base es más termorresistente y no es hidrosoluble. Lo anterior hace que aunque tengan vías de administración comunes (oral, inyectada), tengan también otras vías un poco más específicas; la hidrosolubilidad de la cocaína sal permite que sea fácilmente absorbible por olfacción, “sniffin”, pero no permite que sea fumada, que es una de las vías predilectas de consumo de la cocaína base, lo que frecuentemente se hace mezclándola con marihuana, “soplar”.

METABOLISMO Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

Ingerida por cualquier vía en forma de base o de sal es transformada rápidamente a ecgonina y bencilecgonina, que son en muchas ocasiones los metabolitos detectados. Su efecto de anestésico local fue conocido desde los tiempos de Freud.

Los efectos adrenérgicos de la cocaína fueron conocidos desde el principio del siglo XX; hoy está claramente admitido que la cocaína bloquea la recaptación de la norepinefrina en las terminaciones nerviosas adrenérgicas; el bloqueo es competitivo, y no tiene relación con los efectos anestésicos; el uso de la cocaína incrementa la norepinefrina en un 10% en el sistema nervioso central y luego baja un 20%; como consecuencia de los efectos adrenérgicos existe taquicardia, elevación de la presión arterial, vasoconstricción, diaforesis, efectos que se reproducen experimentalmente al estimular el locus ceruleus en el puente del sistema nervioso central (Gold, 1985). Otro de los mediadores importantes en el sistema nervioso central es la dopamina, la cual es inhibida indirectamente en su recaptación, lo que al final lleva transitoriamente a su aumento en el encéfalo; ese cambio bioquímico se manifiesta por estimulación, anorexia, hiperactividad sexual; los efectos de la cocaína que a la postre depletan el sistema nervioso central de dopamina, pudieran explicar que al desear un incremento inicial se buscara ahincadamente el alcaloide por parte del usuario (Gold, 1985).

La serotonina que es otro de los mediadores químicos en el sistema nervioso central está también reducida por el uso de la cocaína.

Su interacción con los anteriores mediadores químicos dan pie para que algunos le atribuyan además de la dependencia psíquica, dependencia física, considerándola entonces como droga que produciría adicción (Gold, 1985).

COMERCIO ILEGAL Y CONSUMO

El advenimiento de la cocainomanía a partir de la década del 70 ha tenido grandes repercusiones en los países en los cuales se cultiva y procesa hoja de coca, que es estimulado por el ansia cada vez mayor de los usuarios en países como los Estados Unidos y en Europa; los cálculos en dinero en las cifras totales se cuentan en billones de dólares por año, llegándose a predecir que si el precio de la coca disminuye y se mantiene la pureza, la epidemia de consumidores será incalculable en EE.UU. (Clayton, 1985, Mittleman, 1984), ocasionando complejos problemas económicos y de política criminal (predicción que hoy estamos viviendo).

En Colombia no se conoce exactamente el monto del "dinero caliente" que proviene del narcotráfico, pero los cálculos periodísticos son también fabulosos. El escándalo de las grandes sumas de dinero provenientes del mercado de la cocaína ha distraído la atención, y no se ha hecho hasta el momento ningún estudio serio que muestre las fluctuaciones de precio interno del bazuco y sus relaciones con la exportación, ni el costo aproximado que los usuarios colombianos invierten en esa toxicomanía; sólo existen algunas aproximaciones, resultado más de co-

mentarios que de investigación de campo (Child, 1984). Aunque existen estudios en América Latina, todavía los resultados no permiten hacer un cálculo exacto del impacto del consumo de cocaína base en la población general (OPS, 1986).

Específicamente en nuestro medio se han llevado a efecto varias investigaciones que demuestran cómo el consumo de cocaína ha desplazado como sustancia de preferencia a la marihuana y a otros psicofármacos (Torres, 1986, HOMO, 1986).

Es curiosa la diferenciación que estos estudios epidemiológicos y la misma fuente de información en el Hospital Mental de Antioquia (HOMO) hacen del bazuco y de la cocaína, puesto que por las muestras remitidas al laboratorio forense, la cocaína, tomando como tal a las sales, es casi inexistente entre nosotros: el 70% de las sustancias psicoactivas decomisadas corresponde a cocaína base y sólo el 0,69% a cocaína sal (Díaz, 1985).

ASPECTOS PATOLÓGICOS

El consumidor ocasional o social de cocaína base no desarrolla estigmas que permitan fácilmente su reconocimiento; el consumidor crónico sí desarrolla algunos signos que ayudan a su identificación.

La costumbre de fumar la cocaína base manteniendo entre los pulpejos del dedo índice y pulgar la sustancia, hacen que se desarrolle una pigmentación de la piel de un color amarillo ocre, resultado probablemente de las impurezas que acompañan la cocaína base; este color es de un tono más dorado que la pigmentación que deja la costumbre de fumar cigarrillo, cuya localización en los fumadores inveterados es entre la cara externa e interna de la falange distal de los dedos índice y medio. A menudo en el consumidor crónico del bazuco, hay descamación de la epidermis; microscópicamente se demuestra extensa hiperqueratosis con moderada acantosis irregular del epitelio, y algunos escasos mononucleares en corión.

En usuarios de cocaína sal por vía venosa se ha descrito como característico un halo equimótico con centro pálido en los sitios de inyección (Mittleman, 1984); lo escaso e inexistente de esta ruta de uso en los consumidores locales hace que este signo no aparezca.

En tabiques nasales se describe desde congestión hasta perforación, pero realmente es un signo que se ha exagerado porque es de poca observación; posiblemente en los "oledores" de cocaína sal sea más frecuente.

En los fumadores de bazuco que inhalan por la boca suele encontrarse pigmentación similar a la de los pulpejos de los dedos en las encías y carrillos de los dientes centrales.

En los pulmones, el cuadro general es de una muy severa congestión pasiva aguda, con ingurgitación de los tabiques, extravasación de algunos glóbulos rojos y edema focal, sin que existan signos de congestión pasiva cróni-

ca; los cambios probablemente sean por fallo agudo del ventrículo izquierdo y por edema de origen en el sistema nervioso central. Ocasionalmente hemos visto con luz polarizada cristales que pueden ser componentes de las impurezas de la cocaína base fumada.

En el estómago y tubo digestivo no suele haber signos específicos, pero en algunas oportunidades la ingestión de cocaína base es característica, tal como en el caso de traficantes que ingieren condones llenos de cocaína con el fin de transportarlos, rompiéndose algunos de ellos por efecto de los jugos digestivos, lo cual ocasiona una intoxicación sobrealimentada; de estos casos pudimos hacer la primera observación en la literatura en 1978 (Giraldo, 1978) y luego (Wetli y Mittleman, 1981) lo acuñaron con el nombre de “**body packers**” o cuerpo empacado. Se ha anotado que algunas personas con trastornos de identificación sexual, en medio de orgías de cocaína se introducen elementos extraños por el recto (Barone, 1983), como ejemplo de ello hemos podido practicarle necropsia a un hombre joven que se introdujo un tubo de neón, falleciendo por peritonitis al romperse el tubo y perforar el intestino.

Existen estudios experimentales que insinúan que puede haber compromiso de la inmunidad en los consumidores crónicos de alcaloides de la cocaína (Watson, 1978), pero en los casos que hemos estudiado la médula ósea y los ganglios, han sido normales en sus aspectos morfológicos.

En el sistema nervioso central no se han descrito hallazgos morfológicos característicos, a pesar de que en los casos mortales la mayor concentración de cocaína y sus metabolitos se encuentra en el encéfalo (HOMO, 1986).

El sistema que más sufre el impacto de la cocaína y probablemente el que puede explicar un mayor número de muertes en usuarios recreacionales, es el aparato cardiovascular. La muerte súbita asociada al uso de la cocaína es un hecho bien conocido (Wetli, 1985, Giraldo, 1984, 1987), así como también eventos agudos de espasmo coronario e infarto (Isnes, 1986, Giraldo, 1987) e inflamación aguda del miocardio (Simpson, 1986).

Los focos de infiltrado linfocitario suelen ser poco prominentes; el hallazgo más importante fue clarificado por Tazelaar y colaboradores en 1987, quienes identificaron desde el punto de vista morfológico los efectos en el corazón: a concentraciones altas, la cocaína bloquea la recaptación de norepinefrina en placas neurales simpá-

ticas preganglionares, lo que resulta en un aumento de la norepinefrina en la sinapsis; esto conduce a automatismo del corazón. El daño miocárdico por incremento de norepinefrina es conocido desde antaño (Karch, 1986); en el feocromocitoma hay frecuentes bandas miocitolíticas de contracción y la presencia de estas bandas interfieren con la homeostasis del calcio en el corazón; el hallazgo de las típicas bandas fue encontrado en el 93% de casos de muertes por sobredosis de cocaína, lo que tiene gran significado para poder explicar desde el campo forense la muerte súbita en personas cuya historia esté acompañada de uso de cocaína en los momentos anteriores a su muerte. Las bandas de contracción se caracterizan por fibras hipereosinófilas, asociadas a miocitolisis. En los casos crónicos existe fibrosis; esta lesión aguda y la crónica pueden ser el sustrato anatómico de las arritmias que van a ser responsables de la muerte súbita, y no han sido asociadas a muertes por sobredosis con otras drogas de abuso (Simpson, 1986).

Las características anatomopatológicas del consumo de la cocaína sal (clorhidrato, sulfato) y la cocaína base, tienen en común lo concerniente a la acción de la sustancia psicotrópica, pero hay algunas diferencias atendiendo a las vías de ingestión; en la sal es frecuente la administración parenteral y por vía nasal y, en la base, el fumarla es la vía de ingestión más común; además de lo anterior, como ya lo mencionamos, las impurezas de la pasta básica de coca o bazuco añaden otro riesgo más a los consumidores cuyas características patológicas no han sido definidas.

Una de las dificultades para el estudio de la patología producida por el consumo de la pasta básica de cocaína es la carencia en toda América Latina de laboratorios que dispongan de cromatografía gaseosa en fase líquida, o de inmunoanálisis para analizar y cuantificar la presencia de cocaína y sus metabolitos en sangre y orina. El método más socorrido en nuestras latitudes es la cromatografía en capa fina, que como método de tamizaje es bueno, si la cantidad ingerida fue considerable, pero no cuantifica.

El diagnóstico de la intoxicación por cocaína reposa en nuestro medio en la historia de consumo de la droga (Tazelaar, 1987), algunas características clínicas (Mittleman, 1984, Giraldo, 1978), y en casos de muertes por las circunstancias del fallecimiento (Giraldo, 1987). En estos casos debe procederse a hacer cromatografía en capa fina, en sangre, orina y jugo gástrico.

BIBLIOGRAFÍA

- HENMAN, A. Mamá Coca. El Áncora Ed. Bogotá, 1980.
- SIEGEL, R.K. New Patterns of Cocaine Use: Changing Doses and Routes. *Research Monograph Series* No. 61. NIDA. Washington, 1985.
- NIDA: Cocaine Use in America. Epidemiologic and Clinic Perspectives 1985, *Research Monograph, Series* No. 61. NIDA. Washington, 1985.
- HUFSEY and D. COOPES. Synthetic Cocaines. *Microgram* vol. XII (12), 1979.
- DIAZ, M.L.; GÓMEZ, M.C.; GIRALDO, C.A. Los estupefacientes en el Laboratorio Químico Forense. Estudio Descriptivo en Medellín, Colombia, 1981-1984. *Boletín Epidemiológico de Antioquia*. Año X (2): 104-108, 1985.
- VELÁSQUEZ DE P. E. Bazuka. Revista HOMO: Hospital Mental de Antioquia, año X (3): 13-25, 1983.
- GOLD, M.S.; WASHMAN, A.M.; DACKIS, CH.A. Cocaine Abuse: Neurochemistry. Phenomenology and Treatment. *Research Monograph Series* 61, NIDA. Washington, 1985.
- GOLD, M.S. Crack Abuse: Its Implications and Ontocomes. *Resid. Staff. Physician*. 33 (8): 45-53, 1987.
- WASHTON, A.M.; GOLD, M.S.; POTTASCH, A.C. Crack: Una Nueva Epidemia de Drogadicción. *Tribuna Médica de Colombia* 879, 9-12, 1987.
- CLAYTON, R.R. Cocaine Use in the United States: in a Bizarre or Just Bleing Snowed? NIDA. *Research Monograph Series* 61. 8-34, 1985.
- MITTLEMAN, R.; WETLI, CH. V. Death Caused by Recreational Cocaine Use *JAMA*. 252 (14): 1889, 1893, 1984.
- CHILD, J.; ARANGO, M. Narcotráfico: el imperio de la cocaína. Ed. Percepción. Medellín, Colombia, 1984.
- GIRALDO, C.A. Intoxicación aguda por cocaína. *Revista del Instituto Nacional de Medicina Legal de Colombia*. 3 (2): 492-500, 1978.
- WETLI, C.V.; MITTLEMAN, R.E. The Body Packer Syndrome: Toxicity Following Ingestion of Illicit Drugs Packaged for Transportation. *J. Forensic Sci.* 26: 492-500, 1981.
- BARINE, J.E.; YEC, J.; NEALON, T.F. Management of Foreign Bodies and Trauma of the Rectum Surgery, Gynecology. *Obstetrics*. Vol. 156: 453-457, 1983.
- WATSON, E.S.; MURPHY, J.C.; ELISOHL, N.A.; TURNER, C.E. Effects of the Administration of Coca Alkaloids on the Primary Immune Response of Mice: Interaction with Tetrahydrocannabinol. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 71: 1-13, 1978.
- Uso de Drogas en América Latina y el Caribe. *Boletín Epidemiológico*. Organización Panamericana de Salud. Vol. 7 (2): 1-7, 1986.
- WETLI, C.V.; FISHBAIN, D.A. Cocaine Induced Psychosis and Sudden Death in Recreational Uses. *Journal of Forensic Sci.* 30: 873-880, 1985.
- ISNES, J.M.; ESTHER, M.N.; THOMPSON, P. Acute Cardiac Events Temporally Related to Cocaine Abuse. *The New England Journal of Medicine*. 315: 1.438-1.446, 1986.
- GIRALDO, C.A.; MESA, A.; HURTADO, M.V.; GARCÍA, M.S. Muerte súbita: Estudio prospectivo de un año en Medellín, Colombia. *Boletín Oficina Panamericana Sanitaria*. 96: 532-550, 1984.
- GIRALDO, C.A. Consumo de Drogas y Mortalidad. *Tribuna Médica de Colombia*. 879: 12-16, 1987.
- CREGLER, L.; MARK, H. Relation of acute Myocardial Infarction to Cocaine Use. *Am. J. Cardiol.* 56: 794-797, 1985.
- SIMSON, R.W.; EDWARDS, W.D. Pathogenesis of Cocaine Induced Ischemic Heart Disease: Autopsy Finding in a 21 Years Old Man. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 110: 479-483, 1986.
- TAZELAAR, H.D.; KARCH, S.B.; STEPHENS, B.G.; BILLINGHAM, A.M. Cocaine and the Heart. *Hum. Pathol.* 18: 195-199, 1987.
- WASHTON, M.A.; GOLD, M.S.; POTTASH, A.C. Crack: Una Nueva Epidemia de Drogadicción. *Tribuna Médica de Colombia*. 879: 9-13, 1987.
- TORRES de G.Y. Importancia de la Aplicación Estandarizada de los Instrumentos para la Investigación sobre la Adicción y sus Aplicaciones Clínico-Epidemiológicas. *Rev. Hospital Mental de Antioquia*. 13 (2): 28-31, 1986.
- EQUIPO INTERDISCIPLINARIO DE INVESTIGACIÓN (HOMO). Facultad de Salud Pública. Universidad de Antioquia. Hospital San Vicente de Paúl. Estudio Epidemiológico de Uso de Sustancias que producen Dependencia en la Población General. *Revista Hospital Mental de Antioquia* (HOMO). Colombia 13 (1): 21-50, 1986.
- SPLHLER, V.R.; REED, D. Brain Concentrations of Cocaine and Benzoylecgonine in Fatal Case. *Journal of Forensic Sciences*. 30: 1.003-1.011, 1985.
- KARCH, S.B.; GILLINGHAM, E.M. Myocardial Contraction Band Revisited. *Human Pathology* 17 (1): 3, 1986.

Farmacodependencia.

Aspectos medicolegales

César Augusto Giraldo Giraldo

Farmacodependencia. El patrón o modo de consumir drogas varía por ingestión ocasional con fines lúdicos, de una manera esporádica, hasta el abuso de estas sustancias y como parte extrema el estado de farmacodependencia.

Epidemiológicamente puede desarrollarse un triángulo formado, de una parte, por el agente productor de la enfermedad, que es la droga, la cual de por sí no es ni buena ni mala y que bien empleada en medicina tiene indudable acción benéfica; en otro lado, está el que corresponde al traficante, al por mayor y al detal; y soportando la base del triángulo se encuentra el enfermo farmacodependiente, huésped del problema.

El estado farmacodependiente se acepta hoy más como una manifestación de trastorno mental que como una enfermedad en sí; lo usual es que el individuo padezca de algún desajuste mental básico, con frecuencia del tipo de trastornos de personalidad.

En la inducción de la farmacodependencia, además de la personalidad básica del sujeto, desempeñan papel los efectos farmacológicos de las drogas, atendiendo al tipo de dependencia al que llevan, sea ésta de tipo psíquico, lo cual implica una necesidad compulsiva de ingerir un fármaco en forma permanente o continua, o dependencia física que lleva implícita, aparte de la compulsión por la droga, una necesidad fisiológica o metabólica que obliga al consumo de ésta, porque de lo contrario se presentan trastornos fisiopatológicos conocidos como síndrome de abstinencia, cuyo aspecto varía desde calambres abdominales, diaforesis, ansiedad en los opiáceos, hasta estados convulsivos eventualmente fatales, como es el cuadro al que llevan la privación brusca de barbitúricos. La tolerancia farmacológica, entendida como el incremento paulatino de la dosis de droga para poder sentir sus efectos placenteros, es otro de los factores de importancia: algunas como la marihuana y cocaína no suelen producir acentua-

da tolerancia, por lo cual la dosis para cada embriaguez seguirá siendo sensiblemente igual con el paso de los años; por otra parte, los opiáceos llevan a grave tolerancia y el usuario casi que a diario incrementa su dosis; las distintas características de las drogas y los diversos grados de pureza, por las diferentes concentraciones, hacen que aquéllas que inducen tolerancia física y síndrome de abstinencia desemboquen a veces en sobredosis para el usuario, que en ocasiones resulta fatal. Factor de gran importancia en el problema de farmacodependencia es la disponibilidad de la droga, pues si ésta se adquiere fácilmente, hará nugatorios los esfuerzos del terapeuta; dicha disponibilidad explica tal vez la relativa frecuencia del problema entre el personal de médicos, odontólogos y enfermeras, y sirve para cuestionar las campañas preventivas en las cuales se hace referencia al efecto nocivo de las drogas entre colegiales y adolescentes, porque en el marco teórico al menos se esperaría que los profesionales de la salud, por ser quienes mejor conocen los efectos nocivos del problema, tuvieran la menor frecuencia. El control de la disponibilidad de las drogas es uno de los pilares básicos en la lucha contra la farmacodependencia; este control se refiere no sólo al tráfico internacional, sino también a los productos de patente, propugnando por normas que impidan su fácil adquisición en las farmacias y evitando siempre su venta libre.

Después de este preámbulo pasaremos revista a los principales efectos de la marihuana y la cocaína, y a un problema grave, como es el de las farmacodependencias no tradicionales originadas en el abuso de las drogas de patente, porque en estas últimas compete gran responsabilidad al médico, quien suele ser generoso en la formulación de depresores del sistema nervioso central (SNC) y frecuentemente se deja manipular por los usuarios de las consultas institucionalizadas, quienes solicitan la

formulación de diferentes productos; además la prisa y número de enfermos que tiene que ver por hora lo llevan a complacer al paciente que requiere psicofármacos, estimulando de esta manera la farmacodependencia.

Enfoques recientes

En el campo de la neurofarmacología se han identificado núcleos anatómicos en el cerebro medio y cerebro anterior que actúan como mediadores, principalmente por tres mecanismos: 1. El sistema dopaminérgico que regula gran parte de los estímulos de refuerzo y de recompensa provenientes de sustancias como la cocaína y las anfetaminas que obran como estimulantes del sistema nervioso central. 2. Los péptidos opioides distribuidos a través del cerebro por tres diferentes sistemas funcionales: betaendorfinas, encefalinas y dinorfinas. 3. El sistema GABA neurotransmisor ampliamente distribuido en el cerebro que tiene que ver con los efectos de las benzodiacepinas, barbitúricos y alcohol, aunque en este último también desempeña papel el sistema dopaminérgico.

En la marihuana no se han identificado aún de manera definitiva las sustancias neuromediadoras, aunque se investiga sobre los receptores opioides, los muscarínicos y los de acetilcolina.

El estudio de la farmacodependencia hace pues necesario considerar primordialmente dos enfoques: uno, en las investigaciones neurofarmacológicas que estudian las propiedades de farmacocinética (mientras más rápida sea la absorción y la eliminación, mayor es el riesgo de inducir dependencia), metabolismo, autoadministración y efectos sobre los receptores del sistema nervioso central. El otro polo está encaminado a las investigaciones epidemiológicas.

La Asociación Americana de Psiquiatría en la última versión de su Manual Estadístico de la Clasificación de las Enfermedades Mentales (DSM III R 1987), describe definiciones y criterios de diagnóstico sobre la dependencia y abuso de las drogas. Se define la dependencia de sustancias psicoactivas como "un grupo de síntomas cognoscitivos, conductuales y fisiológicos que indican que una persona tiene un control inadecuado del uso de sustancias psicoactivas y continúa el uso de las mismas a pesar de las consecuencias adversas" Asociación Americana de Psiquiatría, 1987.

El DSM-III-R relaciona nueve síntomas característicos de dependencia incluyendo: 1. Uso de sustancias psicoactivas en grandes cantidades o con duración más larga de lo previsto. 2. Incapacidad para controlar el uso aun después de reconocer el empleo excesivo de la sustancia. 3. Gastar demasiado tiempo en el uso de la sustancia. 4. Intoxicación o síntoma de abstinencia durante el trabajo o los compromisos sociales. 5. Sustitución del trabajo o de actividades sociales por el uso de sustancias. 6. Uso continuado de la sustancia a pesar de reconocer los problemas físicos, psicológicos y sociales generados.

7. Desarrollo de tolerancia significativa. 8. Síntomas de abstinencia al discontinuar el uso. 9. Uso de la sustancia para suprimir síntomas de abstinencia.

Para un diagnóstico de dependencia de sustancias psicoactivas el individuo tiene que haber presentado por lo menos tres de estos criterios, con síntomas que hayan durado por lo menos un mes o que recurran varias veces en períodos más largos. Es importante anotar que, si bien tolerancia y dependencia física están incluidos como criterio diagnóstico, no son necesarias ni suficientes para el diagnóstico de dependencia de sustancias psicoactivas.

Estos criterios para diagnóstico de abuso y dependencia de sustancias psicoactivas se aplica a todas las clases farmacológicas de sustancias psicoactivas, aunque la importancia y manifestaciones de algunos síntomas difieren entre las clases. Nueve clases están asociadas con la dependencia y el abuso: alcohol, anfetaminas y similares, marihuana, cocaína, alucinógenos, inhalantes, narcóticos (opioides), fenilciclidina (PCP) o similares, sedantes, hipnóticos y ansiolíticos.

Marihuana

La *Cannabis sativa* es una planta que tiene dos variedades: índica y americana; la primera crece en el Oriente Medio y la India, y la segunda en nuestro continente. Es anual y dioica, es decir, dura un año y tiene planta hembra y macho; característica botánica importante para reconocer las hojas de cada tallo y los plantíos es el desprendimiento en número impar de hojas lanceoladas; en la variedad índica, suelen desprenderse siete, nueve y a veces once, y en la americana cinco en la hoja adulta y tres en las más jóvenes. El producto psicoactivo es el 9 delta tetrahidrocannabinol que se encuentra principalmente en la inflorescencia femenina, pero también en las hojas, en una concentración del 15 al 20% en la índica y del 2 al 4% en la americana; esta diferencia de concentración permite la extracción en forma resinosa de la *cannabis* en la variedad índica (hachís y ganja) para ingerirse aún por vía oral, y en forma de picadura para inhalarse por vía nasal en la americana; por la vía oral se absorbe en el torrente sanguíneo del 5 al 10%, e inhalada del 50 al 60%; aunque las semillas tienen muy escaso contenido de producto psicoactivo, con fines de fiscalización internacional se admite como cannabis cualquier parte de la planta, en cosecha o almacenada.

Cuando la marihuana se ingiere periódicamente puede acumularse, pero desaparece de manera rápida del torrente sanguíneo; por la orina se elimina el 15%, y entre un 40% a 50% por las heces; es soluble en las grasas. En América la fórmula usual de ingestión es mediante inhalación de cigarrillos, cada uno de los cuales tiene un peso que varía entre 200 y 400 mg y en cada uno de éstos hay una cantidad de 9 THC (9 tetrahidrocannabinol) de 4 a 8 mg; sólo induce dependencia psíquica, no lleva a

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN FARMACO-DEPENDENCIA

(DSM III R 1987)

1. Uso de psicoactivos en gran cantidad o por mucho tiempo.
2. Incapacidad para controlar su uso.
3. Emplear mucho tiempo en uso de la sustancia.
4. Intoxicación, o abstinencia en el trabajo o en los compromisos sociales.
5. Uso de las sustancias en el trabajo.
6. Persistir en el consumo a pesar de reconocer sus efectos nocivos.
7. Tolerancia al uso.
8. Abstinencia al suspender la sustancia.
9. Consumo para contrarrestar la abstinencia.

SUSTANCIAS

1. Cocaína, anfetaminas
2. Opiáceos
3. Benzodiazapinas, alcohol, barbitúricos
4. Marihuana

NEUROMEDIADOR

- Sistema dopaminérgico.
- Betaendorfinas, encefalinas, dinorfinas
- Sistema GABA
- ¿Sistema muscarínico?
- ¿Acetilcolina?
- ¿Opioides?

síndrome de abstinencia ni suele inducir tolerancia en el sentido de que siempre se requiera incremento de la dosis para una embriaguez; este fenómeno sólo se observa excepcionalmente; no es raro, en cambio, el fenómeno de tolerancia en reversa del usuario crónico, quien puede requerir menos cantidad para una ebriedad, pues los efectos de ésta son muy fugaces.

Producida por un cigarrillo y cuando se inhala, los efectos psicológicos se inician a los pocos minutos, caracterizándose por cambios variados en la percepción sensorial, con duración entre una y dos horas. En la esfera fisiológica de la embriaguez aguda, existen acentuados efectos atropínicos, con taquicardia, que hace su uso desaconsejable en quienes padezcan de dolencias cardíacas, sequedad bucal, de manera que difícilmente puede escupir, dilatación conjuntival con aspecto de ojos rojos, moderada midriasis y congestión de la úvula; altera el sentido de la orientación y la memoria inmediata e induce, además, sensaciones de hambre cuando sus efectos han pasado.

Su frecuente uso hace suponer que muchos de los accidentes de tránsito se cometen bajo la acción del producto, pero su dosificación en fluidos orgánicos es difícil.

Para este efecto se han utilizado la espectrofotometría de masa y la cromatografía de gases, métodos muy costosos y lentos que no permiten su uso rutinario; se han ensayado con éxito sistemas de inmunoanálisis que parecen prometedores. Es útil como prueba cualitativa raspar en los carrillos dentales, con bajalenguas, y observar este raspado al microscopio para descubrir pelos sistolíticos, o lavar los dedos índice y pulgar con reactivo de duquenois que suelen ser positivos en los momentos posteriores al acto de fumar.

En el usuario crónico se presentan alteraciones en las esferas mentales y físicas. En la primera a veces sólo existe leve deterioro de la concentración y en la memoria; en otras oportunidades se desarrolla el conocido síndrome amotivacional caracterizado por un aplanamiento de la esfera afectiva, en ocasiones se llega a psicosis exotóxicas de tipo esquizofreniforme paranoide.

En pacientes prepsicóticos suele precipitarse el cuadro psicótico; en quienes sufren trastornos convulsivos, la marihuana se los precipita. En el patrón de uso del consumidor de *Cannabis* existe el usuario ocasional, quien lo hace con fines placenteros en reuniones sociales, a lo sumo una vez a la semana, y no desarrolla cambios diferentes

a los producidos por la embriaguez aguda; el abusador que fuma al menos diariamente, y el farmacodependiente varias veces al día; un signo que indica el patrón de farmacodependencia es el uso precoz en la mañana, antes de cualquier actividad.



FIGURA 45

Marihuana: hojas lanceoladas e impares



FIGURA 46

Aspecto microscópico de la marihuana.

En la esfera física existen esporádicos informes de atrofia cerebral comprobada por tomografía axial computadorizada (TAC) en farmacodependientes, pero el amplio uso de la droga y el escaso número de informes aislados no resisten un análisis estadístico que pudiera indicar alguna relación de causalidad. En otras áreas de la economía, parece haber algún compromiso del sistema inmune celular; se presentan bronquitis crónica y enfisema, semejantes a las inducidas por el cigarrillo, y al menos en teoría, por la presencia de alquitranes, posibilidad de desa-

rollar carcinoma broncogénico. En el sistema reproductivo, en estudios realizados en ratas se comprobó disminución de la espermatogénesis y compromiso en la síntesis de la testosterona, hecho que se ha comprobado en forma parcial en algunos jóvenes habituados. En las mujeres se han comunicado trastornos menstruales y disminución en la concentración de prolactina, la cual se ha reproducido experimentalmente. Aunque en los productos de la concepción la *Cannabis* no tiene efecto teratogénico, se le ha incriminado una acción embriotóxica por trastornos en la circulación placentaria, que se caracterizan por retardo del crecimiento y, en algunos informes, trastornos de la conducta en los hijos de fumadores de marihuana.

Los posibles efectos terapéuticos de la marihuana han sido explorados desde hace varias décadas: en los años 40 se usó el plantival (un extracto de *Cannabis* y de *Passiflora*) para suministrar a los enfermos agitados, pero se retiró del mercado al poco tiempo por su inducción a la dependencia. La *Cannabis* parece ser útil en el control de la emesis en pacientes con cáncer que requieren tratamiento con citostáticos y quimioterapia, aun cuando su efectividad no es superior, por ejemplo, a la de las fenotiacinas y sus efectos indeseables sí son mayores; en el glaucoma también se insinúa su acción benéfica sin llegar a ser mejor que la pilocarpina, pero sí muy superiores sus efectos secundarios; se especula sobre su posible utilidad en el asma, sin evaluación seria de sus ventajas. Si bien es cierto que se investigan los posibles efectos útiles de la marihuana, ésta no se encuentra aún en la farmacopea de ningún país del mundo como sustancia de prescripción médica.

Cocaína

El *Erythroxylon coca* es un arbusto que milenariamente ha crecido en los andes suramericanos, en especial en Bolivia y Perú, y en menor escala en Ecuador y en el sur de Colombia; los aborígenes lo consideraban un regalo de Manco Cápac que disipaba el hambre y la tristeza. Una planta de coca alcanza en su estado adulto seis pies de altura y desde los 18 meses de plantación se pueden recoger las hojas, durando la producción de hojas siete años. En Formosa, Java y Ceilán existen también algunas plantaciones de coca. Entre los indígenas aún se conserva la costumbre de masticar las hojas, lo que se conoce como conqueo, y generalmente lo hacen mezclándola con cal o cualquier otra sustancia alcalina para prolongar sus efectos. La cocaína se extrajo de la hoja de coca desde el siglo pasado (1860); históricamente vale recordar que Sigmund Freud, padre del psicoanálisis, hizo sus primeras armas de investigador trabajando con la cocaína, y el primer caso del cual se tenga conocimiento de haber desarrollado una farmacodependencia iatrogénica de la cocaína fue paciente de Freud, quien pretendió tratarlo de una adicción a la morfina suministrándole cocaína.



FIGURA 47
Planta de *Erntroxylon coca*.

En las últimas décadas el abuso y la farmacodependencia de la cocaína han irrumpido como un verdadero flagelo social.

Para la extracción del alcaloide de la cocaína, que es la base de la cocainomanía, diferente del coqueo de los indígenas, las hojas del arbusto son trituradas, tratadas con éter de petróleo y después por extracción química llevadas a cocaína base o pasta de coca, o “basuca” como lo llaman en la terminología de las drogas. El contenido de cocaína por hoja varía de 0,5 a 2,5%; la pasta de coca contiene muchas impurezas, pero es muy resistente a la humedad y al calor, lo que permite su producción por medios artesanales cerca de las plantaciones, siendo luego transportada a otros sitios como Colombia, con extensas zonas territoriales y costeras de difícil vigilancia, para refinarla a clorhidrato de cocaína especialmente, de alta pureza, y a continuación enviarla de diferentes maneras que varían desde embarcaciones, aviones, maletas de doble fondo, suelas de zapatos y otros medios, hasta la ingestión oral de sobres de 3 g cada uno, en número de un centenar, que muchas veces tiene efectos fatales en quien los ingiere, al romperse alguna de las bolsas. La cocaína base es un polvo de color café, mientras la purificada es blanca, lo cual ha hecho que se le conozca con el remoquete de “nieve”.

La cocaína induce acentuada dependencia psíquica sin llevar a dependencia física; así mismo su retiro brusco no origina síndrome de abstinencia ni provoca tolerancia, y el fenómeno de sobredosis, en ocasiones con consecuencias fatales, no es raro por los efectos tóxicos del alcaloide sobre el miocardio.

Los efectos fisiológicos de la cocaína son muy conocidos: aplicando en forma local, bloquea la conducción nerviosa, por lo que antiguamente tuvo amplio uso como anestésico local, es excitante del SNC y origina locuacidad, sensación de bienestar, aumento de la capacidad de trabajo muscular y pérdida del apetito; su

acción es fugaz por la transformación metabólica rápida a ecgonina y bencil-ecgonina desarrollando de inmediato en el usuario crónico una acentuada dependencia psíquica, por los efectos de la droga, en estos pacientes suele ocurrir una ligera elevación de la presión arterial; además, el patrón de uso crónico induce alucinaciones, especialmente táctiles, que con frecuencia determinan que el habituado presenta escoriaciones por creer, ver y sentir insectos que lo aguijonean. La ingestión a menudo es por inhalación, por lo que en estos usuarios suele existir congestión en el tabique nasal y úlceras que pueden llegar a perforarlo (en biopsia de estos sitios pueden verse con luz polarizada cristales de cocaína); estos efectos locales se deben a vasoconstricción; la inyección subcutánea o aún venosa, muestra los estigmas de la farmacodependencia parenteral; en ocasiones también se usa por vía oral, pero la cocaína se absorbe desde mucosa vaginal, rectal o conjuntival. Ingerida de una sola vez, la máxima cantidad tolerada varía entre 0,3 g por vía parenteral y 2,5 g por vía oral. El usuario crónico llega por su cocainomanía con gran frecuencia a psicosis exotóxica de tipo esquizofreniforme paranoide, con gran componente de agresividad. Además del cuadro de farmacodependencia, suelen presentarse dos tipos de intoxicaciones por sobredosis. En uno hay excitación, ansiedad, calor-frío con súbito aumento de la temperatura, taquicardia, delirio, respiración de Cheyne-Stokes y paro respiratorio; coexisten también arritmias, que según parece fueron controladas por los betabloqueadores, los cuales se usan en la terapia de estos accidentes, adicionados a la sedación con barbitúricos parenterales. En la otra forma de intoxicación hay convulsiones e inconsciencia rápidamente, cuadro tóxico que se ha apreciado en los traficantes que ingieren bolsas de cocaína; la necropsia de estas personas ha demostrado acentuada congestión pasiva aguda y cambios histológicos en corazón.

Existe aún otro uso de la cocaína en jóvenes machistas que ingieren pequeñas dosis y simultáneamente licor, pretendiendo con el empleo simultáneo retardar los efectos embriagantes de la bebida, por el antagonismo entre la estimulación del SNC que produce la coca y la depresión ocasionada por el alcohol; los fugaces efectos de la cocaína hacen que con frecuencia aparezcan verdaderas intoxicaciones agudas alcohólicas por la rápida ingestión de estas bebidas. La cocaína puede demostrarse por cromatografía en capa delgada, cromatografía gaseosa y por inmunoanálisis.

La vertiginosa escala del uso de la cocaína base (“basuco” en Colombia) o pasta base de cocaína (“pastel” en el Perú), ha llevado a esta sustancia a ocupar lugar principal en la farmacodependencia; como es producto intermedio en la refinación de sales de coca, contienen aún múltiples impurezas (benceno, sustancias alcalinas, derivados del ácido sulfúrico, metanol) que añaden mayor riesgo a la salud física y mental de los usuarios.

Es también común que se use mezclada con marihuana ("diablitos"). Jeri en el Perú ha descrito un síndrome por el uso de pasta de coca fumada, que tiene cuatro fases: 1. Euforia, caracterizada por excitación placentera, labilidad afectiva, insomnio, hiperactividad e hipervigilancia, hipersexualidad y anorexia. 2. Disforia, con angustia, afán de fumar más, cambios afectivos (tristeza, apatía, agresividad), anorexia, insomnio e indiferencia sexual. 3) Alucinosis, con alucinaciones visuales, táctiles, auditivas, olfatorias, excitación sicomotriz, tendencia a huir, agresividad e indiferencia sexual. 4. Psicosis, que se manifiesta por hipervigilancia, ilusiones paranoides, persecución, daños, alucinaciones, insomnio, agresividad, autodestrucción, ataques a otros y muerte. Hemos observado en el pulpejo de usuarios crónicos, pigmentación, quemadura, e hiperqueratosis, atribuidas al modo de fumar el producto; con menos frecuencia se ve igual signo en usuarios crónicos de marihuana.

Opiáceos

La amapola o adormidera es la fuente del opio; corresponde al *Papaver somniferum* la especie más importante de la familia de las papaveráceas, que son plantas herbáceas; sus tallos, hojas y flores poseen un sistema de canales muy desarrollados por el cual fluye el látex; de sus semillas (*maw-seeds*), que no contienen opio, se obtiene aceite. Se ha cultivado ampliamente en China, Irán, Laos y en general en el sudeste asiático; en América se había conocido su existencia en México y Guatemala. En Colombia empezó a demostrarse su cultivo con fines de narcotráfico desde 1991. Por sus características, su hábitat es por encima de los 2.000 metros en tierras paramunas, lo que de por sí encierra un serio problema ecológico por la deforestación, tanto para su cultivo como en los esfuerzos de su erradicación, bien sea con fumigación con químicos o manual, porque a la larga secará las fuentes de agua, que a esas alturas es donde hay mayores nacimientos. En nuestro país los mayores cultivos se han encontrado en los departamentos del Huila y del Tolima, por sus características geográficas. En los países andinos parece que pueden crecer seis especies diferentes de papaveráceas y con más facilidad *Papaver somniferum*, *P. bracteatum* y *P. rhoeas*.

De su látex se pueden obtener cerca de 25 alcaloides, tales como morfina, codeína, tebaina, papaverina, haceína, narcitina, y por acetilación de la morfina ésta puede transformarse en heroína. Estos alcaloides son fuente de drogas medicinales de gran importancia y uso preciso, ora como analgésicos, antitusivos, antiespasmódicos o antidiarreicos y también con fines de narcotráfico, el opio, la morfina y la heroína.

La amapola es una planta anual que alcanza hasta un metro de altura; sus hojas son envainantes, oblongas y con bordes en sierra; la flor es de cuatro pétalos rojos

o blancos, manchados en la base; la semilla, si se mira al microscopio semeja un panal de abejas, con celdas hexagonales. Cuando cae la flor, queda en su lugar el fruto encapsulado que por escificación deja escurrir el látex del cual se extrae el opio y los demás alcaloides por diferentes procedimientos químicos.

Todos los derivados naturales y no naturales de los opiáceos inducen dependencia psíquica y física, tolerancia, síndrome de abstinencia y con alguna frecuencia muerte por sobredosis.

Farmacológicamente, además de sus efectos analgésicos, llevan a sopor y es constante la depresión respiratoria; su uso en medicina tiene precisas y preciosas indicaciones, pero su abuso es nefasto.

La inducción de farmacodependencia por estos productos opiáceos no es específica de la especie humana, pues fácilmente puede inducirse dependencia física en animales de experimentación como perros y ratones, y la razón de ello parece ser las endorfinas, polipéptidos que se localizan en el encéfalo y son receptores farmacológicos específicos para estas sustancias.

Sus facilidades para inducir la farmacodependencia obligan a que el médico sea extremadamente cuidadoso, y no generoso en su prescripción.

La adicción suele iniciarse por curiosidad en usuarios experimentales, también por la formulación médica a pacientes lábilmente emocionales; el adicto incrementa la dosis con rapidez, y el doloroso síndrome de abstinencia que presenta cuando no consume la droga lo constriñe a nuevas y crecientes dosis en cantidad y frecuencia de administración.

En el consumidor de opiáceos suelen presentarse miosis, constipación, depresión respiratoria y trastornos menstruales que llevan hasta la amenorrea en mujeres consumidoras crónicas.

Los estigmas de la farmacodependencia perenteral cuando su uso es por esta vía, consisten en múltiples huellas de punción subcutánea y venosa, con obstrucción linfática vecina y linfoedema por fibrosis; en la piel y en el tejido subcutáneo son frecuentes los granulomas de cuerpo extraño con cristales; en los músculos, miocitólisis que pueden llevar a fibrosis muscular incapacitante; en los pulmones es común la presencia de granulomas con cristales, y a veces hipertensión pulmonar en el consumidor crónico; en la sobredosis existe edema y hemorragias alveolares; en los ganglios satélites reacción a cuerpo extraño y linfadenitis; en el hígado, inflamación por virus diferentes de los tipos A y B. En el corazón se han descrito cuadros de miocitólisis y de miocarditis focal. Complicaciones como el tétano y el paludismo por utensilios contaminados han disminuido desde el advenimiento de las jeringas desechables; la misma endocarditis de las válvulas derechas del corazón que eran de frecuente ocurrencia hace algunas décadas, hoy no aparecen en la literatura.

El síndrome de abstinencia por retiro brusco o por suministro de dosis inadecuadas origina ansiedad, diaforesis, calambres abdominales, hiperpirexia, sequedad bucal, náuseas, vómitos, diarrea (ocasionalmente), pero no pone en peligro la vida del paciente.

El diagnóstico médico del usuario es importante, porque muchos traficantes se escudan en una presunta opiomanía para justificar el porte de grandes cantidades de droga que pretenden distribuir a los verdaderos farmacodependientes: la diferencia no es difícil, el adicto presenta los múltiples estigmas de las punciones parentales, suele estar miótico, a excepción de los usuarios de la meperidina, y entonces difícilmente hace acomodación, lo cual no le permite por ejemplo enhebrar una aguja, y en él puede despertarse un síndrome de abstinencia suministrándole alguno de los antagonistas de los opiáceos, como apomorfina, naltrexona o nalcán.

En el mercado existen medicamentos sintéticos emparentados con los opiáceos, como propoxifeno, en combinación con acetaminofén para preparados orales, y pentazocina, que aunque en menor intensidad que los opiáceos, también inducen farmacodependencia; lo más notorio es la diferencia de presentación de éstos al médico de los países desarrollados, a quienes no se le ocultan estos riesgos.

El tratamiento de la dependencia a los opiáceos requiere por lo general hospitalización del paciente en pabellones especiales, pues éste muchas veces manipula al médico y al personal de la enfermería, tratando de conseguir más droga, la que debe retirarse paulatinamente hasta llegar a la completa supresión; las fenotiacinas parentales, si ese era el patrón de uso, u orales son buen coadyuvante para la sedación del paciente; a veces son útiles los antidepresivos, pues muchos padecen además de algún tipo de depresión, obviamente la sicoterapia de soporte será indispensable. Por desgracia el pronóstico es reservado y las recaídas no son raras.

Depresores del SNC

Con este nombre se denomina un amplio grupo de sustancias que difieren químicamente y cuyos efectos farmacológicos son distintos pero que tienen en común deprimir las funciones corticales y potencializarse cuando se usan mezcladas o con bebidas alcohólicas.

Los más comunes depresores del SNC son las benzodiazepinas, conocidas como tranquilizantes menores; los hipnóticos del tipo de los barbitúricos, de las metacualonas y de los hidratos del coral.

Las benzodiazepinas

Tienen múltiples formas de presentación comercial; sus efectos son tranquilizar produciendo algún grado de sedación, probablemente sea uno de los fármacos de patente

de los que más se abusa en el mundo. Existen algunas diferencias en cuanto a su farmacocinética, denominándose algunas de acción corta, como por ejemplo el lorazepán, y otras de acción prolongada como el diazepán; en las primeras su eliminación es de horas y en las segundas de días; en el espectro de ambas se encuentra una variada gama de productos; mientras su efecto farmacológico sea de menor duración, mayor posibilidad de dependencia puede desarrollarse. En general todas las benzodiazepinas, en mayor o menor grado, inducen a dependencia psíquica, física, tolerancia y severo síndrome de abstinencia; una de las características que lo revisten de gran severidad son las convulsiones; se ha comunicado además síndrome de abstinencia en recién nacidos, hijos de madres adictas a estas sustancias.

En la información sobre los efectos de las benzodiazepinas, también se destacan las advertencias a los médicos de países desarrollados.

En el abuso de las benzodiazepinas tal vez le corresponda alguna culpa a la medicina socializada, porque el paciente habituado manipula al médico de la seguridad social, y éste ante la prisa de atender determinado número de pacientes por hora, opta por formularlas con el fin de ganar tiempo y salir de un paciente problemático.

Barbitúricos

Estas sustancias inductoras del sueño tienen uso preciso en medicina, ora como medicación preanestésica, ora como anticonvulsivantes y excepcionalmente como hipnóticos. Su clasificación en los de acción ultracorta (anestesia obstétrica), corta, intermedia y larga sirve para indicar su tiempo de eliminación que varía desde minutos, hasta días, inducen dependencia psíquica y física, tolerancia y síndrome de abstinencia.

En los barbitúricos de acción ultracorta, por su eminente uso intrahospitalario, es excepcional la farmacodependencia. El mayor problema lo produce el secobarbital sódico, el cual induce cuadros de embriaguez caracterizados por descoordinación motora y sopor; su uso crónico lleva acentuada dependencia psíquica y física, con un síndrome de abstinencia de tal magnitud que puede causar la muerte con el retiro brusco por hipoxia resultante de crisis convulsiva que confunden con estado epiléptico. El nembutal también es sustancia de abuso y el fenobarbital, a pesar de su utilidad médica probablemente por su acción prolongada, no induce cuadros de dependencia tan graves.

Metacualonas

Aunque estas sustancias tienen composición química muy diferente a la de los barbitúricos, poseen efectos hipnóticos similares; en la actualidad son uno de los fármacos de los que más se abusa, tanto que muchas casas

químicas han suspendido su producción; es entonces cuando entran al mercado de consumidores productos falsificados a los cuales se coloca el mismo nombre de los productos de patente; así son comunes el mandrax (metacualona), qualude, nubarene, etc. Llevan a dependencia psíquica y física, con síndrome de abstinencia y también tolerancia; su retiro brusco en el habituado le induce ansiedad, temblores, insomnio, náuseas, vómito, hipotensión postural, delirio, hiperpirexia y convulsiones. Su potencial de abuso ha llevado a los médicos bien informados a abstenerse de su formulación. En Colombia piensan retirarlos del mercado.

Feniliciclidina

Fue introducida en la década de los 60 como anestésico veterinario, no tiene uso terapéutico en el humano; dependiendo de la dosis es sedante, alucinógena o estimulante; el cuadro de sobredosis se caracteriza por acentuada agresividad y elevación de la presión arterial que es contrarrestada por el uso de fenotiacinas. En los Estados Unidos se le conoce como "polvo de ángel".

Estimulantes del SNC

En este grupo se consideran las sustancias que inducen excitación cortical, como las anfetaminas, aminas simpaticomiméticas, el metilfenildato y la cocaína. Las anfetaminas tuvieron uso bélico en los pilotos ingleses de la guerra mundial. Son fuente de abuso como sustancias anorexígenas por estudiantes en el tiempo de exámenes y en deportistas como "doping" para aumentar el rendimiento físico. Llevan a dependencia psíquica, el usuario sufre de insomnio, temblores, ansiedad, continua excitación que lo torna agresivo, frecuentes convulsiones y elevaciones en la presión sistólica; a menudo se presenta psicosis tóxica de tipo paranoide.

Aspecto socioeconómico

La enorme cantidad de dinero que mueve el tráfico de drogas agrava el problema médico, en Colombia por ejemplo, la economía subterránea, que es como se le conoce, ha venido a acentuar la inflación. En algunos sitios los cultivos de marihuana y coca han desplazado los cultivos tradicionales de maíz y frijol, pues una hectárea cultivada con marihuana o coca renta mucho más y requiere mucho menos cuidados de cultivo; en la marihuana se ha introducido la variedad sin semilla, que tiene doble contenido de sustancia psicoactiva, lo cual duplica las ganancias de los grupos dedicados a este negocio ilícito.

Se calcula que en los Estados Unidos, principal mercado de la marihuana y la cocaína latinoamericanas, existen 30 millones de usuarios de marihuana y 10 millo-

nes que consumen la cocaína; en esta última, el mercado norteamericano se estima en 30 billones de dólares, en algunos informes periodísticos se afirma que en muchos sitios de Florida los mafiosos de la droga prefieren pesar los dólares en lugar de contarlos. El producto de este tráfico multimillonario que supera ampliamente el presupuesto de muchos países latinoamericanos, lleva a otro negocio secundario, conocido como el "lavado de dólares", consistente en introducir en la economía tradicional el producto de los narcodólares, por diferentes y sutiles medios. No es aventurado afirmar que países que no son grandes productores de droga pero que tienen estabilidad política, son utilizados para efectuar el "lavado de dólares".

En Colombia instituciones como la ANIF (Asociación Nacional de Instituciones Financieras) han propugnado por la legalización de la marihuana, argumentando que esas multimillonarias cifras de dinero no pagan impuestos, y que de hacerlo, el dinero recaudado podría utilizarse en obras de beneficio para la comunidad: el dilema para ellos es legalización o represión. La segunda se ha ensayado sin que logre detener la magnitud del tráfico de drogas. Afortunadamente hasta el momento el gobierno no ha atendido estas sugerencias con sobrada razón, pues la legalización de sustancias nocivas se opone a la atención de una ética social; a manera de ejemplo, el hecho de existir el homicidio y los delitos contra la propiedad no autoriza su legalización. En el dilema propuesto de legalización o represión se olvidaron otras consideraciones de gran importancia, como la prevención y rehabilitación de quienes ya son farmacodependientes. También se ha insinuado que se fumiguen con paraquat las tierras en que se cultiva la marihuana, para repertir lo que hizo México, pero tampoco ha tenido eco esta propuesta; es probable que la marihuana que se fume mezclada con paraquat no tenga mayor toxicidad, pero de todos modos se corre un riesgo; sin embargo, los efectos ecológicos del paraquat usado de manera indiscriminada, puesto que no es biodegradable y persiste en el ambiente, vendrían a ser nocivos.

Finalmente, una última consideración a la otra cara de la moneda en farmacodependencia; la invasión de los mercados latinoamericanos de numerosos preparados farmacéuticos que ocasionan dependencia psíquica y física y cuyas propiedades de inducir hábito no son advertidas por igual al médico latinoamericano y al médico del país desarrollado. Por la salud mental de nuestros pueblos, sería de la mayor trascendencia que existiese entre los Ministerios de Salud una red de información que permitiera conocer la forma como los productos nuevos son introducidos en el mercado de los países desarrollados, para que así el médico tenga la adecuada información y los organismos estatales dispongan de medios de control de sustancias inductoras de hábito o adicción, antes de su amplia promoción y venta libre.

Aspectos medicolegales

El problema de la farmacodependencia tiene evidentes y variadas simplificaciones medicolegales: 1. Identificación y determinación de la cantidad y calidad de la sustancia inductora de hábito o de adicción. 2. Determinación de lo que pudiera ser la dosis de uso personal en consumidores ocasionales o en farmacodependientes. 3. Imputabilidad de quien comete un acto punible en una embriaguez aguda por droga, o en un estado de franca intoxicación crónica (psicosis tóxica). 4). En las normas legales, para la formulación terapéutica de estas sustancias por parte de médicos y odontólogos y también ligado a lo anterior, los convenios internacionales refrendados por el país.

Identificación pericial de sustancias

Los métodos analíticos son del resorte del laboratorista de estupefacientes, pero es necesario explicar al médico que ha de interpretar el dictamen y al funcionario que ha de instruir y fallar, los fundamentos básicos del análisis.

Los diferentes laboratorios tienen métodos estandarizados para la identificación de las sustancias y su cuantificación (cantidad y calidad), y cuando son realizados por quien es experto, cumple con el requisito de la prueba pericial.

Existen pruebas de coloración, cromatografía gaseosa, espectrofotometría ultravioleta e infrarroja y de masa, prueba de microcristales, pruebas de observación microscópica, extracción y cromatografía en columna. Dependiendo de la dotación de cada laboratorio y de la experiencia del analista, se usan uno o más métodos.

Las pruebas de coloración y microcristalización son ampliamente utilizadas como pruebas de orientación y en ocasiones como de confirmación.

La cromatografía en capa fina es uno de los métodos más socorridos, por su confiabilidad, pues permite la identificación de sustancias que luego podrán ser cuantificadas, además son relativamente baratas, sin que se requiera de gran dotación.

La espectrofotometría infrarroja y la ultravioleta constituyen los métodos más utilizados para identificar y cuantificar.

La cromatografía gaseosa y en columna líquida son métodos de alta precisión, pero en nuestro medio están al alcance de muy pocos laboratorios.

La metodología específica para cada sustancia puede consultarse en las referencias que aparecen al final de este capítulo. El analista en el informe debe anotar la cantidad de sustancia recibida, su presentación (polvo, líquido, vegetal, etc.), el funcionario que lo ha remitido, la metodología empleada que vendría a ser la fundamentación del dictamen pericial y finalmente la conclusión que ha de expresar de qué sustancia se trata, cantidad

de la misma, y cuando sea necesario concentración de ella. Esto último es importante, porque por ejemplo no es procedente ni es de rutina en marihuana establecer la cantidad de tetrahidrocannabinol, porque la concentración en ésta es constante, y ya hay precisión de ello dependiendo de la zona geográfica, sabiéndose, por ejemplo, que la marihuana colombiana tiene del 2% al 4% de sustancia activa. En cocaína será importante determinar concentración de cantidades de pocos gramos, que pudiera servir para la identificación de una presunta dosis personal, porque en cantidades mayores, independiente de la concentración, seguramente se excederá lo considerado como dosis personal.

En marihuana y coca será necesario la identificación botánica de las plantas, igualmente en los derivados del opio. En los laboratorios que refinan cocaína en nuestro medio ("cocinas") es también necesaria la identificación pericial de los reactivos químicos usados para el proceso de la cocaína y dado el peligro de explosión de algunas de estas sustancias, el funcionario instructor está facultado para su pronta destrucción, por la Ley 30 de 1986.

Esta ley además consagró en su artículo 43, referente a disolventes y demás sustancias precursoras, lo siguiente: "El que ilegalmente tenga en su poder elementos que sirvan para el procesamiento de cocaína o de cualquier otra droga que produzca dependencia, tales como éter etílico, acetona, amoníaco, permanganato de potasio, carbonato liviano, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, diluyentes u otras sustancias que se utilicen con el mismo fin, incurrirá en prisión de dos (2) a cinco (5) años.

"Tales elementos una vez identificados pericialmente serán puestos por el juez a órdenes de Consejo de Estupefacientes, el cual podrá disponer de su inmediata utilización por parte de una entidad oficial, su remate para fines lícitos debidamente comprobados, o su destrucción, si implican grave peligro para la salubridad o seguridad públicas".

"En caso de utilización, tales elementos se evaluarán previamente por una entidad civil. Este valor o el del remate si lo hubiere, se reembolsará al propietario cuando el respectivo proceso termine con sobreseimiento definitivo o sentencia absolutoria".

Dosis personal

En estupefacientes es tal vez el más controvertido de los dictámenes, con diversos puntos de vista médicos y jurídicos¹.

Señala la que para la determinación de la dosis personal ha de tenerse en cuenta: a. La cantidad de la droga. b. La historia clínica del implicado. c. La cantidad

¹ La sentencia de la Corte Constitucional declaró inexecutable las disposiciones que tornaban en contravención el porte de la dosis personal. Sentencia C221 de mayo de 1994.

de sustancia que ingerida de una sola vez por cualquier vía produce efectos farmacológicos.

La cantidad y la calidad la va a dar el dictamen del laboratorio, por ello el médico que va a pronunciarse sobre una dosis personal tiene que conocer ese examen. Es de más cantidad una porción de cocaína de 4 g, con 90% de pureza, que 10 g de cocaína con 10% de pureza.

La historia clínica de cada persona es probablemente otro punto álgido; en el capítulo anterior mencionamos las características del consumo de drogas como manifestación de algún trastorno mental. Es diferente el aspecto del consumidor ocasional, que a veces es distribuidor al detal, y del farmacodependiente que es un enfermo. En general muchos de quienes consumen drogas de una manera habitual, por su trastorno de personalidad, abusan de la negación como mecanismo de defensa, entonces cuando les conviene negar ese uso lo hacen, pero cuando les conviene decir que consumen mayor cantidad, también lo hacen, sin importarles nada diferente a su propia conveniencia; el interrogatorio es difícil para el médico y también lo va a ser para el juez. El uso esporádico de drogas no constituye de otra parte una señal de desajuste mental. Imbricadas con la historia personal, están también, y en gran manera, las propiedades farmacológicas de las drogas que fueron mencionadas ya (tolerancia, inducción de dependencia química o física, síndrome de abstinencia y sobredosis). En el uso de sustancias que no inducen tolerancia no podrá aducirse el porte de múltiples presuntas dosis personales, como sí lo fueran de uso para un solo individuo. Sustancias que induzcan tolerancia y dependencia física van a permitir que un solo usuario porte mayores cantidades, que de existir los estigmas de la farmacodependencia, permite rotularse como dosis para uso personal. Desde el punto de vista eminentemente práctico y orientador, vale tal vez indicar algunos derroteros en las cantidades usuales de lo que pudiera ser la dosis personal de marihuana y cocaína.

²En marihuana existió un decreto (701 de 1976) que tasaba la dosis personal en 28 g de marihuana y de 10 g en hachís, que fue anulado por el Consejo de Estado. Esa cantidad fue revivida en una sentencia de la Corte Suprema de Justicia, al admitirla como compatible con una dosis personal e indudablemente tenía el propósito de evitar la pérdida de la libertad de personas consumidoras de esas menores cantidades; muchos jueces y fiscales estiman que cantidades menores de 28 g no ameritan examen médico y sólo se requiere el dictamen que demuestre que la hierba sí es marihuana. Lo anterior no es plenamente aceptado, y algunos jueces y fiscales exigen un pronunciamiento médico en este aspecto. Desde el punto de vista práctico, 28 g equivalen a 150

dosis individuales, que nadie podrá consumir de una sola vez, o en el transcurso de un día vendría a ser, en caso de un farmacodependiente, en una posible dosis de aprovisionamiento, y en el caso de un "jíbaro", o comerciante al detal, la patente de corso que autorizaría este tráfico al menudeo; este último punto es importante, porque la fácil disponibilidad de la droga anula como ya lo dijimos los intentos de rehabilitación.

En nuestro concepto, 5 g de marihuana, que es lo que en promedio consumen los verdaderos farmacodependientes en el transcurso de un día, equivalen a 20 "puchos" (20 cigarrillos si fueran fumadores de cigarrillos), sería la cantidad compatible con la dosis personal para el transcurso de un día; no todos los consumidores lo hacen en esta cantidad; muchos sólo lo hacen una o dos veces al día; y esa cantidad no permitiría, por lo exiguo, el tráfico al detal.

En la cocaína es diferente si se trata de cocaína base (basuco), la que contiene aun muchas impurezas, las sales refinadas de cocaína. El verdadero farmacodependiente de la cocaína tiene estigmas de ese consumo, y por efectos farmacológicos fugaces, la busca ahincadamente a diferencia del consumidor ocasional, o el traficante menor, que no tiene esos estigmas. Es importante como primer paso establecer realmente el estado del consumo; si existen los estigmas de ese uso, ha sido nuestra experiencia, ver cómo cantidades de 5 g en el transcurso de un día puede tolerarlos un habituario; si no existen estigmas de farmacodependencia, de ninguna manera aceptamos los 5 g; también nos enseña la experiencia que el usuario ocasional sólo suele mantener, de dos a tres "toques de basuco", que no superan cifras de medio a dos gramos.

Las metacualonas que han entrado masivamente al mercado ilícito imponen una reflexión: su escaso uso médico no justifica sus enormes riesgos y no se ve la razón para que no sean proscritas de la farmacopea, pues hoy puede ser reemplazada con otras sustancias más inocuas. Su poder de inducir tolerancia y dependencia psíquica, física y síndrome de abstinencia, obligan a que cada caso sea estudiado detenidamente, para diferenciar el verdadero farmacodependiente, del traficante al por menor.

Reflexión similar ha de hacer el médico que tiene para su dictamen casos de las sustancias que llevan a dependencia psíquica y física, inducen tolerancia y síndrome de abstinencia, como opiáceos y benzodiacepinas.

El tercero de los conceptos, ingerido por cualquier vía de una sola vez, queda explicado en los criterios emitidos sobre las propiedades farmacológicas y las de historia clínica.

El dictamen, si llega a ser solicitado, hará descansar su fundamento en el trípede de los resultados de laboratorio, la historia clínica, las propiedades farmacológicas, y la cantidad de producto activo que induzca cambios farmacológicos o en el comportamiento.

2 Ver anexo legislativo. Ley 30 de 1986.

Imputabilidad del farmacodependiente

En la capacidad de comprensión o determinación de un consumidor de drogas, es necesario distinguir entre los que se producen bajo los efectos de una embriaguez aguda voluntaria por fármacos, y los que produce una persona que al momento de transgredir las normas penales padece de una psicosis exotóxica (intoxicación crónica).

En la embriaguez aguda por drogas, al igual que en la embriaguez etílica aguda no suele perderse la capacidad de comprensión o de determinación; sin embargo en algunas oportunidades pueden presentarse estados de disociación, los que pudieran asimilarse a una embriaguez patológica, perdiéndose en estos casos la capacidad de comprensión o de determinación. Este estado, asimilable a un trastorno mental transitorio, va a tener las secuelas del desajuste básico que ha llevado al consumo de drogas.

En el farmacodependiente sindicado de un hecho punible, pero que por su avanzado estado de intoxicación ha llegado a un cuadro de psicosis exotóxica, es lo más probable que esté obnubilada la comprensión o la facultad de determinarse, y por lo tanto podrá ser imputable; en algunas oportunidades el habituado a sustancias que inducen dependencia física tendrá actuaciones en un estado de síndrome de abstinencia con el fin de conseguir droga, y salir de ese medio, que no le permite la capacidad de comprensión o determinación. En las circunstancias anteriores existirá un trastorno mental transitorio, porque las psicosis exotóxicas suelen ser reversibles, pero seguramente existirán secuelas que imponen curas de desintoxicación y terapia de rehabilitación del estado farmacodependiente.

Formulación de sustancias que inducen farmaco-dependencia

El artículo 36 de la Ley 30 de 1986 señala "El profesional o practicante de medicina, odontología, enfermería, farmacia o de alguna de las respectivas profesiones auxiliares que, en ejercicio de ellas, ilegalmente formule, suministre o aplique droga que produzca dependencia, incurrirá en prisión de tres (3) a ocho (8) años".

"Además de la sanción establecida en el inciso anterior, se impondrá la suspensión en el ejercicio de la profesión por un término de cinco (5) a diez (10) años".

Para la formulación de sustancias de uso terapéutico que pueden inducir farmacodependencia, ordenó la ley que el Ministerio de Salud elaborara un listado de drogas medicamentos, y sus precursores, que serían sometidos a control especial. Esas drogas y medicamentos en su importación, elaboración, distribución, utilización, son controlados por el Fondo Rotatorio de Estupefacientes del Ministerio de Salud. El médico que requiera formular drogas o medicamentos a pacientes considerados como

farmacodependientes, tiene obligación de informar de ello a los Servicios Seccionales de Salud, los que transmitirán la información al Fondo Rotatorio de Estupefacientes del Ministerio de Salud, entidad que deberá llevar un registro de farmacodependientes.

³La formulación de este tipo de drogas está reglamentada por la Resolución 6986 de 1991 del Ministerio de Salud, que aparecerá al final de esta obra.

Finalmente vale la pena hacer algunas anotaciones sobre los convenios internacionales.

Colombia ha elevado a categoría de ley, el Acta de Ginebra (Ley 13 de 1974), Acta de Viena (Ley 13 de 1980) y el Convenio de América del Sur sobre psicotrópicos (Ley 66 de 1979).

Estos convenios buscan hacer un frente internacional ante la plaga moderna de la farmacodependencia.

Infortunadamente muchas de estas disposiciones no son más que letra muerta. Veámoslo con un ejemplo. El Acta de Ginebra (Ley 13 de 1974) estableció el control de los preparados con base en propoxifeno (algafán, darvón, neopercodán, nandol, wigesic, etc.), pero a diez años de tener vigencia esta norma legal, el propoxifeno sigue siendo de venta libre en farmacias y supermercados, con la cómplice benevolencia de la división de control de nuestro Ministerio de Salud. Esta sustancia, emparentada químicamente con la metacualona, produjo en Estados Unidos, durante dos años y para una población expuesta de 20 millones, 1.859 muertes; si comparamos datos similares, por ejemplo, con la cocaína que en cinco años produjo tan sólo 111 muertes en una población expuesta de 60 millones, podemos concluir que la cocaína es casi un juego de niños; no quiere decir lo anterior que la cocaína sea inocua; es muy nociva para la salud individual, familiar, social y económica, pero se quiere destacar que las normas administrativas para con las compañías farmacéuticas multinacionales no deben ser tan complacientes, porque ellas niegan en muchas oportunidades los efectos nocivos, los riesgos y las contraindicaciones de sus productos de patente, cuando los promocionan para América Latina, lo que puede verse fácilmente cuando se compara la forma de presentación de muchas drogas en los países desarrollados, donde no se omite ninguno de sus riesgos, y falazmente se niega en nuestro mundo subdesarrollado.

Es probable que alguna demanda legal por responsabilidad civil extracontractual por víctimas de esta mala información, llevara a condenas millonarias contra esas multinacionales, y así se llegara a que se pusiera más cuidado en la promoción y venta libre de innumerables fármacos cuyo uso indiscriminado conlleva riesgos para la salud.

Por último, vale destacar unas letras sobre la creencia de que la Organización Mundial de la Salud tiene listas

3 Ver anexo: Res 6986/91

oficiales de drogas que inducen farmacodependencia. La OMS divulga listas de drogas que recomienda a sus países miembros, no dejar en venta libre, pero no puede obligar a que los Estados miembros lo hagan; ello compete a las políticas de salud de cada país.

Recientes disposiciones sobre farmacodependencia

En Colombia lo atinente a la farmacodependencia cambió a partir de la vigencia de la Ley 30 de 1986, que modificó la normatividad contenida en el Decreto 1188 de 1974.

Este estatuto introdujo unas definiciones muy peculiares que no siempre están de acuerdo con los aspectos técnicos o simplemente farmacológicos (ver apéndice) y ni aun lexicográficos.

La dosis personal fue establecida como “la cantidad de estupefacientes que una persona porta o conserva para su propio consumo”.⁴

“Es dosis para uso personal la cantidad de marihuana que no exceda de veinte (20) g; la de marihuana hachís que no exceda de cinco (5) g; de cocaína o cualquier sustancia con base en cocaína que no exceda de un gramo, y de metacualona la que no exceda de dos (2) g”. Esta definición de la dosis personal aligera el concepto médico al eximir de presencia para su dictamen. Quien porte estas cantidades para su consumo es un contraventor; si el fin es la distribución o la venta, será tenido como delincuente. De otra parte el porte de cantidades mayores, así el tenedor sea un farmacodependiente, será tratado como delito.

En lo referente a numerosos fármacos de patente, inductores de farmacodependencia tales como barbitúricos, benzodiacepinas, derivados sintéticos y semisintéticos de los opiáceos, glutetímide, hidrato de cloral, sustancias opioides, anfetaminas y estimulantes, y otras además que no tienen uso en la práctica médica, como finiliclidina, ácido lisérgico y probablemente sustancias sintéticas que harán en el futuro su aparición, no fue consagrada ninguna norma que estableciera la dosis personal, de lo cual se colige que en esas circunstancias será necesario recurrir a dictamen medicolegal para conceptuar si la droga incautada corresponde o no a una dosis para uso personal.

Será un buen derrotero en orden para establecer la dosis personal, recurrir a los parámetros que tuvo el anterior estatuto (Decreto 1188 de 1974), investigando la historia clínica del implicado, las propiedades farmacológicas de la sustancia y la cantidad de fármaco incautado.

Cometió un error el legislador cuando en las definiciones asimiló el término “drogadicción” o “adicción”, a la dependencia física, y luego estableció que el contraven-

tor en ese estado de drogadicción tendría internamiento en establecimiento psiquiátrico o similar, puesto que en un sentido técnico, que no fue tenido en cuenta para las definiciones, las sustancias que causan mayor problema en nuestro medio, cocaína base y marihuana, no producen realmente “drogadicción”, sino dependencia psicológica.

No corre igual suerte el farmacodependiente al que le incauten cantidades un poco superiores a las admitidas como dosis personal, en el actual estatuto será tenido como infractor de un delito; es poco posible que el farmacodependiente de la marihuana tenga para su uso cantidades que excedan de veinte (20) g, pues para esta droga el legislador fue generoso. No será raro de otra parte que frecuentemente le sean incautadas cantidades un poco superiores a un (1) gramo, al verdadero farmacodependiente de la cocaína en su forma de base principalmente (basuco), que se ha constituido en una cruel epidemia actual. En estos casos en los cuales existan estigmas de la farmacodependencia y las alteraciones mentales inducidas por el alcaloide, tocará al instructor solicitar un dictamen medicolegal, para ver si el infractor, respecto del delito de porte ilegal de drogas, tiene conservada su capacidad de comprensión y de volición, que lo haga imputable o inimputable para la ley penal. Vale la pena comentar que el retiro de las metacualonas de la farmacopea oficial de Colombia, hizo disminuir sensiblemente el número de casos en los que está comprometido este depresor, pero más llamativo es que el legislador haya considerado como dosis personal una cantidad de dos (2) gramos de una sustancia ya proscrita de nuestro recetario.*

Un acierto indudable de la actual legislación, a más de la reglamentación de las drogas de patente en lo referente a farmacias y droguerías, y en su formulación médica, fue incluir como contravención el hecho de omitir la indicación, en la etiqueta de los productos, de los riesgos de farmacodependencia que aquéllos impliquen, con sanciones de multa que van de 20 a 100 salarios mínimos mensuales. Esta disposición, contenida en el artículo 55 de la Ley 30 de 1986, es un gran adelanto en la tarea de poner freno a la falaz información, una de las formas de delito de cuello blanco promovida en los países subdesarrollados por muchas de las grandes compañías multinacionales de la industria farmacéutica.

El Decreto 3788 de 31 de diciembre de 1986, reglamentario de la Ley 30 de 1986, corrigió el error del legislador en sus definiciones iniciales de la dependencia psíquica y de la dependencia física (drogadicción), para señalar posteriormente medidas de tratamiento al contraventor que estuviera en estado de “drogadicción” (artículo 51 literal c de la Ley 30 de 1986), excluyendo a quien estuviese en estado de dependencia psíquica (consumidores de marihuana y cocaína base y sal). La nueva norma, en el artículo 1o. del citado decreto señala que para la aplicación de la Ley 30 de 1986, el sentido

4 La sentencia de la Corte Constitucional declaró inexecutable las disposiciones que tornaban en contravención el porte de la dosis personal. Sentencia C221 de mayo de 1994.

de las palabras adicción o drogadicción comprende tanto la dependencia física como la psíquica”.*

Este decreto reglamentario hizo también precisiones en materias como definición de lo que es planta y dosis terapéutica, que conviene transcribir.

“Artículo 2o. Para los efectos previstos en el Estatuto Nacional de Estupefacientes cuando se mencione la palabra planta se entenderá no sólo el ser orgánico que vive y crece sino también el que ha sido arrancado de la tierra o del cual conservan sus hojas.

“Artículo 3o. La cantidad de droga o medicamento que como dosis terapéutica se prescriba respondiendo a las necesidades clínicas de los pacientes debe sujetarse a la reglamentación que en tal sentido expida el Ministerio de Salud.

“Artículo 4o. Cuando la cantidad de estupefacientes no supere la indicada como dosis para uso personal y se tenga para su distribución o venta, la conducta del sujeto activo se sancionará conforme a lo previsto en el artículo 33 de la Ley 30 de 1986.

“Artículo 5o. Cuando se trate de una sustancia estupefaciente distinta de marihuana, hachís, cocaína o metacualona, el Instituto de Medicina Legal determinará la cantidad de dosis para uso personal.

“Artículo 6o. Cuando únicamente se encuentren hojas de plantas de las que puedan extraerse estupefacientes, con el fin de dar aplicación al artículo 32 de la Ley 30 de 1986, se considera que cien gramos de hojas de coca en promedio corresponden a una planta.

“Igualmente, se considera que 200 gramos de hojas de coca pueden producir un gramo de cocaína”.

Adicionó además a esta norma reglamentaria de la Ley 30 de 1986 unas definiciones precisas que es necesario tomarlas en un sentido literal:

“Artículo 7o. Para los efectos de la Ley 30 de 1986, se establecen las siguientes definiciones:

a. Materia prima o droga de control especial. Es toda sustancia farmacológicamente activa cualquiera que sea su origen, que produce efectos mediatos o inmediatos de dependencia física o psíquica en el ser humano, o aquella que haya sido catalogada como tal en los convenios internacionales y aceptada por la Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos del Ministerio de Salud.

b. Precursor o sustancia precursora. Es la sustancia o mezcla de sustancias a partir de las cuales se puede sintetizar, fabricar, procesar u obtener drogas que producen dependencia física o psíquica.

c. Medicamento. Es toda droga producida o elaborada en forma farmacéutica reconocida, que se utiliza para la prevención, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de las enfermedades.

d. Medicamento de control especial. Es la droga o mezcla de drogas con adición de sustancias similares, preparada para presentarse en forma farmacéutica y que puede producir dependencia física o psíquica”.

“Artículo 8o. El Ministerio de Salud, de conformidad con lo dispuesto en los acuerdos internacionales y previo concepto de la Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos, de que trata el artículo 33 del Decreto 121 de 1976, establecerá el listado de drogas, medicamentos, materias primas de control especial, determinando cuáles se incluyen o excluyen en el mismo”.

El artículo 5o. de este decreto (3788 de 1986) ha creado confusión en algunos jueces que creen ver diferencia en cuanto a la sustancia que específicamente menciona la norma y la ninguna consideración de la cocaína base (basuco). Tal vez, si se tuviera en cuenta que el efecto sicofarmacológico es el producido por la cocaína en sus formas de sal (clorhidrato, sulfato), o de base (cocaína base), y no por las sales de sulfato o de clorhidrato, o las sustancias básicas que la aderezan, no existiría la duda. Porque de igual manera pudiera plantearse la duda cuando el decomiso fuera de alguna sal (sulfato de cocaína, clorhidrato de cocaína), aduciendo erróneamente que la norma no las incluyó. El error de interpretación reside en creer que las alteraciones sicofísicas que induce la cocaína varían si ésta tiene una forma de presentación como sal, o como base, es decir, alcalina, o que los efectos los producen las combinaciones.

Tal vez un ejemplo parecido aclararía las dudas: si estuviésemos en los tiempos de la prohibición del expendio de sustancias alcohólicas, dicha prohibición cobijaría a los licores más finos, que se producen por destilación, tal como los whiskies, vodkas, etc., los que tuviesen alcohol con mezclas como lúpulo y cebada para producir cervezas, o aun los que resultasen de fermentación como la “chicha”. En todos los casos, la sustancia controlada sería el alcohol y no los aditamentos de estos brebajes.

Especial control fue dispuesto por la ley de estupefacientes a los insumos requeridos para el procesamiento de sustancias introductoras de farmacodependencia (artículo 43 de la Ley 30 de 1986) y por tanto merece una mención el caso de los solventes.

Las sustancias que enumera el artículo 43 de la mencionada ley son las de mayor uso en las “cocinas”.

Este artículo pretende penalizar la posesión de los elementos que sirven para procesar cocaína. Es lo usual que en las “cocinas” (laboratorios) se encuentran los siguientes utensilios y elementos:

– Solventes: especialmente éter y acetona, aunque también puede ser utilizado cualquier tipo de solvente orgánico.

– Sustancias básicas como el amoníaco, el carbonato de sodio (carbonato liviano) o el carbonato de potasio.

– Sustancias ácidas: ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

– Sustancias clarificantes: carbón activado o permanganato de potasio.

Otros elementos:

– Papel filtro

– Lámparas, reflectores o ventiladores para el secado, Hornos microondas para el secado.

– Balanzas.

– Recipientes.

Vale destacar que el carbonato de potasio, que no es liviano, no quedó incluido, aunque puede ser utilizado para los mismos fines; igual cosa puede decirse de la metil etil cetona, conocida como M.E.K., disolvente que suple plenamente la acetona, que tampoco mencionó el legislador. En muchas circunstancias, especialmente en el mundo de la química, existirá siempre el error si se quiere ser casuístico, puesto que continuamente son sintetizadas sustancias que pueden suplir el efecto de cualquiera de las sustancias prohibidas por ley. Esta tendencia casuística hará su aporte en las múltiples dificultades que tendrán que enfrentar el instructor y el juzgador, y aun el mismo analista, puesto que a la prohibición limitada de una sustancia tipo disolvente, acidificador, alcalinizante o desnaturalizador, seguirá la aparición de un sustituto químico, que por no aparecer en la lista específica podrá llevar a confusiones.

Posteriormente la Resolución 009 de 1987 del Ministerio de Justicia reglamentó la importación, fabricación, distribución, transporte y uso de acetona, cloroformo, éter etílico, ácido clorhídrico y demás sustancias a que hace referencia el literal f) del artículo 20 de la Ley 30 de 1986, sometiendo a control las siguientes sustancias:

Artículo 1o. Las sustancias objeto de la presente reglamentación son las siguientes:

– Acetona (2-propanona-cetona)

– Ácido clorhídrico (ácido muriático)

– Éter etílico (éter sulfúrico, óxido de etilo, dietílico)

– Cloroformo (triclorometano)

– Ácido sulfúrico

– Amoníaco (amonio hidróxido, líquido y gas)

– Permanganato de potasio

– Carbonato de sodio

– Metil etil cetona (2-butanona-mek)

– Disolvente alifático No. 1 (Shellsol 1), disolvente alifático No. 2 (Shellsol 2)

– Thinner

– Acetona de etilo

– Metanol o alcohol metílico

– Acetona de butilio

– Diacetona alcohol (pyranton)

– Hexano

– Alcohol butílico (1-butanol: butil alcohol, propil carbinol).

Parágrafo. El Consejo Nacional de Estupefacientes, por medio de resolución general y previo concepto del Ministerio de Salud, podrá determinar otras sustancias que pueden ser utilizadas para el procedimiento de drogas que produzcan dependencia química o física y modificar los solventes y diluyentes”.

BIBLIOGRAFÍA

- Chronic Cannabis use. *Annals of the New York Academy of Sciences* vol. 282, 1976.
- Marihuana and health. Report to Congress from Secretary of Health, Education and Welfare, U.S.A., 1972 - 1980
- HOCHMAN, J. and BRILIN, N. Marihuana intoxication. *disease of Nervous System* 32: 672, 1971.
- NAHAS G. Current status of marihuana research: *JAMA* 241: 373, 1979.
- NIGHTINGALE S. and PERRY S: Marihuana and heroin by prescription? *JAMA* 241: 373, 1979.
- WELLER, R. and HALIKAS, J. Objective criteria for the diagnosis of marihuana abuse. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 168: 98, 1980.
- GIRALDO C.A. Intoxicación aguda por cocaína. *Revista del Instituto Nacional de Medicina Legal de Colombia*, año 3, vol. 2, 1978.
- REMANTEIRA, J. and BHALT, C. Withdrawal syndromes in neonates from intrauterine exposure to diazepam. *The Journal of Pediatrics* 90: 273, 1977.
- GIRALDO, C.A. El diagnóstico de la farmacodependencia parenteral. *Revista del Instituto de Medicina Legal de Colombia*, vol. 1, No. 2, 1976.
- GIRALDO, C.A. El consumo de sustancias no narcóticas *Antioquia Médica*, vol. 26, No. 3, 1976.
- GIRALDO, C.A. Metacualonas: uso y abuso. *Temas del Derecho Penal Colombiano* No. 14, 1981.
- ISABELL, H. and CHRUSCIEL, T.L. Dependence Liability of "non narcotic drugs" World Health Organization. Supl. vol. 43, 1970.
- SILVERMAN, M. The drug in the Americas. University of California Press. Berkeley, 1976.
- ANIF. Marihuana: legalización o represión. Publicado por la Asociación Colombiana de Instituciones Financieras de Colombia, 1980.
- Conciencia (Medellín, Colombia). Resumen del año en Conciencia 1980. La economía de la droga, la sociedad de consumo de la droga.
- GIRALDO, C.A. Paraquat y salud. *Conciencia*, 1980.
- Memorias. Congreso Internacional sobre Alcoholismo y farmacodependencia. 2 volúmenes, Medellín, 1980.
- GIRALDO, C.A. Farmacodependencia. *Tribuna Médica de Colombia*, Tomo LXVI (No. 771).
- GIRALDO, C.A. Estupefacientes y pruebas técnicas. *Nuevo Foro Penal* No. 6, abril-junio, 1980.
- OSORIO, R.G. Los estupefacientes en el laboratorio. *Temas de Derecho Penal*, No. 14, 1981.
- SOLÍS, E.E. El mundo jurídico de los estupefacientes. *Conciencia* VI (No. 30), 11-42, 1982.
- MORALES, DE A.C. Drogas, publicidad y salud. *Conciencia* VI (No. 31), 20-36, 1982.
- GÓMEZ, V.G. Dosis personal en marihuana (Corte Suprema de Justicia). *Nuevo Foro Penal*, No. 7, 130-139, 1980.
- FINKLE, B.S. y Mc CLOSKEY, K. Toxicología forense de la cocaína (1971-1976). *Year Book of Pathology* 1979. Year Book Publisher.
- FINKLE, B.S.; CAPLAN, H.; GARRIOT, J.H.; MONFORTE, J.R.; SHAW, R. and SONSALLA, P.K. Propoxyphene in post-mortem Toxicology 1976-78. *Journal of Forensic Sciences* 26, Propoxyphene in Post-Mortem Toxicology 1976-78. *Journal of Forensic Sciences* 26, 739-787, 1981.
- MOYER, T.P.; PALMEN, A.; Johnson, P.; CHARISON, J.R.; ELLEFSON, P.J. Marihuana Testing How Good is it? *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 62 (No. 5), 413-417, 1987.
- MASON, A.; BAY, A. Cannabis, Pharmacology and Interpretation of Effects. *Journal of Forensic Sciences*, Vol. 30 (No. 3), 615-631, 1985.
- DUPONT, R.L. Substancia Abuse. *Jama*. Vol. 254, oct. 26, 1985.
- ISNER, J.M.; THOMPSON, P.D.; CONSTANZO-NORDIN, M.R. Subramanian R.; MILLER, G.; KATSAS, G.; SWENEY, K.; STURNER, W. Acute Cardiac Events Temporally Related to Cocaine Abuse. *New England Journal of Medicine* 315 (1438-1443), 1986.
- MITTLEMAN, R.E.; WETLI, C.V. Death Cause by Recreational; Cocaine Use: an update. *JAMA* 252: 1889-1984.
- TAZELAAR, H.; KARCH, S. B.; STEPHENS, B.G.; BILLINGHAM, M. Cocaine and the Heart. *Human Pathology*. Vol. 18 (No. 2), 195-198, 1987.
- WASHTON, A.M.; GOLD, M.S.; POTTOSH, A.C. "Crak"; una nueva epidemia de drogadicción. *Tribuna Médica*, No. 879, 9-12, 1987.
- ISMER, J.; ESTES, M.; THOMPSON, P.D., et al: Acute Cardiac events temporary Related to Cocaine Abuse. *New England Journal of Medicine*. Vol. 315: 1438-1443, 1986.
- PÉREZ, M.V. El cultivo experimental de la amapola (varias especies). *Casos forenses en medicina legal*. Vol. 8, 1996. Señal Editora.
- Trends in Pharmacology Sciences. Vol. 13 (No. 5), 1992.
- CONE, E. Pharmacokinetics and pharmacodynamic of cocaine. *Journal of Analytical Toxicology*. Vol. 19, 459, 1995.
- JENKINS, S.J.; OGLER, J.M.; CONE, Z. Comparison of heroin and cocaine concentrations in saliva with concentrations in blood and plasma. *Journal of Analytical Toxicology*. Vol. 19, 759; 1995.
- HUESTIS, M.A.; MITCHEL, J.M. and CONE, E. Detection times of marihuana metabolites in urine by immunoassay and G.C. *Journal of Analytical Toxicology*, Vol. 19, 443, 1995.

La dosis personal

César Augusto Giraldo Giraldo

Con la promulgación de la ley 745 de 2002 que estableció conductas contravencionales por el consumo o porte de sustancias que inducen dependencia en presencia de menores, en establecimientos educativos y en lugares de esparcimiento, se revisa la legislación para dosis personal del consumo de drogas, tomando como referencia las sustancias de mayor prevalencia de consumo en Colombia: marihuana, cocaína, éxtasis, rohipnol, opiáceos.

INTRODUCCIÓN

Desde los inicios de la humanidad el hombre ha consumido sustancias que alteran la mente. Homero en la *Iliada* mencionó el licor de Neoponte que correspondía al jugo de opio; muchos poetas, entre ellos Porfirio Barba Jacob, mencionaron sustancias con efecto psicotrópico.

Sin embargo siempre ha habido necesidad de separar la conducta de la persona que consume drogas, y la conducta de quienes producen y comercializan de manera ilegal, drogas que producen dependencia.

Para los consumidores, por el hecho de consumir, la tendencia es no penalizarlos; para los productores y expendedores siempre han existido severas sanciones legales. Con la ley 745 de 2002 se vuelve a abrir el capítulo contravencional por consumo de sustancias que inducen dependencia, en presencia de menores, en establecimientos educativos o en lugares de esparcimiento.

En este trabajo haremos un recuento normativo sobre el tratamiento legislativo de la dosis personal; de algunos datos epidemiológicos del consumo de sustancias psicoactivas de mayor prevalencia en Colombia, y finalmente unas consideraciones médico legales.

Aspectos Normativos

En 1973 el Congreso de la República dio facultades al presidente de la república para legislar sobre el tema de las drogas. En 1974 el Decreto 1188 conocido como

Estatuto Nacional de Estupefacientes hizo la primera definición de dosis personal diciendo “es la cantidad de fármaco o droga que ingerida de una sola vez produce efectos”. Esta norma tipificó diferentes conductas y además hizo alusión a una lista de drogas de la OMS, lo que ocasionó a veces dificultades, porque por ejemplo llegó a decirse que el consumo de las metacualonas que era de alta prevalencia en esos años no podía ser penado porque era una norma penal en blanco; esa posición fue necesario contravertirla.

El decreto 701 de 1976 cuantificó la dosis personal de marihuana en 28 gramos y la de hachís en 10 gramos, pero el Consejo de Estado anuló esa disposición.

Posteriormente la Corte Suprema de Justicia revivió jurisprudencialmente los 28 gramos de marihuana como dosis personal.

Después la Ley 30 de 1986 modificó el anterior Estatuto de Estupefacientes y promulgó uno nuevo señalando en el artículo 1° que las definiciones establecidas en él se les debería dar el significado de esa ley.

Estableció en el artículo 2° las siguientes definiciones:

a. Droga: Es toda sustancia que introducida en el organismo vivo modifica sus funciones fisiológicas.

b. Estupefacientes: Es la droga no prescrita médicamente, que actúa sobre el sistema nervioso central produciendo dependencia.

c. Medicamento: Es toda droga producida o elaborada en forma farmacéutica reconocida que se utiliza para prevención según las necesidades, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de las enfermedades de los seres vivos.

d. Psicotrópico: Es la droga que actúa sobre el sistema nervioso central produciendo efectos neuropsicofisiológicos.

e. Abuso: Es la droga consumida por una persona, prescrita por ella misma y con fines no médicos.

f. Dependencia psicológica: Es la necesidad repetida de consumir una droga, no obstante sus consecuencias.

g. Adicción o drogadicción: Es la dependencia de una droga con aparición de síntomas cuando se suprime.

h. Toxicomanía: Entiéndese como dependencia a sustancias médicamente calificadas como tóxicas.

i. Dosis terapéutica: Es la cantidad de droga o medicamento que un médico prescribe según las necesidades clínicas del paciente.

j. Dosis para uso personal: Es la cantidad de estupefacientes que una persona porta o conserva para su propio consumo.

Es dosis para uso personal la cantidad de marihuana que no exceda de veinte gramos (20); la de marihuana hachís que no exceda de cinco gramos (5); de cocaína o cualquier sustancia a base de cocaína que no exceda de un gramo (1) y de metecualona que no exceda de dos gramos (2).

No es dosis para uso personal, el estupefaciente que una persona lleva consigo, cuando tenga como fin su distribución o venta, cualquiera que sea su cantidad.

El artículo 51 de esta ley dispuso "El que lleve consigo, conserve para su propio uso o consumo cocaína, marihuana o cualquier otra droga que produzca dependencia, en cantidad considerada como dosis de uso personal, conforme a lo dispuesto en esta ley, incurrirá en las siguientes sanciones:

a. Por primera vez, en arresto hasta por treinta días (30) y multa en cuantía de medio (1/2) salario mínimo mensual.

b. Por segunda vez, en arresto de un (1) mes a un (1) año y en multa en cuantía de medio (1/2) a un (1) salario mínimo mensual, siempre que el nuevo hecho se realice dentro de los doce (12) meses siguientes a la comisión del primero

c) El usuario o consumidor que de acuerdo con dictamen médico legal, se encuentre en estado de drogadicción así haya sido sorprendido por primera vez, será internado en establecimiento psiquiátrico o similar de carácter oficial o privado, por el término necesario para su recuperación. En este caso no se aplicará multa ni arresto.

La autoridad correspondiente podrá confiar el drogadicto al cuidado de la familia o remitirlo, bajo la responsabilidad de ésta a una clínica, hospital o casa de salud, para el tratamiento que corresponda, el cual se prolongará por el tiempo necesario para la recuperación de aquel, que deberá ser certificado por el médico tratante y por la respectiva Seccional de Medicina Legal. La familia del drogadicto deberá responder del cumplimiento de sus obligaciones, mediante caución que fijará el funcionario competente, teniendo en cuenta la capacidad económica de aquella.

El médico tratante informará periódicamente a la autoridad que haya conocido del caso sobre el estado de salud y rehabilitación del drogadicto. Si la familia faltare a las obligaciones que le corresponden, se le hará efectiva la caución y el internamiento del drogadicto tendrá que cumplirse forzosamente".

La Corte Constitucional declaró inconstitucional este artículo de la ley.

La Ley 30 de 1986 tuvo la ventaja de no describir lista de drogas, sino de hacer definición de las propiedades de las sustancias que inducen dependencia, lo que permite que las nuevas sustancias que produzca el mundo de la química, si inducen fármacodependencia, quedará su comercio ilegal sujeto a sanciones penales.

El Decreto 3788/86, reglamentario de la Ley 30 de 1986 estableció que por definición legal, tanto la dependencia química como la dependencia física, se entenderían bajo el término de drogadicción.

El Código Penal (Ley 559 de 2000) dispuso así en su artículo 375 "Conservación o financiación de plantaciones. El que sin permiso de la autoridad competente cultive, conserve o financie plantaciones de marihuana o cualquier otra planta de las que pueda producirse cocaína, morfina, heroína o cualquiera otra droga que produzca dependencia, o mas de un (1) kilogramo de semillas de dichas plantas, incurrirá en prisión de seis (6) a doce (12) años y en multa de doscientos (200) a mil quinientos (1.500) salarios mínimos legales vigentes.

Si la cantidad de plantas de que trata este artículo excediere de veinte (20) sin sobrepasar la cantidad de cien (100) la pena será de cuatro (4) a seis (6) años.

Artículo 376 "Tráfico, fabricación o porte de estupefacientes. El que sin permiso de autoridad competente, salvo lo dispuesto sobre dosis para uso personal, introduzca al país, así sea en tránsito o saque de él, transporte, lleve consigo, almacene, conserve, elabore, venda, ofrezca, adquiera, financie o suministre a cualquier título droga que produzca dependencia, incurrirá en prisión de ocho (8) a veinte (20) años y multa de mil (1.000) a cincuenta mil (50.000) salarios mínimos legales mensuales vigentes.

Si la cantidad de droga no excede de mil (1.000) gramos de marihuana, doscientos (200) gramos de hachís, cien (100) gramos de cocaína o de sustancia estupefaciente a base de cocaína, o veinte gramos (20) de derivados de la amapola, doscientos (200) gramos de metacualona, o droga sintética, la pena será de cuatro (4) a seis (6) años de prisión y multa de (2) a cien (100) salarios mínimos legales mensuales vigentes.

Si la cantidad de droga excede los límites máximos previstos en el inciso anterior sin pasar de diez mil (10.000) gramos de marihuana, tres mil (3.000) gramos de hachís, dos mil (2.000) gramos de cocaína o de sustancia estupefaciente a base de cocaína o sesenta (60) gramos de derivados de la amapola, cuatro mil (4.000) gramos de metacualona o droga sintética, la pena será de seis (6) a ocho años (8) de prisión y multa de cien (100) a mil (1.000) salarios mínimos legales mensuales vigentes".

La reciente Ley 745 de 2002 tipificó como contravención el consumo y porte de dosis personal de estupe-

facientes o sustancias que produzcan dependencia, con peligro para los menores de edad y la familia (ver mas adelante texto de la ley).

Aspectos epidemiológicos

Los primeros grandes estudios epidemiológicos en Colombia, datan de 1987; la estimación de la prevalencia del consumo anual para esa época colocaba en primer lugar al alcohol con 7.047.495 consumidores; cigarrillo 3.740.959; tranquilizantes 762.206; marihuana 136.994; bazuco 81.246; cocaína sal 31.207.

Para 1993 en la prevalencia de consumo anual de marihuana no había cambios; en cocaína sal y bazuco existía una pequeña disminución. En anfetaminas se detectó una prevalencia anual de 2.5 por mil personas, con clara diferencia por sexos: 6.1 por mil para el masculino y 0.2 por mil para el femenino. En este estudio se descubrió una prevalencia anual de consumo de heroína de seis personas por diez mil.

Otro estudio en 1997 demostró que de cada 100 colombianos, 8 consumía marihuana diariamente, pero en bazuco al contrario de lo sucedido en el estudio de 1993 en el que hubo tendencia a la disminución, el consumo en la población general tornó a incrementarse, al igual que para la cocaína sal; para la heroína hubo un incremento del ciento por ciento respecto a las cifras de 1993.

Los resultados de estudios locales, VESPA muestran que en Medellín la droga de inicio en el consumo es la marihuana, y en el 58.1% de los casos en edad temprana, antes de los quince años; este estudio también descubrió que el menor periodo de latencia era para el rohypnol, señalado por un 10% como la droga de mayor impacto. Encontró también que en las seis horas previas a la atención en un servicio de urgencias había existido consumo de anfetaminas o rohypnol en alguna proporción.

El último de los estudios epidemiológicos publicados señaló cómo el consumo de sustancias psicoactivas se asocia a la delincuencia juvenil con una escala de riesgo mayor para la cocaína, seguida por los tranquilizantes, los agentes inhalables, la marihuana, otras pepas (éxtasis?) y basuco.

Aspectos medicolegales

El consumo de sustancias psicoactivas puede ser por uso recreativo, de manera ocasional; por abuso, y por un estado de farmacodependencia.

La Asociación Psiquiátrica Americana en la última versión de su Manual Estadístico de la Clasificación de las Enfermedades Mentales (DSM IV 1995), definió la dependencia de sustancias psicoactivas como: "Un grupo de síntomas cognoscitivos, conductuales y fisiológicos que indican que una persona tiene un control inadecuado del uso de sustancias psicoactivas y continúa el uso de

las mismas a pesar de las consecuencias adversas". Estableció criterios diagnósticos en farmacodependencia de la siguiente manera:

1. Uso de psicoactivos en gran cantidad o por mucho tiempo.
2. Incapacidad para controlar su uso
3. Emplear mucho tiempo en el uso de la sustancia.
4. Intoxicación, o abstinencia en el trabajo o en los compromisos sociales.
5. Uso de sustancias en el trabajo.
6. Persistir en el consumo a pesar de reconocer sus efectos nocivos.
7. Tolerancia al uso.
8. Abstinencia al suspender la sustancia.
9. Consumo para contrarrestar la abstinencia.

El diagnóstico de dependencia de sustancias psicoactivas, puede hacerse cuando se presenten por lo menos tres de estos criterios, con síntomas que hayan durado por lo menos un mes o que recurran varias veces en períodos mas largos.

Una característica importante además de las señaladas en las definiciones de la Ley 30 de 1986 corresponde a lo que se conoce como tolerancia farmacológica, consistente en la necesidad de incrementar la dosis de la sustancia, para que se produzcan los efectos esperados. Sustancias alucinógenas como el LSD no inducen tolerancia, entonces a pesar de su uso repetido, con la misma dosis, se tendrán los efectos alucinógenos. Otras sustancias cuyo prototipo pueden ser los opiáceos, generan tal tolerancia que el organismo del usuario crónico va a requerir cada vez dosis mayores.

En la práctica clínica puede suceder que una persona sea dependiente de una sola sustancia o que sea polifarmacodependiente.

Para hacer la correlación medicolegal del consumo o porte de dosis para uso personal es necesario recordar la definición legal, y conocer los efectos y las propiedades farmacológicas de las sustancias de abuso.

Respecto a las consideraciones legales, vale recordar que la Ley 30 de 1986 consideró como dosis para uso personal la cantidad de marihuana que no exceda de 20 gramos y la de hachís que no exceda de 5 gramos.

Un reciente estudio sobre la marihuana confirmó que induce dependencia psíquica, y que en los consumidores moderados no lleva a dependencia física, ni a síndrome de abstinencia, ni a tolerancia farmacológica. Esa investigación describió que en los Estados Unidos existen en la actualidad dos preparados farmacéuticos de sustancias derivadas de la marihuana, el Cesamet y el Tronobinol utilizados para contrarrestar las náuseas en los pacientes que reciben quimioterapia para cáncer y para combatir la caquesis en los enfermos de SIDA, por mejoría del apetito; éstos preparados han sido aprobados por la FDA que es la oficina americana que autoriza el uso de medicamentos.

Dadas las propiedades de la marihuana, y del hachís cuyo consumo es muy escaso entre nosotros, la cantidad de 20 y de 5 gramos respectivamente es suficiente para el porte de la dosis personal, porque por lo común el “pucho” de marihuana tiene un peso entre 1 y 2 gramos, y sus efectos duran entre dos y tres horas.

Para la cocaína la ley señaló como dosis personal la sustancia que no exceda de 1 gramo.

La cocaína tiene dos formas de presentación: cocaína base y cocaína sal.

La cocaína base puede ser como pasta básica de cocaína, basuco, o como cocaína base, crak.

La otra forma de presentación es la cocaína sal, clorhidrato de cocaína.

La **cocaína base** es termorresistente y no es higroscópica (no absorbe la humedad). Por ser termorresistente puede ser fumada (basuco, crak) y por esa vía llega rápidamente a los pulmones de donde pasa también de manera rápida al sistema nervioso central, sin sufrir cambios metabólicos en el hígado lo que hace que su efecto sea mas rápido y duradero; se le atribuye intensa dependencia psíquica y física, pero no genera tolerancia.

La **cocaína sal** es aspirada por olfacción (*snifing*) y por esta vía se absorbe por los linfáticos de la nariz, para pasar a la circulación venosa y ser metabolizada en el hígado a egonina y benzilona, y pasar luego al sistema nervioso central, para inducir una fuerte dependencia psíquica. También se usa por inyección lo que ocasiona un característico halo pálido alrededor de la punción, por vasoconstricción y se absorbe por vía venosa para llegar al hígado que la metaboliza y luego pasa al sistema nervioso central, induciendo severa dependencia física.

Es importante tener en cuenta que los traficantes de cocaína suelen introducirle muchas impurezas, lo que hace necesario cuantificarla, porque por ejemplo 8 gramos de cocaína callejera con 10% de pureza, solo contendrán 0.9 gramos de cocaína, y el portador de esa cantidad podría tener una conducta tipificada por la Ley 745 del 2002 como una contravención con sanción de multa y en el peor de los casos con arresto de pocos días, lo que encierra una diferencia abismal si por la no cuantificación ese porte de 8 gramos son tipificados como porte ilegal que el código penal sanciona con un mínimo de cuatro años de prisión, sin beneficio de excarcelación. Si los laboratorios oficiales no cuantifican la concentración de cocaína de pocos gramos, y no se tipifica un uso diferente al de porte para consumo, la duda debería beneficiar al encartado.

Amapola: La Ley 30 de 1986 no señaló la cantidad de derivados de amapola que sería considerada como dosis personal. El Código Penal en su artículo 376 sanciona con cuatro a seis años de prisión el porte y demás conductas cuando la cantidad decomisada exceda los 20 gramos de amapola.

Los derivados de la amapola son conocidos como sustancias opiáceas, por el otro nombre de la planta, opio. Todos los derivados opiáceos inducen dependencia psíquica, física, tolerancia farmacológica y síndrome de abstinencia. Muchos de los derivados del opio son medicamentos ya como productos naturales, semisintéticos o como medicamentos de síntesis.

Son derivados naturales el jugo del opio, y la heroína por transformación química, pero no tienen uso medicinal; el polvo de opio conocido como elixir paregórico al 0.4 % es un medicamento.

El clorhidrato de hidromorfona en presentación de 2.5 miligramos en tabletas, y en ampollas de 2 miligramos, de 2.5 miligramos y de 5 miligramos son medicamentos por transformación química de derivados del opio. El clorhidrato de morfina en ampollas de 12 y 10 miligramos, en inyección vial y en solución al 3%, así como también el sulfato de morfina en presentación de 10 miligramos, 30 miligramos, 60 miligramos y de 100 miligramos corresponden a otros de los medicamentos derivados de los opiáceos por transformación química; el M-eslon cápsulas de 10 miligramos, de 30 miligramos y de 60 miligramos son igualmente medicamentos derivados opiáceos.

Los derivados semisintéticos de los opiáceos, del tipo del clorhidrato de oxicodona tienen presentación comercial como medicamentos, como oxicodón de 5 miligramos; percodán compuesto de 2.42, miligramos, en tabletas y comprimidos de oxiconin de 10 miligramos, 20 miligramos y 40 miligramos.

Son derivados sintéticos de los opiáceos la meperidina clorhidrato, el demerol, el dolisal y la metadona clorhidrato que viene en tabletas de 10 y 40 miligramos. El fentanil conocido como thalamonal tiene presentación comercial de ampollas de 5 mililitros por 12.5 miligramos y solución inyectable de 10 mililitros.

Todos los productos anteriores, tanto los naturales como los semisintéticos y los sintéticos, son inductores rápidos de drogadicción.

Es importante la diferenciación del farmacodependiente y de la persona que expende de manera ilegal estas sustancias.

El diagnóstico del farmaco-dependiente se debe hacer por examen clínico individual, que busque que los criterios de farmacodependencia, los estigmas físicos de su uso, y aún la aplicación de antagonistas de los opiáceos como el naloxone, narcán y apomorfina.

Como puede notarse de la cantidad de 20 gramos de derivados de la amapola podrán extraerse por transformación química muy grandes cantidades de dosis individuales de medicamentos, y no puede de ninguna manera establecerse de a priori cual es la cantidad de una dosis personal.

En las sustancias sintéticas la Ley 30 de el 86 cuantificó como dosis personal, hasta dos gramos de metacualona.

Metacualonas. Son sustancias que tuvieron uso hipnótico como medicamento, y tuvieron gran prevalencia como sustancia de abuso en la década de los 70, pero su retiro del formulario de medicamentos de Colombia hizo que desaparecieran como drogas causantes de fármacodependencia.

Extasis. Químicamente corresponde al 3-4 metilendoximetanfetamina (MEMA); fue patentada en 1914 y se utilizó por esa época como droga de apoyo en la psicoterapia de la depresión y para disminuir el apetito en personas con obesidad, pero su uso médico pronto se discontinuó. Reapareció como droga de abuso a inicios de la década del 90 y su consumo se ha tornado un problema mundial de salud pública.

De acuerdo a las definiciones de la Ley 30 de 1986, es droga, es estupefaciente, no es medicamento, es psicotrópico, es sustancia de abuso, causa dependencia psicológica, no se ha comprobado que cause dependencia física, lleva a toxicomanía, no induce tolerancia; no existe para este producto dosis terapéutica por no ser medicamento.

Desde el punto de vista de sus efectos farmacológicos incrementa la liberación de serotonina y de dopamina en el sistema nervioso central; además induce hipertensión arterial, taquicardia, midriasis, diaforesis e hipertermia; lleva a deshidratación; altera la concentración de sodio en la orina, también produce daño en músculos estriados (rabdomiolisis), y en personas con problemas cardíacos puede generar arritmias que amenacen la vida. Es fundamentalmente un estimulante del sistema nervioso central y enmascara la sensación de cansancio físico con el ejercicio, lo que ha servido para que su uso cultural sea frecuente en los bares, o para los *"after party"*.

Se presenta en cápsulas o comprimidos que suelen tener grabado algún logo con peso individual que varía entre 60, 150 y 200 miligramos, y con diferentes adulterantes; como suele usarse en fiestas que duran entre 12 y 14 horas, es común que el consumidor porte entre 4 y 6 comprimidos para un peso total que no suele superar los 2 gramos; desde el punto de vista de un concepto farmacológico y de uso cultural, esa cantidad podría ser aceptada como dosis personal en las conductas señaladas en la Ley 745 de 2002. El precio por comprimido suele variar entre los 5 mil y los 10 mil pesos (de dos a cuatro dólares).

Uno de los graves peligros que entraña el uso del éxtasis es el daño irreversible de las neuronas serotoninérgicas, daño que ha sido ampliamente demostrado por tomografía de emisión de positrones.

En Medellín, desde 1997 los estudios epidemiológicos han llamado la atención sobre pacientes que ingre-

san a urgencias con antecedentes de haber consumido anfetaminas 6 horas antes, pero no se ha informado ningún caso de muerte asociada a consumo de anfetaminas; otro estudio demostró que el consumo de esta droga ha sido asociado a problemas de delincuencia juvenil.

No sobra comentar que cualquiera de las diferentes anfetaminas que puede tener cualquier nombre vernáculo, comparte desde el punto de vista de las características que considera la Ley 30 de 1986, y por tanto puede considerarse como droga o sustancia inductora de fármacodependencia.

Rohypnol (roches, ruedas). Es una benzodizepina que corresponde a un medicamento con marcadas propiedades hipnóticas, pero también ansiolíticas; la duración del efecto es entre 6 y 8 horas; tiene un efecto sinérgico con el consumo de alcohol; produce amnesia; induce dependencia psíquica, física, síndrome de abstinencia por supresión brusca y además tolerancia. Se presenta en comprimidos de 1 miligramo y en ampollas de 2 mililitros. La presentación inyectable es muy útil como medicamento en procedimientos endoscópicos, por la sedación y amnesia que genera.

Es usado con fines no médicos y en conductas criminales para someter a personas a atentados contra su libertad sexual, pero también como droga de abuso por decisión voluntaria del consumidor. Como medicamento hipnótico se utiliza en dosis terapéutica de un comprimido de 1 miligramo media hora antes de acostarse en la noche.

El habitado no suele portar mas de 5 miligramos, lo que corresponde a 5 comprimidos y sería la cantidad compatible con una dosis personal en las conductas contravencionales que señala la Ley 745 de 2002. De ninguna manera se puede hacer analogía con los 2 gramos de las metacualonas que usó como referencia para las drogas de síntesis la Ley 30 de 1986.

El precio al detal en el comercio ilegal es entre 5.000 y 10.000 pesos por comprimido (de 2 a 5 dólares).

El rohypnol al igual que las otras benzodiazepinas es droga controlada en Colombia, por lo que su venta libre al público no está permitida; se requiere fórmula médica, pero en algunos países vecinos es de venta libre lo que ocasiona contrabando hacia Colombia y de Colombia hacia los Estados Unidos, país que nunca ha permitido la introducción de este producto en su territorio, por sus enormes riesgos de inducir fármacodependencia.

Finalmente en el siguiente cuadro se presentan las drogas mencionadas, teniendo en cuenta las diferentes definiciones que hizo la Ley 30 de 1986.

**CARACTERÍSTICAS DE LAS SUSTANCIAS QUE INDUCEN
DEPENDENCIA DE ACUERDO CON LA LEY DE 1986**

	Droga	Estupe- faciente	Medica- mento	Sicotró- pico	Abuso	Depend. sicológica	Droga- dicción	Toxico- manía	Dosis Terapéut.	Dosis Personal
Marihuana	Si	Si	No en Colombia	Si	Si	Si	No	Si	No 20 gr	
Hachís	Si	Si	No en Colombia	Si	Si	Si	No	Si	No	5 gr
Cocaína	Si	Si	No	Si	Si	Si	No ?	Si	No	1 gr.
Bazuco	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	No	1 gr.
Amapola	Si	Si	Puede ser	Si	Si	Si	Si	Si	Variable	Variable
Extasis	Si	No	No	Si	Si	Si	No	Si	No	2 gr.
Rohypnol	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	1 mg x noche	5 mg

BIBLIOGRAFIA

- BEHR HANS, GEORG. La Droga, potencia mundial. Planeta Primera edición , 1980.
- BARBA JACOB, PORFIRIO. Obras Completas. Editorial Be-dout 1970.
- República de Colombia. Ley 17 de 1973. Facultades extraordi-narias al Presidente de la República para legislar sobre drogas.
- GIRALDO, C.A. Metacualonas: Uso y abuso. Temas de Derecho Penal Colombiano No. 14 pag. 57 -60, 1981.
- GÓMEZ, V .G. Dosis personal en marihuana. Nuevo Foro Penal No. 7, pag. 130-139, 1980.
- GAVIRIA, D. C. Magistrado Ponente, Sentencia C 221 mayo de 1994.
- TORRES DE, G.Y.; MURELLE, L. Estudio Nacional sobre alcoholismo y consumo de sustancias que producen dependencia. Colombia, 1987, U. de A .Facultad de Salud Pública.
- TORRES, DE G. Y.; POSADA J.A. Estudio Nacional de Salud Mental y Consumo de Sustancias Psicoactivas. Colom-bia, 1993. Ministerio de Salud.
- TORRES DE, G. Y.; MONTTOYA, I. D. II. Estudio de Salud Men-tal y Consumo de Sustancias Psicoactivas. Colombia, 1997. Ministerio de Salud.
- TORRES DE, G. Y.; MAYA, J. M. Resultados Sistema de Vigi-lancia Epidemiológica sobre uso indebido de sustancias psicoactivas, 1997. Alcaldía de Medellín.
- TORRES DE, G.Y.; MAYA, J.M.Consumo de Sustancias Psicoactivas y otros factores asociados a Delincuencia Juvenil. Medellín, 2000, Instituto de Ciencias de la Salud CES.
- IVERSEN, L.L. Marihuana Conocimiento científico actual. 1ª ed. Ariel 2001. Barcelona.
- SIEGEL, R.K. New Patterns of Cocaine Use: Changing Doses and Routes. Monograph Series NIDA, Washington, 1985.
- GIRALDO, C.A. Farmacodependencia en Medicina Forense 10ª ed. Señal Editora, 2000.
- P.R. Vademécum. Colombia, 2002.
- CLARK, R F and WILLIAMS, S.R. Hallucinogens en Rosen-sis: Emergency Toxicology Fifth Edition. Vol. Tree. Mosby, 2000.
- CRANDALL, C.G.; Vongpotanasis, W. and Víctor, R. G. Me-chanisms of cocaine induced Hyperthermia in Humans. An. Intern. Med, 2002: 136: 785-791.
- MEJÍA, C.; BARRIOS E CARRIERO, J. Efectos de la fluoxetina y GBR 12.909 frente a la neurotoxicidad inducida por M DMA. Mapfre Medicina, vol. 14 No. 4, 2000.
- UNICAN, V.D.; SZABO SCHEFL, V.; DANNOLO, R.; RI-CAURTE, C. A. Positrón Emission Tomographic Eviden-ce of Toxic Effect of MDMA (Ecstasy) in Brain Serotonin Neurons Begins. Lancet, 1998: 352; 1433-1437.
- ROON, R and HOFFMAN, R S . Cocaine, Amphetamine and otherrs Sympaticomimetics, en Rosenis: Emergency To-xicology, fifth edition . Vol. three . Mosby, 2002-08-10.
- CASTRO, C.G. Colombia X . Editorial Planeta, 1999.
- MANRIQUE, R.D.; GÓMEZ, J.I.; CANO, L.C.; DIAS, M.; GÓMEZ, M.C.; MEDINA, M. y RODRÍGUEZ, G. Mortalidad Violenta y Consumo de drogas. Casos Fo-renses en Medicina Legal, No. 14, pag. 109-130, 2002.
- GALLO, L.A. Rohypnol y Estatuto de Estupefacientes. Casos Forenses en Medicina Legal 13 pag. 57-65, 2001.
- GIRALDO, C. A. Farmacodependencia y drogas de patente. Casos Forenses en Medicina Legal, pag. 65-71, 2001.
- Microgram. Roypnol. Vol. XXVIII No. 10, Oct. 1995.

Diagnóstico de la farmacodependencia parenteral

César Augusto Giraldo Giraldo

El diagnóstico de la farmacodependencia parenteral es importante en nuestro medio por varias razones: descubrir por examen físico las personas que realmente son farmacodependientes, para establecer la “dosis personal” de que habla nuestro Estatuto Colombiano de Estupefacientes; en estas mismas personas farmacodependientes, prestar la ayuda diagnóstica y preventiva en enfermedades infecciosas, y por otra parte, en caso de que fallezcan, señalar las lesiones diagnósticas desde el punto de vista anatomopatológico.

En el examen exterior de una persona con problemas de toxicomanía parenteral, bien sea por vía intravenosa o subcutánea, deben estudiarse cuidadosamente los pliegues de los codos, los antebrazos y dorso de manos, para descubrir huellas recientes o antiguas de punción venosa; esas lesiones en pliegues de codos son más frecuentes en el sexo masculino; algunas de las personas que utilizan elixir paregórico presentan huellas de estas lesiones en venas de cuello, porque esta sustancia esclerosa rápidamente las venas de las extremidades; cuando la persona afectada es del sexo femenino, en la cara anterior de los muslos, de predominio en el derecho si la persona es diestra, o en el izquierdo si es zurda, se ven lesiones que se caracterizan por la coexistencia de manchas hipocrómicas pequeñas, costras o pequeños puntos. En algunas oportunidades la punción repetida lleva a obstrucción linfática distal, presentándose en las manos y los antebrazos lesiones de linfaedema. El estudio de la piel afectada revela varias alteraciones; macroscópicamente, es frecuente el descubrimiento de pequeños abscesos y microscópicamente coinciden lesiones con infiltrado inflamatorio de tipo mononuclear y fibrosis, y otras con vasodilatación y polinucleares; es frecuente el hallazgo de reacción granulomatosa con presencia de cristales birrefringentes, visibles con luz

polarizada; esos cristales son atribuidos a impurezas en las mezclas. El estudio de estas zonas anatómicas es siempre obligado cuando se sospecha que la muerte pudo estar asociada a sobredosis de droga, además de un fragmento para estudio histológico debe tomarse otro para estudio toxicológico.

El estudio de las venas periféricas es también importante; la pared es gruesa. En el examen postmortem los órganos más importantes son pulmón, hígado y ganglios, pero en ocasiones existen otras lesiones como complicaciones del narcotismo.

En pulmones, el aspecto macroscópico es el de edema, congestión y hemorragias. Al microscopio existe un cuadro agudo y otro en los pacientes que ya llevan años en su adicción. En el cuadro agudo predomina el edema y la hemorragia con ocasionales polinucleares; en oportunidades en personas que mueren rápidamente, es este el cuadro, y aun se ha llegado a invocar como el resultado de estas rápidas muertes impurezas como la quinina; se ha sugerido que un cuadro de esta clase en una persona joven sin otros hallazgos, debe orientar hacia la investigación de narcotismo parenteral. En personas que han abusado por meses o años es frecuente la presencia de granulomas o de granulomas con cuerpos refringentes; estos granulomas pueden estar en vasos o intersticios. Algunos autores han descrito aspiración de leche, porque en muchos farmacodependientes existe la creencia de que la leche es un antídoto en la sobredosis.

En hígado está bien documentada la hepatitis tipo B y también la hepatitis de tipo no viral. El estudio microscópico muestra constantemente infiltrado de mononucleares en los espacios porta; ocasionalmente polinucleares y a veces histiocitos. Los cristales casi nunca se ven; cuando en el infiltrado son notorios los plasmocitos, debe pensarse en causa diferente al narcotismo.

Los ganglios linfáticos del hilio hepático y los subpilóricos característicamente están aumentados de tamaño. Al microscopio se nota hiperplasia linfocitaria y folicular, a veces con predominio de una de las dos o combinación de ambas. En los ganglios regionales axilares o linguales también se ve igual tipo de hiperplasia y son frecuentes los cristales refringentes.

En el sistema nervioso central los hallazgos no han sido constantes ni característicos.

Frecuentemente se han mencionado las complicaciones infecciosas en personas con farmacodependencia parenteral. Desde hace muchos años fue señalada la endocarditis de las válvulas derechas del corazón en adictos a la heroína; los informes de literatura son cada vez más frecuentes en esta complicación por diversos gérmenes, y en series mayores no es notorio el predominio por válvulas derechas o izquierdas; se ha llamado la atención hacia una tetrada que pueden presentar estas personas: alcoholismo, neumonía, meningitis y endocarditis.

El paludismo puede presentarse con frecuencia y su mecanismo de transmisión es igual al de las transfusiones.

El tétanos es otra infección a la cual están expuestas estas personas y debería el médico que tiene oportunidad de ver algún paciente con este problema, inmunizarlo activamente.

Finalmente es importante considerar la manera como mueren algunos de estos enfermos; unas veces es súbitamente y en relación con la sobredosis, o por choque anafiláctico; la quinina, que la mezclaron en algún tiempo para combatir el paludismo es utilizada como impureza por el expendedor, ya que las características físicas pueden hacerla semejante a la heroína, por ejemplo, se ha invocado como generadora de fibrilación ventricular; para otros el mecanismo puede ser anoxia por depresión respiratoria; en estos casos, como ya fue anotado, el edema pulmonar es constante; pero no existe una explicación completamente satisfactoria para ese edema. Es valedero anotar que hasta en un 67% de los casos, el resultado de toxicología suele ser negativo, pero el conjunto de hallazgos morfológicos permite sustentar el diagnóstico de la muerte por inyección de sustancias narcóticas, aun con informe toxicológico negativo.

BIBLIOGRAFÍA

- HIRCH, CH.S. Dermatopathology of Narcosis Addiction. Human Pathology, 3: (1) 37, 53, 1972.
- NEUASIER, R.J.; BUTTERFIEL, W.C. and WIECH, D.R. The Journal of Bone and Joint Surgery. 54 629-633, 1972.
- HELPERN, M. Fatalities from Narcotic Addiction in New York City. Human Pathology 3 (1) 13-21, 1972.
- SIEGEL, H.; HELPERN, M. and BLACKBOURNE, B.D. Narcotic Addiction in Dade County Florida. Archives of Pathology 93: 330-343, 1972.
- CHERUBIN, CH. Infectious Disease Problems of Narcotic Addicts. Arch. Intern. Med. 128: 309-313, 1971.
- ROSENBLATE, H.; EISENSTEIN, R.; BALDWIN, D. and HOMES, A. Non-viral Hepatitis in Drug Addicts. Arch. of Pathology 95: 18-21, 1973.
- EDDLAND, L. Liver disease in heroin addicts. Human Pathology 3: (1) 75-84, 1972.
- SIEGEL, H. Human pulmonary pathology associated with narcotic and other addictive drugs. Human Pathology 3 (1) 55-56, 1972.
- SOLITAIRE, G. Neuropathologic aspects of drug dependency. Human Pathology 3 (1) 85-89, 1972.
- WILKER, A., et al. Mycotic endocarditis. JAMA 119:333-338, 1942.
- DREYER, N.P. and FIELD, B.N. Heroin Associated infective endocarditis: Report of 28 cases. Ann. Intern. Med. 78: 699-702, 1973.
- ROBERTS, W.C. and BUCHBINDER, N.A. Right Sided valvular infective endocarditis: Clinicopathologic study of 12 autopsy cases. Am. J. Med. 53: 7-19, 1972.
- LOURIA, D.; HENSLE, B.S. and ROSSE, J. The major medical complications of heroin addiction. Ann. Intern. Med. 67: 1-22, 1967.
- LEVINSON, A.K.; MARSKL, R.L. and SHEIM, M.D. Tetanus in heroin addicts. JAMA 157:658-660, 1955.
- TARTAKO, I. Narcotic induced hepatitis. Am. J. Med. 50: 313-315, 1971.
- DUPONT, R.L. Profile on heroin-addiction epidemic. New Eng. J. Med. 285:320-324, 1971.
- SAPIRA, J.D. The narcotic addict as a medical patient. Am. J. Med. 45: 555-588, 1963.
- WERNER, A. Near Fatal hyperacute reaction to intravenously administered heroin. JAMA 207: 2277-2278, 1969.
- STEOMBERG, A.D. and KARLINER, J.S. The clinical spectrum of heroin pulmonary edema. Arch. Intern. Med. 122: 122-127, 1968.

Transporte de sustancias ilícitas intracorporales

Miriam Gutiérrez de S.

La frecuencia con la cual se utiliza el cuerpo humano o animal para transportar “bolsas” con sustancias llamadas ilícitas como son cocaína o heroína hace indispensable que el médico, especialmente quien trabaja en los servicios de urgencias, esté capacitado para afrontar este evento y dar el tratamiento adecuado en cada caso.

En el Servicio de Urgencias del Hospital San Juan de Dios de Bogotá dada la frecuencia con que recibimos los llamados pacientes “mulas” o sea aquellos de quienes se sospecha contienen bolsas de material elástico o látex dentro de su organismo con una sustancia para nosotros aún desconocida y que se presupone potencialmente tóxica, hemos adoptado un protocolo o esquema de manejo basado en la experiencia, que nos ha garantizado la supervivencia del 100% de los casos tratados con un mínimo de complicaciones.

Es importante establecer unas pautas de manejo conocidas por el personal del servicio de urgencias que se vea directa o indirectamente involucrado en la atención de estos casos, incluyendo al personal de vigilancia, aseo, enfermería, Rx, médico y administrativo ya que la permanencia del paciente puede llevar más de 24 horas en el servicio y requiere ser tratado por personal de varios turnos y de diferentes especialidades. La unificación de criterios evita descoordinación y errores que pudieran repercutir en el éxito del tratamiento o en las implicaciones medicolegales que estos casos conllevan.

INGRESO

Cada paciente debe llegar a la institución hospitalaria con una solicitud escrita, numerada, expedida por autoridad competente (Policía Aeroportuaria, Dijín, Sijín, etcétera) para la realización del examen y procedimientos médicos y/o quirúrgicos a que dé lugar. El paciente debe

llegar escoltado por personal autorizado debidamente identificado, éstos serán las únicas personas que deben permanecer junto a él, durante el tratamiento. El cambio de guardia del personal mencionado anteriormente debe ser comunicado al personal médico y paramédico tratante, para autorizar su ingreso al área donde permanecerá el paciente.

UBICACIÓN

El paciente o los pacientes, cuando son varios, se deben ubicar en un área adecuada que garantice seguridad y privacidad para su manejo. Dicha área debe ser, preferiblemente, un cuarto independiente, sin pacientes de otra patología y con un baño incluido en la misma área que evite el desplazamiento a sitios públicos cada vez que se requiera.

HISTORIA CLÍNICA

Se debe obtener del paciente la mayor información posible, teniendo en cuenta que la veracidad es relativa ya que no dará mayor información que la que él crea conveniente, hemos observado que en la mayoría de los casos mienten por el carácter delictivo que este hecho implica. Si es posible, determinar el número de bolsas ingeridas, el tiempo transcurrido entre la ingesta y la elaboración de esta historia clínica, el tipo de sustancia que contienen, si ingirió algún medicamento o alimento posterior a ello, si es el primer episodio o no, tratamientos previos similares, dónde y complicaciones de los mismos y según la edad del o la paciente indagar por antecedentes ginecoobstétricos, patológicos personales o familiares, quirúrgicos, traumáticos, tóxicos, etc., los cuales deben ser tenidos en cuenta dentro del tratamiento general.

El examen físico incluye signos vitales y examen de cada sistema, haciendo principal énfasis en los sistemas nervioso central y cardiovascular los cuales darán las primeras manifestaciones de intoxicación por cocaína o por heroína, si llega a presentarse la ruptura del látex de una o varias bolsas.

Si el número de bolsas es muy alto (80 o más), o el tiempo transcurrido desde la ingesta es mayor de 72 horas y aun peor, mayor de 96 horas, el riesgo de perforación se incrementará aun cuando el paciente sea joven. En un paciente mayor de 50 años se debe monitorizar el aparato cardiovascular con ECG incluido, pues el estado de estrés que causa la detención judicial y la ansiedad por el tratamiento pueden predisponer a isquemias y aun a infartos de miocardio o a crisis hipertensivas. Se debe manejar con cuidado el aporte de líquidos susceptibles de insuficiencia cardíaca congestiva o edema de pulmón.

Si se confirma la presencia de cuerpos extraños en la vía digestiva y el estado general del paciente está muy deteriorado se debe realizar reanimación y estabilización cardio-pulmonar y pasar inmediatamente a cirugía tipo laparotomía exploratoria y evacuadora de las bolsas, ya que la muerte es inminente si no se procede con prontitud a su extracción y al lavado intestinal exhaustivo para retirar todo tóxico absorbible. El postoperatorio probablemente requiera de una unidad de cuidado intensivo.

RADIOGRAFÍAS

Siempre se debe tomar radiografía de abdomen simple o del sitio donde se sospeche la presencia de las bolsas pues se han encontrado en vagina y un caso de presencia de bolsas en masas glúteas. La vía más común es la vía digestiva por la capacidad que proporciona esta vía y la facilidad de extracción (Foto 13).

Se traslada al paciente a la sala de Rx siempre acompañado por el representante de la autoridad judicial, el cual debe entrar con el paciente al cuarto de toma de las radiografías. No se le debe impedir el ingreso a los sitios que sea llevado el detenido.

Luego de la toma de Rx la placa debe ser reclamada únicamente por el personal médico tratante para evitar cualquier cambio. En ella generalmente se observa el sombreado de los cuerpos extraños a lo largo del trayecto intestinal, especialmente en el marco cólico, con lo cual se confirma la sospecha y se procede a la extracción correspondiente. Vale la pena advertir que últimamente están utilizando “un truco” para evitar la visualización de las bolsas por Rx y consiste en colocar papel carbón negro entre el material a transportar y la capa de látex de la bolsa, con lo cual desaparecen las líneas que nos indican la presencia de cuerpos extraños, dando imágenes difusas que pueden confundir y llevar a diagnóstico equivocado. Ante la duda siempre procedemos a dar tratamiento

inicial con laxante y esperar una evacuación normal libre de objetos extraños o la expulsión de éstos.

TRATAMIENTO

Ya hecho el diagnóstico procedemos a preparar al paciente para iniciar el tratamiento.

Se toman los signos vitales del paciente para llevar un control estricto periódicamente, los cuales se consignarán en la tabla de control, detallando fecha, hora de cada toma, tensión arterial, frecuencia cardíaca, tamaño de las pupilas, estado de conciencia en cada control, número de bolsas expulsadas y la última casilla para alguna otra observación que consideremos pertinente anotar.

Se suprime la vía oral y se colocan líquidos endovenosos. Esto por varios motivos, ya que necesitamos tener al paciente preparado para un eventual procedimiento quirúrgico, en caso de ruptura o perforación de alguna de las bolsas, y además al terminar el tratamiento tomaremos una placa de Rx de control que nos confirme la ausencia de cuerpos extraños en la vía digestiva para lo que se requiere la mayor limpieza posible de dicho tracto. La reposición de líquidos debe tener en cuenta las necesidades diarias, más las pérdidas por catarsis que vamos a producir durante el tratamiento. Se debe tener especial cuidado en pacientes mayores de 50 años por el riesgo de sobrecargarlo de líquidos y producirle falla cardíaca o edema pulmonar.

TABLA DE CONTROL

FECHA	HORA	T.A.	F.C.	PUPILAS	EST.CON	BOLSAS	OTROS

Iniciar catarsis con un elemento oleoso, preferiblemente aceite de ricino 30 ml cada 30 minutos, el cual tiene la ventaja que no representa riesgo para el látex de las bolsas y favorece, con la lubricación, el desplazamiento de éstas y su evacuación. Por el contrario, los laxantes salinos se contraindican ya que los sulfatos de sodio o magnesio, a la temperatura intracorporal podrían favorecer la degradación y perforación del látex con el grave riesgo de permitir escape de cocaína o heroína y la intoxicación severa del paciente y aun la muerte.

La evacuación de la materia fecal y de las bolsas por vía rectal debe realizarse en un recipiente o “pato” que proporcionamos al paciente para tal fin, quien con guantes desechables las lava y las deposita en una bolsa plástica

que debe permanecer bajo custodia del personal de guardia de turno y nunca bajo responsabilidad del personal de salud. Estos elementos se convierten en el cuerpo del delito y son de interés máximo para las autoridades competentes. Nosotros registramos en la tabla de control la hora y el número de bolsas de cada evacuación.

NOTA. Si terminamos el turno y el procedimiento no se ha concluido, se debe dejar constancia por escrito del número de bolsas evacuadas hasta dicha hora, contarlas ante testigos y hacer firmar en la historia con cédula de ciudadanía y grado o cargo a los representantes de la autoridad de dicho turno que queden responsables de las mismas. Todo esto con el fin de dejar por escrito el estado del tratamiento a nuestro retiro de servicio de urgencias y evitar responsabilidad ante el manejo indebido del paciente o la pérdida de alguna bolsa.

El uso de enemas evacuadores es muy útil, ya que acelera la salida de los cuerpos extraños, para lo cual usamos enema tipo travad, cada dos horas si es necesario reforzar el efecto del catártico oleoso. Hemos observado que pacientes con patología previa rectal, tipo proctitis

o hemorroides, reafirman esta sintomatología por el uso de catárticos y los enemas al acelerar la expulsión y hacer más corto el tiempo de tratamiento aminoran en parte dicha complicación.

Tratamiento sintomático si se presenta algún síntoma molesto para el paciente. Hemos observado epigastralgia en algunos casos o la proctitis mencionada. En general no hemos tenido complicaciones mayores si se tiene supremo cuidado en el tratamiento.

Al terminar la expulsión de todas las bolsas, se toma Rx de abdomen simple de control, el cual no debe dejar duda en el médico tratante, y se autoriza al paciente la vía oral, inicialmente líquida y si hay tolerancia se pasa a sólida. Si no hay complicación se dará de alta del hospital, dejando constancia escrita en la historia clínica del proceso e identificación plena del paciente (firma, documento de identidad y registro dactilar de dedos índices). El paciente sale con las autoridades competentes quienes llevan los Rx iniciales y finales, las bolsas debidamente contadas y el resumen de lo realizado para que sea valorado nuevamente por el personal médico de la institución a donde sea trasladado.

Marihuana

Rosaura Arredondo Almazo

INTRODUCCIÓN

La actual generación de padres, que vivió el apogeo del “movimiento hippy” durante las décadas del 60 y 70 aún recuerda, quizá con cierta nostalgia, aquella época en la cual la marihuana era considerada una exótica planta con un aura de poder mítico y misterioso peligro, que facilitaba la comunicación del hombre con la naturaleza y su retorno a ésta.

Cuando se comenzó a demandar la legalización de la marihuana en Colombia y algunos de los exponentes más representativos de esta generación experimentaban su consumo, en Colombia se cultivaba y expendía una variedad de la planta que contenía bajas concentraciones de tetrahidrocannabinol, por lo tanto no era evidente la asociación entre el consumo de esta sustancia y los diversos trastornos biopsicosociales que examinaremos en este capítulo.

La variedad actual de la planta consumida en Colombia es catorce veces más potente y en mayor proporción más psicodisléptica; sin embargo, a través de los distintos medios de comunicación es frecuente escuchar referencias vagas al peligro que entraña su consumo y aun abiertas apologías de esta droga haciendo referencias a sus propiedades medicinales.

Es por lo anterior que la sociedad y la actual generación de padres en su mayoría consideran a la marihuana una droga menor, cuya supuesta inocuidad ha sido demostrada de manera transgeneracional. Esta equívoca creencia, resultado de examinar un problema actual con la óptica del pasado, conduce a una actitud permisiva ante la marihuana y por lo tanto a un aumento del riesgo de su consumo por los adolescentes.

HISTORIA Y FUENTE

La historia de la marihuana se inicia en documentos que indican su uso desde hace 47 siglos, llegando a ser la droga conocida más antiguamente. El libro *Herval*, del

emperador Chein Hum, data de esta época y en el se informa la descripción de una planta que corresponde a la marihuana (Fotografía 14).

Durante el siglo XIX se inició su consumo en Europa, en donde un grupo de escritores conformó un club de “Consumidores de hachís”, importado de Arabia y que lo consumían en forma de dulces. Posteriormente pasó a América del Sur, América Central y más tarde a América del Norte. En 1839 la marihuana comenzó a ser utilizada con fines médicos, como analgésico y anticonvulsivante en Calcuta. Luego se usó como calmante para la tos, en el *delirium tremens*, y por su efecto anticolinérgico, como antiespasmódico en los cólicos; así formó parte del arsenal terapéutico hasta 1941, cuando se informó en los Estados Unidos que esta droga producía hábito y cierto tipo de reacciones entre los consumidores habituales.

En Colombia los datos son algo confusos; sin embargo, lo más aceptado es que entró por los puertos de la Costa Atlántica, especialmente por la ciudad de Barranquilla, alrededor de los años 20 y empezó a ser consumida por las clases marginadas, que según algunos cronistas las fumaban bajo los muelles. Como reacción a la propagación, en 1939 y 1946, se dictaron leyes prohibiendo el cultivo y uso de marihuana en el país.

La marihuana es una planta herbácea anual cuya única especie es la *Cannabis sativa* que presenta dos variedades: (*Cannabis sativa Indica* y *Cannabis sativa Americana*). Aunque todas las partes de ambas plantas, masculina y femenina, contienen sustancias psicoactivas cannabinoides sus mayores concentraciones se encuentran en los extremos florecidos. La planta de la familia cannabináceas, es originaria de Asia Central, cultivada en Extremo Oriente desde tiempos remotos. Se extendió su cultivo a todo Occidente probablemente debido a sus propiedades estupefacientes. En los Estados Unidos se utiliza el término de marihuana para referirse a cualquier parte de la planta o extracto de ella que induzca cambios somáticos y psíquicos en el hombre.

La preparación de la droga a partir de la planta, varía ampliamente en calidad y potencia. Dependiendo del tipo, clima, suelo, cultivo y método de preparación. Habitualmente la planta es cortada, secada, picada y utilizada para la formación de cigarrillos o incorporada a los que se exponen comúnmente. A veces esta droga se encuentra contaminada con herbicidas, con salmonella y aspergillus y aun, según la región que haya sido cultivada hasta con mercurio.

EPIDEMIOLOGÍA

La marihuana es la droga de abuso más utilizada después del alcohol, tabaco y cafeína. Según datos recientes de investigación en Estados Unidos 21% de los jóvenes entre los 12 y 17 años, 40% de los adultos jóvenes entre los 18 y 25 años y 11% de adultos mayores han experimentado con esta droga.

En Colombia el último estudio nacional sobre el consumo de sustancias psicoactivas (93) reveló un incremento en la prevalencia de consumo, comparado con el estudio del año 1987.

Las regiones Atlántica y Oriental presentan los valores más bajos de consumo, significativamente menores a los que se estiman en Antioquia y Bogotá. La región central muestra valores intermedios. El haber consumido marihuana al menos una vez en la vida llega a ser de un 5,3%, siendo de 10,4% entre los hombres (990.000 fue el total de hombres consumidores) y de 1,7% en las mujeres (se estima en 250.000 las consumidoras). El grupo de edad que va de los 12 a los 17 años muestra los valores más bajos mientras que el grupo de edad de 25 a 44 años presenta una estimación alta (738.000 consumidores).

Los años niveles de urbanización muestran los mayores porcentajes de consumo de marihuana, significativamente diferentes al resto de niveles. El grupo de nivel educacional que tuvo el más alto consumo fue el de secundaria (62%), seguido por el nivel de primaria (27,1%) y el de más bajo consumo fue el analfabeta (3,6%).

En el nivel ocupacional los de mayor consumo fueron las personas que estaban trabajando y los de menor consumo los que estaban buscando trabajo, sin olvidar que este último grupo presenta el mayor riesgo de convertirse en consumidores.

QUÍMICA

Los principales compuestos pertenecen a varios grupos. **Compuestos cannabinoides.** Constituyen una serie de sustancias de naturaleza fenólica, derivados del difenilo y del benzopirano. A este grupo pertenece una serie de isómeros del tetrahidrocannabinol, los denominados Delta 1 THC y Delta 6 THC; otros compuestos son el cannabinol, cannabidiol, cannabigenol y el Delta 2

THC. Otros compuestos presentes en la planta son los de naturaleza ácida, siendo los más importantes ácido A Delta 1 THC, ácido B Delta 1 THC, ácido cannabidiólico y ácido cannabinólico.

Alcaloides. Poseen alcaloides de naturaleza simple como la nicotina y la tetranocannabinina, alcaloide con propiedades similares a la estricnina.

Entre los alcaloides de naturaleza compleja encontrados en las hojas de la planta están las cannabininas, A, B, C y D.

Ceras. Compuestos de naturaleza parafínica. El más importante es el nonecosano.

Aceites esenciales. Los más importantes encontrados son: carofileno, B-humileno, limoneno, selineno.

La marihuana contiene 421 químicos, el principal cannabinoide es el Delta 9-tetrahidrocannabinol, que los científicos llaman el Delta 9 o simplemente THC, que posee un fuerte poder psicomimético. Contiene 50 tipos distintos de hidrocarburos cerosos que ayudan a crear el alquitrán al fumar la marihuana; 103 terpenos, la mayoría de los cuales irritan las membranas pulmonares; también contienen 12 ácidos grasos, 11 esteroides, 20 componentes nitrogenados, así como agentes tóxicos, incluyendo el monóxido de carbono, el amoníaco, la acetona y el benceno; además el benzatraceno y la benzopirina, que son inductores del cáncer y que están presentes en la marihuana en cantidades de 50 a 100% más altas que al fumar tabaco.

Propiedades físicas y químicas. Solubles en disolventes orgánicos, fundamentalmente éter de petróleo. Se altera por los ácidos y por el calor experimentando reacciones de volatilización, isomerización, descomposición y síntesis.

Usos. La variedad común se explota por sus fibras de uso textil y el aceite de cañamón para pinturas.

CINÉTICA

Absorción

La absorción es muy rápida por vía inhalatoria, por vía oral es más lenta e incompleta, debido a lo cual es 4 veces más activo inhalado que ingerido.

Los efectos farmacológicos se producen poco después de comenzar a fumar; se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 7 a 10 minutos; se obtienen efectos fisiológicos y subjetivos máximos en 20 a 30 minutos. Los efectos subjetivos de un cigarrillo rara vez duran más de 2 o 3 horas. El comienzo de las acciones suele producirse en alrededor de 30 a 60 minutos después de la administración oral; no hay efectos máximos hasta la segunda o tercera hora y se correlacionan bien con las concentraciones plasmáticas de la droga.

Metabolismo

El metabolismo hepático conduce en primer lugar a sus derivados hidroxilados en posición 7, que actualmente se consideran las sustancias más activas, con posteriores hidroxilaciones en otras posiciones.

Excreción

Comienza muy pronto y la mitad se elimina en 24 horas, por bilis, heces y orina; se continúa la excreción de metabolitos durante ocho días.

Acumulación

Los metabolitos del THC permanecen durante largo tiempo en el organismo debido a que se elimina por bilis y se reabsorben por el intestino (circulación enterohepática). Los cannabinoides no sólo son solubles en las grasas, son lipofílicos; al ser fumada la marihuana, los cannabinoides entran al flujo sanguíneo y se mezclan con las lipoproteínas llegando a las gónadas y al cerebro y permaneciendo por largo tiempo; detectándose retención de diferentes productos hasta 30 días después de la absorción.

TOXICODINAMIA

Este tóxico representa uno de los mejores ejemplos de fármaco de acción múltiple y compleja.

Mecanismo de acción. Los cannabinoides son productos liposolubles con especial tropismo hacia el sistema nervioso; el individuo que consume cannabis por primera vez suele experimentar muy pocos efectos, o ninguno, y en todo caso, son efectos depresores o sedantes, porque al parecer los productos presentes en la planta ejercen, fundamentalmente, esta acción. Cuando el organismo los recibe, aprende a metabolizarlos (con inducción enzimática) para obtener el 7-hidroxiderivado del CH, que se supone es el producto estimulante y euforizante; para acelerar este proceso algunos neófitos ingieren oralmente grandes dosis de preparados.

Los mecanismos propuestos incluyen interacciones con los lípidos en las membranas celulares para aumentar la fluidez; el Delta-9 THC y su 11-hidroximetabolito activo aumentan la fluidez de las membranas. También se ha sugerido la alteración en síntesis de prostaglandinas como el mecanismo subyacente de algunas acciones de los cannabinoides. Sin embargo, el aumento o la disminución de la síntesis parece depender del tejido estudiado y algunos metabolitos del Delta-9 THC presentan acciones opuestas a las del compuesto original.

Los cannabinoides inhiben la síntesis de ADN, ARN y proteínas y producen alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Esto explica los trastornos de consolidación de la memoria y, en parte, la relajación y la apatía.

TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

Los estudios en humanos indican que se desarrolla tolerancia a muchos cambios inducidos por la droga, tales como la taquicardia, las alteraciones perceptivas, la disminución de la temperatura cutánea, el aumento de la temperatura corporal, la disminución de la presión intraocular, los cambios en el EEG y el deterioro en la realización de las pruebas de rendimiento psicomotor.

Se ha observado cierto grado de tolerancia cruzada entre el alcohol o los opioides y el Delta-9 THC. No obstante, no existe tolerancia cruzada entre los cannabinoides y los psicodélicos (alucinógenos).

El síndrome de abstinencia aunque no se observa claramente en los consumidores ligeros, es evidente en los abusivos o que utilizan preparaciones fuertes. Los signos y síntomas incluyen irritabilidad, inquietud, ansiedad, anorexia, pérdida del peso e insomnio, temblores, escalofríos.

INTOXICACIÓN AGUDA

La marihuana ejerce sus efectos más importantes sobre el SNC y el aparato cardiovascular. La respuesta de la conducta varía en función de la dosis vía de administración, experiencia y vulnerabilidad individual a ciertos efectos psicóticos.

Una dosis oral de 20 mg de Delta-9 THC o el fumar un cigarrillo que contenga un 2% de Delta-9 THC produce efectos sobre el ánimo, la memoria, la coordinación motora, la capacidad cognoscitiva, el sensorio, el sentido del tiempo y la autopercepción. La memoria reciente está alterada y se deteriora la capacidad de realizar tareas que requieren pasos mentales múltiples.

Afecta el equilibrio y la estabilidad de la postura. Puede demostrarse disminución de la fuerza muscular y de la seguridad de las manos. Los procesos más complejos, incluyendo la percepción, la atención y el procesamiento de información requeridos para manejar o volar son deteriorados por dosis equivalentes a uno o dos cigarrillos, la alteración persiste durante 4 a 8 horas.

La respuesta aguda a nivel respiratorio es una broncodilatación significativa y relativamente duradera a la que se desarrolla poca tolerancia.

A menudo, los fumadores de marihuana manifiestan boca y garganta secas, imágenes visuales más vívidas y un sentido de la audición más agudo. La alteración de la percepción del tiempo es un efecto constante de los cannabinoides, el tiempo parece pasar con mayor lentitud.

Dosis elevadas del Delta-9 THC pueden inducir alucinaciones francas, ilusiones y sentimientos paranoides. El pensamiento se torna confuso y desorganizado; la despersonalización y la alteración del sentido del tiempo se acentúan. La euforia puede ser reemplazada por una ansiedad que alcanza proporciones de pánico.

Con dosis suficientemente elevadas el cuadro clínico es el de una psicosis tóxica, con alucinaciones, despersonalización y pérdida del juicio de realidad; esta reacción puede aparecer en forma aguda o sólo después de meses de uso.

La utilización de marihuana puede causar una exacerbación aguda de la sintomatología en los esquizofrénicos estabilizados.

Los efectos más constantes sobre el sistema cardiovascular son:

Aumento en la frecuencia cardíaca, aumento en la presión arterial sistólica en posición supina, disminución de la presión arterial en posición de pie y un enrojecimiento conjuntival pronunciado.

En fumadores jóvenes aparece una disminución de su capacidad vital, con síntomas claros de obstrucción de las vías respiratorias superiores, junto con conjuntivitis y congestión ocular.

TOXICIDAD CRÓNICA

Persiste el concepto de que el abuso crónico de marihuana produce diversos tipos de deterioro biopsicosocial.

El tracto respiratorio se afecta en toda su extensión, con aparición de uvulitis, laringotraqueítis, bronquitis crónicas, enfisema y cáncer de pulmón. Con respecto al cáncer, teóricamente la marihuana tiene mayor posibilidad de desencadenarlo por su contenido de sustancias cancerígenas y por el tiempo prolongado que retienen el humo los consumidores. En ocasiones la retención del humo es tan prolongada que se han presentado casos de neumotórax. Además no son raras las infecciones pulmonares por hongos de tipo *aspergillus*, ya que éstos crecen en la marihuana que se almacena en sitios húmedos.

A nivel endocrino, la marihuana disminuye en las mujeres los niveles de LDH y FSH, así como también la prolactina y la progesterona. En los hombres disminuye la producción de testosterona y se han encontrado alteraciones cromosómicas en los espermatozoides. El recién nacido tiende a presentar un menor peso de nacimiento, períodos de gestación más cortos y mayor frecuencia de malformaciones cuando la madre se expone a la marihuana durante el embarazo. También es más frecuente la presencia de meconio y los trabajos de parto más prolongados.

Aunque no se producen cambios constantes en la frecuencia respiratoria, durante mucho tiempo se ha asociado el uso prolongado de marihuana con bronquitis y asma; este hábito afecta en forma adversa la función pulmonar y el epitelio bronquial aun en personas jóvenes.

Los cannabinoides suprimen las respuestas inmuno-celulares y humorales en los animales e in vitro. Los ratones tratados con Delta-9 THC muestran un aumento de la susceptibilidad a las bacterias gram negativas.

Los consumidores crónicos de marihuana pueden exhibir apatía, torpeza, deterioro del juicio, la concentración y la memoria, pérdida del interés en el aspecto personal y en la persecución de objetivos convencionales. Esto se denomina síndrome amotivacional.

El uso intenso de marihuana en la adolescencia es un predictor firme de la continuación del uso en el adulto joven. También predice aumento de la delincuencia, desempleo, divorcio, abortos y problemas de salud.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la intoxicación aguda por cannabis requiere determinar previamente si el paciente ha abusado concomitantemente de otras drogas como los alucinógenos o la cocaína. Cuando las manifestaciones psíquicas, tales como los ataques de pánico, despersonalización, desrealización o la psicosis paranoide aguda dominan el cuadro clínico es conveniente establecer una comunicación empática con el paciente y reasegurarse que estas experiencias disruptivas desaparecerán con la eliminación del tóxico.

Está indicado hacer un *screening* o estudio urinario para determinar la posible presencia de otras drogas de abuso y una evaluación médica cuidadosa que incluya el examen del estado mental para descartar la presencia de diversas enfermedades orgánicas y trastornos psicopatológicos asociados al uso crónico de THC.

Cuando la agitación sea severa y resulte imposible tranquilizar al paciente a través de la comunicación o de los cambios en el ambiente, se recomienda seguir los siguientes pasos:

Eliminación de los estímulos ambientales perturbadores: ruido, quejidos y la estimulación luminosa. Esta medida puede resultar útil para disminuir la agitación psicomotora de muchos pacientes mientras se completa la evaluación.

Tamizaje para drogas de abuso en orina y una evaluación médica cuidadosa para determinar la presencia de trastornos físicos o enfermedades asociadas al abuso de sustancias.

Evaluación paraclínica de rutina que incluya RX de tórax, CDRL e HIV 3.

Si persiste la agitación y está indicada la sedación, existen las siguientes posibilidades:

Diazepam 10 mg vía oral o IV disuelto en AD, dosis que puede repetirse cada cuatro horas hasta un máximo de 1 mg/kg día. Este medicamento no debe administrarse IM por su absorción errática a través de esta vía.

Si persisten las manifestaciones psicóticas y está indicado un tranquilizante mayor:

a. Haloperidol (haldol, halopidol) 5 a 10 mg IM. o IV. Esta dosis puede repetirse cada cuatro horas hasta un máximo de 1 mg/kg día.

En lo posible, evitar la utilización de las fenotiazinas, ya que sus efectos anticolinérgicos centrales pueden sumarse a los de la mayoría de las drogas de abuso e incrementar los signos y síntomas psicóticos.

b. Vigilar los signos vitales, especialmente antes de la administración de cada dosis de los medicamentos anteriores y mantener el equilibrio hidroelectrolítico.

Antes de descargar al paciente de la sala de urgencias, hacer psicoeducación a éste y a su familia sobre el riesgo que entraña el abuso de droga y recomendar la participación de todos en el programa de tratamiento de las adicciones más próximo a su domicilio.

La experiencia nos ha demostrado que el tratamiento del abuso de THC usualmente resulta exitoso en sus primeras etapas, cuando el paciente no ha sufrido deterioro de su personalidad, la familia y otras instancias sociales apoyan y participan en su recuperación.

En los abusadores crónicos que ya presentan trastorno de la personalidad, degeneración psicopática de ésta, síndrome amotivacional o trastornos paranoides es usual

que no exista conciencia de su deterioro y que exalten los supuestos efectos positivos de la marihuana sobre el psiquismo. En estas condiciones, las coordenadas vitales del paciente giran en torno a la droga y consume ésta en presencia de la familia o en sitios públicos.

En la anterior etapa de abuso crónico de cannabis el tratamiento resulta extremadamente difícil y es frustrante intentarlo individualmente. Estos pacientes con doble diagnóstico pueden beneficiarse de un programa que contenga los recursos actuales disponibles para el tratamiento de los trastornos por abuso de sustancias: destoxificación, manejo de los trastornos psiquiátricos coexistentes, psicoeducación, terapia de familia y residencia en una comunidad terapéutica.

Por crónico que sea el trastorno o por severo que sea el compromiso de la personalidad, los profesionales de la salud están siempre obligados a desarrollar sus acciones terapéuticas con la profunda convicción de que el único camino para recuperar la dignidad del paciente es su rehabilitación.

BIBLIOGRAFÍA

CZAJKA PETER, A.; DUFFY, JAMES P. Urgencias por intoxicación. Versión Española, 1983. Salvat Editores S.A. 53 al 55.

GOODMAN GILMAN, ALFRED; NIES, ALANS; RALL, THEODORE E.; TAYLOR, PALMER. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial Panamericano. Octava Edición segunda reimpresión, 1993. Capítulo 22, 538 al 542.

HYMAN, S.; TEVEN, E. Manual de Urgencias Psiquiátricas. Salvat Editores. Capítulo 5, 247 al 249.

KAPLAN, HAROLD I.; SADOCK, BENJAMIN, J. POCKET. Hadbook of Clinical Psichiatri. EE.UU. 1990. Capítulo 4, 44.

MIRIN STEVEN, M. The Psychiatric Clinics of North America Guest Editor. 9 (3). Sept. 1993. 533 al 545.

REPPETO, MANUEL, et al. Toxicología de la Drogadicción. Primera edición, 1985. Capítulo 2, 48 al 52.

TORRES GALVIS, YOLANDA. Sistema de vigilancia epidemiológica sobre el abuso indebido de sustancias psicoactivas (Vespa). Medellín, enero 1993. 105 al 110.

El adolescente y la drogadicción

Ramón Córdoba Palacio

Pedro Luis Sánchez Gaviria

“La toxicomanía viene en la gente, no en frascos”.

CLINEBELL.

Sin desconocer el hecho cierto y demostrado en forma objetiva e incontrovertible de la existencia de sustancias que inducen a la adicción, constituyéndose en elementos indispensables (aunque morales) para el funcionamiento del organismo, haremos especial hincapié en los factores que contribuyen a que los adolescentes echen mano de las drogas como apoyo en su crisis existencial o como alivio a las presiones agregadas durante ésta. Anotaremos, también, algunos aspectos en relación con la terapéutica y, especialmente, con la prevención.

PRECISIÓN DE TÉRMINOS

Consideramos útil precisar el sentido de los vocablos que emplearemos en este capítulo y que, además, aparecen generalmente en escritos sobre el tema. Entendemos por:

Fármaco. Toda sustancia que introducida en un organismo vivo modifique cualquiera de sus funciones.

Medicamento o remedio. Cualquier fármaco o droga que teniendo utilidad clínica se use para fines terapéuticos.

Fármaco psicoactivo. Cualquier fármaco que actúa a nivel del sistema nervioso central, modificando el psiquismo o el comportamiento.

Medicamento psicoactivo. Cualquier fármaco psicoactivo que tenga uso o acción medicamentosa.

Droga. Todo fármaco o medicamento psicoactivo que introducido al organismo vivo tenga alta toxicidad y produzca o genere dependencia o tolerancia, o ambos fenómenos, a la sustancia administrada.

Toxicidad. Es la capacidad de un fármaco o medicamento de producir daño físico en la medida de dicha capacidad.

Drogadicción. Es el estado de intoxicación crónica o periódica debido al consumo repetido de cualquier droga, bien sea natural o sintética; estado que, además, se caracteriza por una necesidad o imperioso deseo de consumir la droga a pesar de sus consecuencias nocivas y, por tanto, de obtenerla por cualquier medio, a cualquier precio. También, porque para alcanzar los efectos buscados debe acrecentarse la dosis consumida y por los resultados deletéreos para la persona y la comunidad.

De acuerdo con las últimas reglamentaciones vigentes en Colombia, los vocablos drogadicción y farmacodependencia tienen significado similar ante la ley, y la condición a que se refieren se engloba en el término “drogadicción”.

Emplearemos, pues, ambas palabras con el sentido expuesto antes para éstas.

Reconocemos y no restamos importancia a las motivaciones de diversa índole que hacen que el ser humano use drogas como escape neurótico a presiones existenciales, especialmente durante la etapa de la adolescencia.

TRASFONDO HISTÓRICO

Ni la farmacodependencia ni el reto que los adolescentes proponen a la generación adulta son situaciones de reciente aparición. Prácticamente en todas las culturas conocidas hasta ahora se encuentra el uso y también el abuso de algunas sustancias que crean dependencia fisiológica y de otras que sólo afectan el comportamiento psíquico. Pero es cierto que como común denominador, con contadas excepciones, aparece su empleo, ritual o social, en los iniciados, en los adultos y, en muchos casos, circunscrita a los varones.

Hoy en día, y quizás esto distinga nuestra época, son los adolescentes de ambos sexos, y también los niños, los afectados por el consumo de las drogas que llenan, como en tiempos anteriores, exigencias ceremoniales de

grupos, costumbres sociales o medios de evasión, de alivio, a presiones internas o externas.

Es importante destacar que no es garantía de inocuidad el hecho de que el consumo de dichas sustancias reciba la aprobación y aun la promoción de la sociedad. Basten como ejemplo el alcohol y el tabaco con los altos índices de morbilidad y mortalidad de los cuales son responsables directa o indirectamente.

En cuanto a los adolescentes y a sus actuaciones desafiantes frente a los criterios de las generaciones consideradas adultas, se encuentran expresivos testimonios en las tablillas de la biblioteca de Nabucodonosor en Babilonia y en las enseñanzas de Hesíodo, de Sócrates, de Platón y de Aristóteles, que coinciden en señalarlos como revoltosos y turbulentos. Sin embargo, en los pueblos llamados primitivos, la “crisis de la adolescencia” no tiene, al menos reconocidas, las características observadas en los denominados cultos o desarrollados. Los delineamientos sociales evidentes entre la niñez y la edad adulta disminuyen la angustia del paso de una a otra, en aquellas; en las últimas, al contrario, la imprecisión de dichos delineamientos, además de otros factores que crean o aumentan situaciones de ansiedad, agravan, sin duda, las manifestaciones de inadaptación en las personas más lábiles.

SIGNIFICADO DE LA DEPENDENCIA A DROGAS

La drogadicción como tal comprende, en realidad, un conjunto heterogéneo de condiciones y, en consecuencia su etiología es compleja y no es posible dar una explicación simple que englobe todas las facetas del problema. Entre los factores que deben tomarse en cuenta encontramos: genéticos, educativos, ambientales, farmacológicos y los característicos de cada edad como constitutivos en las llamadas “crisis” de crecimiento o de maduración.

El análisis de los aspectos psicodinámicos nos permite entender el papel que desempeña la vulnerabilidad del individuo para que, bajo ciertas circunstancias, el uso de drogas se haga compulsivo. Son especialmente importantes los que hacen relación al desarrollo y a la adaptación que alteran la experiencia y la regulación de los afectos, la autoestima, las relaciones, el juicio y la expresión de la conducta. Los pacientes drogadictos varían ampliamente en los elementos descriptivos del diagnóstico, en su personalidad, en el nivel de funcionamiento de ésta y en la forma individual de usar las drogas. Muchos la emplean como automedicación para “mejorar” síntomas o condiciones psicopatológicas. Obviamente, cuanto más largo y persistente sea este “uso” o consumo de drogas más profundo y severo será el trastorno psicopatológico subyacente al síntoma. Sin embargo, debemos hacer énfasis en que la acción farmacológica de la droga sobre el usuario y el grado de madurez psicosocial de éste, interactuando

entre sí, determinan el resultado final de la drogadicción sobre el paciente.

REGULACIÓN DEL AFECTO

En cuanto a la regulación del afecto lo más frecuentemente observado es la dificultad en el manejo de éste. Wurmser dice que estos pacientes están “inundados y confundidos por una serie de afectos inmanejables para ellos”, estado en el cual la escisión los lleva a situaciones de regresión en los cuales dichos afectos no pueden ser percibidos ni experimentados o expresados en forma adecuada. A menudo, entre los adictos a varias drogas o “poliadictos” se encuentra una significativa tendencia a la depresión. Así pues, la hipótesis etiológica psicodinámica central de que las drogas son empleadas por los drogadictos para manejar por sí mismos problemas en el área afectiva tiene un firme y amplio fundamento en clínica y en investigación.

RELACIONES CON LOS OBJETOS

Entre los elementos de la vulnerabilidad de la personalidad y que predisponen a la drogadicción encontramos la dificultad para lograr la aproximación a otros seres humanos y el mantenimiento de la autoestima. Durante la etapa de crecimiento y desarrollo conocida como “crisis de la adolescencia”, estos elementos adquieren gran importancia porque unidos e interactuando con los rápidos cambios somatofisiológicos (pérdida de la imagen infantil) y los naturales tropiezos para adaptarse a ellos, con la necesidad de alcanzar un sitio en la comunidad y la de asumir el papel sexual tipo adulto en ella, con la competencia que esto implica establecer y el normal temor a afrontar la indispensable autonomía que le permita ser él mismo o ella misma como persona (manejo adecuado de la agresividad), con las frustraciones y desengaños que se acumulan por los fracasos en las “uniones irreales con personas –héroes idealizados–” o con objetos y, además, con los malos resultados de otras actividades de tipo fantasioso, son fuente de inseguridad, de inestabilidad, de ansiedad y de depresión y, por lo tanto, aumentan el riesgo de buscar en las drogas un alivio, una válvula de escape, no “como un sustituto a la pérdida del objeto amado, o de las relaciones con él, sino como un reemplazo a los defectos de la personalidad y a la estructura fantasiosa de tipo psicológico que las engendraron”.

No son éstos los únicos aspectos que podrían considerarse, pero en nuestra opinión son los más relevantes. Sin embargo, vale la pena detenernos en otros factores. Se difunden por diferentes medios conceptos que tratan de restarle importancia al creciente consumo de drogas y que, inclusive, exaltan supuestos beneficios al liberar de angustia a los adictos y de permitirles, a algunos,

actividades creativas. Como ejemplos de éstas citan los nombres de geniales artistas cuyas obras perduran como modelos perfectos en su campo, pero callan que no es condición indispensable para lograr dichas alturas y que son siempre minoría en quienes es la genialidad y no la acción de la droga la responsable de los brillantes resultados. Se califica entonces de moda el abuso de drogas. Y lo es si se refieren a que sea una sustancia u otra la que ocupe la casilla de mayor popularidad.

Tampoco es correcto enfocar la farmacodependencia como una simple contravención o un delito y darle sólo soluciones penales. El adicto a las drogas puede ser o no un delincuente si quebranta códigos o disposiciones al respecto.

El rasgo calificado como dependencia implica algo más que el ser adicto a una sustancia. Es la manifestación de una inmadurez psicosocial, quizá la más notoria pero no la única, con el agravante de que el YO del paciente es transferido a la droga, sin que en este sentido importe el elemento químico en sí mismo.

La intensidad y la modalidad del consumo ha sido motivo de diferentes clasificaciones según el criterio del investigador. En términos generales se considera desde el designado como “experimentador” hasta el consumidor social, que abarca una amplia gama. No toda persona que por una u otra razón emplee alguna droga es, por ese mismo hecho, un farmacodependiente. Este concepto es de mucha importancia en el manejo del adolescente, ya que rotularlos como tales puede tener graves repercusiones psicológicas y sociales.

Es también obvio que la mayoría de los drogadictos se inician como “experimentadores” y alcanzan los más altos niveles de dependencia paulatina o rápidamente. En menor proporción están los que desde el comienzo lo hacen en forma aguda, compulsiva, brusca; son enfermos con graves trastornos emocionales.

En la evaluación de cada paciente es preciso tener en cuenta las dos variedades de la dependencia: la física o fisiológica y la psíquica. En la dependencia física o fisiológica, la droga o las drogas implicadas se constituyen en elementos anormales pero indispensables para el funcionamiento del organismo y presentan el fenómeno de tolerancia y el síndrome de abstinencia o de privación como hechos característicos. Ignorar esto puede causarle al enfermo graves perturbaciones de su salud o la muerte si se suprime bruscamente el fármaco, necesario en ese momento para el metabolismo. Al contrario, la dependencia psíquica no presenta ni tolerancia ni síndrome orgánico de abstinencia, aunque puede haber inquietud, ansiedad, desesperación, como síntomas o signos psicológicos. La dependencia física presupone la existencia de la psíquica, pero lo inverso no es verdad.

Sin embargo, es importante insistir en que no todas las manifestaciones de intoxicación por este tipo de fármacos se relacionan únicamente con la sustancia y la pureza o

calidad de la misma. Las características personales del consumidor, sus expectativas frente a la droga y aun el ambiente en que la consume, desempeñan un gran papel en las variaciones de aquéllas.

ALGUNOS FACTORES

La farmacodependencia tiene múltiples causas individuales, sociales, culturales y es posible que al profundizar en el estudio de determinado problema se encuentren facetas hasta ese momento desconocidas. Enfocar su análisis y proponer soluciones teniendo en cuenta sólo uno de los elementos puede ser contraproducente. Por este motivo, sin pretender agotar el tema, nos limitaremos a señalar algunos factores que contribuyen en mayor o menor proporción, según el paciente, a que entre los adolescentes aumente fácilmente el número de dependientes de las drogas.

La crisis de la adolescencia. La palabra crisis en este contexto significa solamente cambios y sus consecuencias, pero no siempre patológicos y, por el contrario, pueden ser normales dentro del crecimiento y desarrollo del ser humano. Sin embargo, para algunos autores la crisis de la adolescencia es una causa específica y precipitante de la drogadicción en esta etapa. La rapidez y trascendencia de los cambios somáticos, fisiológicos (la pubertad propiamente dicha), psíquicos y sociales que experimenta la persona en este lapso de su desarrollo hacen del adolescente un ser más vulnerable por cualquier trastorno en alguno de estos campos. Además, la interacción de cualquiera de estas áreas sobre las otras es, en este periodo, exquisitamente sensible y lo que aparentemente son pequeñas alteraciones tiene a veces profundas repercusiones.

Los cambios antes mencionados se efectúan, especialmente, en la relación con la propia identidad y conservación –búsqueda del propio yo, de la propia imagen–, con el comportamiento sexual, con la ubicación en el conglomerado social, o sea, en parte, con el manejo de la agresividad.

Como elementos peculiares de la “crisis de la adolescencia” se encuentran: inestabilidad, simultaneidad de tendencias aparentemente contradictorias tales como la íntima necesidad de libertad y de apoyo o guía, rebeldía y confrontación de los valores culturales. Dichos elementos generan inseguridad, confusión, ansiedad, angustia y elevan la tensión del paciente a niveles arrolladores que lo llevan a buscar medios ficticios de evasión o de alivio en la glotonería o en la anorexia, en la dedicación compulsiva al deporte o en la inactividad, en el estudio obsesivo o en la vagancia, en la farmacodependencia o en la mística neurótica, etc.

Esta crisis, que para muchos autores es indispensable y que califican su ausencia de anormal, se diferencia de las anteriores presentadas durante el proceso de desarrollo en que de ella debe surgir un adulto, un ser maduro, no un

niño con nuevas adquisiciones pero aun inmaduro. Como fenómeno de maduración es natural, saludable, y en buen número de personas pasa con pocas molestias y prácticamente inadvertida; en otras la expresión de desajuste es más ruidosa. Los síntomas dependen en gran parte de las vivencias y de las circunstancias del momento. En ambos grupos puede ser tergiversada y exagerada por factores artificiales como la explotación comercial o política que se hace en los adolescentes.

Al calificar de natural y saludable la “crisis de la adolescencia” no se están justificando las manifestaciones delictivas que exhiben algunos adolescentes. La rebeldía, por ejemplo, es un paso benéfico cuando conduce a la independencia psicológica y social del ser humano, pero no implica necesariamente actos de vandalismo, ni siquiera conductas asociales. Significa, simplemente, mirar con sentido crítico las enseñanzas y los valores de los mayores y aceptarlos, rechazarlos o reevaluarlos con responsabilidad creciente. El progreso cultural requiere del mutuo intercambio entre lo tradicional y la renovación creada por la rebeldía juvenil o adolescente. Ya mencionamos lo que ocurre en los llamados pueblos primitivos y una posible explicación al respecto.

Causas concurrentes o factores socioculturales. La “crisis de la adolescencia” es la causa intrínseca, específica de la labilidad a la farmacodependencia en esta etapa de la vida. Se encuentran otras denominadas concurrentes, cuya importancia es indiscutible pero difícil de delimitar en el caso particular, ya que su influencia formativa es recíproca y, a veces, intrincada, compleja. Mencionaremos algunas.

La familia. La familia constituye el ambiente básico que nos acompaña durante toda la existencia y, si se nos permite, aun después, en el juicio que sobre nuestras acciones y actitudes pueda hacerse: “Si era el hijo de fulano o de fulana”, se dirá para justificar, alabar o vituperar. Y es explicable, pues en el ámbito de la familia forma el niño el núcleo definitivo de su personalidad. Encuentra las primeras figuras de identificación sexual y social, aprende los comportamientos iniciales, recibe la ilustración primaria y la disciplina básica para vivir en comunidad, allí principia el indispensable proceso de socialización, de “hominización” o de “humanización”.

Quizás nunca antes la ilustración familiar ha estado amenazada por tantos elementos internos y externos que ponen en peligro su estabilidad y dificultan su misión formativa. El paso de la familia “tradicional” en la cual muchos conflictos eran absorbidos por el grupo y resueltos por la autoridad parental, a la “nuclear”, con una mayor exigencia de la responsabilidad, de la autonomía y de la autenticidad de cada miembro, concentra los problemas y dificulta a veces las soluciones, sin que esto signifique un juicio negativo a sus grandes ventajas y a sus valores positivos.

Los cambios culturales y las demandas económicas han obligado a la mujer a trabajar fuera del hogar, compartiendo los deberes maternos con otros, en ciertos casos,

más absorbentes y exclusivistas. Esto, cualquiera sea la causa: respuesta a una necesidad, gratificación a su propia imagen o búsqueda de la meta que se fijó como miembro activo de la comunidad, puede reforzar la personalidad de la madre y en este sentido tendría consecuencias benéficas, pero, en realidad, priva al hijo de su contacto, de su inmediata protección y afecto, y aparta de él la otra figura clave de identidad, pues el padre ya estaba bastante alejado. En una sociedad y en una época en la que prevalece el afán de tener más, de producir y de consumir más, ambos padres se sienten absurdamente forzados y alentados a relegar su misión de tales por la de gerentes, empleados, técnicos y profesionales, pasando el hijo a ser un subproducto, no pocas veces estorbo, de su unión. Este sentimiento de inadecuación los lleva a la sobreprotección que disfraza el rechazo, pero que es vía expedita para que el adolescente busque paraísos y compensaciones en las drogas.

La farmacodependencia en los padres –alcohol, tabaco, tranquilizantes, hipnóticos, etcétera– tiene gran influencia en la actitud de sus descendientes frente al problema, casi siempre imitando la de sus progenitores, aunque sea otra la sustancia usada. Así, en diferentes estudios se comprobó que el 40 a 82% de los adolescentes adictos a drogas provenían de hogares en donde al menos uno de los padres era alcohólico.

Es ya común referirse a la falta de diálogo, pero, sigue constituyendo una realidad que perturba el armónico entendimiento entre padres e hijos. Tanto aquéllos como éstos conversan de tanto en tanto, pero pocas veces tienen sincera intención de aceptar los valores en el interlocutor y recogerlos. Generalmente se pretende imponer una opinión, sacar victorioso un concepto, mantener valores caducados o introducir otros que en realidad no lo son. La tendencia a presentar a los adolescentes como irreconciliables enemigos de los padres y a éstos como opositores a ultranza de aquéllos, mantiene y agrava el perjudicial conflicto.

A título informativo transcribimos algunos hallazgos de Clarac y Rosales de Parra en un grupo de adolescentes mexicanos farmacodependientes: desunión familiar 46%, situación económica difícil 47%, relaciones interpersonales deficientes –un buen número de familias por culpa de los padres– 77%, alcoholismo al menos en uno de los progenitores 40%.

De los pacientes drogadictos atendidos en el Hospital Mental de Antioquia en 1985, obtuvimos los siguientes datos: hombres, 89,58%; solteros, 71,8%; con edad entre 21 y 25 años, 38,54%; terminaron el ciclo educativo de primaria, 83,33%; habitan en la comuna oriental 31% y en el barrio La América 21%, ambas zonas del municipio de Medellín; 76% viven con su familia de origen; han tenido problemas legales previos 60%, por porte de droga 37,50%, por lesiones personales 12,50% y por robo 12,50%.

El sistema educativo. La escuela, y como tal entendemos desde la situada en la más apartada y pobre región rural de país, hasta el más famoso colegio o la más famosa universidad, debe completar, ampliar y perfeccionar, especialmente en los primeros años, la labor de humanización o de socialización que se inició en el hogar y que se continúa a través de la existencia. Entendida así su misión, el sistema educativo no puede convertirse en una simple fábrica de excelentes o mediocres profesionales o técnicos, sino que debe preparar a sus alumnos para realizarse cabalmente como seres humanos, cada uno en su campo, contribuyendo al progreso de la comunidad con dignidad y entereza.

Mas qué lejos está el sistema educativo actualmente en vigencia entre nosotros, de estas metas, pese al esfuerzo de algunos abnegados maestros. Entre otras cosas porque en los programas, desde los primeros cursos, predomina el interés de instruir sobre el de formar; porque se hace más énfasis en producir profesionales o técnicos en serie que personas preparadas para vivir un oficio o profesión; porque no pocas veces los niveles de conocimiento carecen de ordenamiento e interrelación y se convierten entonces en inútiles adornos; porque se impregnó de la idea de que vale más tener, así sea conocimientos, que ser.

Como si fuera poco, a lo anterior se suman la insuficiencia de cupos desde la primaria hasta la universidad, los factores sociales y económicos que acrecientan la deserción estudiantil –cerca del 11% de quienes inician estudios terminan el bachillerato y cerca del 2% de éstos culminan la etapa universitaria–, los costos de la educación privada y aun de la oficial si se tiene en cuenta el precio de los libros, el transporte etc., la competencia inmisericorde, verdadera guerra a muerte que se ha establecido por exceso de solicitudes en determinadas áreas de la educación superior. Esto es fuente de frustración, de incertidumbre y de angustia para el adolescente que se encuentra sin horizontes en el momento de decidir su futuro.

Un hecho significativo al analizar el sistema educativo es el vía crucis que sufren en nuestro medio las personas que se dedican al magisterio: el ejercicio de su cargo se mira con desprecio y es en general mal remunerado y, con frecuencia, tardíamente pagado.

Es especialmente nocivo para el educando la pugna que se establece entre el hogar y la escuela, destruyendo mutuamente lo que pretende hacerse en una u otra institución. De momento el estudiante obtiene falsos beneficios de tales contradicciones y contrariedades ocultando en ellas mucho de su inadecuado esfuerzo, pero más adelante es la víctima de este desacertado comportamiento de quienes debieron orientarlo e instruirlo.

El grupo de compañeros. Tal como afirmamos en relación con la rebeldía, la agrupación del adolescente con personas coetáneas es un paso necesario, indicativo de normalidad, explicable por razones psicológicas y

sociológicas, así los padres, los maestros y otros adultos las condenen y las rechacen. En esos grupos, llámense pandillas, bandas, patotas, etc., encuentra el adolescente similitud de problemas, apoyo, ambiente propicio a la expansión de sus sentimientos e inquietudes, comprensión y lealtad. Es obvio que a veces se desvían y se convierten en verdaderamente delictivos, pero esta posibilidad no le resta importancia al fenómeno en sí ni a su significado en el desarrollo del ser humano; al contrario, la acrecienta. Con el progreso de los medios de comunicación de masas, sus actitudes y actuaciones, conocidas como cultura o subcultura adolescente o de los adolescentes, se ha hecho “transnacional”, ha sobrepasado los términos de las naciones con consecuencias de vastas proporciones.

Es posible que en los grupos de adolescentes se consuman drogas en calidad de simples experimentadores, como rito de iniciación, como medio de evasión a presiones insoportables o como único quehacer en largos e inútiles periodos de desocupación. De todas maneras pueden ser el origen de una tiránica dependencia. Naturalmente no es luchando contra los grupos o pandillas en sí como esto se evita sino dándoles facilidades para que realicen actividades que propicien la madurez de sus miembros, incluyendo las exclusivamente recreativas, tan valiosas como otras.

Otros factores. Al lado de los anteriores pueden señalarse otros factores cuya influencia es innegable, pero cuya trascendencia está menos estudiada. Pasaremos revista a algunos.

El uso y el abuso de medicamentos con toda clase de aplicaciones ha creado una mentalidad denominada “cultura” o “civilización de la píldora”. Se encuentran y se consumen, a veces indiscriminadamente, “píldoras” para mejorar el apetito y para disminuirlo o controlarlo, “píldoras” para dormir y para despertar, para evitar la concepción o para favorecerla, para mejorar la memoria o para “olvidar” –ansiolíticos–, etc. Lo cierto es que desde el nacimiento el niño está subordinado a fármacos –las vitaminas, el hierro, el que “mejora la atención”, etc.– y en medio de adultos que los emplean con diversos fines y en no pocos casos con características de dependencia psíquica. En este ambiente y con esa enseñanza condicionante es fácil pasar a las llamadas peyorativamente, drogas.

Si a esto se agrega que el consumo de algunos fármacos como el alcohol, el tabaco, etc., es socialmente símbolo de haber alcanzado la categoría de adulto, es explicable que el adolescente y el niño quieran consumirlo para sentirse ya “maduros”.

También se ha vuelto lugar común hablar del proceso de deshumanización, de la desvalorización del ser humano en aras de una tecnología despiadada. No es el progreso técnico en sí sino la actitud de explotación de la persona lo que crea la desvalorización. La carrera agotadora por acrecentar la producción y el consumo llevó a apreciar más el *tener* que el *ser*, más lo que se posee que lo que se

es. Este principio rector, signo de nuestro tiempo, genera grandes niveles de angustia en el adolescente, quien generalmente es más y tiene menos, quien evalúa mejor el ser auténtico que tener adventicio.

La droga como emblema de independencia, las presiones de grupo y la necesidad de *tener* algo, aunque sea de signo negativo, impulsan a un buen número de adolescentes, especialmente de las calificadas como clases marginadas, al uso y abuso de las drogas y al mercado de las mismas como intermediarios, siendo siempre los más expuestos y los más explotados comercialmente. En la farmacodependencia encuentran su único medio para formar parte de la sociedad.

El enfrentamiento de generaciones, como replanteamiento de valores culturales, de cambios en el sentido de perfeccionamiento humano integral, es no sólo conveniente sino necesario para que la comunidad no se estanque y decaiga. Concebido así es constructivo, pero se hace negativo si adultos y adolescentes se miran como enemigos y creen tener unos u otros la totalidad y la exclusividad de la razón. Para prosperar, la cultura exige el concurso de ambos. Este enfrentamiento de generaciones, la rebeldía expresada en el análisis crítico de las costumbres, de las decisiones y de los principios de los mayores, descubre, con más frecuencia de lo deseado, que éstos mantienen en vigencia valores que ellos mismos no respetan y esos rasgos de hipocresía incrementan la pugna y la sublevación de los adolescentes.

Los medios de comunicación de masas derrumbaron los últimos baluartes que defendían los valores familiares y se introdujeron como intrusos en la intimidad del hogar, aumentando las perturbaciones entre padres e hijos. Aquéllos perdieron la prerrogativa de ser la fuente autorizada de información para sus hijos, al menos hasta la etapa escolar. Inclusive durante ésta, en épocas aún no muy lejanas, dicha prerrogativa era compartida casi exclusivamente con otras figuras de autoridad: el maestro y la maestra, y a estas dos se sumaban el sacerdote y el médico de la familia. Al perder su prestigio como personajes ilustrados, papá y mamá encontraron, además, que desde dentro en su mismo ambiente, y a veces a su pesar, se inculcaban conceptos, modelos, ideales que ridiculizaban, contradecían o socavaban los principios que ellos, como núcleo familiar, habían aceptado, enseñado y vivido, y las metas que se habían trazado. Otras figuras de identidad, en no pocas oportunidades más atrayentes aunque menos valiosas desde el punto de vista formativo, los reemplazaron y los desplazaron de la que debiera ser, por naturaleza, su propia y exclusiva cátedra de vida.

Al entrar hasta la intimidad hogareña, algunos de estos medios arrasaron lo poco o lo mucho que había de íntimo y de trato intrafamiliar. Si es cierto que en algunos casos sólo se reúne la familia para asistir a determinado o determinados programas de televisión y que si no fuera por este señuelo nunca se verían juntos, lo es también que

en esos larguísimos lapsos son meros receptores, mudos espectadores, blanco pasivo de estímulos no siempre constructivos ni acordes con los valores culturales de su comunidad, no hay calor de hogar, no hay diálogo ni siquiera conversación. Así, lo que podría ser enseñanza se trueca en fuente de turbación, de desorientación, de angustia, cuando no de verdadero caos para el niño y el adolescente.

Paradójicamente, muchas de las conquistas técnicas y sus consecuencias tales como la industrialización y el mayor tiempo libre, la facilidad de movilidad y de relaciones, los medios de comunicación de masas, los grandes edificios de viviendas, etc., engendraron o acrecentaron la soledad de la persona humana, característica de la sociedad contemporánea bajo todos los regímenes políticos, especialmente en la última mitad del siglo XX. Este aislamiento mejor que soledad, en medio del bullicio y de la agitación excesivos, sumado a una pérdida de identidad que llena de aburrimiento, de pánico, de angustia, por el vacío interior, induce, como lo expresa Choza Armenta, a la evasión en tres modalidades de la “mística dionisiaca”. La embriaguez, la sexualidad y la ira misticocomunitaria. No creemos necesario demostrar la certeza de estas afirmaciones confirmadas todos los días por estudios científicamente elaborados y por las simples noticias de prensa. La primera, la embriaguez, se logra bien por el alcohol, bien por otras drogas.

Sin duda que la situación económica deficiente o de carencia es un motivo de ansiedad que puede conducir a buscar compensaciones en los fármacos, sobre todo si se acompaña de desocupación y de la necesidad de convivir con personas del llamado bajo mundo delictivo que sirven de acicate y de figuras de identidad. Sin embargo, las drogas que fueron hace unos años casi una particularidad de los adolescentes marginados, de los suburbios o de los ghettos modernos de las grandes ciudades, como era el automóvil la de los hijos de las clases pudientes económicamente, son hoy en día un símbolo de éstos y la máquina es el anhelo de un buen número de aquéllos. Este intercambio de signos se observa también entre nosotros aunque no tan claramente delimitado como en otros países más desarrollados.

MOTIVACIONES

En la mayoría de los trabajos al respecto aparece como primera motivación para el uso o el abuso de drogas, el deseo de conocer directamente sus efectos, es decir; la curiosidad, lo que es muy explicable en el adolescente que generalmente siente un gran interés por experimentar y aprender por sí mismo. Sin embargo, es difícil discriminar con exactitud esta causa de la rebeldía y saber hasta dónde esa curiosidad no es en el fondo la expresión del enfrentamiento con figuras adultas o la insensible pero fuerte presión del grupo de coetáneos con quienes se comparte

la crisis del momento. Tampoco es fácil separarla del deseo de aliviar una realidad que, verdadera o aparentemente, amenaza al paciente en forma abrumadora sobrepasando todas sus defensas, una manera de fugarse, de explorar paraísos irreales que compensen la cruda experiencia que está viviendo.

Como razones de la farmacodependencia en un grupo de adolescentes mexicanos se encontraron: motivos personales 99%, problemas familiares 93%, gusto personal 61%.

Cuando se investiga por la fuente de suministro de la droga o por quiénes sugirieron su uso, aparece en varios trabajos el médico o los familiares como importantes actores. Dos de los trabajos elaborados en Medellín, en 1972, entre estudiantes, revelaron que el médico ocupa el tercer puesto como “fuente de adquisición”, especialmente de tranquilizantes y de narcóticos; la propia iniciativa, los amigos o la familia ocupan los primeros puestos.

Esto nos obliga a llamar la atención sobre la responsabilidad que pesa sobre el profesional médico cuando por causas no suficientemente sopesadas o, lo que es peor, por complacencia, aconseja o prescribe fármacos que pueden producir por sí mismo, dependencia o llevar a personas con trastornos de maduración emocional al uso y abuso de drogas. Similar reflexión merecen los consejos, sin duda bien intencionados, de los parientes o amigos que tratan de administrar tratamientos acertadamente indicados para ellos en circunstancias específicas, pero que, como automedicación, implican peligros.

No carece de importancia en el abuso de las drogas la disponibilidad de las mismas, la facilidad de su consecución y, como se dijo antes, la presión creciente del grupo coetáneo como símbolo cultural.

PERSONALIDAD

No se ha descrito una personalidad que permita pronosticar la farmacodependencia, pero en múltiples análisis se han encontrado rasgos que exhiben en común estos pacientes y que clínicamente corresponden a los de la personalidad psicopática o a los de la inmadura. Entre ellos se destacan: gran dependencia, poco control de los impulsos o inadecuado manejo de la agresividad, bajo nivel de tolerancia a las frustraciones, apremio en satisfacer sus necesidades en forma inmediata, incapacidad de establecer relaciones interpersonales de alguna significación, defectuosas defensas afectivas, ambivalencia o inseguridad en sus decisiones, renuencia a afrontar las responsabilidades propias del adulto, tendencia a la depresión, rechazo a todo lo que signifique autoridad, búsqueda del placer como meta inmediata o hedonismo, pérdida del sentido de la vida y de los valores que la orientan.

Hamburg, Kraemer y Jahnke encontraron en un grupo de estudiantes que los farmacodependientes dedican más tiempo a parrandas y fiestas con amigos que a actividades organizadas, como deportes, etc.; son más gregarios que

sus propios amigos; perciben las instituciones sociales más como enemigas que como ayudas; tienen mayores dificultades en las relaciones con sus padres, maestros y amigos; participan menos en actividades de tipo religioso y consideran más importante el aspecto social de la escuela que el intelectual.

Wurmser considera que en el farmacodependiente se presenta siempre el “síndrome o enfermedad del adicto, o la búsqueda del adicto”: un hambre o ansia que se manifiesta por actividades que preceden, acompañan o son posteriores al “uso compulsivo de drogas”. Entre esas manifestaciones figuran la violencia irresistible, el comer compulsivamente, la pasión del juego, el abuso del alcohol, la actividad sexual indiscriminada, las fugas, expresiones todas ellas de la necesidad de alivio, conductas que proveen un escape externo a una poderosa presión interna, según el mismo autor.

Hay que tener presente que el abuso de drogas es en algunos adolescentes la máscara que oculta el impulso autodestructivo, es decir, un deseo suicida.

Diversos autores, entre otros Wikler y Rasor, Kolb y Nyswander, han encontrado el síndrome de dependencia a las drogas asociado frecuentemente a los siguientes cuadros clínicos psiquiátricos, como un epifenómeno de los mismos.

Psicosis maniaco-depresiva. Que se creía limitada a la tercera década de la vida, pero que cada vez se diagnostica más en adolescentes. Los enfermos en fase maníaca recurren a los tranquilizantes o a algunos estupefacientes; en la fase depresiva, como es por demás lógico, a los estimulantes, estableciendo así una autoterapia de su enfermedad.

Neurosis. En este trastorno, con sus diferentes cuadros clínicos, los pacientes tienen conciencia del padecimiento, sufren por ello y aparece la ansiedad como componente. Es frecuente la dependencia a tranquilizante menores o ansiolíticos que empiezan a consumir por iniciativa propia, por consejo de amigos o por prescripción médica. En 1979 el consumo de estas sustancias alcanzó la cifra de 5.000.000 de tabletas o comprimidos en el departamento de Antioquia.

Esquizofrenia. El diagnóstico diferencial entre la enfermedad y la intoxicación por drogas es a veces difícil, ya que los pacientes recurren a menudo a sustancias de las llamadas alucinógenas o psicodélicas como marihuana, LSD y hongos, que producen cuadros esquizofreniformes. El diagnóstico definitivo solamente puede confirmarse si después del tratamiento no subsiste ningún síntoma, pues en la esquizofrenia no hay recuperación total, persiste algún grado de deterioro.

TRATAMIENTO

Siguiendo nuestro esquema, nos limitaremos a dar los conceptos más generales, pues así como no analizamos

la sintomatología específica de cada fármaco, tampoco entraremos en detalles de su manejo, que están incluidos en los capítulos respectivos.

En el episodio agudo algunos principios básicos son válidos cualquiera que sea la sustancia que provoque la intoxicación, tales como una postura adecuada que estabilice y proteja la columna vertebral, especialmente la cervical; el mantener libres de obstrucciones las vías respiratorias; comprobar la calidad de la ventilación alveolar y vigilar la normalidad hemodinámica; si se presenta estado mental alterado debe suministrarse oxígeno y evaluarse el estado de los gases arteriales. Deben suministrarse líquidos y electrolitos y, si es necesario, vasopresores. En pacientes con estado mental alterado, con depresión o con excitación, se recomienda aplicar dextrosa intravenosa (0,5 g por kilo de peso), y una dosis de 1,2 a 2 mg de naloxona, un antagonista de los opiáceos, que puede repetirse si es necesario; también si el estado nutricional del paciente no puede dilucidarse, debe aplicarse 100 mg de tiamina intramuscular. Para detalles de tratamiento con las diferentes drogas remitimos a los capítulos respectivos.

Es importante recordar que frente al episodio agudo, el médico debe procurar llegar al diagnóstico más acertado posible, elaborando una historia clínica completa y minuciosa, ya que su decisión terapéutica puede agravar el cuadro y poner en peligro la vida del paciente. Debe tenerse presente que los síntomas pueden corresponder a un síndrome de abstinencia o de supresión de sustancias que crean la llamada dependencia fisiológica o por el contrario, una sobredosis.

El diagnóstico es difícil, entre otras razones, por la confusión mental del paciente, por la adulteración de las drogas que consume o por la suma de diferentes fármacos y por la poca información que generalmente suministran quienes lo acompañan durante la emergencia.

Las drogas psicodélicas y los estimulantes del sistema nervioso central producen desde reacciones leves de confusión y de terror, los “malos viajes”, hasta psicosis exotóxicas severas, depresiones intensas, reacciones paranoides y episodios psicóticos de tipo esquizofrénico. En los cuadros de psicosis tóxica es con frecuencia indispensable hospitalizar al paciente en servicios donde haya una atención permanente de enfermería y prescribir fenotiazinas en dosis convenientes para dominar los síntomas. Los adolescentes con estas manifestaciones deben vigilarse cuidadosamente durante un tiempo prudencial varias semanas, ya que puede tratarse de una esquizofrenia subyacente.

Es necesario reforzar siempre las motivaciones del adolescente para abandonar el consumo de la droga, elevando los sentimientos de su propio valor, el deseo de superación y brindándole el apoyo que exijan las características de su personalidad y de su conducta.

Existen diferentes modalidades de terapia que van desde la hospitalización rigurosa hasta los hogares sus-

titutos; atención de tipo individual o las diversas terapias de grupo, en cuyos detalles no entraremos. En todas ellas es imprescindible separar al paciente del fármaco, teniendo en cuenta las peculiaridades de éste y las de aquél. Algunos autores aconsejan la hospitalización para lograr mejor este fin.

Simultáneamente con la atención del adolescente farmacodependiente hay que iniciar el tratamiento de su grupo familiar, de su ambiente más íntimo, pues su dependencia es un síntoma de la alterada dinámica de la interacción del paciente con su comunidad, como lo vimos antes, y la familia es el factor de mayor importancia a la adaptación de aquél.

El tratamiento adecuado incluye, además, la rehabilitación social del adolescente, orientando sus esfuerzos hacia el futuro y procurando, si es necesario, preparar o buscar áreas diferentes a la familia (estudio, trabajo), donde se le acepte y se le apoye.

PREVENCIÓN

También aquí es aplicable el adagio popular: más vale prevenir que curar. Y lo fundamental de esta prevención es la contribución de los adultos, a todos los niveles, al desarrollo normal o adecuado de la personalidad del paciente, la atenta vigilancia y la aplicación de las normas de higiene mental.

Sin duda, y queremos insistir en ello, que el ambiente familiar, desde la concepción y aun desde antes, realiza el papel más importante, compartido después con la escuela, el colegio o la universidad donde el niño o la niña completa su proceso de socialización.

La importancia de la familia en la conducta del ser humano, especialmente en la forma como el adolescente afronta los cambios y adaptaciones que le exige el llegar a ser adulto libre, independiente o autónomo, útil a sí mismo y capaz de compartir con sus semejantes para bien de todos, está suficientemente demostrado. Al respecto, nunca se insistirá lo suficiente en la trascendencia que tienen los primeros años en la formación de la personalidad, en el desarrollo de la capacidad cognoscitiva y en el acervo emocional que contribuirá, durante toda la existencia, a orientar las acciones y actitudes de esa persona. El adolescente no surge por generación espontánea y para alcanzar su plena madurez tiene que integrar todo lo que genética, cultural y existencialmente recibe desde su concepción. Shen, al tratar de las estrategias para lograr un exitoso enfrentamiento, una exitosa superación y una adecuada adaptación del adolescente, destaca la importancia de la esperanza, el respeto por sí mismo, el esfuerzo extremo o estrés, de la ansiedad, del análisis de los datos conocidos, del vivir en el presente, del conocer la interrelación entre cantidad y cualidad, de la formación de hábitos, de aceptar las limitaciones, de saber recibir y también saber pedir ayuda a otros, como brindarla a

ellos. No es posible detenernos en cada uno de estos significativos elementos.

Para Shen, la superación y la adaptación exitosa comprenden básicamente el tomar decisiones, ejecutarlas, sostenerlas y al mismo tiempo variarlas cuando sea necesario no caprichosamente sino racional y humanamente. Más adelante enseña “el enfrentamiento o superación adecuados no deben interpretarse como un triunfo total sobre el ambiente ni como una total sumisión a éste. Significa una lucha, un esfuerzo hacia un compromiso aceptable. En él intervienen el conservar el respeto por sí mismo, el alivio del esfuerzo o estrés, la búsqueda de información y algunas renunciaciones. Las metas de un adecuado enfrentamiento, de una adecuada superación, son: soportar el esfuerzo o estrés y conservar el respeto por sí mismo mientras se resuelve de manera realista el problema”. Los primeros años de la vida son fundamentales para aprender el manejo de estos “elementos” y los padres en especial, la familia en general, son los primeros e irremplazables maestros.

Es imposible bosquejar en unas cuantas líneas la enorme tarea que se encierra en el sencillo enunciado “contribuir al desarrollo normal o adecuado de la personalidad del niño”, pero no podemos dejar de recalcar lo que consideramos la base de toda educación, de todo procedimiento de socialización o de humanización del ser humano. La condición esencial, aunque suene a perogrullada, es el amor al hijo, al niño, lo que implica sumo respeto y aceptación de su persona, habilidad y dedicación para reforzar los aspectos positivos de su ser, y comprensión, paciencia y tacto para orientarlo y ayudarlo a sortear sus limitaciones y sus facetas negativas.

Charbonneau plantea cuatro principios esenciales en la labor educativa de los padres, que él llama “imperativos”. El primero es el “imperativo de presencia”: “La existencia del hijo consiste en la presencia de los padres”. El segundo es el de la “presencia morosa”, especialmente en la niñez; “Por necesaria que sea, no basta con la presencia física. Todo hombre nace con la sed de ser amado, tiene necesidad de sentirse amado. Aunque sea verdad en todos los momentos de la existencia, tal constatación se aplica de modo muy particular a la infancia. El niño percibe el amor, cuyo lenguaje es el cariño. Se siente amado y eso lo vuelve profundamente feliz. O no se siente amado, entonces en su vida surge una infelicidad”. El tercer imperativo es “la presencia inquieta”, o mejor, atenta, propia de la etapa de la adolescencia; “La tarea de los padres, que en cierto modo consistía en un dejar caminar a lo largo de los primeros años, se convierte durante la adolescencia en una dialéctica desconcertante... Uno debe preocuparse por un niño, pero debe estar inquieto por un adolescente”. El cuarto imperativo es la de “la presencia consciente”, que resume todos los anteriores y los rodea “como un halo de conciencia” necesario particularmente, de nuevo, para acompañar al adolescente.

Dos de los factores que más frecuentemente se encuentran entorpeciendo el armónico desarrollo de la personalidad del niño son la sobreprotección y el abandono total o parcial. Tanto la primera como el segundo llevan a resultados a veces desastrosos en la maduración psicosocial del individuo, que más adelante echará mano de las “drogas” para compensar sus deficiencias y poder sobrevivir con sus conflictos. No podemos olvidar que, como lo expresa Ackerman, es indispensable que el niño experimente cierto grado de desilusiones, que adquiera tolerancia a la frustración y que aprenda a aceptar resultados que no colmen los previstos, para lograr un correcto desarrollo emocional. Pero el exceso de frustración como el de dolor o el de odio son destructivos, tanto como la sobreprotección o “amor” mal entendido.

La crisis que hoy en día ataca a la familia en la estabilidad misma de la “pareja”, acrecienta los riesgos de inseguridad, de poco respeto por sí mismo, de carencia de figuras claras de identidad y de valores éticos en el hijo, de exceso de frustraciones que menguan el crecimiento adecuado de su personalidad y lo hacen más lábil a las presiones que lo llevan a buscar evasión en las drogas. “Es mi opinión –afirma Shen– que tener familias estables con padres razonables que amen a sus hijos como ellos son y que les proporcionen adecuadas orientaciones para su conducta es el factor más importante en el desarrollo del respeto de sí mismo en los niños y de su capacidad de superación. Infortunadamente –agrega– nuestra sociedad contemporánea, habiendo destruido nuestra familia extensa, procura ahora con empeño arruinar nuestra familia nuclear. Para ayudar a los niños y a los adolescentes la evaluación de la familia es más importante que nuestros usuales métodos de diagnóstico y tratamiento”.

Ya habíamos destacado la influencia de la farmacodependencia en los padres en relación con el consumo de “drogas” en los adolescentes. El ejemplo es un acicate valioso en la formación de normas de conducta aceptables o perjudiciales. También vimos antes la influencia de los grupos de coetáneos en la formación y en las conductas de los adolescentes de ambos sexos y la manera como podemos y debemos colaborar los adultos para su buen éxito, no combatiéndolos en sí, sino dándoles la oportunidad y el respaldo para que sean constructivos y recreativos sin necesidad de caer en manejos asociales o antisociales.

Estos conceptos tienen igualmente vigencia en las fases de tratamiento y de rehabilitación.

Cada vez se hace más énfasis en campañas de prevención y se difunden diversas estrategias para alcanzar con ellas los mejores resultados. Es importante que los médicos tomemos conciencia de que el abuso de drogas compromete día a día sectores de la población en edades más tempranas, incluyendo la edad escolar. Basta recorrer las calles de las grandes ciudades nuestras para comprobarlo. Pero no es un riesgo solamente del niño abandonado, también lo es de aquéllos que disfrutaban

techo y comodidades pero que, por cualquier causa, no siempre reciben el afecto y la presencia consciente de los progenitores.

El médico en su actividad privada o en la institucional es un personaje clave en las campañas preventivas, pues tiene la oportunidad de conocer el proceso de crecimiento y desarrollo del pequeño paciente y los factores que lo favorecen o lo entorpecen y está en condición –o debe estarlo– de ayudar a reforzar los primeros y a disminuir la influencia de los segundos. A veces conocemos el proceso cuando está aún en la fase de “experimentación” y nuestra intervención es decisiva. “Los médicos que atienden niños deben mirar el uso de las drogas como algo frecuente, progresivo, dañino, pero tratable”. “Ninguna historia médica de un adolescente es completa si no incluye una plena historia sobre uso de drogas y hábitos sexuales (con la seguridad del adecuado secreto)”.

La prevención no puede orientarse sólo a las sustancias llamadas “drogas ilegales” sino que debe involucrar el uso de tabaco y de alcohol, ya que éstas son generalmente la puerta de entrada a un consumo mayor en el número de drogas y en mayor intensidad. MacDonald expresa: “Los médicos deben entender que la dependencia al alcohol y a otras drogas es un proceso morboso primario en el cual el empleo de sustancias psicoactivas es la causa de problemas”. Y más adelante afirma: “La implicación en las drogas muy a menudo sigue una secuencia predecible: el uso individual generalmente empieza con el alcohol, progresa al tabaco o la marihuana y, finalmente, puede incluir otras drogas ilícitas. Los cigarrillos, un problema mayor de salud por sí, se asocian a menudo con el abuso de otra droga y puede indicar un compromiso con más drogas. Para las jóvenes, por ejemplo, el tabaco parece tener un valor especialmente importante de predicción de subsecuente avance en el uso de drogas. Estas tres, el alcohol, el tabaco y la marihuana, son llamadas frecuentemente el camino de las drogas porque su uso acrecienta enormemente la probabilidad de adicción, más adelante, a otras. Los médicos que consideran el consumo de estas drogas “camino”, como algo bastante normal en los adolescentes, necesitan reexaminar sus conocimientos”.

Debemos insistir en la necesidad de una cuidadosa proyección de los programas de prevención orientados a la comunidad en general y a los niños en particular, para evitar que los resultados sean contraproducentes, se conviertan en programas de difusión al consumo de drogas, el efecto “bumerang” como lo llama Strasburger. Este autor cita dos estudios, uno de Tennant, Weaver y Lewis,

en el cual el 20% de los alumnos de segunda enseñanza consideraron que el programa los había disuadido de usar drogas, mientras el 33% consideraron que los había animado a hacerlo y 23% afirmaron que sus opiniones habían cambiado y “que ahora pensaban experimentar con una o más drogas”. El otro, también en estudiantes de segunda enseñanza, disminuyó el temor a las drogas y aprendieron sobre ellas y dónde podían adquirirlas. Este peligro es a veces subestimado y dichos programas se confían a manos inexpertas o se toma a la ligera el contenido mismo del mensaje.

En estos programas deben involucrarse, y en forma permanente, los medios de comunicación de masas, pues no pocas veces la propaganda que hacen al consumo de tabaco, de bebidas alcohólicas, etc., es tan atractiva, tan convincente, que neutraliza el esfuerzo de la comunidad y del Estado para crear un ambiente de rechazo a estas sustancias.

COMENTARIO FINAL

En el estudio, en el tratamiento y rehabilitación y, especialmente, en la prevención de la farmacodependencia es necesario tener presente no sólo los factores individuales del adolescente sino también el medio en que vive y primordialmente el ambiente familiar.

Tanto en la prevención como en el tratamiento y rehabilitación de estos pacientes es indispensable reforzar los efectos benéficos de la familia y de las instituciones educativas para que en la guerra sorda que a menudo se establece entre ambas, sobre todo en los primeros años de escolaridad, no se destruya en éstas lo logrado en aquélla, o viceversa, con graves perjuicios en la formación del educando.

En el ambiente familiar, el de mayor trascendencia, es necesario propender por un clima de verdadera comprensión, basado en el cariño y el respeto por el hijo, por la persona humana que encarna desde la concepción, y por la permanente preocupación y el consciente afán de proporcionarle dentro del hogar figuras de identificación claras y adecuadas, lo que no significa un “perfeccionismo” ni suprahumano ni inhumano.

En el momento actual de nuestra evolución social es también necesario reestructurar los medios de comunicación de masas, para convertirlos en aliados educativos de acuerdo con los verdaderos valores de nuestra cultura, sumarlos a la labor de la familia y de la escuela para que no atropellen y entorpezcan lo que alcanzan aquéllas.

BIBLIOGRAFÍA

- VARENNE, G. El abuso de las drogas. Madrid. Guadarrama. 38-39, 1973.
- SANCHEZ, G. P.L. Anotaciones médicas sobre el nuevo estatuto de estupefacientes. Decypol 16 años. Medellín, Lito Arte. 17-20, 1986.
- WURMSER, L. The Hidden Dimenssion: Psychodynamics in Compulsive Drugs Use. Jasson Aronson. New York, 1978.
- KRYSTAL, H. and RASKIN, H.A. Drug Dependence: aspects of Ego Functions. Detroit. Wayne State. University Press, 1970.
- KHANTZIAN, E.J. and TREECE, C. DSM-III Diagnosis Of Narcotic Addicts: Recent Findings. Arch. Gen. Psychiatry. 42: 1067-1071, 1985.
- WOODY, G.E., et al. Depression Anxiety of Hervin Adiccts. A Plasebo Controlled Study of Doxepin in Combination whit Methadone. Am. J. Psychiatry. 132: 447-450, 1975.
- WOODY, G.E., et al. Depression in Narcotic Addicts: Possible Causes and Treatment. In Pickens, R.W., and Heston, L.L., Editors. Psychiatric Factors in Drug Abuse. New York. Grune & Stratton. 105-124, 1979.
- RAUNSAVILLE, B.J., et al. Heterogeneity of Psychiatric. Diagnosis in Treated Opiate Addicts. Arch. Gen. Psychiatry. 39: 161-166, 1982.
- RAUNSAVILLE, B.J., et al. Diagnosis and Symtoms of Depression in Opiate Addicts. Course and Relationships to Treatment Outcome. Arch. Gen. Psychiatry. 39: 151-156. 1982.
- LOURIE, R.S. Psychology of Adolescence. In Gallagher, J.R. Heald, F.P.; Garell, D.C. Edidors. Medical Care of the Adolescent. 3ª ed. New York, Appleton. 32-41, 1976.
- SHEN, J.T.Y. Coping an Adaptation in Adolescence. In Shen, J.T.Y. Editor. The Clinical Practice of Adolescent Medicine. Appleton. New York, 533-547, 1980.
- HAMMAR, SH. L. Adolescence. In Kelley, V.C. Editor. Practice of Pediatrics. Revised Edition. Vol. 1, 4: 1-37. Harper & Row. Philadelphia, 1987.
- KOHUT, H. The Analisis of de Self. International Universities. New York, 1971.
- ASTOLFI, E.; MACCAGNO, A.; KISS, J. Las toxicomanías en nuestro medio. Ed. Santa Juana de Arco. Buenos Aires, 1975.
- CLARAC, P. y ROSALES DE Parra, L. Investigación social sobre el adolescente farmacodependiente en el Distrito Federal y zonas colindantes (México). Cuadernos científicos. C.E.M.E.F., 5: 135-186. 1976.
- SÁNCHEZ G., P.L. y TAMAYO, M.O. Características personales y sociales de 96 pacientes hospitalizados en el HOMO en el año 1985. Revista del Hospital Mental de Antioquia. 23, 2: 32-45.
- CHOZA, ARMENTA, J. Aún existe el pudor. Arco. 149: 8-17. 1973.
- MORALES, B.A.; REMOLINA, S.A.; ESPINOSA DE RESTREPO, H. Estudio sobre farmacodependencia en la población escolar de Medellín. Cuadernos científicos. C.E.M.E.F., 3: 21-61, 1975.
- GÓMEZ, M.E.; COMPLIDO, A., et al. Magnitud del consumo de drogas en estudiantes del VI bachillerato del municipio de Medellín. Departamento de Medicina Preventiva. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. 1972.
- HAMBURG, B.; KRAEMER, H.C. and JAHNKE, W.A. Hierarchy of Drug Use in Adolescence. Behavioral and Attitudinal Correlates of Substantial Drug Use. Am. J. Psychiat. 132, 11: 1155-1163, 1975.
- WURMSER, L. Drug Use and Abuse In Adolescence. In Gallagher, J.R.; Heald, F.P.; Garell, D.C. Medical Care of Adolescent. 3ª edition. New York, Appleton. 708-720. 1976.
- WIKER, A. And RASOR, R.W. Psychiatric Aspects of Drug Addiction. Am. J. Med. 14: 566-570. 1953.
- KOLB, L. Drug Addictions: Medical Problem. Springfield, Illinois. Charles C. Thomas. 1978.
- NYSWANDER, M. The Drug Addict as a Patient. Grune and Stratton. New York. 1980.
- KULBER, A. Substance Abuse: Clinical Identification an Managment. Pediatr. Clin. North Am. 33 (2): 325-361. April, 1986.
- SCKETT, Jr., W.W. Family Problems Involving the Adolescent. Sauther Med. J. 58: 1558-1561. 1965.
- ROBERT, Ph. Las bandas de adolescentes. Sudium. Madrid, 1969.
- ACKERMAN, N.W. Diagnóstico y tratamiento de las relaciones familiares. Psicodinamismos de la vida familiar. 3ª edición. Homé. Buenos Aires, 1971.
- DULANTO G. E. La familia, punto de vista de un pediatra. In Dulanto G., E. Editor. La familia. Medio propiciador o inhibidor del desarrollo humano. México. Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México. 1-24, 1975.
- CHAGOYA, G. L. Dinámica familiar y patología. In Dulanto G., E. Editor. La familia. Medio propiciador o inhibidor del desarrollo humano. México. Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México. 25-37, 1975.
- ROCHEBLAVER-SPENLE, A.M. El adolescente y su mundo. Herder. Barcelona, 1978.
- GALLAGHER, J.R. Their Family's, Teacher's and Contemporary's Impact Upon Adolescents. In Shen, J.T.Y. Editor. The Clinical Practice of Adolescents. In Shen, J.T.Y. Editor. Appleton. New York, 20-28, 1980.
- CHARBONNEAU, P.E. Adolescencia y libertad. Herder. Barcelona, 1984.
- CÓRDOBA, P.R. y MEJÍA, V. W. Atención integral del adolescente. Comentarios sobre 528 pacientes. Medicina U.P.B. 5 (1): 27-41. Mayo de 1986.
- MACDONALD, D.I. Prevention of Adolescent Smoking an Drug Use. Pediatr. Clin. North Am. 33 (3): 995-1035. August 1986.
- STRASBURGER, V.C. Sex, Drugs, Rock'Roll: Are Solutions Possible? A Commentary. Pediatrics. Part. 2 Supplement. 76 (4): 704-712. October, 1985.
- SHEN, J.T.Y. Health Consequences of Alcohol Abuse. In Shen, J.T.Y. Editor. The Clinical Practice of Adolescent Medicine. Appleton. New York. Pp. 511-519. 1980.
- TENNANT, Jr. F.S.; WEAVER, S.C. Outcomes of Drug Education: four Case Studies. Pediatrics. 52: 246-251. 1973.
- SINGER, D.G. Alcohol, Televisión, and Teenages. Pediatrics. Part 2. Supplement. 76 (4): 668-674. October, 1985.

Unidad VIII

TÓXICOS VEGETALES

Estricnina

Darío Córdoba Palacio

La estricnina es un estimulante del sistema nervioso central, obtenido de la nuez vómica o semilla del árbol *Strychos nux-vómica*, planta originaria de la India y conocida también como “Haba de San Ignacio”.

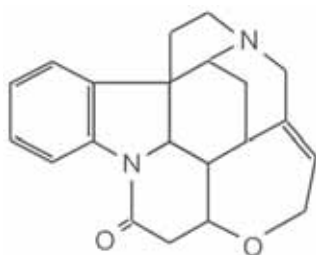
Aunque se empleó por primera vez en medicina en 1540, su uso no se propagó hasta dos siglos después. Existen igualmente otros compuestos similares como la brucina y el ácido N-oxiestricnínico que tienen efectos similares.

Ha sido utilizada como raticida y con gran frecuencia como exterminador de perros y otros animales. Su persistencia en el comercio hace factible que ocurra el accidente o el suicidio con esta sustancia.

QUÍMICA

Es un alcaloide que cristaliza en forma de agujas y posee un sabor extremadamente amargo.

Estructura química:



TOXICOCINÉTICA

Absorción, metabolismo y excreción

Se absorbe bien del tubo digestivo y de la vía parenteral, para ser transportada por los eritrocitos, abandonando éstos rápidamente para pasar a los tejidos. No existen concentraciones mayores en el sistema nervioso central comparadas con las de los demás tejidos.

Es destruida por acción de las enzimas microsomales de las células hepáticas. Aproximadamente un 20% pasa a orina como tal. No se han demostrado efectos acumulativos de la sustancia.

TOXICIDAD

La dosis letal es de 30 mg para el adulto y de 5 mg para el paciente pediátrico.

FISIOPATOLOGÍA

Es gran estimulante del sistema nervioso central al bloquear selectivamente la inhibición, dando como resultado una respuesta amplificada a estímulos de cualquier orden. Su mecanismo permite el predominio de los músculos más poderosos frente a sus antagonistas. La inhibición se ejerce sobre las membranas postsinápticas espinales, probablemente por un neurotransmisor específico.

El paciente bajo los efectos de la sustancia puede presentar convulsiones ante cualquier estímulo auditivo, sensorial, visual o táctil y las convulsiones tienen las características de una convulsión espinal, por el predominio de la estimulación de estos grupos musculares. No es estimulante de núcleos selectivos, sino que excita todo el sistema nervioso central.

SINTOMATOLOGÍA

Después de unos 20 a 30 minutos de la ingestión, aparecen signos de euforia, seguidos de fenómenos de rigidez muscular, especialmente notable en músculos de cara y cuello. Aparece excitabilidad refleja y convulsiones tetaniformes generalizadas. El paciente conserva su conciencia y generalmente lo acompaña un sentimiento de angustia.

Los músculos de la cara y todos los músculos voluntarios sufren intensa contractura y la cara presenta la apariencia descrita como “risa sardónica”.

La estimulación de los músculos espinales lleva al paciente a la posición de opistótonos.

Los músculos de la respiración y el diafragma son también estimulados y causantes de fenómenos de alteración de la respiración.

La convulsión puede repetirse y su frecuencia se aumenta por estímulos de cualquier orden.

La muerte sobreviene por parálisis bulbar y por hipoxia debida en buena parte a la dificultad respiratoria muscular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En especial, el cuadro se asemeja a la infección por tétanos y a otros cuadros producidos por tóxicos como en los casos de intoxicación por hidrocarburos clorados. La contractura muscular en caso de intoxicación por estricnina no es permanente, como sí lo es en el caso de la infección tetánica.

TRATAMIENTO

Es imperativo descontaminar, pero debe abstenerse de provocar estímulos al efectuar la emesis o el lavado gástrico, por el peligro de ocasionar convulsiones o espasmo laríngeo; por lo tanto, debe sedarse el paciente previamente.

En el lavado gástrico, pueden utilizarse sustancias como el permanganato de potasio al 1 por 10.000.

Especialmente debe procurarse mantener las vías aéreas despejadas, inclusive recurriendo a traqueostomía, cuando el espasmo es muy intenso.

El tratamiento de las convulsiones y del espasmo debe hacerse en primer lugar con benzodiacepinas y en casos muy severos con barbitúricos de acción ultracorta. En casos extremadamente graves es necesario recurrir a la D-tubocurarina o a la succinilcolina.

Es necesario tratar de acelerar la eliminación del tóxico, en casos graves deberá recurrirse a la diálisis.

BIBLIOGRAFÍA

DRILL, V. Farmacología Médica. Ed. Fournier. México. 1969.
DREISBACH, R. Poisoning 10ª ed. Lange Medical Publications. California, 1980.
GOODMAN and GILMAN. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 6ª ed. Panamericana. Buenos Aires, 1981.
CASARETT and DOULL'S. Toxicology. 3ª ed. MacMillan Publishing. New York. 1986.

ASTOLFI, E., et al. Toxicología de pregrado. Librero López. Buenos Aires, 1982.
GOTH, A. Farmacología Médica. 11ª ed. Doyma. Barcelona, 1984.
BOURDEAU, A. Connaissance de la Drogue. Editions du Jour Montreal, 1972.
SKOUTAKIS, V. Clinical Toxicology of Drugs. Lea & Fabiger. Philadelphia, 1982.

Escopolamina

Agustín Guerrero Salcedo
Darío Córdoba Palacio

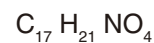
Nos referiremos con especial énfasis al uso delictivo de la escopolamina, puesto que su uso farmacológico es exiguo.

Además de los casos delictivos, es frecuente en nuestros hospitales y servicios de urgencia la atención de pacientes, especialmente pediátricos, con efectos de intoxicación con escopolamina, por ingestión accidental de partes de la planta *Datura arborea*, abundante en nuestras zonas de climas templados y fríos. Casi siempre la intoxicación accidental en niños lleva consigo la historia de excursiones o paseos al campo, realizados por los infantes.

La escopolamina ha recibido diferentes nombres populares: “burundanga”, “cacao sabanero”, “dulce toma”, nombre este último debido al uso delictivo que de ella se viene haciendo, con miras a hurto, estafa, violación, etc., sin que escape a esta manera de delinquir ninguno de los núcleos poblacionales. El nombre popular de “burundanga” tiene origen afrocubano, y es precisamente un

tema musical el que lo hizo famoso, en el cual se habla de “un bebedizo” suministrado a varias personas, para sacar provecho de ellas. No obstante no hay una sustancia específica considerada como “burundanga” sino que el público ha llamado así a cualquier hipnótico capaz de inducir sueño rápidamente, con el fin de cometer ilícitos; pero entre nosotros se ha tomado casi como sinónimo de escopolamina.

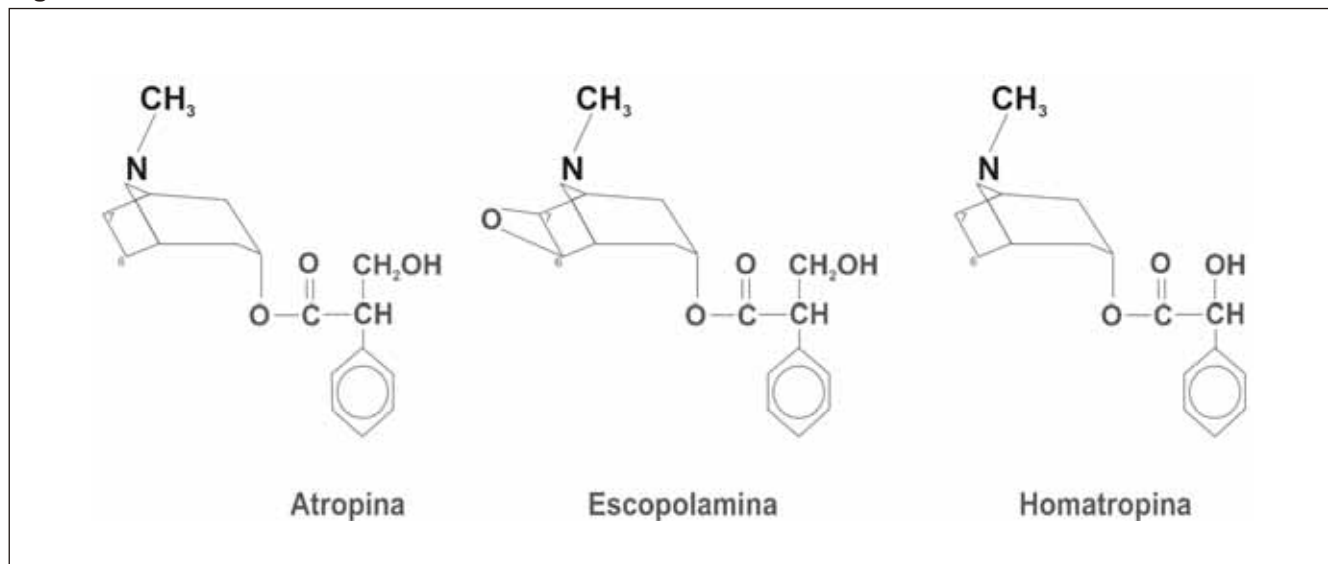
FORMULA QUÍMICA



PRINCIPIO ACTIVO

Es un alcaloide que está ampliamente distribuido en la naturaleza, presente principalmente en el *Datura arborea*, conocido como “cacao sabanero” o “borrachero”

Figura 82.1



y la *Datura stramonium* “copa de oro o piña peruana”. Son vegetales propios de climas templados y fríos, muy comunes en nuestro país, los cuales se encuentran totalmente silvestres y por lo tanto al alcance de todos los que deseen utilizarlos.

El árbol de *Datura stramonium* se conoce en idioma inglés como *Jimsonweed* por ser una planta proveniente de la localidad de Virginia en EE UU. Es igualmente conocido como hierba de Jamestown, debido como lo relatan Link y col., a la patología que sufrieron los soldados durante la Rebelión de Bacon en 1676, cuando ingirieron la semilla de la planta y sufrieron una intoxicación anticolinérgica.

La escopolamina en general se extrae de las semillas y el alcaloide así obtenido contiene las impurezas de solventes y de otros principios vegetales.

La escopolamina difiere de la atropina sólo en que tiene un puente de oxígeno entre los átomos de carbono designados como los puentes 6 y 7 como se observa en la figura 82.1, es la molécula responsable de que penetre la barrera hematoencefálica y no produzca un cuadro excitatorio sino depresor. Cuando los alcaloides son sintéticos contienen ácido mandélico y trópico combinado con una base orgánica más simple.

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

En estado puro es un polvo fino, cristalino, color blanco, inodoro y de sabor amargo. Todo lo anterior favorece a los delincuentes para disimularla en las bebidas y sustancias que posteriormente enunciaremos. Se presenta en forma de base y de sal; la base es ligeramente soluble en agua, etanol, éter y cloroformo y la sal es soluble en agua, ligeramente en etanol, casi insoluble en éter y cloroformo.

ABSORCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN

Se absorbe con rapidez del tracto digestivo, se absorbe también por vía dérmica e inhalatoria. Pasa a la circulación y prontamente se distribuye por todo el organismo, se degrada principalmente en los tejidos o en el hígado por hidrólisis enzimática, en ácido trópico y tropina (atropina); y en ácido trópico y escopina (escopolamina). Por riñón se excreta un 40% de atropina sin metabolizarse y un 10% de escopolamina sin metabolizarse.

Se afirma que solamente un 1% de la dosis oral de escopolamina se excreta libremente por la orina en las primeras 12 horas y el resto en forma de metabolitos que aún no se han identificado plenamente.

Aparecen trazas en el sudor y en la leche lo que puede afectar al niño en lactancia. Atraviesa la placenta y puede actuar sobre el feto.

TOXICIDAD

La dosis tóxica para el niño es de 10 mg y para los adultos de 100 mg.

Dosis letal

Se estima que éstas son superiores a las dosis tóxicas, pero la mortalidad en realidad por acción directa del tóxico es muy baja; se ha informado en la literatura que es menor del 1%.

ADMINISTRACIÓN DELINCUENCIAL

La forma más frecuente y efectiva de suministrarla es disolviéndola en cualquier clase de líquidos, en sólidos, cigarrillos, medicamentos, inyecciones y, en fin, en casi toda clase de elementos comestibles, lo cual toma aún más desprevenida a la víctima.

Según la información de los pacientes que hemos tenido oportunidad de atender, ellos enuncian como vehículos de uso frecuente:

En bebidas. Agua, gaseosas, café, bebidas alcohólicas.

En alimentos sólidos. Caramelos, bizcochos, bocadillos y chicles (hemos observado que cuando utilizan estas golosinas como vehículo, generalmente la víctima es una adolescente y la finalidad es la violación).

En cigarrillos. La temperatura de combustión del tabaco es suficientemente alta para evaporar el alcaloide, el cual es absorbido por la vía respiratoria.

En inyecciones. Generalmente el delincuente la aplica por encima de la ropa de la víctima, sin que ésta alcance a percatarse.

En linimentos. Que se aplican en la piel, lo que corresponde a una administración transdérmica.

Estudios realizados en Colombia por Peña-Puentes y de Arenas coinciden con lo afirmado anteriormente por nosotros: los autores encuentran en su casuística de 98 pacientes intoxicados (departamento de Santander y atendidos en el Hospital Universitario Ramón González Valencia entre los años de 1980 y 1981) que la incidencia fue para los pacientes comprendidos entre los 30 y 40 años de edad, con predominio para los de sexo masculino en un 75%, siendo los comerciantes los más agredidos. Frecuentemente el tóxico con fines delinCUenciales se suministró en los vehículos de transporte popular y colectivo (en un 49%) y en un 6% en los eventos deportivos (fenómeno éste, que en los últimos años hemos visto aumentado en el departamento de Antioquia).

En el estudio citado se encontró que el motivo principal fue el robo (94%) y la violación en 2%. Igualmente, ellos y nosotros hemos encontrado intoxicación accidental al consumir miel de abejas contaminada por los insectos al libar el néctar de estas solanáceas; como es apenas lógico, este accidente coincide con la época de florecencia de las mismas.

TOXICOCINÉTICA

Antes de entrar en la explicación de la toxicocinética de la escopolamina, nos parece pertinente, dado que ella es un anticolinérgico, recordar algunos detalles sobre la neurotransmisión colinérgica, en donde el neurotransmisor importante es la acetilcolina y para la cual hay una serie de etapas básicas como son: la síntesis, almacenamiento, liberación, recepción en la postsíntesis, degradación y reutilización. (Figura 82.2).

Recordemos que la acetilcolina es sintetizada por una enzima; la colinacetiltransferasa (CAT) a partir de la colina y de acetilcoenzima A (Acetil CoA) o sea que la acetilcolina está compuesta por acetato + colina.

Parece ser que la CAT tiene alguna diferencia de acción en el sistema nervioso periférico, y puede existir más de una especie de CAT con distinto peso molecular y posibles propiedades diferentes.

Recordemos igualmente que los receptores post-sinápticos colinérgicos son dos: nicotínicos y muscarínicos; los nicotínicos abundan en el sistema nervioso periférico y los muscarínicos abundan en el sistema nervioso central.

Existe una enzima encargada de catabolizar la acetilcolina que es la colinesterasa, de la cual existen la eritrocítica o verdadera acetilcolinesterasa que se encuentra en los glóbulos rojos y en el sistema nervioso central y, la pseudocolinesterasa, butirilcolinesterasa o colinesterasa plasmática, que se encuentra en el suero, plasma e hígado, principalmente.

Se conoce un elevado número de sustancias que actúan sobre algunas de las etapas del sistema colinérgico en el sistema nervioso central como puede verse en la figura 82.3.

Actúan sobre la degradación inhibidores de la colinesterasa como:

- Fisostigmina
- Neostigmina
- Fosforados orgánicos
- Carbamatos

Es indispensable aclarar que aunque la atropina y la escopolamina tienen estructuras parecidas y actúan bloqueando los receptores, la escopolamina se diferencia de la atropina por tener acciones depresoras centrales de naturaleza sedante, sin provocar efectos excitantes previos, excepto en raras ocasiones.

La escopolamina en la periferia es más potente anti-muscarínico sobre músculo ciliar, constrictor de la pupila y glándulas gastrointestinales, bronquiales y sudoríparas, poco efecto sobre corazón; mientras que la atropina es más potente sobre la musculatura bronquial, la gastrointestinal y el corazón.

Todavía se desconoce la exacta localización de todas las neuronas colinérgicas del sistema nervioso central. Quizás todas ellas pueden ser incluidas en el sistema ascendente activador. En su conjunto este sistema activa las estructuras superiores hasta el nivel cortical y tiene una clara intervención en la regulación del sueño y el mantenimiento del ritmo cardíaco. (Figura 82.4).

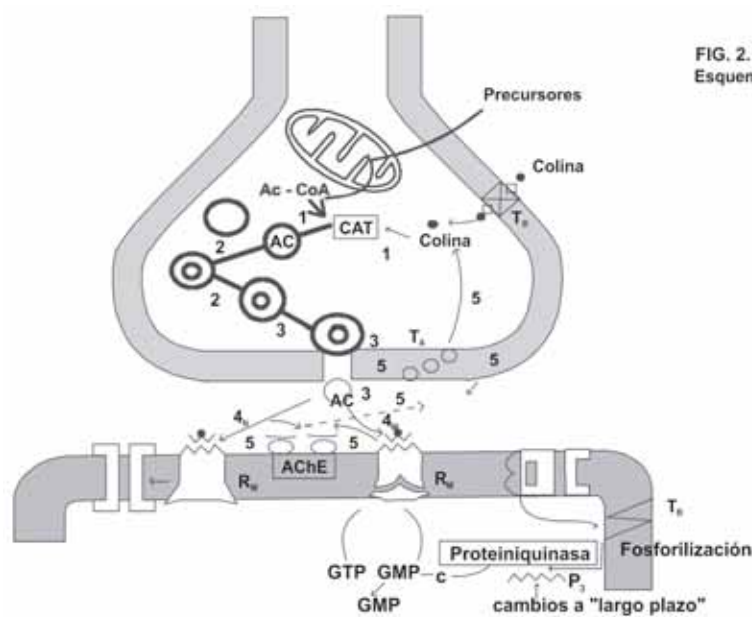
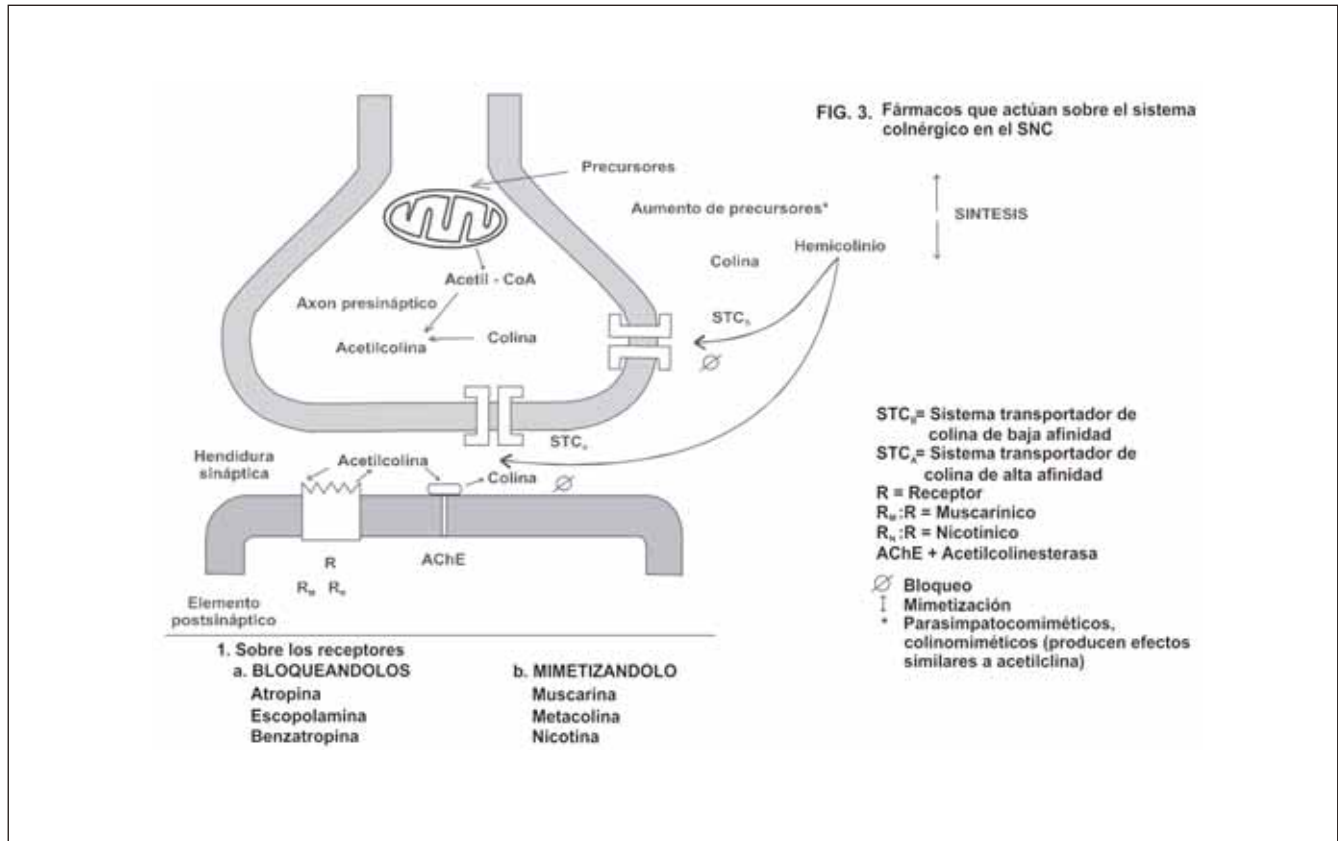


FIG. 2.

Esquema de la transmisión colinérgica

- 1 = Síntesis
- 2 = Almacenamiento
- 3 = Liberación
- 4 = Interacción con los receptores postsinápticos
- 4_n = Receptor nicotínico
- 4_m = Receptor muscarínico
- 5 = Degradación de acetilcolina y reutilización de colina
- 5_n = Receptores nicotínicos
- AChE = Acetilcolinesterasa
- CAT = Colinacetiltransferasa
- AC = Acetilcolina
- AcCoA = Acetilcoenzima A
- R_n = Receptores muscarínicos
- P₁ = Proteínas de membrana
- P₂ = Proteínas "poros" de membrana
- P₃ = Proteínas citoplasmáticas
- T_A = Sistema transportador de colina de alta afinidad
- T_B = Sistema transportador de colina de baja afinidad
- GTP = Guanosin Trifosfato
- GMP = Guanosin Monofosfato
- GMP_c = Guanosin Monofosfato Clínico



Quizás una de las regiones más importantes de intervención colinérgica es el sistema límbico y la corteza asociada, cuyas funciones superiores (aprendizaje, memoria, funciones cognoscitivas, etc.) son de trascendental importancia.

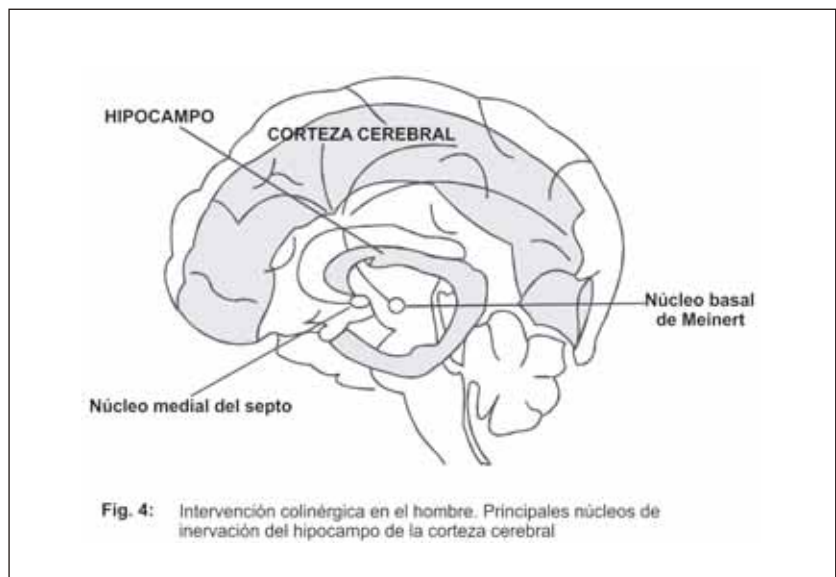
Así podemos comprender que las drogas colinérgicas actúan sobre el aprendizaje, memoria, recuerdo, mientras que las anticolinérgicas como la escopolamina, que bloquea el receptor, dificultan estos procesos.

SINTOMATOLOGIA

La escopolamina al ser absorbida ocasiona un estado de somnolencia o sueño profundo, que va precedido frecuentemente de un estado de pasividad completa de las víctimas, quienes se convierten en seres muy sugestionables y fáciles de convencer. Reciben y ejecutan órdenes y aceptan insinuaciones. Podríamos afirmar que eliminan las reacciones instintivas (como el instinto de conservación, de protección y la iniciativa), desaparecen los actos inteligentes de la voluntad y la memoria. Perder la memoria de lo sucedido constituye la principal característica ya que produce una amnesia lacunar, es decir, que la víctima

no recuerda nada de lo ocurrido desde el momento en el cual le suministran la sustancia, hasta cuando despierta, lo que permite a los delincuentes obrar con toda libertad, puesto que las víctimas no podrán recordar lo sucedido y por ende no podrán denunciar el acto delictivo.

Concomitante con lo anterior aparecen otros síntomas: boca seca, midriasis, visión borrosa (ciclopeja), fofobia, piel caliente seca y enrojecida, aumento de



la temperatura, pulso débil y rápido y aumento de la presión arterial.

Es frecuente encontrar al paciente con excitación, pero confuso y en ocasiones pueden existir náuseas y vómito.

TIEMPO DE ACCIÓN

Varía en los diferentes órganos terminales agredidos. Así los cambios de la frecuencia cardíaca, secreción salivar y sudoración empiezan y terminan más rápidamente que los que afectan las pupilas produciendo midriasis y dificultad de acomodación, es decir, la acción sobre el iris y el músculo ciliar desaparecen siempre después, debido quizás a que el humor acuoso actúa como reservorio de esta sustancia.

Existe doble efecto sobre la frecuencia cardíaca, el efecto central y el periférico y es posible que la taquicardia sea fugaz, porque prima el efecto central depresor. Es posible entonces encontrar variedad de respuestas entre niños, adultos jóvenes y ancianos.

La fase excitatoria que hemos enunciado, y de la cual hemos dicho que rara vez se presenta, es suprimida en forma preventiva por los delincuentes, al suministrar a sus víctimas mezcla de la escopolamina con fármacos como las fenotiazinas, benzodiacepinas, hidrato de cloral, etc. (esto, que es un perfeccionamiento de la actividad delictiva, recibe el nombre de “nueva burundanga”), asociación que ya había sido usada en medicina por los obstetras y los anestesiólogos pero que fue abandonada por la duración de los efectos y adelantos farmacológicos existentes.

En los casos de intoxicación grave ocurre depresión y colapso circulatorio, la presión arterial baja, la respiración se vuelve insuficiente y la muerte sobreviene por paro respiratorio, después de un período de parálisis y coma.

SECUELAS

Desde el punto de vista psiquiátrico

La escopolamina se comporta como hipnótico y depresor del sistema nervioso central, muy potente y con propiedades amnésicas, capaz de producir un síndrome central anticolinérgico con agitación motora, delirio, alucinaciones visuales y auditivas, confusión, desorientación y conducta bizarra.

El síndrome anteriormente enunciado tiende a aumentar con la edad y a potencializarse con el alcohol.

Las alucinaciones en la generalidad de los casos son del tipo de las macrozoopsias, es así como es frecuente ver en los niños, quienes accidentalmente consumen partes del D. arbórea, su expresión de terror ante grandes monstruos producidos por fenómenos alucinatorios.

El delirio y las alucinaciones que se presentan en la intoxicación con escopolamina no son específicos de un trastorno sistematizado como sucede en las psicosis. Se ha

observado que cuando la escopolamina es suministrada con benzodiacepinas o fenotiazinas, no se observan la agitación, el delirio ni las alucinaciones.

Al despertar, se observa gran ansiedad y en ocasiones es preciso utilizar tranquilizantes; se ha informado de prolongación de estos síntomas hasta por varias semanas.

Síndrome de demencia escopolamínica

Desde el punto de vista de las pruebas de memoria y de inteligencia, el cuadro es muy similar al deterioro en individuos de edad avanzada.

Recordemos que la demencia es una alteración global de las funciones mentales superiores en un paciente en estado de alerta. En la demencia senil anteriormente se decía que sólo estaba asociada a procesos vasculares; pero existen estudios histoquímicos y bioquímicos en el envejecimiento que han demostrado alteración en la síntesis de las enzimas neurotransmisoras y en algunos casos deficitarias, estando relacionadas con las disfunciones de la memoria y los procesos intelectivos, ocurridos en ancianos. Es así como en algunos casos ha sido posible que ciertas dosis de sustancias colinomiméticas puedan reducir los síntomas de pérdida de la memoria en ancianos.

Todos estos hechos son la base de la “hipótesis” colinérgica, de la disfunción senil.

Dificultad de aprendizaje

Sobre todo en materiales verbales y visuales parece que interfiere en la adquisición de nuevas informaciones, sin que altere significativamente otras funciones psicológicas.

No se observa amnesia retrógrada con respecto al período previo a la administración.

Bloqueo a las interrelaciones sociales

Por el temor a este tipo de agresión, se evita el contacto con las personas que no sean de total confianza. Se debe estar prevenido y a la defensiva aun en sitios a donde normalmente el ciudadano va a recrearse y descansar, como las salas de cine, estadios, restaurantes, medios de transporte colectivo, etcétera, causándole así estragos al comercio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Con la misma atropina

La atropina es inicialmente excitante del sistema nervioso central y luego depresora, la escopolamina es depresora fundamentalmente. Debe hacerse igualmente diagnóstico diferencial con la propantelamina y otros fármacos similares.

La buscapina (N-butil-bromuro de hiosina) es un compuesto de amonio cuaternario que hace difícil atravesar las membranas y por consiguiente no tiene efecto sobre el sistema nervioso central y las estructuras del ojo, pero sí actúa directamente en la sinapsis de los ganglios parasimpáticos intramurales de las vísceras huecas abdominales, incluso, de los efectos anticolinérgicos de los atropínicos.

Antihistamínicos

Clorfeniramina, difenhidramina, prometazina y otros que en términos generales son anticolinérgicos.

Antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos

Amitriptilina, imipramina, nortriptilina y otros que tienen acciones anticolinérgicas.

Fármacos antiparkinsonianos

Amantodina, benztropina, orfenadina, que también tienen efectos anticolinérgicos.

Depresores del sistema nervioso central

Alcoholes, barbitúricos, opiáceos, benzodiacepinas, aunque éstos tienden a producir miosis, bradicardia, bradipnea e hipotermia. Recuérdese que con estos depresores no se presentan efectos anticolinérgicos.

Fenotiazinas

Son productos apetecidos por delincuentes para mezclar a la escopolamina ya que refuerzan la acción sedante y evitan el efecto excitante transitorio de la escopolamina, además de aumentar el efecto anticolinérgico.

TRATAMIENTO

En la fase aguda se debe aplicar el manejo general de todo paciente intoxicado:

- Permeabilidad de las vías aéreas,
- Oxigenación adecuada,

- Control de equilibrio hidroelectrolítico,
 - Valoración del estado de conciencia,
 - Control y conservación de los signos vitales.
- Eliminar el tóxico de acuerdo con la vía de entrada:
Emesis si no hay contraindicación (ver capítulo de medidas de emergencia).
- Lavado gástrico
 - Laxantes salinos
 - Diuresis forzada
 - Neutralizar la absorción con carbón activado si la ingestión fue reciente.
 - Combatir la hipertermia con métodos físicos.
 - Combatir los delirios, alucinaciones, etc., mediante sedación con benzodiacepinas.
 - Retención urinaria: si se presenta como es muy posible, evacuar la vejiga distendida a través de sonda vesical.

Antagonista: inhibidores de la colinesterasa como la fisostigmina "antilirium" a dosis de 0,5 mg en niños y de 2 mg en adultos, vía venosa, disueltos en 10 a 20 mililitros de solución dextrosada o salina.

La neostigmina por no tener efecto central no es recomendable.

La fisostigmina es infortunadamente metabolizada rápidamente y sus efectos son fugaces (aproximadamente 30 minutos) por lo cual se impone la repetición de dosis o la infusión continua. Puede tener efectos indeseables como precipitar convulsiones, aumento exagerado de la salivación y de las secreciones bronquiales y se ha descrito taquicardia ventricular.

Consecuentes con nuestra posición, recomendamos utilizar las drogas después de un severo balance de "daño/beneficio". En general utilizamos la fisostigmina cuando existen problemas de tipo cardíaco.

Manejo de la arritmia cardíaca. El enfoque terapéutico aún es polémico: algunos recomiendan no tratar, siempre que exista buena perfusión y presión arterial aceptable.

No obstante, en casos difíciles con fallo circulatorio se debe recurrir a la fisostigmina y aun usar drogas antiarrítmicas como betabloqueadores, difenilhidantoínato y lidocaína.

Asistencia psiquiátrica.

El análisis de contenido de escopolamina en orina debe hacerse con prontitud, pues la muestra, por razones metabólicas, se hace negativa en corto tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

- ARENA, J.M. Poisoning. 2ª ed. C. Thomas. Springfield, 1970.
- MEYERS, F.H. Farmacología Clínica. 5ª ed. Manual Moderno. México, 1982.
- MODELL, W., et al. Applied Pharmacology. Saunders. Philadelphia, 1976.
- CASARET and DOULL'S. Toxicology. 3ª ed. P. 762. MacMillan. New York, 1986.
- DREISBACH, R. Poisoning. 10ª ed. Lange Medical Publications. California, 1980.
- LITTER, M. Farmacología. 6ª ed. Ateneo. Buenos Aires, 1980.
- DREISBACH, R.H. Manual de Toxicología. México. El Manual Moderno. 5ª ed. 1984.
- DUPONT, R.I., et al. Handbook Drug, abuse. Nida. 1979.
- DUNDEE, J.W.; MCCANGHEY, W. Fármacos empleados en anestesia. Rev. Farmacología Clínica Terapéutica. EE.UU. Salvat 2ª ed. Barcelona, 1983.
- DEPENDENCIA QUÍMICA. Clin. Pediátricas de N.A. Vol. 2, 1987.
- GOODMAN and GILMAN. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Buenos Aires. Ed. Panamericana., 7ª ed. 1987.
- GIRALDO, C.A. Medicina Forense. Imprenta Nal. Bogotá, 1978.
- AVERY, G. Farmacología Clínica y Terapéutica. 2ª ed. Salvat. Barcelona, 1983.
- LIPTON, M.; DI MASEIO. Psicofarmacología. New York, Raven Press Book, 1983.
- MOTA LIZCANO, G. Burundanga: aspectos psiquiátricos, repercusión social. Rev. Col. de Psiquiatría. 11 (4), 1982.
- NEUROTRANSMISIÓN COLINÉRGICA EN EL S.N.C. Informes científicos de la rev. Merck Colombia. Tomo IV, 1987.
- PEÑA B.; PUENTES, F.; ARENAS, de L. Características de la intoxicación por escopolamina (burundanga) y su tratamiento en el Hospital Universitario Ramón González Valencia. Rev. Universidad Industrial de Santander. Medicina. Vol. 11 (1) 31-46, 1982.
- PROUDFOOT, A. Intoxicaciones agudas, diagnóstico y tratamiento. Doyma. Barcelona, 1985.
- URIBE CUALLA, G. Medicina Legal, Toxicología y Psiquiatría Forense. Temis. 10ª ed. 1977.
- URIBE GONZÁLEZ C. Toxicología. Rev. Roche. Bogotá, 1988.

Plantas tóxicas

Silvia Jiménez Ramírez

Las plantas tóxicas deben sus propiedades a los metabolitos secundarios biosintetizados a partir de metabolitos primarios con distribución restringida a ciertas plantas o a un género dado (ejemplo: alcaloides, flavonoides, glucósidos cardíacos, terpenoides, etc.).

El crecimiento y desarrollo de las plantas y, generalmente, naturaleza y cantidad de metabolitos secundarios, se ven afectados por la temperatura, lluvia, orientación, duración del día (incluyendo la cantidad de luz y la altitud).

La temperatura es un factor de gran importancia en el desarrollo y metabolismo de las plantas. En general, la formación de esencias puede incrementarse con temperaturas altas. En ciertos casos las investigaciones han demostrado que la luz es un factor que influye en la cantidad de glucósidos o de alcaloides producidos.

Con plantas como estramonio, belladona y quina, una exposición solar total produce un contenido más elevado de alcaloides, que cuando ellas crecen a la sombra. El estramonio sometido a una prolongada exposición de luz intensa produce un incremento en el contenido de hioscina en la época de floración.

En el caso de la quina, las plantas crecen bien en pequeñas altitudes, pero no producen prácticamente alcaloides.

Todas las plantas requieren calcio para su normal nutrición aunque hay especies (por ejemplo, digitalis) conocidas como calcifobas, que no pueden crecer sobre suelos gredosos, probablemente debido a la alcalinidad.

El efecto de abonos nitrogenados sobre la producción de alcaloides ha sido objeto de considerables estudios. Los fertilizantes nitrogenados incrementan el tamaño de las plantas y las cantidades de alcaloides producidas.

La época en la cual se recolecte la droga tiene, generalmente, importancia, puesto que la cantidad y naturaleza de los principios activos no son constantes a lo largo del año. El ruibarbo no tiene derivados antraquinónicos en invierno, pero con la llegada del calor aparecen.

La edad de la planta tiene, así mismo, una considerable importancia e influye no sólo en la cantidad sino también en las proporciones relativas de los componentes activos. Ejemplo: la lechuga es tóxica en el segundo año de crecimiento; la digital alcanza los niveles máximos de producción de los glucósidos cardíacos en el segundo año. La amapola llega a su máximo contenido de morfina a las 2-3 semanas después de su floración. A medida que aumenta la maduración de las semillas de las batatillas, aumenta el contenido de las amidas del ácido lisérgico presente. El contenido de solasodina (alcaloide esteroideal presente en las especies *Solanum*) fluctúa con la maduración del fruto. Si la planta se somete a secado, se activan las enzimas que hidrolizan o destruyen el principio activo, como ocurre con los glucósidos cianogenéticos presentes en algunas plantas frescas. El almacenamiento produce deterioro y pérdida de la actividad.

Separar los hechos científicos de la ficción es extremadamente difícil en el estudio de las plantas tóxicas. Una revisión de la literatura deja en claro una gran confusión que enmascara la ignorancia. Dependiendo de la referencia consultada, una planta se considera tóxica o no. Por ejemplo, el Larousse gastronómico (famoso libro de cocina) declara que las hojas de ruibarbo (*Rheum sp.*) pueden “comerse como espinacas” pero existen bien documentadas pruebas sobre muertes por ingestión excesiva, tanto de hombres como de animales. Existe además un increíble caos en el área de la identificación de plantas y la nomenclatura aplicada por personas no especializadas. Hay confusión en los nombres comunes o vulgares y al no identificarse correctamente la planta en la primera instancia, la situación se torna desesperada.

En nuestra revisión no se incluirán plantas forrajeras y tóxicas para el ganado por ser tratado en el capítulo correspondiente.

Es importante que el médico y el farmacéutico posean conocimientos sobre las plantas de su localidad para familiarizarse con las características por las que pueden ser

identificadas y poder utilizar los tratamientos adecuados en casos de envenenamiento. Una razón poderosa para ello es la que la mayoría de las intoxicaciones por plantas ocurren en niños porque éstas producen frutos y semillas de aspecto atractivo. Para conseguir la mayor eficacia en el tratamiento es esencial la rápida identificación del veneno. A veces la muestra es escasa, por ello se ratifica una vez más la urgencia de conocer la flora local venenosa y de riesgo.

Algunas plantas venenosas de uso muy extendido deben sus propiedades a la presencia de alcaloides pirrolizidínicos hepatotóxicos; ejemplos: senecio (compuestas), borraja y comfrey o consueldas (*Boraginaceae*) y llantén (*Plantaginaceae*). Otras deben sus propiedades tóxicas a compuestos específicos del aceite esencial como la tujona del ajeno y la salvia, las que en dosis altas pueden causar temblores, estupor y convulsiones.

Estudios recientes indican que el safrol y otros derivados alquilbencénicos presentes en los aceites esenciales del anís estrellado, nuez moscada, canela, alcanfor (natural), estragón y albahaca, producen cáncer de hígado en ratas. Aunque su concentración en productos de consumo humano no se acerca a niveles tóxicos, se cuestiona la conveniencia de su empleo.

PLANTAS QUE CONTIENEN PRODUCTOS AMINADOS

- Alcaloides
- Péptidos
- Glucoproteínas
- Aminas.

Alcaloides

“Borrachero, burundanga, cacao sabanero, chamico o floripondio”.

Pertenecen a la sección *Brugmansia* del género *Datura* (*arborea*, *candida*, *sanguinea*).

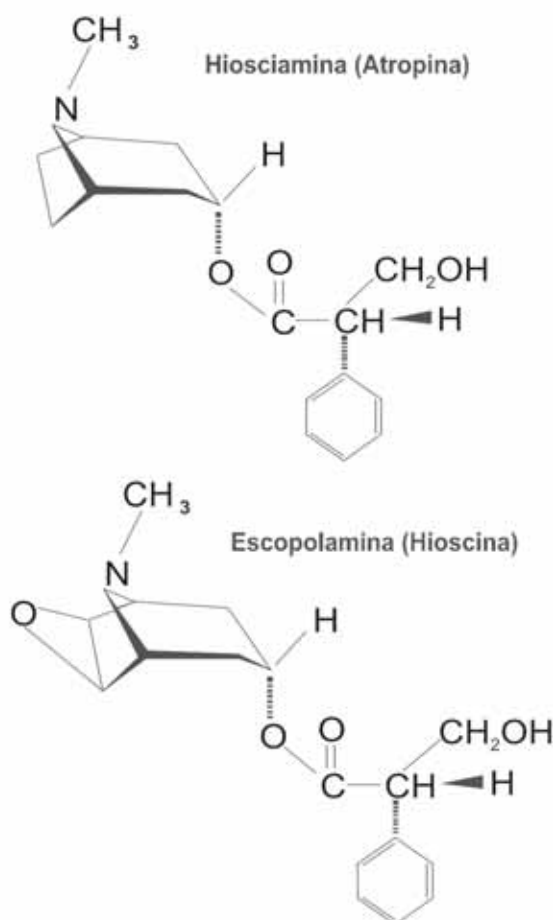
Las partes ricas en alcaloides son las hojas, flores y especialmente las semillas. Se cultiva como especie ornamental al igual que se encuentra en forma silvestre. Las de flores grandes en forma de trompeta que cuelgan de las ramas y su fruto en forma de cacao, ha sido la razón de su nombre popular, “cacao sabanero”.

Poseen tres alcaloides típicos de la familia *Solanaceae*: hiosciamina y su racemato más estable, atropina, y escopolamina (hioscina).

Cuyas dosis tóxicas son:

Toxicidad

DT: 100 mg/k
14 mg/k vía oral
2 mg/k vía subcutánea



La atropina (que se obtiene en el proceso de extracción) es estimulante del sistema nervioso central y es además potente anticolinérgico.

La escopolamina

Es depresora del sistema nervioso central con características especiales que los delincuentes saben aprovechar para sus delitos: produce una estimulación inicial muy fugaz y una amnesia inmediata que impide cualquier reconocimiento por la víctima, amnesia que no es recuperable; su permanencia en líquidos es corta, lo cual dificulta las pruebas de laboratorio clínicas y toxicológicas, también la comprobación por el laboratorio desde el punto de vista legal. Los delincuentes acortan su período de inducción mediante el suministro de otros principios depresores como las benzodiacepinas y por ser éstas más persistentes en los líquidos orgánicos pueden confundir el diagnóstico y la epidemiología delictiva.

Solanum dulcamara (Dulcamara) (*Solanaceae*)

Planta herbácea de frutos rojos y flores pequeñas moradas. La intoxicación se presenta con síntomas gastrointesti-

nales y depresión del sistema nervioso central. Contiene glicoalcaloides esteroidales (solanina), ellos no se absorben como tales, sino hidrolizados. Las alcalinas libres producen síntomas nerviosos como estupor y somnolencia. La DL_{50} ip para el ratón es de 32 mg/k.

***Solanum nigrum* (Solanaceae) “hierba mora”**

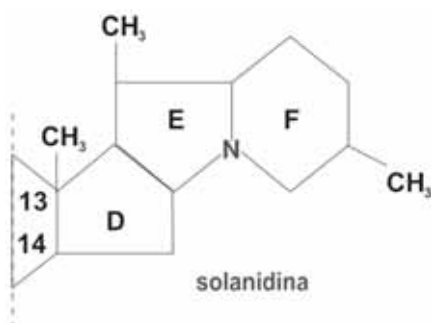
Otra herbácea que ofrece frutos negros muy atractivos con la misma composición de la *S. dulcamara*.

***Solanum andigenum* (Solanaceae), *Solanum tuberosum* “papa criolla, papa”**

Los tubérculos retoñados poseen solanina que además tiene propiedades hemolíticas.

Solanidina

Solanina = Solanidina + azúcar



La toxicidad de cada una de estas especies depende de la parte de la planta usada, del estado de desarrollo y posiblemente de factores genéticos.

Tratamiento: ver el capítulo correspondiente a Escopolamina.

***Delphinium ajacis* (Ranunculaceae). “Espuela de caballero, pajarito”**

Planta ornamental y de jardín, contiene unos alcaloides policíclicos diterpenoides involucrados en el envenenamiento, con mayor frecuencia en los niños.

***Brunfelsia* sp. (Solanaceae): “francesina, chiricaspi, zanango”**

Arbusto de 1-3 metros de altura, hojas alternas, flores de color violeta que luego se tornan blancas. Es una planta muy tóxica, si bien los indígenas del Alto Putumayo emplean sus hojas y tallos tiernos como narcótico y antirreumático, produce delirios y “borrachera” o embriaguez. En pequeñas dosis es relajante y abortivo. En dosis mayores es venenoso produciendo abundante salivación, vértigo, parálisis facial y visión borrosa. Es muy abundante como especie ornamental y su efecto se debe a alcaloides derivados del tropano, aun no determinados con exactitud.

Tratamiento: Ver el capítulo correspondiente a Escopolamina.

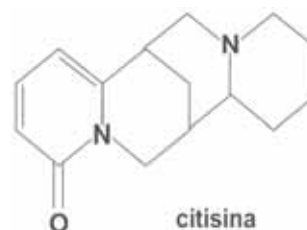
Péptidos

***Ipomea* spp. (Convolvulaceae) “batatillas”**

Enredaderas y bejucos que cubren malezas, con flores llamativas en forma de trompetillas. Sus semillas son alucinógenas por su contenido de derivados del ácido lisérgico. Constituyen las únicas plantas superiores que contienen alcaloides tipo cornezuelo.

***Lupinus* spp. (Papilionaceae) “altramuz, chochito de flor”**

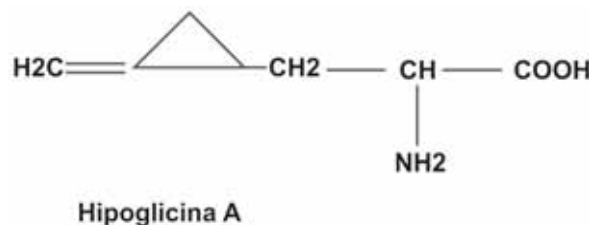
Especie nativa de los páramos. Es teratógena, en el ganado produce atrogripis (flexión o contractura permanente de una articulación). Poseen alcaloides quinolizodínicos (por ejemplo, citisina).



***Blighia sávida*: (Sapindaceae) “bien me sabe, akee, isin”**

Arbol tropical cultivado como ornamental que produce unos frutos de color rojo. Los arilos frescos del fruto maduro son frecuentemente consumidos después de cocinarlos o freírlos, pero las paredes del fruto y las semillas son tóxicas.

La ingestión del fruto, especialmente por los niños, produce una condición conocida como “enfermedad del vómito”, la cual se caracteriza por hipoglucemia. La rata de mortalidad es alta y fluctúa entre el 40 y 80%. Posee dos principios tóxicos: hipoglicina A (HA) y B (dipéptido formado por la HA y el ácido glutámico) hipoglicemiente en humanos y teratogénico en ratas. No existe antitoxina específica. El tratamiento es esencialmente sintomático.



El cocinar mal, consumir el fruto verde y ello asociado a la malnutrición de poblaciones, conduce a la hipoglucemia y a la muerte la cual puede ocurrir en un plazo de 12 horas.

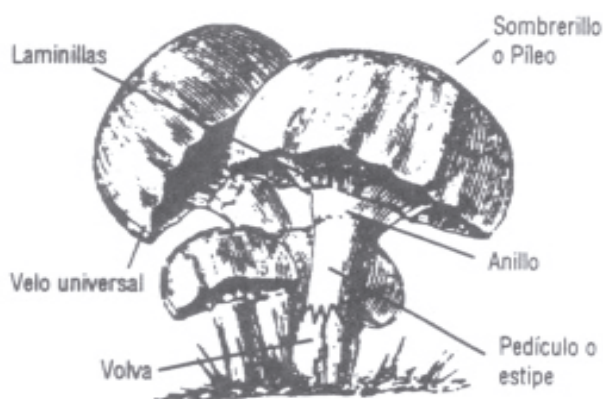
La HA interfiere con la β -oxidación de los ácidos grasos como energéticos, por lo que se metaboliza el glucógeno y se consumen las reservas.

- Vicia faba (*Leguminosae*) “habas”
- Vicia sativa (*Leguminosae*) “alverjas”

Consumir grandes cantidades de estas semillas produce el **fabismo**, síndrome clínico caracterizado por repentinos ataques hemolíticos descendiendo el número de hematíes, con leucocitosis marcada, seguida de hemoglobinuria e ictericia. Este estado permanece por unos días, 2 a 6, pero raramente es mortal, excepto en los niños.

En las necropsias se aprecia hiperplasia de médula ósea e inflamación aguda del bazo. Se compara el **latirismo** producido por semillas del género *Lathyrus*, guisantes de olor caracterizados por desórdenes óseos y neurológicos al compuesto responsable hallado en las dos especies; es un amino-ácido: el ácido diamino butírico.

– HONGOS: (reino Fungi)



La química de muchos hongos venenosos aún no está definida y su identificación botánica es extremadamente difícil. Estas sustancias se han clasificado sobre bases fisiológicas, de acuerdo con los síntomas observados después de la ingestión. Se reconocen así cuatro tipos de toxinas con varias subdivisiones.

- Venenos protoplasmáticos
- Compuestos que ejercen efectos neurológicos
- Muscarina
- Iboténico-muscimol
- Psicolina-psilocibina
- Irritantes gastrointestinales
- Coprina

Algunos hongos contienen uno o más de estos principios. Esta clasificación no incluye envenenamiento por hipersensibilidad a proteínas de hongos alimenticios o por consumo de hongos descompuestos por acción microbiana. También se omiten aquéllos que pueden ser venenosos si se consumen en grandes cantidades o por su capacidad de acumular metales pesados del suelo.

Venenos protoplasmáticos

Como su nombre lo indica, esta mezcla de toxinas peptídicas fue detectada en ciertas especies de *Amanitas* (género caracterizado por manchas blancas sobre el píleo, volva y anillo).

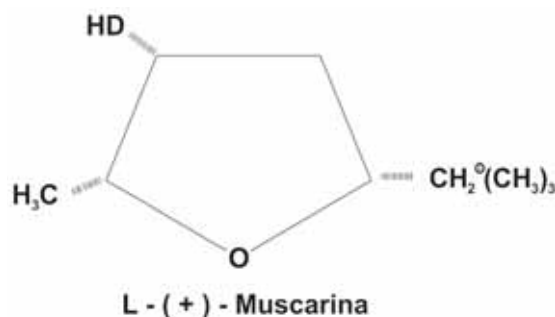
Estos ciclopéptidos son de la a, b y g amanitina, aislados *Amanita phalloides* (90-100% de las muertes por ingestión de hongos en EE.UU.). Se conoce como “amanita mortal”, es de origen europeo y es raro, en Suramérica. Son más frecuentes el *A. verna* y *A. virosa*. También se han encontrado en el género *Galerina*.

Existe una seria dificultad para su identificación inequívoca y esto constituye un peligro para la salud.

La intoxicación está caracterizada por un período latente entre la ingesta y la aparición de los síntomas, que puede ser hasta de 24 horas. Comienza con dolor súbito abdominal, con vómito violento y diarrea sanguinolenta que puede continuar hasta la muerte en 2-4 días.

La mortalidad es del 50%, pero en intoxicados aparentemente curados, pueden sobrevenir recaídas mortales. El tratamiento del envenenamiento con amatoxinas involucra la remoción del material tóxico del tracto gastrointestinal, administración de analgésicos y antiespasmódicos para combatir el dolor, infusiones intravenosas de líquidos y electrolitos para prevenir la deshidratación y el colapso, hemodiálisis o hemoperfusión para liberar las toxinas. Existen informes de utilización de corticosteroides IV. para inhibir la fijación de la toxina en el hígado y de antibióticos (se produce degeneración adiposa del parénquima por fragmentación de los núcleos del hepatocito).

DT: 10 mg/k



Compuestos que ejercen efectos neurológicos

Muscarina

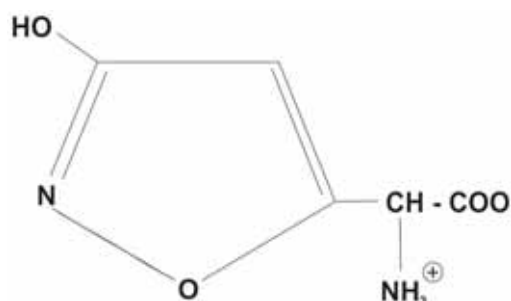
Es un compuesto cuaternario aislado de *A. muscaria* y que contiene también el *A. patherina* “hongo loco u hongo malo” en pequeñas cantidades.

Los síntomas del envenenamiento muscarínico aparecen rápidamente, 15-30 minutos después de la ingestión.

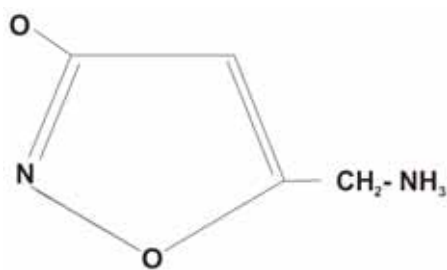
Se incrementa la salivación, sudoración y lacrimación, acompañada de dolor abdominal de tipo "cólico" o espasmódico; náuseas, vómito y diarrea que generalmente son severos. El pulso es lento, las pupilas son mióticas con intensa contracción y se presenta dificultad respiratoria (cianosis, tiraje, etc.). El proceso mental del paciente es en general claro y la muerte sobreviene en los casos severos por paro respiratorio o cardíaco, aunque no es tan frecuente (remitimos al lector al capítulo de Inhibidores de colinesterasas en donde encontrará gran similitud en caso de ambas intoxicaciones).

Tratamiento. Descontaminación del tracto digestivo y atropinización (ver capítulo correspondiente a Inhibidores de colinesterasas).

Ácido iboténico – muscimol



Ac. Iboténico



Muscimol

Ciertas amanitas (*A. muscaria*, *A. pantherina*) producen síntomas no muscarínicos que recuerdan la acción de la atropina sobre el sistema nervioso central; ello se debe a dos derivados del isoxazol: ac. iboténico y muscimol.

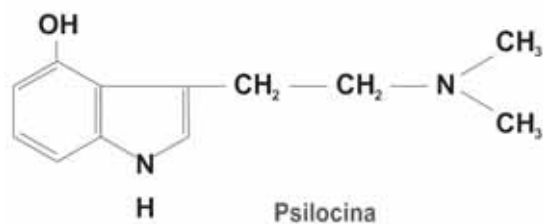
Los síntomas aparecen entre media y dos horas después de la ingestión y se caracterizan por un estado inicial de excitación, seguido de depresión y pérdida de la conciencia. La muerte no es frecuente y la recuperación es rápida.

El tratamiento es sintomático.

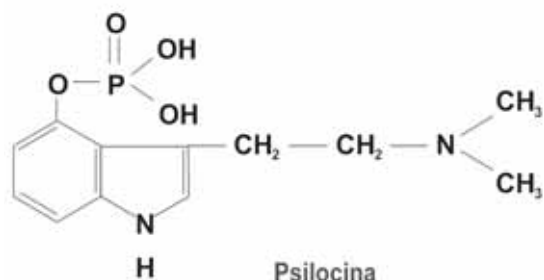
Hongos americanos

Géneros *Psilocybe* y *Conocybe* han sido utilizados mucho tiempo por los indígenas del sureste mexicano, en sus

ceremonias magicorreligiosas. Son hongos pardos, caracterizados por anillo azulado que se desprende especialmente de la base de la estipe cuando el tejido comienza a deteriorarse o a envejecer. La psilocina y psilocibina son los dos principios activos.



Psilocina



Psilocina

Los síntomas son rápidos y continúan por varias horas. Se presenta ansiedad, dificultad en la comprensión y alucinaciones. La recuperación es espontánea y suele ocurrir en unas 10 horas.

Irritantes gastrointestinales

La química de los hongos *boletus*, *lactarius* y *russula* aunque no se conoce bien, se presume que los efectos irritantes se deben a la presencia de sustancias resinosas. La muerte ocurre especialmente en niños.

En algunos casos la recuperación es espontánea y completa. El tratamiento es sintomático.

Coprina

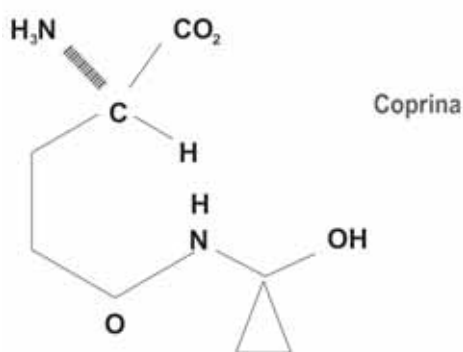
La ingestión de hongos *Coprinus atramentarius* acompañada de alcohol produce síntomas semejantes a los del síndrome alcohol-disulfirán (ver capítulo de Alcohol etílico). Los hongos se reconocen por sus esporas blancas, píleo grisáceo, agallas delicuescentes en un fluido oscuro cuando descargan las esporas.

En 1975 se aisló el compuesto responsable: coprina (1-hidroxí-ciclopropil-gutamina).

Este compuesto es inactivo por sí solo, pero su molécula se rompe en el organismo para formar hidrato de ciclopropanona. Este metabolito interfiere con la función de la acetaldehído-deshidrogenasa en el hígado.

El metabolismo del etanol se ve retardado por lo cual se aumentan los niveles de acetaldehído en sangre en cantidades anormales, tóxicas o mortales (ver síndrome antabuse en alcohol etílico).

Los síntomas aparecen entre 1 y 2 horas después del consumo e incluyen confusión mental, palpitaciones, disnea, hiperventilación, taquicardia, sensación de muerte que puede llegar realmente a presentarse como final del episodio tóxico. No aparecen en general los síntomas de vómito ni diarrea. La recuperación es espontánea a veces, sobre todo si se ha realizado una buena evacuación gastrointestinal y correcta aplicación de tratamiento sintomático.



Glucoproteínas

Ricina

Es una glucoproteína (formada por 493 aminoácidos y 23 carbohidratos sencillos) contenida en las semillas del **higuerillo** *Ricinus communis* (*Euphorbiaceae*) y es responsable de los efectos tóxicos que produce la ingestión de sus semillas. Cinco a seis de ellas son mortales para un niño aunque algunos autores aún consideran que un número menor puede causar la muerte; 20 semillas lo son para un adulto y 2 o 3 producen violentos síntomas como náuseas, vómito persistente, cólicos, diarrea sanguinolenta, sed intensa y gran debilidad. Los síntomas suelen presentarse después de varios días y la muerte sobreviene a los 6-8 días. La mortalidad se calcula en un 6%.

El tratamiento es sintomático.

La torta que queda después de obtener el famoso “aceite de ricino o aceite castor” contiene la ricina por lo cual esta “torta” no debe ser utilizada en alimento de ganado por su poder tóxico y aun mortal.

Abrina

Contenida en las semillas del *Abrus precatorius* (leguminosa) nombres populares “**jequirití**, **peonía**, **chochito indio**”. Es un árbol tropical cultivado en ambos hemisferios. Sus semillas se utilizan para la elaboración de collares o rosarios; son ovoides, globulosas y duras, y de color rojo

en la parte inferior del hilio negra y brillante. Esta testa dura contiene dos cotiledones en donde se encuentra la abrina, semejante a la ricina que mencionamos anteriormente y que al igual que ésta, puede causar la muerte. Es el N-metil triptofano.

Son utilizadas por personas de baja cultura o de profundas tradiciones como elemento para prevenir el “mal de ojo” en los niños, en forma de collares o pulseras y ello facilita la ingestión por los niños. Si se ingieren los chochitos sin masticarlos o sin romper su cáscara o cubierta, el peligro puede aminorarse, pues la consistencia dura de ella le permite que hagan tránsito por el tracto gastrointestinal sin perder su integridad y sean expulsados por las heces sin que se absorban sus sustancias tóxicas.

La DL_{50} es de 0,01 mg/k, lo cual nos da una idea de su poder tóxico y letal.

El tratamiento es sintomático.

En algunas regiones es posible obtener antitoxina específica la cual debe ser utilizada.

Curcina

Glicoproteína presente en las semillas de *Jatropha curcas* (*Euphorbiaceae*) se conoce con los nombres de “peñón de purga, nueces purgantes”. Es un árbol pequeño y de sus semillas se obtiene un aceite purgante además de la curcina, que por su acción se asemeja a la ricina.

Aminas

Urtica urens, *U. dioica* (*Urticaceae*) conocida popularmente como “**pringamosa**, **ortiga**”, posee en las hojas tricomas o pelos que desencadenan procesos alérgicos por inyección de histamina, generando urticaria muy evidente.

Las sustancias tóxicas responsables del fenómeno son la histamina y la acetilcolina.

Tratamiento. Antihistamínicos.

Plantas que producen dermatitis

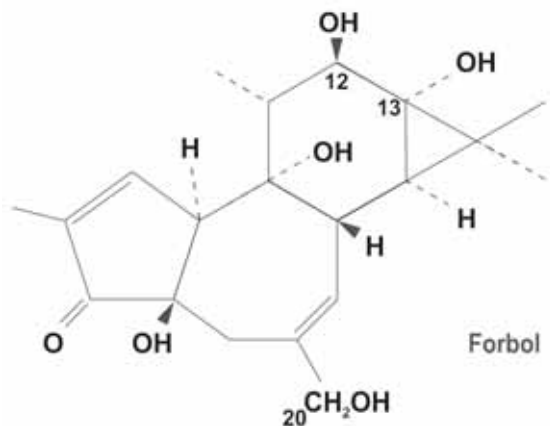
– *Euphorbia* ssp. (*Euphorbiaceae*), *E. splendens*, *E. pulcherrima*. Los nombres populares corresponden así *E. splendens* o “**corona de espinas**” y *E. pulcherrima* o “**flor de navidad o moño**”.

– *Euphorbia cotinifolia* (*Euphorbiaceae*) “**nacedero**, **lo-rencillo**, **manzanillo rojo**, **corazón barranquillero**, **yerba mala**”. Los indígenas envenenaban sus flechas con el látex de este arbusto.

– *Hippomane mancinella* (*Euphorbiaceae*) “**manzanillo costeño**, **manzanillo de playa**”. Posee látex tóxico y forbol.

En este género se encuentran clasificadas más de 1.000 plantas, todas con látex vesicante, es decir, que producen vesículas o ampollas, dermatitis que se ocasiona con el contacto, cuando existe ingestión de ellas se presentan

vómitos y diarreas. Estos efectos son causados por un gran número de ésteres y por forbol (diferpenoide tetracíclico) que también han demostrado ser cancerígenos.



– *Dieffenbachia picta* (Araceae), “**cucaracho**”. Planta ornamental, cuando son ingeridas sus hojas, se produce quemadura severa de la cavidad oral, esófago y estómago a causa de sus abundantes **crisales de oxalato cálcico** y posiblemente una toxina proteica aún no identificada. El contacto con piel produce dermatitis severas.

– *Toxicodendron ssp.*, “**manzanillo, Pedro Hernández, manzanillo de la costa, sumaque**” (Anacardiaceae). Contiene urushioles, alérgenos fenólicos de 15 a 17 carbonos de tipo catecol, liberados en la savia pegajosa que la planta exuda cuando se toca.

Causa severa dermatitis que puede llevar al colapso anafiláctico. Se transmite por contacto de piel con una persona que tenga residuos de ellas o por ropa contaminada aun de lugares lejanos a otros o bien de un objeto inanimado o animado. En zapatos, guantes, sombreros, pelos de animales, etc. Se puede retener el urushiol aunque hayan transcurrido varios meses. Los incendios forestales pueden llevar partículas de hojas y producir la dermatitis al entrar en contacto con la piel. Sólo se necesita la presencia de 0,001 mg sobre la piel para producirse la dermatitis.

La administración parenteral de 3-pentadecilcatecol, uno de los constituyentes, reduce la sensibilidad y crea inmunidad en algunos casos. Existen productos desarrollados para el tratamiento y la prevención, que realmente son extractos purificados de urushioles, disueltos en solución salina isotónica, para administración subcutánea. El antígeno es lentamente absorbido y provee una continua estimulación de anticuerpos por un período prolongado.

– *Hura crepitans* (Euphorbiaceae), “**ceiba, ceiba amarilla, tronador**”, árbol de 30 metros de alto por unos 150 centímetros de diámetro del tronco, su látex acuoso o ligeramente blancuzco es irritante y venenoso. En algunas regiones se utiliza para “embarbar” o matar pescado

y en Estados Unidos se ha utilizado para fabricar gases lacrimógenos. Las semillas también son tóxicas, ricas en un aceite purgante drástico.

Plantas con glucosidos cardiacos

Digitalis ssp.: *D. purpurea*, *D. lanata* (Scrophulariaceae) “**dedalera, digital**”. Sus hojas contienen digitoxina, gitoxina, gitaloxina y otros; 2,5 gm de ellas pueden ser letales. En dosis tóxicas producen arritmias, náuseas, cefalea y síntomas gastrointestinales.

Tratamiento. Ver capítulo de Digitales.

– *Nerium oleander* (Apocynaceae), “**azuceno de la Habana, adelfa**”. Sus hojas contienen oleandrina, un glucósido cardíaco derivado de la gitoxina 16-acetilado, cuya DL_{50} IV. Para el gato es de 5 mg/k.

– *Thevetia peruviana* (Apocynaceae), “**cobalonga, castañeto, catapes, cojones de fraile**”. Posee en sus semillas tres glicósidos cardíacos: **nerifolina, thevetina y cerebri-na**. Producen diarrea sanguinolenta, midriasis, arritmias cardíacas y aun muerte. Su látex es cáustico. Sus semillas han sido peligrosamente utilizadas para regímenes de pérdida de peso, con resultados mortales.

– *Asclepias curassavica* (Asclepiadaceae), “**bencenuco, niño muerto, mal casada, quiebra ojo**”, es una hierba lechosa de hasta metro y medio de altura, que crece en lugares húmedos pero soleados, en los climas templados y calientes. Produce flores amarillas y rojas, frutos con cápsula con semillas provista de un vilano volador. Muy tóxica. Posee glicósidos cardíacos que causan paro cardíaco súbito, por acción sobre el miocardio.

Plantas con glucosidos cianogenéticos

Manihot sculenta conocida como “**yuca brava**”, *Manihot dulcis* o “**yuca común**” (Euphorbiaceae). La yuca brava contiene glucósidos cianogenéticos en toda la raíz o tubérculo y la variedad conocida como “yuca común” sólo los contiene en la corteza. Sólo si se consume cruda, existe el peligro de envenenamiento.

La DL_{50} es de 200 mg/k.

Dado que el tóxico es el cianuro, su sintomatología y tratamiento son tratados en el capítulo de Cianuro.

– *Sambucus nigra*/Caprifoliaceae), nombre popular “**sauco**”. En tallos y corteza posee un glicósido cianogénico: la sambunigrina.

– *Prunus amygdalus* (Rosaceae), planta muy difundida en nuestro medio especialmente el “**ciruelo**” y las “**almen-dras**”. En sus semillas existe un glicósido cianogénico: la amigdalina.

También contienen glicósido cianogénico la *Hydrangea opuloides* “hortensia” y el *Sorghum vulgare* “sorgo”.

– *Linum usitatissimum* (Linnaceae), “**lino**”, en sus semillas se encuentra un glicósido cianogénico, linamarina.

Terminalia catappa (Combretaceae), “**almendro, ceiba de agua, almendrón**”, contiene glicósidos cianogénéticos y a causa de su nombre equivocado de “almendro” los niños lo consumen en la creencia de que se trata de verdaderas almendras, por ello nosotros hemos vivido episodios lamentablemente, mortales.

Otras plantas tóxicas

– *Hedera helix* (Araliaceae), “**hiedra**”, muy venenosa, cultivada como planta ornamental para exteriores de edificios. Se presentan intoxicaciones por ingestión de sus frutos, con resultados a veces mortales. La toxicidad se atribuye a la hederina, una saponina en forma de glucósido.

– *Melia azedarach* (Meliaceae), “**paraíso**”. El envenenamiento resulta de la ingestión de los frutos cuya toxicidad está asociada a la fracción resinosa, produce síntomas neurológicos y degeneración grasa del hígado y de riñones.

– *Lantana camara* (Verbenaceae), “**cariaquito, venturosa**”. Es una planta ornamental herbácea con hojas olorosas y de flores anaranjadas o rojas y de frutos negros (drupas). La planta es extensivamente cultivada, se informan algunos casos de envenenamiento por ingestión de sus frutos. Muchos autores atribuyen su toxicidad a los triterpenos pentacíclicos lantadeno a y b, pero otros discuten que el principio tóxico es aún desconocido.

– *Lantana canescens* “**tango, cariaquito morado**”, también posee lantadenos.

– *Sapindus saponaria* (sapindaceae), “**chumbimbo, jaboncillo**”. Se reconoce por estar cargado de grandes racimos de frutas esféricas de dos centímetros de diámetro, que maduran en amarillo pardo, con epicarpio translúcido en cuya cavidad se mueve la semilla negra. Estas semillas son venenosas por su alto contenido en saponinas.

BIBLIOGRAFÍA

TREASE, EVANS. Farmacognosia Interamericana. McGraw Hill. 13ª ed. México, 1991.
 TYLER BRADY, ROBBERS. Pharmacognosy. Lea & Fabiger. 9ª ed. Philadelphia, 1988.
 GARCÍA BARRIGA. Flora Medicinal de Colombia. Imprenta Nacional. Bogotá, 1974.

PÉREZ ARBELÁEZ. Plantas Útiles de Colombia. Ed. Víctor Hugo. 14ª ed. Medellín, 1990.
 SMITH, REYNARD. Farmacología. Ed. Panamericana. Argentina, 1993.
 MAHECHA, ECHEVERRI. Árboles del Valle del Cauca. Lit. Arco. Bogotá, 1983.
 KINGHOM. Toxic Plants. New York, Columbia University press. 1979.

Yuca y neuropatías

Vladimir Zaninovic', M.D.

(Publicado con autorización de la Revista
"Colombia Médica")

Posible asociación de algunas enfermedades neurológicas con el consumo excesivo de la yuca mal procesada y de otros vegetales neurotóxicos.

El análisis de la epidemiología, toxicología y fisiopatología de algunas polineuropatías periféricas sugiere que puede ser debido al consumo excesivo y al proceso inadecuado de la yuca y de otros vegetales neurotóxicos. El cultivo, proceso y consumo de la yuca y sus derivados deben ser controlados por las entidades de salud pública y de seguridad industrial. Algunos casos de paraparesia espástica tropical podrían estar asociados con el consumo y proceso de la yuca.

Las sustancias naturales derivadas de las plantas utilizadas como alimentos pueden causar impactos negativos en la salud de los seres humanos. La idea que tiene el público sobre la toxicología de las plantas es ingenua y simplista y se basa en la premisa que "unas pocas plantas son venenosas y no deben ser ingeridas, pero todas las plantas utilizadas como alimentos son nutritivas o medicinales y carecen de efectos tóxicos". Es bien conocido que ciertos productos inmaduros derivados de las plantas pueden contener venenos, pero se asume que estos venenos desaparecen durante la maduración de los frutos. Las plantas activas farmacológicamente son consideradas promotoras de salud debido a que sus productos son de origen natural. El público se equivoca al no evaluar la presencia de sustancias potencialmente tóxicas en las plantas mientras clama por la exclusión de cualquier rastro de contaminación química causada por el hombre. Algunas plantas pueden contener más de un agente tóxico en sus derivados.

La vulnerabilidad de las poblaciones desprotegidas de los países o regiones pobres las obliga a depender de dietas monótonas derivadas de alimentos baratos obtenidos de cultivos fáciles y tolerantes al medio ambiente y a las plagas. Las sequías, las inundaciones, los problemas de orden público y las guerras, aumen-

tan la dependencia de algunos cultivos y los alimentos derivados de ellos.

Esta revisión se refiere a los estudios de alimento neurotóxicos, principalmente la yuca amarga (*Manihot esculenta* Crantz), como causa de enfermedades neurológicas. La yuca amarga, de la cual se obtiene almidón agrio, edulcorantes, saborizantes, preservativos de alimentos y alimentos para animales, contiene cianuro (ácido cianhídrico), uno de los venenos naturales más potentes y antiguos de la humanidad. Es obvio que la acción casi siempre mortal del cianuro se debe al consumo o inhalación de altas dosis, lo cual no sucede con la ingestión crónica de pequeñas dosis de yuca amarga, cassava en inglés y manioca o mandioca en portugués.

Como este trabajo está dirigido no sólo a médicos sino a nutricionistas y a personal que controla y maneja alimentos es saludable explicar que las neuropatías periféricas son enfermedades que afectan los nervios periféricos es decir los "cables conductores" que transmiten la información desde el sistema nervioso central (SNC) hacia los órganos periféricos y desde los órganos periféricos hacia el SNC. Casi todos los nervios periféricos salen o llegan a la médula espinal y al tronco cerebral (bulbo, protuberancia y pedúnculos cerebrales) y sólo los nervios ópticos y olfatorios entran directamente de la periferia al cerebro.

Los nervios periféricos son como unos cables de electricidad. El centro del cable está constituido por los axones, unos microcables que tienen funciones metabólicas y transportan hacia y desde la periferia sustancias necesarias para la supervivencia y para el buen funcionamiento del sistema nervioso. Estos cables de doble vía están cubiertos por una especie de "plástico" (la mielina) que además de "aislante" sirve como conductor de los impulsos eléctricos que van y vienen hacia y desde la periferia. Los nervios periféricos pueden ser lesionados en la mielina (neuropatías mielínicas), en los axones (neuropatías axonales) y lo más común, en ambos componentes, como son las neuropatías periféricas mixtas o axomielínicas.

Las causas de las neuropatías periféricas pueden ser inflamatorias, vasculares, traumáticas, compresivas, inmunológicas, metabólicas, tóxicas y hereditarias. Entre los múltiples tóxicos que causan neuropatías periféricas están agentes farmacológicos, industriales, ocupacionales, productos biológicos y agentes ambientales entre los cuales se encuentran:

Medicamentos

Cloranfenicol (antibiótico), clioquinol, Enterovioformo® (amebicida y antidiarreico), dapsona (usado contra la lepra y en algunas enfermedades dermatológicas), difenilhidantoinato, Epamin® (anticonvulsivante), disulfiran (tratamiento del alcoholismo crónico), etionamida (antituberculoso), oro (artritis reumatoidea), glutetimida, Doriden® (sedante e hipnótico similar a la talidomida), hidralazina, Apresolina® (antihipertensivo), isoniácida (el más efectivo y barato tratamiento contra la tuberculosis), metronidazol, Flagyl® (antiamebiano y efectivo contra infecciones por bacterias anaeróbicas), misonidazol (utilizado como sensibilizador para la radioterapia del cáncer), nitrofurantoina, Furadantina® (tratamiento de infecciones del tracto urinario, óxido nitroso (anestésico dental), maleato de perhexilina, Pexid® (para la angina de pecho), platino, Cis Platinum® (anticanceroso), piridoxina, vitamina B6 (en dosis mayores de 2 gramos diarios produce neuropatía sensitiva), cianuro de sodio (usado en anemia de células falciformes), talidomida (sedante e hipnótico), vincristina, Oncovin® (tratamiento de leucemias, linfomas y de algunas tumores sólidos), capsaicina (derivado del ají picante utilizado para dolores neurálgicos y colchicina (usado contra la gota).

Agentes industriales ocupacionales, productos biológicos y agentes ambientales

Monómero de la acrilamida (polimerización de monómeros), arsénico inorgánico (industrias del cobre y plomo), disulfato de carbono (producción de fibras de rayón y de películas de celofán), dimetilaminopropionitrilo (DMAPN) (en la fabricación de espuma de poliuretano), ácido diclorofenoxiacético (2-4-D) (herbicida), toxina diftérica (utilizada experimentalmente), hexacarbonos (solvente y componente de lacas, colas y adelgazador de pegantes «thinners»), óxido de etileno (para esterilización de materiales biomédicos sensibles al calor), plomo (industrias de fundición, fábricas de baterías, trabajos de demolición y en la reparación de radiadores de automóviles), metilbromuro (fumigantes, extinguidores de fuego, refrigerantes e insecticidas), ésteres organofosforados (insecticidas, aditivos para el petróleo, modificadores de plásticos) pesticidas, antihelmínticos, sustancias utilizadas como gases biológicos para la guerra, triortocresilfosfato (TOCP) (ablandador de plásticos y como lubricante para altas temperaturas), talio (rodenticida e insecticida), tricloroetileno (TCE)

(lavandería en seco, producción de caucho y desengrasante), mercurio (baterías electrónicas y termómetros) y fenol (alcohol utilizado en medicina para tratar dolores neurálgicos y espasticidad).

ALIMENTOS ASOCIADOS CON SÍNDROMES NEUROLÓGICOS

Es oportuno mencionar la dogmática frase del gran fisiólogo francés **Claude Bernard** (1813-1878): «*Tout est poison, rien n'est pas poison, c'est une question de dose*». «*Todo es tóxico, nada es tóxico, todo depende de la dosis*». Hoy tendríamos que agregarle: «*y de la vía y velocidad de administración y de la cronicidad de la exposición*».

Yuca, cassava, mandioca o tapioca. *Manihot esculenta crantz*

Planta de la familia de las euforbiáceas nativa de las Américas tropicales donde se cultiva extensamente al igual que en África y Asia tropicales. Tiene hojas y raíces alimentarias, siempre y cuando éstas sean preparadas adecuadamente. Tanto las hojas como las raíces contienen cantidades apreciables de glicósidos cianogénicos y deben ser procesadas adecuadamente para evitar la aparición de efectos tóxicos. La yuca puede ser dulce o amarga. Debe evitarse el eufemismo de «yuca menos dulce» para denominar a la yuca amarga (bitter cassava). La yuca amarga es de consumo popular y está en aumento debido a que su cultivo es más barato pues es resistente a la mayoría de las plagas porque su cáscara contiene un insecticida que también es tóxico.

Los cultivos extensos empezaron en Brasil, Colombia y Jamaica y de allí se difundieron a África Occidental, India, Tailandia e Indonesia. La yuca es un cultivo de fácil manejo. Hoy en día la yuca o cassava es una de las más importantes plantas alimenticias en las regiones húmedas tropicales.

Como todos los miembros de las euforbiáceas, la planta de yuca produce una sabia o jugo lechoso que contiene el glicósido cianogenético venenoso la linamarina. Los indígenas suramericanos le extraen el veneno con un dispositivo especial llamado «tipiti». El hecho de hervir, procesar con vapor y el hornear elimina la mayoría de la linamarina. No siempre se detoxifica la yuca de manera correcta y, además, la variedad que más se utiliza en la industria es la yuca amarga (bitter cassava) la más tóxica pero también la más rentable. La variedad Tailandia-8 (Thai 8) tiene 650 partes por millón (ppm) de cianuro mientras que la variedad M Colombia 1468 tiene 100 ppm. La variedad Thai 8 es la más rentable pero también la más peligrosa. La producción de ácido cianhídrico (cianuro) depende de la biosíntesis de glucósidos glicogénicos (GCs) y de la existencia o ausencia de las enzimas que los degradan.

Con la destrucción de las células que componen la yuca se produce la liberación de la linamarina que estaba dentro de las células del vegetal. De este proceso salen la linamarina (97%) y la lotaustralina (3%), los dos componentes cianogénicos. La linamarina con el agua y bajo la acción de la enzima linamarasa produce glucosa (azúcar) y cianohidrina-acetona. La cianohidrina bajo la acción de la enzima dihidronitrilasa produce cianuro de hidrógeno (HCN) y acetona. Una parte del cianuro se volatiliza y se mezcla con el aire y la otra se mezcla con el agua. La acetona es eliminada.

(linamarasa)

Linamarina + agua → glucosa + cianohidrina + acetona

(hidroxinitrilasa)

cianohidrina - acetona → cianuro + acetona

La manera más importante por la cual los compuestos cianogénicos causan toxicidad es mediante la formación del cianuro que bloquea la capacidad de transportar oxígeno de los glóbulos rojos de la sangre. La dosis mortal de cianuro es 1 mg por kilo de peso corporal. Es decir, una persona de 60 kg muere si ingiere 60 mg de cianuro derivado de materia prima seca.

Al analizar los datos toxicológicos anteriores en compuestos alimenticios se puede observar qué tan fácil es envenenarse con cianuro. El ganado vacuno y caprino puede ser expuesto a un alto riesgo. Hay que tener en cuenta que el sistema digestivo y las enzimas de los ganados no son iguales al de los humanos y que los tóxicos pueden afectar de manera distinta a diferentes especies.

En el cuadro 84.1 aparecen en orden descendente los alimentos para seres humanos y animales que contienen cianuro.

Cuadro 84.1. Los alimentos para humanos y animales que más contienen cianuro son en orden descendente:

	mg de cianuro x100 g de planta
Puntas de bambú o guadilla	800
Cereza silvestre	140-370
Sorgo o millo	250
Hojas de yuca	104
Raíces de yuca	53

(Tomado de: Cheeke PR. Cassava. *Manihot esculenta*. In *Natural toxicants in feeds, forages and poisonous plants*. 1998).

Vicia sativa

No hay duda que la semilla de *V. sativa* tiene un alto contenido de proteínas (28% a 32%) y es un buen ali-

mento para los rumiantes como el ganado y las ovejas pero se debe prohibir su utilización en individuos monogástricos como los seres humanos y las aves de corral por la reconocida neurotoxicidad. Cuba y posiblemente Colombia también, consumieron parte de las grandes exportaciones de esta leguminosa utilizada como alimento para animales.

Estas falsas lentejas (algarroba, alberjana o arvejona) (common vetch, *Vicia sativa* ssp., *sativa* cv, blanchefleur) contienen cialoalaninas, sustancias tóxicas que producen neuropatías periféricas en humanos pero no en el ganado.

Lathyrus sativus

(chickling vetch, chickling pea, grass pea, chícharo en Chile, garbanzo de yerba o frijol de yerba). El *Lathyrus sativus* causa una de las enfermedades neurológicas más antiguas de la humanidad llamada latirismo, enfermedad de la médula espinal similar a la paraparesia espástica tropical (PET), común en el Pacífico colombiano. El latirismo es de presentación aguda, horas a días, y no lentamente progresiva (semanas a meses) como es la PET. Se presenta en epidemias en las épocas de hambruna como las guerras, las sequías y las inundaciones. El latirismo es producido por la ingestión crónica del aminoácido excitatorio L-β OAA (L-β-N-OxalylAmino-L-Alanina), que lesiona las conexiones motoras entre el cerebro y la médula espinal de los primates y de los humanos.

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS CON EL CONSUMO DE FITOTÓXICOS

Neuropatía tropical

Strachan en 1888 informó por primera vez como neuropatía tropical (NT) una forma de polineuropatía periférica (neuritis). Los signos y síntomas principales fueron hormigueos y adormecimiento en las manos y pies, visión borrosa, sordera uni o bilateral, dolores de cadera y articulaciones, estomatoglositis, dermatitis urogenital, cambios sensitivos y motores que correspondían a la distribución anatómica de los nervios periféricos, ausencia de reflejos osteotendinosos, ataxia de la marcha, hiperemia retiniana y a veces atrofia óptica, uni o bilateral. En algunos casos crónicos se presentaron cambios mentales y demencia. Como además se encontraron cambios en la piel similares a los que se observan en la desnutrición, se consideró que las dietas deficientes y algunas toxinas o tóxicos ambientales podrían ser la causa de este pleomórfico síndrome, más frecuente en las clases pobres y desnutridas de los trópicos.

La NT ha sido descrita en toda África, en las Guayanas, Jamaica, Trinidad, Sri Lanka, Malasia, sur de India, Filipinas y sureste de Asia. Como los síndromes variaban entre las regiones se consideró que eran varios

los defectos nutricionales y varias las toxinas o tóxicos causantes. Esto no debe sorprender porque la energía del sistema nervioso central y periférico depende principalmente de los carbohidratos (los cuales no se almacenan en el sistema nervioso) y de un conjunto complejo de sistemas enzimáticos que gobiernan y controlan el uso de esta energía, incluidas las vitaminas B1 (tiamina), ácido nicotínico, riboflavina, B6 (piridoxina), ácido fólico y la vitamina B12. Estos sistemas y vitaminas son susceptibles de ser inactivados por tóxicos y toxinas, y de manera especial por el cianuro o ácido cianhídrico (HCN) que contiene la yuca.

En 1934 y 1937 Moore en Nigeria sugirió que la dieta con base en yuca (*Manihot esculenta*) era la causa de la NT. En 1935 y 1936, Clark postuló que la NT era causada por el consumo crónico del ácido hidrocianico (cianhídrico) liberado mediante la hidrólisis enzimática o ácida, del glicósido linamarina presente en grandes concentraciones en los tegumentos de la raíz de la yuca y estableció que la cantidad de tiocianato en la orina y en la saliva de los pacientes era mayor que en los casos controles. La NT afecta por igual a hombres y mujeres y es rara antes de los 10 años. La mayoría de los pacientes están entre los 50 y 60 años de edad y son de clase socioeconómica baja. La dieta es principalmente derivada de yuca y sus derivados, con suplementos de ñame, maíz, arroz, vegetales y proteínas animales.

Fue Osuntokun de Nigeria quien con métodos estadísticos y con análisis bioquímicos demostró en 1981 que la NT y algunas otras polineuropatías similares eran causadas por la intoxicación crónica por cianuro derivado de la yuca o cassava.

Konzo o buka-buka (piernas tiezas)

La konzo es una enfermedad neurológica inicialmente descrita en África que produce una parálisis espástica rápida (en minutos a horas) de los miembros inferiores (paraparesia); puede comprometer los brazos. Además de la dificultad progresiva para caminar se presenta urgencia o retención urinaria, estreñimiento, dolor lumbar e impotencia. Al examen neurológico se encuentran signos de lesión del sistema cortico-espinal como hiperreflexia, signo de Babinski, clonus y espasticidad. Puede haber dificultad para hablar y visión borrosa durante un mes. Algunos pacientes quedan con disartria y atrofia óptica. La mayoría de los pacientes llegan a necesitar uno o dos bastones y 10% quedan en silla de ruedas. Pueden presentar otras recurrencias años después.

Ha habido epidemias de konzo en varios países africanos como República del Congo (antigua Zaire), Mozambique, Tanzania y República Central del África. Los brotes epidémicos se han presentado en personas pobres que viven en áreas rurales con prevalencias de hasta 7% en la población general.

Los estudios epidemiológicos demostraron que la konzo se debía al consumo excesivo de yuca amarga procesada inadecuadamente, la cual contenía glucósidos cianogénicos que no fueron removidos antes del consumo sumado a una pobre ingesta de proteínas. Ninguno de los pacientes tenían anticuerpos contra los retrovirus HTLV-I ni VIH. La konzo es la principal causa de dificultad para caminar en Zaire, país de África Ecuatorial similar a Colombia no sólo desde el punto de vista geográfico sino desde el punto de vista racial y sociopolítico.

Las únicas dos autopsias de pacientes con konzo fueron hechas en 1937 y no mostraron anormalidades, al igual que las resonancias magnéticas cerebrales realizadas en 1994. Las respuestas motoras a la estimulación magnética transcraneal fueron ausentes tanto en las piernas paralizadas como en los brazos normales. Más de 3,700 casos habrían sido confirmados en 1994 y la gran mayoría se presentaron durante el verano y las sequías. No se ha informado ningún caso en niños menores de 2.5 años y la incidencia es mayor en mujeres en edad reproductiva.

Se observaron grandes variaciones geográficas en la ocurrencia de los casos en la mayoría de las regiones afectadas. En casi todas las aldeas afectadas la prevalencia varió de 2% a 5%, mientras que a una distancia de 20 km o menos era 0%. Como casi todos los pacientes eran pobres sólo unos pocos fueron admitidos en hospitales con recursos y personal especializado.

Después de haberse descartado causas infecciosas, degenerativas, hereditarias, virales y retrovirales (todos los casos son seronegativos al HTLV-I y al VIH) la creencia actual es que la konzo es secundaria a un trastorno metabólico resultante de la combinación de una dieta monótona a base de yuca amarga la cual produce cianuro, asociada con una baja ingesta de aminoácidos sulfurados lo cual provee el sustrato para que el cianuro se convierta en tiocinatos.

La cadena de acontecimientos en las epidemias de konzo sería:

1. Cultivos de yuca amarga en áreas rurales pobres.
2. Inadecuado manejo de las hojas o de la raíz de la yuca amarga, lo cual se evidencia por los altos niveles de linamarina y cianohidrina.
3. Alta ingesta o absorción de cianuro demostrable por niveles elevados de tiocinatos en sangre y en orina.
4. Baja ingesta de alimentos ricos en aminoácidos sulfurados demostradas por bajos niveles urinarios de sulfatos inorgánicos y niveles altos de cianuro.

Neuropatía atáxica tropical (tropical ataxic neuropathy-TAN)

Es una combinación de mielopatía, atrofia óptica, sordera neurosensorial y polineuropatía periférica simétrica. Los pacientes tienen una marcha de "borracho" (atáxica) y el síndrome progresa lentamente durante años. Afecta por

igual a hombres y mujeres, la mayor incidencia es entre los 50 y 60 años. Siempre se presenta en las personas más pobres.

Al examen se encuentra arreflexia osteotendinosa en 80% de los casos e hiperreflexia en el 20% restante debido a una mielopatía asociada. Parece que además de la ingesta prolongada de yuca mal procesada y de la poca ingesta de proteínas hay otros factores alimenticios y/o metabólicos asociados con esta entidad, que sin duda existe en Colombia y no se diagnostica o se confunde con otras entidades neurológicas parecidas.

La ingesta de plantas alimenticias constituye una fuente importante de exposición al cianuro especialmente en las clases socioeconómicas bajas de las regiones tropicales y subtropicales del mundo. La yuca es el cuarto producto de cosecha en el mundo tropical y unos 700 millones de personas la consumen. Produce más carbohidratos por hectárea que cualquier otra planta pero con muy baja cantidad de proteínas.

La cianogénesis (producción de cianuro) debida a la destrucción de las células de la yuca produce la liberación de linamarina (97%) y la lotaaustralina (3%) que son los *glucógenos cianogénicos* (GC). Las sequías y los suelos pobres aumentan los niveles de GC y entre más amarga sea la yuca más resistente será a las plagas, por esto es más barata y se consume más. La secuencia química para la producción de cianuro a partir de la linamarina de la yuca se mostró anteriormente (*vide supra*).

Neuropatías periféricas en Colombia

Se ha visto un aumento notorio en Colombia y en Suramérica de las neuropatías periféricas y del síndrome de Guillain-Barré (SGB). El SGB se diagnostica con cinco de los siguientes criterios:

1. Afecta todas las edades sin distinción de sexo y por lo general los pacientes llegan en estado afebril.
2. Se acompaña de adormecimiento y hormigueos en miembros inferiores y/o en superiores, generalmente antes de que aparezca la parálisis.
3. La debilidad en las extremidades es rápida y progresiva.
4. Se aprecia hipoestesia e hipoalgesia que se describe como en «guante y media».
5. Hay pérdida o disminución simétrica de los reflejos osteotendinosos.
6. Mejoría antes de la cuarta semana.
7. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) hay hiperproteínorraquia (100-1000 mg%) sin pleocitosis.

8. Ocurre recuperación total usualmente entre 3 y 6 meses. La hiporreflexia puede durar meses o más.

9. Cuando ocurre muerte, ésta es por falla respiratoria en los primeros estadios.

En el Hospital Universitario del Valle (HUV) se observó un aumento de casos a partir de 1964, hecho ya informado por Correa *et al.* en 1969 en Antioquia. Al analizar la distribución por meses, se notó una mayor acumulación de casos en enero y junio. De los 340 casos de SGB evaluados entre 1957 y 1975 en el HUV, 51.6% fueron provenientes de Cali. A partir de 1966 se comenzó a observar un aumento en el número de casos de las otras ciudades del Valle, alcanzando una cifra mayor que Cali en 1968.

Del total de 340 casos 187 (55%) fueron hombres y 153 (45%) mujeres. En cuanto a la edad 190 (55%) eran adultos y 150 (43.1%) menores de 14 años de edad. La paciente más joven era una niña de 9 meses de edad y el paciente mayor un hombre de 71 años.

La distribución de los casos de Guillain-Barré según la ocupación fue hogar (16.8%), agricultores (7.9%) y comerciantes (2.9%). El resto (72%) tenía otras ocupaciones.

Uno de los hallazgos más llamativos de los trabajos en mención fue el aumento en el número de casos a partir de 1964. En Itagüí (Antioquia) un mes antes de la epidemia de polineuropatías de aparición aguda hubo un aumento del doble para las afecciones gastrointestinales y del triple para las del tracto respiratorio superior. Es curioso que un aumento similar al observado en el HUV ocurrió en Medellín y en Bogotá en el mismo año. En 1968, año en que se presentó el mayor número de casos en el HUV, se presentó también el mayor número de casos en el Hospital Militar de Bogotá coincidiendo este hecho con la duplicación de casos en el Hospital Universitario San Vicente de Paul de Medellín y con la epidemia en Itagüí (Antioquia).

Como algunos autores han relacionado este síndrome con tóxicos, se investigó la asociación entre el SGB y el uso de pesticidas en agricultores, fumigadores, obreros industriales y pintores sin lograr encontrar relación importante entre estas sustancias tóxicas y el SGB aún considerándolas en conjunto. Con los resultados encontrados se sospechó la posibilidad de algún contaminante ambiental químico que estuviera originando el síndrome de Guillain-Barré.

Estudios epidemiológicos recientes muestran que las neuropatías periféricas constituyen la segunda causa de enfermedades neurológicas en Bucaramanga, Piedecuesta y Aratoca en el departamento de Santander (cuadros 84.2 y 84.3), y el tercer lugar en el Valle del Cauca, después de las migrañas y las demencias.

Cuadro 84.2. Enfermedades neurológicas en el departamento de Santander

Enfermedad	Proporción N° casos x 1,000 habitantes			
	Bucaramanga	Piedecuesta	Aratoca	Total
Migraña	199.4	215.3	189.3	198.8
Neuropatía periférica	40.2	6.9	22.1	26.8
Epilepsia	16.1	17.4	33.1	22.7
Enfermedad cerebro-vascular	16.1	20.8	16.5*	17.2
Demencia	9.6	54.3	10.5	17.9
Enfermedades extrapiramidales	6.4	20.8	3.7	8.3

* Mayores de 50 años

Adaptado de: Pradilla G, Vesga BE, León-Sarmiento FE, Bautista L, Vesga E, Gamboa N. Neuroepidemiología en el oriente colombiano. *Rev Colomb Neurol* 2002; 34: 1035-1043**Cuadro 84.3. Prevalencia de enfermedades neurológicas en Aratoca, un área rural de Santander, Colombia**

Enfermedad	Total	Hombres	Mujeres	Personas x 1.000 habitantes
Migraña	103	32	71	189.3
Epilepsia	18	10	8	33.0
Neuropatía periférica	12	4	8	22.1
Enfermedad cerebro vascular	10	1	9	4.7
Demencia	2	1	1	10.5

Adaptado de: Pradilla G, Vesga B, León-Sarmiento F.E. Estudio neuroepidemiológico en Aratoca, en un área rural del oriente Colombiano. *Rev. Med Chile* 2002; 130: 191 - 199**Cuadro 84.4. Prevalencia de las enfermedades neurológicas en la región suroccidental de Colombia**

Enfermedad	Prevalencia global ajustada por edad por 1.000 habitantes
Migraña	65.3
Demencia	21.9
Neuropatías periféricas	14.4
Enfermedad cerebro vascular	6.8
Epilepsia	3.9

Adaptado de: Takeuchi Y, Guevara JG. Prevalencia de las enfermedades neurológicas en el Valle del Cauca. Estudio Neuroepidemiológico Nacional (EPINEURO). *Colombia Med.* 1999;30: 74-81

En una visita (julio 23, 2002) al Centro Internacional de Agricultura Tropical (CIAT), Palmira, Valle, se pudo constatar que la variedad Tailandia-8 (Thai-8), una de las más utilizadas en Colombia, tiene 650 partes por millón (ppm) de cianuro mientras que la variedad M-Colombia-1468 sólo tiene 100 ppm. La variedad Thai-8 es más rentable pero también más peligrosa.

La epidemia de neuropatías en Cuba

Durante el segundo semestre de 1991 se presentó un número inusitado de casos de neuropatía óptica en Cuba en la provincia de Pinar del Río, en el extremo occidental de la isla. Los pacientes se quejaban de pérdida de peso, visión borrosa, fotofobia y disminución progresiva de la agudeza visual en un período de 1 a 4 semanas.

En el momento se hizo un diagnóstico de ambliopía por tabaco y alcohol y se mencionó la posibilidad de una neuropatía óptica de etiología tóxico-nutricional. A finales del mes de julio de 1992 se había informado un total de 168 casos, todos en la provincia de Pinar del Río. En diciembre del mismo año los casos habían aumentado a 472 y ya se informaban nuevos casos en La Habana, Espíritu Santo, Holguín y Santiago de Cuba, además de Pinar del Río, 5 de las 14 provincias de Cuba.

Se observó igualmente un cambio en el patrón de la enfermedad. Se presentaron casos con quejas de dolor en las extremidades (superiores e inferiores) hormigueos y adormecimiento sobre todo en las piernas, y en especial los tobillos, sensación de quemadura en las plantas de los pies, debilidad en las piernas, aumento de la frecuencia urinaria, urgencia para orinar y en algunos casos incontinencia urinaria. Estos casos predominaban entre las mujeres de edad media y se caracterizaban clínicamente por pérdida de la percepción bilateral y simétrica vibratoria al tacto y al dolor principalmente en los pies y en las manos. Otros pacientes presentaban reflejos disminuidos o ausentes en los talones, mientras otros mostraban reflejos rotulianos exagerados, presencia de respuestas cruzadas de los adductores con o sin el signo de Babinsky.

Estos hallazgos fueron consistentes con una neuropatía periférica sensitiva y con una mielopatía dorsolateral asociados a veces con una neuropatía óptica. Los casos oculares puros, forma de neuropatía óptica, y los casos mixtos, forma de neuropatía mielo-óptica, se siguieron presentando también. Otros signos observados fueron la pérdida auditiva neurosensorial, ataxia sensorial, disfonía y disfagia. Las biopsias de los nervios surales fueron compatibles con una axonopatía distal que en neurología casi siempre es de causa nutricional, tóxica, metabólica o hereditaria.

En los primeros meses de 1993 ocurrió un aumento exponencial en el número de casos en todas las provincias de Cuba, exigiendo la atención inmediata de seis grupos

científicos de 55 instituciones y de la Presidencia de la República. Al 18 de junio de 1993 el total de casos informados era de 45,584 con una tasa de prevalencia de 418,7 por cien mil. La mayoría de los casos (86.6%) fue del grupo de edad de 25 a 64 años, con un rango entre los 4 y los 75 años. Existió una mayor incidencia en mujeres que en hombres. La distribución geográfica de la epidemia mostró un gradiente de mayor a menor de occidente a oriente de la isla.

La evaluación, el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes requirió una movilización masiva de los recursos humanos, incluyendo un aumento del 30% del número de camas hospitalarias, la participación de los 18,000 médicos de familia, la creación y dotación de 60 centros de apoyo en todas las provincias y la ayuda de oftalmólogos, neurólogos e internistas equipados con instrumental adecuado.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con vitaminas del complejo B por vía parenteral. La mayoría de los pacientes mostraron una mejoría significativa excepto aquellos que habían tenido daño del nervio óptico. Algunos enfermos presentaron recaídas. No hubo casos fatales.

La causa de la neuropatía epidémica cubana fue multifactorial con elementos de deficiencia nutricional y un probable factor neurotóxico. Sin embargo, no se encontraron casos de desnutrición proteico-calórica en los pacientes. Los resultados mostraron niveles no tóxicos de pesticidas, metales pesados, y metanol. Se consideró que la intoxicación crónica por cianuro a partir del consumo de alimentos como la yuca, era en parte la responsable de la epidemia.

Como resultado de las dificultades económicas en Cuba, aunque no se observó una clara desnutrición en la población, se supo que los enfermos tenían una disminución en la ingesta de proteínas, restricciones en los alimentos disponibles, introducción de alimentos sustitutivos nuevos y aumento en la producción y consumo de productos vegetales principalmente la yuca lo mismo que problemas de almacenamiento y refrigeración de los comestibles por la frecuente y prolongada interrupción del fluido eléctrico durante esos años. La buena respuesta al tratamiento y al mejoramiento de las condiciones nutricionales, indican que la causa de la epidemia de neuropatías en Cuba fue producida por la combinación de factores neurotóxicos presentes en los alimentos.

En 1995 científicos cubanos y suecos informaron sobre una investigación realizada en cubanos no fumadores después de consumir durante 3 días un total de 1 a 4 kg de yuca blanca hervida. Infortunadamente el estudio sólo demoró 3 días, sólo se evaluaron 9 personas en el primer experimento y 5 en el segundo, y sólo consumieron yuca blanca, la menos tóxica. De todas maneras los resultados fueron interesantes y abrieron nuevos campos de investigación.

La eliminación urinaria de linamarina aumentó de 0 a 19 $\mu\text{mol/l}$ (micromol x litro) en las primeras 12 horas y volvió a 0 $\mu\text{mol/l}$ en las siguientes 12 horas del primer experimento (9 adultos sanos). En el segundo experimento 5 adultos sanos y no fumadores consumieron una semana antes, 500 g de yuca blanca de la misma cosecha pero congelada. Después de la ingesta de los 500 g de yuca blanca o dulce, las personas reasumieron una dieta normal, pero sin yuca. Los niveles de cianohidrina y ácido cianhídrico de las yucas habían sido medidos antes del consumo en los dos experimentos.

En el primer experimento todas las personas mostraron altos niveles de tiocianato en orina y la concentración de linamarina aumentó de 2 a 68 $\mu\text{mol/l}$.

Se aceptó que la harina de yuca amarga causante de la konzo y de algunas de las polineuropatías periféricas en la gente pobre de África Ecuatorial contenía niveles 10 veces más altos de sustancias cianogénicas demostrado por niveles urinarios de 1.000 $\mu\text{mol/l}$.

Es bien conocido que algunos animales pueden metabolizar la linamarina a otros compuestos diferentes al cianuro y al tiocianato. Esto no es sólo importante desde el punto de vista práctico sino que explicaría también por qué se encuentra en la orina apenas 30% de toda la linamarina ingerida. Es posible que el 70% restante se quede dentro del organismo y sería el causante del daño crónico en los seres humanos. En algunos individuos la microflora intestinal puede proporcionar β -glucosidasas capaces de hidrolizar la linamarina, o estas enzimas pueden ser adquiridas a partir de otras fuentes alimenticias.

Debido a la crisis alimentaria por el bloqueo de Estados Unidos, Cuba tuvo que importar muchos alimentos. Entre estos se mencionó la importación de unas «lentejas baratas» ricas en proteínas. Australia exportaba una lenteja color rojo anaranjado como alimento para ganados y que de manera ilegal se estaba utilizando para consumo humano a un precio inferior a las lentejas genuínas.

Esas falsas lentejas (algarroba, alberjona o arvejona) (common vetch, *Vicia sativa* ssp., *sativa* cv, blanchefleur) contienen cialoalaninas, sustancias tóxicas que producen neuropatías periféricas en humanos pero no en el ganado. Es probable que la *Vicia sativa* o lenteja falsa haya llegado a Cuba no directamente de Australia sino a través de un tercer país. Lo peor es que el comercio fraudulento persiste, no sólo de las lentejas falsas sino de la harina derivada de ellas.

En resumen, se puede asegurar hoy en día que la epidemia de neuropatías periféricas y mielopatías sucedida en Cuba entre 1991 y 1993, que causó 45,584 casos registrados, fue de causa tóxica y alimentaria.

DISCUSIÓN

El presentar en Colombia a la yuca y sus derivados como una de las posibles causas de algunas polineuropatías

no busca darle un carácter de sensacionalismo ni de alarmismo a este escrito. El fin primordial es llamar la atención de las entidades encargadas de la salud pública y estimular la investigación sobre este problema para prevenirlo antes que lleguemos a situaciones como las de África Tropical y Cuba.

En Colombia, al parecer todavía no hay situaciones tan extremas que produzcan epidemias de malnutrición con dietas monótonas, aunque la situación sociopolítica hace prever que si no se toman medidas a tiempo sin duda se pueden presentar.

Con la yuca amarga se deben tomar medidas extremas de seguridad durante el proceso de preparación de alimentos y en la industria. Este proceso no siempre se hace adecuadamente por diversas razones y los humanos y animales quedan expuestos a la ingestión crónica de pequeñas dosis de tóxicos que, durante meses o años lesionarán al sistema nervioso central (SNC), cerebro, tronco cerebral y médula espinal y al sistema nervioso periférico (SNP), nervios periféricos y órganos de los sentidos.

A pesar de ser necesario tener estos cuidados, en la visita con un ingeniero industrial a cultivos de yuca en Quindío, a microempresas procesadoras de yuca en el Valle del Cauca y a una planta productora de empacados de yuca en el Quindío fue aparente que existían deficiencias en la aplicación de criterios de seguridad industrial. No se utilizaban guantes impermeables durante la recolección de las hojas, tallos y tubérculos y los trabajadores no se lavaban las manos ni se bañaban al terminar su faena o antes de comer; las aguas residuales tóxicas se esparcían sin ningún control.

No existe duda de que el cianuro se absorbe por inhalación, por vía oral y por la piel. Durante el proceso de picado y secado no se utilizaron máscaras o caretas protectoras. El producto es empacado en sacos de polietileno y almacenado para su venta a las empresas que producen almidón, concentrados para alimentos de animales y productos congelados de la yuca en forma de croquetas, astillas o trozos. La planta empacadora visitada en el Quindío cumplía con los criterios de seguridad industrial y entregaba un producto de alta calidad y excelente presentación.

El problema de las neuropatías periféricas en los trópicos no es el consumo *per se* de la yuca sino la utilización de las variedades con mayor contenido de cianuro y el inadecuado manejo casero, rural e industrial de este vegetal que produce más harina por hectárea que cualquier otro vegetal, pero con un contenido muy bajo en proteínas. El verdadero problema lo constituye el manejo inadecuado a nivel casero y de la pequeña y mediana industria de la yuca. Los desechos de la yuca no deben ser arrojados a los ríos, riachuelos, quebradas, lagunas ni a ninguna otra fuente de agua que pueda ser utilizada por humanos y animales.

Los gases y aguas residuales derivados del proceso de la yuca tanto a nivel de las microempresas como a nivel industrial deben ser controlados con estrictos criterios de seguridad industrial. Ya existen en Colombia personas y empresas dedicadas a la producción de concentrados para animales, que contienen hojas y tallos de la planta de yuca, que son las partes con mayor contenido de cianuro.

Los signos y síntomas principales de la exposición al cianuro son inespecíficos: dolor de cabeza, mareo o vértigo, pérdida del apetito y trastornos del sueño.

El Departamento de Salud Humana de los Estados Unidos dispone de regulaciones, recomendaciones y guías para evaluar la presencia de cianuro en los alimentos, el aire, agua y otras fuentes. Estas regulaciones y recomendaciones están disponibles y deberían ser aplicadas estrictamente en Colombia.

Como gran parte de las polineuropatías periféricas se quedan sin una explicación de la causa, se ha sindicado a virus como el del sarampión, paperas, rubeola, influenza A y B, varicela-zoster, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, mononucleosis infecciosa, vaccinia, viruela, hepatitis, Coxsackie y ECHO, sin haberse podido demostrar la relación causa-efecto con estos virus como tampoco con las infecciones por otros gérmenes como *Mycoplasma pneumoniae*, *Salmonella typhosa*, listeriosis, brucelosis, tularemia y ornitosis. En ninguna de estas infecciones se ha demostrado que los gérmenes mencionados sean la causa del SGB. Los tres retrovirus humanos (HTLV-I, VIH y HTLV-II) también han sido asociados con polineuropatías periféricas y con mielopatías.

Al tener en cuenta todo lo anterior no queda la menor duda de que los cultivos y producción de yuca y sus derivados deben ser vigilados por las entidades de salud pública y de seguridad industrial y que la contaminación ambiental por cianuro debe ser penalizada.

A continuación se mencionan 42 agentes químicos, farmacológicos, biológicos y ambientales que producen neuropatías periféricas:

Monómero de la acrilamida (polimerización de monómeros), arsénico inorgánico (industrias del cobre y plomo), disulfato de carbono (producción de fibras de rayón y de películas de celofán), dimetilaminopropionitrilo

(DMAPN) (en la fabricación de espuma de poliuretano), ácido diclorofenoxiacético (2-4-D) (herbicida), toxina diftérica (utilizada experimentalmente), hexacarbonos (solvente y componente de lacas, colas y adelgazador de pegantes «thinners»), óxido de etileno (para esterilización de materiales biomédicos sensibles al calor), plomo (industrias de fundición, fábricas de baterías, trabajos de demolición y en la reparación de radiadores de automóviles), metilbromuro (fumigantes, extinguidores de fuego, refrigerantes e insecticidas), ésteres organofosforados (insecticidas, aditivos para el petróleo, modificadores de plásticos) pesticidas, antihelmínticos, sustancias utilizadas como gases biológicos para la guerra, triortocresilfosfato (TOCP) (ablandador de plásticos y como lubricante para altas temperaturas), talio (rodenticida e insecticida), tricloroetileno (TCE) (lavandería en seco, producción de caucho y desengrasante), mercurio (baterías electrónicas y termómetros) y fenol (alcohol utilizado en medicina para tratar dolores neurálgicos y espasticidad).

CONCLUSIONES

1. La yuca y sus derivados contienen pequeñas cantidades de cianuro, peligrosas para la salud de los humanos y de los animales.
2. Existen claras evidencias de que la hoja, los tallos y los tubérculos de la yuca amarga, en exceso o por mal manejo, producen enfermedades neurológicas en seres humanos y animales, además lesionan el ambiente.
3. En Colombia algunos casos de neuropatías periféricas pueden deberse al proceso inadecuado y consumo excesivo de yuca y en especial de las variedades de yuca amarga con altos contenidos de glucósidos cianogénicos.
4. Las experiencias de otras regiones del mundo como África y Cuba deben ser tenidas en cuenta para evitar problemas serios de salud pública en Colombia.
5. El proceso y el consumo de las diferentes variedades de yuca deben ser vigilados y controlados por las entidades encargadas de la salud pública y de la seguridad industrial.
6. El manejo y desecho inadecuados de los derivados de la yuca debe ser penalizado por el daño que causan al ser humano, a los animales y al ambiente.

BIBLIOGRAFÍA

- SCHAUMBURG, H.H.; SPENCER, P.S.; THOMAS, P.K. Toxic neuropathy: Pharmaceutical agents. In *Disorders of peripheral nerves*. Contemporary Neurology Series. Philadelphia: FA Davis Company; 1983. p. 119-130.
- LÖTSCHERT, W.; BEESE, G. Cassava, manioc, tapioca. *Manihot esculenta* Crantz. In *Tropical plants*. London, Glasgow, Sydney: Harper Collins Publishers; 2000.
- VETTER, J. Plant cyanogenic glycosides. *Toxicon* 2000; 38: 11-36.
- CHEEKE, P.R. Cassava. *Manihot esculenta*. In *Natural toxicants in feeds, forages and poisonous plants*. (En línea) 1998. (fecha de acceso 14 de mayo de 2002). Disponible en <http://www.ansci.cornell.edu/courses/as625/1999term/block/toxicity.html>
- TATE, M.E.; ENNEKING, D. A mess of red pottage. *Nature* 1992; 359: 357-358.
- SPENCER, P.S. Intoxications of the nervous system. Part II. Vol. 21. Lathyrism. In De Wolff FA (ed.). *Handbook of clinical neurology*. New York: Elsevier Science; 1995. p. 1-20.
- STRACHAN, H. On a form of multiple neuritis prevalent in the West Indies. *Practitioner* 1888; 59: 477-484.
- MOORE, D.F. Retrobulbar neuritis and partial optic atrophy as sequelae of avitaminosis. *Ann Trop Med* 1934; 28: 295-303.
- MOORE, D.F. Nutritional retrobulbar neuritis followed by partial optic atrophy. *Lancet* 1937; i: 1225-1227.
- CLARK, A. On the aetiology of pellagra and allied nutritional diseases. *W Afr Med J* 1935; 8: 7-9.
- CLARK, A. Report on effects of certain poisons contained in food plants of West Africa upon health of native races. *J Trop Med Hyg* 1936; 39: 269-276.
- OSUNTOKUN, B.O. Cassava diet, chronic cyanide intoxication and neuropathy in the Nigerian Africans. *Wld Rev Nutr Diet* 1981; 36: 141-173.
- TYLLESKÄR, T. *The causation of konzo. Studies on a paralytic disease in Africa*. Thesis. Uppsala: Uppsala University; 1994.
- TYLLESKÄR, T.; LÉGUÉ, F.D.; PETERSON, S.; KPIZINGUI, E.; STECKER, P. Konzo in the Central African Republic. *Neurology* 1994; 44: 959-961.
- TYLLESKÄR, T.; BANE, M.; BIKANGI, N.; COOKE, R.; POULTER, N.; ROSLING, H. Cassava cyanogens and konzo, an upper motoneuron disease found in Africa. *Lancet* 1992; 339: 208-211.
- TYLLESKÄR, T.; BANE, M.; BÖTTIGER, B.; THORSTENSON, R.; BIBERFELD, G.; ROSLING, H. Konzo, an epidemic spastic paraparesis in Africa, is not associated with antibodies to HTLV-I, HIV, or HIV gag- encoded proteins. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 12: 317-319.
- TROLLI, G. Paraplégie spastique épidémique, Konzo des indigènes du Kwango. In *Résumé des observations réunies, au Kwango, au sujet de deux affections d'origine indéterminée*. Trolli G (ed.). Brussels: Fonds Reine Elisabeth; 1938. p. 1.
- TSHALA-KATUMBAY, D. Clinical and neurophysiology studies on a non-progressive upper motor neuron disorder. In *On the site of the lesion in konzo*. Uppsala: Uppsala University; 2001.
- TOR-AGBIDYE, J.; PALMER, V.S.; LASAREV, M.R.; CRAIG, A.M.; BLYTHE, LL.; SABRI, M.I.; SPENCER, P.S. BIO-ACTIVATION of cyanide to cyanate in sulfur amino acid deficiency: relevance to neurological disease in humans subsisting on cassava. *Toxicol Sci* 1999; 50: 228-235.
- ROSLING, H.; TYLLESKÄR, T. Cassava. In Spencer PS, Schaumburg HH, Ludolph AC (eds.) *Experimental and clinical neurotoxicology*. 2nd ed. New York, Oxford: Oxford University Press; 2000. p. 338-343.
- MAESTRE, J.A.; ORTEGA, E.; SOLARTE, M.T.; DE TORRES, M. del S.; de PENICHE, D. Estudio clínico-epidemiológico de 340 casos de Guillain-Barré en el Hospital Universitario del Valle, Cali de 1957-1975. *Acta Med Valle* 1977; 8: 109-114.
- CORREA, P.; GARCÍA, C.; SULIANTI, J.M.; QUIROGA, A. Polineuropatías periféricas agudas. *Antioquia Med*. 1969; 19: 337-351.
- LÓPEZ, F.; LÓPEZ, J.H.; HOLGUÍN, J. Flewett TH. Una epidemia de polirradiculoneuropatía en Colombia en 1968. *Bol. Of Panam* 1974; 76: 392-397.
- ORDÓÑEZ, N.; PALACIOS, E.; POTES, J. Síndrome de Guillain-Barré (polirradiculoneuritis). Monografía y revisión de 139 casos. *Univ Med* 1971; 13: 15-48.
- LEADING ARTICLE. Industrial solvents and neuropathy. *Br Med J* 1976; 2: 960.
- PRADILLA, G.; VESGA, B.E.; LEÓN SARMIENTO, F.E.; BAUTISTA, L.; VESGA, E.; GAMBOA, N. Neuroepidemiología en el oriente colombiano. *Rev Neurol* 2002; 34: 1035-1043.
- PRADILLA, G.; VESGA, B.E.; LEÓN-SARMIENTO, F.E. Estudio neuroepidemiológico en Aratoca, un área rural del oriente colombiano. *Rev Med Chile* 2002; 130: 191-199.
- TAKEUCHI, Y.; GUEVARA, J.G. Prevalencia de las enfermedades neurológicas en el Valle del Cauca. Estudio Neuroepidemiológico Nacional (EPINEURO). *Colomb Med* 1999; 30: 74-81.
- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Neuropatía epidémica en Cuba. *Bol Epidemiol* 1993; 14: 1-4.
- HERNÁNDEZ, T.; LUNDQUIST, P.; OLIVEIRA, L.; PÉREZ-CRISTIA, R.; RODRÍGUEZ, E.; ROSLING, H. Fate in humans of dietary intake of cyanogenic glycosides from roots of sweet cassava consumed in Cuba. *Natural Toxins* 1995; 3: 114-117.
- MADUAGWU En. Metabolism of linamarin in rats. *Food Chem Toxicol* 1989; 27: 451-454.
- TATE, M.E.; RATHJEN, J.; DELAERE, I.; ENNEKING, D. Covert trade in toxic vetch continues. *Nature* 1999; 400: 207.
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. *Toxicological profile for cyanide (update)*. Washington; US Department of Health and Human Services; 1997.
- SCHAUMBURG, H.H. Human neurotoxic disease. In Spencer PS, Schaumburg H.H, Ludolph AC (eds.) *Experimental and clinical neurotoxicology*. 2nd ed. New York, Oxford: Oxford University Press; 2000. p. 55- 82.

Plantas tóxicas en veterinaria

José Ignacio Ramos Jaramillo
Samuel Cadavid Isaza

La intoxicación por plantas en animales es un tema que llama la atención al veterinario, al químico, al agrónomo, al tecnólogo y al ganadero.

Las pérdidas en las ganaderías debidas a las intoxicaciones por plantas no pueden determinarse con exactitud, debido a que no se dispone de registros sobre enfermedad y muerte de los animales y a que muchas veces no se investigan las causas de la muerte de un animal.

Cuando se estudia la toxicología de las plantas, se debe tener en cuenta la estrecha relación existente entre el suelo, el medio ambiente y la planta, pues cualquier cambio en las características de los dos factores iniciales inciden directamente en la toxicidad de la planta.

Las lluvias, las sequías, los abonos, etc., hacen que las plantas sinteticen o acumulen sustancias que pueden ser tóxicas para los animales que las consumen.

Los casos más frecuentes de intoxicación se producen en áreas que tienen un mal control de malezas o cuando se efectúan sobrepastoreos, lo cual hace que el animal pierda la selectividad al comer y tenga que consumir estas malezas, que son más tóxicas.

Es casi imposible mencionar todas las especies sospechosas de ocasionar intoxicación en animales; por ello incluimos principalmente las que son de reconocida toxicidad y de mayor riesgo en nuestro medio.

Los síntomas o lesiones que vamos a describir en cada caso de intoxicación son obtenidos bajo la ingestión de cantidades relativamente altas de la planta tóxica; consumo menor, producirá alteraciones en el organismo, que sólo inducen al veterinario clínico a sospechar la ingestión de ellas.

Muchos de los tóxicos vegetales son irritantes o sea que producen inflamación en los tejidos con los cuales se pone en contacto; las primeras regiones del cuerpo que se afectan son la piel, la mucosa bucal, estomacal e intestinal. Una vez absorbido pasan al torrente sanguíneo, para ser distribuidos por todo el organismo, afectando cualquier región.

Algunos de ellos afectan con mayor intensidad unos tejidos que otros, por lo cual reciben el nombre de tóxicos selectivos.

PLANTAS CIANOGENÉTICAS

Tienen la capacidad de almacenar dentro de su estructura sustancias tóxicas llamados **glucósidos cianogenéticos** los cuales se almacenan en contracciones distintas, en las diversas partes de las plantas y de acuerdo también con la fase de desarrollo en la cual se encuentre; es así como las semillas y las hojas son las que más acumulan los glucósidos, siendo también la cantidad mayor, cuando la planta se encuentra en crecimiento. La planta en sí no es tóxica, debido a que el glucósido requiere de un desdoblamiento en sus componentes para su acción tóxica, fenómeno éste que se da por la enzima β -glucosidasa, que se encuentra separada dentro de la planta.

Factores como sequías, heladas, pisoteado, marchitado o mal desarrollo, hacen posible la unión de la β -glucosidasa con el glucósido, liberando el ácido cianhídrico (HCN).

En el caso de ingestión de las plantas con desarrollo y ambiente normal, la liberación de HCN se efectuará en el tubo digestivo del animal, al presentarse los fenómenos de maceración y fermentación por medio de los microorganismos del rumen del animal o por el medio ácido del estómago en el caso de los animales monogástricos.

Tanto los glucósidos cianogenéticos como la β -glucosidasa están controlados genéticamente por un gene dominante, por lo tanto es posible obtener plantas con bajo potencial cianogenético. Ejemplo: el sorgo en especies nuevas. Algunas plantas pueden tener tiocianatos capaces de inhibir la hormona tiroidea y producir bocio hiperplástico y síntomas de hipotiroidismo.

Mecanismo de intoxicación

(Ver capítulo correspondiente a Cianuros).

Diagnóstico

- Por los síntomas, pues éstos son muy característicos de falta de oxigenación.
- Por el laboratorio toxicológico al cual se deben enviar muestras de sangre, contenido gástrico, porción de hígado o masa muscular, pasto o forrajes.
- Las muestras deben ser enviadas en frascos secos, limpios y congelados hasta que se efectúen los análisis.
- Las muestras deben ser tomadas muy precozmente y los recipientes sellados herméticamente porque el ácido cianhídrico es muy volátil.
- A la necropsia, el color de la sangre nos induce a pensar en el agente casual: la sangre es de color rojo brillante, color que también toman los tejidos internos.

Cuadro clínico

Los animales pueden aparecer muertos, por lo que se piensa en otro tipo de enfermedad, viral o bacteriana. Pero lo más frecuente es cuando los animales se movilizan en las praderas, los que están afectados se van separando de la manada y se rezagan.

Se observa en ellos manifestaciones de tipo respiratorio como el jadeo, dificultad para tenerse en pie y caen; algunos convulsionan y mueren, otros presentan temores musculares e imposibilidad para levantarse; si son forzados a hacerlo, desencadenan cuadro de cianosis que los lleva a la muerte. A estos animales es mejor dejarlos en reposo y hacerles el tratamiento recomendado, aunque algunos de ellos se recuperan, aun sin tratamiento.

Plantas cianogenéticas

Nombre vulgar	Nombre científico
Bejuco blanco, Mataganado	<i>Tanaecium exitosum</i>
Cansa viejo o mindaca	<i>Mascagnia concinna</i>
Pasto India o Guinea	<i>Panicum maximum</i>
Sorgo sp.	<i>Sorghum spp.</i>
Pasto comino	<i>Homolepsis aturensis</i>

Tratamiento

Está orientado a separar el cianuro de la citocromo oxidasa, aportando hierro férrico, lo cual se logra al producir metahemoglobinemia, mediante el suministro de nitrito de amilo o nitrito de sodio, o bien con el suministro de azul de metileno.

Con la producción de metahemoglobina, logramos la formación del compuesto cianometahemoglobina, captando el cianuro circulante y liberando a la citocromo del cianuro unido a ella.

El paso posterior es la formación de tiocinatos, compuestos estables y de eliminación urinaria. En este proceso intervienen enzimas propias del organismo (rodanasas) encargadas de ejecutar este proceso, el cual necesita del suministro de hiposulfito de sodio, sustancia que va a aportar el elemento azufre.

En animales caídos, aplicarles 50 ml de nitrito de sodio al 5 % por vía venosa. Pocos minutos después, suministrarle por la misma vía, 200 ml de hiposulfito de sodio, al 15 %.

Otros autores recomiendan mezclar 1 ml de nitrito de sodio al 20 %, con 3 ml de tiosulfato o hiposulfito de sodio al 20 % y aplicar esta mezcla, vía venosa, por cada 50 kilogramos de peso del animal.

Prevención

- Control mecánico y /o químico de las plantas llamadas bejucos.
- Evitar el sobrepastoreo de los potreros.
- Evitar inmovilización innecesaria de ganado, durante la época de mayor presentación de intoxicaciones.

PLANTAS QUE CONTIENEN NITRATOS Y NITRITOS

Los vegetales que concentran nitratos dentro de su estructura orgánica los almacenan principalmente en tallos y hojas, más que en semillas o frutos. Las plantas toman el nitrógeno del suelo, el cual fue llevado allí por las plantas y bacterias fijadoras de nitrógeno, o por fertilizantes (nitrato de amonio, nitrato de potasio o urea). Este nitrógeno es convertido en nitrato o nitrito que es utilizado por la planta para producir proteínas vegetales, las cuales son consumidas por el animal para formar, a su vez, proteínas animales y convertirlas en carne o leche y el residuo vuelve al suelo.

Los nitratos son convertidos a nitritos dentro del organismo animal, por la flora ruminal, en el poligástrico; y por la flora normal y la acidez del medio, en el animal monogástrico, siempre los nitritos son los responsables de las manifestaciones clínicas.

Una vez se ha liberado el nitrito, se absorbe y va directamente a la circulación general, en donde se une a la hemoglobina y forma metahemoglobina, sustancia incapaz de transportar oxígeno.

Hay que tener en cuenta que en las aguas naturales se desarrollan cambios que afectan a los compuestos nitrogenados; así, en algunas aguas muy pobres de oxígeno, los nitratos pueden transformarse en amoniaco y en aguas muy oxigenadas, el amoniaco pasa a nitratos, siendo los nitritos productos intermedios en ambos procesos.

No existe concordancia entre la absorción y la asimilación de nitratos por parte de las plantas y por esta razón, en algunas circunstancias, la absorción puede hacerse

mucho más rápida, produciéndose en esta forma acumulación de grandes cantidades que pueden ser tóxicas para los animales consumidores.

Algunos sugieren la utilización de nitratos en los vegetales, requiere el paso previo a nitritos, de manera que cuando existen fallas en este proceso, se producen grandes acumulaciones de nitratos, aun en vegetales con deficiencias de nitrógeno. Esto se hace especialmente patente en los suelos carentes de manganeso y molibdeno, debido a que estos elementos constituyen los componentes metálicos de la nitratorreductasa y la hidroxilaminoreductasa que son las enzimas fundamentales para la asimilación del nitrógeno por los vegetales. Los cambios de humedad, la falta de luz, la prefloración y la utilización de herbicidas, principalmente 2-4-D, pueden aumentar significativamente las concentraciones de nitratos en los vegetales.

PLANTAS ACUMULADORAS DE NITRATOS Y NITRITOS

Nombre vulgar	Nombre científico
India o Guinea	<i>Panicum maximun</i>
Cansa Viejo	<i>Mascagnia concinna</i>
Pasto Elefante	<i>Pennisetum purpureum</i>
Pasto Kikuyo	<i>Pennisetum clandestinum</i>
Pasto Raigrás	<i>Lolium sp.</i>
Pasto Pará	<i>Brachiaria mutica</i>

Modo de acción

Tal como lo mencionamos anteriormente, los nitratos son poco tóxicos y solamente tienen algunas acciones irritantes; modifican la composición de los líquidos orgánicos incrementando la eliminación de orina y el consumo de agua, al reemplazar los iones de cloruro. Algunos les han atribuido alteraciones en la reproducción y acción bociógena. Sin embargo, lo fundamental radica en el paso de nitratos a nitritos y éstos son intensamente vasodilatadores y metahemoglobinizantes. Vasodilatadores a nivel central y periférico, produciendo serios trastornos hemodinámicos. Metahemoglobinizantes, oxidando el hierro de la molécula de hemoglobina y convirtiéndola en metahemoglobina, incapaz de transportar el oxígeno.

Sintomatología

La acción vasodilatadora del ion nitrito es particularmente importante en los equinos y causa alteración del pulso, hipotensión, colapso y muerte, incluso antes de que se manifieste metahemoglobinemia, la cual se manifiesta por la coloración oscura de las mucosas, pulso acelerado,

micción frecuente, convulsiones, coma y muerte. Algunos animales pueden recuperarse espontáneamente, pero las hembras gestantes abortan en pocos días.

Diagnóstico

El diagnóstico se hace por los síntomas cuando éstos son característicos y por los antecedentes en la alimentación.

Por el laboratorio toxicológico al cual se debe enviar muestra de sangre para dosificar metahemoglobina. También por la identificación de nitratos y nitritos en sangre, contenido gástrico y alimentos.

La coloración típica de la sangre es un dato visual significativo: presenta coloración oscura "chocolate", coloración que puede apreciarse igualmente en los tejidos internos.

Tratamiento

- Administrar azul de metileno al 1% diluido en suero, a razón de 1ml/kg de peso, por vía venosa.
- Combatir el colapso cardiovascular con tónicos cardíacos, analépticos y corticosteroides.

Prevención

No llevar el ganado a pastoreo a áreas recién fertilizadas.

Evitar movilizaciones innecesarias del ganado.

Adicionarle a la sal mineralizada azul de metileno al 3%.

INTOXICACIÓN POR HELECHOS

Las variedades *Pteridium*, *Aquilinum*, *Pteridium palustris*, *Pteridium saculentum*, *Pteridium sieberi* son los principales helechos causantes de la hematuria vesical bovina (HBV), también llamada hematuria esencial o hematuria enzoótica o cistitis hemorrágica, o con los nombres dados por el pueblo de "miadera de sangre" o "vaca ranillenta".

El principio tóxico se encuentra en las hojas o rizomas de los helechos y su intoxicación se presenta principalmente en bovinos, pero también en ovinos y equinos. Esta intoxicación se caracteriza por su factor acumulativo, período que puede fluctuar entre los 12 y 18 meses de edad; por lo anterior, algunos animales presentan síntomas después de haber sido retirados de una zona con helechos y estos síntomas están relacionados con:

- Cantidad consumida.
- Época del año (después de verano o invierno).
- Calidad del suelo (ácidos, pobres de calcio y fósforo).

No existe predilección por raza o sexo, pero sí de edad, presentándose en animales adultos.

Las áreas endémicas son aquellas que se encuentran entre 1.800 y 2.600 m sobre el nivel del mar.

Toxicidad

La planta posee varios principios tóxicos activos:

- Factor inhibidor de tiamina.
- Factor cancerígeno e inhibidor medular.

Factor inhibidor de tiamina

Afecta principalmente a los equinos en los cuales disminuye notoriamente la concentración de tiamina, hasta manifestarse sintomatología de carencia.

Factor cancerígeno e inhibidor medular

Deprime la médula ósea en forma progresiva, afectando su función, encontrándose en los animales leucopenia, trombocitopenia y anemia, llegando hasta la aplasia.

En la vejiga las lesiones encontradas van desde la inflamación, ulceración, etc., hasta las tumoraciones de tipo epitelial o mesenquimatosa.

Sintomatología

En los bovinos, la intoxicación presenta tres formas:

- Vesical.
- Entérica.
- Laríngea.

Vesical

Es de evolución crónica y se caracteriza por disuria, con arqueamiento del dorso y emisiones de orina colúrica, la cual va concentrando su color sanguinolento a medida que avanza la enfermedad, lo cual debilita en forma progresiva al animal, hasta llevarlo a la anemia.

Entérica

La fiebre y la presentación de sangrado profuso por fosas nasales y la materia fecal con coágulos son las manifestaciones de esta forma, además de los hallazgos de petequias en mucosas y múltiples focos hemorrágicos en tejidos internos, que son muy significativos.

Laríngea

Es frecuente en terneros, y se caracteriza por edema del cuello, lo cual dificulta la respiración; la tos es permanente. Algunos autores encuentran relación directa con la papilomatosis faríngea bovina (PFB), conocida como “tusa”, la cual es una papilomatosis en cavidad bucal, laringe, faringe, esófago y rumen, producida por un virus en la familia *Papoviridae*; estos son tumores benignos, pero por el área donde se mantienen estos animales, hace presumir que el hehecho, con sus principios tóxicos, sea el desencadenante de alguna malignidad de estos tumores.

En equinos, los síntomas se relacionan con el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular. Puede observarse neuritis periférica, con áreas localizadas de hiperestesia o anestesia; el animal muestra incoordinación, anorexia, postura encorvada con cuello arqueado. Las alteraciones cardíacas se manifiestan con aumento de frecuencia y alteración del electrocardiograma mostrando aplanamiento de la onda T y prolongación del intervalo Q-T.

Diagnóstico diferencial

Las hemorragias del tracto gastrointestinal y las alteraciones hemáticas nos pueden confundir con abesielosis, leptospirosis y tripanosomiasis.

Tratamiento

Después de iniciados los síntomas, el tratamiento curativo no es efectivo; debe entonces hacerse tratamiento paliativo para evitar el desgaste del animal y una vez confirmado el diagnóstico enviarlo al matadero, aclarando que su carne es útil para el consumo humano. Se utilizan drogas antianémicas que contengan hierro, vitamina C y complejo B. Los esteroides de tipo anabólico son benéficos por su acción medular, pero no puede olvidarse su efecto tóxico cuando las carnes son consumidas por los humanos. Es posible utilizar antipiréticos y antibióticos, de acuerdo con cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

- RADALEFF, R.D. Toxicología Veterinaria. 1ª. Edición española, editorial Academia. León, 378, 1967.
- CORREA, W. M.; VASKE, T.R. Intoxicación en Bovinos y Equinos; por Tanner Grass (*Brachiaria sp.*). Bayer. Informaciones veterinarias, No. 15 23-30.

- BLOOD, D. C.; HENDERSON, J.A.. Medicina Veterinaria. 2ª ed. Interamericana. México. 1965.
- JURADO CONTO, R. Toxicología Veterinaria. 2ª ed. Salvat. España, 1989.

Plantas tóxicas al ganado bovino

Carlos Alfonso Polo Galíndez

INTRODUCCIÓN

La posición geográfica de Colombia comprendida entre 12:30° latitud norte, 4:12° latitud sur y entre los meridianos 79° y 66:8° la sitúa en plena zona tropical. Además el país es el recorrido final del gran cordón andino, que al entrar por el sur del país se divide en tres grandes cordilleras, lo que hace que exista gran diversidad de climas y por consiguiente una gran variedad de flora. Por la diversidad existente en esta zona tropical se presentan asociaciones de gramíneas y leguminosas con otras especies nativas o establecidas que compiten por las praderas a las cuales se les denomina arvenses. La tala indiscriminada de bosques, para ser convertidos en praderas, eliminar gran parte de la vegetación nativa e incluso las plantas indeseables. Se han identificado numerosas especies de vegetación acompañante, las cuales son tóxicas a los animales; estas sustancias quimicótóxicas son absorbidas directamente del suelo o hacen parte del metabolismo de la planta y son acumuladas en sus tejidos.

Las intoxicaciones en los bovinos se presentan cuando consumen las malezas en épocas de sequía o escasez de pastos. Sin embargo es necesario tener en cuenta ciertos factores epidemiológicos en la intoxicación por plantas como son su palatabilidad, el hambre y la sed, la época de ingestión, el uso de fertilizantes y plaguicidas, así como el desconocimiento por parte del animal al ser transportado a regiones donde existen otro tipo de plantas (Polo C.1992).

Palatabilidad

Existe la creencia de que las intoxicaciones por plantas ocurren solamente cuando las especies ingeridas son no palatables, sin embargo muchas plantas son extremadamente palatables como el sorgo, el cual puede causar intoxicación por HCN (Clark, et al. 1975; Faliu, 1978; Hulbert, et al. 1984; Murillo, et al. 1997; Polo G. C. A.,

1984; Torres, 1984); y las leguminosas como los tréboles que producen meteorismo (Liebenov, et al. 1973), estroginismo e intoxicación por cobre (Jurado, 1989). Hay plantas tóxicas palatables invasoras como el *Amaranthus spinosus* (amarantácea, bleado) que es normalmente consumida por los animales.

Hambre y sed

De gran importancia, pues muchas plantas tóxicas son ingeridas cuando los animales están con hambre o en ciertos periodos de estrés por privación de alimentos y aguas como ocurre en el verano intenso; lo anterior hace que el animal ingiera alimentos de poca palatabilidad por presentar perversion del apetito.

Desconocimiento

Algunos animales por ser desplazados a regiones diferentes a su origen, consumen especies desconocidas con principios tóxicos, tal es el caso de bovinos que son llevados a la zona del Magdalena Medio donde ingieren *Tanaecium exitiosum* (bignoniácea, "mataganado") el cual posee ácido cianhídrico y nitratos (Bermúdez, 1992; Polo, 1990; Priwin 1985; Torres G. sin fecha); o lo sucedido con la *Lantana cámara* (Verbenaceae, venturosa) la cual produce fotosensibilización (Roth, 1994).

Toxicidad

La cantidad de plantas necesarias para producir una intoxicación es muy variable y depende de la especie vegetal ingerida; los *Amaranthum sp* deben consumirse en dosis de 440 g/kg para producir toxicidad (Riet et, al. 1991), mientras que los nitratos presentes en el pasto kikuyo (*Pennisetum clandestinum*) causan intoxicación con valores de 1.5% de la materia seca (Priwin, 1985).

Los glicósidos son éteres de una molécula de carbohidrato y una molécula no carbohidratada llamada aglicona la cual se libera cuando los tejidos de las plantas son destruidos por magullación, masticación, marchitamiento, pisoteo y enfriamiento. Los glicósidos son sustancias usualmente amargas.

Entre las plantas forrajeras las especies más ricas en glicósidos cianogénéticos son los sorgos (*Sorghum spp*) y el trébol blanco (*Trifolium repens*).

Los sorgos contienen en hojas y tallos 120 – 1.400 ppm de HCN. Los lotos entre 70 y 4.500 ppm de HCN. El glucósido de sorgo es la **durrina**, mientras que el loto y el trébol blanco contienen la **linamarina** y la **lotaaustralina**. La linamarina se hidroliza más lentamente que la durrina.

Por la cantidad del HCN identificado, los sorgos son más tóxicos que los tréboles blancos. La presencia de azúcar en el rumen reduce la velocidad de hidrólisis de la lotaaustralina. Ciertas líneas del trébol blanco están desprovistas de glucosidas lo que enlentece la liberación de ácido cianhídrico en el rumen. El *Sorghum halepense* es el más tóxico, luego le sigue en toxicidad decreciente el *Sorghum vulgare* o sorgo común y el *sorghum sudanense* o pasto sudán.

En general los accidentes se producen por bovinos pastoreando en potreros con *Sorghum halepense*, o por consumo de granos verdes de **sorgo vulgar**, **balai** o híbrido, o de plantas muy jóvenes o zocas de sorgo.

La **caña de azúcar** (*Sacharum officinarum*) posee el glucósido linamarina y las zocas de caña utilizadas en el pastoreo pueden ser potencialmente tóxicas cuando se suplementa al ganado con **fique**, **algarrobo** (*Prosopis juliflora*) el cual contiene una emulsina que libera el glucósido linamarina.

En el trébol blanco la linamarina está localizada en las hojuelas que contiene tres veces más que el peciolo. En general las intoxicaciones agudas son poco frecuentes con esta especie, que por lo contrario pueden tener efecto goitrogénico debido a los tocianatos producidos por la detoxicación del HCN liberado progresivamente del rumen.

Otras especies

Existe una gran variedad de plantas que poseen glucósidos cianogénicos de gran interés para el ganadero y médico

veterinario, ya que causan grandes pérdidas económicas en el sector pecuario, a saber:

El mataganado, cansaviejo o mindaca (*Mascagnia concinna*); *el mataganado* (*Pachyptera kerere*); *Memorea sp*; la *Memorea cladotrichia*; *Tetrapteris-discolor* o bejuco blanco. Estas plantas crecen en el Magdalena Medio y Bajo en sus partes no inundables. Se encuentran desde la zona de La Dorada, Caldas, hasta los departamentos de Antioquia, Santander y las sabanas de Córdoba, Sucre, Cesar, Bolívar y Magdalena; predominan en los lugares enmalezados, donde la tierra es rojiza, pedregosa y sitios elevados de los potreros. Nuestra experiencia nos enseña que existen las llamadas “tierras malditas” por la presencia de plantas denominadas vernáculamente “mataganado” (tabla 86.1).

Otras plantas poseedoras de glucósidos cianogénicos son el **matarrón** (*Gliricida sepium*), la **higuerilla** (*Ricinus comunis*), **barba de indio** (*Fimbristylis ssp*) las cuales han causado muerte a bovinos que las han consumido (Torres J. 1974, 1976; Polo C. 1983. Archivo Laboratorio de Toxicología Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de Caldas).

Dos pastos muy utilizados en el país y que han causado intoxicación por HCN son el *Cynodon dactylon* (**pasto argentino**), reportado por Torres J. y que causó la muerte de 62 bovinos en el Tolima, y el *Cynodon plectostachys* (**pasto estrella**), causando la muerte de 10 bovinos en Samaná, Caldas (Polo C. 1991). Laboratorio de Toxicología Universidad de Caldas).

Toxicidad

Varía de acuerdo con numerosos factores. Es necesario distinguir la dosis total de HCN libre que es del orden de 2 – 2, 3 mg/kg PV para bovinos y para ovinos. La

Tabla 86.1 Plantas cianogénicas, mecanismos de acción y sintomatología

COMPUESTO QUÍMICO	ESPECIE VEGETAL	ACCIÓN EN EL ORGANISMO ANIMAL	SINTOMATOLOGÍA
GLUCÓSIDOS CIANOGENICOS	<i>Tanaecium exitiosum</i>	INHIBEN LA CITOCROMOXIDASA	ANOXIA CAIDA DEL GANADO
	<i>Tanaecium crucigerum</i>		
	<i>Mascagnia concinna</i>		
	<i>Pachyptera kerere</i>		
	<i>Memorea sp</i>		
	<i>Cordia sp</i>		
	<i>Sorghum vulgaris</i>		
	<i>Manihot sculenta</i>		
	<i>Cynodon dactylon</i>		
	<i>Cynodon plectostachyus</i>		
	<i>Sacharum officinarum</i>		
	<i>Ricinus comunis</i>		
	<i>Panicum maximun</i>		

cantidad que el animal debe ingerir bajo la fórmula de heterósido en un tiempo muy corto y que se puedan presentar problemas graves es más elevada, es de 4 mg/kg/hora y esto durante varias horas.

Con una ingestión lenta el carnero puede detoxicar 15 – 20 mg de HCN KG/día. Las vacas que consumen rápidamente un forraje, pueden intoxicarse mientras que otros animales que comen lentamente no son afectados. Por esta razón los ovinos son menos sensibles que los bovinos.

Sintomatología

La intoxicación por plantas que contienen glucósidos cianogénicos en nuestro medio se presenta durante todo el año, pero especialmente en épocas de verano (diciembre, enero, febrero o al comienzo de lluvias: marzo – abril), donde el ganado se ve obligado a consumir otras plantas ante la escasez de pastos. Está relacionado también con las movilizaciones del ganado (los vaqueros la denominan “caída del ganado”).

La presentación de la enfermedad puede ser sobreal aguda, en la cual el animal no presenta ninguna sintomatología previa y muere instantáneamente; existe una presentación aguda en la cual los animales al ser movilizados comienzan a rezagarse, hay dificultad respiratoria, polaquiuria, pérdida del equilibrio, el animal se niega a caminar, cae, hay sialorrea, mirada fija, convulsiones y muerte; en ocasiones presenta sangre de color rojo brillante o rojo cereza a través de los ollares.

Tratamiento y recomendaciones

Realizar las actividades de movilización del ganado, vacunación, vermifugación en las horas de la madrugada (4 a.m. a 7 a.m.) y así se evita trabajar con el sol y el calor. Si algún animal se retrasa hay que dejarlo descansar y no molestarlo. Suministrarle al ganado en los corrales heno y melaza, así se les eleva un poco la energía.

Hacer una mezcla de 3 g de nitrito de sodio y 15 g de tiosulfato de sodio y diluirla en 200 ml de H₂O destilada o solución salina fisiológica. De esta solución administrar máximo 80 ml IV por animal.

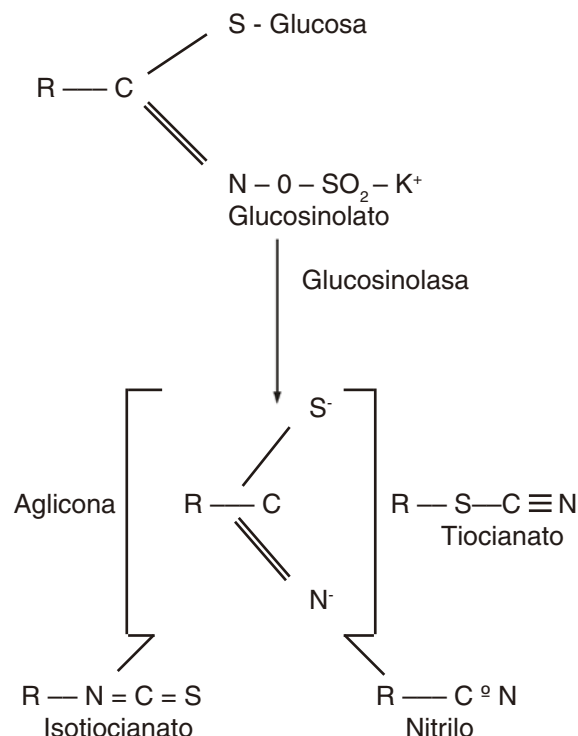
No suministrar azul de metileno vía oral, pues está perdiendo dinero.

Glucósidos goitrogénicos (Tioglucósidos, glucosinolatos)

Inhiben la formación de la hormona tiroidea al impedir la acumulación del yodo inorgánico por la tiroides. Las más importantes de ellas son las crucíferas que contienen cantidades más o menos importantes en todos sus tejidos, sobre todo en los granos.

Estos heterósidos dan por hidrólisis enzimáticos glucosa y una aglicona orgánica, la cual puede dar una isotiocianato (sevenol) en caso general, un tiocianato o un compuesto nitrilo o azufre (Figura 86.2).

Figura 86.2. Conversión enzimática de glucosinolatos a tiocianatos, isotiocianatos y nitrilos (Cheeke R. P. 1998).



Muchas especies del género **Brassica**: coles, nabos, colinabos, contienen un glucosinolato llamado **progoitrina** que da por hidrólisis un isotiocianato inestable, el cual se transforma en goitrinas (2.5 vinyl-tioxazolidona) que es uno de los agentes antitiroideos de más efectividad conocidos.

Las crucíferas forrajeras (Tabla 86.2) podrán provocar según el caso una **intoxicación aguda**: con violenta irritación del tubo digestivo, problemas respiratorios, problemas de los isotiocianatos (**mostaza blanca, mostaza negra, mostaza de los campos**, etc.).

Los problemas tiroidianos son debidos a la goitrina proveniente de la progoitrina de los granos de coles, nabos, colinabo, crucíferas silvestres que inhiben la producción de tiroxina. Los problemas causados no ceden a la administración de yodo; la goitrina inhibe la formación de tiroxina.

A la competición reversible de los tiocianatos inorgánicos que se producen por la hidrólisis de los glucosinolatos en los pastos verdes, tallos y hojas. El bocio es reversible y desaparece con la administración de yodo y es producida por las colzas.

A los nitrilos orgánicos que tienen un efecto goitrogénico.

Tabla 86.2. Glucosinatos
(S-heteróxidos), recopilación Polo (1996)

Crucíferas	<i>Brassica napus</i> (Nabo) <i>Brassica oleracea</i> (Col)	Isotiocianatos	Hojas irritantes
	<i>Brassica oleraceae</i>	Goitrina	Antitiroideos (Goitrina, tiocianatos)
	<i>Brassica var capitata</i> (Repollo)		
	<i>Brassica sinapis</i> (Repollo)		

Todas las sustancias anteriores atraviesan la barra placentaria y son eliminadas en pequeñas cantidades a través de la leche, esto explica los problemas tiroidianos surgidos en lactantes cuando la hembra ha ingerido cantidades de crucíferas durante su gestación. Es de resaltar que las coles contienen mucha sustancia goitrogénica en sus hojas. Las crucíferas como la col pueden producir además problemas como la anemia, hemoglobinuria, causados por los glucosinolatos y un aminoácido llamado S metil cisteína sulfóxido, SMCO.

INTOXICACIÓN POR NITRATOS Y NITRITOS

La intoxicación por nitratos y nitritos es quizás uno de los problemas más álgidos de la ganadería en Colombia. Son enormes las pérdidas económicas causadas por plantas y pastos acumuladores de nitratos. Existe en nuestro medio una serie de publicaciones relativas a esta intoxicación (Guzmán, 1978, Trhebilcock, 1978, Torres J. 1983; Torres J. 1984; Romero, R. 1984; Gaitán, et al. 1980; Peña, et al., 1978, Polo C., 1984; Polo, et al., 1993, I; Polo, et al., 1993, II).

Las causas de estas intoxicaciones son la ingestión de plantas forrajeras o malezas acumuladoras de nitratos. Algunos alimentos con contenido de nitratos y nitritos vg: ensilajes o sueros. Mezcla de sustancias con contenido de nitratos; así como de diferentes abonos orgánicos con base en nitrógeno. Aguas con alto contenido de nitratos y nitritos, así como también aguas de desecho.

Algunas plantas y pastos con un potencial de nitratos se dan en la tabla 86.3. Éstas pueden contener otros principios tóxicos los cuales no están en correlación con la presencia de nitratos.

El más alto contenido de nitrato en las plantas se manifiesta especialmente durante la época de su crecimiento, esto es, antes de la floración (Buck, et al. 1981). Este emerge especialmente en tejidos vegetales no en semillas, vg. en granos. Cuando se trata de maíz o de otros granos suministrados en estado verde, ensilados o plantas com-

pletamente secas las intoxicaciones por nitratos-nitritos pueden darse fácilmente.

Es importante observar una tendencia a la acumulación de nitratos en plantas no sospechosas y que por recibir abonos ricos en nitrógenos causan trastornos en su metabolismo y alcanzan concentraciones elevadas de ellos. Así por ejemplo, un elevado ofrecimiento de nitrógenos puede existir en cultivos de tierras recién desmontadas o en descanso o por acumulación de bultos de abono. Por el uso de 200 kg de nitrógeno por hectárea y un invierno desfavorable, pueden encontrarse en la materia seca de las plantas forrajeras concentraciones de nitratos desde 1.5% y más. Finalmente una intensa aireación de la tierra con estimulación de la nitrificación bacteriana puede llevar a elevar la concentración de nitratos (Schmid, 1977).

Un trastorno en el metabolismo de las plantas sigue tras el enriquecimiento de nitratos porque las plantas lo absorben realizando la síntesis de proteína. Si se dificulta la síntesis de proteína, por ejemplo, por la inhibición de la enzima nitratoreductasa, la cual es activa en presencia de luz, resulta una acumulación de nitratos (Buck, et al., 1981). Con base en lo anterior serán las concentraciones de nitrato más elevadas en las mañanas que durante la noche (Clarke, et al. 1975).

Los siguientes factores son considerados como influyentes en la acumulación de nitratos en las plantas.

- Plagas por insectos (Deeb, et al. 1975) o infecciones virales (Clarke, et al. 1975).
- Deficiente luz solar o enfriamientos bruscos (Harris, et al. 1969 y Deeb, et al. 1975).
- Pobreza en minerales como Mo., P, S, por un deficiente abonamiento de la tierra; suelos ácidos, bajas temperaturas (12.7°C), aireación del suelo.
- Prolongados períodos de sequía (Harris, et al. 1969 y Deeb, et al. 1975).
- El empleo de herbicidas, vg: 2-4-diclorofenoxiacético o 2-4-5-triclorofenoxiacético.

Tabla 86.3. Algunas plantas y pastos que contienen nitratos
Mecanismo de acción y sintomatología (Polo, c. 1999 Recopilación)

COMPUESTO QUÍMICO	ESPECIE VEGETAL	ACCIÓN EN EL ORGANISMO ANIMAL	SÍNTOMA
NITRATOS Y NITRITOS	<i>Pennisetum clandestinum</i> (Pasto kikuyo)		CAÍDA DEL GANADO
	<i>Pennisetum purpureum</i> (Pasto elefante)		
	<i>Sorghum vulgaris</i>		
	<i>Manihot sculenta</i> (Yuca)		
	<i>Rumen crispus</i> (lengua vaca)		
	<i>Medicago sativa</i> (Melilotus officinalis)		
	<i>Mascagnia concinna</i> (Cansaviejo)		
	<i>Tanaecium exitiosum</i> (Cruceto)		
	<i>Tanaecium crucigerum</i>		
	<i>Taberna montana</i>		
	<i>Rumex acetosella</i> (Sangre de toro)		
	<i>Melilotus officinalis</i> (Trébol)		
	<i>Polygonum spp</i> (Barbasco)		
	<i>Zea mays</i> (Maíz)		
	<i>Avena sativa</i> (Avena forrajera)		

Otra fuente potencial de forrajes ricos en nitratos-nitritos son las pacas secas de heno, las cuales con un contenido de 3,5% de nitratos han ocasionado intoxicaciones. También en el heno ensilado se han encontrado concentraciones de nitritos que van desde 0,1% al 0,5%.

Los nitritos se reducen en el ensilaje así: (Schmid, 1977).

· Formando gases nitrosos (NO, el café rojizo NO₂,

N₂ O₃, N₂ O₄):



· Formando amoníaco (NH₃):



· Formación de nitrógeno (N₂) + después de la reacción con amidas ácidas (R-CONH₂):



Las anteriores reacciones se realizan a través de enzimas microbianas, así por ejemplo, la formación de amoníaco se hace a través de la enzima nitrato reductora del *E. coli* y posiblemente también enzimas catalizadoras de las plantas, después de 18 días se cierra el proceso. De allí que no se presente intoxicación por nitritos en herbívoros después de su empleo en la fermentación del forraje. Por el suministro de forraje ensilado y parcialmente fermentado, los trabajadores que laboran en los sitios de fermentación pueden correr peligro por los gases nitrosos (enfermedad de los llenadores de silo). Otra cosa

es la valoración por la adición de nitratos; éstos, cualquiera sea su origen, se reducen lenta e incompletamente en el ensilaje, de allí que pueda comprobarse hasta cerca del 70% en el forraje y ninguna clase de intoxicación.

Otra pregunta, que quizá permanezca en interrogante, es la de si en los silos con alto contenido de nitratos-nitritos, otros compuestos nitrosos existan y que después de ser ingeridos aparezcan en la leche.

Es necesario considerar que al alimentar cerdos con suero de leche obtenido de la fabricación de queso, aquél puede causar una intoxicación cuando en dicho proceso se han utilizado nitratos con la finalidad de producir una inhibición de la fermentación láctica a través de los *clostridium*, por ejemplo, *Cl. tyrobutyricum*. Lo anterior puede ocurrir al elevarse la temperatura en tiempo caluroso y con el correr de los días, reducirse a nitritos y alcanzar concentración tóxica (Clarke, et al. 1975). Intoxicaciones en cerdos pueden presentarse cuando éstos son alimentados con residuos de comida y consumen el agua de carnes previamente saladas con sal nitro la cual contiene 1% de nitrato de sodio. Desperdicios de comida, tales como repollos, zanahorias, remolachas, espinacas, coliflores, pepinos, pueden causar intoxicación por nitratos-nitritos, especialmente cuando son guardados en refrigeración.

Realizan un papel importante en la intoxicación por nitratos-nitritos los abonos químicos nitrogenados. Además es necesario tener en cuenta para efectos prácticos, las intoxicaciones de animales producidas por aguas con altos contenidos en nitratos-nitritos, vg, aguas residuales. Se trata de fuentes de agua que pueden ser contaminadas por estiércol, residuos provenientes de silos, establos, fábrica de alimentos o abonos químicos con alto contenido de nitrógeno.

Metabolismo

Nitratos y nitritos se absorben rápidamente en el tracto gastrointestinal; los nitritos lo hacen incluso a través de superficies heridas; los nitritos se unen a las proteínas plasmáticas entre un 4,5 y 13% y los nitratos menos del 1%.

El metabolismo de los nitratos-nitritos se lleva a cabo parcialmente en el tracto digestivo, para la mayoría de las especies también en el hígado y en la musculatura (Deeb, et al., 1975) y comprende dos partes.

1. Una reducción parcial reversible.
2. La posible transformación a compuestos N-nitroso.

El estado de reducción se cataliza a través de enzimas microbianas, vg. nitrato-reductasas (complejo molibdoflavoproteínas) y/o nitrito reductasas del *E.coli*, pero sobre todo por enzimas de la flora ruminal. Para muchos de estos microorganismos juega el nitrato como un aceptor de electrones. Como metabolitos existen (Schmid. 1977):

·Nitritos (NO₂)



·Oxido nitroso (NO)



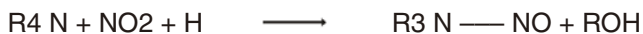
·Hidroxilaminas (H₂N - OH):



·Amoníaco (NH₃)



La formación de compuestos N-nitritos se lleva a cabo por la presencia de nitritos en pH ácidos entre 1 y 5.



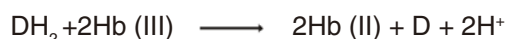
La eliminación de los nitratos y nitritos se realiza principalmente por los riñones. Los nitritos se eliminan más rápidamente que los nitratos. Otra cosa sucede con la eliminación de los nitritos en la oveja, donde la unión de los nitritos a la hemoglobina persiste durante más tiempo.

Toxicidad

La toxicidad de los nitratos y nitritos está exactamente comprobada sólo para animales de laboratorio. Se dan cifras para conejos de la DL₅₀ aguda oral de NaNO₃ 1166, NaNO₂ de 124 y KNO₂ de 108 mg anion/kg peso corporal (Dollahite, et al., 1974). Lo que nos demuestra que los nitritos son 10-15 veces más tóxicos que los nitratos y que las sales de potasio son más tóxicas que las sales sódicas.

Existen diferencias entre las especies animales, así por ejemplo, la administración oral de 1.000 mg de KNO₃/KG de peso vivo para el equino es a decir verdad tóxico, mientras que para el bovino y el ovino la misma dosis es mortal (Clarke E, et al., 1975). La diferencia radica en la capacidad que poseen los rumiantes de reducir los nitratos y nitritos en el rumen. Lo anterior permite aclarar el por qué vacas, terneros y mulares al consumir "*tanner grass*" (*Brachiaria spp*) con igual contenido de nitratos responden con ascenso en la formación de metahemoglobina (40%, 19% respectivamente y nada de metahemoglobina) (Rosenfeld, G., et al., 1971). Otra diferencia es la sensibilidad de las diferentes especies, así por ejemplo se conoce que el cerdo es más sensible a los

nitritos que los rumiantes (Clarke E., et al., 1975), lo que está relacionado con la diferente actividad de las NADH metahemoglobinreductasas (D; Diaphorose, Diaphorose I). Se trata de una enzima la cual interviene en la reducción de la metahemoglobina [Hb (III)] a hemoglobina Hb (II): (modificada por Casarett, I., 1995).



Es aquí utilizado NADH (nicotinamida-adenin-dinucleótido) el cual es proporcionado por la vía de la glucólisis donde el sustrato energético puede ser glucosa o lactato. Este último parece ser el utilizado por el cerdo y el equino.

Sobre las diferentes actividades de la NADH metahemoglobinreductasa informa la Tabla 4.

TABLA 86.4. Relación de la NADH Metahemoglobina-Reductasa para diferentes especies (Promedio aritmético) (Smith, J: E: y Beutler E. 1966)

ESPECIE	FACTOR
Cerdo	0,27
Caballo	0,63
Gato	0,88
Bovino	0,88
Cabra	0,92
Hombre	1,00
Perro	1,14
Oveja	1,50
Rata	2,40
Cobayo	2,50
Conejo	4,52
Ratón	9,50

De los datos suministrados en la tabla anterior podemos concluir que la reducción espontánea de la metahemoglobina para rumiantes es de 3-6 veces más rápida que para el cerdo.

Ante tales diferencias entre especies y un gran número de factores de toxicidad como composición del alimento, estado de llenura, flora del TGI, edad y estado de gravidez, etc., surge la necesidad de establecer límites de tolerancia para concentración de nitratos y nitritos. Con reserva se debe tomar que concentraciones de nitratos superiores al 1% en la materia seca y más del 0,05% en el agua de bebida pueden llevar a intoxicaciones agudas. Una prevención segura de intoxicaciones crónicas suele ser que dichas concentraciones se rebajen de 2 a 5 veces. Como se conoce que los nitritos son más tóxicos que los nitratos, deben ser esos valores de tolerancia 10 veces menores para aquéllos.

La toxicidad de las uniones N-nitroso es fuertemente dependiente de la sustancia. La DL₅₀ aguda oral para

ratas oscila para algunos entre 2.000 y más mg/kg masa corporal.

En ovinos ha desarrollado la dimetilnitrosanina, con la administración oral diaria de 21-40 mg/kg peso corporal durante 180 días de experimentación, intoxicación y muerte de animales. Para bovinos dosis diarias de 12-26 mg/kg peso corporal causaron intoxicación (Koppang, N., 1974) y en cerdos se observaron síntomas de intoxicación después de consumir alimento que contenía 100-50 ppm de dimetil nitrosanina durante 64-105 días (Koppang, 1974).

En general se puede decir que la frecuencia de las intoxicaciones crónicas por uniones N-nitroso es más alta que la aguda. Un ejemplo de lo anterior es la dietilnitrosamina, cuya dosis diaria cancerígena para rata de 0,075 mg/kg peso corporales alrededor de 2.700 veces más pequeña (la toxicidad es alrededor de 2.700 veces mayor que la DL₅₀ oral aguda. (Druckrey, H., et al., 1967).

Patogénesis

Las propiedades patogénicas de los nitratos, uniones N-nitroso, gases nitrosos se resumen en:

Los nitratos son osmóticamente activos, localmente producen irritación del tracto gastroentérico y causan trastornos metabólicos.

Los nitratos producen irritación del tracto gastroentérico, vasodilatación periférica, formación de metahemoglobina (hemoglobina, cuyo Fe bivalente es oxidado a Fe trivalente -hemoglobina férrica- y que no posee la capacidad de transportar oxígeno) y trastornos metabólicos. (Ver intoxicación bioquímica).

Uniones N-nitroso actúan agudamente causando daños en tejidos, hígado y riñón, una parte produciendo irritación local (por ejemplo: N-carbometoxy - N - (B-cloroetil) - nitrosamina (Casarett, L., et al., 1998) y son con frecuencia potentes mutagénicos, teratogénicos y cancerígenos.

Los gases nitrosos causan irritación local en mucosas y órganos respiratorios; su efecto sistémico es idéntico al de los nitritos.

Desde el punto de vista de la higiene de alimentos es necesario tener presente el consumo de alimentos que contienen nitratos-nitritos (vg: carne con sal nitro, embutidos, etc.) y la posible formación de compuesto N-nitroso, además de la existencia de estas sustancias cancerígenas en la leche de vaca con elevados niveles de nitratos-nitritos, o también de vacas en elevados niveles de nitrosaminas (¿alimento ensilado?).

CUADRO BIOQUÍMICO DE LA INTOXICACIÓN

Existen diferencias específicas e inespecíficas del efecto bioquímico de los nitratos y nitritos. Un efecto específico de nitritos es la inhibición de la absorción de yodo

por la tiroides (Buck, et al., 1983; Casarett, et al., 1998). Los nitratos causan un efecto tireostático (excepto en el perro) y pueden producir bocio; otra acción directa es la destrucción del caroteno y la vitamina A por el pH ácido de los nitritos (Deeb, B., et al., 1975) con un descenso en la concentración sanguínea de vitamina A (Schmid 1977); también trastornos en el metabolismo de la vitaminas E, K y B₁₂. (Buck, et al., 1983; Casarett, et al., 1998).

Como consecuencia de la hipoxia a raíz de la formación de metahemoglobina por los nitritos se obtiene:

Una disminución de la tensión de oxígeno en la sangre y también en la circulación fetal (Sleight. S., et al., 1972).

Trastornos en el metabolismo hepático (Casarett, et al., 1998), una inhibición de las hidroxilasas microsomaes.

Una caída de la actividad de la succinato dehidrogenada en el corazón y riñones.

Un aumento de la concentración de glucosa sanguínea (efecto de la adrenalina por anoxia).

Finalmente hay una caída de la concentración de urea y un aumento de la concentración de amonio en el suero sanguíneo como consecuencia de los mencionados trastornos del metabolismo hepático (impedimento de la síntesis de urea).

CUADRO CLÍNICO DE LA INTOXICACIÓN

El cuadro clínico de la intoxicación por nitratos-nitritos puede ser agudo o crónico.

Los primeros síntomas de la intoxicación aguda son anorexia repentina, cólico, salivación, vómito, diarrea, polaquiuria e irritabilidad. Síntomas principales son: el animal se retrasa al ser irritado, presenta debilidad, disnea, cianosis, taquicardia, anoxia, convulsiones tónico-clínicas coma y muerte en 1-4 horas, ocasionalmente en 2-3 días. Síntomas tardíos son enfisema pulmonar y abortos en hembras preñadas; en la misma intoxicación crónica por nitratos-nitritos se observa el siguiente cuadro: retardo en el crecimiento, mala conversión alimenticia, mala producción lechera, trastornos reproductivos, daños en los epitelios que predisponen o causan infecciones (respiratorias y digestivas) con poca o marcada hiperqueratosis, bocio y abortos.

Los principales síntomas de una intoxicación por gases nitrosos son edema pulmonar y colapso cardíaco.

Hallazgo de necropsia

El cuadro anatomopatológico de una intoxicación aguda por nitratos-nitritos consiste en una sangre de color achocolatada, negruzca (Polo, G., C. 1994), sin coagular, gastroenteritis, mesenterio arborizado, hidropericardio, hemorragias en la subsesora y estrías sanguíneas en la mucosa traqueal, de gran significación en el diagnóstico. Hallazgo de autopsia de una intoxicación aguda por dime-

til-nitrosamina son daños en los vasos sanguíneos (necrosis del endotelio, edema, hemorragias) especialmente de las venas hepáticas (Johannsen, et al., 1969) con oclusión venosa, necrosis hepática (Buck, et al., 1981), cirrosis hepática y cambios en los túbulos renales (Johannsen. et al., 1969).

Diagnóstico

Para un diagnóstico seguro de una intoxicación por nitratos-nitritos debe tenerse en cuenta los anamnésticos y además un correcto diagnóstico mediante el análisis químico para nitratos-nitritos y metahemoglobina.

Los rumiantes son más susceptibles a los nitratos que las otras especies y que la susceptibilidad de los rumiantes se aumenta cuando hay un insuficiente suministro de carbohidratos en el alimento. Los cerdos y los animales jóvenes son especialmente sensibles a los nitratos.

La sangre no es apta para la comprobación de nitratos-nitritos ya que ambos aniones en presencia de las células sanguíneas son inestables (Bishop, C. et al., 1964). Como muestra para el diagnóstico de laboratorio debe utilizarse el plasma rápidamente. Es necesario centrifugar las muestras dentro de los 15 minutos siguientes a la toma. Muestras que no son centrifugadas inmediatamente resultan con una significativa pérdida de nitratos, esto sucede por la oxidación del ion nitrito por los eritrocitos, (Schneider, et al., 1973).

Tratamiento

Consiste en la administración de azul de metileno en solución al 2,4% en 0,9% de solución salina vía venosa tanto para grandes como para pequeños animales y debe complementarse a través de la administración de oxígeno y respiración artificial.

Tratada la anoxia, la medida terapéutica por seguir es la administración de una sustancia hipertensora (noretilefrina = Effortil); lavado gástrico con KMNO₄ al 0,02% con la finalidad a inhibir la reducción de las NO₃ en el tubo gastroentérico; además puede administrarse un catarlico con sulfato de magnesio o aceite mineral.

En bovinos se recomienda movilizar al ganado en horas tempranas de la mañana (3 a.m. - 7 a.m.) con el fin de evitar el calor y hacer que el ganado se desplace lentamente; antes de movilizarlo suministrarle en sus potreros heno en pacas con melaza con la finalidad de suministrarle energía. Si algún animal se retrasa hay que dejarlo en reposo y no molestarlo, muchas veces logran recuperarse. Administrar sulfato de magnesio y un vasoconstrictor. El uso de azul de metileno en la sal mineralizada para prevenir la intoxicación por nitratos y nitritos no tiene ningún efecto terapéutico.

En una intoxicación por gas nitroso con edema pulmonar es necesario establecer rápidas medidas: ad-

ministración de diuréticos salinos (furosemida), calcio, glucocorticoides (prednisolona, dexametasona, etc.) y terapia para los trastornos circulatorios como en la intoxicación de nitratos-nitritos.

Fotosensibilización

Se conoce con los nombres de “mal caliente” (valle del río Magdalena, “quemadera” (Sinú y bajo Cauca) ; “pe-la-pela” (Cesar). La fotosensibilización se define como un cambio de la integridad de la piel no pigmentada en presencia de un agente fotodinámico y después de una exposición a la luz solar. Los bovinos son muy afectados por la fotosensibilización y en nuestro país aún no se tienen cifras de las pérdidas causadas por esta entidad, pérdidas que se manifiestan por la muerte de terneros jóvenes, recuperación del animal, tratamientos, servicios profesionales y daño irreversible en la piel.

Para que exista fotosensibilización se requieren cuatro condiciones:

1. Oxígeno molecular (hemoglobina).
2. Presencia de un agente fotodinámico en la piel (agente fotodinámico primario o filoteritina).
3. Exposición a rayos ultravioleta en un rango entre 3.300 a 3.800 ángstrons.
4. Exposición de la piel no pigmentada o ligeramente no pigmentada.

Existe la **porfiria congénita** la cual es una enfermedad metabólica de origen hereditario que en algunas especies afectadas (ganado Holstein) causa intensa fotosensibilización y una pigmentación anormal de huesos y dientes, así como la eliminación de orina y heces con cantidades excesivas de pigmentos. La afección es causada por una deficiencia de la enzima en el metabolismo de las porfirinas.

El agente fotodinámico tienen un peso molecular entre 200 y 500 daltons y una longitud de onda entre 290 y 320 nanómetros con una estructura plana policíclica y de configuración resonante. En la reacción para producir la fotosensibilización es necesario que el faltante de luz actué sobre el agente fotodinámico, el cual es una molécula inestable y energizada dando lugar a una transferencia de electrones y creación de radicales libres quienes van a lesionar la membrana celular o los lisosomas causando daño celular y desencadenándose así la cascada de la inflamación con todas las consecuencias de daño sobre la piel, liberación de radicales libres y trastornos generales en el individuo.

En la Tabla 86. 5. se da una lista de plantas que han sido identificadas como productoras de fotosensibilización en el ganado bovino en Colombia.

Los animales jóvenes son los más sensibles a la fotosensibilización y ésta se presenta en animales adultos cuando pastorean en potreros enmalezados, o también cuando son dejados en estos potreros después de haber sido sometidos a viajes extenuantes.

Los animales presentan una sintomatología caracterizada por decaimiento, debilidad, inapetencia, eritema cutáneo, edema, vesiculación, necrosis y escaras de la piel despigmentada expuesta. Las áreas más afectadas son las que están más expuestas al sol: ubre, pezones, vulva, escudo, cara y orejas, alrededor de los ojos, manifestándose la epífora; puede haber ictericia en las mucosas y esclerótica producto del daño hepático; la piel puede agrietarse y necrosarse, desprendiéndose costras; hay un exudado seroso, hemorrágico, purulento por contaminación bacteriana, áreas necróticas y tejido cicatrizal. Hay presencia de prurito y los animales al rascarse pueden complicar el cuadro. Se desarrollan úlceras en lengua, encías y mucosas de los carrillos.

La fotosensibilización por *Brachiaria decumbens* se presenta en dos formas: la **cutánea** (descrita anteriormente), y la **edematosa**, caracterizada por la presencia de un extenso edema que compromete la parte ventral del cuello y la papada.

Algunos autores como Smith and Miles (1988) señalan que la esporidesmina producida por el hongo *Phytophthora charmarum* no es la responsable de la producción de la fotosensibilización hepatotóxica por *B. decumbens*.

Los trabajos de Meagher, et al., 1996 sugieren que las saponinas diosgenina y yamogenina son claramente responsables en la formación de cristales biliares los cuales taponan los conductos biliares causando colestasis y se cree que la esporidesmina es un cofactor (Barry S., 1993). Los trastornos neurológico que causa el *B. Decumbens* son debidos a disfunción hepática (Abdullah, 1989).

Otra de las plantas causantes de fotosensibilización es la *Lantana camara*, la cual posee los principios tóxicos **lantadina A** y **lantadina B** presentes en los frutos y que producen una colestasis, daño en los canalículos, estasis ruminal, gastroenteritis hemorrágicas y daño renal. La leguminosa *Enterolobium cyclocarpum* (piñón de oreja) sus frutos y hojas poseen unas saponinas que son pigmentos fotodinámicos. En el Magdalena Medio existe la maleza *Croton hyrtus* (pata de tortola, pata de paloma) la cual posee terpenos y sesquiterpenos (Polo, et al., 1998) que producen la **quema** o **fiebre roja** que denominan los campesinos. El autor del presente capítulo ha tenido brotes de fotosensibilización producidos por el *Paspalum fasciculatum* (pasto horqueta) y el pasto indio (*Panicum maximum*) durante el verano. Otros autores (Garner, et al., 1970) señalan a la *Mimosa pudica* (dormidera) y a las verbenácea *Heliotropium indicum* y verbena litoralis como poseedoras de filoteritinas.

Deben observarse algunas medidas preventivas como sacar los animales del potrero y llevarlos a la sombra; no introducir animales hambrientos a potreros enmalezados y por último “no brachiarizar” la finca, es decir, no sembrarla toda de brachiaria sino sembrar otra clase de pastos. Emplear medidas curativas: suministrar a los animales afectados un catártico salino (sulfato de mag-

Tabla 86. 5

COMPUESTO QUÍMICO	ESPECIE VEGETAL	ACCIÓN EN EL ORGANISMO ANIMAL	SINTOMATOLOGÍA
LANTADINA A Y B Terpenos sesquiterpenos	<i>Lantana camara</i> <i>Croton hyrtus</i> <i>Mimosa pudica</i> <i>Leucaena glauca</i>	Fotón de luz ↓ Agente fotodinámico ↓ Molécula inestable y energizada ↓ Transferencia electrones ↓ Creación de nuevos radicales libres	Fotosensibilización
Mimosina 3,4-DHP	<i>Heliotropum indicum</i>		
Filoeirtrina	<i>Enterolobium ciclocarpum</i>		
Filoeirtrina	<i>Panicum maximun</i>		
Filoeirtrina	<i>Paspalum fasciculatum</i>		
Filoeirtrina	<i>Brachiaria decumbens</i>		
Yamogenina			
Diosgenina			

nesio); administrar un corticoide o un antihistamínico y un antibiótico para evitar la infección; emplear sustancias cicatrizantes o una solución de azul de metileno al 2%.

HEMATURIA VESICAL BOVINA

Es conocida en el país con los nombres de **hematuria enzoótica**, **cistitis crónica hemorrágica**, **hematuria cística bovina**, **hematuria crónica bovina**, **hematuria esencial de los bovinos**.

La hematuria vesical bovina (HVB) es una entidad que se presenta entre los 1.200 y 3.000 m.s.n.m., en suelos ácidos deficientes en Ca y P; pobres en gramíneas y leguminosas; tierras enmalezadas y recién abiertas de la región andina y valles interandinos (Santanderes, Tolima, Valle del Cauca, Antioquia, Caldas, Risaralda, Quindío, Boyacá, Cundinamarca, Huila, Nariño) donde crece la planta llamada ***Pteridium aquilinum*** (L. Kuhn) conocido con los nombres de **helecho marranero** y **helecho carníero**; maleza no sólo tóxica sino también invasora pues compite con las praderas nativas por su facilidad en reproducirse y difícil erradicación, está ampliamente distribuido en el mundo.

El síndrome tóxico inducido por ingestión de una cantidad suficiente de helecho por los equinos, causa una deficiencia de tiamina, la cual puede ser corregida con la administración de vitamina B. La deficiencia se desarrolla porque el helecho contiene una enzima, la **tiaminasa**, la cual rompe la molécula de tiamina con la consiguiente inactivación causando por consiguiente daño en la utilización del piruvato, lo que trae como consecuencia que el ácido pirúvico formado vía glicólisis se acumula y aparecen en la sangre niveles elevados de piruvato; hay trastornos en el metabolismo energético y disminución de

ATP en la célula. La actividad de la tiaminasa es más alta en los rizomas del helecho, en países de zonas templadas varía según la estación: los rizomas son más activos en verano, mientras que las hojas poseen una actividad mucho más alta en la época de crecimiento para luego decrecer en la edad adulta. Los equinos afectados muestran anorexia, trastorno al caminar, tambaleo e incoordinación; permanecen parados con las extremidades ampliamente abiertas y en posición agachada.

El envenenamiento por helecho en bovinos se desarrolla tanto en forma **aguda** como en forma **crónica**. La forma **aguda** ocurre cuando el bovino ha consumido cantidades significativas de helecho, las hojas jóvenes son muy succulentas y son cinco veces más tóxicas que las adultas. Se caracteriza por una temperatura elevada y continua de 41°C a 43°C, salivación, inapetencia, coloración amarillenta o ictericia y pequeñas hemorragias en conjuntivas y mucosa vulvar, sangre en los ollares, coágulos en la materia fecal y algunas veces sangre en la orina. A la necropsia hay hemorragias en estómago, intestino, pulmones, corazón, necrosis focal hepática (Morales, G., 1985; Checke, P., 1998). Esta forma aguda según Morales es necesario diferenciarla del carbón bacteridiano y la leptospirosis aguda, pero la presencia del helecho donde se presenta la enfermedad ayuda al diagnóstico.

La forma **crónica** aparece semanas después de haber ingerido el helecho y se caracteriza por orina de color rojo, resultante de las hemorragias procedentes de los múltiples tumores desarrollados en la vejiga y que son causados por un **glucósido carcinogénico** llamado **ptaquilósido** (Hirono, et al., 1986; Saito 1989). Además del ptaquilósido el helecho contiene el glucósido **pterosin B**. El contenido de pterósidos es más alto en los rizomas que en las hojas, mientras que éstas son más altas en

ptaquilósidos (Cheek, P., 1998). Según Fewick, 1998 los ptaquilósidos se activan en medio alcalino y como la orina de los bovinos tiende a ser alcalina, ayuda a la formación de tumores en la pared de la vejiga. Según Smith et al., 1994, la aglicona del ptaquilósido puede formar con el DNA aductos, dando así inicio al tumor.

Los helechos contienen el glicósido cianogénico llamado **prunacina** y además **taninos condensados**. Según Cooper-Driver, et al., 1977, encontraron que el metabolismo de los herbívoros se disminuía fuertemente cuando los picos cianogénicos en las hojas jóvenes son más elevados y al final del verano cuando las concentraciones de tiamina fueron más elevadas.

Los helechos son un peligro potencial para el humano. La actividad carcinogénica del helecho es más elevada en el estado juvenil (Alonso-Amelot, et al., 1992). Los tallos jóvenes son consumidos como un manjar en Japón, China, Vietnam y Corea. Se cree que el cáncer gástrico en el Japón podría ser por el consumo de helecho, pues éste es procesado hirviéndolo en una solución alcalina (ceniza de madera o bicarbonato de sodio) o en salmuera. La transmisión de cáncer a través de la leche es muy reducida, excepto donde los animales productores de leche están expuestos a grandes cantidades de helecho; sin embargo, éste debe de considerarse como uno de los factores etiológicos del cáncer gástrico.

En Colombia según Peña, et al., 1979, el consumo de helecho asociado a HVB causó pérdidas por valor de cinco mil millones de pesos; esta cifra fue calculada con base en la disminución de la producción de leche en un periodo de cuatro lactancias.

La HVB no tiene **tratamiento** y una vez iniciado, el proceso es irreversible si se mantienen las condiciones; el paciente con HVB debe ser sacado del sitio donde hay helecho, y suministrársele tratamiento sintomático con base en medicamentos antianémicos, minerales, vitaminas y una buena alimentación con la finalidad de mejorar su presencia, volumen de carnes y luego enviarlo al matadero.

La prevención de la HVB está dirigida a mejorar la calidad de los suelos, encalándolos, drenándolos, evitar la erosión; al control del helecho utilizando medidas como el arrancarlo, control químico, evitar el sobrepastoreo y suministro al ganado de sal mineralizada.

Presencia de taninos en las plantas

Los taninos se definen como compuestos fenólicos de alto peso molecular (500-3.000) presentes en plantas y que poseen un número suficiente de grupos hidróxilos fenólicos con capacidad de formar enlaces cruzados con proteínas y otras macromoléculas.

Los taninos están presentes en una gran variedad de plantas, donde ellos ofrecen una protección contra el ataque de microorganismos o de ser consumidos por

otros animales. Los taninos protegen la desguarnecida semilla del sorgo (*Sorghum vulgare*) de ser comida por pájaros.

Los compuestos fenólicos se dividen en varias categorías:

Fenoles simples

Como el catecol (el **urushiol de la hiedra**) y el resorcinol (los cannabinoles de la marihuana).

Ácidos fenólicos

Como el ácido gálico y el ácido cafeico.

Taninos hidrolizables

Tales como el ácido tánico o el ácido ellágico.

Taninos condensados

Contiene fenoles del tipo de la flavona. Son denominados **proanthocyanidinas**, muchos de ellos son pigmentos encontrados en semillas y pétalos de las flores.

Ligninas y lignanos

La ligninas son compuestos fenólicos depositados con la celulosa en la pared de la célula vegetal. A los lignanos se les atribuye poseer actividad fitoestrogénica.

Los taninos condensados son de gran importancia como defensas químicas de muchas plantas; la mayoría de estos fenólicos poseen actividad antioxidante y actividad antirradicales libres. Estos taninos son, particularmente importantes defensas químicas contra herbívoros, mamíferos, pájaros e insectos y constituyen una barrera contra hongos, patógenos y mohos. Los taninos condensados desempeñan un papel de mucha importancia en la protección de la cosecha de sorgo, contra el daño producido por los pájaros ya que su mazorca es una panícula abierta y es muy vulnerable al ataque de los pájaros salvajes; el tamaño pequeño de las semillas y su color son causantes de atracción para los pájaros.

La mayoría de los efectos nutricionales de los taninos condensados incluyendo la astringencia son debidos a la tendencia a reaccionar con las proteínas, formando así complejos insolubles no digestibles, formando complejos con enzimas digestivas, disminuyendo así la digestibilidad de los componentes nutricionales. Causan además irritación y erosión de la mucosa, lo que trae como consecuencia que se aumenten los requerimientos metabólicos proteicos, debido a un exceso de excreción de proteínas en las heces (Salunrhe, et al., 1989). Los taninos condensados se unen selectivamente a proteínas y tienen una especial y alta selectividad por las proteínas grandes, proteínas abiertas y proteínas ricas en prolina. (Hagerman, et al., 1992).

Los sorgos con taninos parecen tener una gran significancia en animales monogástricos, en especial pollos. Los pollos con alto contenido de aninos pueden reducir

el crecimiento y la eficiencia alimenticia y una reducción en la producción de huevos. Además causan en pollos de engorde una anomalía en las extremidades, caracterizado por un abombamiento externo en la articulación de la rodilla (Elkin, et al., 1978). En los rumiantes parece que los taninos no son dañinos; las proteínas se unen en el rumen a los taninos condensados y luego son degradados en el intestino delgado donde son absorbidos.

OXALATOS

El **ácido oxálico** es un agente quelante el cual quela calcio efectivamente. Existen plantas que contienen oxalatos que pueden producir una aguda hipocalcemia metabólica. Los oxalatos de Ca pueden precipitarse en los túbulos renales y cristalizarse en el sistema vascular e infiltrar las paredes de los vasos produciendo necrosis vascular y hemorragias.

Algunas pastos contienen oxalatos solubles en concentraciones suficientes para inducir una hipocalcemia en animales en pastoreo como el pasto **pangola** (*Digitaria decumbens*) y el pasto **kikuyo** (*Pennisetum clandestinum*). Los oxalatos reaccionan con el calcio para producir oxalato de calcio insoluble, reduciendo así la absorción del calcio.

Lo anterior contribuye a causar disturbios en la relación Ca-P, resultando como tal una movilización del

mineral desde el hueso para compensar la hipocalcemia. Una prolongada movilización de minerales del hueso produce un **hiperparatiroidismo nutricional secundario** u osteodistrofia fibrosa en equinos que consumen estos pastos (Blaney et al., 1981. a, b 1982). Los bovinos y los ovinos son menos afectados porque los oxalatos son destruidos en el rumen, pueden combinarse con el calcio libre en el rumen o ser absorbidos hacia la corriente sanguínea y afectar el calcio tisular o sérico.

Según McKenzie et al., 1988, niveles del 2% o más pueden causar una toxicosis aguda en rumiantes. Algunas plantas que poseen oxalatos son el *Amaranthus dubius* (bledo liso), y el *Amaranthus spinosus* (bledo espinoso); la *Ipomea sp.* (batatilla) y el *Rumex crispus* (lengua de vaca).

Los caninos se intoxican fácilmente ingiriendo la planta casera *Diffenbachia* causándoles irritación severa de la boca y garganta y edema de la lengua. Estas plantas poseen en sus tejidos unas estructuras llamadas **idioblastos** en forma de limón, las cuales contienen como afiladas agujas de cristal de oxalatos de Calcio que son lanzados al exterior cuando se rompe la estructura del idioblasto causando daño a los tejidos; además la *Diffenbachia* posee una proteína tóxica causa inflamación de la mucosa, de la boca y faringe, aumentando así la irritación y el dolor. El tratamiento se basa en la administración de gluconato de calcio vía venosa.

BIBLIOGRAFÍA

- ALONSO-AMELOT, M.E.; M. PERES-MENA, M.P. CAL-CAGNO, R. JAIMES-ESPINOZA and U. CASTILLO. Ontogenic variation of biologically active metabolites of *Pteridium aquilinum* (L. KUHN), pterosins A and B, and ptaquiloside in a bracken population of the tropical Andes. J. Chem. Ecol. 18:1405-1420. 1992.
- BERMUDEZ B.A.M.; RAVE, G C.A, Estudio del complejo "Mataganado" en el oriente del Departamento de Caldas (La Dorada y Victoria). Tesis de grado Universidad de Caldas. Facultad Medicina Veterinaria y Zootecnia. Manizales, Colombia, 1992.
- BISHOP. C. u. D.M. SURGENOR. The Red Cell-Academic Press New York, London, 1954.
- BLANEY, B.J., R.J.W. GARTNER, and T.A. HEAD. The effects of oxalate in tropical grasses on calcium, phosphorus and magnesium availability to cattle. J. Agric. Sci. 99:533-546. 1982.
- BLANEY, B.J.; R.J.W. GARTNER, and R.A. MCKENZIE. The effects of oxalate in some tropical grasses on the availability to horses of calcium, phosphorus and magnesium. J. Agric. Sci. 97:507-514.
- BLANEY, B.J., R.J.W. GARTNER, and R.A. MCKENZIE. The inability of horses to absorb calcium from calcium oxalate. J. Agric. Sci. 97:639-641.
- BUCK, W.B., G.D. OSWEILER u. G.A. VAN GELDER Toxicología Veterinaria. Clínica y diagnóstico. Editorial Acribia 1981.
- CASARETT, L.J. u. J. DOULL: Toxicology. The basis science of poisons. Bailliere Tindall. London, 1975.
- CHEEKE R.P. Natural toxicants in feeds, forages, and Poisonous plants. 2ª edición IPP. 1998.
- CLARK. E.G.C and CLARK L.M., Myra Veterinary Toxicology, 1ª. De Bailliere Tindall. 1975.
- COOPER-DRIVER, G.S., and T. SWAIN. Seasonal variation in secondary plant compounds in relation to the palatability of *Pteridium aquilinum*. Biochem. Syst. Ecol. 5:177-183. 1977.
- DEEB. B.S. u. K.W. SLOAN: Nitrates, Nitrites and health. Urbana Campaing. Illinois (USA), 1975.
- DOLLAHITE, J.W. u. E.C. HOLT: Nitrate poisoning S. Afr. med. J. 44,171-174. 1970.

- DRUCKREY, U. u. MITARB: Organotrope carcinogene wirkungen bei 65 ver schiedenen N-Nitrosoverbindungen an B.D. Ratten. Z. Krebsforsch. 69, 103-201. 1967.
- FALIU, L. Accidents consecutifs a ingestion des plantes fourragères. En: Rec.Med.Vet. 154 (2) Fevrier 1978.
- FENWICK, G.R. Bracken (*Pteridium aquilinum*)—toxic effects and toxic constituents. J. Sci. Food Agric. 46:147-173. 1988.
- GAITAN A. J. y GARCÍA S. FÉLIX. Los nitratos enemigos de su ganadería. Carta Agraria No. 276. 1980.
- GUZMAN, V., MORALES G. OCHOA R. Intoxicación en Bovinos por nitratos acumulados en pasto elefante (***Penisetum purpureum* S.**). Revista ICA. Vol. XIII No 1. 1978.
- HAGERMAN, A.E., C.T. ROBBINS, Y. WEERASURIYA, T.C. WILSON, and C. MCARTHUR. Tannin chemistry in relation to digestion. J. Range Manage. 45:57-62. 1992.
- HARRIS, D.J. u H.A. RHODES: Nitrate poisoning in cattle in Victoria. Austr. Vet. J. 45, 590-591. 1969.
- HIRONO, I. Carcinogenic bracken glycosides. pp. 239-251 in: P.R. Cheeke (Ed.) Toxicants of Plant Origin. CRC Press, Boca Raton, FL. 1989.
- HIRONO, I., H. OGINO, M. FUJIMOTO, K. YAMADA, Y. YOSHIDA, M. IKAGAWA and M. OKUMURA. Induction of tumors in ACI rats given a diet containing ptaquiloside, a bracken carcinogen. J. Nat. cancer inst. 79:1143-1149. 1987.
- HIRONO, I., Y. KONO, K. TAKAHASHI, K. YAMADA, H. NIWA, M. OJIKI, H. KIGOSHI, K. NIYAMA and Y. UOSAKI. Reproduction of acute bracken poisoning in a calf with ptaquiloside, a bracken constituent. Vet. Rec. 115:375-378. 1984.
- HULBERT, L.C. and OHEME, F.W.: plantas of United States and Canadá of importace to veterinarians. 3 de Kansas State University printing service. Manhattan, Kansas, 1984.
- JOHANNSEN, U. u. M. KÜHNERT: Diagnostic problems in nitrate/nitrite poisoning of cattle. Arch. exp. Vet. Med 23, 375-384. 1971.
- JURADO. C.R. Toxicología veterinaria. 2ª edición. Editorial Salvat. 1989.
- KOPPANG, N: The toxic effects of dime thyl nitrosamine in sheep. Acta vet. Scand 15, 533-544. 1974.
- LIEBENOV H and LIEBENOV K GIFTPLANZEN. VEB Gustav Fisher Verlag Jena 1973.
- MCKENZIE R.A., A.M. BELL, G.J. SOTORIE, F.J. KEENAN, K.M. CORNACK, and S.G. GRANT. Acute oxalate poisoning of sheep by buffel grass (*Cenchrus ciliaris*). Aust. Vet. J. 65:26. 1988.
- MORALES G.A. Intoxicación por helechos en bovinos y caballos. Carta ganadera. Vol. XXII No. 2. Febrero de 1985.
- MURILLO O.J. Y LÓPEZ R.L.F. Inventario de plantas Tóxicas al ganado Bovino en el occidente de Caldas. Tesis de grado. Facultad de Ciencias Agropecuarias. Programa Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad de Caldas. Manizales, 1997.
- PEÑA, P. y PEÑA, F. Niveles de nitratos y nitritos en aguas, gramíneas y malezas predominantes en una zona de piedemonte llanero. Revista ACOVEZ Vol. 1 No. 2. 1978.
- POLO G.C.A Archivo Laboratorio de Toxicología 1990.
- POLO G.C.A Plantas tóxicas de Colombia I. Intoxicación por HCN. Revista Veterinaria y Zootecnia de Caldas. Vol. 3, No. 1. 1984.
- PRIWIN R.A Envenenamiento en forrajes por ácido hidrociánico. Revista asogal. Organo de la asociación Venezolana de criadores de ganado de leche. Abril-Junio, 1985.
- RIET - CORREA F.; MENDEZ M del C., SCHILD AL. Intoxicaciones por plantas e mitotoxicosis en animales domésticos. Editorial Agropecuaria hemisferio sur, editorai hemisferio sul do Brazil. 1991.
- ROMERO R. J.I. anotaciones de Intoxicaciones por Nitratos y Nitritos. Mimeografiado. 1984.
- ROTH, LUT; DAUNDERER M; KORMANN K; GIFTPLANZEN PFLANZENGEFITE. 4º. Auflage. Ecomed. 1994.
- SAITO, K., T. NAGAO, M. MATOBA, K. KOYAMA, S. NATORI, T. MURAKAMI and Y. SAIKI. Chemical assay of ptaquiloside, the carcinogen of *Pteridium aquilinum*, and the distribution of related compounds in the pteridaceae. Phytochem. 28:1605-1611. 1989.
- SALUNKHE, D.K.; J.K. CHAVAN, and S.S. KADAM. Dietary Tannins: Consequences and Remedies. CRC Press, Boca Raton, FL. 1989.
- SCHMID, A. Nitrat-Nitrit vergiftung von Hause and Nutztieren. Tierarztl. Prax. 5, 141-152. 1977.
- SCHNEIDER, H.R. u. R.A. YEARY: Nitrite and nitrate pharmacokinetics in the dog, sheep and pony. Am. J. vet. Tes. 36. 941-947. 1975.
- SHI ZC: Identification of the phenolice substances in bovine urine associated with oak poisoning. Res. Vet. sc. 45:152-155. 1988.
- SLEIGHT, S.D., D.P. SINHA u. M. UZOUKWU. Effect of sodium nitrite on reproductive performance of pregnant sows. J. Amer. vet. med. Ass. 161, 819-823. 1972.
- SMITH, J.E. u. E. BEUTLER: Methemoglobine formation and reduction in man and various species. Am. J. Physiol. 210, 347-350. 1966.
- TORRES, J.E. intoxicación de Bovinos por Plantas ICA. Informa. Vol. XVII No. 4. 1983.
- _____ Plantas tóxicas para el ganado II parte. Carta Ganadera Vol. XXI No. 5. 1984.
- _____ Plantas tóxicas para el ganado III parte. Carta Ganadera Vol. XXI No. 7. 1984.
- TORRES, J.E. Plantas tóxicas para el ganado 1 parte. Carta ganadera. Vol XXI No. 4, 1984.
- TORRES, J.E. Intoxicación del ganado por Plantas Tóxicas. I parte. Carta Ganadera Vol. XXI No 4. 1984.
- TORRES. G.J.E Los Helechos grave problema para la producción y desarrollo ganadero. D Down Elanco. Folleto sin fecha.
- TRHEEBILCOCK P. E. VILLAFANE. A.F.; GIL A. Sindrome Caída del ganado. Contribución a un estudio. Revista ICA. Vol. XII No. 1. 1978.
- TRHEEBILCOCK P.E.; MONTAÑO, J., VILLAFANE. F.A. Nitratos totales en plantas y aguas estancadas de Córdoba y Sucre como factores causantes del caídas del ganado. Revista ICA. Vol. XIII. No. 3. 1978.

Alcaloides pirrolizidínicos

Rodrigo Ángel Mejía

Son fitotoxinas hepatotóxicas que pueden producir enfermedad venooclusiva hepática, a veces fatal; igualmente pueden producir lesiones pulmonares caracterizadas por hipertensión pulmonar e hipertrofia cardíaca derecha. Son así mismo responsables de pérdidas en ganadería e intoxicación en humanos tanto en forma de epidemias como en casos aislados.

Se encuentran ampliamente distribuidos en todo el mundo en número aproximado de 6.000 plantas agrupadas básicamente en tres familias: *Asteraceae*, *Fabaceae*, y *Boraginaceae*.

En la primera, la *Asteraceae*, destacamos el género *senecio* como uno de los más importantes, del cual en Colombia están presentes varias especies *Senecio formosus*, llamado vulgarmente “árnica”, planta que crece en los páramos, a la cual el pueblo le atribuye propiedades antiinflamatorias y es por lo tanto utilizada por vía oral en infusiones para combatir el edema traumático y localmente como emplastos para el mismo fin.

En Antioquia se encuentran *Senecio pungens*, *Senecio vaccinioides*, *Senecio antioquiensis*, *Senecio ledifolius* y *Senecio lehmannii* (Espinal, 1985).

De la familia *Fabaceae*, el género más importante es la *Crotalaria* del cual en Colombia han sido descritas 19 especies. Entre las más conocidas figuran *Crotalaria spectabilis*, *C. retusa*, *C. verrucosa*, *C. juncea* y *C. pallida*. Los nombres vulgares más conocidos son: “cascabelito, pajarito, chilinchín, guachecito, campana amarilla y chochito” (Bernal, 1986).

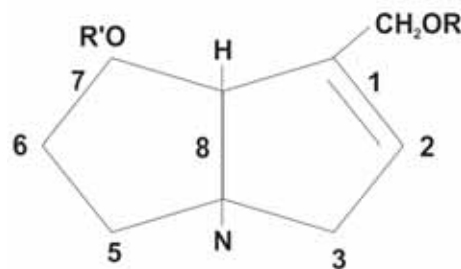
En la familia *Boraginaceae* destacamos el género *Borago*, representado por la especie *Borago officinalis*, conocida con el nombre vulgar de “borraja”, la cual ha sido borrada del listado básico de plantas de uso medicinal en Colombia desde 1994, por su contenido de **alcaloides pirrolizidínicos**.

A esta familia también pertenecen los géneros *Cordia*, *Tournefortia*, *Heliotropium* y *Symphytum*. El *Symphytum officinalis* es planta introducida a Europa con el nombre de “comfrey”. Se expende en el mercado en forma de

cápsulas para uso oral y se utiliza además en infusiones tanto de las hojas como de la raíz.

Existen más de 250 alcaloides pirrolizidínicos (Aps) diferentes. Los más conocidos son *Senecionina*, *senecifilina* y *retrorsina* de *Senecio sp. monocrotalina* de *Crotalaria sp. Symfatina*, *lasiocarpina*, *intermedina* y *licopsamina* de *Symphytum officinalis*.

Los alcaloides pirrolizidínicos son fitotoxinas derivadas de la pirrolizidina que es un compuesto heterobifurcado. Químicamente hablando son ésteres de ácidos carboxílicos y de aminoalcoholes, caracterizados por tener la siguiente fórmula estructural general:



Donde R y R' son radicales carbonados procedentes de ácidos mono o dicarboxílicos tales como el ácido angélico, tiglico y senécico, entre otros.

Para que un alcaloide pirrolizidínico sea hepatotóxico necesita tener un hidrógeno en posición 8 y un enlace doble carbono-carbono en la posición 1-2. El sistema microsomal hepático convierte los alcaloides pirrolizidínicos que no son tóxicos *per se*, en derivados pirrólicos que son los responsables de los efectos tóxicos. Dicho sistema, en el cual el citocromo P450 III A IV desempeña un papel primordial, actúa por hidrólisis, N-oxidación y deshidrogenación, transformando los alcaloides pirrolizidínicos en ésteres pirrólicos o dehidroalcaloides que son potentes electrófilos y actúan como agentes alquilantes, tanto de ADN como de otras moléculas necesarias para el metabolismo celular.

Los alcaloides pirrolizidínicos contenidos en las especie de senecio causan en el hígado humano necrosis centrolobular, engrosamiento subintimal de las vénulas centrolobulillares y en grado menor, en las vénulas sublobulillares. En la mitad de los casos se observa engrosamiento de los canaliculos biliares (Argüello, 1978). Dichos cambios histológicos llevan al paciente a un cuadro clínico de hipertensión portal y ascitis por enfermedad venooclusiva hepática, término acuñado por Bras en 1954.

La primera vez que se hablo en Colombia de intoxicación por plantas hepatotóxicas –senecio– fue en 1968, cuando Vélez M. y col. presentaron una serie de nueve pacientes con hipertensión portal y ascitis, quienes semanas antes habían ingerido infusiones de “árnica” (*Senecio sp.*) y “cascabelitos” (*Crotalaria sp.*) y todos fallecieron en corto plazo. Posteriormente, en 1978, Argüello y colaboradores demostraron en una serie de 16 pacientes la presencia de hipertensión portal y ascitis. Estos pacientes habían ingerido “árnica” para trastornos digestivos; la mortalidad fue de 81%.

Se conocen epidemias de enfermedad venooclusiva hepática por alcaloides pirrolizidínicos en Afganistán, India Central y Sur África, es considerada endémica en Jamaica.

En relación con la ingestión de *Symphytum officinales* –“comfrey”, se conocen casos aislados fatales en pacientes que han desarrollado hipertensión portal y ascitis después de haber ingerido 1 o 2 semanas, 4-5 hojas diarias de “comfrey” (Yeong, 1990).

El alcaloide pirrolizidínico monocrotalina, derivado de *Crotalia sp.* además de causar daño hepático grave puede causar lesiones pulmonares caracterizadas por vasculitis proliferativa, hipertensión pulmonar, cor-pulmonale crónico. Se sabe además que los alcaloides pirrolizidínicos provenientes de *Senecio sp.* *Crotalia sp.* y *Symphytum* pueden eliminarse a través de la leche materna.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad venooclusiva hepática causada por alcaloides pirrolizidínicos es únicamente sintomático.

BIBLIOGRAFÍA

- ARGÜELLO M., Toro, G.; OPINA E., MUÑOZ C. Efectos adversos de la planta. *Senecio formosus* (árnica) en el hígado humano y en el animal de experimentación. (E. V. O.H.). *Acta Médica Colombiana*: 3 (3) 139-167, 1978.
- BERNAL M.; HENRY, Y. *Crotalaria* en flora de Colombia. Instituto de Ciencias Naturales-Museo de Historia Natural. Facultad de Ciencias. Imprenta Nacional de Colombia, 1986.
- COOPER, R.A. and HUXTABLE R.J. A simple procedure for determining the aqueous half lives of pyrrolic metabolites of pyrrolizidine alkaloids. *Toxicon* 34 (5) 604-607, 1996.
- ESPINAL T. LUIS SIGIFREDO. Catálogo de las especies herbáceas y arbustivas recolectadas en el departamento de Antioquia. Universidad Nacional de Colombia-Seccional Medellín. Facultad de Ciencias. Centro de Publicaciones. Universidad Nacional. Publicación especial No. 1, 1985.
- MATTOCKS, A. R., JUKES R., BROWN J. Simple procedures for preparing putative Toxic metabolitos of pyrrolizidine alkaloids. *Toxicon* 27 (5) pp 561-567, 1989.

- SEGALL, H. J., et al. The identification metabolism and toxicity associated with the macrocyclic pyrrolizidine alkaloids. *Natural Toxins, characterization, Pharmacology and Therapeutics*. 30-40 1988. De by Charlotte Ownby and George Odell Pergamon Press Printed in Great Britain by BPCC Wharton Ltd.
- SITUBAT, P. J., Pulmonary vascular response induced by the Pyrrolizidine Alkaloids Monocrotaline, in rats. *Toxicon* 25 (9) 995-1002, 1987.
- VÉLEZ MARIO, TORO GABRIEL, AMAYA LUIS, LLORRENTE MAX, CARDONA DARÍO, RESTREPO CARLOS. Enfermedad venooclusiva del hígado. *Tribuna Médica* 7 (347) 1-13, 1968.
- VOLIMER JOHN J., et al. Pyrrolizidine alkaloids: testing for toxic constituents of Comfrey. *Journal of Chemical Education*: 64 (12) pp 1027-1029, 1987.
- ROEDER ERNARD and BOURAUUEL THOMAS. Pyrrolizidine alkaloids from *melaprium pratense*. *Natural Toxins*, 1 (1) 35-37, 1992.
- YEONG MEE LING, et al. Case report Hepatic Venooclusive disease associated with comfrey ingestion. *Journal of Gastro Enterology and Hepatology* 1990 5- 211-214.

Unidad IX

ANIMALES PONZOÑOSOS

Accidente ofídico

Juan Manuel Galeano Alzate

INTRODUCCIÓN

Colombia, país tropical con alta diversidad de climas y ecosistemas, posee una extensa variedad de ofidiofauna con gran poder tóxico que significa un peligro real para las poblaciones que a diario interactúan con la naturaleza.

Los envenenamientos por mordeduras de serpientes tienden a empeorar cuando aparecen factores como la escasez y el costo de los antivenenos, las distancias de los sitios del accidente con los centros de atención inmediata y la nefasta intromisión de los curanderos.

No obstante, médicos ilustres como Manuel Uribe Ángel, Evaristo García, Andrés Posada Arango y en los últimos años el doctor Rodrigo Ángel Mejía han dedicado sus esfuerzos al conocimiento del accidente ofídico y su manejo médico, dejando un gran aporte a la medicina moderna.

Teniendo en cuenta que los departamentos de Antioquia y Chocó son consideradas las regiones con mayor morbilidad por accidente ofídico en América, es menester que los médicos generales, en quienes recae la responsabilidad inmediata por su contacto inicial con el paciente, tengan conocimiento del manejo adecuado de este tipo de accidente, con el objeto de que el paciente reciba un buen tratamiento, independiente del nivel del centro de atención en el cual se encuentre.

EPIDEMIOLOGÍA

Uno de los grandes problemas de salud pública en los países tropicales es sin lugar a dudas el accidente ofídico. Entre 2.000 y 3.000 se calcula el número total de especies de serpientes en el mundo, de las cuales sólo del 10 al 15% son verdaderamente venenosas y representan un real peligro para el hombre.

A excepción de Rusia, China y Europa Central, en el mundo ocurren entre 1.250.000 y 1.665.000 accidentes ofídicos al año que arrojan entre 30.000 y 40.000

mueres, especialmente en Asia (India, Pakistán, Birmania, Tailandia, Malasia), Africa y Sudamérica.

En Colombia se cuenta con un número aproximado de 230 especies, distribuidas en ocho familias.

A pesar de los subregistros, se reportan cerca de 2000 nuevos accidentes en el año, siendo las zonas más afectadas Antioquia y Chocó con un 25% de los casos (600 a 700), dado que es la región que cuenta con mayor número de especies venenosas (12 en total) de las cuales cuatro pertenecen al género *Bothrops* (*atrox*, *nasutus*, *schlegelii*, *punctatus*), una al género *Lachesis* (*L. muta muta*), seis son del género *Micrurus* (*mipartitus*, *dumerrilli*, *ancorales*, *nigrocinctus*, *clarcki*, *dissoleucus*) y una del género *Pelamís* (*P. platurus*).

En toda Colombia, el 90-95% de los accidentes son causados por el género *Bothrops*, cuyo hábitat es el bosque húmedo tropical y subtropical (0 a 1.250 m), una mínima proporción son provocados por *L. muta* (2%) y *Micrurus* (0,8%).

En este hábitat no ha sido reportada la existencia de *Crotalus durissus terrificus* cuyo ecosistema es el bosque seco o semiseco, como el de la costa caribe, los valles del alto y bajo Magdalena y los Llanos Orientales.

Estudios recientes han reportado la existencia de *Bothrops schlegelii* desde el nivel del mar hasta los 2.600 metros sobre el nivel del mar. Con respecto a las áreas de mayor accidentalidad, se tiene que entre el 80 y el 90% de los accidentes ocurren en zona rural y un 10 al 20% en zona urbana, resultando más afectados los agricultores y pescadores entre 15 y 50 años, y dándose una menor incidencia en mujeres (sólo el 20-25%).

Así mismo se ha establecido que la gran mayoría de accidentes ocurren a la luz del día y que más del 50% se dan en las horas de la mañana.

El 70 al 75% de las mordeduras se dan en los miembros inferiores y más de la mitad de éstas en los pies. Un 25 a 30% ocurren en los miembros superiores y un mínimo porcentaje se da en cara o cuello (más en *B. schlegelii* por su calidad de arborícola).

Por último, es menester enfatizar que la *B. atrox* es la causante de la mayoría de los accidentes ofídicos en Colombia y que la mortalidad es mínima cuando se hace un buen manejo.

GLÁNDULA VENENOSA

Algunos autores estiman que ésta es una glándula salivar transformada; otros la refieren como una parótida modificada. Se ubica a lado y lado de la parte superior de la cabeza, está rodeada de músculos que al presionarla hacen que se produzca la eyección del veneno. Posee un conducto primario que la comunica con otro ensanchamiento o bolsa denominada glándula accesoria que es considerada como un esfínter que controla el flujo del veneno y que produce diferentes mucopolisacáridos que potencializan su acción. De ésta se desprende el conducto accesorio que lleva el veneno al colmillo y por éste pasa a la víctima.

COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LOS VENENOS

El veneno es una secreción viscosa, de color amarillo o incolora que está formada por enzimas, proteínas y polipéptidos no enzimáticos que le sirven para inmovilizar la presa y para iniciar la digestión; tales sustancias actúan como enzimas, como activadores o inhibidores enzimáticos o como agentes bloqueadores de receptores celulares, por tal razón desequilibran los sistemas biológicos. Su naturaleza proteica fue establecida en 1843 por Luciano Bonaparte (hermano de Napoleón), quien encontró que las proteínas constituyen entre el 90 y el 95% del peso seco de los venenos y son responsables de prácticamente todos sus efectos biológicos.

Los polipéptidos no enzimáticos como neurotoxinas, condrotoxinas, hemorraginas y miotoxinas, además de histamina, serotonina, bradiquinina y acetilcolina, han sido involucrados en la producción del dolor, el edema y las alteraciones de la presión arterial.

Un solo veneno, además de lípidos, iones de Zn, Ca, Mg, Na, K, Fe, detritos celulares y bacterias, puede contener de 5 a 10 enzimas, 3 a 12 proteínas no enzimáticas y por lo menos media docena de otras sustancias.

Para comprender los efectos biológicos de los diferentes venenos, es menester tener en cuenta que éstos son mezclas complejas cuyos efectos se combinan en función de las propiedades y proporciones de sus componentes.

Enzimas

Los venenos ofídicos son ricos en enzimas hidrolíticas (Tabla 88. 1) que desempeñan un papel muy importante en la digestión de sus presas, acelerando su descomposición.

Proteínas biológicamente activas no tóxicas

Acorde con sus características biológicas, pueden ser tóxicas a dosis muy elevadas. En 1949 se demostró que una enzima del veneno de *Bothrops* provocaba una vasodilatación, resultante de la producción de bradicinina por parte del animal mordido. Al estudiar las propiedades farmacológicas de dicho neuropéptido se descubrió el sistema de control de la presión arterial humana mediado por la bradicinina y la producción de ésta por la calicreína a partir del cininógeno.

Otra proteína importante es el factor de crecimiento del nervio o NGF (*nerve growth factor*) que induce diferenciación de las neuronas sensoriales de ganglios simpáticos, abundante en venenos de algunos elápidos y vipéridos.

Existe otro grupo de proteínas que interfieren en los procesos de coagulación sanguínea, que carecen de actividad enzimática y que por ejercer un papel muy específico sobre algunos factores de la coagulación, han sido utilizados como agentes terapéuticos o de diagnóstico. Éstas abundan en venenos de vipéridos y causan grandes efectos en la hemostasia.

Principales toxinas

Las toxinas abundan en los venenos de las serpientes y son capaces de inmovilizar y matar a las presas. Muchas actúan interrumpiendo la transmisión del impulso nervioso, produciendo parálisis por alteración del mecanismo de transmisión neuromuscular como las bungarotoxinas.

EFFECTOS DE LOS VENENOS Y MECANISMOS DE ACCIÓN

Los efectos farmacológicos de los venenos de serpientes se manifiestan básicamente en la sangre, el aparato cardiovascular, el sistema neuromuscular y el sistema respiratorio. A las sustancias implicadas en estas acciones se les denomina hemolisinas, citolisinas, cardiotoxinas y neurotoxinas. Los efectos farmacológicos varían de especie a especie encontrándose que en vipéridos son de tipo coagulante y proteolítico y por tanto producen edema, hemorragias, necrosis local, hemorragias sistémicas y shock. Entre tanto, el veneno de las serpientes de la familia *Elapidae* es de efecto neurotóxico y produce parálisis flácida por bloqueo de la placa motora terminal.

Enzimas

Poseen acción procoagulante y fibrinolítica además de originar liberación de quininas que producen daño capilar local y tisular además de hemólisis.

Tabla 88. 1. Principales enzimas presentes en venenos de serpientes

TIPO	NOMBRE	ORIGEN
1. OXIDORREDUCTASAS	Lactodeshidrogenasa	Elápidos
	L- aminoácido-oxidasa	Todas las especies
	Catalasa	Todas las especies
2. TRANSFERASAS	Alaninaaminotransferasa	Todas las especies
3. HIDROLASAS	Fosfolipasa A2	Elápidos- Vipéridos
	Lisofosfolipasa	Elápidos
	Acetilcolinesterasa	<i>Bothrops Atrox</i>
	Fosfatasa alcalina	<i>Deinakistrodon acutus</i>
	Fosfatasa ácida	Todas las especies
	5' nucleotidasa	Todas las especies
	Fosfodiesterasa	Todas las especies
	Desoxirribonucleasa	Todas las especies
	Ribonucleasa I	Todas las especies
	Adenosíntrifosfatasa	Todas las especies
	Amilasa	Todas las especies
	Hialuronidasa	Todas las especies
	NAD nucleotidasa	Todas las especies
	Cininogenasa	Vipéridos
	Activador del factor X	Vipéridos-Crotálidos
	Heparinasa	Crotalus
	a Fibrinogenasa	Vipéridos-Crotálidos
	a Fibrinogenasa	Vipéridos-Crotálidos
	Enzima fibrinolítica	Crotálidos
	Activador de protrombina	Crotálidos
	Colagenasa	Vipéridos
	Elastasa	Vipéridos
4. LIASAS	Glucosamina-aminoliasa	Vipéridos

Las enzimas proteolíticas altamente específicas y más importantes en el mecanismo de envenenamiento son las procoagulantes, fibrinolíticas y fibrinogenolíticas, junto con el factor liberador de bradiquinina o quinogenasa.

Las enzimas procoagulantes alteran el mecanismo de coagulación de diferentes maneras: por activación del factor X; por conversión de protrombina en trombina en presencia del factor V o en ausencia de éste y por conversión directa de fibrinógeno en fibrina (en víboras americanas como *Bothrops*, *Lachesis*, *Crotalus* y *Agkistrodon*).

Es de anotar que tal efecto no es inhibido por la heparina, por lo que se contraindica el uso de ésta ya que aumenta el sangrado.

El factor liberador de bradiquinina inhibe la enzima convertidora de angiotensina y ejerce un efecto vasopresor e hipotensor.

Fosfolipasa A2

Se le atribuyen acciones como hemolítica, neurotóxica, miotóxica y liberadora de histamina y sustancias de reacción lenta (leucotrienos), se sugiere así mismo que contribuye a cambios degenerativos y hemorrágicos en músculos sometidos a la acción de los venenos

Hemorraginas

Por su acción capilarotóxica son responsables de manifestaciones hemorrágicas y edema en pacientes mordidos por *Bothrops* y *Lachesis*. Experimentalmente se comprobó que producían en conejos, edema, filtración de plasma, extravasación de eritrocitos y plaquetas en el tejido conectivo.

Este mecanismo parece deberse a una acción citolítica del citoplasma de la célula lesionada, formándose acúmulos de plaquetas en los sitios de ruptura.

La inyección sistémica produce hemorragia perivascular y hemorragias masivas en intestino delgado. El antiveneno neutraliza en forma muy efectiva las hemorraginas y la supresión de los efectos de éstas es muy evidente.

Mitotoxinas

Son polipéptidos que provocan contractura del músculo esquelético y producen mionecrosis local. Están implicadas en acciones como daño a la membrana plasmática, aumentando el flujo intracelular del calcio, lo que aumenta la creatinquinasa extracelular, alterando las mitocondrias y desarreglando los miofilamentos.

Los cambios histopatológicos aparecen 15 a 30 minutos después de la inyección local. También tienen acción en los canales de sodio del sarcolema (miotoxina y crotamina) produciendo cambios electrofisiológicos. En los venenos de serpiente marina (*Pelamis platurus*) hay miotoxinas que producen severo daño muscular originando además mioglobinuria.

Neurotoxinas

Son las principales proteínas tóxicas de los venenos de los elápidos y de las serpientes de mar, causan bloqueo en la transmisión neuromuscular produciendo la muerte de la víctima por parálisis respiratoria (ver esquema). Algunas neurotoxinas impiden la liberación de acetilcolina, pero no afectan la sensibilidad de la placa motora a la misma sustancia (*Crotalus durissus terrificus*).

Otras neurotoxinas bloquean los receptores de acetilcolina en la postsinapsis; a este grupo pertenecen las cobrotoxinas de *Naja naja atra*, la bungarotoxina de *Bungarus multicinctus* y toxinas de diferentes serpientes marinas.

Las neurotoxinas postsinápticas actúan de manera similar al curare (d-tubo curarina) pero su unión con los receptores de la acetilcolina es más firme y no interfiere con la liberación de ésta.

VENENOS Y GÉNEROS

Conocida la acción de los diferentes componentes de los venenos se torna necesario saber qué serpientes producen venenos con tales componentes para establecer la acción según la especie.

Veneno bothrópico - Patoquilla

En términos generales podría afirmarse que todas las especies de *Bothrops* poseen un veneno coagulante y necrotizante. Sus componentes más importantes desde el punto de vista farmacológico son: batroxovín, que es una proteasa de serina con acción procoagulante semejante a la trombina, que coagula el fibrinógeno por hidrólisis y no es antagonizado por la heparina. Este proceso es un claro indicador de la severidad del envenenamiento. Otros componentes no menos importantes son las hemorraginas, miotoxinas, péptidos potenciadores de bradiquinina y trombolectina; esta última con efecto agregante plaquetario, lo que contribuye a las manifestaciones tóxicas.

Es importante tener en cuenta las variaciones bioquímicas y físicas de los venenos relacionadas con la edad y el ecosistema. Gutiérrez y colaboradores demostraron que los venenos de serpientes recién nacidas son más proteolíticos, hemorrágicos, edematizantes y letales, en

tanto que los venenos de serpientes adultas son más hemolíticos y mionecróticos.

Veneno crotálico - Cascabel

Poseen variaciones en su composición bioquímica en relación con la distribución geográfica, característica que ha permitido observar manifestaciones clínicas de forma e intensidad diferentes. El componente principal de estos venenos es la crototoxina que posee acción neurotóxica y que bloquea en forma irreversible la transmisión neuromuscular en la presinapsis y además tiene acción hemolítica indirecta.

La **crotamina** es una miotoxina que está en el veneno de *Crotalus durissus terrificus* de Argentina, Paraguay, Bolivia y Brasil e induce parálisis espástica en animales de experimentación. A las serpientes que tienen en su veneno esta sustancia se les llama crotamino positivas y pueden provocar en la víctima crisis espasmódicas o rigidez muscular, seguida de hipotonía, parálisis flácida y muerte.

La **convulsina** es una neurotoxina que produce apnea, ataxia, convulsiones, nistagmus, sialorrea y contracciones intestinales.

La **giroxina**, aislada por Seki, es un componente letal que actúa sobre el sistema nervioso central produciendo experimentalmente manifestaciones de síndrome del laberinto.

Veneno lachésico - Verrugoso

Es un veneno que ha sido poco estudiado; sin embargo, se le atribuyen acciones semejantes a las del bothrópico. Se conoce en el momento que produce manifestaciones clínicas coagulantes y necrotizantes. Estudios de Aragón y colaboradores permitieron aislar en este veneno una enzima de tipo trombina llamada mudasa.

Veneno de micrurus - Coral

Es un veneno que bloquea la transmisión neuromuscular con producción de parálisis respiratoria y flácida. Algunos estudios han permitido detectar que posee componentes neurotóxicos que actúan en la postsinapsis como lo hacen algunas toxinas de venenos de cobra y serpiente de mar. También le han sido atribuidos efectos miotóxicos y cardiotoxicos demostrados en veneno de *Micrurus nigrocinctus* de Costa Rica. Estudios previos (6 en Angel 142) demostraron que el veneno de *Micrurus mipartitus* de Fredonia (Antioquia) es muy tóxico y sólo se contrarresta con antiveneno homólogo.

El doctor Vital Brazil demostró en la *Micrurus corallinus* de Brasil la existencia de dos eurotoxinas, una de ellas de acción irreversible que actúa sobre la presinapsis y otra que actúa en la postsinapsis.

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LOS ENVENENAMIENTOS

Dada la complejidad de los venenos, resulta difícil describir su acción en cada especie y los síntomas resultantes de dicha acción. No obstante, podría hablarse de cuatro tipos de acciones básicas: inflamatorias, alteraciones de células y tejidos, alteraciones del sistema nervioso y alteraciones de la circulación. Es menester tener presente que la composición de los venenos varía de un individuo a otro y por lo tanto los síntomas también tienen sustanciales diferencias; además la edad, el estado de salud, el sitio anatómico de la mordedura y la cantidad de veneno inyectado en la víctima realizan un papel muy importante en el establecimiento de la severidad del envenenamiento.

Inflamación.

Causada por el aumento de la permeabilidad de las paredes celulares al plasma, por componentes directamente inflamatorios o por reacciones autoinflamatorias de los tejidos lesionados. Como consecuencia de este fenómeno aparecen el intenso dolor local, el edema mediado por liberación de sustancias vasoactivas (histamina, serotonina, bradikina), la hipotensión que puede seguirse de colapso y paro cardíaco o que puede ser transitoria y atribuible a dos eventos; la presencia de proteasas como la kalikreína que actúan sobre el kininógeno plasmático, convirtiéndolo en bradikina (potente vasodilatador) o la presencia de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II con la consecuente vasodilatación. Los efectos inflamatorios son atribuidos a prácticamente todos los vipéridos (*Bothrops*, *Lachesis*, *Crotalus*) y a ciertos *elápidos*. Cabe anotar que el primer síntoma observado después del accidente con un vipérido es el edema.

Acción sobre células y tejidos

Síntomas hemorrágicos

Causados por las citotoxinas que alteran o destruyen la pared celular de los vasos sanguíneos. La intensidad de los síntomas hemorrágicos también depende evidentemente de los trastornos de la coagulación que más adelante se describen.

Como consecuencia de esta acción aparecen los dolores agudos, las hemorragias locales, equimosis, flictenas hemorrágicas y hemorragias severas por los orificios dejados por los colmillos.

Las hemorragias en órganos internos aparecen según la intensidad de los trastornos de la coagulación. Son responsables de tales efectos los venenos de vipéridos (*Bothrops*, *Lachesis*, *Crotalus*).

Agresión del tejido cutáneo, conjuntivo y muscular

La citolisis (destrucción de tejidos)

Se da por acción de ciertas miotoxinas y de proteínas proteolíticas. Originan dolores agudos e insoportables, destrucción de tejidos que causan necrosis superficiales o profundas, secas o pútridas, pequeñas o extensas y mioglobinuria. Los venenos implicados son los de *Bothrops*, *Lachesis* y *Crotalus*.

Alteraciones musculoesqueléticas

Causadas por diferentes tipos de miotoxinas que alteran la pared de las células musculares, originan dolor muscular agudo, degeneración muscular, mioglobinuria, insuficiencia renal, parálisis por incapacidad muscular. Los venenos que producen estas afecciones son los de *Bothrops*, *Lachesis* y *Crotalus*. Estas alteraciones musculares no implican necrosis y sus mecanismos son diferentes de la rhabdomiólisis que es característica de mordeduras de hidrófidos (serpientes de mar).

Alteraciones de células cardíacas

Causadas por la acción de diversas cardiotoxinas que alteran la membrana de las células del miocardio. Esta acción origina arritmias, taquicardia, contracciones cardíacas violentas, vasoconstricciones y paro cardíaco. Aunque éstos efectos son características especiales del veneno de *Atractaspis*, en América pueden ser producidos por *Bothrops* y *Lachesis*.

Alteración de las células sanguíneas (hemotoxicidad)

Causadas por citotoxinas que alteran la membrana de los glóbulos rojos, la hemólisis indirecta depende de la presencia de lecitina. Como consecuencia de tal acción se puede producir shock circulatorio, colapso tardío o anemia y posteriormente insuficiencia renal grave. Los venenos de *Crotalus sp.*, *Lachesis sp.* y en especial el bothrópico son los responsables de tales alteraciones.

Acciones sobre el sistema nervioso

Bloqueo del impulso nervioso. Se da principalmente por dos causas, la primera es por toxinas presinápticas que inhiben la liberación de los neurotransmisores, tal como ocurre con la crotoxina de la *Crotalus durissus terrificus*. El veneno de *Micrurus corallinus* posee también acción presináptica. Además ocurre con los venenos de las otras *micrurus* que existen en nuestro territorio.

La segunda causa es por toxinas postsinápticas que inhiben la fijación de los neurotransmisores produciendo un bloqueo no despolarizante (efecto curare), tal es el caso del género *Micrurus* y del género *Pelamis* (serpientes de mar). En ambos casos se produce una parálisis

Tabla 88. 2. Principales toxinas de los venenos de serpientes

CLASE	EJEMPLOS	MECANISMOS DE ACCIÓN
Neurotoxina	α Bungarotoxina; a-toxina; erabutoxina cobrotoxina	Bloquean la transmisión neuromuscular uniéndose al receptor colinérgico presente en las fibras musculares esqueléticas.
Neurotoxinas	Notexina; amnoditoxina; β Bungarotoxina	Bloquean la transmisión neuromuscular impidiendo crototoxina; taipoxina que las terminaciones nerviosas liberen acetilcolina. Pueden interactuar con un canal de potasio sensible al voltaje.
Dendrotoxinas	Dendrotoxina; toxinas I y	Aumentan la cantidad de acetilcolina liberada por las terminaciones nerviosas. Pueden interactuar con un canal de potasio sensible al voltaje.
Cardiotoxinas	γ - toxina; cardiotoxina; citotoxina	Alteran las membranas plasmáticas de ciertas células (fibras cardíacas, células excitables, etc.) descomponiéndolas y provocando paro cardíaco.
Miotoxinas	Miotoxina; crotamina; fosfolipasa A2	Provocan la degeneración de las fibras musculares, interactuando con un canal de sodio dependiente del voltaje. Provocan la degeneración de las fibras musculares.
Hemorraginas	Mucrotoxina A; toxinas hemorrágicas a, b, c, ..., HT1, HT2	Provocan hemorragias muy severas por alteración de las paredes vasculares.

progresiva de los músculos esqueléticos y faciales que pueden llevar a la muerte por asfixia. El dolor en ambos casos es moderado.

Estimulación del impulso nervioso

Causado por neurotoxinas que facilitan la liberación de los neurotransmisores y que originan en la víctima tetania muscular, espasmos, sialorrea, parálisis por contracción de los músculos esqueléticos y muerte rápida por asfixia. Estos síntomas son característicos del envenenamiento producido por mordedura de ambas.

Acciones sobre la circulación sanguínea (coagulopatías)

Son originadas por diversas toxinas y especialmente enzimas de acciones procoagulante y anticoagulante, que alteran la cadena de la coagulación mediante procesos complejos que dependen de la cantidad de veneno inyectado, del tipo de inyección (muscular, subcutánea, endovenosa) y de otros factores.

A menudo un solo veneno puede contener elementos antagónicos procoagulantes y anticoagulantes, aunque el resultado global puede ser reducción o anulación de la coagulabilidad.

Como consecuencia aparecen diversos efectos sobre la coagulación de la sangre, desde la fibrinólisis pura y la falta total de coagulabilidad, hasta la trombosis (que

es rara) así como el síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID) y por ende, formación de coágulos que originan una necrosis por obstrucción de los vasos o embolias. Además la falta de coagulabilidad cursa con diferentes hemorragias locales o generales que son causantes de grandes equimosis distantes del lugar de la mordedura, así como hemorragias internas especialmente cerebrales, que podrían explicar algunos síntomas neurológicos.

Los géneros responsables de este envenenamiento son *Bothrops*, *Crotalus* y *Lachesis*.

Dada la complejidad de las coagulopatías, así como su variabilidad, es imposible detallar las acciones y la distribución precisa de los síntomas en función de los géneros y especies. Así pues, la mordedura de algunas especies produce hemorragias abundantes (*Bothrops*, *Lachesis*). Otras especies por el contrario, provocan trombosis graves (*Crotalus durissus terrificus*).

Otras acciones

La mayoría de las mordeduras van acompañadas de síntomas como fiebre, náuseas, cefalea, vómito, sudoración, etc., que pueden ser de intensidad muy variable. Tales síntomas pueden deberse a acciones de las anteriormente descritas, o por el contrario obedecer a reacciones de cada organismo como episodios de ansiedad. Las infecciones sobreagregadas son más comunes en accidentes por ser-

pientes de los géneros *Bothrops* y *Lachesis* que además pueden causar algunas complicaciones.

En la nefrotoxicidad y la insuficiencia renal aguda producida por víboras suramericanas, se acepta que éstas pueden originarse por causas prerrenales, o por causas renales (hipovolemia, nefrotoxicidad, vasoespismo).

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Existen tres formas de establecer el diagnóstico del accidente ofídico.

Etiológico

Se hace identificando la serpiente agresora, lo cual se logra en un 50-60% de los casos por la descripción que hacen los pacientes pero pocas veces éstos llevan el animal agresor ante el médico, por el contrario prefieren matarlo y botarlo o utilizar la cabeza para macerarla y untarla en la herida, lo que según la creencia popular, contribuye a sacar el veneno.

Inmunológico

Se establece por determinación de antígenos circulantes en sangre total o en suero, en el contenido de las flictenas e incluso en la orina. El método que más se utiliza es la estandarización de Elisa.

Clínico

Es el más útil y confiable ya que permite la clasificación del envenenamiento según su severidad. Sin embargo, solo permite la clasificación del animal agresor según su género (*Bothrops*, *Lachesis*, *Crotalus*, *Micrurus*, etc.) que es en última instancia lo más importante para el establecimiento del manejo adecuado del respectivo envenenamiento.

El veneno bothrópico se caracteriza por ser proteolítico, necrosante, coagulante, hemorrágico, desfibrinante y nefrotóxico.

El veneno de *Lachesis* comparte las mismas características del bothrópico tanto a nivel local como sistémico, pero en accidentes con ejemplares brasileños se han descrito otras manifestaciones asociadas (bradicardia y diarrea).

El veneno elapídico es fundamentalmente neurotóxico, aunque a nivel experimental se le han encontrado propiedades miotóxicas; sus efectos locales son ínfimos.

El veneno crotálico produce pocos efectos locales (edema, sangrado) pero es bastante miotóxico y produce severa rhabdomiolisis, además es neurotóxico, desfibrinante y nefrotóxico, de ahí que esta mezcla de acciones proteolíticas y neurotóxicas lo convierten en el veneno más letal entre las serpientes colombianas, con excepción de la *Pelamis platurus* (serpiente de mar) que posee en veneno miotóxico, neurotóxico y nefrotóxico mucho más potente.

Envenenamiento bothrópico y lachésico

Es el más frecuente en nuestro medio. El veneno se difunde por vía linfática y venosa. Además del dolor que es inmediato e intenso, a su paso por el miembro lesionado produce edema que es el signo clásico de este envenenamiento a nivel local; este signo progresa rápidamente si no hay un tratamiento específico. Cuando existe infección, la celulitis y posteriormente el absceso contribuyen a prolongar su duración y a aumentar su intensidad. Al dolor se asocia el pánico y la confusión, lipotimia, taquicardia y diaforesis como expresiones de un estímulo simpático debido al estrés.

A nivel local también se presentan hemorragias, equimosis, flictenas y necrosis. Luego el veneno pasa a la sangre y al sistema cardiovascular apareciendo las manifestaciones sistémicas generales. Inicialmente hay un período de hipercoagulabilidad sanguínea que dura poco debido a la fracción procoagulante que actúa sobre el fibrinógeno; se originan así los microcoágulos que embolizan la microcirculación depositándose en los diferentes sistemas (pulmonar, digestivo, urinario, nervioso). En el paciente que ha recibido una dosis importante de veneno se producen daños tisulares locales y sistémicos por acción de las hemorraginas y miotoxinas sobre los endotelios vasculares, la piel, los músculos y las vísceras. Aparecen los síntomas sistémicos siendo el más clásico el trastorno de la coagulación. La sangre se hace incoagulable por fibrinogenopenia o afibrinogenemia y se constituye en un índice muy fiel de la severidad del envenenamiento. Pueden aparecer hemorragias por el tubo digestivo que son muy severas y a menudo producen grandes anemias.

La trombocitopenia se da por agregación plaquetaria que ocurre en sitios de ruptura del endotelio capilar por acción de las hemorraginas, por acción directa del veneno destruyendo las plaquetas o por consumo de plaquetas en el mecanismo de formación del trombo.

Algunos de los signos que determinan la severidad del envenenamiento sistémico son: sangrados a distancia (encías, tubo digestivo, pulmones, cerebro), hipotensión por daño capilar, hematuria macroscópica, hematemesis, trombocitopenia, convulsiones.

En consecuencia pueden observarse pacientes con sintomatología local no muy importante pero con grandes repercusiones hematológicas que determinan el avanzado estado de fibrinogenopenia.

El envenenamiento es leve cuando hay edema de uno o dos segmentos del miembro mordido, hay un perímetro de la extremidad lesionada menor de cuatro centímetros con respecto a la otra, hay hemorragia local escasa, hay escasas flictenas, no hay necrosis, no hay hemorragias a distancia y además el tiempo de coagulación es de 15 a 30 minutos.

El envenenamiento es moderado cuando hay edema de dos a tres segmentos, perímetro de la extremidad

lesionada mayor de cuatro centímetros con respecto a la otra, hay escasas ampollas, hay hemorragia en el sitio de la mordedura, hay hipotensión moderada, equimosis, hematuria, puede haber gingivorragias, tiempo de coagulación infinito mayor de 30 minutos.

El envenenamiento es severo cuando hay edema hasta el tronco, aparecen las ampollas hemorrágicas, hay necrosis del tejido, hipotensión severa menor de 90/60, hematuria macroscópica, tiempo de coagulación infinito, además se instala la insuficiencia renal y la CID.

No hay envenenamiento cuando hay dolor leve sin edema, sin hemorragias, con presión arterial normal y tiempo de coagulación normal.

Es importante anotar que algunas personas mordidas por serpientes no venenosas o venenosas que no les inocularon veneno pueden sufrir episodios histeriformes con manifestaciones de desorientación, mareo, desvanecimiento, taquicardia, hiperventilación y eventualmente shock. De ahí que la primera prueba que debe hacerse a un paciente que sufrió un accidente ofídico es el tiempo de coagulación que consiste en sangrar al paciente y vigilar el tiempo en que esa sangre se coagula. Si es menor de 15 minutos es normal, de 15 a 30 minutos es prolongado y mayor de 30 minutos es infinito.

Envenenamiento crotálico

La sintomatología descrita por Rosenfeld en Brasil consiste en dolor intenso y parestesias locales o regionales. Aunque la más importante es la sintomatología sistémica que puede aparecer una hora después y que inicia con oftalmoplejía sin perder los reflejos pupilar y consensual, hay mialgias generalizadas pero que inician en la nuca o la espalda y además hay pérdida del equilibrio. Si fue inoculado mucho veneno, aparece la agitación psicomotriz, vómito, reflejos pupilares lentos y más tarde el coma. La aparición de midriasis e hipotonía de la cámara anterior del ojo son signos de mal pronóstico.

El envenenamiento es leve cuando sólo hay manifestaciones locales, sin alteraciones hemostáticas, renales, ni neurotóxicas. Es moderado si hay manifestaciones locales y alteraciones hemostáticas como prolongación del TP, aumento del tiempo de coagulación e hipofibrinogenemia. Y es severo, cuando además de lo anterior aparecen las manifestaciones de neurotoxicidad como ptosis palpebral, disnea, diplopía, oftalmoplejía o nefrotóxicas como mioglobulinuria, oliguria, anuria o elevación de los niveles de creatinina.

Envenenamiento elapídico

Se caracteriza por ausencia casi total de signos locales, a excepción de escaso edema y parestesias a los lados del sitio de la agresión, dado que es un veneno eminentemente neurotóxico.

El envenenamiento local es leve, su sintomatología es mínima y muy transitoria, el edema es escaso, no hay ampollas, ni necrosis y pueden presentarse parestesias que desaparecen rápidamente.

El envenenamiento sistémico a menudo es severo, con el inconveniente de que puede haber un periodo asintomático de dos horas después de las cuales aparecen la disnea, la visión borrosa, la diplopía, la ptosis palpebral, cefaloplejía, ataxia, oftalmoplejía, sialorrea, voz débil y disfagia, todos síntomas de un envenenamiento severo y que pueden dar al traste con la vida del paciente por insuficiencia respiratoria aguda.

Es importante anotar que el estado de conciencia del paciente no se altera aunque la relajación de los músculos de la cara le da una expresión de fascias miasténica. En los envenenamientos severos se requiere un soporte ventilatorio con respirador artificial.

Tratamiento específico

Envenenamiento bothrópico

Como regla general encontramos que el paciente acude al médico varias horas después de ocurrido el accidente y cuando ya se han instaurado signos y síntomas locales y sistémicos por la acción tóxica del veneno que no ha sido neutralizado por el suero antiveneno.

La primera medida que debe tenerse en cuenta es calmar el dolor del paciente y tratar de manejar su ansiedad, tranquilizándolo y explicándole los procedimientos por seguir que varían de acuerdo con la serpiente agresora; seguidamente se deberá establecer el tipo de envenenamiento que tiene el paciente y esto se hará asociando los síntomas y signos ya descritos y el ecosistema de la serpiente.

El tratamiento específico se fundamenta en la administración del suero antiveneno que deberá neutralizar el veneno circulante y el que se libera en el sitio de la mordedura. La cantidad de veneno inoculado no tiene una forma exacta de medirse y sólo podrá calcularse.

El antiveneno es obtenido de plasma sanguíneo de caballos que se vacunan con pequeñas dosis de veneno. Así pues, por ser una proteína extraña al organismo puede causar reacciones de rechazo (alérgicas); por tanto se deberán tener precauciones al aplicarlo, como realizar pruebas de sensibilidad, o si la urgencia lo permite, iniciar una infusión a goteo lento manteniendo estricto control sobre la presión arterial y sobre la respiración; si no hay reacción después de 15 minutos, aumentar el goteo para pasar en 30-60 minutos.

Siempre se deberá disponer de adrenalina y esteroides así como de antihistamínicos y equipo de reanimación.

Aunque las reacciones alérgicas al antiveneno sólo se presentan en un 5% de los pacientes, éstas pueden ser tempranas (primeras 20 horas) y se manifiestan con reacción urticariforme, mialgias, artralgias, hipotensión y

Cuadro 88. 3. Signos y síntomas (*Bothrops* y/o *Lachesis*)

	LOCAL	SISTÉMICO
LEVE	Dolor agudo en pocos segundos Sensación quemante Equimosis Edema de uno a dos segmentos Aumento del perímetro del miembro mordido menor de cuatro cm Escasas flictenas Sangrado leve por orificios dejado por los colmillos Hematuria microscópica Tiempo de coagulación levemente alterado menor de 15 minutos	Cefalea Taquicardia Náuseas Mareo Obnubilación Diaforesis Hipotensión leve Pánico Confusión
MODERADO	Sangrado profuso por los orificios dejados por los colmillos Equimosis Edema de tres segmentos Dolor insoportable Piel caliente Gran eritema Flictenas Aumento comparativo del perímetro del miembro mordido, mayor de cuatro cm de 90/60	Desmayo Dolor abdominal Linfadenopatías regionales Sensación de opresión torácica Disnea Hemorragias a distancia* Hematuria microscópica Tiempo de coagulación infinito (mayor de 30 minutos) Cifras tensionales menores
SEVERO	Hemorragia severa por los orificios dejados por los colmillos Dolor insoportable Citólisis (destrucción de tejidos) Necrosis superficial y profunda Degeneración muscular Edema hasta el tronco Ampollas hemorrágicas	Trombocitopenia Hipotensión severa Múltiples hemorragias a distancia* Shock Síndrome de CID Tiempo de coagulación infinito (mayor de 30 minutos)
COMPLICACIONES	Celulitis Infecciones Abscesos Gangrena Síndrome compartimental ** Hemorragia subaracnoidea	Síndrome CID IAM IRA Hemiplejías Paraplejías

*Se habla de hemorragias en todos los sistemas.

** Rusell reporta que de 2.600 casos en que se diagnosticó síndrome compartimental, no hubo ninguno que tuviera una presión intracompartimental de 30 mmHg o más, lo que sería indicativo de fasciotomía. Por tanto, ésta se contraindica en todos los casos y se asume como un pseudosíndrome compartimental.

broncoespasmos; por tal razón es indispensable analizar prueba de sensibilidad intradérmica o conjuntival que se hace con una dilución del antiveneno en solución salina en proporción 1:100.

En la prueba conjuntival se deposita una gota de la dilución en la conjuntiva de un ojo y en la otra una gota de solución salina como prueba testigo. A los 15 minutos se interpreta la prueba siendo positiva si hay irritación, edema, lágrimas y prurito en el ojo.

En la prueba intradérmica se inyecta en la parte anterosuperior del antebrazo 0,1 ml de la dilución del antiveneno y en el otro antebrazo, 0,1 ml de solución salina como testigo. A los 15 minutos se interpreta y es positiva si produce pápula mayor de 10 mm, indurada, con eritema alrededor y en cáscara de naranja. Si el

paciente resultare sensible, se deberá proceder a desensibilizar de dos formas: por el sistema clásico o por el sistema de Piggy-Back.

Sistema clásico

Después de realizada la dilución del antiveneno 1:100, inyectar 0,01 ml por vía subcutánea.

20 minutos después inyectar 0,02 ml por vía subcutánea

20 minutos después inyectar 0,04 ml por vía subcutánea

20 minutos después inyectar 0,10 ml por vía subcutánea

20 minutos después inyectar 0,25 ml por vía subcutánea

20 minutos después inyectar 0,60 ml por vía subcutánea

TOTAL

100 ml

Veinte minutos después puede inyectarse 1,0 ml de antitoxina por vía subcutánea o intramuscular junto con 0,5 ml de solución 1:1000 de adrenalina subcutánea.

Después de este procedimiento pueden colocarse grandes dosis de antiveneno con relativa seguridad. Si persistiera algún síntoma de alergia, se repetirá la última dosis después de 20 minutos.

Sistema Piggy- Back

Se canalizan dos venas periféricas en dos sitios diferentes. En una vena se coloca 1 cc de adrenalina 1:1000 en 100 cc de solución salina 0,9% normal. En la otra vena se colocan 10 cc de suero antiveneno en 250 cc de solución salina si es un adulto, o en 100 cc si es un niño. Se inicia la infusión a goteo lento (10 gotas/min) vigilando al paciente. Si aparece algún síntoma de anafilaxia se suspende éste goteo y se abre el de adrenalina a la misma velocidad que el anterior, cerrándolo en el momento de aparición de arritmias o cuando desaparezcan los síntomas de anafilaxia. De esta manera se continúa en forma alternada y sucesiva hasta pasar completamente la dosis de suero requerida por el paciente. La desensibilización se obtiene generalmente a los 30 minutos. Lo primero que debe buscarse en un suero antiveneno es su especificidad y su potencia, para garantizar la presencia de anticuerpos específicos cuya interacción neutraliza la toxicidad (Bolaños y Cerdas, 1980). La mejor prueba para conocer la efectividad de un antiveneno es la experimentación con éste en pruebas de campo.

Se ha establecido que los mejores resultados en la aplicación del antiveneno se dan indudablemente en la forma intravenosa y en las primeras tres horas de ocurrido el accidente, aunque se han observado efectos benéficos aun con la aplicación del antiveneno una semana después (Saavedra y otros, 1975).

Se contraindica la administración intramuscular ya que su absorción puede tardar hasta cuatro días, además del riesgo de hematomas en un paciente que está anticoagulado. Tampoco se recomienda su administración intralesional, dado que empeora el edema, además del gran volumen que requiere.

Habida cuenta de que es imposible medir la cantidad de veneno inoculado por el animal, se han establecido parámetros para la aplicación del antiveneno acorde con la severidad del envenenamiento.

En el envenenamiento bothrónico leve deberá administrarse una dosis total de antiveneno que neutralice de 60 a 120 mg de veneno.

En el envenenamiento bothrónico moderado, la cantidad de veneno por neutralizar será hasta 180 mg. Y en el envenenamiento severo se deberán neutralizar de 180 a 240 mg como mínimo.

Se asume todo envenenamiento por *Bothrops* mayor de un metro, o por cualquier tamaño de *Lachesis* como

un envenenamiento severo y deberá manejarse como tal. En los envenenamientos leves deben utilizarse dos ampollas de suero monovalente líquido o tres ampollas de suero polivalente liofilizado. Si el envenenamiento es moderado, se utilizarán cuatro o seis y si es severo deberán utilizarse seis o nueve ampollas respectivamente (Cuadro 88. 3).

Envenenamiento crotálico

En el envenenamiento crotálico se deberán neutralizar como mínimo 100 mg en el envenenamiento moderado y 200 mg en el severo. Es decir, que los envenenamientos siempre se deben considerar de moderados a severos y se deberá utilizar de 10 a 20 ampollas de antiveneno.

Cuando el paciente no recibe el antiveneno la mortalidad puede llegar hasta un 72%. Pero a pesar de que el antiveneno se administre durante las primeras horas, un número pequeño de pacientes puede llegar a morir. (Rosenfeld).

Envenenamiento elapídico

Todos los casos se tratan como severos, iniciando con un mínimo de cinco ampollas de suero monovalente.

Hay tres tipos de antiveneno de elápidos, pero como la gran mayoría de los accidentes ocurridos en Colombia por estos géneros son por la especie *mipartitus*, debe tenerse presente entonces que el antiveneno disponible neutralice realmente este veneno; es decir, que sólo debe utilizarse el antiveneno monovalente hecho con veneno de *M. mipartitus* o el polivalente hecho con veneno de *M. nigrocinctus*, *M. mipartitus* y *M. frontalis* que neutraliza por reacción cruzada los venenos de la mayoría de las especies de *Micrurus* a excepción de la *M. surinamensis* (Bolaños y Cerdas, 1980).

El antiveneno se debe administrar disuelto en una solución salina isotónica a una velocidad entre 30 y 60 gotas por minuto y siempre por vía intravenosa. Aunque algunos autores pregonan la prueba de sensibilidad previa a la aplicación del antiveneno, ésta deberá obviarse de acuerdo con la severidad del envenenamiento y la premura del inicio de la infusión; sin embargo, en caso de no realizarse la prueba, se deberá iniciar la infusión del antiveneno con un goteo lento (15 gotas por minuto). Y si pasados 10 a 15 minutos no hay reacción alérgica, entonces se debe incrementar el goteo a la velocidad ya descrita.

Debe tenerse presente que en los niños la cantidad de antiveneno no varía, pero sí la cantidad de solución salina en que ha de disolverse (Adultos: 250 ml. Niños: 100 ml).

Es importante saber que todo accidente por *Lachesis muta* de cualquier tamaño o por *Bothrops atrox* mayor de un metro de longitud deberán siempre considerarse como envenenamientos severos. Si el paciente no presenta mejoría en las primeras 12 horas, deberá repetirse la dosis de antiveneno.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

El tratamiento de soporte en el accidente bothrópico y lachésico se deberá iniciar siempre con la canalización de dos venas, una de las cuales deberá ser estrictamente para la seroterapia. Seguidamente se debe colocar analgesia si ésta es necesaria, pero evitando la morfina por sus efectos circulatorios y depresores del centro respiratorio, así como los salicilatos por su efecto antiagregante plaquetario.

Previo a la colocación de líquidos, se deberá sangrar al paciente para hemograma completo, TP, TPT, fibrinógeno y creatinquinasa; además tomar muestra para citoquímico de orina.

Acorde con la presión arterial, se debe corregir la función circulatoria con Hartman o solución salina a un volumen de 30 a 40 ml por kg de peso y vigilando cada 20-30 minutos la presión arterial y la diuresis.

Si la diuresis no es normal después de una segunda carga de líquidos, se debe proceder a colocar sonda vesical y pasar además 1 a 2 mg por kg de furosemida. La orina oscura indica hematuria en el envenenamiento moderado o severo por *Bothrops* o *Lachesis* o indica mioglobulinuria en los accidentes crotálicos.

Con respecto a la coagulación de la sangre, es necesario vigilar los tiempos de coagulación a las 0 - 6 - 12 - 24 - 48 y 72 horas, procedimiento que se hace tomando de 5 a 10 ml de sangre en un tubo seco y contabilizando el tiempo para coagularse, lo que permite establecer la severidad del envenenamiento así: menos de 15 minutos es el tiempo normal y no hay envenenamiento o éste es muy leve; de 15 a 30 minutos se considera coágulo parcial y puede hablarse de un envenenamiento entre moderado y severo; cuando el tiempo es mayor de 30 minutos se habla de tiempo infinito y por tanto de un envenenamiento severo. Si el tiempo de coagulación estaba alterado deberá normalizarse con la seroterapia en un lapso de 6 a 24 horas, pero si a las 24 -48 horas volviera a alterarse se deberán colocar otras dos ampollas de antiveneno. No se debe olvidar que están contraindicadas las inyecciones intramusculares mientras persistan las alteraciones de la coagulación de la sangre.

Teniendo en cuenta que las dosis adecuadas de veneno garantizan la normalización progresiva del fibrinógeno, se contraindican las transfusiones de plasma fresco o crioprecipitado.

Las anemias originadas por las grandes hemorragias sólo podrán ser corregidas con transfusión de glóbulos rojos pero cuando sea superada la fase aguda del envenenamiento y el veneno haya sido totalmente neutralizado; de lo contrario será infructuoso.

Es importantísimo el control de los signos vitales y de la eliminación urinaria durante las primeras 48 horas. El compromiso renal hace que los niveles de nitrógeno ureico y la creatinina en sangre se aumenten a partir del segundo día.

Para la prevención de las infecciones no se usan antibióticos en el envenenamiento leve; en el envenenamiento moderado se usa la penicilina G cristalina por vía intravenosa a dosis de tres millones de unidades cada seis horas por tres días y luego penicilina procaínica intramuscular por cinco días a dosis de 800.000 unidades diarias en adultos; y 25.000 unidades por kg de peso de penicilina G cristalina durante tres días y luego 400.000 unidades de penicilina procaínica diaria durante cinco días en niños.

En el envenenamiento severo se debe colocar metronidazol a dosis de 10 mg/kg intravenoso cada ocho horas y se debe adicionar amikacina a dosis de 7 mg/kg intravenosa cada 24 horas o cefotaxime a dosis de 50 mg/kg intravenoso cada seis horas. Es importante recordar que no deben colocarse otros aminoglucósidos debido al compromiso renal del paciente.

Es importante averiguar con el paciente o sus allegados si éste tiene vacunación antitetánica, si no es así, se deberá proceder según los esquemas establecidos.

Accidente crotálico

La mortalidad del paciente que no recibe antiveneno puede llegar al 72% (Rosenfeld, 22 en Angel). El tratamiento de soporte está dirigido al restablecimiento de las funciones de órganos y sistemas, así como de las infecciones sobreagregadas. Si el paciente está hipotenso se debe manejar con expansores de volumen como ya está explicado. La hemostasia debe controlarse como en el accidente bothrópico y lachésico evaluando el tiempo de coagulación a las 6 - 12 - 24 y 48 horas; además debe sangrarse para tiempo de protrombina, recuento de plaquetas y fibrinógeno sérico. El recuento de plaquetas deberá hacerse hasta el tercero o cuarto día cada 24 horas.

A pesar de que con el tratamiento específico las pruebas de coagulación deben normalizarse en las primeras 24 horas, las plaquetas pueden tardar hasta cuatro días en hacerlo.

Puede presentarse oliguria o anuria por lo que se hace necesario medir la eliminación urinaria durante los primeros cinco días; así mismo, se deben solicitar ionograma y creatinina sérica al ingreso del paciente 24 horas después. El color rojizo o marrón en la orina es indicativo de mioglobulinuria y por ende sugestivo de rabdomiolisis. La CPK puede darnos muestra del efecto miotóxico del veneno y corroborar la rabdomiolisis. El 75% de los pacientes con necrosis tubular aguda por envenenamiento crotálico requieren diálisis (Otero).

Para la prevención de infecciones se recomienda el uso de penicilina que ha demostrado ser suficiente; así mismo se deberá aplicar la profilaxis de tétanos según los esquemas ya establecidos. Aproximadamente un 20% de los pacientes puede requerir soporte ventilatorio que consiste en ayudar a respirar con ambú si el paciente presenta debilidad de los músculos accesorios de la respi-

ración, y así mismo ofrecer ayuda con ayre rees mientras es transportado a un ventilador.

Accidente elapídico

Lo primero que debe tenerse en cuenta es mantener permeables las vías aéreas y la función de órganos vitales como los pulmones. Además se requieren los cuidados de enfermería necesarios para un paciente paralizado con respiración artificial y vía parenteral.

Se colocan 250 a 500 ml de dextrosa al 5% a una velocidad de 10 a 15 gotas por minuto y si el paciente presenta dificultad respiratoria se le debe colocar ventilación asistida como se explica en el accidente crotálico.

En los últimos años se ha preconizado el uso de neostigmina en pacientes que han sido inoculados con veneno de acción exclusivamente postsináptica, dado que ésta es una anticolinesterasa que aumenta los niveles de acetilcolina en la placa neuromuscular compitiendo por los receptores con la neurotoxina. Se aplican cinco dosis de neostigmina de 0,5 mg por vía intravenosa con una diferencia de 30 minutos entre una y otra. Cada dosis deberá ir precedida de 0,6 mg de atropina en los adultos y 0,01 a 0,02 mg/kg en niños, para aumentar la frecuencia cardíaca en 20 latidos por minuto (Otero).

Siempre se deberá tener presente la rehabilitación por ser pacientes que sufren parálisis de músculos y extremidades para evitar las atrofas por desuso (Vital Brazil).

COMPLICACIONES

En el envenenamiento bothrónico y lachésico la primera complicación que se presenta es la insuficiencia renal que puede ser temprana o tardía. Se presenta en el 12% de los pacientes y se debe sospechar cuando la volemia del paciente no se normaliza con los LEV y se debe recurrir a la furosemida. Es importante recordar que no todos los pacientes hacen fase anúrica.

La acidosis metabólica, el potasio sérico mayor de 6 meq/litro, la hipervolemia e hiponatremia son indicaciones para iniciar diálisis peritoneal.

Las lesiones renales más frecuentes son arteritis, necrosis cortical, nefritis intersticial, glomerulonefritis y necrosis tubular renal.

Hemorragias

Las anemias severas se presentan por sangrado sistémico en los envenenamientos severos y pueden corregirse con transfusión de glóbulos rojos siempre y cuando haya sido neutralizada la totalidad del veneno. El ACV ocurre en un 3% de los pacientes presentándose desde hemorragias subaracnoideas hasta hemorragias intracerebrales, lo que podrá ser corroborado por TAC. Hay otras complicaciones más ocasionales como el hematoma subcapsular hepático,

el sublingual, el submaxilar y el de hemisferios cerebrales que podrán ser confirmados por imagenología.

El síndrome compartimental

Ocurre en un mínimo porcentaje (menos del 1%) y está demostrado tanto clínica como experimentalmente (Russell) que la fasciotomía no modifica en forma alguna la incidencia ni el grado de necrosis en el miembro edematizado; además la presión intracompartimental muy rara vez sobrepasa los 30 mm Hg que sería indicativo de tal procedimiento quirúrgico.

La sepsis

Ocurre en un 3 a 4% de los pacientes y si hay sospecha de ésta se deberán pedir hemocultivos y entre tanto cubrir el paciente contra gérmenes anaerobios, cocos grampositivos y bacilos gramnegativos entéricos.

Las complicaciones neurológicas en accidente bothrónico y lachésico son producto del ACV secundario a las alteraciones hematológicas o del estado tensional y angustioso del paciente. En el H.U.S.V.P. se han observado pacientes con hemiplejías y paraplejías secundarias a hemorragias subaracnoideas.

La acción directa sobre el endotelio vascular causa trombosis arterial, ésta puede ser la explicación de las manifestaciones neurológicas.

La necrosis

Se debe a la acción proteolítica de los venenos que pueden quedar confinados en una úlcera en el sitio de inoculación del veneno y que pueden evolucionar a grandes lesiones gangrenosas comprometiendo parte del miembro lesionado y terminando incluso en amputación. Generalmente se comprometen piel y tejido adiposo, pero pueden verse comprometidos músculo, aponeurosis, vasos, nervios y aun tendones llegando, eventualmente, hasta el hueso.

Pueden presentarse *alteraciones clínicas y electrocardiográficas*, que hablan de afección miocárdica o shock cardiogénico por acción de miotoxinas que originan pequeños focos necróticos en el miocardio.

La trombocitopenia

Se da en un 20 a 30% de los pacientes con accidente bothrónico o lachésico pero corrige con el antiveneno en un lapso de 48 a 72 horas.

La persistencia de fiebre es síntoma de que hay infección secundaria, ésta debe tratarse como ya está indicado.

La muerte

Después del segundo día de tratamiento adecuado, puede ocurrir por shock hemorrágico, insuficiencia renal aguda, hemorragias del SNC o por sepsis.

En el envenenamiento crotálico pueden ocurrir las mismas complicaciones descritas más la parálisis respi-

POTENCIAS DE LOS DIFERENTES ANTIVENENOS

Antiveneno	Presentación	Cantidad de veneno que neutraliza
Polivalente INAS – Bogotá	Líquido	90-100 mg veneno bothrópico 10 mg veneno crotálico 10 mg veneno lachésico
Monovalente bothrópico INAS Bogotá	Líquido	50-60 mg veneno bothrópico
Polivalente MYN – México	Liofilizado	30 mg de veneno bothrópico 15 mg de veneno crotálico de Centro América
Polivalente ICP Costa Rica	Liofilizado	25 mg veneno bothrópico 20 mg veneno lachésico 20 mg veneno crotálico Centro América
Polivalente probiol – Bogotá	Liofilizado	50-60 mg veneno bothrópico 20 mg veneno lachésico 10 mg veneno crotálico
Anticoral ICP – Costa Rica	Liofilizado	4,5 mg veneno de <i>Micrurus mipartitus</i>

ratoria que lleva a la insuficiencia respiratoria aguda y a la muerte.

En el envenamamiento elapídico pueden aparecer además de las complicaciones neurológicas las artropatías propias de un paciente paralizado, los embolismos por éxtasis circulatorio y las escaras que son propias de los pacientes que no pueden moverse por sí solos.

En cuanto a los accidentes ofídicos en mujer gestante es menester anotar que éste no es escaso y que tanto su cuadro clínico como su tratamiento son iguales. Por tanto, deberá ser tratada conjuntamente con el obstetra ya que puede ocurrir desprendimiento de placenta, muerte fetal e incluso aborto. No se conocen reportes de teratogenia con el uso del antiveneno.

EL USO DEL TORNIQUETE O LIGADURA

Su uso por parte del vulgo es incorrecto ya que además de hacerlo con materiales que lesionan más los tejidos (bejucos, cabuyas, alambres, etc.) es aplicado con tal presión y por tanto tiempo que compromete la circulación arterial y causan necrosis isquémica en el miembro lesionado, que luego tiene infecciones secundarias que pueden llevar incluso a la amputación.

NE. Como dato curioso histórico anotamos lo siguiente: **Aurelius Cornelio Celsus** o **Celso** quien nació en Verona año 5 a.C. y vivió en tiempo de los Claudios, recomendaba ante la mordedura de serpiente *“ligar la zona mordida, extraer el veneno, sea con ventosas o incluso*

chupando la herida” y afirmaba que el veneno de serpiente solamente era peligroso por medio de heridas y no por vía digestiva, y en el caso de mordedura de áspid llegó a recomendar beber vinagre. Este concepto ya es obsoleto como bien lo indica el autor.

REACCIÓN ALÉRGICA AL ANTIVENENO

Puede ocurrir aproximadamente en un 20% de los pacientes que no están sensibilizados previamente, al parecer por activación y consumo del complemento sérico, con la formación de anafilotoxinas y la consiguiente liberación de aminas vasoactivas y factores quimiotácticos por acción mastocitaria. Estas manifestaciones se tratan con adrenalina, antihistamínicos, corticoides y equipo de reanimación para lo cual debe estarse preparado.

ENFERMEDAD DEL SUERO

Se produce aproximadamente en un 40% de los pacientes y se manifiesta de 5 a 10 días después de la infusión del antiveneno con aparición de urticaria, artralgias, fiebre, adenopatías y proteinuria. La razón es la formación de complejos inmunes que se depositan en los vasos sanguíneos de la piel, de los riñones y a veces del miocardio, produciendo una vasculitis por activación del complemento sérico. Esta reacción se trata con esteroides vía oral y de presentarse prurito se deberán usar antihistamínicos.

CITAS BIBLIOGRÁFICAS

- OTERO, RAFAEL. Accidente ofídico. EN: Toxicología. Darío Córdoba Palacio, 2ª edición, 1994. 375 - 376.
- ÁNGEL MEJÍA, RODRIGO. El aparato venenoso. *Serpientes de Colombia*, 123.
- IBÍD. 125.
- BON CASSIAN. Venenos de serpientes y farmacopea. En: *Serpientes*, 194.
- ÁNGEL MEJÍA, RODRIGO. El aparato venenoso. *Serpientes de Colombia*, 126.
- IBÍD. 128-129.
- GUTIÉRREZ, J.M. Efectos proteolítico, hemorrágico y mionecrótico de los venenos de serpientes costarricenses de los géneros *Bothrops*, *Crotalus* y *Lachesis*. *Toxicon*, 18: 315-321. 1980.
- ÁNGEL MEJÍA, RODRIGO. El aparato venenoso. *Serpientes de Colombia*, 130.
- IBÍD. 131.
- IBÍD. 131.
- IBÍD. 133
- IBÍD. 134
- GUTIÉRREZ, J.M. CHAVES, F. Estudio comparativo de veneno de ejemplares recién nacidos y adultos de *Bothrops asper*. *Rev Biol. Trop* 28: 341- 351, 1980.
- ÁNGEL MEJÍA, RODRIGO. El aparato venenoso. *Serpientes de Colombia*, 135.
- SEKI, C. Purification of gyroxin from a South America rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*) venom. *Toxicon* 18: p. 235 - 247, 1980.
- ARAGÓN, F. Isolation and properties of blood clotting enzyme from de venom of *Lachesis muta*. The 7th European Symposium on animal, plant and microbial toxins. *Prague*, 94, 1986.
- BOLAÑOS, R. Serpientes, venenos y ofidismo en Centroamérica. Ed. Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica. 61, 67, 69, 73, 1984.
- DAVID, PATRICK. Un caso de mordedura por *Bothrops*. En: *Serpientes*, 206.
- IBÍD. 208.
- IBÍD. 208 - 209.
- IBÍD. 209.
- IBÍD. 209.
- OTERO, RAFAEL. Accidente ofídico. En: Toxicología. Darío Córdoba Palacio, 2ª edición, 1994, 379.
- ÁNGEL MEJÍA, RODRIGO. Patogénesis, sintomatología y tratamiento de los envenenamientos. En: *Serpientes de Colombia*, 150.
- IBÍD. 150.
- IBÍD. 165 - 166.
- OTERO, RAFAEL. Accidentes por ofidios venenosos. *Manual de diagnóstico y tratamiento del accidente ofídico*. 22.
- VÁSQUEZ DE KARTZOW, ALEJANDRO. Mordeduras de serpientes venenosas. Anexo 8, 95 - 96.
- OTERO, RAFAEL. Accidentes por ofidios venenosos. *Manual de diagnóstico y tratamiento del accidente ofídico*. 22 - 25.
- IBÍD. 43-44.
- IBÍD. 51-52.
- IBÍD. 52.
- ÁNGEL MEJÍA, RODRIGO. Patogénesis, sintomatología y tratamiento de los envenenamientos. En: *Serpientes de Colombia*, 153.
- IBÍD., 155.
- OTERO, RAFAEL. Accidentes por ofidios venenosos. *Manual de diagnóstico y tratamiento del accidente ofídico*. p. 34 -35.

BIBLIOGRAFÍA

- ÁNGEL MEJÍA, RODRIGO. Patogénesis, sintomatología y tratamiento de los venenos. *Serpientes de Colombia*, su relación con el hombre. Secretaría de Educación y Cultura de Medellín. 1987. 147-172.
- ÁNGEL MEJÍA, RODRIGO. Mordedura por serpientes. Capítulo 22. Colección libros de Cirugía. Universidad de Antioquia. 1ª Edición. Volumen 1. Medellín, 1982. 511 a 524.
- BON, CASSIAN. Venenos de serpientes y farmacopea. Serpientes. Tusquets Editores. Francia, 1996. 194 - 209.
- OTERO, RAFAEL. Accidente ofídico en Antioquia y Chocó, aspectos clínicos y epidemiológicos. *Acta Médica Colombiana*. Volúmen 17, N° 4. Julio - Agosto 1992. 229-249.
- OTERO, RAFAEL. Accidentes por ofidios venenosos. Manual de diagnóstico y tratamiento del accidente ofídico, Editorial Universidad de Antioquia. 1ª edición. 1994. 18-53.
- VÁSQUEZ, ALEJANDRO. Mordeduras de serpientes venenosas. Ediciones Rosaristas. 1ª edición. 1995. 95-96.

Rana cocoi

Manuel José Peña Restrepo
Darío Córdoba Palacio

FAMILIA: *Dendrobatidae*
ESPECIE: *Dendrobates histrionicus*
NOMBRE VULGAR: rana cocoi

Se encuentra habitando la región occidental de Colombia desde el norte del departamento del Valle hasta el norte del departamento del Chocó en Alto Baudó y río San Juan.

Se le denomina rana cocoi por su sonido onomatopéyico coi...coi...coi. Su tamaño oscila entre 4 y 5 cm.

La familia *Dendrobatidos* comprende más de 100 especies que generalmente se dividen en cuatro géneros que son: *Phyllobates* (las más venenosas y entre éstas está la *Phyllobates terribilis* cuyo veneno es 20 veces más tóxico que todos); *Dendrobates* (donde se encuentra la rana cocoi); *Colostethus* (las cuales son poco o no venenosas); y *Atopophrynus* (con una sola especie).

Las ranas dendrobátidas sólo son activas durante el día, ponen sus huevos en tierra en lugares húmedos, cuidan los huevos hasta que hacen eclosión, momento a partir de la cual una rana "nodriza" transporta los renacuajos pegados en su dorso hasta un ambiente acuático adecuado.

Andrés Posada Arango (1888) la describe así: "La cabeza es triangular, ligeramente truncada en su parte anterior para formar el hocico, hacia los ángulos o bordes del cual se abren las narices. Los ojos son salientes, con el iris de color de oro, que se percibe a través del párpado inferior, que es transparente. Los oídos están situados atrás y un poco hacia debajo de los ojos, tapados por una membrana delgada, que se reconoce por una curva negra, de convexidad antero-inferior, que la limita. Boca grande, extendida de uno a otro oído. Carencia total de dientes en ambas mandíbulas y en el paladar. Lengua corta, adherida adelante, libre solamente en sus dos tercios posteriores, estrecha en la base, redondeada y delgada en la extremidad. La vejiga vocal es una bolsa situada debajo de la mandíbula inferior, comunicando con la boca por dos hendiduras, que se ven de cada lado de la lengua, hacia atrás. Carece de parótidas.

El cuerpo, que tiene la misma anchura que la cabeza, se estrecha únicamente hacia el nacimiento de los muslos; es plano por debajo y por encima ligeramente convexo con dos salidas poco pronunciadas que corresponden a los huesos coxales, la piel es lisa y adherente, presentando apenas poros perceptibles a la vista pero no al tacto; solo cerca del ano es ligeramente verrugosa. El tronco y la cabeza reunidos alcanzan a 40 milímetros de longitud y 12 a 15 en su mayor anchura.

Los miembros anteriores, terminados en cuatro dedos libres, del que el segundo, de afuera para adentro, es mayor, sin tubérculo que indique el lugar del pulgar, tiene como 30 milímetros..." y más adelante en aquel entonces, 1888 dice: "Con estos caracteres no es difícil determinar su exacto lugar en la escala zoológica ... Nuestra rana es, pues, del género *Phyllobates*, diferenciándose apenas de la especie bicolor, propia de La Habana".

Los indios chocoanos llaman en su lengua a la rana "vasó, chaqué, neará" que quiere decir sapo, pequeño, venenoso.

"Para cogerla se sirven simplemente de las manos, pero cubriéndola con hojas de árboles. Una vez cogida, le introducen por la boca una varilla de madera con punta, que va en diagonal a penetrar en el espesor de una de las patas traseras, ...después de esto, la aproximan un poco al fuego, para que, excitada con el calor exude en abundancia el veneno, que es una secreción lechosa, en la cual van untando las extremidades de los dardos o virotes, que dejan después secar al aire..."

"Sin más armas que su bodoquera al hombro y un tarro de guadua colgado al cinto y lleno de dardos ponzoñosos, el salvaje del Chocó recorre impasible la espesura de las selvas, destruyendo a su paso el oso, el león, el tigre o las serpientes que quisieran oponérseles. ¡Bella prerrogativa de la especie humana, que aun sumida en lo ínfimo de la degradación y del embrutecimiento, muestra no obstante la excelsitud de su origen, la sublimidad del espíritu inmortal, y que con sólo un destello de razón que haya conservado, ejerce dominio y señorío sobre lo restante de la creación."!

Complementa su artículo Posada Arango, con una descripción de los dardos y la cerbatana y hace esta anotación interesante desde el punto de vista histórico: “Mucho antes, pues, que Guter de Nurenberg inventara la escopeta de viento, ya los salvajes americanos habían puesto en práctica la acción impulsiva del aire comprimido” (Posada Arango, 1888).

Hasta aquí las palabras de Posada Arango, ilustre médico e investigador cuya capacidad científica es notoria y en cuyas palabras se dibuja la sensibilidad de este ilustre compatriota.

La rana cocoi a pesar de sus vistosos colores es poco depredada, probablemente porque advierten de la presencia de secreciones dérmicas ponzoñosas, o al menos desagradables al paladar, que son efectivas a la hora de disuadir a muchos depredadores potenciales. Su hábitat es principalmente la vegetación baja y en la hojarasca, donde se les observa con mucha quietud y fáciles de capturar; pero cuando se sienten perseguidas, escapan con gran agilidad y velocidad.

Los indios embera las utilizan para emponzoñar sus dardos con las secreciones de éstas, para ello capturan las ranas y les introducen una astilla por su garganta y la sacan por una de sus patas, y ellas por su tortura exudan en su dorso una espuma lechosa (es el veneno más poderoso que suministra) y mojan o hacen rodar las puntas de sus dardos que conservan su poder destructor durante un año. Después, debajo de esta sustancia blanca aparece un aceite amarillo, que rebañan cuidadosamente, y que retiene su mortífera influencia de cuatro a seis meses. Por este procedimiento, de una rana se obtiene veneno suficiente para unas cincuenta flechas. Otra forma de hacerlas exudar es empalándolas en un bastoncito y luego se les acerca al fuego antes de emponzoñar los dardos. Sin embargo, los indios chocoes meridionales envenenan sus dardos frotándolos sobre el dorso de un ejemplar vivo de *Phylllobates terribilis*.

El veneno de la rana cocoi, *Dendrobates histrionicus* denominado histrionicotoxina, es un alcaloide espiropiperinídico insólito que interactúa con determinados lugares del complejo formado por el canal de la placa terminal y el receptor de acetilcolina, bloqueando de este modo el paso de iones. Ello puede impedir la transmisión de señales desde el nervio hasta el músculo, efecto similar al que ocasiona el curare. Las histrionicotoxinas bloquean así mismo el paso de iones a través de los canales de potasio. Cuando estos canales están abiertos, los iones de potasio fluyen hacia fuera de las células musculares y nerviosas, permitiéndoles que retornen a su estado de “reposo” después de la transmisión nerviosa o de la contracción muscular. El bloqueo de tales canales puede

alargar la transmisión de mensajes nerviosos y prolongar la contracción muscular.

La estructura química de la histrionicotoxina se muestra en la figura.



Dicen Daly y Witkop (1971) que la batracotoxina es un veneno extremadamente activo como cardio y neurotoxina y en un cuadro de comparación con otros venenos estos autores lo clasifican así:

SUSTANCIA	DL50 microgr./kg
Batracotoxina	2
Tetrodotoxina	8
Bufotalina	400
Curare	500
Estricnina	500
Cianuro de sodio	10.000

La batracotoxina de la rana del Chocó colombiano produce arritmias y muerte por este mecanismo (Casarett and Doull's 1991).

TRATAMIENTO

El tratamiento estará encaminado a combatir los problemas cardíacos, Shimizu (1970) preconiza la tetrodotoxina como un antagonista específico y en igual sentido Casarett (1986) menciona que la tetrodotoxina y la saxitoxina previene y aun revierte la despolarización causada por la batracotoxina, en las pruebas de laboratorio. Pero realmente, la literatura a nuestro alcance no indica un tratamiento del paciente intoxicado en forma detallada y debemos aclarar que no tenemos experiencia clínica en el manejo de esta intoxicación.

BIBLIOGRAFÍA

- POSADA ARANGO, ANDRÉS. El veneno de rana. Anales de la Academia de Medicina de Medellín, Año I. No. 3. 69-81 enero de 1888.
- MYERS, CHARLES W.; JOHN W. DALI and BORIS MALKIN. 1978. A dangerously toxic new frog (*Phyllobates*) used by emberá indians of western Colombia, with discussion of blowgun fabrication and dart poisoning. Bulletin of the American Museum of Natural History. Vol. 161: Article 2. New York.
- MYERS, CHARLES W. y JOHN W. DALI. 1983. Ranas venenosas. Investigación y Ciencia. Vol. (79). Dominical de El País. Mayo 6 de 1984. Ranas que matan en ocho minutos. Cali - Colombia, 12-13.
- CHERBAVAZ, D. B. Trimethyloxonium modification of batrachotoxin-activated Na channels alter functionally important protein residues. Biophys. J. 1995 Apr; 68, (4): 1337-461 by a photoaffinity-derivatized local anesthetic. J Gen Physiol. 1995. Feb. 105 (2): 267-87.
- CASARETT and DOULL'S. Toxicology. 3ª ed. MacMillan New York 1986. 378-402, 719.
- CASARETT and DOULL'S. Toxicology. 4ª ed. McGraw-Hill. New York, 1991, 443.
- VALLEDOR DE LOZOYA, ARTURO. Envenenamientos por animales. Ed. Díaz de Santos, Madrid. 1994, 95-98.
- SHIMIZU, H. Advan. Biochem. Pharmacol. 3, 135, 1970.
- POSADA DE GREIFF, LUZ. ANDRÉS POSADA. Ed. Fen Colombia, 1995.
- WANG, GK.; MOK, WM.; WANG, SY. Charged tetracaine as an inactivation enhancer in batrachotoxin-modified Na⁺ channels. Biophys. J. 1994 Nov.; 67 (5): 1851-60.
- WANG, GK; WANG, SY. Modification of cloned brain Na⁺ channels by batrachotoxin. Pflügers. Arch. 1994 Jun.; 427 (3-4): 309-16.
- WASSERSTROM, J.A.; LIBERTY, K., et al. Modification of cardiac Na⁺ channels by batrachotoxin; Effects on gating, kinetics, and local anesthetic binding. Biophys. J. 1993. Jul. 65 (1): 386-95.
- ZAMPONI, G.W.; FRENCH, R.J. Open channel block by internally applied amnines inhibits activation gate closure in batrachotoxin-activated sodium channels. Biophys J. 1994. Sep.; 67 (3): 1040-51.
- REHBERG, B.; DUCH, D.S.; URBAN, B.W. The voltage-dependent action of pentobarbital on batrachotoxin-modified human brain sodium channels. Biochim Biophys Acta. 1994. Sep. 14; 1194 (2): 215-22.

Artrópodos venenosos.

Arañas, escorpiones, abejas

Rafael Valderrama Hernández

"Los insectos, los insectos solos, crepitantes, mordientes, estremecidos, agrupados..."

FEDERICO GARCÍA LORCA

Los accidentes por picadura de artrópodos venenosos son frecuentes en los países tropicales, donde existe una gran variedad de especies; algunas de ellas poseen venenos tan poderosos que pueden comprometer seriamente la salud de las personas picadas. La acción de los venenos es variada y muy diversos los cuadros que originan, desde reacciones localizadas de evolución rápida hasta compromiso sistémico grave que puede ocasionar la muerte. En este capítulo se revisan aspectos entomológicos, toxicológicos, clínicos y terapéuticos de los accidentes originados por los principales artrópodos de interés médico.

GENERALIDADES

Tanto la presencia de estructuras y adaptaciones morfofisiológicas como la producción de sustancias que les permitan proveerse de alimento o defenderse de sus enemigos, son constantes filogenéticas frecuentes en la evolución de las especies; en principio, su objetivo es capturar las presas e iniciar un proceso extrínseco de digestión, lo cual explica las acciones de neuro o histotoxicidad características de los venenos animales, propiedades que pueden darse en forma independiente o combinada. Por otro lado, también les permite responder con cierta ventaja al ataque de predadores naturales y mantenerse vivas en la cadena biológica.

Los artrópodos conforman el grupo de animales más abundante y disperso. Entre ellos y el hombre no existe una relación de dependencia directa y su encuentro, generalmente fortuito, constituye muchas veces un problema

de salud, al ocasionarle lesiones que pueden comprometer seriamente su vida, especialmente en las zonas tropicales (Brown, N. F. y Neva, F. A., 1985).

Los accidentes por artrópodos venenosos son más graves de lo que generalmente se estima y ocurren en varios países. Sin embargo, se ignora su frecuencia real debido a los registros insuficientes, por subnotificación o por omisiones en la información recogida (Mendes, R., Meira, D. A., Teixeira, U. A., Molinari, H., Rodríguez P. S., et al., 1990). La acción de los venenos y el cuadro clínico que originan son variados y van desde reacciones localizadas de evolución rápida hasta compromiso sistémico grave, aun mortal (Chester, P., 1986). De igual manera, los mecanismos por medio de los cuales los artrópodos inoculan o ponen en contacto sus venenos también es variado: las arañas, escolopendras (cien pies) y algunas hormigas, por ejemplo, poseen estructuras bucales especializadas (queliceros, toxicognatos o mandíbulas) que al morder inoculan el veneno proveniente de glándulas venenosas, con las que se comunican; los escorpiones, abejas, avispas, abejorros y la mayoría de hormigas, por el contrario, han desarrollado un aparato venenoso complejo y eficiente, a veces visible, localizado en la parte posterior del cuerpo, que termina en un aguijón duro y quitinoso capaz de penetrar el tejido de sus víctimas; los milpies y ciertos coleópteros segregan sustancias cáusticas, provenientes de glándulas cuticulares, cuya acción vesicante puede originar lesiones en la piel que entra en contacto con ellos; las larvas y adultos de varias especies de lepidópteros (mariposas y polillas, como el gusano pollo) poseen pelos urticantes conectados con microglándulas venenosas, que al entrar en contacto con piel o mucosas generan una reacción, cuya evolución y gravedad depende del grado de susceptibilidad de la víctima y de la especie incriminada (Figura 1).

CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS

En diversas partes del mundo los accidentes por artrópodos venenosos, especialmente escorpiones, arañas y abejas, representan un porcentaje importante de los ocasionados por animales venenosos en general.

En Estados Unidos la revisión de los certificados de defunción de 1950 a 1960 mostró que la mitad de las 460 muertes atribuidas a animales venenosos se debió a picaduras de abejas o avispas, 14% fueron por arañas y 2% por escorpiones; en total 66%, mientras la cifra de mordeduras de serpientes fue 30%. Una encuesta realizada a 135 médicos de Mississippi (cerca de 15% del total) reveló que en 1971 habían atendido 2.381 casos de picadura de abejas, avispas u hormigas, 499 de arañas y 387 de animales no identificados (Harwood, R.F., James M.T., 1979).

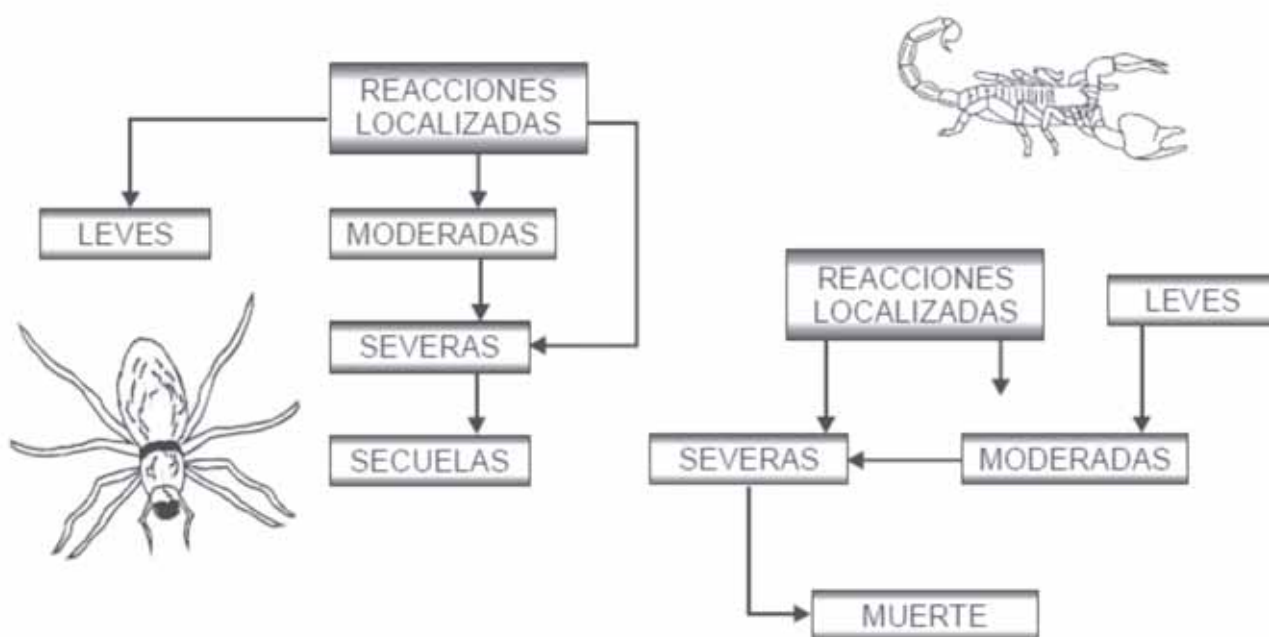
En Latinoamérica el número y la frecuencia de accidentes por animales venenosos es alto; las muertes por artrópodos registradas en México en 1941 fueron nueve veces más altas (1921) que las ocasionadas por mordedura de serpientes (219). Antes de 1958 ocurrían en México más de 1.000 muertes al año asociadas con escorpiones, especialmente en la región árida central, mientras que en Belo Horizonte, Brasil, hasta 1945, se estimaba un

promedio de 850 incidentes anuales por escorpiones, con una letalidad aproximada del 2% (Hardwood, R. F.; James, M. T. *Ibíd*). Cifras más recientes corroboran que México, Brasil y Estados Unidos son los países más afectados por accidentes con artrópodos venenosos (Cardoso, J. L., 1990, Lucas, S., 1990, Santos, C. F., Vieira, H., Cardoso J. L., Campos, J. A., Mazzoncini, M, et al, 1991).

En Colombia no se conocen datos que permitan calcular la magnitud de este problema pero se sabe que son frecuentes las picaduras de abejas, avispas y escorpiones. Desde 1978, cuando apareció en el país la abeja africanizada, la notificación de casos se hizo cada vez mayor y en algunas zonas, como el Valle del Cauca y los Llanos Orientales, causaron problemas graves y varias defunciones.

En Medellín y en el Valle de Aburrá existe una abundante escorpiofauna, no muy variada en especies, que ocasiona accidentes con cierta regularidad, a veces fatales. La primera notificación de un ataque masivo por abejas africanizadas se hizo en 1981 y desde entonces su frecuencia se ha incrementado. Se conoce un estudio efectuado en la Unidad Renal del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín, en donde se notifican varios casos de insuficiencia renal aguda después de picadura masiva de abejas.

Figura 90.1
Reacciones a los venenos de artrópodos



ACCIDENTES POR PICADURA DE ARAÑAS

Generalidades

Las arañas son artrópodos venenosos que causan patología al hombre en forma accidental, durante actividades agrícolas, de jardinería y domésticas (en el acto de vestirse y calzarse); tienen el cuerpo dividido en cefalotórax y abdomen y utilizan el veneno para defenderse y para cazar a otros artrópodos de los cuales se alimentan; se encuentran en gran número de hábitats. (Lucas, S. op. cit. Santos, C.F., Vieira H., Cardoso, J.L., Campos, J.A., Mazzoncini, M., et al. op cit. Tanus, M., Von Eickstedt, V.R., Knysak, I. Zveibil, L., Adriano, L., 1991).

De las casi 35.000 especies de arañas descritas ampliamente distribuidas en el mundo, todas ellas venenosas, sólo algunos géneros –*Latrodectus*, *Loxosceles*, *Phoneutria*, *Lycosa*, *Atrax* y *Acanthoscurria*, entre otros– incluyen cerca de 20-30 especies dotadas de un aparato venenoso apto para picar al hombre y de un veneno capaz de producirle un daño significativo, (Tabla 90. 1).

Las arañas pueden causar problemas en muchas formas, algunas tienen pelos que inducen urticaria, pueden producir infecciones secundarias o reacciones alérgicas (Poisindex Micromedex). La identificación del artrópodo agresor hace parte del diagnóstico, pues cuando una araña es la causante el paciente frecuentemente la lleva o es capaz de describirla de tal manera que el médico sepa que fue una araña y no otro artrópodo. Son muy comunes falsas picaduras de arañas: picaduras de pulgas, chinches, garrapatas, gorgojos y moscas, pueden producir lesiones ulcerosas que se confunden con picaduras de arañas. Cerca del 60% de las picaduras son en las manos o en los brazos (Poisindex Micromedex ibid.).

Según la especie de araña involucrada y las características clínicas del accidente, se definen tres grupos:

1. Aracnoidismo necrótico (producido por el género *Loxosceles*).
2. Aracnoidismo sistémico –ocasionado por los géneros *Latrodectus* y *Phoneutria*–
3. Aracnoidismo por tarántulas.

Puesto que el médico posee poca información sobre la epidemiología y presentación clínica de los accidentes por arañas, éstos en su mayoría no son diagnosticados, a pesar de que pueden causar graves complicaciones como un paro respiratorio, una insuficiencia renal o un síndrome hemolítico.

El tratamiento consiste principalmente en el control del dolor, síntoma presente en la mayoría de los casos, a veces el único. Debe vigilarse la manifestación de las complicaciones, que necesitan manejo especial. Aunque no se encuentran disponibles en nuestro medio, existen sueros antiaracnídicos polivalentes y algunos específicos, cuyo uso generalmente se reserva para los casos complicados.

Tabla 90. 1. Principales arañas de importancia médica

GENERO	ESPECIES	NOMBRE COMUN
LOXOSCELES	<i>L. laeta</i> *, <i>L. rufipes</i> *, <i>L. rufescens</i> *, <i>L. lutea</i> *,	Araña marrón
	<i>L. spadicea</i> , <i>L. similis</i> ,	Araña reclusa
	<i>L. gaucho</i>	Araña violín
PHONEUTRIA	<i>Ph. Nigriventer</i> , <i>Ph. fera</i> , <i>Ph. colombiana</i> *, <i>Ph. reidyi</i> , <i>Ph. Keiserlingi</i> , <i>Ph. boliviensis</i> .	Araña de los platanales
LATRODECTUS Viudas	<i>L. geometricus</i> *, <i>L. mactans</i> *, <i>L. curacaviensis</i> *.	
ATRAAX	<i>A. forbidabilis</i> , <i>A. robustus</i> , <i>A. inbfensa</i> .	Tarántula
ACANTHOS-CURRIA	<i>A. gomesiana</i>	Tarántulas
LYCOSA	<i>L. erithrognata</i> *	Araña de los prados

* Especies notificadas en Colombia. Adaptado de Valderrama, R., 1993.

Otros recursos terapéuticos tales como esteroides, dapsone, oxígeno hiperbárico, entre otros, son muy discutidos y aún están en período de investigación.

Morfología

Las arañas son artrópodos que se caracterizan por tener el cuerpo dividido en dos regiones (cefalotórax y abdomen), por sus estructuras bucales modificadas en un par de agudos quelíceros y por sus cuatro pares de patas que emergen del cefalotórax. Los quelíceros tienen dos segmentos, uno en el área basal y otro móvil fuertemente afilado y quitinizado, a través del cual fluye el veneno (Jones, O., 1983). Las glándulas venenosas constan de un par de cuerpos en forma de sacos en la parte anterior del cefalotórax. El veneno es liberado por un conducto que se abre en la punta de cada quelíceros (Tanus, M., et al. op. cit.). Los ojos están en la parte frontal del cefalotórax, la mayoría de las arañas tienen ocho ojos, su posición y tamaño varían según el tipo de araña; su visión es pobre (excepto en las cazadoras), pero tienen un sentido del tacto y vibración muy confiable. El abdomen no es segmentado y contiene los órganos hiladores en la parte posterior (Fertsch, W. J., 1969, Alexander, J. O., Tanus, M., op. cit. Wong, R. C., Hughes, S. E., Voorhess, J. J., 1987).

Según la posición y el movimiento de los quelíceros las arañas se dividen en dos grandes grupos:

Orthognatha (Mygalomorphae) y *Labidognatha* (Aran-eomorphae) (Wong R.C., Hughes, S.E., Voorhees, J.J., Ibid. Valderrama, op. cit. Lucas, S. op cit.). En las primeras los quelíceros emergen por debajo del extremo anterior del cefalotórax y al morder o picar se clavan verticalmente sobre la presa, con un movimiento anteroposterior. Este grupo incluye las grandes arañas terrestres, de cuerpo robusto y velludo, comúnmente llamadas tarántulas o polleras. A pesar de su gran tamaño y de la actitud agresiva que exhiben, especialmente cuando se les molesta, levantando las patas anteriores y el cefalotórax y mostrando los quelíceros en posición de ataque, no representan peligro de intoxicaciones severas. Sus picaduras son dolorosas por la acción mecánica y la penetración profunda de los quelíceros (Reyes, H., Neghme, A. op. cit.).

Los quelíceros de las *Labidognatha* se insertan horizontalmente debajo del cefalotórax; cuando pican se mueven perpendicularmente en sentido lateral, entrecruzándose como una pinza cuando se cierra. En este grupo de arañas, de pequeño a mediano tamaño, se ubican las especies de mayor importancia médica, que provocan cuadros serios de intoxicación en humanos (Lucas, S. op. cit. Reyes, H., Neghme, A. op cit). Las más importantes se consignan en la Tabla 90. 1.

Bionomía. Las arañas son terrestres y ocupan una gran variedad de hábitats. Se encuentran prácticamente en todos los nichos ecológicos, desde el ártico hasta el Antártico. Su dispersión puede ser activa o pasiva; esta última tiene importancia en la introducción de especies peligrosas a zonas donde no existían. Todas son carnívoras y muchas son caníbales; se alimentan de artrópodos especialmente. Enredan la presa en sus telas o la emboscan y caen sobre ella, matándola o inmovilizándola por la picadura de sus quelíceros, extrayendo luego los jugos nutritivos de su víctima. (Tanus, M., Eickstedt, V.R., Knysak, Y., Zveibil, L., Adriano, L. op cit. Chester, P. op. cit. Valderrama, R. op cit., Lucas, S. op cit.).

Tratamiento

El sistema de obtención del veneno de las arañas mediante mordedura de un vidrio de reloj, sólo es posible en ciertas arañas muy agresivas y además la cantidad de veneno así obtenida es a veces insignificante. De modo que la mayoría de los estudios acerca de la bioquímica y toxicología del veneno han sido realizados en extractos de glándula venenosa, así la naturaleza química del veneno no puede ser diferenciada de la de la glándula (Russell, F. E., Dart, R. C., 1992). En el caso de arañas grandes, el método más frecuentemente usado para coleccionar el veneno es la estimulación eléctrica, dada la dificultad para obtenerlo a través de mordedura en una membrana, como se hace generalmente con las serpientes (Celerier, M. L., Paris, C., Lange, C., 1993).

Para el tratamiento de las picaduras por arañas no hay medidas de primeros auxilios cuyo valor haya sido demostrado. Se recomienda lavar exhaustivamente con agua y jabón al área afectada. Deben controlarse el dolor, la inflamación, la infección y el prurito. La aplicación local de hielo puede ser útil en el control del dolor. Los analgésicos se usan según las necesidades del paciente. Debe considerarse la profilaxis antitetánica (Russell, F.E., Dart, R.C. op. cit).

A continuación se analizan aspectos de los accidentes por algunas de las especies de mayor impacto médico.

ARACNOIDISMO NECRÓTICO – ACCIDENTES POR *LOXOSCELES* (LOXOSCELISMO)

Bioecología

Las arañas del género *Loxosceles* existen en diversas regiones, especialmente en las zonas tropicales y subtropicales. La especie más difundida en América Latina es *L. laeta*; se encuentran también *L. rufipes* y *L. rufescens*. En Colombia se ha registrado, además, *L. lutea* (Lucas, S. op. cit., Tanus, M. et al, op cit. Reyes, H., Neghme, A. op cit.). Son de tamaño mediano (entre 6 y 20 mm de largo y 3 a 4 cm de envergadura), de colores que varían desde grisáceo hasta anaranjado rojizo, café pálido y oscuro, algo peludas y con una clara constricción entre el cefalotórax y el abdomen. *L. gaucho* tienen en el cefalotórax una mancha clara en forma de estrella y *L. laeta* la tiene oscura en forma de violín (Tanus, M., et al., op. cit. Chester, P. op. cit.).

Como todas las arañas, tienen hábitos solitarios; son sedentarias, no agresivas y construyen telas irregulares, laxas, algodonosas y sucias, sobre todo en los rincones altos, oscuros y secos de bodegas y habitaciones, detrás de cuadros, muebles y guardarropas. Tienen hábitos nocturnos, se adaptan fácilmente al ambiente intradomiciliario, buscan los sitios donde no son molestadas y en los que puedan protegerse de las variaciones estacionales; se mantienen activas durante todo el año (Tanus, M., et al. op. cit. Chester, P. op. cit.).

Pueden ser abundantes en las habitaciones sin provocar problemas por envenenamiento en las personas. Sólo pican en defensa propia cuando, al estar oculta entre las ropas, camas o toallas, se les molesta o comprime contra la piel de la víctima. Por lo tanto, las picaduras se presentan especialmente en brazos, piernas y tronco y son raras en manos y pies. Afectan por igual a personas de ambos sexos (Tanus, M, et al. op. cit. Reyes H, Neghme A. op. cit.).

Epidemiología

Los accidentes por *Loxosceles* son relativamente frecuentes. En el Hospital Vital Brazil del Instituto Butantan de

Sao Paulo se atienden aproximadamente 50 casos por año, especialmente en el verano (Tanus, M., et al., op. cit.). De los 4.636 accidentes atribuidos a arañas en el período 1988-1989 y notificados al Ministerio de Salud del Brasil 936 (20, 2%) fueron clasificados como loxoscelismo (Santos, C.F. et al., op. cit.).

En Chile se registraron 216 casos en el período 1955-1988 (Schenone, H. et al. 1989) y en Nashville, EE.UU., se estudiaron 95 pacientes con diagnóstico de picadura por estas arañas entre 1983 y 1986 (Rees, R., Rieger, E., King, L.E., 1987). En Colombia no se han notificado casos.

Patogénesis

Se considera que el veneno de *Loxosceles* actúa en dos formas distintas, que se esquematizan en la Figura 90. 2 (Chester, P. op. cit; Santos, C.F. et al., Tanus, M. et al., op. cit; Reyes, H., Neghme, A. op. cit.).

En la **actividad dermonecrótica** se observa a nivel intradérmico coagulación intravascular local, infiltrado polimorfonuclear y trombos plaquetarios en pequeños vasos. Una vez iniciado el proceso inflamatorio local, ocurre activación de otros mediadores de coagulación y de inflamación, lo cual resulta en una úlcera necrótica (Santos, C.F. et al, op. cit.)

El mecanismo de formación de la úlcera no se sabe exactamente cómo es; hay dos teorías: una sugiere trombosis capilar inicial seguida por una respuesta inflamatoria mediada por leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN), mientras que la otra sugiere una adhesión inicial a las paredes capilares mediada por PMN, seguida por formación del trombo. Se ha demostrado agregación plaquetaria dependiente del calcio in vitro, para lo cual es necesario un factor plasmático no identificado. La depleción de PMN con nitrógeno mostaza bloquea la reacción al veneno. El mecanismo por el cual los PMN son activados no se conoce. *Loxosceles reclusa* activa el complemento, pero la acumulación de PMN es independiente del complemento, y posiblemente es el resultado de la activación de los factores tisulares producidos por los macrófagos (Barbaro, K.C. et al., 1992).

La **actividad lítica** de la esfingomielinasa D sobre los hematíes se ha demostrado experimentalmente; otras hipótesis sugieren que antígenos del veneno absorbidos por la membrana del eritrocito pueden activar el sistema de complemento llevando a hemólisis. La coagulación intravascular diseminada (CID) observada en las formas cutaneoviscerales probablemente está relacionada con lesión del endotelio vascular, hemólisis y/o liberación de mediadores de la inflamación (Santos, C.F. et. al., op. cit.).

El veneno está compuesto de aproximadamente un 26% de proteínas. Contiene un número considerable de enzimas (Russell, F.E. op. cit.) y péptidos no enzimáticos; se aisló una proteína con actividad de esfingomielinasa (Yarbrough, B.E., 1987). Se han encontrado tres grandes

fracciones en la composición del veneno: fracción A o fracción de alto peso molecular; fracción B o de bajo peso molecular y fracción C o de muy bajo peso molecular. La actividad dermonecrótica y letal del veneno ha sido detectada exclusivamente en la fracción A, cuyas proteínas son inmunogénicas (Barbaro, K.C., et al., op. cit.). Es difícil asociar los componentes individuales del veneno con la severidad del cuadro clínico; además, la cantidad de dichos componentes parece insuficiente para producirlo. Es posible que el sinergismo entre los componentes desempeñen algún papel en la respuesta tisular, pero quizás es más importante la reacción autofarmacológica, que es la respuesta de las células huéspedes mediada por el complemento, a una sustancia extraña (Poisindex Micromedex op. cit.).

Sintomatología

Según el mecanismo de acción del veneno, los accidentes por *Loxosceles* se pueden clasificar en loxoscelismo dermonecrótico y loxoscelismo cutaneovisceral o sistémico. El loxoscelismo dermonecrótico representa de 70% a 97% de los casos, en la mayoría de los cuales hay algún dolor o sensación de quemadura y prurito alrededor de la herida en los primeros 10 minutos, aunque su aparición puede ser posterior; el dolor es localizado, pero a veces se extiende a áreas adyacentes (Poisindex Micromedex op cit; Schenone, H., et al., op. cit.). La zona de la picadura aparece edematizada e isquémica; el edema de consistencia dura y elástica se delimita en las primeras seis horas y se ubica en el sitio de la picadura y sus inmediaciones; frecuentemente se extiende a superficies más distantes localizadas en áreas declives en relación con el sitio de la picadura. Aparece una mancha violácea pálida, de aspecto equimótico, que se torna más oscura con el transcurso del tiempo, quedando bien delimitada en las primeras 24 horas de evolución; el diámetro de esta lesión varía de 3 a 3.5 mm, es de contorno y coloración irregulares, con una vesícula de contenido seroso o serohemático en su superficie, rodeada de un halo eritematoso de extensión variable que se asienta sobre una base edematosa e infiltrada, muy dolorosa al tacto, que forma una pústula que al romperse expone una úlcera negra, la cual puede alargarse e involucrar más tejido, incluyendo músculo (Schenone, H., et al., op. cit.; Anderson, P.C. 1982). El área central de la picadura puede ocupar cerca de 10 cm. En ausencia de tratamiento puede haber un gran defecto de tejido.

En algunos casos de accidentes en cara, el edema es la única manifestación cutánea y llega a tener una gran magnitud, lo que ha sido llamado loxoscelismo dermonecrótico de predominio edematoso (Schenone, H., et al., op. cit.); la lesión suele presentarse alrededor del ojo y al principio aparece como un área edematosa, gruesa, eritematosa y con un centro necrótico que provoca el cierre del ojo, tie-

ne aspecto violáceo pero luego se ennegrece y acaba por secarse. Finalmente se desarrolla una necrosis cutánea y la piel se desprende dejando un centro granuloso profundo. Con el tiempo se cura levemente produciendo escaras de tejido cicatrizal, que dejan una gran desfiguración.

Si la picadura asienta en una extremidad puede haber separación y desprendimiento de las capas superficiales de la piel que recubre el tejido más profundo, formando vesículas ampollas en la zona de la picadura. En la extremidad superior se encuentra necrosis de la musculatura somática con esfacelación.

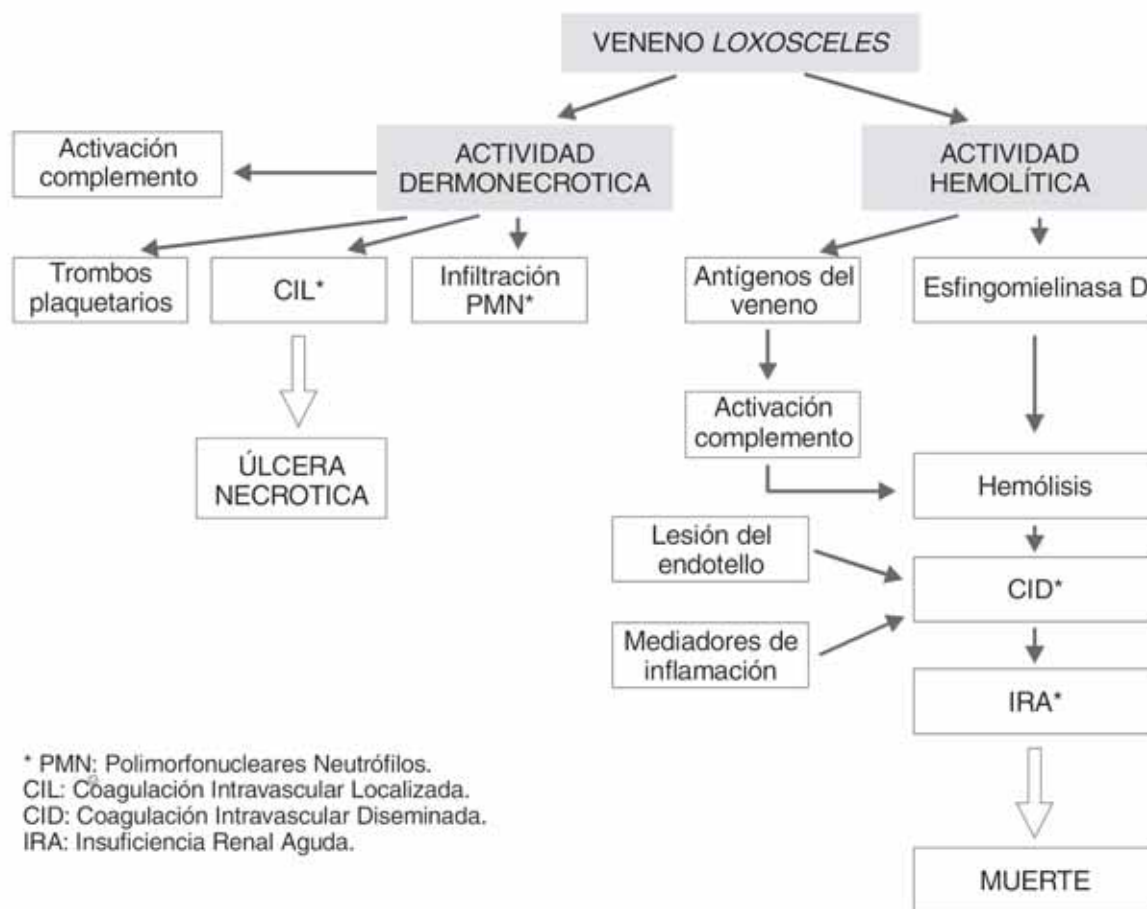
En el loxoscelismo cutáneo visceral o sistémico, la aparición inmediata de dolor severo, con identificación de la araña, generalmente significa envenenamiento severo; se presenta más en niños (Tanus, M., et al., op. cit.; Valderrama, R., op. cit.; Poisindex Micromedex op. cit.). Además de las manifestaciones cutáneas se acompaña de manifestaciones sistémicas como náuseas, vómito, insomnio, fiebre, hematuria, hemoglobinuria, anemia aguda, ictericia y falla renal aguda que es causa frecuente

de muerte (Yarbrough, B.E., op. cit.; Anderson, P.C., op. cit.; Wasserman, G.S., Mydler, T.T., Sharma, J., 1991). Este cuadro se instala en las primeras 48 horas después del accidente. No existe relación entre la intensidad de la actividad hemolítica y el cuadro local.

Diagnóstico diferencial

Si se encuentra una historia de exposición a la picadura de *Loxosceles* y lesiones necróticas, se debe hacer diagnóstico diferencial con lesiones necróticas producidas por otros artrópodos o por otras enfermedades (Anderson, P.C., op. cit.). Exámenes complementarios, como un uroanálisis, que mostraría la presencia de hemoglobinuria y hematuria; hematocrito, estudio de coagulación, estudio de glóbulos rojos para cambios de su forma, conteo de plaquetas, estudio de función renal y hepática, sedimentación y fragilidad de glóbulos rojos pueden ayudar en el diagnóstico y seguimiento (Chester, op. cit.; Anderson, P.C., op. cit.).

Figura 90.2
Acción del veneno de *Loxosceles*



Tratamiento

El tratamiento de las picaduras por *Loxosceles* es controvertido, se han propuesto varios esquemas terapéuticos. Además de lo mencionado en generalidades, debe inmovilizarse y vendarse la parte afectada (Wong, R.C., et al., op cit.; Poisindex Micromedex op. cit.). Si ocho horas después del accidente no hay signos de envenenamiento severo, tales como formación de vesícula, cianosis e hiperestesia, no se requiere continuar el tratamiento (Wong, R.C. et. al., op. cit.). Si se presenta prurito debe tratarse con difenhidramina 5 mg/kg/día por vía oral, máximo 25 a 50 mg cuatro veces al día (Poisindex Micromedex op. cit.).

El uso de esteroides es discutido. Russell y Dart op. cit., notifican buenos resultados aplicando dexametasona intramuscular 4 mg cada seis horas, en la fase aguda, o usando hidrocortisona intravenosa, 300 a 500 mg al día en varias dosis en casos graves, cuyo uso se recomienda en lesiones de más de 2 cm y en loxoscelismo sistémico, al menos durante los cinco primeros días. Su aplicación intralesional no parece tener ventaja sobre el uso sistémico. Los esteroides estabilizan la pared celular y disminuyen la hemólisis (Wong, R.C. et. al., op. cit.). Los antibióticos sólo están indicados en caso de infección (Poisindex Micromedex op. cit.).

El dapsone (DDS) y la colchicina inhiben la infiltración de PMN y pueden ser efectivos en casos severos de necrosis aun después de 48 horas (King, L.E., Rees, R.S., 1984). El dapsone se administra de 50 a 200 mg/ día vía oral en 2 dosis y la colchicina de 1 a 2 mg vía oral seguidos por 0.6 mg cada 2 horas por 2 días (Hansen, R.C., Russell, F.E., 1984; King, L.E., Rees, R.S., 1983). Estas drogas pueden producir hemólisis y metahemoglobinemia (Hansen, R.C., Russel, F.E., ibid; Iserson, K.V., 1985).

El oxígeno aplicado periódicamente sobre el área afectada con una máscara improvisada, es de algún valor

(Poisindex Micromedex op. cit.). El oxígeno hiperbárico no debe usarse de rutina, pero es de valor en las heridas que están progresando (Svendsen, F.J., 1986); en un estudio realizado en conejos se demostró que aplicado dos veces al día produce mejoría histológica de la úlcera; sin embargo, no se observó mejoría clínica de la misma. El mecanismo de acción aún no es claro, se ha propuesto que actúa produciendo en la herida la tensión de oxígeno necesaria para la angiogénesis o, también, inactivando el veneno o uno de sus componentes (Strain, G.M., et al., 1991).

En el Hospital Vital Brazil del Instituto Butantán de Sao Paulo utilizan seroterapia específica según el siguiente esquema (Tanus, M., op cit.; Santos, C.F., et al., op. cit.):

- Forma dermonecrótica: suero antiloxoscélico o suero antiarácido cinco ampollas por vía endovenosa.
- Forma cutaneovisceral; suero antiloxosceles o antiarácido diez ampollas por vía endovenosa.

En el loxoscelismo sistémico deben corregirse los disturbios hidroelectrolíticos. Se puede requerir transfusión de plaquetas en caso de trombocitopenia. La diálisis peritoneal o la hemodiálisis se recomienda en caso de falla renal. Después de seis o más semanas debe evaluarse la necesidad de cirugía plástica (Tanus, M., et al., op. cit.; Poisindex Micromedex, op. cit.; Yarbrough, B.E., op. cit.). Tabla 90. 2.

ARACNOIDISMO SISTÉMICO – ACCIDENTES POR *PHONEUTRIA* (FONEUTRISMO)

Bioecología

Las arañas de este género se encuentran ampliamente distribuidas en las regiones cálidas de Brasil, Perú, Ecuador, Colombia, Bolivia y Argentina. Algunas especies

Tabla 90. 2

CLASIFICACIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
DERMONECRÓTICO	Edema indurado, dolor local, equimosis, isquemia, vesícula pústula, úlcera. Fiebre, malestar general, amp. Exantema	Antihistamínicos Analgésicos Esteroides Suero antiarácido 5 I.V.
CUTANEOVISCERAL O SISTÉMICO	Además de los referidos: Anemia aguda, ictericia Muco-cutánea, hemoglobinuria, Oliguria, anuria, insuficiencia Renal aguda.	Hidratación parenteral Esteroides sistémicos Diálisis Suero antiloxoscélico O antiarácido 10 amp.

Adaptado de Santos, C.F., et al, op. cit.

americanas son *P. fera*, *P. keyserlingi*, *P. reidyi*, comunes en la región amazónica, y *P. nigriventer*, la más frecuente, es de color marrón y presenta en el dorso del abdomen dos pares de manchas claras dispuestas longitudinalmente, las hembras tienen vientre negro y los machos rojo anaranjado (Tanus, M., et al, op. cit.; Lucas, S., op cit.; Santos, C.F. et al, op cit.); en Colombia están notificadas las especies *P. colombiana* y *P. reidyi* en la región amazónica (Tanus, M., et al., op. cit.; Valderrama, R., op. cit.; Santos, C.F., et al., Ibíd). Son relativamente grandes: pueden medir 4-5 cm de cuerpo y 17-18 de envergadura (Lucas, S., op. cit.; Chester, P., op. cit.; Tanus, M., et al., op. cit.; Santos, C.F., et al., op. cit.).

Al sentirse amenazadas adoptan una actitud característica levantando los dos pares de patas anteriores, mostrando y haciendo sonar los quelíceros y erizando las pilosidades del cuerpo. Acompañan los movimientos del agresor procurando la defensa o el ataque. Son agresivas, muy rápidas y atacan saltando sobre las víctimas. Tienen hábitos nocturnos, solitarios y errantes. Cazan sus presas directamente, sin tejer tela, en los alrededores de las habitaciones del hombre a las que pueden penetrar escalando con agilidad muros, paredes e, incluso, puertas y ventanas de vidrio; se refugian en rincones, zapatos, cortinas, ropas, etcétera. Durante el día se abrigan en sitios oscuros y relativamente húmedos como cortezas de árboles, piedras, troncos caídos, bromelias, palmeras, matas o racimos de plátano; en esta forma pueden ser introducidas a otros países; es la banana spider de los Estados Unidos (Lucas, S., op. cit.).

Epidemiología

Todas las especies causan accidentes. Son responsables de por lo menos 60% de las picaduras de araña notificadas en el Brasil, único país de Suramérica que lleva estadísticas confiables sobre estos accidentes; se registran cerca de 1.100 casos por año en los estados de Sao Paulo y Minas Gerais. Más del 80% ocurren en las manos y los pies, generalmente cuando se manipulan las frutas o en el acto de calzarse (Tanus, M., et al., op. cit.).

Patogénesis

Estudios experimentales demuestran que el veneno de *Phoneutria* contiene neurotoxinas que actúan básicamente sobre los canales de sodio, induciendo una despolarización de las fibras musculares de las terminaciones nerviosas motoras y del sistema nervioso autónomo. Hay liberación de neurotransmisores, principalmente catecolaminas y acetilcolina (Santos, C.F., et al., op. cit.).

El veneno de *Phoneutria nigriventer* (VPN) produce contracción del músculo liso vascular en conejos e incre-

mento de la permeabilidad vascular en la piel de ratas y conejos, de lo cual es responsable un polipéptido (VNP 1); además contiene histamina, serotonina, hialuronidasa y enzimas proteolíticas que también podrían ser responsables de la producción de edema (Antunese, et al., 1992; Marangoni, S., et al., 1993). Estas acciones se ilustran en la Figura 90. 7.

Sintomatología

Predominan las manifestaciones locales: la más frecuente es el dolor de intensidad variable en el sitio de la picadura irradiado a veces a la raíz del miembro comprometido, cuando la lesión ocurre en las manos o los pies. En casos graves en niños se ha observado choque neurogénico acompañado por sialorrea, respiración estertorosa y priapismo. Pueden ocurrir edema, hiperemia, parestesia y sudoración en el sitio lesionado. Según la gravedad del envenenamiento, los accidentes se clasifican como leves, moderados y graves (Santos, C.F., et al., op. cit.; Tanus, M., et al., op. cit.).

Los accidentes leves constituyen el 90% de los casos de foneutrismo. Presentan principalmente sintomatología local, puede aparecer taquicardia y agitación secundarias al dolor; los moderados representan cerca del 7% de los accidentes en los que, adicional a las reacciones locales, aparecen taquicardia, hipertensión arterial, sudoración profusa, agitación psicomotora, visión borrosa, vómito y sialorrea; los accidentes graves son más raros y, además de la sintomatología anotada, se presenta vómito profuso, diarrea, priapismo, bradicardia, hipotensión arterial, arritmias cardíacas, disnea y grados variables de depresión neurológica, convulsiones y coma, edema pulmonar agudo, choque y paro cardio-respiratorio.

Se acompañan de leucocitosis con neutrofilia, hiperglicemia, acidosis metabólica y alteraciones electrocardiográficas que revierten en 24 a 48 horas (Tanus, M., et al. Ibíd.; Santos, C.F., et al., op. cit.).

Tratamiento

El manejo del paciente picado por una araña del género *Phoneutria* casi siempre se reduce al alivio del dolor, para lo cual puede ser necesaria la infiltración con anestésicos como lidocaína al 2%, 3 a 4 ml en adultos y 1 a 2 ml en niños; cuando hay recurrencia del dolor se pueden realizar nuevas infiltraciones locales con intervalos de 60 a 90 minutos. En caso de que sean necesarias más de dos infiltraciones y desde que no haya síntomas del sistema nervioso central, se recomienda el uso de meperidina. Debe hospitalizarse a todo paciente con manifestaciones sistémicas.

El suero antiarácido polivalente (Instituto Butantan. 1 ampolla = 5 ml) está indicado en pacientes con

manifestaciones sistémicas; en dosis de 2 a 4 ampollas para los casos moderados y 5 a 10 ampollas para los casos graves; aplicadas por vía endovenosa en 15 a 20 minutos (Santos, C.F., et al., op. cit.). En la Tabla 90. 3 se resumen las manifestaciones clínicas y las recomendaciones terapéuticas (Santos, C.F., et al., *Ibíd.*; Trejos, A., et al., 1971).

ARACNOIDISMO SISTÉMICO – ACCIDENTES CAUSADOS POR LATRODECTUS

Bioecología

Las arañas del género *Latrodectus* son conocidas como “viudas”. Los adultos son fácilmente reconocidos por su color negro intenso aterciopelado, por sus marcas rojas, amarillas o naranja en la parte ventral en forma de reloj de arena y por su abdomen globoso. La hembra adulta mide entre 1,2 y 1,5 cm de largo y 3,9 y 4,2 cm de envergadura; el macho adulto es notoriamente más pequeño que la hembra y tiene las manchas abdominales de un color más pálido (Schenone, H., Correa, L., 1985; Poinsindex Micromedec, op. cit.).

Estas arañas tejen una tela irregular, enredada y fuerte en arbustos, barrancos, ramas de árboles y en varios rincones o sitios tranquilos del domicilio humano tales como pilas de leña, objetos descartados y en la tierra. *Latrodectus mactans*, la “viuda negra”, es una araña predominantemente rural; su hábitat está constituido por campos de cultivo de trigo y diversas especies vegetales, troncos de árboles, rocas y piedras que se encuentran en áreas silvestres; ocasionalmente se encuentra en construcciones rurales y excepcionalmente en viviendas urbanas.

El macho después de haber fecundado a la hembra sobrevive un tiempo relativamente corto. La aplicación del término “viudas” a las hembras de este género es muy

posible que se deba al hecho que sólo la hembra es habitualmente encontrada en la tela, y a que algunas veces la hembra devora al macho después de la cópula. El aparato venenoso del macho, que es mucho más pequeño que el de la hembra, es inadecuado para morder un vertebrado, siendo el veneno prácticamente inocuo para el hombre, (Wong, R.C., et al., op. cit.; Chester, P., op. cit.; Schenone, H., Correa, L., op. cit.).

Epidemiología

Latrodectus es un género de distribución mundial, más prevalente en el trópico, pero se extiende ampliamente en el norte y el sur. Se han identificado más de 20 especies, todas venenosas, pero sólo las hembras son peligrosas para los humanos. Las especies más importantes desde el punto de vista médico en Estados Unidos son las viudas negras *L. mactans*, *L. hesperus*, *L. variolus*, *viuda roja*, *L. bishopi* y *viuda café*, *L. geometricus*. En Brasil se han notificado *L. curacaviensis*, *L. geometricus* y *L. mactans*, ésta última es considerada la especie más importante desde el punto de vista médico en el mundo (Poinsindex Micromedec, op. cit.; Tanus, M., et al., op. cit.). En Colombia están notificadas *L. geometricus* y *L. mactans* (Lucas, S., op. cit.).

Las hembras de *Latrodectus* no son agresivas, la mordedura a vertebrados mayores ocurre sólo en caso de defensa. El hombre es mordido cuando la araña entra en contacto con la piel en diversas circunstancias como al quedar atrapada entre sus ropas, o durante el desempeño agrícola que representa, según algunas estadísticas, el 70% de los accidentes. No es infrecuente el accidente durante paseos campestres cuando las personas se sientan o se tienden en el suelo (Schenone, H., Correa, L., op. cit.).

Cuando son muy numerosas, pueden dar origen a una epidemia de iatrodectismo. En Pudahuel, Chile, en 1963,

Tabla 90. 3

CLASIFICACIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
LEVE	Dolor, taquicardia, agitación.	Analgesia Observación
MODERADO O SISTÉMICO	Dolor intenso, vómito, diaforesis, sialorrea, taquicardia, agitación.	Además de lo preferido: Suero antiarácido 5-10 ampollas I.V.
GRAVE	Vómito severo, priapismo, bradicardia, insuficiencia cardíaca, choque, convulsiones, coma, edema pulmonar agudo, paro cardiorrespiratorio	Analgesia: bloqueo nervioso o meperidina. Suero antiarácido: 5-10 ampollas I.V.

en un predio de 20 hectáreas donde se cultivaba alfalfa, se encontraron entre 5 y 7 *L. mactans* adultas por metro cuadrado de terreno.

La picadura se puede producir en cualquier parte de la superficie cutánea; las garras de los quelíceros son clavadas instantáneamente en la piel, donde permanecen introducidas por algunos segundos. La cantidad de veneno inyectada, que además de la susceptibilidad del individuo mordido va a determinar de un modo directo la magnitud de la severidad del cuadro clínico, depende del volumen que contenga la araña en el momento de la picadura: si se ha alimentado recientemente, es muy posible que disponga de poco veneno; si ha estado en ayuno prolongado, la cantidad de veneno puede ser mucho mayor (Schenone, H., Correa, L. *Ibíd.*).

De 454 casos de iatroductismo notificados en Chile, 84,4% se presentó en hombres y 15,6% en mujeres; las edades más afectadas fueron las comprendidas entre la segunda y cuarta décadas de la vida. Los accidentes ocurrieron durante el día. Los sitios de mordedura más frecuentes fueron las extremidades inferiores y superiores, siguiéndolos en orden decreciente el cuello, el tronco y otros. De un total de 4.636 accidentes con arañas notificados al Ministerio de Salud de Brasil, en los años 1988 y 1989, apenas 10 (0,21%) fueron clasificados como iatroductismo (Schenone, H., Correal, L. *Ibíd.*; Santos, C.F., et al., op. cit.).

Patogénesis

El veneno de las arañas viudas es complejo. Está formado de por lo menos 5 o 6 proteínas biológicamente activas; también contiene pequeñas cantidades de enzimas proteolíticas, como la hialuronidasa. La principal acción es sobre el sistema nervioso, aunque su mecanismo de acción no se conoce totalmente (Roshental, L., Meldolesi, J., 1989). La fracción letal del veneno, alfa iatrotoxina, actúa sobre la unión neuromuscular causando liberación y depleción de acetilcolina (Pumplin, D.W., M.C. Clure, W.O., 1977) y norepinefrina en las sinapsis postganglionares simpáticas (Anon, 1992); el veneno daña la recaptación presináptica neuronal de aminas (Rothlin, R.P., Pardal, J.F., Pardal, M.M.F., 1977).

El receptor putativo para alfa iatrotoxina fue purificado en cerebro de bovinos. Contiene seis proteínas, una de ellas es un fragmento y otra es la proteína completa de la membrana de la vesícula sináptica; la primera posee actividad de autofosforilación dependiente del calcio mientras que la segunda es el sustrato para dicha actividad. Otras dos proteínas son sustratos para proteinkinasa C. Las dos proteínas restantes tienen la propiedad de inhibir la fosforilación de las otras proteínas que componen el receptor de alfa iatrotoxina (Grishin, E.V., Surkova, I.N., Davletov, B.A., 1992). La alfa iatrotoxina produce indirectamente activación de

los canales del cloro dependiente del calcio en oocitos de *xenopus* (Gundersen, C.B., Umbach, J.A., Grasso, A., 1992).

El veneno de la viuda negra contiene una familia de neurotoxinas de alto peso molecular que actúa selectivamente a nivel presináptico. Estas neurotoxinas se pueden asociar con proteínas de bajo peso molecular cuya función es desconocida (Tashmukhamedov, B.A., 1983).

Sintomatología

La picadura puede ser mortal pero es un evento muy raro (Kobernick, M., 1984). Los pacientes con mayor riesgo de complicación son los niños, personas con problemas cardiovasculares y pacientes de edad avanzada (Timms, P.K., Gibbons, R.B., 1986; Miller, T.A., 1992). Aproximadamente la mitad de los pacientes percibe cuándo fue picado por la araña, que puede o no producir un ligero dolor, como un punzón de aguja, que se calma en pocos minutos; pero frecuentemente reaparece como un dolor sordo, una incomodidad o una sensación de parálisis, 20 a 40 minutos después del accidente (Clark, R.F., Wethern-Kestner, S., Vance, M.V., et al., 1992; Moss, H.S., Binder, L.S., 1987).

Por lo general no hay lesión local; algunas veces se observa una mancha rojiza pequeña de aspecto equimótico (Schenone, H., Correa, K., op. cit.). El sitio de la mordedura puede mostrar 1 ó 2 heridas de punción apartadas 1 a 2 mm; el área alrededor está ligeramente blanqueada, circundada por un área caliente, indurada y ligeramente eritematosa (lesión en blanco de tiro), no hay cambios locales en el tejido y el edema de la zona no es común (Clark, R.F., Wethern-Kestner, S., Vance, M.V., et al., op. cit.).

Desaliento, fatiga, parestesias, cefalea e insomnio pueden persistir por varios meses. Hay diaforesis moderada en el sitio de la picadura o en toda la extremidad; en el envenenamiento severo ocurre lejos del sitio de la picadura. Hay dolor muscular, rigidez y fasciculaciones en la región afectada, entre 20 y 120 minutos después de la picadura, que se extienden a grandes masas musculares como espalda y abdomen y pueden dificultar el mantenerse en pie y alterar la marcha. El dolor puede descender a extremidades inferiores, especialmente a los pies, donde se ha descrito un dolor quemante solamente. Puede desarrollarse rigidez en hombros, tórax, espalda y abdomen en tabla (Clark, R.F. et al., *Ibíd.* Moss, H.S., Binder, L.S. op. cit.).

En niños es común la parálisis y debilidad; la debilidad en los miembros inferiores se presenta hasta en un 60% de los pacientes. En mujeres en embarazo puede producir contracciones y aborto (Russell, F., Marcus, P., Streng, J.S., 1979; Key, G.F. 1981). Con el progreso del envenenamiento aparece un marcado aumento de las

secreciones con sialorrea, epifora y rinorrea. Los pacientes están inquietos, ansiosos e intranquilos; pueden ocurrir convulsiones, especialmente en niños, en quienes también pueden ocurrir parálisis progresiva. Se presentan cefalea, ptosis palpebral, edema palpebral, hiperreflexia osteotendinosa profunda y aumento de la presión intracraneana. Se han descrito oliguria y anuria por espasmo esfinteriano (Kobernick, M., op. cit.; Clark, R.F., Wethern-Kestner, S., Vance, M.V, et al., op. cit.; Moss, H.S., Binder, L.S. op. cit.; Rauber, A. 1984). El priapismo moderado se observa en el 13,4% de los hombres afectados, siendo más acentuado en los niños (Schenone H, Correa L, op. cit.; Poisnindex Micromedec, op. cit.).

En envenenamientos severos hay taquicardia e hipertensión arterial, que en pacientes de alto riesgo puede conducir a choque o exacerbación de una falla cardíaca o una isquemia miocárdica (Kobernick, M., op. cit.; Clark, R.F., Wethern-Kestner, S., Vance, M.V, et al., op. cit.). En ocasiones el paciente refiere una sensación de opresión intensa en la parte anterior del tórax, la cual puede hacer pensar en un cuadro coronario agudo; además se pueden presentar alteraciones electrocardiográficas transitorias compatibles con un proceso de isquemia miocárdica (Schenone, H., Correa, L. op. cit.; Poisnindex Micromedec op. cit.). Pueden presentarse dificultad respiratoria, disnea y falla respiratoria por espasmo de los músculos abdominales. Náuseas, vómito y dolor abdominal se observan en la mitad de los pacientes; el espasmo muscular es el responsable del dolor abdominal (Kobernick, M., op. cit.; Rauber, A., op. cit.).

Por lo general, la enfermedad evoluciona en 3 a 5 días, desapareciendo progresivamente los síntomas y pudiendo demorarse hasta 30 días su completa desaparición. Alrededor del tercer día se suele observar en la piel de tórax y abdomen un exantema micropapulovesiculososo confluyente, resultante de la intensa sudoración del paciente. Dejar evolucionar sin tratamiento adecuado, el latrodectismo tiene una letalidad que varía entre 0 y 4% (Schenone, H., Correa, L., op. cit.).

Diagnóstico diferencial

El envenenamiento por *Latrodectus* puede simular entidades como tétanos, infarto agudo de miocardio, cólico renal, intoxicación alimentaria, porfiria, abstinencia de opioides o abdomen en tabla, que puede presentarse por una pancreatitis o una viscera perforada. Un hema-leucograma y un uroanálisis pueden excluir otros diagnósticos como el abdomen agudo quirúrgico (Schenone, H., Correa, L. Ibíd; Poisnindex Micromedec op. cit.).

Tratamiento

El manejo de la picadura por las arañas del género *Latrodectus* debe dirigirse principalmente al alivio del dolor y de los espasmos musculares. Todos los pacientes sintomáticos deben ser hospitalizados, lo mismo que los menores de 16 años, los mayores de 60 años, los pacientes con enfermedad cardiovascular y las mujeres embarazadas.

En el control del dolor pueden administrarse epiáceos si el paciente no tiene depresión respiratoria. Los relajantes musculares se administran mientras los síntomas persistan y puede usarse cualquiera de los siguientes (Wong, R.C. et al., op. cit.; Russell, F.E., Dart, R.C. op. cit.; Poisnindex micromedec op. cit.):

– **Gluconato de calcio.** 10 ml intravenosos de solución al 10% pasados en 10 a 20 minutos; puede repetirse cada tres o cuatro horas. La dosis para niños es 50 mg/kg intravenoso (IV), sin pasar de 500 mg/kg en 24 horas. Es el relajante muscular de primera elección.

– **Metacarbamol.** 15 mg/kg de peso aplicado intravenoso en cinco minutos, seguidos por una dosis igual diluida en 250 ml de dextrosa al 5% pasados en cuatro horas.

– **Diazepam.** 5 a 10 mg intravenosos cada tres o cuatro horas. La dosis para niños mayores de cinco años es de 1 mg IV cada 2-5 minutos, máximo 10 mg; para los menores de cinco años es de 0,2 a 0,5 mg IV cada dos minutos, máximo 5 mg

Se ha encontrado que la **neostigmina** es eficaz en el tratamiento de muchos de los síntomas (Jones, O., op. cit.), ya que antagoniza el efecto farmacológico o toxicológico del veneno. Se administra por vía parenteral, en dosis de 0,5 a 1 mg cada ocho horas (Schenone, H., Correa, L., op. cit.).

El antiveneno específico contra *Latrodectus mactans* está indicado en caso de signos sistémicos que amenacen la vida del paciente o que no mejoren con otras medidas terapéuticas, también en pacientes con factores de riesgo, tales como niños pequeños, ancianos, cardiopatas y mujeres embarazadas (Clark, R.F., Wethern-Kestner, S., Vance, M.V., et al., op. cit.). Es efectivo revertir los calambres, el dolor, los efectos sobre el sistema nervioso central y la hipertensión arterial en aproximadamente una a dos horas. Previa prueba de sensibilidad, administrar 2,5 ml (1 ampolleta) diluida en 50 a 100 ml de dextrosa al 5% o en solución salina, intravenoso en 20 a 30 minutos. Es necesario vigilar la aparición de reacciones al suero equino (Poisnindex Micromedec op. cit.; Wong, R.C., et al., op. cit.). Los pacientes con crisis hipertensivas agudas pueden requerir el uso de nitroprusiato intravenoso 3µg/kg/minuto (Russell, F.E., Dart, R.C. op. cit.). Tabla 90. 4.

ACCIDENTES POR PICADURA DE ESCORPIONES (ESCORPIONISMO)

Bioecología

Los escorpiones fueron tal vez los primeros habitantes de tierra firme. Surgieron en el siluriano, hace cerca de 300 millones de años. Sus fósiles presentan una gran semejanza con los escorpiones actuales (Lucas, S. op. cit.). Se han descrito cerca de 1.400 especies que habitan en especial las zonas cálidas y templadas. La mayor diversidad de especies existe en ambientes más áridos.

Son animales carnívoros que se alimentan especialmente de insectos (cucarachas y otros insectos) y de arañas; el canibalismo a veces se presenta en cautiverio. Pueden ayunar por tiempo prolongado (hasta dos años), almacenando alimento en divertículos especializados. Localizan sus presas con ayuda de pelos sensoriales situados especialmente en los palpos (tenazas), muy sensibles a las vibraciones y a los cambios de presión y temperatura. Su visión está poco desarrollada (Lucas, S. Ibíd).

Los escorpiones son animales solitarios que viven sobre o debajo de piedras, maderas, troncos o cortezas de árboles; algunos se entierran en el suelo húmedo de zonas boscosas o selváticas y otros en la arena del desierto. Otros más viven en plantas que crecen en los árboles: hay especies que prefieren las proximidades de las viviendas del hombre y se esconden en techos, pisos de madera, leña, huecos de paredes y otros lugares oscuros, de donde salen de noche en busca de sus presas; en ese momento pueden refugiarse en zapatos, ropas, camas, armarios u otros sitios frecuentados por el hombre; así se presentan los accidentes (Harwood, R.F., James, M.T. op. cit.; Lucas, S. op. cit.; Santos, C.F. et al., op. cit.).

Epidemiología

Todos los escorpiones son venenosos y pueden ocasionar accidentes en humanos; requieren atención médica los causados por especímenes de la familia *Buthidae*, de amplia distribución mundial. En las Américas se destacan los géneros *Tityus* y *Centruroides*.

En Colombia se han descrito cerca de 42 especies de escorpiones (Lourenco, W. H., 1995), pero se desconoce la epidemiología del escorpionismo y sus aspectos clínicos y toxicológicos, exceptuando los experimentos realizados por Marinkelle en 1965 con *C. margaritatus*, la especie más frecuente y que causa accidentes graves, especialmente en niños y ancianos.

El género *Tityus* se distribuye desde el sur de Estados Unidos hasta el norte de Argentina. Se puede reconocer por la presencia de una espina proximal al aguijón. La especie *T. serrulatus* y *T. bahiensis* que se encuentran en Brasil, se consideran muy peligrosas (Harwood, R.F., James, M.T. op. cit.; Lucas, S. op. cit., Santos, C.F. et al, op. cit.). En Colombia existen varias especies de este género cuyo veneno no reviste la misma toxicidad que el de las especies brasileiras; tal vez la más frecuente a nivel domiciliario es *T. Furcula*, que ocasiona accidentes frecuentes (Hanssen, H., Osuna, O., Osorno, G., 1972).

El género *Centruroides* ocurre desde el sur de Estados Unidos hasta América Central y las Antillas. Se han citado algunas especies en América del Sur (Perú, Colombia, Venezuela, Guyana y Ecuador). A este género pertenecen también los escorpiones que causan accidentes graves, incluso fatales, en México, donde se registraron 17.750 muertes entre 1940 y 1949 y 2.602 entre 1957 y 1958, especialmente de niños. Datos más recientes muestran que en Brasil la accidentalidad por picaduras de escorpiones es alta: entre 1988 y 1989 se notificaron

**Tabla 90.4. Accidentes causados por *Iatrodectus*.
Manifestaciones clínicas y tratamiento**

CLASIFICACIÓN	SIGNOS Y SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
LEVE, MODERADO	Dolor local, heridas de punción, lesión en blanco de tiro, contracturas musculares, diaforesis local, aumento de secreciones, exantema.	Analgésicos Relajantes musculares Gluconato de calcio Metacarbamol
SEVERO	Además de los referidos, diaforesis generalizada, dolor, rigidez, priapismo, taquicardia, fasciculaciones, convulsiones, hipertensión arterial, falla respiratoria.	Además de lo referido, antiveneno Amp. IV

3.142 accidentes con una letalidad del 1%, cifras que, sin embargo, no reflejan su frecuencia real (Harwood, R. F., James, M. T. op. cit.; Lucas, S., op. cit., Cardoso, J. L. et al., op. cit.).

En Colombia se conocen pocos registros de accidentes por escorpiones, pues la mayoría se manejan en forma ambulatoria, o no se notifican; sin embargo, las notas remisoria de algunos especímenes enviados para ser identificados al Laboratorio de Entomología Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, y la observación personal del autor, permiten afirmar que éstos pueden llegar a ser severos y fatales en niños, con variadas manifestaciones clínicas: lesiones necrotizantes del páncreas, trastornos neurogénicos y paro cardiopulmonar, entre otros.

Patogénesis

Los venenos de las diferentes especies de escorpiones presentan ligeras variaciones con respecto a sus componentes antigénicos y a la lesión que producen. En general son proteínas con acción neurotóxica llamadas escorpaminas; poseen, además, hemolisinas, aminoácidos libres y serotonina (responsables del dolor), sustancias termoestables, proteasas, oxidasas, fosfodiesterasas y laminoácidos (Santos, C.F., et al., op. cit.; Keegan, H., 1969; Glenn, W., Keegan, H.L., 1962). Estas sustancias actúan sobre los canales de sodio, produciendo despolarización de las terminaciones nerviosas posganglionares, con liberación de catecolaminas y acetilcolina, lo que determina que aparezcan manifestaciones en todos los sistemas orgánicos, dependiendo del predominio de los efectos simpáticos o parasimpáticos (Santos C.F. et al., op. cit.; Harwood, R.F., James, M.T. op. cit.; Glenn, W., Keegan, H.L. op. cit.).

En animales de experimentación se demostró que la **taquicardia sinusal** se debía al efecto de las catecolaminas liberadas por las toxinas sobre los receptores beta- adrenérgicos, mientras que la hipertensión ocurría por el efecto de las catecolaminas liberadas de las glándulas adrenales y las terminaciones nerviosas postganglionares sobre los receptores alfaadrenérgicos (Freire-Maia, L. y Campos, J.A. 1987).

La patogénesis del **edema pulmonar agudo** inducido por el veneno de escorpiones es muy compleja; varios fenómenos podrían explicar la génesis de ese efecto:

La hipertensión arterial aguda, de naturaleza adrenérgica, podría inducir tanto una falla ventricular izquierda como el edema, por la acción de las catecolaminas liberadas sobre los receptores adrenérgicos. Experimentos recientes demuestran que la velocidad en la elevación de la presión arterial sistémica postinoculación de toxinas del veneno en ratas no anestesiadas, es un factor importante en la génesis y severidad del edema pulmonar (Nascimen-

to, E. P., Azevedo, A. D., y Freire-Maia, L., 1986.). Todos estos resultados demuestran que el efecto hemodinámico, caracterizado por un incremento abrupto y rápido de la presión arterial sistémica, realiza un papel importante en la patogénesis del edema pulmonar agudo.

El efecto de las catecolaminas en ratas no anestesiadas es similar al inducido por las toxinas de escorpiones, como consecuencia de la acción conjunta de su actividad vasodepresora y de la liberación de quininas en el pulmón que, junto con los efectos hemodinámicos, incrementan la permeabilidad vascular.

Parece que el incremento del nivel de catecolaminas en la sangre después de la inoculación de toxinas de escorpiones podría inducir la contracción de los músculos lisos de las venas periféricas, incrementando el retorno venoso; adicionalmente, un efecto directo de las toxinas sobre las venas también contribuirá al incremento del retorno venoso.

El daño miocardial, atribuido a sobreestimulación simpaticomimética, inducido por el veneno de escorpiones, podría intervenir también en la génesis de las fallas cardíacas y del enema pulmonar.

Se desconoce la composición, acción y patogénesis del veneno de los escorpiones colombianos.

Sintomatología

Datos experimentales e investigaciones clínicas han demostrado que el envenenamiento por escorpiones es un síndrome muy complejo que depende tanto de la especie incriminada y de la dosis de veneno inoculada, como de la edad y estado de salud general de la persona (Freire-Maia, L., y Campos J.A. op. cit.). La sintomatología más frecuentemente relatada es el dolor intenso e inmediato en el sitio de la picadura y la irritabilidad (El-Amain, E.O., 1992; Freire-Maia, L. y Campos, J.A. op. cit.; Gueron, M. y Ovsyshcher, I., 1987). El veneno de escorpiones puede provocar, en casos graves, efectos sistémicos, aun mortales, como arritmia cardíaca, shock y edema pulmonar agudo (Gueron, et al., 1990), con características clínicas tales como vómito, priapismo y dificultad para mantener la temperatura y/o la presión sanguínea normales (El-Amin EO. Ibíd). En pacientes con problemas cardíacos crónicos el envenenamiento escorpiónico constituye un factor de riesgo adicional (Santos, C.F. et al., op. cit.).

Con base en las manifestaciones clínicas, los accidentes se clasifican en **leves, moderados y graves**: en los primeros los síntomas se reducen a dolor local y, a veces, parestesias; en los segundos se presentan, además, manifestaciones sistémicas (sudoración, náuseas, vómitos, sialorrea) y de índole cardiorrespiratoria, como los ya descritos; en los casos graves a lo anterior se añade priapismo, bradicardia, choque, edema pulmonar, vómitos profusos y repetidos, coma y convulsiones, que pueden ser fatales; el edema pulmonar es tal vez la complicación más seria en los

accidentes graves. Se debe prestar atención especial a los pacientes con compromiso sistémico y a casos especiales como niños, ancianos y personas con problemas cardiorespiratorios u otros de base. En nuestro medio la mayoría de los accidentes son leves o moderados, aun cuando se desconoce la realidad epidemiológica del problema.

Tratamiento

No es abundante la literatura disponible con respecto a las medidas terapéuticas recomendadas en los accidentes por escorpiones, que de todas maneras tienen que ver con la severidad de los mismos; como ya se indicó, la mayoría son leves o moderados, mientras que en los casos severos la mortalidad puede llegar hasta el 5%. Se ha discutido mucho sobre la efectividad de la seroterapia específica con respecto a la disminución de la letalidad y a la reversión de la sintomatología; como en la mayoría de los envenenamientos por animales ponzoñosos, la eficacia de los antiseros es alta si se aplica muy recientemente ocurrido el accidente (primeros 15 a 30 minutos).

Puesto que en Colombia no se dispone de antivenenos, ni se han realizado estudios clínicos de manejo y tratamiento, pero teniendo en cuenta que existe una abundante escorpiofauna con hábitos intra o peridomiciliarios que pueden causar accidentes, se consignan algunas de las experiencias terapéuticas en varias partes del mundo.

Los casos leves de intoxicación se tratan con medidas sintomáticas y/o antiveneno, tendientes a reducir el dolor y la irritabilidad, dos componentes comunes en el envenenamiento por picadura de escorpiones; mientras que los casos severos se tratan fundamentalmente con medidas sintomáticas, soporte de las funciones vitales y aplicaciones intravenosa de antiveneno (Freire-Maia, y Campos, op. cit.).

El dolor se trata con aplicación de dipirona (10 ml/kg de peso) y/o anestesia del sitio de la picadura por infiltraciones con lidocaína o xilocaína sin adrenalina con intervalos de una hora, hasta tres dosis de 4 ml, medidas que, sin embargo, no contribuyen a la sedación para controlar la irritabilidad; la prometazina y el hidrato de cloral no son efectivos y los barbitúricos pueden ser perjudiciales. El vómito se trata con metoclopramida y la corrección de fluidos y de los disturbios electrolíticos; la hipotermia se controla con dipirona y/o baños de esponja con agua tibia.

En caso de fallas cardíacas y de edema pulmonar el tratamiento consiste en el soporte de las funciones vitales y aplicación de torniquete en los miembros para controlar el retorno venoso; si se dispone de antiveneno, se debe inyectar por vía intravenosa a una dosis de 20-40 ml.

El uso de atropina como medida terapéutica de rutina no está recomendado, puesto que datos experimentales han demostrado que potencializa los efectos hipertensivos

e incrementa la severidad del edema pulmonar inducido por las toxinas de los escorpiones. No obstante, cuando el veneno produce bradicardia severa, la atropina por vía intravenosa puede ser una adecuada medida de emergencia (Freire-Maia, L., Pinto, G., y Franco, I., 1974; Freire-Maia, y Campos, op. cit.).

La profilaxis, como en el caso de las arañas, se basa en acciones de educación sanitaria, captura de los artrópodos orientada por técnicos, limpieza domiciliaria, retiro de escombros y aplicación de insecticidas de acción residual. Las gallinas y lagartijas son predadoras naturales de escorpiones y arañas, por lo que es conveniente su cría y preservación en el peridomicilio (Cardoso, J.L. op. cit.; Santos, C.F., et al., op. cit.).

PICADURA DE ABEJAS

Pertenecen al orden *Hymenoptera* –insectos que tienen dos pares de alas membranosas– y los únicos con aguijón verdadero. Éste, en las abejas del género *Apis*, es una estructura especializada, propia de las obreras, aserrada en la punta, que en el momento de picar se fija a la piel arrastrando consigo las glándulas de veneno, lo que no ocurre con las avispas y las hormigas (Pereira, L.T., Pinto, R.H., De Oliveira, R.M.; Dotimas, E.M., Hider, R.C. 1987).

Bioecología

Las abejas sólo atacan cuando son provocadas o frente a estímulos físicos (colores, sonidos) o químicos (olores, feromonas). Los accidentes graves por envenenamiento se deben a múltiples picaduras en un ataque masivo (Dotimas, E.M., Hider, R.C. *Ibid*) pero se pueden presentar reacciones alérgicas severas por una sola picadura en personas hipersensibles (Mendes, R., et al., op. cit.).

Las especies comunes en Colombia son *Apis mellifera mellifera* (abeja europea), *Apis mellifera ligusta* (abeja italiana) y *Apis mellifera adansonii* (abeja africanizada). Los accidentes más graves se presentan por múltiples picaduras de ésta última que es un cruce entre las abejas europeas y las africanas (*Apis mellifera scutellata*) introducidas al Brasil en 1956 con el objetivo de obtener una variedad con las cualidades activas de las africanas y los instintos pacíficos y sedentarios de las europeas. Se buscaba mayor adaptabilidad y capacidad para producir miel y cera. Muy recién llegadas escaparon algunos enjambres que, por sus hábitos migratorios y capacidad de expansión, en pocos años se extendieron por el norte de Brasil, se cruzaron con las abejas europeas y originaron las africanizadas. Estudios de comportamiento demostraron que éstas son tres veces más agresivas que las abejas nativas y las africanas son treinta veces más puras lo (Mendes, R., et al., *Ibid*; Pereira, L. T., et al., op. cit.; Michener, C.H., 1973).

Epidemiología

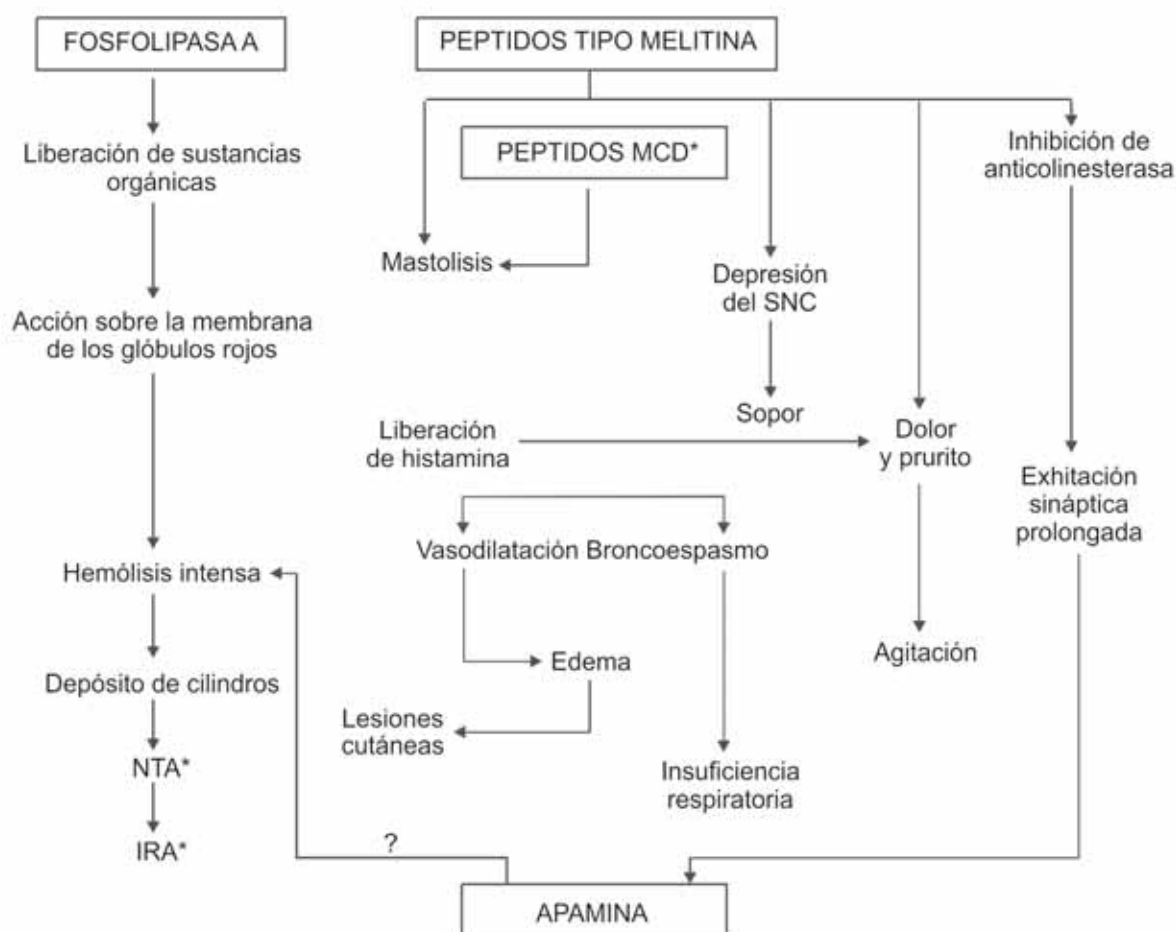
En nuestro medio se desconoce la prevalencia de los accidentes por picadura de abejas. No obstante, la de hipersensibilidad provocada por picadura de *Hymenoptera* (abejas, avispas, hormigas) se ha estimado en diferentes poblaciones entre 0,4 y 10%. Las reacciones alérgicas tienden a ocurrir en adultos y en individuos con exposición profesional.

Patogénesis

El veneno de las abejas es una mezcla compleja de sustancias químicas con actividades tóxicas, como la fosfolipasa

A, el polipéptido melitina y el péptido apamina, entre otros. La fosfolipasa A, el principal alérgeno, y la melitina, representan el 75% de sus componentes. La acción del veneno se explica porque tales sustancias son agentes bloqueadores que pueden provocar parálisis respiratoria y adherirse a las membranas de los glóbulos rojos, produciendo hemólisis. La apamina representa cerca del 2% del veneno total. Es menos tóxica y se comporta como neurotoxina de acción motora; además de presentar un efecto cardioestimulante, parecido al de las drogas adrenérgicas, tiene propiedades antiarrítmicas. Un 2% del veneno de las abejas es el péptido MCD (mast cell degranulation) o factor de degranulación de los mastocitos, unos de los responsables de la liberación de histamina y

FIGURA No. 13
SÍNDROME DE ENVENENAMIENTO POR MÚLTIPLES PICADURAS DE ABEJA



*MCD: Factor de degranulación de los mastocitos

*NTA: Necrosis tubular aguda

*IRA: Insuficiencia renal aguda

serotonina en las personas picadas (Mendes, R., et al., op. cit.; Harwood, R. F., James M.T. op. cit.; Santos, C. F., et al., op. cit.; Dotimas, E. M., Hider, R. C. op. cit.; Munjal, D., Elliott, W. B. 1972; Paull, B. R.; Yunginger, J.W., Gleich, J. G., 1977; Haberman, E., 1972).

Clínica

Las reacciones desencadenadas por picaduras de abejas son variables de acuerdo con el sitio, el número de picaduras y las características y antecedentes alérgicos del individuo picado. Para efectos prácticos se pueden clasificar en reacciones alérgicas y síndrome de envenenamiento.

Las reacciones alérgicas pueden ser locales, regionales, sistémicas (tegumentarias, respiratorias, digestivas, cardio

respiratorias) y tanto precoces como tardías. El síndrome de envenenamiento, debido generalmente a múltiples picaduras, se resume en la Figura 90. 3.

Tratamiento

La primera fase del tratamiento debe enfocarse a retirar los aguijones, sin presionarlos, por raspado de la piel, para evitar exprimir la glándula venenosa que permanece activa, a reducir el dolor y a calmar al paciente. Los cuadros alérgicos y el síndrome de envenenamiento grave requieren cuidados médicos especializados, de acuerdo con la clínica observada. Se debe tener en cuenta que un síndrome anafiláctico o un accidente por múltiples picaduras constituyen una urgencia médica.

BIBLIOGRAFÍA

- ALEXANDER, J.O. Spiders Bites. En: Arthropods and Human skin. New York: springer – Verlag. NY Inc., 1984: 209-226.
- ANDERSON, P.C. Necrotizing spider bites. *Am Fam Phy Pract. Therapeu*, 1982; 26: 198-203.
- ANON. Venemous spiders part 1: black widow spider. PP/ T. News (N.C.M.C. Regional Poison Control Center) 1992; 11: 311-315.
- ANTUNES, E.; MARANGONI, R.A.; BRAIN, S.D.; NUCCI, G. Phoneutria nigriventer (armed spider) venom induces increased vascular permeability in rat and rabbit skin in vivo. *Toxicon* 1992; 30: 1011-1016.
- BARBARO, K.C.; CARDOSO, J.L.C.; EICKSTEDT, V.R.D.; MOTA, Y. Dermonecrotic and lethal components of *Loxosceles gaucho* spider venom. *Toxicon*, 1992; 30: 331-338.
- BROWN, N.F., NEVA, F.A. Artrópodos nocivos para el ser humano. IN: Parasitología clínica. 5ª ed. México: Interamericana, 1985: 261-319.
- CARDOSO, J.L. Ofidismo, Aracneísmo, Escorpionismo. Epidemiología, Patogenia e Clínica. Diagnóstico e Terapéutica. In: Soerensen, B. Animais Peonhentos. Reconhecimento, distribuio geográfica, produo de soros, clinica e tratamento dos envenenamentos. Rio de Janeiro, Atheneus Editora, 1990: 109-138.
- CELERIER, M.L., PARIS, C.; LANGE, C. Cenom of an aggressive African Theraphosidae (*Scodra griseipes*): milking the venom, a study of its toxicity and its caracteization. *Toxicon* 1993; 31: 577-590.
- CHESTER, P. Insectos vesicantes, urticantes y ponzoñosos. In: Parasitología Clínica. 2ª ed. 1986: 765-775.
- CLARK, R.F.; WETHERN-KESTNER, S., VANCE, M.V. et al. Clinical presentation and treatment of black widow spider envenomation: A review of 163 cases. *Ann Emerg. Med.* 1992; 21: 782-787.
- DOTIMAS, E.M.; HIDER, R.C. Honeybee venom. *Bee World* 1987; 68: 51-70.
- EL-AMAIN, E.O. Issues in management of scorpion sting in children. *Toxicon*. 1992; 30 (1): 11-115.
- FREIRE-MAIA, L.; PINTO, G. y FRANCO, I. Mechanism of the cardiovascular effects produced by purified scorpion toxin in the rat. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 1974; 188: 207-210.
- FREIRE-MAIA, L. y CAMPOS, J.A. On the treatment of the cardiovascular manifestations of scorpion envenomation. *Toxicon* 1987, 25(2): 125-130.
- GERTSCH, W.J. American Spiders. 2ª ed. New York: Van Nostrand Reinhold Co., 1969.
- GLENN, W.; KEEGAN, H.L. Intergeneric relationships among various scorpions venoms and antivenoms. *Science*, 1962; 135: 434-435.
- GRISHIN, E.V., SURKOVA, I.N.; DAVLETOV, B.A. Report and abstracts of meeting on *Latrodectus* neurotoxins from venom gland to neuronal receptors, Gaeta (LT), Italy. *Toxicon*. 1992; 30: 117-122.
- GUERON, M.; y OVSYSCHER, I. What is the treatment for the cardiovascular manifestations of scorpion envenomation? *Toxicon*. 1987; 25(2): 121-124.
- GUERON, et al. Echocardiographic and radionuclide angiographic observations following scorpion envenomation by *Leiurus quinquestriatus*. *Toxicon*. 1990; 28: 1005-1009.
- GUNDERSEN, C.B.; UMBACH, J.A., GRASSO, A. Report and abstracts of meeting on *Latrodectus* neurotoxins from venom gland to neuronal receptors, Gaeta (LT), Italy. *Toxicon*. 1992; 30: 117-122.
- HABERMAN, E. Bee and wasp venoms. The biochemistry and pharmacology of their peptides and enzymes are reviewed. *Science* 1972; 177: 314-322.
- HANSEN, R.C.; RUSSELL, F.E. Dapsone use for *Loxosceles* envenomation treatment (Letter). *Vet Hum. Toxicol.* 1984; 26: 260.
- HANSSEN, H.; OSUNA, O.; OSORNO, G. Apuntes sobre animales venenosos. Mim. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, 1972: 24-29.
- HARWOOD, R.F.; JAMES, M.T. Venoms, defense secretions, and allergens of arthropods. In: Entomology in human and animal health. 7ª ed. New York. MacMillan, 1979: 417-463.
- ISERSON, K.V. Methemoglobinemia from dapsone therapy for a suspected brown spider bite. *J. Emerg. Med.* 1985; 3: 285-288.
- JONES, O. The Larousse Guide to Spiders. New York: Larousse and Co. Inc., 1983.
- KEEGAN, H. Some medical problems from direct injury by arthropods. In *Pathol.* 1969; 10: 35-45.
- KEY, G.F. A comparison of calcium gluconate and methacarbamol (Robacim ref) in the treatment of *Iatrodoctism*. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 1981; 30: 273.
- KING, L.E.; REES, R.S. Management of brown recluse spider bite. *JAMA*, 1984; 251: 889-890.
- KING, L.E.; REES, R.S. Dapsone treatment of a brown recluse bite. *JAMA* 1983; 250: 648.
- KOBERNICK, M. Black widow spider bite. *Am. Fam. Physician*, 1984; 29: 241-245.
- LOURENCO, W.R. Laboratoire de zoologie, Museum National d'Histoire Naturelle, Paris. 1995. Comunicación personal.
- LUCAS, S. Principais aranhas e escorpiões de interesse médico. Reconhecimento, distribuio geográfica no continente americano. In: Soerensen, B. Animais Peonhentos. Reconhecimento, distribuio geográfica. Produo de soros, clinica e tratamento dos envenenamentos. Rio de Janeiro: Atheneus Editora, 1990: 4773.
- MARANGONI, S.; BORGES, N.C.C., MARANGONI, R.A.; ANTUNES, E. Biochemical characterization of a vascular smooth muscle contracting polipeptide purified from *Phoneutria nigriventer* (Armed spider) venom. *Toxicon*. 1993; 31: 377-384.
- MARINKELLE, C.J.; STAHNKE, H.L. Toxicological and clinical studies on *Centruroides margaritatus* (Gervais), a common scorpion in western Colombia. *J. Med. Entomol.* 1965; 2: 197-199.
- MENDES, R.; MEIRA, D.A., TEIXEIRA, U.A.; MOLINARI, H.; RODRIGUES, P.S., et al. Acidentes por múltiplas picadas de abelha. *Arq. Bras. Med.* 1990; 64: 81-88.

- MICHENER, C.H. The brazilian honeybee. *Bioscience*, 1973; 23: 523-527.
- MILLER, T.A. Latrodectism-bite, of the black widow spider. *Am. Fam. Physician* 1992; 45: 181-187.
- MOSS, H.S.; BINDER, L.S. A retrospective review of black widow spider envenomation. *Ann Emerg. Med.* 1987; 16: 188-191.
- MUNJAL, D.; ELLIOT, W.B. Further studies on properties of phospholipase A from honeybee (*Apis mellifera*) venom. *Toxicon*. 1972; 10: 367-375.
- NASCIMENTO, E.P.; AZEVEDO, A.D. y FREIRE-MAIA, L. 1986. Velocidade de elevacao da pressao arterial sistêmica, induzida pela tityustoxina, como fator na gênese de edema pulmonar em ratos nao anestesiados. In: Abstracs, I Reuniao Anual da Federacao das Sociedades de Biología Experimental. P. 158.
- PAUL, B.R.; YUNGINGER, J.W.; GLEICH, J.G. Melitin: an allergen of honeybee venom. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1977; 59: 334-338.
- PEREIRA, L.T.; PINTO, R.H.; DE OLIVEIRA, R.M. Principais Insetos Peonhentos. In: Soerensen, B. op. cit. 75-87.
- POISINDEX MICROMEDEX Inc. Vol. 81 © 1974-1994. Topic: Spiders, other.
- POISINDEX MICROMEDEX Inc. Vol. 81 © 1974-1994. Topic: Spider-Brown or violin "Brown Recluse".
- PUMPLIN, D.W.; MCCLURE, W.O. The release of acetylcholine elicite by extracts of black widow spider glands: studies using rat superior cervical ganglio and inhibitors of electrically simulated releas. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 1977; 201: 312-319.
- RAUBER, A. Black widow spider bites. *J. Toxicol. Clin.* 1984; 21: 473-485.
- REES, R.; RIEGERE, KING, L.E. The diagnosis and treatment of brown recluse spider bites. *Ann. Emer. Med.* 1987; 16: 945-949.
- REYES, H.; NEGHME, A. Arácnidos: arañas, ácaros y garrapatas. In: ATIAS, A. NEGHME, A. *Parasitología Clínica*. Buenos Aires: Intermédica, 1979: 476-485.
- ROSHENTAL, L.; MELDOLESI, J. Alpha-Iatrotoxin and related toxins. *Pharmacol Ther.* 1989; 42: 115-134.
- RUSSELL, F.E., DART, R.C. Toxic effects of animal toxins. En: AMDUR, M.O., DOULL, J., KLAASSEN, C.D., CASH, R.E. and DOULL'S. *Toxicology. The Basic Science of Poissons*. 4ª ed. McGraw-Hill, 1992: 793-798.
- RUSSELL, F.; MARCUS, P.; STRENG, J.S. Black spider envenomation during pregnancy report of a case. *Toxicon*. 1979; 17: 188-189.
- SANTOS, C.F.; VIEIRA, H.; CARDOSO, J.L.; CAMPOS, J.A.; MAZZONCINI, M. et al. Manual de diagnostico e tratamento de accidentes por animais peconhentos. Brasilia: Min. da Saude, 1991; 46.
- SCHENONE, H.; SAAVEDRA, T.; ROJAS, A.; VILLARROEL, F. Loxoscelismo en Chile. Estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 1989; 31: 403-415.
- SCHENONE, H., CORREA, L. Algunos conocimientos prácticos sobre la biología de la araña *Latrodectus mactans* y el síndrome de Iatroductismo en Chile. *Bol. Chil. Parasitol.* 1985; 40: 18-23.
- SVENDESEN, F.J. Treatment of clinically diagnosed brown recluse spider bites with hyperbaric oxygen: a clinical observation. *J. Arkansas. Med. Soc.* 1986.
- STRAIN, G.M.; SNIDER, T.G.; TEDFORD, B.L.; COHN, G.H. Hyperbaric oxygen effects on brown recluse spider (*Loxosceles reclusa*) envenomation in rabbits. *Toxicon*. 1991; 29: 989-996.
- TANUS, M. VON EICKSTEDT V.R.; KNYSACK, I.; ZVEIBIL, L.; ADRIANO, L. Acidentes por picada de aranha. *Arq. Bras. Med.* 1991; 65: 457-468.
- TASHMUKHAMEDOV, B.A. Effects of different spider venoms on artificial and biological membranes. *Toxins as Tools in Neurochemistry*. 1983; 311-323.
- TIMMS, P.K.; GIBBONS, R.B. Latrodectism effects of the black widow spider bite. *West. J. Med.* 1986; 144: 315-317.
- TREJOS, A.; TREJOS, R.; ZELEDON, R. Aracnoidismo por Phoneutria en Costa Rica (Aranea: Ctenidae). *Rev. Biol. Trop.* 1971; 19: 241-249.
- VALDERRAMA, R. Arañas, escorpiones y abejas de interés médico. *Iatreia*, 1993; 6: 75-86.
- WONG, R.C.; HUGHES, S.E.; VOORHEES, J.J. Spiders bites. *Arch Dermatol.* 1987; 123: 98-104.
- YARBROUGH, B.E. Current treatment of brown recluse spider bites. *Curr Concepts Wound Care*, 1987; Winter: 4-6.

Abejas. Intoxicación por picaduras de abejas

Juan Manuel Galeano Alzate

INTRODUCCIÓN

En este artículo se comentará acerca de los efectos clínicos y el manejo de la picadura de abejas, además se aclarará sobre algunos aspectos de la abeja africanizada.

Las picaduras se consideran como lesiones que inicialmente afectan los tejidos blandos, pero que según la evolución y la respuesta orgánica de cada individuo pueden comprometer todos los sistemas, incluso causar la muerte si la atención no es rápida y adecuada, especialmente en personas que sufren reacciones alérgicas graves.

Las picaduras son pequeñas heridas punzantes producidas principalmente por insectos, artrópodos y animales marinos por las cuales inyectan sustancias tóxicas que actúan localmente y en forma sistémica.

La avispa y la hormiga pueden utilizar su aguijón repetidamente, mientras que la abeja, especialmente la productora de miel, deja su aguijón y el saco venenoso adherido a la piel de la víctima.

Con la aparición en el continente de la abeja africanizada, el tema de la picadura por himenópteros ha tomado mayor importancia debido a los efectos negativos que ha despertado la inadecuada publicidad y el sensacionalismo incontrolado acerca de su supuesta agresividad. Lo anterior ha provocado intentos imprudentes, a veces fatales, de destruir enjambres y nidos de abejas. Los casos de muertes humanas causados por abejas africanizadas son proporcionalmente similares a los causados por otras razas en otras regiones apícolas del mundo y mucho menores que los causados, por ejemplo, por accidentes automovilísticos o por ataques de humanos contra humanos.

Se calcula que aproximadamente el 1% de toda la población humana es hipersensible (alérgica) al veneno de abejas y para ellas una sola picadura puede ser fatal.

En estas raras ocasiones, la persona puede morir dentro de los treinta minutos siguientes si no recibe pronta atención médica.

Una persona normal requiere que por lo menos 500 abejas lo piquen en un tiempo corto para que se cause su muerte por toxicidad directa. Se ha reportado que una persona en África sobrevivió después de recibir 2.000 picaduras. Es conveniente anotar que los niños son más susceptibles a la picadura de abejas que los adultos.

ASPECTOS BIOLÓGICOS

Las abejas junto con las hormigas, avispas y avispones conforman el grupo de los insectos himenópteros. El término himenópteros se refiere a dos pares de alas membranosas que los caracterizan y se dividen en dos grupos:

-**Véspidos:** avispas y avispones.

-**Ápidos:** abeja de miel europea, abeja de miel africana y hormigas.

Las abejas hembras, avispas, avispones y algunas hormigas poseen un aguijón venenoso al final de su abdomen.

La abeja melífera occidental, *Apis mellifera*, no es una especie nativa del continente americano. Las primeras introducciones de ésta a América se realizaron hace 350-400 años, procedentes de Europa. Las principales subespecies (razas geográficas) introducidas al nuevo mundo fueron *Apis mellifera*, *Apis lingústica*, *Apis cárnica* y *Apis caucásica*. Antes de 1957 las poblaciones de abeja melífera en el hemisferio occidental eran el resultado de una extensa recombinación genética entre dichas subespecies, a través de cruzamientos libres o controlados.

La subespecie africana *Apis adansonii* fue introducida al Brasil en 1956. Un año más tarde se escaparon 26 enjambres africanos de un apiario localizado en el estado

de Sao Paulo, donde estaban en cuarentena. Las abejas africanas se cruzaron libremente con las residentes de origen europeo, generándose un híbrido, la llamada **abeja africanizada**, que retiene muchas de las características de sus padres africanos y que ha reemplazado a las poblaciones de abejas europeas en la mayor parte del continente suramericano.

La abeja africanizada es genéticamente heterogénea y las características son variables. Cuatro de sus características africanas heredadas, que han llamado notoriamente la atención, son: a. Su eficiente comportamiento defensivo, a veces violento. b. Su alta prolificidad y, por ende, alta producción de enjambres reproductivos. c. Su bien desarrollado instinto evasivo o migratorio, que impulsa a toda la colonia a abandonar su nido cuando las condiciones ambientales le son desfavorables o cuando es atraída por fuentes distantes ricas en alimento. d. La alta capacidad de sus enjambres de viajar grandes distancias.

El método violento de explotación de la abeja melífera por el hombre africano ha sido sin duda un factor importante de selección que ha favorecido el desarrollo evolutivo de un eficiente comportamiento defensivo, el que le ha permitido a la abeja *adansonii* sobrevivir a dicha rapiña.

Existen varios tipos de estímulos que influyen sobre el comportamiento defensivo de las abejas: perturbación física (el más efectivo, pues es percibido por la mayoría de los miembros de la colonia), olor (vegetales como zanahoria macerada, minerales como querosene, sustancias fisiológicas de animales y del hombre), color (en general los vivos) y movimientos.

Las abejas tienden a ser menos agresivas cuando baja la temperatura (por ejemplo de noche o cuando las colonias están protegidas de los rayos del sol) o en regiones de clima frío.

La abeja africanizada constituye una población genotípicamente heterogénea y fenotípicamente variable, población híbrida que ha retenido muchas de las características de sus padres africanos. Entre las características estudiadas de la abeja africanizada, comparadas en promedio con las europeas se encuentran: menor tamaño corporal, mayor fecundidad, crecimiento más rápido de la colonia, menor selectividad de los sitios para anidar, mayor supervivencia de las colonias, mayor rapidez en las respuestas a los estímulos, mayor habilidad para enjambrear evasiva o migratoriamente, mayor eficiencia en la defensa del nido, mayor velocidad de vuelo y mayor producción de miel.

ETIOPATOGENIA

Las abejas de miel pican y se entierran en la piel de la víctima y cuando se retira, deja en el sitio el aguijón con el veneno. Lo anterior equivale a la evisceración del insecto y por ello muere. Por lo tanto si se encuentra un aguijón

retenido, se puede decir sin temor a equivocarse que se trata de una abeja melífera.

El olor ácido que emanan las abejas durante las aguijoneadas tiene como finalidad incitar a las demás al ataque.

El saco de veneno se encuentra adherido al aguijón, por lo cual al ser presionado aumenta el veneno en la picadura.

Se ha visto que las avispas y avispones tienen un aguijón que no se desprende al picar, razón por la cual son capaces de picar varias veces.

Los venenos de himenópteros son mezclas conocidas de aminas biógenas y péptidos de proteínas que presentan diversidades biológicas, los cuales están representados en el siguiente cuadro:

ABEJAS	AVISPAS
Fosfolipasa A2	Fosfolipasa
Hialuronidasa	Hialuronidasa
Fosfata ácida	Antígeno 5
Melitina	Proteasas
Apamina	Cininas
MDP	Mastoparinas
Norepinefrina	Norepinefrina
Dopamina	Epinefrina
Histamina	Histamina
	Serotonina

Los efectos clínicos se dividen en tres tipos:

- Reacciones locales.
- Reacciones tóxicas.
- Reacciones por hipersensibilidad.

Reacciones locales

Son reacciones no alérgicas (no es mediada por inmunoglobulina E) que ocurren por los efectos inflamatorios locales de los componentes del veneno de la abeja en el tejido celular subcutáneo y piel. Generalmente se observa un habón eritematoso acompañado de dolor, irritación y picazón en el sitio de la picadura. Estos síntomas generalmente se resuelven en horas. Esta reacción local puede ser peligrosa por sí sola cuando está localizada alrededor de los ojos y nariz, pero principalmente en boca y garganta porque el edema local puede provocar obstrucción respiratoria.

Reacciones tóxicas

Se producen como resultado del ingreso al organismo de gran cantidad de veneno por múltiples picaduras (por ejemplo más de 50) o cuando las dosis acumuladas de toxinas causan un envenenamiento sistémico. Las manifestaciones clínicas incluyen cefalea, vómito,

diarrea, hipotensión, convulsiones y hasta falla renal e inconsciencia.

Reacciones por hipersensibilidad

En éstas la reacción a las proteínas del veneno no depende de la dosis. Es mediada por inmunoglobulina E. Una sola picadura puede ocasionar una grave reacción en el sujeto sensibilizado. Esta reacción de hipersensibilidad puede ser local o sistémica.

Reacción local de hipersensibilidad

El dolor y la inflamación local a la picadura son similares al descrito en el ítem de reacción local no mediada por inmunoglobulina E, pero excede los 10 mm y puede persistir por varios días. Grandes reacciones locales no son predictivas de progresión a reacción sistémica. El riesgo de estos pacientes es sólo del 5-10%, no obstante la presencia de IgE específica contra el veneno.

Reacción sistémica de hipersensibilidad

Ocurre a los 30 minutos de la picadura. Incluye respuestas cutáneas, respiratorias y cardiovasculares. La causa de muerte es usualmente la obstrucción respiratoria, el colapso cardiovascular o ambos.

Los individuos que han presentado una reacción anafiláctica a las picaduras de himenópteros tienen un riesgo del 35-60% de presentar anafilaxis a picaduras futuras por un insecto idéntico.

El espectro de las reacciones anafilácticas a las picaduras por himenópteros varía desde las localizadas a las sistémicas. La anafilaxis sistémica puede conducir al shock y a la muerte si no es tratada.

Los componentes necesarios de la respuesta anafiláctica son:

Un antígeno sensibilizante introducido a nivel sistémico por picadura.

Una respuesta por anticuerpos tipo IgG que sensibilizan los mastocitos y los basófilos.

Reintroducción del antígeno mediante una nueva picadura.

Degranulación de mastocitos mediante liberación sistémica de mediadores, principalmente histamina y triptasa.

Respuestas patológicas inducidas por mediadores manifestadas como anafilaxia.

La histamina y la triptasa desempeñan un papel primordial como mediadores en la respuesta de hipersensibilidad inmediata. Aunque su acción precisa en la respuesta de alergia es incierta, la triptasa aumenta la acción de la histamina en el músculo liso bronquial y

muscular. Niveles elevados de triptasa postmórtem son un marcador de anafilaxis fatal inducida por himenópteros.

La incidencia de sensibilización alérgica ocurre en más del 30% de los individuos que son picados y desaparecen 2-3 años después de la picadura en el 40% de los casos.

Basados en múltiples estudios, la incidencia de reacciones sistémicas alérgicas después de picaduras por himenópteros varían en la población general entre 0,15% y 3%.

La condición atópica en el individuo no aumenta la incidencia de reacciones anafilácticas, aunque los pacientes asmáticos tienen reacciones más severas por picaduras.

Las picaduras en cabeza y cuello son más propensas a generar reacciones que las de las extremidades.

Manifestaciones en signos vitales:

Se ha reportado fiebre, hipo o hipertensión, taquicardia y disnea (taquipnea y hasta apnea).

Manifestaciones cutáneas

Las reacciones normales en el sitio de una picadura incluyen dolor localizado, irritación, picazón, enrojecimiento y edema, los cuales se resuelven en pocas horas, no son mediados por IgE y al parecer representan una respuesta a los componentes tóxicos e inflamatorios como aminas y péptidos vasoactivos. La retención del aguijón por más de cuatro meses produce necrosis epidérmica e infiltración eosinofílica de la dermis. Las infecciones cutáneas severas y celulitis pueden ocurrir luego de la picadura de avispa porque éstas recogen bacterias virulentas de materia orgánica en descomposición. En casos de anafilaxia se han descrito angioedema y hasta urticaria generalizada.

Manifestaciones cardiovasculares

Como principio de una reacción anafiláctica se puede ver hipotensión, depresión miocárdica e infarto cardíaco. Se han reportado casos de hipertensión y taquicardia luego de múltiples picaduras.

Manifestaciones respiratorias

Generalmente se presenta disnea y taquipnea. Según el sitio de la picadura y la reacción individual puede haber edema de la lengua, constricción epiglótica, laríngea o bronquial que conlleva a disnea, estridor, sibilancias o disfagia.

Manifestaciones neurológicas

Se han reportado hiporreflexia, voz cuchicheada y coma. Es raro que ocurra bloqueo nervioso e hipersensibilidad neurológica retardada.

Manifestaciones urinarias

Puede ocurrir falla renal aguda por hemólisis intravascular y rabdomiólisis, pero hay también evidencia de un

efecto tóxico directo del veneno de himenópteros sobre los túbulos renales.

Manifestaciones hematológicas

Se han reportado hemólisis y trombocitopenia (al parecer por acción directa del veneno sobre las plaquetas) después de múltiples picaduras.

Manifestaciones oculares

En caso de picaduras corneales se ha visto edema corneal, ulceración y queratitis lineal. En picaduras externas se presenta sudoración, lagrimeo, hiperemia y quemosis conjuntival. Rara vez puede ocurrir heterocromía del iris, oftalmoplejía interna, opacidades subcapsulares puntiformes, neuritis retrobulbar, neuritis óptica y degeneración de neuronas retinianas.

Manifestaciones musculoesqueléticas

Las artralgias frecuentemente acompañan a los cambios séricos típicos de las picaduras de himenópteros y pueden tener un comienzo tardío después de éstas. También puede producirse rabdomiólisis.

Interacciones medicamentosas

Los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) pueden incrementar la sensibilidad a la picadura de abejas no se sabe por cuál mecanismo. Los betabloqueadores aumentan la severidad y duración de la anafilaxia y también pueden interferir con el tratamiento y la recuperación de ésta, debido a sus efectos sobre los receptores beta adrenérgicos en los sistemas cardiovascular y respiratorio. Las respuestas severas anafilácticas recurrentes después de una única picadura de abeja se aprecian en los pacientes que consumen bloqueadores de los canales del calcio.

TRATAMIENTO

Medidas generales

Comprobar y estabilizar los signos vitales.

Retirar el aguijón y el saco de veneno que permanecen después de la picadura, teniendo la precaución de no exprimirlos.

Se debe lavar el área con agua y jabón.

Para retardar un poco la absorción del veneno se puede utilizar un torniquete proximal al sitio de la picadura si el compromiso es de una extremidad, pero dicho torniquete no debe ejercer una presión mayor a la sistólica, puesto que no se debe impedir el flujo arterial a dicho miembro.

La infiltración local con epinefrina 1:1000 (0,1-0,3 ml) cerca de la picadura, puede ayudar a impedir la absorción sistémica del veneno.

Manejo de la anafilaxia

Los casos moderados (urticaria únicamente) se manejan con difenhidramina.

Adultos: 50 mg vía oral, intravenosa o intramuscular, seguidos de 50 mg vía oral cada 4 a 6 horas por un período de uno a tres días. Niños: 2 mg/k inicialmente, seguidos de 5 mg/k/día divididos en cuatro dosis por tres días.

En casos severos

Equilibrio hidroelectrolítico

Luego de monitorizar la función cardíaca, y en caso de hipotensión, se infunden inicialmente 500-1000 ml de cristaloides hasta que se estabilicen los signos vitales y se recupere el gasto urinario.

Suspender la reacción anafiláctica y revertir sus efectos sistémicos

Para ello se utiliza la epinefrina en las siguientes dosis:

Adultos: 0,3-0,5 ml de una solución 1:1.000 subcutánea o intramuscular, o 3-5 ml de una solución 1:10.000 intravenosa lenta, la cual se puede repetir en 20 a 30 minutos.

Niños: 0,01 ml/k de una solución 1:1.000 subcutánea o intramuscular, o 0,1 ml/k de una solución 1:10.000 intravenosa lenta.

En casos de hipotensión se emplean bolos intravenosos de 3-5 ml lentos de solución 1:10.000, haciendo aumentos progresivos de 1 a 2 ml hasta lograr presiones sistólicas por encima de 70 mmHg. Un método alternativo es la infusión continua de epinefrina a 1 mcg por minuto hasta obtener presiones arteriales medias por encima de 80 mmHg.

Si se producen arritmias primarias o por el uso de epinefrina se manejan con antiarrítmicos.

Manejo de la vía aérea

Para el manejo de la vía aérea se instala oxígeno a 5-10 litros por minuto por máscara, dependiendo de las condiciones del paciente se recurre a maniobras de intubación endotraqueal o cricotiroidotomía. El empleo de broncodilatadores como el albuterol (o dosis equivalentes de salbutamol o fenoterol) a dosis de 0,25 a 0,5 ml en soluciones para nebulizar son útiles en casos de broncoespasmo moderado a severo.

Manejo de la hipotensión

Cuando la hipotensión no responde a la epinefrina y a los cristaloides, se utiliza la dopamina a 2-5 mcg/k/min

intravenosos por bomba de infusión hasta que se obtenga una respuesta hemodinámica adecuada.

Las manifestaciones de la anafilaxia que ponen en peligro la vida, pueden ocurrir en un 20% de los pacientes, siguiendo a un período asintomático de 8 a 12 horas después del tratamiento del episodio inicial (anafilaxia bifásica), por tanto los pacientes deben ser observados por lo menos 12 horas después del comienzo de los síntomas iniciales.

Las picaduras en la vía aérea pueden requerir anti-histamínicos intravenosos como la difenhidramina (a dosis especificadas en el ítem de los casos moderados de este artículo) y corticosteroides como la metilprednisolona 0,5 mg/k cada seis horas para reducir el edema.

En el caso de obstrucción de la vía aérea puede requerirse la traqueostomía y ventilación asistida.

La aplicación local de hielo en el sitio de la picadura cada treinta minutos puede disminuir la intensidad del edema, el dolor y retardar la absorción del veneno.

PROFILAXIS

Los pacientes que se sepan alérgicos al veneno de los himenópteros deben mantener a mano un kit de inmunoterapia de emergencia que contenga solución de epinefrina 1:1.000 y algunos antihistamínicos, los cuales deben utilizarse inmediatamente después de la picadura del insecto para evitar la presentación de los síntomas.

Existe además la opción de la inmunoterapia para prevenir la reacción anafiláctica en aquellos pacientes que han tenido reacciones sistémicas (no sólo cutáneas) a picaduras que ponen en peligro sus vidas. El procedimiento consiste en inyecciones intradérmicas mensuales del veneno, comenzando a bajas dosis hasta llegar progresivamente a una dosis de mantenimiento de 100 microgramos de veneno mensual. Se ha sugerido que la terapia debe durar indefinidamente, a menos que la hipersensibilidad al veneno desaparezca y sea confirmada por pruebas cutáneas negativas. La inmunoterapia elimina la incidencia de reacciones sistémicas en un

85-95% de los pacientes tratados y reduce la severidad en los que las presentan.

El mecanismo por medio del cual actúa la inmunoterapia es por la producción de IgG contra antígenos del veneno a niveles mayores de 5 microgramos/ml (niveles protectores).

Al parecer no hay riesgos al usar la inmunoterapia en el embarazo.

Recomendaciones para evitar accidentes por picadura de abejas en la apicultura

Cercar los apiarios en un radio de 30 cm. para controlar el acceso a ellos por visitantes o animales domésticos.

Localizar los apiarios a más de 200 metros de sitios frecuentados por el hombre o los animales domésticos.

Eliminar las fuentes de malos olores vecinos al apiario (basureros, aguas negras, etc.).

Localizar cerca al apiario una fuente permanente de agua para las abejas.

Proteger la colmena de vientos fuertes.

En climas cálidos reducir la exposición directa de las colmenas a los rayos del sol en las horas más calurosas del día.

Usar vestimentas protectoras apropiadas (sombrero, careta, guantes, botas y vestido enterizo de tela tupida, clara y lisa).

Procurar la limpieza personal del apicultor evitando así los olores fisiológicos intensos o de perfumes.

Evite el aplastamiento de las abejas pues el olor del veneno las impacienta.

Cuando un enjambre esté en vuelo, no produzca ruidos para recolectarlo porque esto encoleriza a las abejas y pueden atacar a las personas y a los animales.

Cuando una abeja lo pique, retire inmediatamente el aguijón por el método de raspado, utilizando para ello un objeto con filo preferiblemente, evitando hacerlo con los dedos, ya que de esta forma se exprimirá aún más la bolsa de veneno (en caso de abeja de miel) haciendo que éste penetre más en la piel.

BIBLIOGRAFÍA

- APRENDAA CONVIVIR CON LA ABEJA AFRICANIZADA. El Cacaotero Colombiano, No. 24. Agosto de 1983. 56-61.
- CONFERENCIA: LA ABEJA AFRICANIZADA, ALGUNOS ASPECTOS SOBRE SU ORIGEN, BIOLOGÍA Y MANEJO. Adolfo Molina Pardo. VI Congreso de la Sociedad Colombiana de Entomología "SOCOLEN". Cali, julio 25-27/79. Universidad Nacional de Colombia.
- AGOSTINUCCI, W.; CARDONI, and ROSENBERG, P. Effect of papain on bee venom toxicity. *Toxicon* 1981; 19:851-855.
- ANON. Stings of flying insects. *Emerg Med* 1988; 20: 92-111.
- AWAI. L. and MEKORI, YA. Insect sting anaphylaxis and beta-adrenergic blockage: a relative contraindication. *Ann Allergy* 1984; 53: 48-49.
- AZEVEDO-MARQUEZ, M.M.; FERREIRA D.B. and COSTA RS. Rhabdomyonecrosis experimentally induced in Wistar rats by Africanized bee venom. *Toxicon* 1992; 30:344-348.
- BANKS, BEC and SHIPOLINI RA: Biochemistry and pharmacology of honeybee venom. In: Piek T (Ed): *Venoms of the Hymenoptera: Biochemical, Pharmacological and Behavioural Aspects*, Academic Press, Orlando, Fla, 1986; 330-403.
- BARSKY, HE. Stinging insect allergy: avoidance, identification, and treatment. *Postgrad Med J* 1987; 82:157-162.
- BECCARI, M.; CASTIGLIONE, A.; VAVALIERE G. et al., Unusual case of anurais due to African bee stings. *Int J Artif Organs* 1992; 15:281-283.
- BERNARD, A.A. and KERSLEY, J.B. Sensitivity to insect stings in patients taking antiinflammatory drugs. *Br Med J* 1986; 292:378-379.
- BERNSTEIN, DI.; MITTMAN, R.J.; KAGEN, S.L. et al., Clinical and immunologic studies of rapid venom immunotherapy in Hymenoptera sensitive patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:951-959.
- BOUSQUET J, HUCHARD G & MICHEL FB: Toxic reaction induced by hymenoptera venom. *Ann Allergy* 1984; 52:371-374.
- BUTTERTON, J.R.; CLAWSON-SIMONS, J. Hymenoptera uvulitis. *N Engl J Med* 1987; 317: 1291.
- CHEN, C.J, RICHARDSON, C.D. Bee sting-induced ocular changes. *Ann Ophthalmol* 1986; 18: 285-286.
- FRANCA, FOS.; BENVENUTI, L.A.; FAN, H.W., et al. Severe and fatal mass attacks by "killer" bees (Africanized honey bees-*Apis mellifera scutellata*) in Brazil: clinicopathological studies with measurement of serum venom concentrations. *Q J. Med.* 1994; 87: 269-282.
- GOLDSTEIN, N.P.; RUCKER, C.W.; KLASS, D.W. Encephalopathy and papilledema after bee sting. *JAMA* 1964; 188:1083-1084.
- GOLDSTEIN, N.P.; RUCKER, C.W.; WOLTMAN, H.W. Neuritis occurring after insect stings. *JAMA* 1960; 173: 1727-1730.
- JONES, E.; JOY, M. Acute myocardial infarction after a wasp sting. *Br Heart J* 1988; 59: 506-508.
- KIVITY, S.; YARCHOUSKY, J.K. Relapsing anaphylaxis to bee sting in a patient treated with beta-blocker and calcium blocker. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 669-670.
- Li JTC & Yunginger JW: Management of insect sting hypersensitivity. *Mayo Clin Proc* 1992; 67:188-194.
- MCLEAN, D.C. Insect sting allergy. *Immunol Allergy Pract* 1987; 9: 171-177.
- MEJÍA, G.; ARBELÁEZ, M.; HENAO, J.E., et al. Acute renal failure due to multiple stings by Africanized bees. *Ann Int Med* 1986; 104: 210-211.
- MIYASHITA, K. Wasp-sting-induced linear keratitis. *Ann Ophthalmol* 1992; 24: 143-145.
- REISMAN, R.E.; LIVINGSTON, A. Venom immunotherapy: 10 years of experience with administration of single venoms and 50 microgram maintenance doses. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:1189-1195.
- REISMAN RE: Stinging insect allergy. *Med Clin N Am* 1992; 76: 883-894.
- REISMAN, R.E. Unusual reactions to insect venom. *Allergy Proc* 1991; 12: 395-399.
- SINGH, G. Bee sting of the cornea. *Ann Ophthalmol* 1984; 16:320-322.
- SMOLIN, G.; WONG, I. Bee sting of the cornea: case reports. *Ann Ophthalmol* 1981; 83: 230.
- WATEMBERG, N.; WEIZMAN, Z.; SHAHAK, E., et al. Fatal multiple organ failure following massive hornet stings. *Clinical Toxicology* 1995; 33: 471-474.
- WONGSIRI, S.; WONGSATHUAYTHONG, S. and SUWANAGUL, M. Comparison of skin tests for honeybee allergy using venom extracts of *Apis mellifera*, *Apis cerana*, and *Apis florea* in normal persons atopic population and beekeepers. In: Gopalakrishnakone P & Tan CK: *Progress in Venom and Toxin Research*. National University of Singapore, Kent Ridge, Singapore, 1987.
- XIONG, Y.; WANG, W.; YANG, C., et al. Preliminary study of several kinds of bee venom (Abstract). *J. Toxicol Toxin Rev* 1990; 9: 63.
- YAO, C.; DENG, J.F. Hornet sting: resulted in disseminated intravascular coagulation, epidural hemorrhage, intracerebral hemorrhage, intracerebral hemorrhage and peripheral neuropathy (abstract). *EAPCCT XVI International Congress*, Vienna, Austria, April, 1994.
- YARBROUGH, J.A., MOFFITT, J.E.; BROWN, D.A.m et al, Cimetidine in the treatment of refractory anaphylaxis. *Ann Allergy* 1989; 63:235-238.
- YU, X.; XIONG, Y. The activation of rabbit platelet induced by melittin from the venom (*Apis mellifera*) (Abstract). *J Toxicol Toxin Rev* 1990; 9:62.
- YUNGINGER, J.W.; NELSON, D.; SQUILLACE, D.L., et al. Laboratory investigation of deaths due to anaphylaxis. *J Forensic Sci* 1991; 36: 857-865.
- YUNGINGER, J.W. Insect allergy. In: Middleton E., Reed C.E., Ellis EF et al (Eds). *Allergy: principles and Practice*, Vol. II, 4th Ed. Mosby, St. Louis, MO, 1993, 1511-1521.
- ZHOU, B. A brief account of bee venom drug research and its clinical application in China (Abstract). *J. Toxicol Toxin Rev* 1990; 9: 61-62.

Marea roja

Darío Córdoba Palacio

Existen organismos acuáticos que producen tóxicos especialmente en el Golfo de México y en el Océano Pacífico, ello se debe a fenómenos de florecimiento de las algas, hecho que se repite en el tiempo pero que en general es de corta duración y variable en cuanto a la época de su aparición.

En otras palabras, la marea roja es un fenómeno natural durante el cual se aumentan las concentraciones de dinoflagelados en el fitoplacton que se denomina florecimiento algal, o "bloom", microorganismos unicelulares que están encargados de la fotosíntesis.

Algunas de estas mareas pueden ser tóxicas para los animales acuáticos que las consumen y es por ello que las denominamos ictiotóxicas, ya que pueden producir la muerte de peces. No obstante la que nos interesa más, es la que puede causar intoxicación o muerte de los humanos.

Esta marea es la producida por fitoplancton que es consumido por los bivalvos en su función filtradora, como lo son las almejas, los mejillones, los ostiones, etc.

CLASIFICACIÓN

Podemos clasificarlas en:

- a. Ciguatera.
- b. Paralizante.
- c. Diarreico.
- d. Amnésico.
- f. Neurotóxico.

CIGUATERA

Ciguatera Fish Poisoning CFP

La ciguatera es quizás la más conocida entre nosotros. Es la conocida con las siglas (CFP) tomadas de su nombre en inglés Su nombre proviene del consumo de la *Lovina pica* o "cigua" existente en el mar Caribe.

Esta es la razón para que la intoxicación por ciguatera sea más frecuente en los mares cálidos. La existencia de la ciguatera está localizada en aguas cálida entre las latitudes 35° Norte y 35° Sur precisamente donde existen peces herbívoros que comen dinoflagelados de los fondos coralinos (Ladrón de Guevara, 1995) estos peces acumulan la toxina en su carne la cual es posteriormente consumida por el hombre o por mamíferos superiores.

Las toxinas que la ocasionan son la *Ciguatoxina* y la *Maitotoxina*, la cual se encuentra en varios animales acuáticos como los *Gambierdiscus toxicus*, *Prorocentrum spp*, *Ostreopsis spp*, *Coolia monotis*, *Thecadinium sp.* y *Amphidinium carterae*.

SINTOMATOLOGIA

Está centrada principalmente en los fenómenos gastrointestinales, neurológicos y cardiovasculares.

El mecanismo tóxico de la ciguatoxina parece ser el aumento de la permeabilidad al sodio en la membrana celular lo cual ocasiona despolarización que va a repercutir en severos cambios cardíacos. Es una toxina inotrópica y cronotrópica positiva.

Los pacientes que ingieren estas toxinas tienen un fenómeno bastante particular que se reconoce como la **inversión térmica** que consiste en que en ambiente frío el paciente siente calor y a la inversa, en ambiente caliente experimentará sensación de frío. Otro síntoma de menor importancia es la parestesia que el paciente experimenta en la zona peribucal.

El paciente puede manifestar cambios sensoriales, prurito, marcada debilidad, sudoración profusa y en ocasiones dolores musculares o articulares.

Hiporreflexia osteotendinosa y bradicardia.

Los síntomas gastrointestinales son: náuseas, vómito y diarrea.

En los casos severos puede presentarse hipotensión y paro respiratorio que lleva al paciente a la muerte.

Autores como Leikin (1996-97) dividen la sintomatología de la ciguatera en varias fases así:

- Fase I** Entre 1-6 horas: fenómenos gastrointestinales, dolor abdominal, diarrea líquida, cefalea, vómito y náuseas.
- Fase II** Entre 6-12 horas: Síntomas neurológicos: parestesias en miembros superiores e inferiores, íleus paralítico, inversión de sensación térmica, sabor metálico en la boca, prurito, mialgias, bradicardia sinusal y visión borrosa.
- Fase III** Más de 12 horas: debilidad muscular, ataxia, hipotensión arterial, hipotermia, parestesias, desequilibrio hidro-electrolítico.

Tratamiento

El tratamiento básicamente es sintomático.

1. Descontaminación: no olvidar las medidas de descontaminación es decir la evacuación gástrica bien por el vómito producido por la toxina o la provocación de la emesis, al parecer el uso del carbón activado no se hace necesario.
2. Los antialérgicos para controlar el prurito.
3. Atropina si el paciente esta bradicárdico, en pequeñas cantidades.
4. Amitriptilina 25 mg 2 veces al día.
5. Manitol 1 gm/kg en 30-40 minutos.
6. Algunos recomiendan el uso de gluconato de calcio aunque no todos los autores lo considera de utilidad.
7. Medidas de soporte.
8. La fisostigmina se ha usado como ayuda en el tratamiento en forma experimental. (Casarett, 1999). Debe tenerse en cuenta la necesidad del control hidroelectrolítico del paciente.

PARALIZANTE

Paralytic Shellfish Poisoning (PSP) o (VPM)

La intoxicación paralizante es producida por *Alexandrium sp.*, *Gymnodinium catenatum* y *Pyrodinium bahamense* la parálisis se presenta cuando se consume la *saxitoxinas* que ellos liberan.

Sintomatología: cuando consume la saxitoxina a los pocos minutos el intoxicado presenta parálisis de miembros superiores e inferiores, incoordinación motora,

sensación de calor alrededor de los labios, parálisis de sistema respiratorio y muerte. No existe antídoto.

DIARREICA. Diarrhetic Shellfish Poisoning (ASP) o (VPM)

Es procedida por la toxina denominada *ácido domónico*. La cual ocasiona el fenómeno gastrointestinal y nervioso consistente en náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal.

AMNÉSICA

Amnesic Shellfish Poisoning: ASP o (VAM)

El *Pseudonitzschia sp.* Produce una toxina llamada *ácido domoico*.

El ácido domónico tiene la propiedad de producir amnesia debido a la muerte neuronal que ocurre por sobreestimulación de los receptores de glutamato (Repetto, 1995) que se caracteriza por desórdenes gastrointestinales y nerviosos. Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, dolores abdominales y diarrea.

NEUROTÓXICA

Neurotoxic Shellfish Poisoning (NSP) o (VNM)

Se encuentra en el *Gymnodinium breve*, y la toxina que la ocasiona recibe el nombre de *Brevetoxina*.

Esta intoxicación se caracteriza por parálisis de miembros superiores e inferiores o ataxia, acompañada de síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito y diarrea. La presión arterial puede elevarse.

Prevención

Una advertencia a los pescadores puede ser la coloración de las aguas marinas la cual puede presentarse en el fenómeno de la florecencia de las algas, conocido con las siglas de FAN (**floreCIMIENTO algar nocivo**) que puede tener diferentes colores; pueden ser de color verde, amarillo, anaranjado, cuando este fenómeno es apreciado, el pescador debe tener cuidado para evitar accidentes a los consumidores. Pero en ocasiones la coloración de las aguas es tan pequeña que el fenómeno pasa desapercibido. Afortunadamente hoy en día se cuenta con otros métodos de reconocimiento de las mareas rojas, como es el estudio taxonómico de las algas, los bioensayos en el laboratorio y, aún más avanzado, la percepción por los estudios satelitales. Los satélites miden la temperatura marina y dan un color café que según su intensidad, indica la mayor o menor posibilidad de que haya marea roja.

BIBLIOGRAFIA

CASARETT and DOULL'S. Toxicology, 5ª ed. Mc-Graw—Hill, New York, 1999.

REPETTO, M. Toxicología Avanzada - Diaz de Santos, Madrid, 1995.

LADRON DE GUEVARA. Toxicología Médica, Interamericana. Madrid, 1995.

LEIKIN, J.B. Poisoning & Toxicology Handbook. Alpha 1996-1997.

GOLDFRANK'S. Toxicologic Emergencias. 4ª ed. International. 1990.

GÁRATE LIZÁRRAGA, I. Marea Roja-fenómeno de corta duración, 29/08/2003.

Animales ponzoñosos.

Arañas y escorpiones

Clara Inés Manrique Rodríguez

Existen unas 75.000 especies descritas de arácnidos (la mitad son ácaros), los cuales se diferencian de los insectos en que no tienen antenas, poseen cuatro pares de patas en vez de tres y sólo dos segmentos externos del cuerpo.

Las arañas pertenecen al *Phyllum Arthropoda*, *Subphyllum Chelicerata*, *Clase Arachnida*, *Orden Araneae*. Se han descrito de 30.000 a 35.000 especies.

El cuerpo de las arañas está formado por un cefalotórax o prosoma cubierto por un caparazón quitinoso y un abdomen u opistosoma. En el primero se encuentra el cerebro, las glándulas venenosas y el estómago, mientras que en el abdomen están el corazón, el tracto digestivo, los órganos reproductores, los “pulmones”, las tráqueas respiratorias y las glándulas de la seda (sericígenas o sedígenas). Las dos regiones están conectadas por un fino pedículo o pedicelo, a través del cual pasan la aorta, el intestino, el cordón nervioso y algunos músculos.

Tienen de 2 a 8 ojos y, según su posición, se pueden clasificar por géneros. En la base del cefalotórax tienen cuatro pares de patas de siete segmentos cada una y en la punta tienen de dos a tres uñas según la familia, para manipular la seda.

En la región frontal del cefalotórax se encuentra un par de queliceros que constan de dos segmentos, uno basal y otro móvil, quitinizado y afilado a través del cual fluye el veneno. Las glándulas venenosas constan de un par de sacos en la parte anterior del cefalotórax y un conducto que se abre en la punta de cada quelicero.

Poseen un par de pedipalpos con seis segmentos cada uno, se localizan entre los queliceros y el primer par de patas. En las arañas hembras y en las jóvenes son pequeños y con aspecto de patas; en los machos, el extremo distal está agrandado y funcionan como órganos copuladores. Antes de elegir una hembra, el macho deposita una gota de esperma en una tela inicial y luego la absorbe con los

pedipalpos. Durante la cópula, el esperma se transfiere introduciendo el palpo en un orificio que la hembra tiene en la parte ventral del abdomen. En muchas arañas este orificio se abre en una placa dura, el epiginio, que se encuentra inmediatamente delante de una hendidura, el gonópodo, a través del cual pasan los huevos.

De acuerdo a la posición de los queliceros y la ubicación de la glándula venenosa se han dividido en dos grupos:

1. Suborden *Labidognatha* o arañas verdaderas, en las cuales los queliceros se encuentran en el extremo anterior del cefalotórax, al picar se mueven horizontalmente como un par de tenazas y la glándula venenosa está, parte en el cefalotórax y parte en el quelicero.

2. Suborden *Orthognatha* o tarántulas, al picar se clavan verticalmente sobre la presa, con un movimiento anteroposterior y la glándula venenosa se encuentra toda en el quelicero.

Son animales carnívoros que se alimentan principalmente de insectos, pichones, ratones y escorpiones. Son terrestres, se encuentran en todos los nichos ecológicos desde el Ártico hasta el Antártico, se reproducen por huevos y suelen ser de vida solitaria.

Para crecer, una araña necesita mudar su exoesqueleto, alrededor de 4 a 12 veces antes de llegar a la madurez. Inicialmente una capa de fluido separa el esqueleto nuevo del viejo, pero finalmente este fluido es absorbido por el nuevo y es reemplazado por aire, que evita que ambos esqueletos se unan. Cuando la muda empieza, se incrementa la presión “sanguínea” y aparece una grieta en el costado del caparazón del cefalotórax. Esta grieta continúa abriéndose horizontalmente a lo largo del abdomen, entonces la araña empuja su cuerpo hacia fuera y retira las patas de su antiguo esqueleto. De esta manera puede reemplazar una pata perdida previamente, por una

nueva más pequeña que a medida que realiza posteriores mudas alcanza su longitud original.

La seda producida por las arañas consta de una proteína fibrosa (fibroína) que inicialmente es líquida y al contacto con el aire se endurece de inmediato. Los hilos de la seda pueden estirarse un cuarto más de su longitud original antes de romperse y son manipuladas por las uñas que poseen en las puntas de las patas.

La mayoría de las arañas construyen con la seda telarañas, cápsulas para los huevos, los cuales con frecuencia tienen formas esféricas. Muchas se esconden en un túnel de seda, la usan para recubrir su madriguera o para cerrar está como una trampa y pueden transportar su alimento envuelto en la seda hasta la telaraña.

Con excepción de algunos grupos carentes de glándula venenosa, todas las arañas deben considerarse venenosas; sin embargo existen 4 géneros responsables de envenenamiento importante para el hombre y son: *Loxoceles*, *Phoneutria*, *Latrodectus* y *Atrax* o tarántulas.

Según la especie involucrada y las características clínicas del accidente, se definen tres grupos:

1. Aracnoidismo necrótico: producido por el género *Loxoceles*,
2. Aracnoidismo sistémico: producido por los géneros *Phoneutria* y *Latrodectus*, y
3. Aracnoidismo por Tarántulas.

LOXOCELISMO ARAÑA PARDA, MARRÓN O VIOLÍN

Las arañas del género *Loxoceles* son de tamaño mediano (1 X 3 cm de envergadura), con una clara constricción entre el cefalotórax y el abdomen, con un diseño en forma de violín en el dorso del cefalotórax. Son de hábitos nocturnos extra e intradomiciliarios. Viven en zonas tropicales y subtropicales, solitarias, sedentarias y no agresivas sólo muerden en defensa propia.

La especie más difundida en América Latina es *L. Laeta*, sin embargo también se encuentran *Rufipes*, *Rufescens* y *Lutea*.

Construyen telas irregulares, sucias y algodonosas en rincones oscuros, altos, detrás de maderas y cuadros o pueden encontrarse ocultas entre la ropa, toallas, cama y al ser molestadas o comprimidas contra el cuerpo de la víctima se producen los accidentes.

El veneno está compuesto por proteínas, se aisló una con propiedades de Esfingomielinasa D fracción A que interviene en la hemólisis intravascular mediante la activación del complemento; en la agregación plaquetaria mediante el estímulo a la unión de la glicoproteína sérica amiloide P a la membrana plaquetaria en presencia de iones de calcio, y la posterior secreción de serotonina y quimiotaxis de los PMN con producción de enzimas líticas lo cual lleva finalmente a oclusión vascular y necrosis

local. El daño es multifactorial inicialmente inducido directamente por el veneno y secundario por oclusión vascular y liberación de enzimas destructoras por los PMN. Existe una acción dermonecrótica, hemolítica y coagulante.

Según el mecanismo de acción del veneno, los accidentes se pueden clasificar en loxocelismo dermonecrótico y cutaneovisceral o sistémico.

1. Dermonecrótico: representa del 85 al 95% de los accidentes, manifestado por intenso dolor, edema de consistencia dura y elástica, eritema que se delimita en las primeras 6 horas. Posteriormente aparece una mancha violácea que se torna más oscura con el tiempo, de contorno irregular con una vesícula de contenido serohemático rodeada de un borde eritematoso, muy dolorosa, forma una pústula que al romperse expone una úlcera negra que puede comprometer el músculo, la cual puede persistir durante 4 a 8 semanas. En algunos pacientes puede presentarse fiebre y exantema escarlatiniforme. En ocasiones el edema puede ser la única manifestación cutánea principalmente facial, luego se necrosa produciendo una gran desfiguración.

2. Cutaneovisceral o sistémico: se da en el 5-15% de los pacientes, se manifiesta en las primeras 24 horas, más frecuente en niños, se presentan náuseas, vómito, insomnio, fiebre, hematuria, anemia, ictericia, CID e insuficiencia renal.

En toda picadura de araña, se debe lavar exhaustivamente con agua y jabón el área afectada, debe colocarse profilaxis de antitetánica y aplicar hielo local.

Dentro del tratamiento específico se han propuestos varios esquemas, sin embargo debe ir encaminado principalmente al manejo sintomático con analgésicos y antihistamínicos, solamente se deben usar los antibióticos en casos de sobreinfección de la úlcera.

Se ha propuesto el uso de la colchicina y el dapsone como inhibidores de la migración de PMN, suelen ser efectivos en casos de necrosis progresiva y severa que no responde a las medidas generales.

El uso de los esteroides es discutido, como estabilizadores de la pared celular y para disminuir la hemólisis; no se ha encontrado ventajas en su uso intralesional vs. sistémico; se encuentra reservados para lesiones mayores de 2 cm y el loxocelismo sistémico.

Se ha evidenciado en animales que el uso de oxígeno hiperbárico estimula la angiogénesis, inactiva el veneno y/o uno de sus componentes, con mejoría histológica de la úlcera, sin embargo su uso aún es discutido.

El suero antiveneno Polivalente del Instituto de Butantán o el monovalente, se recomienda aplicar 5 ampollas para el dermonecrótico o 10 ampollas para el sistémico.

Se debe realizar transfusión de glóbulos rojos o plaquetas si son necesarias y hemodiálisis en caso de falla renal.

La cirugía plástica ha mostrado mejores resultados luego de seis semanas de ser picado.

PHONEUTRISMO ARAÑA DE LOS PLATANALES

Las arañas del género *Phoneutria* son de color marrón, se encuentran en zonas tropicales y subtropicales, habita en los platanales y otros cultivos, miden 3 X 18 cm de envergadura y presenta característicamente en el dorso del abdomen dos líneas perpendiculares más claras.

En nuestro medio encontramos *P. Colombiana* y *P. Boliviensis*.

Tienen hábitos nocturnos, no tejen tela, son solitarias, errantes y ágiles.

Al sentirse amenazada levanta los dos pares de patas anteriores, mostrando y haciendo sonar los quelíceros y erizando las pilosidades del cuerpo para saltar luego sobre su víctima.

El veneno es neurotóxico actuando básicamente sobre los canales de sodio, induciendo una despolarización de fibras musculares, terminaciones nerviosas motoras y autónomas. Se estimula la liberación de catecolaminas y acetilcolina que explican los síntomas que presenta.

Inicialmente se presentan síntomas locales caracterizados por dolor, edema, eritema, diaforesis local, parestesias y fasciculaciones en la zona mordida.

En el 90% de los casos además de la sintomatología local puede aparecer taquicardia y agitación secundarias al dolor y corresponden a un accidente leve.

Si además de lo anterior el paciente presenta taquicardia, hipertensión arterial, diaforesis, visión borrosa, agitación y sialorrea, corresponde a un accidente moderado que representan cerca del 7% y un 3% son graves con diarrea, priapismo, bradicardia, hipotensión arterial, arritmias, edema pulmonar, convulsiones, coma, shock y paro cardiorespiratorio.

El tratamiento casi siempre se reduce al tratamiento analgésico VO o IV, o infiltraciones con lidocaína al 2% sin epinefrina hasta 3 dosis con intervalos de 1 hora y se deja en observación mínimo 8 horas y sintomáticos con antihistamínicos y antieméticos. El suero antiarácido polivalente está indicado en casos moderados (2-4 ampollas) y en graves (10 ampollas).

LATRODECTISMO VIUDA NEGRA O COYA

Las arañas del género *Latrodectus* son arañas de color generalmente negro intenso con manchas rojas, amarillas o anaranjadas en la parte ventral del globoso abdomen en forma de reloj de arena. Su cuerpo puede alcanzar 1 X 4 cm en la hembra, mucho más pequeños los machos.

Las especies descritas en Colombia son *L. Curacaviensis* y *L. Geometricus*.

Se encuentran en zonas tropicales y subtropicales, son arañas tranquilas que tejen telas irregulares, enredadas, tienen hábitos extra e intradomicilarios, y es aquí durante las actividades agrícolas o al quedar atrapada entre las ropas donde se presenta la mayoría de accidentes. Las hembras no son agresivas y solo muerden en defensa propia.

Se han llamado viudas negras ya que en ocasiones el macho luego de la cópula es devorado por la hembra. El aparato venenoso del macho es mucho más pequeño e inadecuado para producir accidentes al hombre.

El veneno posee una potente neurotoxina llamada a-latrotoxina con un peso molecular de 120 KD, que activa canales de sodio y calcio en las terminaciones nerviosas presinápticas colinérgicas, con masiva liberación de acetilcolina y de catecolaminas desde las terminaciones adrenérgicas del sistema nervioso autónomo; con desbalance adrenérgico-colinérgico y posterior agotamiento de reservas de estos neurotransmisores.

Los síntomas locales son dolor generalmente de leve a moderado, diaforesis local, edema, eritema y en ocasiones exantema maculopapuloso en tórax y abdomen.

El 22% de los accidentes puede presentar sintomatología sistémica caracterizada por náuseas, vómito, diarrea, fiebre, diaforesis, dolor abdominal, artralgias, sialorrea, priapismo, hiperreflexia, trismus, miosis/midriasis, retención urinaria, bradi/taquicardia, hipo/hipertensión, arritmias, broncorrea, broncoconstricción, confusión, delirio, alucinaciones, coma y muerte. Los niños (menores de 7 años), ancianos, cardiopatas y embarazadas son más susceptibles a presentar esta sintomatología sistémica.

El tratamiento debe ir dirigido al manejo del dolor y espasmos musculares, con el uso de gluconato de calcio y metocarbamol como relajantes musculares, manejo de convulsiones con diazepam. Se ha encontrado que el uso de neostigmina más atropina puede ser útil en aquellos pacientes en los que predomina las manifestaciones por agotamiento de los depósitos de acetilcolina.

En caso de envenenamiento sistémico se recomienda el suero anti-latrodectus 1 a 2 ampollas.

TARÁNTULAS ARAÑA PAJARERA, POLLERA O MONO

Las tarántulas pertenecen al grupo de las Orthognathas, alcanzan hasta los 25 cm, son terrestres, solitarias, su cuerpo y patas están cubiertos de vello o pelaje, algunas tejen pequeñas telas y viven en madrigueras o entre troncos, no son agresivas y solo muerden al sentirse amenazadas.

Generalmente se acepta que las hembras pueden llegar a vivir hasta 20-30 años, mientras que los machos viven sólo dos años después de madurar.

Durante el apareamiento la hembra puede devorar al macho. Si el macho ha tenido éxito, la hembra desarrollará los huevos durante 5 a 10 semanas, y durante este tiempo tejerá una telaraña suave sobre la cual depositará

los huevos. Puede haber de 50 a 700 huevos dependiendo de la especie y se incubarán entre 1 y 4 meses, una vez eclosionan las arañas de los huevos, deben buscar rápido refugio pues si se tardan la hembra comenzará a devorarlos.

La lesión producida por los quelíceros de la tarántula produce discreto dolor, edema y eritema que calma con analgésicos, sin embargo al sentirse agredida, con las patas posteriores desprenden los pelos de la región posterior del abdomen los cuales son muy irritantes, pueden persistir por horas y requiere manejo sintomático con hielo y antihistamínicos.

ESCORPIONISMO

Se han descrito cerca de 1500 especies de escorpiones, son muy antiguos, surgieron hace cerca de 350 millones de años según las evidencias fósiles encontradas hoy. Están ampliamente distribuidos y viven en todos los continentes, convirtiéndose en un problema de salud pública en algunos países como Brasil, México, Irán, Argelia y Túnez.

Son solitarios, casi estrictamente nocturnos, carnívoros; se alimentan especialmente de insectos y arácnidos, son eficientes ahorradores de energía y agua, pueden ayunar por tiempo prolongado (hasta 2 años), almacenando alimento en divertículos especializados.

El cuerpo consta de tres partes principales: un cefalotórax que incluye la cabeza y las bases de las patas; un ancho abdomen de siete segmentos más o menos de la misma longitud y forma que el cefalotórax; y una estrecha cola o post-abdomen de cinco segmentos que termina en un aguijón o telsón que consta de glándulas venenosas y de músculos controlados voluntariamente. El abdomen y el post-abdomen juntos forman el opistosoma, mientras que el cefalotórax suele ser llamado prosoma. Casi todos los escorpiones tienen un par de ojos más o menos en el centro del cefalotórax, y pueden tener desde ninguno hasta 5 pares de ojos más pequeños y menos evidentes en las esquinas frontales del cefalotórax.

En los escorpiones, a diferencia de las arañas, los pedipalpos son grandes, generalmente mantenidos en posición erguida hacia el frente del animal, y terminan en grandes pinzas, las "quelas", usadas para inmovilizar y triturar a la presa, defensa y durante el apareamiento.

Los escorpiones tienen un par de órganos sensoriales, las pectinas, que se originan en las bases de la tercera y cuarta pata. Entre las dos pectinas hay un lóbulo

redondeado, a veces triangular llamado el opérculo o placa genital. Al aparearse, el macho sujeta las pinzas o pedipalpos de la hembra con los suyos y con movimientos de adelante hacia atrás con las pectinas tantean el terreno, y al llegar al lugar adecuado el macho deja caer una gota de esperma en una jalea de soporte, el espermatóforo, y después conduce a la hembra sobre esta gota. Ella la coge con su opérculo, completando así la fecundación.

Después de un tiempo que varía de 3 a 8 meses, nacen de 2 a 3 docenas de crías vivas del opérculo y viajan en el lomo de la madre hasta la primera muda.

Todos los escorpiones son venenosos y pueden ocasionar accidentes en los humanos. En América se destacan los géneros *Tityus* y *Centruroides*. En general el veneno es un poderoso neurotóxico central y/o periférico, compuesto por proteínas de bajo peso molecular, hemolisinas, aminoácidos, hialuronidasa, serotonina, proteasas, oxidasas y fosfodiesterasas, moco y sales, entre otros.

Las escorpionotoxinas van a actuar sobre los canales sodio y potasio voltaje-dependiente de varios tejidos excitables. La acción sobre el sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático produce liberación masiva de acetilcolina y catecolaminas las cuales determinan el cuadro sistémico.

La mayoría de los síntomas encontrados son dolor en el sitio de la picadura referida como sensación de ardor o quemadura que se puede irradiar a la raíz del miembro afectado; ocasionalmente acompañado de diaforesis, edema, eritema, equimosis, piloerección, hiperestesia y parestesias. En ocasiones se pueden encontrar cuadros sistémicos graves o incluso mortales caracterizado por vómito, priapismo, alteración de la temperatura, dolor abdominal, diarrea, hipo/hipertensión, arritmias, insuficiencia cardíaca, taqui/bradicardia, edema pulmonar, agitación, somnolencia, confusión, convulsiones y coma.

El tratamiento está encaminado al manejo del dolor con analgésicos por vía oral y/o IV, se pueden realizar infiltraciones intralesionales o bloqueo del tronco nervioso con lidocaína al 2% sin epinefrina, manejo del vómito con metoclopramida, de hipertermia con baños de agua tibia y dipirone, y corrección hidroelectrolítica.

Los casos severos se tratan fundamentalmente con medidas sintomáticas regularmente en Unidad de Cuidados Intensivos y requiere la aplicación del suero antiveneno, 2 ampollas para los casos moderados y 4 para los graves.

BIBLIOGRAFIA

- LUCAS, S.; Meier, J. Biology and distribution of scorpions of medical importance. Handbook of Clinical Toxicology of animal venoms and Poisons. 1ª ed. 1995: 205-20.
- GOLDFRANK, L.R.; FLOMENBAUM, N.E.; Lewin, N.A., et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6ª. ed. Appleton-Lange, Stamford, CT, 1998: 1625-1637.
- Olson, K. Anderson I et al: Poisoning & Drug overdose: Enhanced elimination. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, 1999: 296-98.
- OTERO, R. Envenenamiento por mordeduras de arañas y ciempiés. Primer simposio Colombiano de Toxinología. Medellín, Ecográficas Limitada, 1998:179-88.
- OTERO, R.; URIBE, F.; SIERRA, A. Envenenamiento escorpiónico en niños. Actualizaciones Pediátricas, 1998: 88-92.
- SALDARRIAGA, M.; OTERO, R. Los escorpiones: aspectos ecológicos, biológicos y toxinológicos. Medunab. 2000: 17-23.
- VALDERRAMA, R. Envenenamiento por picadura de escorpiones. Primer simposio Colombiano de Toxinología. Medellín, Ecográficas Limitada, 1998:169-78.
- VALDERRAMA, R. Artrópodos venenosos: arañas, escorpiones, abejas. Toxicología de Córdoba. 4ª ed. El Manual Moderno. 2001: 563-81.
- WHITE, J., et al. Clinical Toxicology of spider bites. Handbook of Clinical Toxicology of animal venoms and Poisons. 1ª ed., 1995:259-330.

Leptidopterismo y erucismo.

Accidentes por *Lonomia*

Clara Inés Manrique Rodríguez

INTRODUCCIÓN

Los accidentes por lepidópteros son de importancia médica desde la antigua Grecia. En Latinoamérica desde 1560; en Brasil se conocen informes en las "Cartas de Sao Vicente" del Padre José de Achieta donde describe 2 accidentes provocados por larvas de lepidópteros. Sin embargo el primer caso de hemorragia grave atribuido al contacto con sus larvas fue descrito, en 1912, en Brasil por Zoroastro de Alvarenga y posteriormente en 1967 en Venezuela Arocha-Piñango et al, quienes registraron los primeros casos con víctimas fatales al contacto con orugas del género *Lonomia*; convirtiéndose así en uno de los principales grupos de investigación mundial con este género.

En los últimos años en América aumentaron los accidentes por contactos con los diferentes estadios de estos insectos («mariposas», «gatas peludas»), llegando en algunos casos a adquirir características epidémicas en Brasil y Venezuela.

BIOLOGÍA

El Orden Lepidoptera comprende más de 160.000 especies. Pertenecen al Reino *Animalia*, Filum *Artrópoda* y Clase *Insecta*. Los lepidópteros de mayor importancia médica pertenecen a las familias *Megalopygidae*, *Saturniidae* (entre la que se destaca el género *Lonomia*) y *Hemileucidae* (género *Hylesa*). Existen varias especies del género *Lonomia* (*L. obliqua*, *L. achelous*, *L. electra*, *L. cynira*, *L. columbiana*, *L. summaculata*, *L. cluacina* entre otras); sin embargo las principales descripciones e investigaciones de interés toxicológico pertenecen a las especies *L. achelous* (Cramer) en Venezuela (Bolívar, Anzoátegui y Amazonas) y norte de Brasil y *L. obliqua* (Walker) en el

sur de Brasil; pero existen descripciones de accidentes en la Guayana Francesa, Argentina (Corrientes y Misiones), Perú y también en Paraguay (Iguazú). En nuestro medio existen casos de accidentes (conocimiento personal) en Arauca y en la rivera del Amazonas, pero desafortunadamente no existen estadísticas que permitan conocer el verdadero impacto de dichos accidentes en nuestra problemática sanitaria.

Los lepidópteros son insectos holometábolos, es decir con etapas morfológicas muy distintas: huevo, larva u oruga, pupa o crisálida y adulto.

Los huevos de *Lonomia* tienen forma elipsoide, con el polo superior más achatado que el inferior; recién puestos son de color verde claro uniforme con la región superior un poco más oscura. Algunos días después de la postura adquieren aspecto vítreo y translucido y permiten ver el desarrollo embrionario. Son colocados en grupos de aproximadamente 90 huevos en las hojas de los árboles con un promedio de 17 días de periodo de incubación.

La fase larvaria dura aproximadamente tres meses determinada por la humedad y temperatura. Después de salir del huevo, las larvas u orugas mudan varias veces. Cada vez que mudan, se les cae la piel vieja y una piel nueva y más grande se desarrolla. La vida larval se divide en estadios, los cuales son separados por mudas. Las orugas del género *Lonomia* sufren 6 estadios larvarios hasta alcanzar de 6 a 7 centímetros de longitud. Son de color marrón verdoso claro, cabeza redonda, manchas amarillas en forma de "U" en el dorso del III segmento torácico y V abdominal, y espinas ramificadas puntiagudas a lo largo del cuerpo, café verdosas. Tienen hábitos gregarios y viven en los troncos de los árboles (cedro, ipe, higuera del monte, aguacate, duraznero, plátano, araticum, gomero, peral, ciruelo, higuera, etc.) permitiendo la mimetización

por homocromía causante de accidentes (**erucismo**) en los humanos.

Las orugas se convierten en pupas o crisálidas en el suelo sobre restos de cultivos, miden aproximadamente 3 centímetros, de color castaño rojizo poseen un largo cremáster puntiagudo en la extremidad. Posteriormente se convierten en adultos y se transforman en mariposas de color castaño claro con 7 a 10 días de ciclo vital; el macho más pequeño que la hembra, no se alimentan y no poseen toxicidad descrita.

LEPTIDOPTERISMO Y ERUCISMO

Se conoce como **lepidopterismo** a la dermatitis aguda causada por el contacto con mariposas diurnas (género *Hylesa*), cuyas hembras poseen en la región distal del abdomen escamas urticantes microscópicas que se desprenden al volar en días soleados o en la noche atraídas por fuentes luminosas produciendo cuadros de dermatitis aguda tóxica papulosa y pruriginosa, de duración variable entre 7 a 14 días. Su manejo se realiza con la colocación de compresas frías, corticoides tópicos y antihistamínicos sistémicos en altas dosis.

El **erucismo** son los accidentes causados por las orugas o formas larvares de las mariposas nocturnas que poseen pelos o espinas urticantes causantes de dermatitis aguda intensa acompañada de prurito y edema local. Puede producir infarto ganglionar regional doloroso. La recuperación generalmente ocurre entre 7 a 10 días. El manejo se realiza con bloqueo local con lidocaína sin epinefrina en el sitio de contacto, corticoesteroides tópicos, analgésicos y compresas de agua fría. Sin embargo las larvas de la familia *Saturniidae*, género *Lonomia* pueden ser causantes de un síndrome hemorrágico (CID) de gran importancia médica y toxicológica, ala que nos referiremos principalmente en este capítulo.

Accidentes por *Lonomia* sp.

La mayor parte de los accidentes se generan a partir de larvas u orugas por erucismo directo, indirecto (espinas desprendidas) o meta-erucismo (persistencia de espinas larvares en pupas y adultos). En general el cuadro clínico es de curso agudo y benigno, a excepción de aquellos provocados por *Lonomia* existe estacionalidad en los accidentes, siendo más comunes en los meses más calurosos.

Mecanismo de acción

Tanto en el extracto total, hemolinfa y glándulas espiculares de *Lonomia achelous* se han identificado:

- a. Compuestos con actividad parecida a la plasmina: Lonomina II (achelasas I y II),
- b. Un activador directo de protrombina: Lonomina III,

- c. Un activador del factor II parecido al factor Xa: Lonomina IV,
 - d. Una proteína con acción activadora del plaminógeno (parecida a uroquinasa) y que degrada el factor XIII: Lonomina V,
 - e. Un activador del Factor V termoestable: Lonomina VI: a,
 - f. Un inhibidor del Factor V termolábil: Lonomina VI:i,
 - g. Una actividad parecida a la kaliceína: Lonomina VII.
- En *Lonomia obliqua* se ha identificado:
- a. Un activador del factor X,
 - b. Un activador de protrombina dependiente de calcio llamado proteasa activador de protrombina de *L. obliqua* (LOPAP) de 69 kD,
 - c. Un compuesto parecido a la fosfolipasa A2: Lonomiatoxina,
 - d. Un factor fibrinogenolítico llamado lonofibrasa de 35 kD que rápidamente degrada las cadenas alfa y beta de fibrinógeno y produce clivaje de la fibrina.

Sintomatología

Clínicamente se manifiesta por inmediato dolor intenso, edema y sensación de quemadura en el sitio de contacto; posteriormente pueden presentarse manifestaciones generales e inespecíficas como cefalea, malestar general, náuseas y vómitos, ansiedad, mialgias y en menor frecuencia dolores abdominales, hipotermia e hipotensión. Luego tras un periodo que oscila entre 8 y 72 horas posteriores al contacto se instala un cuadro de discrasia sanguínea con manifestaciones hemorrágicas. Se pueden evidenciar signos y síntomas de CID (coagulación intravascular diseminada): hematomas, equimosis, gingivorragias, hemorragias en heridas recientes, hematuria, hematemesis, hemorragia cerebral, abdominal (intra y extraperitoneal), pulmonar y glandular.

La principal complicación en los accidentes por *Lonomia obliqua* es la IRA (insuficiencia renal aguda), que puede ocurrir en el 5% de los pacientes con una letalidad de hasta el 20%. Es más frecuente en individuos mayores de 45 años y en aquellos con hemorragias intensas. Su fisiopatología es multifactorial y puede estar relacionada con fenómenos isquémicos provocados por la hipotensión, por la formación de coágulos y/o efecto directo del veneno.

Paraclínicos

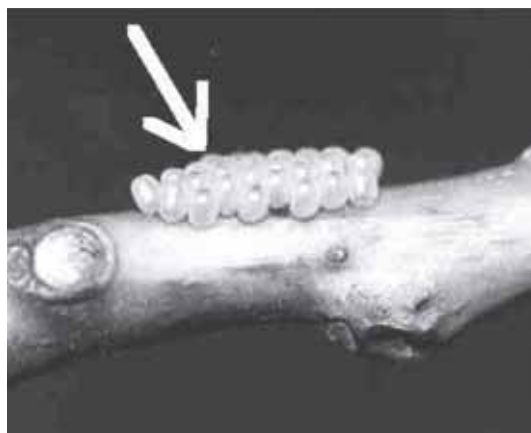
Los exámenes hematológicos muestran:

- Leve anemia con leucocitosis,
- Plaquetas normales o discretamente disminuidas,
- Prolongación del tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTa) y tiempo de trombina (TT),
- Disminución de fibrinógeno, factor V, factor XIII, plasminógeno y niveles de alfa-2 antiplasmina,

- Incremento del factor VIII:C, factor von Willebrand, dímero D y productos de degradación del fibrinógeno,
- Niveles normales de antitrombina III y plaquetas.
- Los niveles de Factor VII, factor II (protrombina), antitrombina III y proteína C varían.
- Creatinina alta si existe IRA.
- El resto de los exámenes se encuentran dentro de parámetros normales.



HUEVOS DE LONOMIA



PUPAS DE LONOMIA



ORUGA DE LONOMIA



ADULTOS DE LONOMIA



LONOMIA OBLIQUA.

TRATAMIENTO

Tratamiento Específico

El tratamiento específico consiste en seroterapia con suero antilonómico (anti-*lonomia obliqua*) del Instituto Butantán obtenidas por la hiperinmunización de equinos.

Cada ampolla contiene 10 ml y debe mantenerse refrigerada entre 4 y 8°C. La dosis es la misma para los adultos y los niños, según el grado de toxicidad del paciente (ver cuadro): en moderado se indica la aplicación de 5 ampollas y en casos graves 10 ampollas; por vía intravenosa. Se debe diluir en solución salina normal o dextrosa al 5% en proporción de 1:2 a 1:5 administrado en goteo rápido (5 ampollas en 1 hora y 10 ampollas en 1 hora y media), con estrecha vigilancia médica durante su aplicación ya que pueden presentarse reacciones tanto precoces como tardías por su aplicación (Enfermedad del suero).

En ocasiones es necesario premedicar a criterio médico antes del uso de la sueroterapia con antihistamínicos y/o esteroide según paciente y evolución.

Tratamiento general

El tratamiento general consiste en lavar la zona de contacto con agua fría, elevar el miembro afectado, aplicación de anestésicos locales como la lidocaína sin epinefrina, corticoesteroides tópicos y antihistamínicos.

GRADO	MANIFESTACION LOCAL	TIEMPO DE COAGULACION	HEMORRAGIAS	TRATAMIENTO
LEVE	Presente	Normal	Ausente	Sintomático
MODERADO	Presente o Ausente	Alterado	Gingivorragia Equimosis Hematuria	Sintomático más 5 ampollas de suero antilonómico
GRAVE	Presente o Ausente	Alterado	Presente intravisceral, alteración hemodinámica y falla multisistémica	Sintomático más 10 ampollas de suero antilonómico

Cuando no se disponga del suero anti-lonómico se recomienda terapia alternativa utilizando inhibidores de la fibrinolisis.

En adultos se recomienda usar:

1. Fibrinógeno humano purificado o crioprecipitado de acuerdo a los valores de fibrinógeno así:
 - a. Si los valores de fibrinógeno esta por debajo de 100 g/L, se debe administrar Fibrinógeno Humano en dosis de 2 gramos iniciales y luego adaptar la dosis de acuerdo a los valores de fibrinógeno; en caso de no haber fibrinógeno, usar de 4 a 8 unidades de crioprecipitado en 24 horas.
2. Se deben administrar también antifibrinolíticos como la aprotinina y en caso de su no disposición usar ácido épsilon-aminocaproico, con estrecha vigilancia del número de plaquetas así:
 - a. Aprotinina: dosis inicial de 400.000 KU diluida en 500 ml de suero fisiológico en una hora, seguido de 200.000 KU cada 6 horas en infusión continua. En caso de no disponer de aprotinina se debe utilizar ácido épsilon-aminocaproico a una dosis inicial de 30 mg/Kg seguidos de 15 mg/Kg cada 4 horas diluidos en 100-150 ml de SSN vía intravenosa hasta evidenciar normalización de tiempos de coagulación; o usar ácido trenexámico 15 g/d vía oral o intravenosa.

En niños

Se recomienda usar:

1. Fibrinógeno Humano. 1 gramo inicial y luego adaptar las dosis de acuerdo a los valores de fibrinógeno plasmático,
2. Aprotinina. dosis inicial de 30.000 KU disueltas en 200 ml de suero fisiológico para pasar en 1 hora, seguida de 600 KU/Kg cada 6 horas en infusión continua. En caso de no disponer de aprotinina utilizar ácido épsilon-aminocaproico a una dosis inicial de 30 mg/Kg seguidos de 15 mg/Kg cada 4 horas diluidos en 70-100 ml de SSN vía intravenosa hasta evidenciar normalización de tiempos de coagulación, o usar ácido trenexámico 15 mg/kg vía oral o intravenosa.

Tanto en adultos como en niños se debe cuantificar el fibrinógeno y las plaquetas cada 8 horas, para ajustar la terapia.

En caso de anemia esta indicado el uso de glóbulos rojos empacados.

La aplicación de sangre total o plasma fresco congelado induce una disminución severa del número de plaquetas con agravamiento del cuadro clínico por aumento de la coagulación intravascular diseminada (CID); por lo tanto esta CONTRAINDICADA su utilización.

BIBLIOGRAFIA

- ABELLA H, TORRES J. et al., Manual de diagnóstico y tratamiento de accidentes por *Lonomia*. Centro de informacao toxicológica de Rio Grande do Sul. Governo do Estado do Rio Grande do Sul – Secretaria de Saúde. Fundacao Estadual de producao e pesquisa em Saúde – Centro de Informacao Toxicológica. 1999.
- AROCHA-PINANGO CL. and GUERRERO B. Hemorrhagic syndrome induced by caterpillars. Clinical and experimental studies. Review. Invest Clin. 2003 Jun;44(2):155-63.
- AROCHA-PINANGO CL. and GUERRERO B. *Lonomia* genus caterpillar envenomation: clinical and biological aspects. Haemostasis. 2001 May-Dec;31 (3-6):288-93.
- AROCHA-PINANGO CL and GUERRERO B. *Lonomia obliqua* and haemorrhagic syndrome. Lancet 1999 Oct. 9;354 (9186):1304.
- AROCHA-PINANGO CL, MARVAL E, GUERRERO B. *Lonomia* genus caterpillar toxins: biochemical aspects. Biochimie. 2000 Sep-Oct; 82(9-10): 937-42.
- BOTERO D. RESTREPO M. Lepidopterismo y erucismo. Parasitosis Humana. CIB. Medellín 2003 Capítulo 17:420-421.
- DE ROODT AR, SALOMON OD, ORDUNA TA. Accidents due to lepidoptera with special reference to *Lonomia* sp. Medicina Buenos Aires, 2000;60(6): 964-72.
- DUARTE A, CRUSIUS P, PIRES C, SCHILLING M. Intracerebral haemorrhage after contact with *Lonomia* caterpillars. Lancet 1996 Oct 12;348:1033.
- FRITZEN M, SCHATTNER M, RIBEIRO AL, et al. *Lonomia Obliqua* venom action on fibrinolytic system. Thromb Res. 2003;112(1-2):105-10.
- HOMMEL D, BOUCHAREINE L, HULIN A. Envenimation par une chenille de lépidoptère *L. Lonomia achelous*. Revue de la littérature. A propos de deux cas en Guyane Française. Sem Hop Paris 1995;71: No.1-2,9-12.
- KELEN E.M.A. Envenoming by *Lonomia* caterpillars: Hemostatic disturbances and serum therapy. J. Venom. Anim. Toxins. 1997;3(1):64.
- LOPEZ M, GIL A, AROCHA-PINANGO CL. The action of *Lonomia* achelous caterpillars venom on human factor V. Thromb Res. 2000 Apr 1;98(1): 103-10.
- MARVAL E.; GUERRERO B.; AROCHA-PINANGO CL. The action of *Lonomia* achelous caterpillar venom on some blood coagulation and fibrinolysis parameters of the rabbit. Toxicon. 1999 Nov;37(11): 1491-504.
- LÓPEZ M.; AROCHA-PINANGO CL. The action of *Lonomia* achelous caterpillar venom on human factor V. 6th Panamerican congress on animal, plant and microbial toxins. Isla Margarita, Venezuela, 1988.
- LORINI L.; CORSEUIL E. Systematics, morphology and physiology. Aspectos morfológicos de *Lonomia obliqua* Walker (Lepidoptera: Saturniidae). Neotropical Entomology. 2001;30(3):373-78.
- PINTO AF; DOBROVOLSKI R.; VEIGA AB; GUIMARAES JA.; ONUSSI CR. Lonofibrase, a novel alpha-fibrinogenase from *Lonomia Obliqua* caterpillars. Thrombs Res. 2004;113(2): 147-54.
- PREZOTO BC.; MAFFEI FH.; MATTAR L.; CHUDZINSKI-TAVASSI AM.; CURI PR. Antithrombotic effect of *Lonomia obliqua* caterpillar bristle extract on experimental venous thrombosis. Braz J Med Biol Res. 2002, Jun;35(6):703-12.
- REIS CV.; FARSKY SH.; FERNANDES BL.; SANTORO ML, et al., In vivo characterization of Lopap, a prothrombin activator serine protease from the *Lonomia obliqua* caterpillar venom. Thromb Res.2001 Jun 1;102(5): 437-43.
- REIS CV.; KELEN EMA; FARSKY SHP. et al., A Ca⁺⁺ activated serine protease (LOPAP) could be responsible for the haemorrhagic syndrome caused by the caterpillar *Lonomia obliqua*. Lancet 1999 Jun 5;353:1942.
- SCHUARTSMAN S. Accidentes por lepidópteros. Plantas venenosas e animais Peconhentos. Sao Pablo. 1992, Capitulo 17: 233-244.
- VEIGA AB.; BLOCHTEIN B.; GUIMARAES JA. Structures involved in productin, secretion and injection of the venom produced by caterpillar *Lonomia obliqua* (Lepidoptera, Saturniidae). Toxicon 2001 Sep; 39(9):1343-51.
- VEIGA AB.; PINTO AF.; GUIMARAES JA. Fibrinogenolytic and procoagulant activities in the hemorrhagic syndrome caused by *Lonomia Obliqua* caterpillars. Thromb Res. 2003;111(1-2): 95-101.
- ZANNIN M.; LOURENCO DM.; MOTTA G.; DALLA COSTA L. et al.,. Blood coagulation and fibrinolytic factors in 105 patients with hemorrhagic syndrome caused by accidental contanc with *Lonomia obloquia* caterpillar in Santa Catarina, southern Brazil. Thromb Haemost. 2003 Feb; 89 (2): 355-64

Accidentes causados por anfibios - peces y ciguatera

Rodrigo Angel Mejía

Reproducción debidamente autorizada por el CIB,
del libro *Parasitosis humanas*

Amphibia del griego “*amphi*” dos y “*bios*” vida, que indica doble vida, acuática y terrestre, lo cual caracteriza tanto a la larva como al adulto de la mayoría de las especies de este grupo. Colombia ocupa el primer lugar tanto en diversidad como en especies tóxicas. La clase **Amphibia** se divide en tres órdenes: a. **Anura** (sin cola, que comprende los sapos que son de piel verrugosa y las ranas, de piel suave y lisa. b. **Caudata** (con cola), son las salamandras y los tritones; y c. **Gymnophiona** en donde están las “ciegas” o anfibios vermiformes, ápodos, ojos vestigiales, piel lisa con surcos o anillos minadores.

La piel de los anfibios es delgada y húmeda y tiene funciones de regulación hídrica, temperatura y respiración. Posee además glándulas epidérmicas que segregan una película mucosa con propiedades antibióticas que los protege de infecciones bacterianas y micóticas. El sabor amargo de dichas secreciones y el colorido brillante de la piel de muchas especies (aposemática) les sirve como medio disuasivo químico o rechazo contra los depredadores (serpientes, murciélagos y pájaros).

Órgano ponzoñoso

En sapos y salamandras existen glándulas parótidas y pequeñas nudosidades en la piel dorsal, encargadas de sintetizar y almacenar las toxinas. En las ranas de la familia *Dendrobatidae*, son las glándulas serosas distribuidas principalmente en la región dorsal las responsables de la producción y almacenamiento de la ponzoña. Los sapos y las ranas, por carecer de aparato inoculador de las toxinas, se consideran animales ponzoñosos pasivos.

Ponzoña

La ponzoña de estos animales está en la secreción cutánea. La composición de ésta es variable de acuerdo con la especie y su hábitat. Su función es la de servir como medio

de defensa contra depredadores y microorganismos. La secreción cutánea mejor conocida es la de los anuros. Se han aislado diversos componentes bioactivos, como aminas biogénicas (histamina, serotonina), alcaloides (batracotoxias, pumiliotoxina, histrionicotoxinas), péptidos y proteínas (bradiquinina), esteroides (bufadienólidos). Estas toxinas tienen diversos efectos toxicológicos como neuro, cardio y miotoxicidad, acción colinérgica y adrenérgica, alucinógena, hemolítica, citotóxica, antibiótica y anestésica.

Sapos

Pertenecen a la familia *Bufonidae*. La secreción cutánea tóxica es producida por un par de glándulas en posición post orbital, visibles a simple vista, de forma alargada o triangular, conocidas como parótidas.

Ponzoña

La composición es compleja y variable de acuerdo con la especie. Contiene amina biogénica, adrenalina y noradrenalina (agonistas simpaticomiméticos), bufotenina, dihidrobufotenina y bufotionina, que actúan sobre el sistema nervioso central como alucinógenos, bufodienólidos y bufotoxinas que tienen acción digitálica.

Emponzoñamiento

Los accidentes ocurren comúnmente en perros cuando al morder repetidamente al sapo, ingieren con la saliva las secreciones tóxicas. La cantidad de 0.380 gramos de veneno es suficiente para matar un perro de 7 a 14 kg. de peso. Los efectos en los perros pueden ser sólo irritación de la mucosa oral, sialorrea y vómito o más grave, como alteración cardíaca que semeja una intoxicación digitálica y lo puede llevar a la muerte.

El compromiso cardíaco se caracteriza por arritmias, principalmente fibrilación ventricular. En el trazado electrocardiográfico es frecuente encontrar inversión del complejo QRS.

Tratamiento

Consiste básicamente en intubación endotraqueal mediante pentobarbital a la dosis de 30 mg/kg, para hacer un buen lavado de la cavidad oral. Atropina 0.04 mg/kg. Los accidentes en humanos son muy raros.

Ranas

Las especies de la familia *Dendrobatidae* son las más tóxicas del mundo. Están agrupadas en los géneros *Phylllobates*, *Dendrobates*, *Epipedobates* y *Minyobates*, los cuales se encuentran distribuidos principalmente en el occidente colombiano a lo largo de nuestra costa del Pacífico. Del total de 5 especies de género *Phylllobates* 3 de ellas existen en Colombia, *P. bicolor*, (Figura 95.1) *P. terribilis* y *P. aurotaenia* (figura 95.2) Del género *Dendrobates*, existen varias especies entre ellas *D. truncatus* (figura 95.3), *D. auratus* (figura 95.4), *D. histionicus* (figuras 85.5 y 95.6) y *D. lehmani* (figura 95.7). Del género *Myniobates*, existen varias especies (figura 95.8).



Figura 95.1 *Phylllobates bicolor*.
(Cortesía Rodrigo Ángel)



Figura 95.2 *Phylllobates aurotaenia*.
(Cortesía Rodrigo Ángel)



Figura 95.3 *Dendrobates truncatus*.
(Cortesía Rodrigo Ángel)



Figura 95.4 *Dendrobates auratus*.
(Cortesía Rodrigo Ángel)

Los indígenas de la tribu Embera que habitan las cabeceras de los ríos San Juan y Atrato en el departamento del Chocó, al occidente colombiano, han utilizado las secreciones tóxicas de *P. bicolor* llamada por ellos “cocoli” para envenenar los dardos o virotes disparados con cerbatana o bodoquera que es un instrumento de aire comprimido, para capturar las presas. Fue el Doctor Andrés Posada Arango, quien primero trató sobre el tema en el año de 1888, cuando se refirió a *P. bicolor*, y estableció la naturaleza alcaloidea de la toxina

Phylllobates terribilis, la especie más tóxica de todos los anfibios, está restringida en las cabeceras del río Saija, al sur de la costa del Pacífico. El veneno de las especies del género *Phylllobates* está compuesto principalmente por alcaloides esteroideos, conocidos con los nombres de batracotoxina, homobatractoxina y batracotoxinina. Son neurotoxinas, activadoras de los conductos iónicos de Na⁺ de neuronas y células musculares, que dejan abierto el canal por un largo período, efecto que resulta en despo-

larización irreversible de las células, arritmias cardíacas fibrilación y falla cardíaca.



Figura 95.5 *Dendrobates hisirionicus*.
(Cortesía Rodrigo Ángel)



Figura 95.6 *Dendrobates hisirionicus*.
(Cortesía Rodrigo Ángel)



Figura 65.7 *Dendrobates lehmani*.
(Cortesía Rodrigo Ángel)



Figura 95.7 *Minyobates* sp.
(Cortesía Rodrigo Ángel)

Una rana adulta de *P. terribilis* puede contener en su piel más de 1 mg. de batracotoxina, cantidad suficiente para matar 20.000 ratones blancos de laboratorio. Hay signos de emponzoñamiento después de la inoculación subcutánea de cerca de 15 microgramos de extracto de piel de *P. bicolor* en un ratón, y se presenta inmovilización casi inmediata, pérdida del equilibrio e incoordinación motora, disnea, cianosis, convulsiones y muerte en los primeros 8 minutos. Se calcula que una cantidad aproximada de 400 microgramos es dosis letal para un humano. Cuando estos animales se manipulan sin guantes, el contacto de los dedos con la mucosa oral o conjuntival puede producir irritación y parestesias. Las ranas en cautiverio pierden su veneno después de algunos años. Las nacidas en cautiverio no poseen veneno, pero si se les da batracotoxina en su dieta, la incorporan a su piel.

De las ranas de las especies del género *Dendrobates* se ha aislado hitrionicotoxinas, bloqueadores de los receptores nicotínicos y de acetilcolina, que hacen más lenta la neurotransmisión y prolongan la contractura muscular.

ACCIDENTES CAUSADOS POR PECES

Desde el punto de vista médico, los peces pueden agruparse en venenosos, ponzoñosos y traumatogénicos o vulnerantes. Las toxinas producidas por los peces se conocen con el nombre de **ictiotoxinas**, las cuales son de dos tipos:

1. Las de bajo peso molecular, no proteínicas, termolábiles presentes en peces venenosos y nocivas por ingestión;
2. Las de grandes moléculas cuyo peso molecular varía entre 50.000 y 800.000, proteínicas termolábiles, propias de peces ponzoñosos y activas por vía parenteral.

Los peces venenosos o ictiosarcotóxicos adquieren sus toxinas por: a. A través de la cadena alimenticia marina y son acumuladas en la piel, músculos, vísceras y gónadas; b. Por contaminación química en aguas impotables o de contaminación bacteriana cuando ocurren fallas en su almacenamiento y conservación.

Los peces ponzoñosos o acantotóxicos poseen en sus aletas, espinas cubiertas por un manto epidérmico con glándulas ponzoñosas, como por ejemplo rayas de mar y fluviales. Los peces traumatogénicos, al morder, producen

heridas, como son las pirañas y morenas; traumas en la uretra (*canero ocandirú*); o descargas eléctricas paralizantes (*Electroforus electricus*).

La mucina de la piel de muchos peces puede producir alergias cutáneas y respiratorias, tanto en pescadores como en obreros que manipulan el pescado. La mucina es una mezcla compleja de glucoproteínas, mucoproteínas y otros compuestos farmacológicamente activos, que sirven a los peces como lubricantes para la locomoción, protección contra infecciones y reconocimiento de individuos. Es tóxica por inoculación local a través de las espinas de peces como rayas y los llamados “*catfishes*”.

ICTIOTOXISMO (antes ictismo o ictiotoxicosis)

Es cualquier forma de intoxicación producida por peces. Cuando el envenenamiento proviene del consumo de la carne de pescado se llama **ictiosarcotoxismo**. Pero cuando el cuadro tóxico es generado por la inoculación de la ponzoña, se llama **ictioacantotoxismo**.

Ictiosarcotoxismo

Corresponde a los accidentes por peces venenosos. Comprende los envenenamientos por ciguatera, tetrodon o “puffer” y el escombrototoxicismo.

Ciguatera

El término se originó en Cuba para referirse a un síndrome gastrointestinal y neurológico causada por el consumo de un bivalvo llamado cigua, luego el término se extendió a otros síndromes similares producidos por peces tóxicos. Es una de las formas de ictiosarcotoxismo causado por el consumo de ciertos peces marinos de arrecifes y costas tropicales y subtropicales, que tiene distribución global y es el envenenamiento más común asociado con el consumo de pescado. Es endémico en el Caribe: Cuba, Puerto Rico, también en las islas del Pacífico Sur, Hawai, Australia y el océano Índico. Se calcula en 50.000 el número de casos por año en el mundo.

El envenenamiento es causado por ictiotoxinas, conocidas como ciguatoxinas, una familia de 8-9 biotoxinas, compuestas por moléculas poliéter cíclicas de bajo peso molecular, scaritoxina y maitotoxina. Existen algunas diferencias estructurales en las ciguatoxinas del Caribe (C-CTX), Pacífico (P-CTX) y océano Índico (I-CTX), que explican la variabilidad en el cuadro clínico. Las ciguatoxinas activan los canales de sodio de las células nerviosas y musculares, como aumento del ingreso de sodio por lo tanto de la excitabilidad celular, todo lo cual configura un síndrome que semeja un exceso colinérgico. Las toxinas son termoestables, resistentes a la cocción, congelación y jugo gástrico y no afectan el sabor del pescado. Sus efectos son bloqueados por tetrodo toxina y sales de calcio. La scaritoxina es semejante a la cigua-

toxina y la maitotoxina, proveniente de las vísceras del pez cirujano (*Acanthuridae*), aumenta la permeabilidad de las membranas a los iones de calcio y es cardiotóxica. La parte más tóxica de los peces es el hígado, seguido del intestino, gonadas y músculos. La toxina es inofensiva para el pez.

Origen de las biotoxinas. Bacterias en simbiosis con varias especies de dinoflagelados, microorganismos fotosintéticos y epifitos de algas bénticas, son los agentes causales de las ciguatoxina, *Gambierdiscus toxicus* es el más cosmopolita. En el Caribe: *Ostreopsis lenticularis* es más importante, lo mismo que otras sub-especies de *Porocentrum*.

Los peces herbívoros que pacen en las algas, ingieren el dinoflagelado e incorporan así la ciguatoxina en sus tejidos. Los peces carnívoros depredadores adquieren la toxina a través de la dieta y la transfieren a otros peces y en último lugar al hombre. Los peces ciguaterotóxicos capturados cerca de las costas y los de mayor tamaño son más tóxicos que los capturados en mar abierto. La toxicidad es también variable de acuerdo con el ciclo estacional y la distribución geográfica. Aunque se calcula que el número de peces ciguaterotóxicos es mayor de 200, sin embargo es más común la intoxicación causada por un grupo menor de peces habitualmente comestibles, como los pertenecientes a las familias: *Sphyrnidae* (barracudas), *Lutjanidae* (pargos), *Serranidae* (meros), sierras, atunes, *Scombridae* (albacora), *Carangidae* (jureles), *Murenidae* (morenas), *Acanthuridae* (pez cirujano) y *Scaridae* (pez loro).

Manifestaciones clínicas. El período de incubación puede ir desde minutos hasta 48 horas después de la ingestión, la gravedad varía de acuerdo con la sensibilidad individual, la toxicidad del pescado y la cantidad ingerida. Múltiples exposiciones a la ciguatoxina conducen a un aumento en la sensibilidad a la toxina y en la gravedad de los síntomas. Las manifestaciones clínicas son de tipo gastrointestinal, neurológico y cardiovascular. Los síntomas iniciales generalmente se manifiestan por parestesias tipo hormigueo o picazón en la mucosa oral y las extremidades. Extrema sensibilidad al frío, sensación de burbujas en la garganta al ingerir bebidas frías; disfagia, náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal, gran adinamia, mialgias, artralgias, prurito, depresión, ansiedad, vértigo y ataxia. Los casos graves pueden presentar bradicardia, hipotensión arterial, disnea y parálisis. En el Caribe predominan los síntomas gastrointestinales. En el Pacífico, los neurológicos, incluyendo alucinaciones. La recuperación empieza al tercero o cuarto día, pero las parestesias, mialgias, artralgias, prurito y extrema sensibilidad al frío pueden persistir semanas, meses y aún años. Las muertes son raras, menos del 0.1%, pero pueden ocurrir debido al colapso cardiovascular o parálisis respiratoria. El diagnóstico diferencial se debe tener en la enfermedad por descompresión de los buzos.

Tratamiento. Es sintomático y de soporte de funciones vitales. Lavado gástrico, antihistamínicos, esteroides, gluconato de calcio: 3 a 5 g diarios en infusión continua. En la fase aguda (primeras 48 horas) se administra 1 g por kg de manitol para pasarlo en 30 minutos. Control de líquidos y electrolitos. En la fase de recuperación se debe evitar la ingestión de bebidas alcohólicas, pescado y nueces, porque puede ocurrir recurrencia de los síntomas.

Tetrodon o Puffer

Es causado por el consumo de peces de las familias *Tetraodontidae*, *Diodontidae*, *Canthigasteridae* y *Molidae*. Los peces de la familia *Tetraodontidae* se conocen con los nombres de peces globos, sapos tamboreros o bufadores (puffers). Cuando son molestados y como mecanismo de defensa, inflan un divertículo gástrico ventral con agua, o con aire cuando son removidos del agua y pueden alcanzar un volumen hasta 3 veces mayor. Los géneros de esta familia son *Arothron*, presente en el Pacífico colombiano con las especies *A. hispidus* y *A. meleagris*, género *Spheroides*: *S. testudineus*, *S. spengleri*, *S. eulepidoptus*, *S. nephelus* y *Lagocephalus laevigatus* en el Caribe colombiano. *Colomesus psitacus* en el río Amazonas. Género *Fugu pardalis* en China y Japón. Familia *Diodonidae*, presente en Colombia con las especies *Diodon hystrix* pez erizo, en ambos mares (Atlántico y Pacífico colombiano). *Diodon holocanthus* y *Chilomycterus antillanus* en el Caribe (figuras 95.9 y 95.10).

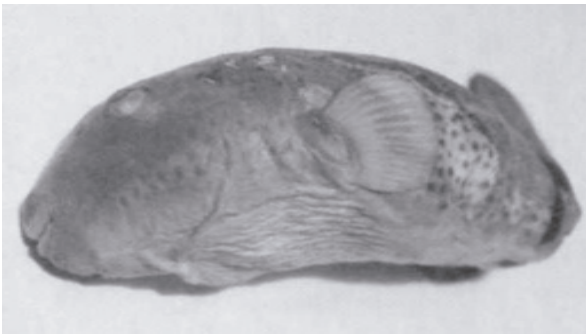


Figura 95.9 *Arothron* sp., (Pez globo o tamborero).
(Cortesía Rodrigo Ángel)

La ictiotoxina causante del envenenamiento, es tetrodotoxina (TTX) con peso molecular de 319, es una neurotoxina no proteínica, termoestable, que bloquea los canales de sodio durante la despolarización. Además de su presencia en peces, ha sido hallada en salamandras, ranas del género *Atelopus* y en ciertas especies de moluscos, gastrópodos y crustáceos.

Manifestaciones clínicas. Varían de acuerdo con la sensibilidad del individuo y la cantidad ingerida. Aparecen entre 1 y 45 minutos hasta 3 horas. Parestesias en forma de entumecimiento de labios y lengua que luego se extienden a las extremidades y al resto del cuerpo, dando

la sensación de flotar. Taquipnea, disnea y cianosis. Sialorrea, diaforesis, gran adinamia, dolor precordial, cefalea, hipotensión arterial, taquicardia, hipotermia. Náuseas, vómito, diarrea, dolor epigástrico. Miosis al principio y midriasis al final. Petequias, fasciculaciones y temblores musculares, incoordinación motora, afonía, disfagia y afagia, coma. El paciente permanece consciente hasta poco antes de su muerte. La mortalidad sin tratamiento alcanza un 60%.

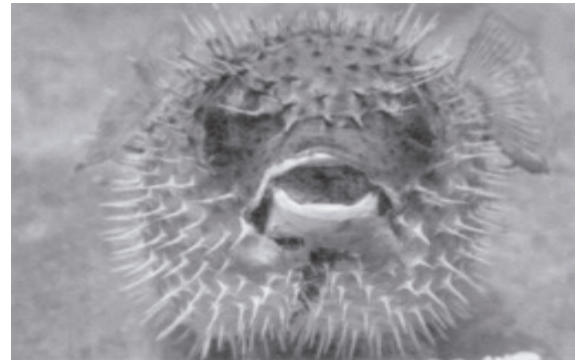


Figura 95.10 *Dión hystrix*. (Pez erizo o puerco espín).
(Cortesía Rodrigo Ángel)

Tratamiento. Lavado gástrico, carbón activado. Soporte ventilatorio, atropina, reponer fluidos y electrolitos. Oxigenación hiperbárica.

Escorbotoxismo

Este tipo de envenenamiento ocupa un lugar destacado en las intoxicaciones alimentarias colectivas. Los principales peces culpables son los atunes, sierras, albacora y bonito de la familia *Scombridae*, distribuidos ampliamente en aguas tropicales y subtropicales.

El envenenamiento es debido a la ingestión de pescado descompuesto por la inadecuada conservación, lo cual favorece la acción bacteriana por medio de la histidina decarboxilasa sobre la histidina de la musculatura, y la convierte en histamina, responsable en última instancia de la sintomatología. Se acepta que la presencia de putrescina y cadaverina aumenta la toxicidad de la histamina. Las bacterias responsables son *Proteus* sp., *Escherichia* sp., *Salmonella* sp., y *Shigella* sp.

Manifestaciones clínicas. Semejan una intoxicación histamínica. Generalmente de curso benigno, puede ser grave en pacientes con dolencias cardiovasculares, respiratorias y en ancianos. Aparece pocos minutos después del consumo y puede durar 24 horas. Los efectos vasomotores se manifiestan en piel, tracto digestivo y sistema nervioso. Sensación oral quemante o picante, sequedad de boca, eritema y urticaria generalizada y prurito, cara congestiva, ojos inyectados, rinorrea y broncoespasmo, náuseas, vómito, dolor epigástrico y diarrea. Cefaleas, hipotensión arterial. Algunos casos catalogados como alergia al atún, probablemente corresponden a intoxicación.

La determinación del contenido de histamina en el pescado, cuando sea posible hacerlo, confirma el diagnóstico. Cuando el pescado permanece a 20°- 25° C por un período de 10 horas, los niveles de histamina pueden ascender a 95 mg/100 gramos. Niveles mayores de 20 mg obligan a desechar el pescado para consumo humano.

Tratamiento. El manejo terapéutico se hace con epinefrina, antihistamínicos, cimetidina y ciprohetadina.

Ictioacantotoxismo

En este grupo están los peces pozoñosos y comprende las rayas, bagres y barbudos (catfishes), peces sapos y peces escorpión.

Accidentes producidos por rayas

Las rayas pertenecen al orden *Myliobatida*: son peces cartilaginosos, de forma discoide, aplanados dorso-ventralmente, santónicos, que yacen generalmente en el fondo de las aguas poco profundas de mar y de río, escondidos o camuflados en la arena o en el lodo, dejando ver sólo los ojos, los opérculos o la cola. Las grandes rayas de mar pueden verse nadando en aguas abiertas y son capaces, por su gran tamaño y fuerza, de arrastrar botes o volcarlos y de lesionar a sus ocupantes. La mayoría de las rayas son marinas y se agrupan en 6 familias: *Dasyatidae* (rayas látigos), *Gimnuridae* (rayas mariposa), *Myliobatidae* (rayas águila o murciélago), *Mobulidae* (rayas diablo o mantas), *Rhinopteridae* y *Urolophidae* (rayas redondas).

Las rayas son el grupo de peces más comúnmente comprometidos en los emponzoñamientos humanos. En las aguas costeras de Estados Unidos, ocurren más de 2.000 casos año. Los accidentes se presentan en pescadores profesionales por descuido en el manejo de redes de pesca o al zafarlas de los anzuelos; y en los bañistas al vadear los ríos con los pies descalzos. Casi todos los accidentes ocurren en los pies o en las manos, pero se conocen casos fatales de heridas penetrantes a tórax, corazón y cavidad abdominal, producidos por rayas de mar.

El aparato ponzoñoso en forma de aguijón está situado dorsalmente hacia la raíz de la cola, cuya estructura muscular actúa por reflejo defensivo en forma de latigazo cuando la raya es pisada. El aguijón es una espina aserrada y cubierta por un manto epitelial mucoso donde se encuentran las células ponzoñosas (fig 95.12). Todas las rayas de mar poseen aguijón, excepto las mantas-rayas y las especies del género *Gimnura*. Las mantas-rayas a pesar de su gran envergadura, mayor de 6 metros, y un peso que sobrepasa los 1.550 kilogramos, no son agresivas pero el contacto con su piel produce abrasiones de alguna importancia.

Rayas fluviales. Pertenecen a una sola familia, *Potamotrygonidae*, distribuida en los grandes ríos de Suramérica, África ecuatorial y Laos. Se mantienen escondidas en el fango o en la arena, camufladas con las piedras de la orilla

y la turbidez del agua; todo ello las hace indetectables. Las rayas, como los peces escorpión y los bagres nunca atacan, sólo se defienden y por eso se les cataloga como animales pozoñosos pasivos. (Fig 95.11) Las especies colombianas son *Potamotrygon magdalenae*, *P. shoroederi*, *P. histrix*, *P. humboldti*, *P. motoro*, *P. brachiurus* y *Dieceus tayeri*.

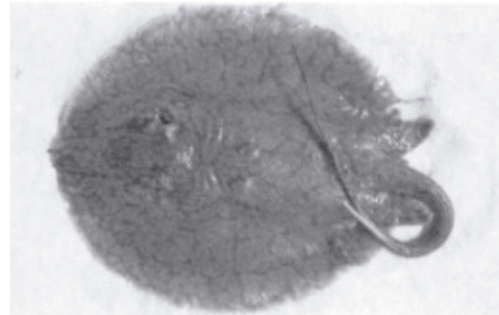


Figura 95. 11 *Potamotrygon magdalenae*. (raya).
(Cortesía Rodrigo Ángel)

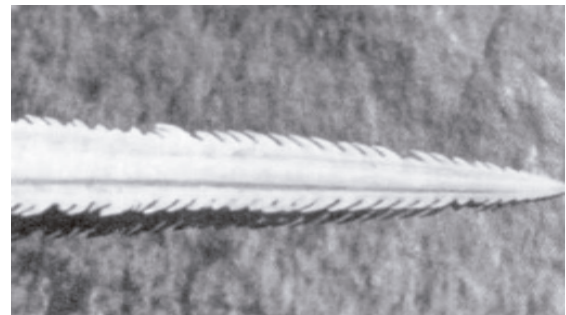


Figura 95. 12 Aguijón de raya fluvial.
(Cortesía Rodrigo Ángel)

Las heridas pueden ser al mismo tiempo de naturaleza punzante y lacerante, se contamina fácilmente y pueden contener fragmentos de la espina, la cual actúa como cuerpo extraño, todo esto retarda la cicatrización y conduce a ulceraciones tórpidas. La sintomatología es primordialmente de orden local, caracterizada por dolor intenso, sangrado, edema, decoloración de la piel que va desde palidez a eritema. Pueden aparecer síntomas sistémicos como diaforesis, vómito, diarrea y arritmias cardíacas. La necrosis aparece de 12 a 24 horas y las úlceras en 1 a 2 semanas después. (figura 95.13)

Tratamiento. Está dirigido a combatir los efectos del veneno, calmar el dolor y hacer una buena limpieza de la herida. Lavado con agua estéril o solución salina y jabón. Eliminar fragmentos visibles de la espina y manto epitelial, Sumergir el miembro lesionado en agua caliente a 45°-50° C durante 30 a 90 minutos. Si el dolor persiste, se debe aplicar lidocaína al 2%. Si la herida es profunda y hay sospecha de cuerpo extraño, se debe hacer radiografía para localizar el fragmento de la espina. Dejar la herida sin suturar o hacer sutura laxa alrededor de los drenes. Antibióticos de amplio espectro y analgésicos a necesidad.



Figura 95. 13 Necrosis aprox. 4 semanas después del accidente. (Cortesía Rodrigo Ángel)

Accidentes producidos por peces sapo

El género *Talassophryne* de la familia *Batrachoididae*, tiene dos especies: *T. maculosa* (pejesapo) en el Caribe colombiano; sapo cano en Venezuela, Isla Margarita y Cubagua, Aruba, Trinidad y Tobago; *T. nattereri* (niquim) de las costas norte y nororiental de Brasil. Estos peces, no mayores de 20 centímetros tienen espinas en las aletas operculares y dorsal comunicadas con tejido glandular ponzoñoso. Se les encuentra en aguas marinas poco profundas y fangosas, semiescondidos en la arena. Sus toxinas, llamadas **naterinas** tienen un peso molecular alrededor de 45.000, producen localmente coagulación venular con formación de microtrombos, espasmo arterial y aumento de la permeabilidad vascular. La sintomatología se manifiesta por intenso dolor local, edema y necrosis. La infección secundaria agrava la lesión. Para el tratamiento se hace un buen lavado, antibióticos, inhibidores de metalproteinasas y EDTA.

Accidentes producidos por peces escorpión o piedra

Estos pertenecen a la familia *Scorpaenidae* a la cual corresponde un grupo de aproximadamente 30 géneros y 350 especies, de las cuales por lo menos 80 han sido involucradas en accidentes en humanos y se hallan distribuidas ampliamente en los mares tropicales y subtropicales principalmente en el Mar Rojo y en el Océano Indo-Pacífico. Se les encuentra en aguas poco profundas de piso rocoso a arrecifes de coral, muy hábiles para el camuflaje y más activos durante la noche. Estos peces están provistos de espinas en las aletas dorsal, pectorales, anal, además están cubiertas por tejido glandular. En el Caribe colombiano existen 3 especies conocidas como "rascasios" *Scorpaena plumieri*, *S. grandicornis* y *S. brasiliensis* (magangá en Brasil).

La ponzoña es una mezcla de péptidos y proteínas, cuya fracción tóxica principal es como la de las rayas, termolábil. Los accidentes ocurren al ser manipulados o tocados con los pies descalzos.

Manifestaciones clínicas. Se presenta dolor agudo que puede durar de 3 a 8 horas. Adenomegalias satélites,

edema, eritema, equimosis y necrosis local. Otros síntomas pueden ocurrir, como náuseas, vómito, adinamia, diaforesis, disuria, conjuntivitis, cefalea, diarrea y pérdida de la sensibilidad en el lugar de la lesión.

Tratamiento. Se debe hacer inmersión del miembro lesionado en agua caliente a 45°-50° C, durante 30 a 90 minutos. Analgésicos, antihistamínicos, medidas de orden general si el caso lo requiere.

Accidentes o picaduras producidas por bagres y barbudos

Estos peces se conocen con el nombre de peces gato o en inglés "catfishes". Pertenecen al orden *Siluriformes* o *Siluroidei*, Familias: *Aridae*, *Pimelodidae*, *Argeneiosidae*, *Doradidae*, *Auchenipterida*.

El grupo comprende un número aproximado de 1.000 peces, la mayoría de ellos de aguas fluviales. Son peces sin escamas, de piel gruesa y cubierta por mucina de propiedades tóxicas, provistos de barbas periorales y espinas en las aletas dorsal y pectorales, cubiertas con un manto epitelial mucoso que contiene glándulas ponzoñosas y que contaminan las heridas punzantes.

La familia *Ariidae* comprende los peces gato de mar, géneros *Bagre*, *Galeichyti*, *Plotosus* y *Heteropneustes*.

En Colombia tenemos: familia *Pimelodidae*: género *Pseudoplastystoma* que son los bagres; género *Sorubim lima* llamados blanquillo, cucharo, gallego; género *Pimelodella chagresi* con nombres de capitanejo, nicurito y *P. reyesi* o casimiro; género *Pimelodus* con las especies: *P. grosskopfii* o capaz y *P. clarias* o nicuro; género *Pseudopimelodus bufonis* o bagre sapo; género *Rhamdia sebae* o guabina; de la familia *Ageneiosidae* el género *Ageneiosis caucanus* o doncella; familia *Doradidae* género *Centrochir crocodili* o matacaimán; familia *Auchenipteridae* con género *Trachychosyrstes insignisi* o doncella.

Los peces son generalmente picadores o pasivos, que producen un trauma local punzante caracterizado por dolor, sangrado, inflamación, infección local y a veces necrosis, daño nervioso y tendinoso.

Tratamiento. Limpieza, remoción de material extraño como fragmentos de espina y tejido mucoso. Inmersión del miembro lesionado en agua caliente entre 45° y 50° C por varios minutos, analgésicos y antibióticos.

Accidentes por peces traumatogénicos o vulnerantes

Familia *Serrasalminidae* en donde están las especies *Serrasalmus nattereri*, *S. rhombeus*, *Pygocentrum caribe* (fig. 95.14). Los caribes o pirañas son peces exclusivos de Suramérica, de las cuencas de los ríos Orinoco y Amazonas, depredadores carnívoros y carroñeros voraces dotados de mandíbulas fuertes y dientes de bordes cortantes, sus mordeduras causan heridas caracterizadas por una pérdida de sustancia circular o semicircular de bordes

netos, con un diámetro de 2.5 cm. y aproximadamente 0.5 cm. de profundidad.

La payara, *Hydrolicus scomberoides* (fig. 95.15) es un pez de gran atractivo deportivo, por su agresividad y por los afilados colmillos de su boca, puede también causar heridas de significación.

Peces electrizantes

Es un grupo de aproximadamente 250 especies que poseen órganos eléctricos especiales. La anguila eléctrica (*Electrophorus electricus*), de las cuencas de los ríos Orinoco y Amazonas es el más poderoso de los peces eléctricos. Puede producir descargas hasta de 650 voltios, suficiente cantidad para inmovilizar a un hombre, y puede enviar alrededor de 400 descargas por segundo.

Otras especies: raya torpedo de mar (*Narcine brasiliensis*), puede producir descargas mayores de 200 voltios. Se encuentra en el Atlántico occidental desde la Florida, Colombia, Brasil hasta la Argentina. *Torpedo torpedo* y *Torpedo mamorata* del Mediterráneo. *Diplobatis ornata* y *Torpedo californica*, a lo largo de la costa de California. *Gymnotus carapo*, en las cuencas del río Amazonas.



Figura 95. 14 Serrasalmus sp. (Piraña o caribe).
(Cortesía Rodrigo Ángel)

Peces parásitos

El denominado candirú, canero o carnero que pertenece a la familia *Pygiidae* donde está el género *Vandellia* con las especies *V. sanguinea* y *V. wieneri* y las especies *Urinophilus erythrurus* (Fig 95.16), son las tres especies más comúnmente implicadas en el parasitismo uretral. Son peces alargados, cilíndricos, sin escamas y piel mucosa. Poseen espinas operculares dirigidas hacia arriba y hacia atrás que se abren a modo de paraguas y se anclan en la uretra. Tiene un tropismo especial por la uretra, de allí su nombre *Urinophilus* que quiere decir amante de la orina, además entran en la vagina, el recto y demás orificios naturales. Son chupadores de sangre y las lesiones son producidas por sus dientes y por las espinas operculares. En la uretra producen obstrucción, hemorragia y dolor.



Figura 95. 15 Hidrolocus scomberoides (payara).
(Cortesía Rodrigo Ángel)



Figura 95. 16 *Urinophilus erythrurus* (candirú).
(Cortesía Rodrigo Ángel)

ACCIDENTES PRODUCIDOS POR CNIDARIOS

El filo Cnidaria es de predominio marino, comprende un número aproximado de 9.000 a 10.000 especies y es el más venenoso de todos cuantos existen, está representado por medusas o aguasmalas. Son animales compuestos por colonias de células dispuestas en 2 capas: ectodermo y endodermo, en el espacio entre las dos, se encuentra una sustancia gelatinosa, la mesoglea. La característica primordial del filo y de la cual deriva su nombre, es la presencia del cnidocito o nematocito, una célula especializada que posee una organela intracitoplásmica, el nematoquiste, encargado de producir o inocular el veneno. Los cnidarios son un grupo de animales marinos todos venenosos, de forma y tamaño variables de acuerdo con la especie. Unos son polipoides, medusiformes otros y algunos son una mezcla de ambos. Estáticos y adheridos a las rocas unos, otros son viajeros que van flotando a la deriva y otros nadadores activos. La consistencia gelatinosa, transparente y de vivos colores, armados con numerosos y largos tentáculos y con desplazamiento activo, les ha merecido a la gran mayoría de ellos el nombre de medusas o peces gelatinosos (jellyfish), popularmente llamados aguas malas.

Nematoquiste. Es una estructura intracelular compleja presente en el cnidocito o nematocito, formada espe-

cialmente por una cápsula que contiene en su interior un filamento tubular plegado e invertido y en contacto con el veneno. En la región apical de la cápsula existe un dispositivo de forma aguda y cónica, llamado cnidocilio, cuya función es la de receptor mecánico de los estímulos de su entorno y disparar el aparato venenoso. El nematoquiste sólo tarda 3 milisegundos en su descarga y puede penetrar la piel humana hasta la hipodermis, alcanzando los capilares sanguíneos y linfáticos. Este mecanismo es considerado como uno de los procesos biomecánicos más rápidos entre los organoides celulares que existen en el mundo animal.

Ponzoña. Los cnidarios utilizan la ponzoña para capturar su presa pero también les sirve como mecanismo de defensa y agresión. Catalogada como una de las toxinas más potentes, es una mezcla de polipéptidos tóxicos que pueden provocar respuestas inmunogénicas anormales, y de enzimas. Las ponzoñas mejor conocidas, tanto bioquímicamente como desde el punto de vista de su mecanismo de acción a nivel celular, son las de las anémonas *Aiptasia pallida* y *Physalia physalis*. Los constituyentes más importantes del veneno son citolisinas y neurotoxinas. Las citolisinas son compartidas por hidrozoarios y cifozaarios. Sólo los Antozoarios poseen citolisinas y neurotoxinas. Todas las toxinas conocidas de nematoquistes son proteínas que actúan sobre la membrana plasmática de las células blanco, aumentando su permeabilidad a los iones Na^+ y Ca^{++} .

Los efectos fisiológicos dependen de la especie y son debidos a la interacción de los diversos componentes. Sobre el aparato cardiovascular: alteraciones en la presión arterial, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas y bloqueo A-V. La disfunción cardíaca parece ser debida a un trastorno en la regulación iónica del miocito y la causa de la muerte en accidentes graves ocasionados por *Chironex fleckeri*, *Chiropsalmus quadrigatus* y *Physalia physalis*, parece ser el paro cardíaco y el paro respiratorio central.

En el sistema arterial puede ocurrir vasodilatación o puede aparecer un vasoespasmo intenso, acompañado de isquemia y gangrena.

Sobre el sistema neuromuscular existe bloqueo de la conducción nerviosa, pero pueden presentarse contracciones de músculo liso y estriado.

Los efectos más comunes son sobre la piel: dolor y reacciones de tipo inflamatorio agudo. Además, pueden presentarse erupciones recurrentes en el mismo sitio de la lesión.

Reacciones graves de hipersensibilidad al veneno de tipo anafiláctico que ocasionan la muerte, se han informado también en la literatura médica. Mecanismo de acción a nivel celular, puede ser debida: a. Daño de la integridad de la membrana celular; b. Excitabilidad celular; c. Compromiso en la regulación del metabolismo celular a nivel de la membrana.

Clases del filo Cnidaria

Anthozoa (Antozoarios)

Comprende miles de cnidarios polipoides como son las anémonas de mar, los abanicos de mar o gorgonias y demás corales. Los estudios de Portir, Richet y Pret en anémonas de mar a comienzos del siglo pasado, condujeron al descubrimiento del fenómeno de la anafilaxia.

Hydrozoa (Hidrozoarios)

Comprende las hidras y las medusas. Los miembros más importantes están en los órdenes *Hydroidea*, *Siphonophora*, al cual pertenece la medusa *Physalia physalis* (carabela portuguesa), *Limnomedusae* y *Mileporina*, representado éste último por los corales de fuego o hidrocoralinos, un género único con unas 10 especies.

Scyphozoa (Cifozaarios)

Son los miembros de mayor tamaño y comprende los llamados peces gelatinosos peludos o verdaderos (true jellyfish). Pertenecen a esta clase las especies *Linuche utricularia* llamada "thimber", de unos 5 cm. de tamaño y que flota como una viruta de madera: *Aurelia aurita* (moon jellyfish) (fig. 95.17) *Chysaora fuscens* u ortiga de mar (sea nettle) (fig. 95.18). *Pelagia noctiluca* (maule blubber), *Stomolopus meleagris* (cabbage head jellyfish).

Cubozoa (cubomeduzas, Wemer 1973)

Es una nueva clase de cnidaria que comprende alrededor de 20 especies, una de cuyas características fundamentales es la de poseer una forma asimétrica compuesta por 4 lados y de cuyos ángulos inferiores cuelgan los tentáculos. Por eso se llama "box jellyfish". Comprende 2 órdenes: *Carybdeida* y *Chiropodida*. Al primero pertenecen *Carybdea bairdii* (Irukandji) y *Tamoya sp.* (morbakka). Al segundo, *Chironex fleckeri* (avispa de mar o "box jellyfish").

Aunque todos los cnidarios pueden producir dermatitis urticante acompañada de síntomas generales de cierta intensidad, las picaduras graves y fatales son debidas principalmente a *Chironex fleckeri* (fig. 95.19), *Chiropsalmus sp.*, *Crysaora sp.*, y *Physalia physalis*.

Physalia physalis (fig. 95.20), se le conoce con los nombres de carabela portuguesa (portuguese man of war) y botella azul. Se encuentra en el Océano Atlántico, Golfo de México y cerca de las playas del mar Caribe. Esta formada por un flotador de forma navicular, transparente, de color azul violáceo y lleno de gas. De él cuelgan numerosas filamentos o tentáculos cuya longitud puede alcanzar casi 13 metros. Van flotando pasivamente en aguas oceánicas y muchas veces se ven arrojadas a las playas por la marea baja. Los cnidocitos o nematocitos, en número aproximado de 80.000 por centímetro cuadrado, están agrupados en formaciones botonasas a lo largo de la superficie de los tentáculos. En contacto con la piel humana, mediante el cnidocilio que es el órgano

mecanoreceptor, se dispara el filamento enrollado del nematoquiste y lo hace penetrar hasta la hipodermis, lo cual le permite alcanzar capilares sanguíneos y linfáticos. El tentáculo en contacto con la piel se retrae y se adhiere, ejerciendo como un bloqueo a los movimientos de la víctima, de tal manera que en el forcejeo por liberarse del agresor, se activan más nematoquistes, la cantidad de veneno inoculada será mayor y su difusión más rápida por acción del mecanismo de bomba muscular.

Manifestaciones clínicas. Se sabe de casos de evolución fatal muy rápida en el Golfo de México, pero en términos generales, los accidentes por *Physalia physalis* no son graves aunque los síntomas de orden local y general son importantes. Se cree que muchos casos de muerte por sumersión en aguas marinas son causados por el contacto inadvertido con carabelas portuguesas de gran tamaño. El contacto con el tentáculo, provoca inmediatamente dolor intenso de tipo quemadura y luego aparece una erupción lineal o en zig-zag, vesiculourticarínica acompañada de prurito, edema y eritema. Además puede aparecer diforesis y calambres locales, adenomegalias satélites y dolorosas que indican la absorción del veneno por vía linfática. Las lesiones de piel pueden mejorar en un período de 7 a 10 días, pero también pueden evolucionar a necrosis dérmica, cicatrices retráctiles, hiperpigmentación, queloides y lipoatrofia. También pueden presentarse erupciones recurrentes en el mismo sitio de la lesión, a intervalos de 14 a 30 días y con una duración de 5 a 7 días. Los síntomas generales se caracterizan por náuseas, vómitos, diarrea, artralgias migratorias y somnolencia. Los casos graves se manifiestan por colapso cardiovascular, vasodilatación periférica, arritmias, bloqueo A-V, depresión respiratoria y del sistema nervioso. También puede aparecer insuficiencia renal aguda con hipercalemia. Los pacientes con problemas cardíacos son los de mayor riesgo.



Figura 95. 17 *Aurelia aurita*.
(Cortesía Rodrigo Ángel)

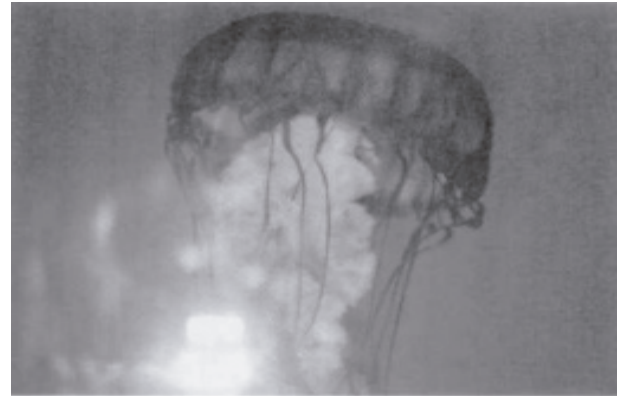


Figura 95. 18 *Chysaora fuscens*.
(Cortesía Rodrigo Ángel)



Figura 95. 19 Accidente por *Chironex fleckery*.
(Cortesía Rodrigo Ángel)

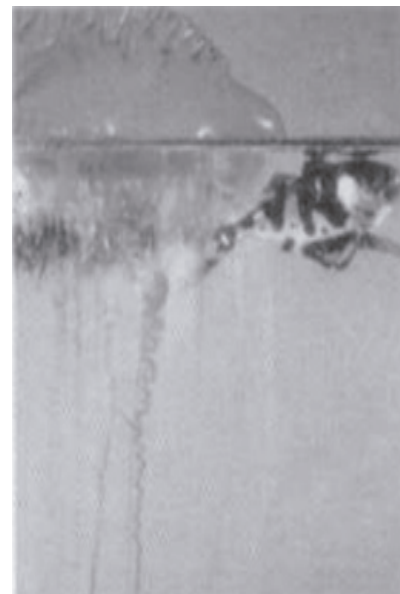


Figura 95. 20 *Physalia physalis*

Tratamiento.

a. Desnaturalizar las toxinas proteicas de la ponzoña. Esto se logra haciendo un lavado abundante con agua de mar helada, alcohol o vinagre diluido. No se debe intentar remover los tentáculos adheridos a la piel, con las manos o con arena, pues habrá descarga adicional de toxinas por los nematoquistes. Es necesario chequear la viabilidad de los fragmentos del tentáculo antes de ser removidos.

b. Combatir el dolor. No es fácil controlar el dolor debido a la rapidez de acción del veneno y a la tardanza en la aplicación de analgésicos orales o parenterales.

c. Se debe inmovilizar el miembro lesionado y si es posible, utilizar un vendaje compresivo, medidas que están orientadas a limitar la difusión del veneno.

d. En caso de síntomas generales graves, trasladar al paciente a una unidad de cuidados intensivos. Utilizar verapamilo para los trastornos cardíacos y demás medidas de sostén cardiovascular y respiratorio.

ACCIDENTES POR MOLUSCOS

Los moluscos ponzoñosos pertenecen a dos categorías: gastrópodos o univalvos y cefalópodos (pulpos y calamares). Los gastrópodos comprenden los caracoles terrestres, de agua dulce y de mar. Sólo los miembros de la familia Conidae, un grupo de gastrópodos marinos de conchas cónicas que ellos mismos fabrican y habitan tienen interés médico ya que poseen un veneno que no solo 'es capaz de paralizar a sus presas, sino que puede tener un poderoso efecto neurotóxico en mamíferos incluyendo al hombre. Las picaduras en humanos pueden ocurrir por la manipulación de caracoles vivos por parte de coleccionistas, o por el encuentro involuntario, al pisar con los pies descalzos los caracoles que se desplazan en el fondo de la arena o se esconden bajo el fango de aguas poco profundas. Dichos accidentes tienen entonces el carácter de defensivos por parte del animal.

Los caracoles cónicos de mar, en número aproximado de 300 especies, están distribuidos principalmente en las aguas tropicales de los océanos Índico y Pacífico. Las especies más importantes son *Conus geographus* y *Conus textile*, pues se sabe que son responsables de casos fatales en humanos. No obstante, todos los caracoles cónicos deben ser tenidos como potencialmente peligrosos pues todos poseen glándulas venenosas y son capaces de causar dolor y síntomas sistémicos de cierta gravedad. (Figuras 95.21 a 95. 24).

El veneno es utilizado por el caracol para inmovilizar y capturar la presa. Es sintetizado en un conducto venenoso largo situado en la faringe y se descarga a través de un dispositivo tipo arpón conectado a dientes inoculadores. Sus componentes activos son las **conotoxinas**, péptidos neurotóxicos que pueden actuar de 3 maneras diferentes: a. Inhiben el receptor de acetilcolina en la postsinapsis; b. Bloquean los canales de calcio dependientes de voltaje en

las terminaciones nerviosas, y c. Bloquean los canales de sodio, voltaje sensibles de las células musculares. Además de las conotoxinas, que son un grupo conocido de por lo menos 24 toxinas diferentes, poseen otro grupo de péptidos activos que contribuyen a aumentar el poder letal del veneno.

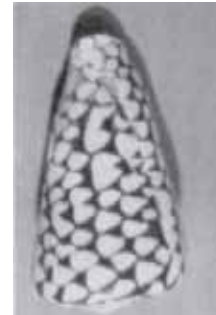


Figura 95.021 *Conus marmoreus*.
(Cortesía Rodrigo Ángel)



Figura 95. 22 *Conus estriatus*.
(Cortesía Rodrigo Ángel)



Figura 95. 23 *Conus tulipo*.
(Cortesía Rodrigo Ángel)

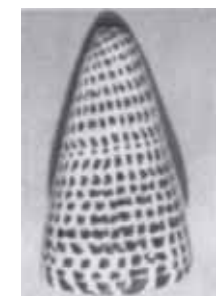


Figura 95. 24 *Conus litteratus*.
(Cortesía Rodrigo Ángel)

Manifestaciones clínicas. La sintomatología se manifiesta rápidamente por parestesias de tipo entumecimiento en el sitio de la picadura, que se extiende al resto del cuerpo; visión borrosa, dislalia y parálisis musculares que

preceden a la muerte, la cual se cree es debida a parálisis diafragmática. La muerte puede ocurrir en un período de pocas horas. La DL_{50} conotoxina para el ratón es de 12 mg/kg de peso.

BIBLIOGRAFÍA

- SAKATE, M.; LUCAS DE OLIVERA, PC.; Use of Lidocaine, propranolol, amiodarone and verapamil in toad envenoming. Genus Bufo in dogs. J. Venom Anim. Toxins. 2001; 7: 240-259.
- SCHWARTZ, EF; SCHWARTZ CA. et al., Cardiotoxic and hemolytic activities on the caecilian *Sphonops pulenis* skin secretion. J. Venom Toxins 3: 190.
- BURNETT, JW; GABLE WD. Fatal Jelly Fish envenomation by the Portuguese man o war. Toxicon 1989; 27: 823-824.
- FREITAS, JC; et al. Case of envenoming by Portuguese man-o war from the Brazilian coast. Toxicon 1995, 33:859-861.
- MARCHALL, IG; HARVEY AL. Selective neuromuscular blocking properties of conotoxins in vivo. Toxicon 1990. 28: 231-234.
- McINTOSH, JM; JONES, RM; Cone venoms from accidental stings to deliverate injection Toxicon 2001; 39:1447-1451.
- ADAMS, MJ; An outbreak of Ciguatera poisoning in a group of scuba divers. J. Wilderness Med. 1993; 4:304-311.
- BAGNIS, R.; Clinical Observations of 3009 Cases of Ciguatera in the South Pacific. Am J. Trop Med. Hyg. 1970; 28:1067-1073.
- HALSTEAD, BW; Fish Toxins. En: Huj yH, Gorham JR, et al. Eds. Foodborne Disease Handbook. Marcel Dekker Inc. 1994.
- KODAMA M, et al., Tetrodotoxin secreting glands in the skin of puffer fishes. Toxicon. 1986; 24: 819-829.
- MORRIS, PD; et al., Ciguatera fish Poisoning: an outbreak Associated with fish caught from North Caroline Coastal waters. Southern Med J. 1990; 83:379-382.
- MARTINEZ, A.; Ictiotoxicosis en Colombia. Acta Méd. Colombiana 1984; 9:22-27 Peces - escombridotoxismo.
- ARNEDO, A.; et al., Intoxicación alimentaria por Escóbrido (atún) en un comedor colectivo de empresa. Med. Clin. (Barcelona) 1989; 53: 641-644.
- EASTAUGH, J.; SHEPHERD S. Infectious and toxic syndromes from fish and shellfish consumption. Arc. Intern. Med. 1989; 149: 1736-1740.
- RUSSELL, FF; MARETIC, Z.; Scombroid poisoning: mini-review with case histories. Toxicon 1986;24: 967-973.
- TAYLOR, SL; et al. Histamine Poisoning (Scombride fish poisoning), an allergy-like intoxication. Clinical Toxicol. 1989; 27:225-240.
- Mc KINSTRY, DM.; Catfish stings in the United States: case report and review. J. Wilderness Med. 1993; 4: 293-303.
- SHIOMI, K.; et al. Hemolytic, lethal and edema forming activities of the skin secretion from the oriental catfish (*Plotosus lineatus*) Toxicon. 1986; 24:1015-1018.
- WARPINSKI, JR; et al. Fish mucin hypersensitivity. J. Wilderness Med. 1993; 4: 261-269.

Rayas venenosas

Vladimir Antonio Llinás Chica

INTRODUCCIÓN

A través de millones de años de evolución los seres vivos han creado diferentes mecanismos de defensa para protegerse de sus depredadores naturales, estos mismos mecanismos además han sido utilizados para la consecución de la alimentación y de esta manera supervivir como especie.

Por regla general cualquier ser vivo ataca siempre y cuando se vea amenazado, acorralado o atrapado, en un acto de legítima defensa; las rayas no son la excepción a esta regla y a pesar de su carácter dócil es el marino vertebrado que más frecuentemente puede atacar al hombre.

Los animales acuáticos peligrosos para el hombre se dividen en 4 grandes grupos: los que muerden, los que pican, los que intoxican si se comen y los que pueden generar choques eléctricos. Las rayas pican aunque algunas especies pueden generar descargas eléctricas.

QUÉ SON LAS RAYAS?

Las rayas son vertebrados de esqueleto cartilaginoso de gran tamaño, pueblan los mares de la tierra desde hace más de 300 millones de años; son ovovivíparas, esto quiere decir que mantienen los huevos dentro del cuerpo hasta la eclosión, tienen la particularidad de habitar en aguas dulces y saladas de climas templados y cálidos de zonas tropicales y subtropicales de la tierra; por esta razón las encontramos surcando los Océanos Índico y Pacífico, suroeste de Asia hasta las costas de Japón, además desde California hasta las costas Peruanas; en el Océano Atlántico las encontramos desde las costas de Nueva Inglaterra hasta las de Brasil, Uruguay y en Europa en el Mar Mediterráneo; también las podemos encontrar en el Mar Rojo. Las de agua dulce habitan principalmente la desembocadura y rivera de los ríos y abundan en los grandes ríos suramericanos como el Amazonas y el Magdalena.

Las rayas prefieren vivir en aguas poco profundas a no más de 100 metros de la costa, en zonas arenosas

permaneciendo semienterradas en la arena, lo que hace difícil su visualización por bañistas, pescadores y turistas quienes presentan más contacto fortuito con estos animales y padecen con mayor frecuencia sus picaduras.

POR QUÉ SON TÓXICAS

De las 7 familias de rayas conocidas solo 4 son venenosas, las demás familias son inofensivas por carecer de aguijón. La toxicidad de las rayas viene dada entonces por la presencia en su cola de un aguijón, llamado también vasodentina el cual se encuentra ubicado en la base, tercio medio o distal de la cola según la especie; el aguijón es hueco y almacena en su interior el veneno que es producido por una glándula venenosa que se encuentra en la base del aguijón, además este aguijón está recubierto por una vaina no tegumentaria que se rompe al momento de la raya picar, liberando y así inoculando el veneno en la víctima. El veneno de la raya es termolábil o sea que se desactiva con la temperatura y está conformado por 10 aminoácidos, serotonina, 5 nucleótidas y fosfodiesterasa, estas 2 últimas también constitutivas del veneno de las serpientes terrestres. Otra particularidad del aguijón es que es aserrado de tal manera que penetra fácilmente a los tejidos pero es imposible su extracción a no ser que se produzca gran daño a los mismos.

Algunas especies poseen hasta 4 aguijones; pero de estos, 3 son involucrados de tal manera que solo uno revierte peligrosidad.

EPIDEMIOLOGÍA

Con respecto a la epidemiología, en Estados Unidos se registran 1500 casos de picadura por rayas en un año, siendo la familia de los dasiátidos la mayor implicada. En Colombia se registran anualmente 2000 casos y en un reporte de un hospital local durante 5 años se presen-

taron 8 muertes, 23 amputaciones principalmente de miembros inferiores que son los más afectados; además hubo 114 incapacidades laborales hasta por 8 meses inclusive.

RAYAS VENENOSAS

A continuación se describen las familias de rayas en orden de toxicidad de menor a mayor:

Los gimnuridos



Raya mariposa

También conocidas como rayas mariposa, su veneno es poco potente, poseen una cola muy corta en cuya base se encuentra el aguijón, el cual solo alcanza a medir 2.5 cms, pesan alrededor de los 60 Kg Y llegan a medir hasta 1,2 mts.

Esta familia comprende 2 géneros, *Aetoplatea* y *Gymnura* con 12 especies. La *Gymnura Altavela* o mantellina que habita en el mediterráneo se ha asociado con la presentación de picaduras.

Los miliobátidos



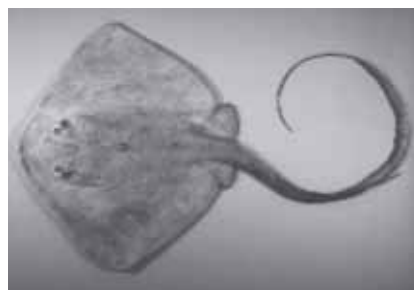
Raya águila o murciélago

Conocidas como rayas águila o murciélago, alcanzan a pesar hasta 200 Kg. Tienen su aguijón en la base de la

cola el cual llega a medir hasta 12 cms, abarcan 4 géneros, *Aetobatus*, *Aetomylaeus*, *Myliobatis* y *Pteromylaeus*, con unas 22 especies. Otro género el *Rhinoptera* con 10 especies se asimila en ocasiones a esta familia.

Se encuentran en aguas americanas y en el indopacífico.

Los dasiátidos



Raya cola de látigo

Conocidas como rayas cola de látigo, con 5 géneros y alrededor de 100 especies, tienen una larga cola con un aguijón en el tercio medio de la misma. Las especies como la raya gigante de Australia puede llegar a pesar 300 Kg. El aguijón puede llegar a medir entre 37-40 cms, por lo que además del efecto tóxico del veneno, el aguijón se comporta como una verdadera lanza produciendo gran traumatismo en el área afectada, ocasionando muertes cuando se presentan heridas de grandes vasos o compromiso de un órgano importante para la economía del cuerpo.

Se encuentran distribuidas desde la Florida hasta Brasil en el océano Atlántico, incluyendo el Mar Caribe, sudoeste asiático y Japón, Indopacífico, Mediterráneo y Mar Rojo.

Los urolófididos



Raya redonda

Conocidas como rayas redondas, esta familia cuenta con 2 géneros y unas 30 especies; posee especies que habitan en ríos suramericanos, las cuales presentan un mayor grado

de toxicidad, alcanzan un tamaño no superior a 50 cms; su aguijón se encuentra en el extremo distal de la cola y solo llega a medir 4 cms.

Además de vivir en agua dulce, algunas especies moran en el océano pacífico desde California a Panamá, Mar Caribe e Indopacífico.

Sintomatología

Inmediatamente después de la picadura se inicia un dolor local muy intenso que es desencadenado por la vasoconstricción y agregación plaquetaria, es producido por la serotonina; si la serotonina alcanza la circulación sistémica se produce vasoconstricción arterial que incluye las coronarias, lo que puede acarrear dolor torácico y cambios en el EKG, además a nivel cardíaco se puede presentar flutter auricular, onda T bifásica y arritmias cardíacas; el edema local aparece 10 minutos después de la picadura.

Las heridas producidas por las rayas sangran más de lo normal pero no se producen hemorragias profusas y choque hipovolémico a no ser que la herida comprometa un gran vaso.

El veneno puede desencadenar choque anafiláctico presentándose en el paciente náuseas, vómito, diaforesis, síncope, disnea, hipotensión, bradicardia. También se presentan fasciculaciones, calambres, dolor abdominal, diarrea, fiebre, artritis, linfangitis, delirio, ansiedad, parestesias, parálisis de la extremidad afectada, convulsiones, coma y muerte.

La 5 nucleotidasa y la fosfodiesterasa son proteasas que causan la necrosis observada en estos pacientes.

Las heridas producidas por picadura de raya se infectan fácilmente produciendo celulitis, osteomielitis, que en ocasiones son de difícil manejo, los gérmenes implicados en la presentación de la infección son *Estafilococos*, *Streptococos*, *Vibrio* principalmente en rayas de mar y *Aeromonas* en rayas de agua dulce.

Cuando la herida se produce en el tórax o abdomen, debido al compromiso necrótico de algún órgano importante la muerte puede llegar a ocurrir, como en el caso de un joven que presentó necrosis ventricular y taponamiento cardíaco secundario a la picadura de raya en el tórax.

Un 5% de las picaduras de rayas son secas, o sea que no se inyecta veneno en la víctima al momento del accidente, lo cual pasa por que la vaina que recubre el aguijón no se rompe y no se libera el veneno o porque ya estuviera rota la vaina por un ataque previo; cuando ocurren picaduras secas el dolor intenso no se presenta y esto hace una diferencia clínica importante.

Los paraclínicos que se deben realizar a todo paciente picado por raya son un HLG donde se observa anemia en caso de hemorragia, leucocitosis con neutrofilia en caso de infección; reactantes de fase aguda como la PCR y SED que estarán aumentados también cuando hay infección; EKG para determinar los cambios electrocardiográficos;

CPK, la cual está aumentada por la rabdomiólisis que se produce debido a la isquemia y unos Rx del sitio de la picadura debido a que la gran mayoría de las veces el aguijón y la vaina que lo recubre quedan en el interior de la herida, predisponiendo a una mayor incidencia de infecciones.

TRATAMIENTO

Las medidas de primeros auxilios comprenden la no colocación de torniquete por aumentar más la isquemia y necrosis local; compresión de la herida en caso de hemorragia, observando previamente que no esté el aguijón en la herida para evitar introducirlo más; lavar la herida con agua caliente entre 45-50°C por 30 a 90 minutos para inactivar el veneno.

Al ingresar al servicio de urgencias se debe colocar analgesia preferiblemente meperidina a dosis de 1 mg/kg dosis, para evitar los efectos vagales de la morfina; la analgesia local con lidocaína al 1% aparte de mejorar el dolor, estabiliza las membranas de células adyacentes a la picadura disminuyendo la necrosis por el bloqueo de los canales de sodio; si con estas medidas el dolor no se controla se debe recurrir a un bloqueo neural del ganglio más cercano al sitio de la lesión.

Posterior a la analgesia se debe realizar lavado exhaustivo de la herida, extracción del aguijón tratando de hacer el menor daño posible a los tejidos ya que casi siempre se debe explorar la herida para realizar una correcta extracción; además se deben eliminar todos los detritus; todas estas medidas encaminadas a evitar la infección.

Se debe realizar manejo del choque hipovolémico y anafiláctico en caso de presentarse, la primera medida a implementar sería los LEV, preferiblemente SS al 0.9% 30-50cc/Kg. Se debe aplicar adrenalina y transfusiones sanguíneas de ser necesario.

También se debe averiguar por los antecedentes de vacunación del paciente para la aplicación de tetanol y antitoxina, si se requiere.

Las heridas pequeñas por lo general no requieren tratamiento antibiótico, pero debido a la gran frecuencia con que estas se infectan se recomienda hacer tratamiento profiláctico con antibióticos de amplio espectro por 5 días y así evitar la evolución a celulitis u osteomielitis principalmente cuando las heridas son grandes; los antibióticos que se utilizan son las cefalosporinas como el cefuroxime, quinolonas como la ciprofloxacina, tetraciclinas como la doxiciclina, cloranfenicol, aminoglicósidos y trimetoprim sulfamida.

RAYAS ELÉCTRICAS

Conocidas como rayas torpedo, hay unas cuarenta especies incluidas en los géneros *Torpedo*, *Diplobatis*, *Narcine*

entre otros, por ser malas nadadoras han desarrollado esta facultad defensiva, pueden llegar a medir 2 metros, pesar 90 Kg Y realizar descargas eléctricas entre 200 y 400 voltios que ponen en peligro de ahogamiento a cualquier persona que se encuentre en un radio de 10 metros, pueden realizar descargas repetidas y cuando llevan algún tiempo fuera del agua y están todavía vivas.



Raya torpedo

BIBLIOGRAFÍA

- AUERBACH, PAUL S.; Marine envenomations. The New England Journal of Medicine 1991; Aug 15, pag 486-92.
- GOETZ, C.G.; Pharmacology of animal neurotoxins. Clin Neuropharmacol 1982; 5:231-8.
- GRAINGER, C.R.; Sting ray injuries. Trans R Soc Trop Med Hyg 1985; 79:443-4.
- GRAINGER, C.R.; Occupational injuries due to sting-rays. Trans R Soc Trop Med Hyg 1980; 74:408.
- GRENARD, STEVE. Stingray injuries, Envenomation, and Medical Management. <http://www.potamotrygon.de/fremdes/stingray%20article.htm>.
- FENNER, P.J.; WILLIAMSON, J.A.; SKINNER RA. Fatal and non-fatal stingray envenomation. Med J Aust 1989; 151: 621-5.
- BARSS, P.; Wound necrosis caused by the venom of stingrays: Pathological findings and surgical management. Med J Aust 1984; 141:854-5.
- CROSS TB. An unusual stingray injury – the skindiver at risk. Med J Aust 1976; 2:947-8.
- VALLEDOR DE LOZOYA, ARTURO. Envenenamientos por animales – animales venenosos y urticantes del mundo. Ediciones Díaz de Santos S.A. Madrid, España 1994.

Veneno de peces y animales acuáticos

Carlos Alberto García Congote

En las dos clases en que se encuentra hoy subdividida la antigua clase de peces, es decir *chondrichthyes* (peces cartilaginosos) y *osteichthyes* (peces óseos), existen representantes venenosos. Las especies ícticas con esta característica son mucho más numerosas de lo que comúnmente se cree, ya que son nada menos que 38 las familias que poseen uno, más o todos sus componentes dotados de veneno.

Los venenos de los peces son aún prácticamente desconocidos desde el punto de vista químico, al igual que casi no se conocen sus características farmacológicas y tóxicas. La secreción venenosa es introducida profundamente en los tejidos del ser contra el que se actúa, por medio de un aparato que sólo puede ser denominado inyector por analogía a otros, ya que, en realidad, funciona de la misma manera que la punta de flecha envenenada o el vacinostilo: éste produce la herida y el material que lo cubre entra en contacto con los tejidos. Dicha sustancia suele ser producida por glándulas cutáneas o, al menos, anexas a la piel. Los aparatos que producen la herida pueden ser de diferentes tipos: acúleos y espinas dispuestas en distintos lugares (aletas dorsales en ciertos escualos, aleta dorsal anterior en las quimeras, aletas dorsales y pectorales en los silúridos, aleta dorsal y opérculos branquiales en los traquínidos. Zona de los “hombros” en los uranoscópidos, aletas dorsales, anales y pelvianas en los pteríodes y aletas dorsales en los batracóidos o peces sapo). En los ráyidos existe un agudo aguijón caudal, el “hierro”, así denominado por su parecido a un arpón y por poseer dentaduras. Así mismo es “lanzado” por algunas razas para herir a sus presas, dan un fulminante latigazo con el pedúnculo caudal en cuyo extremo se encuentra el “hierro”. En razas con pedúnculo corto la herida es debida, por lo general, al hecho de pisarlo accidentalmente, tratándose por lo tanto de una herida producida pasivamente.

El veneno de los pteríodes es uno de los mejor conocidos, junto al de los peces araña (traquínidos). La sintomatología se caracteriza por dolores fuertes, ardor y alteraciones térmicas.

No son raros los casos letales. Sin embargo, contra el veneno de los pteríodes se produce un suero específico.

En conjunto, considerando los efectos de los venenos animales, éstos originan sintomatologías locales y a ellas se reducen los venenos más débiles que actúan por contacto. La zona de localización de las lesiones suele ser la piel, las conjuntivas y las mucosas, sin que, por lo general, se afecten zonas más profundas. Los venenos que poseen una acción lítica pueden ser más graves, apareciendo ulceraciones profundas y con escasa tendencia a la cicatrización. Los venenos que actúan por inyección en los tejidos poseen una acción local, que aunque en grado mayor, suele ser similar a la de los precedentes, pudiendo actuar, en determinadas zonas, también por contacto.

Los venenos que se inyectan con la mordedura u otro procedimiento, poseen una acción general, pudiendo provocar –según cada tipo– hemorragias superficiales o profundas, fenómenos hemolíticos que se traducen en una especie de anemia gravísima y repentina, coagulación de la sangre con formación de trombos, lesiones en el sistema nervioso periférico, central y autónomo, con aparición de dolor o, por el contrario, de un efecto anestésico, parestesia, atrofas, alteraciones en el ritmo y la presión cardíaca, en la respiración y en la termorregulación, con producción de cefaleas y somnolencias. Este último síntoma es el más importante y primero de la llamada “facies neurotóxicas”, en la cual el aspecto del paciente es somnoliento y deprimido, lo que permite, en caso de no conocerse la especie causante de la lesión, orientarse a la hora de efectuar un diagnóstico probabilístico y de tratamiento, que aunque

no sea específico, será coherentemente racional. Además, y según los casos, intervienen unos factores perturbadores del hígado, el corazón, el bazo, los pulmones, etcétera

TRATAMIENTO

En términos generales la terapia es, en primer lugar, sintomática, lo que significa que está encaminada a combatir los síntomas: analépticos y antidepresivos, calmantes (raramente) en eventuales estados de excitación, cardiotónicos para los colapsos, etcétera. Contra todas las especies, o mejor, contra todos los venenos que poseen un suero antídoto se administran dosis generosas del mismo, mayores, lógicamente, cuanto menor es la masa corporal del paciente. Así un niño intoxicado requiere dosis mayores que las necesarias para un adulto, ya que la relación proporcional entre veneno y organismo intoxicado es más elevada.

ALGUNOS SON ÚTILES

Sin embargo, los venenos en dosis adecuadas o aprovechando algunas de sus características, pueden ser sustancias útiles, naturalmente después de haber eliminado o neutralizado los factores negativos de cada veneno. Esta práctica lleva bastante tiempo y es sabido que muchos medicamentos galénicos (o sea obtenidos de productos naturales, no mediante síntesis) son venenosos como por ejemplo arsénico, estricnina o belladona, etc. También algunos venenos animales previamente tratados son utilizados como anestésicos, coagulantes y anticoagulantes.

Debido a que aún se están realizando las investigaciones sobre el particular y que dichos venenos no son conocidos totalmente, las aplicaciones terapéuticas son todavía muy recientes; pero el futuro de su utilización farmacológica es considerable debido a que dichas sustancias tienen una poderosa acción biológica.

Entre los invertebrados hay que recordar los celentéreos, cuyos medios de defensa son células urticantes.

Podemos considerar que las sustancias químicas que provocan irritación son verdaderos venenos, aunque se limitan a provocar molestias más o menos graves, con dolores agudísimos y frecuentemente fiebre.

Es muy común ver bañistas que tocan una medusa sufriendo un fuerte escozor; el caso más común es el de la carabela portuguesa la cual puede producir la muerte a un adulto.

Entre los invertebrados debemos citar las especies que poseen un verdadero aparato inyector de veneno, no nos referimos a los moluscos (mejillones, ostras, etcétera) que pueden transmitir agentes patógenos.

Entre los invertebrados venenosos existen ciertos moluscos, y no nos referimos, desde luego, a los bivalvos mejillones, ostras, etc., los cuales pueden transmitir graves enfermedades (cólera, tifus, paratífus y sal-

monelosis varias), ya que en este caso se trata de una simple transmisión de agentes patógenos. Tampoco nos referimos a las intoxicaciones que pueden causar, debido a procesos de putrefacción en alimentos que no están muy frescos.

Se trata más bien de mencionar aquellas especies que poseen un auténtico aparato inyector de veneno y sus correspondientes medios inyectores. La mayor parte de estos animales pertenecen al género *Conos* y poseen glándulas productoras de veneno, un aguijón unido a ellas mediante un conducto y una musculatura adecuada para proyectar éste como si se tratara de un dardo o un arpón.

El veneno de los *Conos* posee una misión estrechamente ligada a la captura de las presas, aunque también puede ser utilizado como arma de defensa, pudiendo tener graves consecuencias, incluso letales para el hombre.

Entre los moluscos octópodos existe un pulpo que con la mordedura de su pico córneo inyecta un veneno, aunque éste no sea excesivamente activo.

NE: El veneno de los moluscos, ostras, caracoles, etc., dice Repetto (1995 - 1997) "contiene un endocapéptido denominado eleidoisina que por inyección produce depresión de la conductibilidad del miocardio". Además pueden producir al ser ingeridos por acción de la *mitilotoxina* varios síndromes: *intoxicación paralítica* (PST), *síndrome diarreico por moluscos* (DSP) y *síndrome escombroides*.

Tampoco entre los equinodermos faltan las especies con propiedades venenosas. Citaremos la estrella de mar, *Acanthaster pfunci* y varios erizos de mar: *Arbacia lixula*, *Psammechinus microtuberculatus* y *Sphaerechinus granularis*, todos ellos presentes en el Mediterráneo.

También poseen veneno *Diadema antillana*, *Diadema setosum*, *Echiothrix calamaris*, *Asthenosoma ijimai*, *Asthenosoma varium*, *Toxopneustes elegans* y *Toxopneustes pileolus*. Los acúleos y losseudópodos son los órganos que inyectan, o mejor, que transportan a las heridas, del mismo modo que las flechas envenenadas, el veneno, que produce unas reacciones químicas inflamatorias y dolor agudo, con aumento ocasional de la temperatura.

Entre los anélidos también se conocen especies venenosas. Podemos citar *Chloeia flava*, *Chloeia uiridis*, *Eurythoe brayliensis*, *Eurythoe complanata* y *Hermodyce carunculata*, que inoculan muy superficialmente la secreción de las glándulas cutáneas mediante cerdas rígidas anexas al aparato parapoidal, mientras que las especies pertenecientes al género *Glycera*, *Glycera dibranchiata*, *Glycera ovigera* inyectan el producto de las glándulas (que comunican con la cavidad oral), mediante los pequeños garfos quitinosos de las mandíbulas.

Podríamos hacer una clasificación basada en el mecanismo de producción, que puede ser por contacto, por punción o por mordedura; todo ello independientemente de los incidentes por ingesta.

LESIONES POR CONTACTO

Esta clasificación no tendría mayor importancia si no incluyéramos un factor capital que diferencia el trauma simple (clavo, astilla) del que tiene lugar por un ser vivo: el factor tóxico animal.

De las 40.000 especies de peces, sólo existen en todos los mares unas 200 que son venenosas. Se pueden considerar venenos defensivos (situados en glándulas cutáneas) y ofensivos (dependientes del tracto digestivo).

Fanerotóxicos o ponzoñosos

Tienen órganos secretores de sustancias tóxicas que normalmente utilizan para inmovilizar a sus presas.

Criptotóxicos o venenosos

La sustancia está concentrada en determinados órganos o por todo el organismo. Son los que producen intoxicaciones al ingerirlos. Pueden ser eliminadas, en parte, por las excretas (el moco protector, por ejemplo). Algunos animales tienen ambas características, siendo desconocida la estructura química de la mayoría de estos venenos, que pueden actuar incluso por el contacto de su sangre (congríos) con una herida humana. Así como hay sueros específicos para muchos animales terrestres, no los hay para los marinos, excepto para los finchinidos de reciente aparición.

Las estructuras conocidas son polimórficas, por ejemplo, el de las actinias está formado por talasina, congestina, hipnotoxina, tetramina, serotonina y tienen propiedades hemolíticas, proteolíticas y neurotóxicas.

Recordemos que fueron Portier y Richst en 1902 quienes descubrieron el fenómeno de la anafilaxia a partir de la actinocongestina procedente de la medusa (fisalia en este caso). La histamina es el clásico ejemplo desencadenante de fenómenos alérgicos. La sensibilización consecuente en este tipo de accidente podríamos considerarla a título divulgativo como una antivacuna, pues así como ésta a más dosis más resistencia, el fenómeno de sensibilización disminuye las defensas y a cada nueva inoculación la reacción negativa por parte del organismo es mayor llegando incluso a la muerte por shock anafiláctico.

Medusas

Las lesiones más típicas debidas a contactos las producen los celentéreos, lesiones que por otra parte acostumbran a dejar cicatrices indelebles.

Concretamente, el grupo de los *Hexacoralarios*, **anémonas**, **actinias** y **medusas**. Estos animales tienen unos órganos llamados nematocitos que son verdaderos aparatos de inoculación automática, pues ante cualquier contacto se desenroscan clavándose e inyectando su líqui-

do urticante. Aunque el buceador lleve guantes, después de manipular estos animales debe cuidar de no tocar su propia piel, pues al haberse impregnado los guantes actúan como elemento transmisor).

Las medusas tienen mala reputación, que algunas especies se merecen, pero otras no. En el hombre la *picadura* (como es denominado el contacto popularmente) provoca una quemadura y una picazón de la piel y, a lo sumo, edema, enrojecimiento y trastornos respiratorios. Unas pocas, que recorren los océanos del mundo, son inofensivas.

La **carabela portuguesa** segrega un veneno poderoso que puede producirle graves daños al ser humano. Debajo de un flotador de color azul rosado, lleno de gas, cuelgan muchos filamentos que se prolongan entre 12 y 18 metros, e incluyen nematocitos, es decir, órganos urticantes, que pueden inyectar veneno. La carabela portuguesa pica indiscriminadamente para alimentarse y, de este modo, sobrevivir. La mayoría de los depredadores no se atreven a tocarla, y sólo la comen algunas aves marinas.

Signos y síntomas

Los síntomas por contacto con medusa son similares a los producidos por actinias y corales: prurito, flictenas, calambres (aparecen a los 15 minutos aproximadamente, por la absorción), opresión torácica con espasmos musculares (bronquiales), disnea, agitación, cefaleas, vómitos, intensa conjuntivitis y a veces rinitis.

NE: El veneno de las anémonas, actinias y corales actúa retardando la inactivación de los canales rápidos de Na^+ con incremento del Na^+ y Ca^{++} intracelulares y pérdida rápida de K^+ con lo cual se produce una caída del potencial de reposo de la membrana y pérdida del potencial de acción (Repetto, 1997).

Tratamiento

Una vez aparecida la lesión, hay que procurar no frotar la parte afectada, ya que podrían permanecer algunos nematocitos intactos pegados a la piel sin derramar su contenido, por lo cual una maniobra intempestiva podría romperlos aumentando el área de acción. Debe lavarse la zona con agua salada para producir un arrastre mecánico; de hacerlo con agua dulce se produciría por ósmosis un estallido de los nematocitos restantes.

LESIONES POR PICADURA

Respecto a los pinchazos, podemos citar como más elementales a los anélidos, concretamente dos especies de poliquetos errantes: *Hermodione histrix* y *Aphrodite aculeata*. Ambos poseen el dorso cubierto de cerdas quitinosas que se aglutinan en grupos merced a una mucosidad (tóxica) que les envuelve y llegan a constituir verdaderas púas capaces de atravesar la piel humana originando una verdadera punción ponzoñosa.

Los pedicelios son unos pequeños órganos fijados en la cáscara entre las espinas. Se componen de un brote con una varilla calcárea en cuyo extremo se articulan tres piezas que forman una pinza. A estas piezas se añaden a veces glándulas venenosas que se abren el extremo de cada diente de la pinza. Están en movimiento pendular continuo y al contactar con un posible enemigo se hunden en sus tejidos inoculando su secreción.

Erizo

Paracentrotus lividus, **garota de roca o erizo de mar** común. Va desde un color marrón brillante a un negro azulado intenso. Tiene las espinas puntiagudas que varían de tamaño según donde vivan.

Los que se encuentran en lugares muy batidos por las olas las tienen más cortas: viven sobre sustratos rocosos o en praderas de posidonias.

Arbacia lixula, **garota negra o erizo negro**. Coloración negra intensa. Se diferencia del anterior porque el área peribucal es casi la mitad de su superficie basal (la del *Paracentrotus* es muy pequeña), sus espinas son comparativamente más largas, especialmente las de la base. Se ha demostrado que raramente viven por debajo de los 10 metros. Siempre sobre sustrato rocoso, es muy visible; elige lugares iluminados y con aguas templadas.

Sparaechinus granulatus, **erizo violeta**. Sistemáticamente próximo a los *Paracentrotus*. Se diferencia por su voluminoso tamaño, su cuerpo redondeado y por sus densas y cortas espinas violáceas, blancas en sus extremos, difíciles de desclavar.

Signos y síntomas

Las púas de estos erizos son muy friables y suelen fraccionarse al clavarse, quedando fragmentos en el interior que constituyen un cuerpo extraño. Entonces pueden ocurrir varias cosas:

1. Que se *reabsorban*; al ser material orgánico puede llegar a disolverse y desaparecer con el tiempo.
2. Que se *enquisten*; el enquistamiento es una verdadera expulsión del cuerpo extraño hacia el interior, aislándolo.
3. Que se *infecten*; en este caso se originará una pústula que al abrirse expulsará la espina conjuntamente con el pus. Precisamente un tratamiento popular consiste en provocar una infección de la puntura.

Tratamiento

Se debe extraer necesariamente una púa cuando se encuentre en una zona de apoyo, sea articular o afecte un territorio muy invadido. No se conocen casos de emigración. El método selectivo de extracción es empleando un alfiler, de preferencia en el momento de salir del agua cuando la zona está todavía mojada; en todo caso se puede mantener húmeda en medio isotónico, pues al secarse se

contraerá la piel dificultando la extracción. Empaparemos pues con agua salada evitando el agua dulce. Una púa que afecte un trayecto nervioso producirá neuritis de irradiación; si es intrarticular producirá artritis rebeldes a todo tratamiento conservador, requiriendo artrotomía y drenaje. Una inoculación masiva puede exigir narcosis general para su extracción. Una receta magistral que ha demostrado innumerables veces su eficacia consiste en una pasta formada por esencia de trementina 7,5 g, ácido acetilsalicílico 7,5 g y lanolina 20 g, con la que impregnaremos la región afectada manteniéndola unas 12 horas cada vez que se renueva la cura. Su efecto astringente hace sobresalir los restos inoculados que se pueden acabar de sacar con medios mecánicos.

Rayas

Mientras los *silúridos* producen generalmente un cuadro doloroso, las *rayas de río* (familia *Potamotrygonidae*) y algunas especies de mar que frecuentan las costas (*das-yatis* y *myliobatis*), pueden ocasionar cuadros graves y en algunos casos hasta la muerte.

Las rayas de agua de mar como las de agua dulce producen la herida con la espina o espinas insertas en la cola, que levantan (como un escorpión) y proyectan hacia adelante con fuerza, incrustándola en el cuerpo de quien las toca.

Como generalmente se trata de animales de gran tamaño, una vez clavado el aguijón, si no se rompe, al salir produce importantes desgarros tisulares. Como además este aguijón está recubierto por una mucosidad tóxica, debemos añadir al efecto mecánico el de una agresión química.

Las mantas reciben con frecuencia el nombre de “**diablos de mar**”, y muchas de las supersticiones de los pescadores cubanos giran en torno a ellas, desde la referencia a sus poderes hipnóticos hasta la costumbre que tienen de salir del agua de un salto para meterse en los barcos de pesca. El ejemplar más grande de esta especie que se ha visto tenía casi siete metros de envergadura y pesaba poco menos de dos toneladas. Los pescadores que logran arponear uno de estos gigantes descubren enseguida lo fuerte que es. Una manta puede destruir un barco pesquero común en cuestión de minutos, pero se trata de la pelea normal por la supervivencia. No les interesa arrastrar marineros para que mueran en el mar, sino que les basta con que las dejen en paz, comiendo enormes cantidades de pececillos y plancton, y en ocasiones saltando fuera del agua, en una sucesión de hasta tres saltos.

La raya tiene una cola temible, con aspecto de látigo, más larga que su cuerpo; y cerca de la base de la cola hay una, dos o tres espinas aplanadas provistas de dientes pequeños y afilados, recubiertos de una baba venenosa que puede perjudicar seriamente al hombre, provocándole incluso la muerte.

Pero nuestras malas interpretaciones se centran en la forma en que la raya utiliza esta arma formidable.

La raya lleva una vida tranquila en el lecho del mar y no ataca jamás al hombre. Si alguien se le aproxima, huye. Sólo utiliza la púa como arma defensiva, no para atacar. Al estar situada en la cola, puede picar a un enemigo que se encuentre por encima. Ante una amenaza, la raya chasquea la cola a su alrededor hasta que encuentra al atacante. El aguijón nunca se utiliza para obtener alimentos, porque se alimenta de los moluscos y los crustáceos que chupa con la boca. Si un buzo o un nadador tropiezan con la espina venenosa de la raya, ¿de quién es la culpa?

Signos y síntomas

Predomina la sintomatología general, síncope, taquicardia, vértigos, náuseas etc., acompañada de fuerte dolor y en algunas ocasiones se presenta necrosis de la zona lesionada y edema.

A diferencia de los anteriores cuadros presentados por las rayas de río, son de una sintomatología local, dolor intenso y edema, que generalmente cede a las 24 horas, originando en numerosos casos necrosis tisular que llega a prolongarse hasta por seis meses o más. Puede ocasionar trastornos nerviosos locales y pérdidas de función (síndrome paratrigónico).

Tratamiento

Para ambos casos el tratamiento consistirá en un lavado abundante de la herida, con debridación, si se hace necesario, y la persistente aplicación de calor hasta calmar el dolor por completo.

En algunos casos se hace necesaria la administración de sedantes. De surgir fenómenos necróticos, ha dado resultados positivos el empleo de la cortisona, usándose también, aunque en menor escala, los antihistamínicos.

No se recomienda el empleo de antibióticos si no está demostrada fehacientemente la presencia de la infección, bien diferenciada del cuadro tóxico propiamente dicho, pues se han comprobado casos en que se ha producido un aumento de la sensibilidad de la víctima después de recibida la picadura de estos animales, a distintos alérgenos.

En casos crónicos de más de seis meses de duración, se impondrá la intervención quirúrgica con extirpación de la zona necrosada.

Araña - pez

Otro pez peligroso es la araña, denominando así a todos los pertenecientes a la **familia traquínidos**, que comprende cuatro especies de costumbres similares; suelen permanecer enterrados en la arena asomando solamente sus ojos, que están situados en la parte más alta de la cabeza. De ahí que sean fácilmente pisados

por los bañistas cuando están en aguas poco profundas. A veces pueden atacar espontáneamente sin mediar provocación, incluso viniendo desde el fondo hacia un nadador de superficie. Son de gran tamaño, llegando a alcanzar los 50 cm. Los radios de su primera aleta dorsal en número de 5 a 7 están constituidas por aguijones venenosos, así como los laterales del opérculo. Por una estructura canalicular inoculan su ponzoña que es semejante a la de los escorpénidos (colecsterinasa, adrenalina y noradrenalina e histamina).

Este veneno aumenta la permeabilidad del potasio en las preparaciones del SNC.

Signos y síntomas

Se caracteriza la herida por un dolor intenso que irradia centripetamente y que cursa con náuseas, cefaleas, etc.

Los cabrachos (Pez piedra)

Los cabrachos se merecen su mala reputación. En algunas especies, las 13 espinas dorsales llevan el veneno más mortal de todos los peces, lo suficientemente letal como para matar a un nadador o un vagabundo de la playa en dos horas. Este grupo incluye al pez dragón o pez pavo real y *Synanceya verrucos*. Los escorpeniformes se parecen tanto a las piedras que casi no se pueden distinguir, y una persona que camine por un sitio de aguas poco profundas puede convertirse en su víctima con toda facilidad.

Tienen la cabeza prácticamente erizada de cortos aguijones venenosos y los primeros radios de sus aletas pectorales, ventral y anal también lo son. Su ponzoña es similar a la de la araña y sus efectos suelen desaparecer a las tres o cuatro horas, quizá por ser menos completo en fracciones proteicas.

Signos y síntomas

El dolor lacerante irradiará, aumentando aproximadamente a partir de la hora y media y todo ello a pesar de la analgesia, instaurándose un síndrome tóxico cuya gravedad puede ser muy variable.

Tratamiento

La primera medida consiste en atenuar al máximo la circulación local para lo que aplicaremos frío si se tiene a mano, evitando el hielo directamente durante demasiado tiempo por una congelación local intempestiva, cosa que ocurre con más frecuencia de lo que se cree. Debe tranquilizarse al herido para evitar la taquicardia.

Una vez limpia la herida de restos tegumentarios hay que instilar agua tan caliente como el accidentado pueda soportar puesto que las toxinas animales son proteínas termolábiles. Es conveniente, pues, de entrada y en el lugar del accidente, enfriar regionalmente; después calor muy localizado. Debe inspeccionarse la herida debridando si

procede; una exéresis quirúrgica decidida puede en un principio hacer desaparecer gran parte del foco infectivo; en todo caso, si no se interviene, como en toda herida animal, es preferible no suturarlo dejándolo para un segundo tiempo. Deben aplicarse medidas antitetánicas en las punturas de los pies. Protección antibiótica y, si llegara a supurar, medicar selectivamente tras cultivo y antibiograma previo. Es importante el tratamiento postural, que favorece la dinámica vascular evitando o disminuyendo con ello los edemas.

LESIONES POR MORDEDURA

Morena o congria

Aparte de la clásica y difundida debida a seláceos, en estas latitudes tenemos a la morena y al congrio. morfológicamente similares en cuanto a su apariencia serpentina.

No se ha identificado un aparato venenoso glandular ni dientes canaliculares. No obstante, su sangre, como la del congrio, es tóxica: su paladar esponjoso está impregnado de esta sangre y al morder la inocula por compresión. El tratamiento coincide con el descrito para los traquinidos.

Pulpo

El pulpo de anillos azules es un tipo de octópodo único. Rara vez mide más de 10 cm de largo, no obstante lo cual su mordedura es con frecuencia fatal. En Australia, los vagabundos de la playa ya saben que estos “animalitos tan majos” pueden ser mortales si se los provoca.

Como mordedura también tóxica debemos recordar la del pulpo que llega a producir heridas tórpidas de larga evolución en relación directa con la sensibilidad individual.

Lo que debe descartarse es la literaria succión de sangre a través de las ventosas de un pulpo, cosa imposible de conseguir.

Serpientes

Entre las criaturas más venenosas del océano se encuentra la serpiente de mar. Su veneno paraliza el sistema nervioso y la víctima, incapaz de activar los músculos para respirar, muere asfixiada al cabo de muy poco tiempo. Se ha dicho a menudo que las serpientes de mar tienen una boca pequeña y que sólo pueden morder la piel suave del hombre en la base del pulgar. Esto no es verdad. Las serpientes pueden morder en cualquier parte, pero sólo lo hacen cuando se las molesta mucho. En el Golfo Pérsico, muchos buscadores de perlas que carecían de gafas protectoras han muerto víctimas de las serpientes de mar, porque no podían verlas y las cogían por error.

ENVENENAMIENTO POR INGESTIÓN DE ANIMALES MARINOS

Mariscos

Los mejillones, las almejas, los ostiones y otros mariscos en muchas zonas marítimas, se vuelven venenosos durante los meses cálidos (de mayo a octubre) debido a que se alimentan de algunos dinoflagelados, como *Gonyaulax catenella*. Un mejillón, una almeja o un ostión, puede contener una dosis mortal de veneno.

El principio venenoso de los mariscos se debe a un compuesto nitrogenado que produce una parálisis similar a la producida por el curare.

Signos y síntomas

Al ingerir mariscos venenosos se pueden producir reacciones tales como:

- Adormecimiento y hormigueo de los labios, lengua, cara y extremidades.
- Náuseas y emesis que progresan a parálisis respiratoria.
- Las convulsiones pueden ocurrir o no.

Tratamiento

Se debe realizar lavado gástrico o emesis seguida de catarsis.

De producirse alteración de la respiración, puede ser necesaria la intubación traqueal y asistencia ventilatoria con oxígeno.

Si el paciente sobrevive doce horas, se puede pronosticar su probable recuperación.

Pescados

Los peces comúnmente se vuelven venenosos al alimentarse de ciertos organismos marinos.

Algunos peces como los orbes (*Tetraodontidae*), el pez ballesta y los escaros, son venenosos durante casi todo el año. Otros como la anguila morena, pez espiga, luna, puercoespín, el pez lija y lisa, son venenosos sólo una parte del año en algunos sitios.

El envenenamiento por pescado más común, es la llamada ciguatera, la cual ocurre con peces llamados comestibles, tales como, mero, labros, espiga, róbalo, barracuda, peces mariposa, pámpanos, cubera, escombroides, etc., los cuales se vuelven venenosos en ciertas localidades.

Algunos de los efectos tóxicos del envenenamiento se debe a la liberación de aminas similares a la histamina durante la descomposición bacteriana.

La familia de los orbes es la que parece tener la toxina más potente; la tasa de mortalidad puede ser del 50%. En otros tipos de envenenamiento por pescado, la tasa de mortalidad varía entre menos de 1% hasta 10%, dependiendo de la condición física del individuo, la cantidad de pescado ingerido y de la potencia de la toxina. La

frecuencia de envenenamiento en países tropicales puede ser del 5 - 50% de la población, debido a que el pescado constituye una gran parte de la dieta.

El veneno de la carne o vísceras actúa principalmente sobre el sistema nervioso periférico, pero aún se desconoce su mecanismo fisiológico.

Sintomatología

Las manifestaciones más comunes del envenenamiento por ciguatera son el vómito y la parálisis muscular; del envenenamiento por escombroides es el vómito.

Veamos ahora en detalle cada una de estas intoxicaciones.

Ciguatera

El envenenamiento agudo comienza a manifestarse entre los 30 minutos y cuatro horas siguientes a la ingestión e incluyen adormecimiento y sensación de hormigueo en la cara y los labios, que se extienden a los dedos de las manos y los pies. Estos síntomas son seguidos por náusea, vómito, diarrea, malestar, vértigo, dolor abdominal y debilidad muscular. En casos de envenenamiento grave estos síntomas progresan a espuma en la boca, parálisis muscular, disnea o convulsiones. La muerte puede ocurrir por convulsiones o paro respiratorio en las primeras 24 horas. Si el paciente se recupera de los síntomas inmediatos, la debilidad muscular y las parestesias de la cara, los labios y boca pueden persistir durante semanas. Estas parestesias consisten característicamente en la inversión de las sensaciones térmicas. Así los alimentos u otros objetos fríos causan dolor como de quemadura o sensación de “choque eléctrico”, y las cosas calientes se sienten frías. Los exámenes de laboratorio no contribuyen a establecer diagnóstico.

ENVENENAMIENTO POR ESCOMBROIDEOS

Los síntomas incluyen náusea, vómito, diarrea, enrojecimiento facial, dolor de cabeza y sensación urente en la boca.

Prevención

No se han desarrollado medidas profilácticas adecuadas, ya que algunos peces tropicales que se consideran comestibles, pueden ser algunas veces venenosos. Los siguientes peces, que se encuentran en aguas tropicales no deben ser ingeridos nunca: orbes, peces cofre, peces ballesta, peces espino, peces lija, peces escaros y peces puercoespín. Los peces escombroides deben refrigerarse inmediatamente después de ser capturados.

Tratamiento

Medidas de urgencia. Eliminar el pescado ingerido mediante lavado gástrico o emesis. Mantener adecuadamente

permeables las vías respiratorias. Tratar la insuficiencia respiratoria.

Medidas generales. Tratar las convulsiones y el choque. Los antihistamínicos eliminan algunos de los síntomas del envenenamiento.

PRIMEROS AUXILIOS

Animales urticantes

Esponjas, celenterados, corales, hidroides, anémonas y medusas pueden causar algunas lesiones por contacto al liberar el líquido contenido dentro de sus estructuras llamadas nematocitos.

Sintomatología

Sensación de picazón
Dolor intenso
Ronchas rojas
Ampollas en la piel
Dolor en los ganglios linfáticos
Inconsciencia

Primeros auxilios

- Revise respiración y pulso
- Administre RCP si es necesario
- Vierta alcohol, vinagre, amoníaco diluido sobre la herida
- Remueva la baba dejada por el animal con agua de mar
- Anestésicos locales

NOTA: Los corales pueden causar infecciones secundarias severas si no se tratan apropiadamente, limpie la herida con agua dulce y aplique un antiséptico, suavemente retire los cuerpos extraños y suministre un antibiótico local.

ANIMALES QUE PICAN

Caracol cónico, lombrices segmentadas, estrellas de mar y erizos pueden infligir lesiones y algunos inoculan toxinas.

Sintomatología

- Dolor (algunas veces)
- Hinchazón y color rojo en la herida
- Entumecimiento
- Debilidad
- Parálisis muscular
- Paro respiratorio

Primeros auxilios

- Examine respiración
- Inmovilice la parte afectada
- Combata el dolor

- Introduzca la parte afectada en agua caliente
- Mantenga al paciente quieto y calmado
- Haga un chequeo general
- Identifique el causante de la lesión
- Busque ayuda médica

Prevención

Sea cauto, no toque todo lo que hay en el mar. Conozca e identifique la fauna potencialmente peligrosa.

ANIMALES QUE CHUZAN O PUYAN

Poseen una estructura a manera de espina, generalmente conectada con una glándula venenosa.

- Rayas
- Peces: gato, escorpión, sapo, cirujanos, ballestas.
- Erizos

Sintomatología

- Dolor
- Sangrado
- Náuseas y vómito
- Shock

Primeros auxilios

- Remueva la puya
- Sumerja el miembro afectado en agua caliente de 30 a 90 minutos para aliviar el dolor
- Administre analgésicos
- Limpie la herida con agua dulce y jabón
- Consulte a un médico

Prevención

- Sea cauto con la fauna y flora marina
- Mantenga sus vacunas antitetánicas al día.

MORDEDURA DE CULEBRA

En Colombia sólo existe la **serpiente de mar** del Pacífico (*Pelamis platurus*) cuya mordedura es muy tóxica y en la mayoría de los casos mortal; no obstante su letalidad, esta especie es poco agresiva y los accidentes se limitan a pescadores que han sujetado los animales.

Sintomatología

- Al menos una huella del colmillo inoculador
- Parálisis del miembro afectado

- Malestar general
- Orina color café oscuro
- Debilidad
- Contracciones musculares
- Entumecimiento
- Parálisis muscular general
- Paro respiratorio

Primeros auxilios

- Chequee respiración y pulso
- Aplique RCP si es necesario
- Inmovilice
- Trate de sacar parte del veneno inoculado (succione)
- Mantenga el paciente quieto y calmado
- Busque ayuda médica inmediata

ANIMALES VENENOSOS POR INGESTIÓN

Son muchas las especies y muy variadas las toxinas encontradas en la fauna marina. Sólo consuma animales comestibles en la zona donde está haciendo las inmersiones.

La cigutoxina es una toxina que permanece en algunos tejidos de los peces a través de toda la cadena alimenticia y al llegar hasta el hombre tiene efectos sobre el sistema nervioso central. Las especies del arrecife son acumuladores en mayor o menor grado de esta toxina. En general entre más grande sea el pez tiene mayor potencialidad de ser tóxico.

Las barracudas, tiburones, pez ballesta, cojinuas, morenas, pez loro, pargo rojo, cirujanos, pez cofre, mojarra son portadores de esta toxina.

Sintomatología

- Malestar
- Sensación de hormigueo
- Parálisis parcial o total
- Paro respiratorio

Primeros auxilios

- Produzca el vómito
- Dé a beber grandes cantidades de agua
- Consulte un médico

Prevención

- Averigüe qué animales son comestibles en la zona donde está buceando.
- Al menor síntoma de malestar por el alimento produzca el vómito.

BIBLIOGRAFÍA

CALABRESE, ALBERTO, I; ASTOLFI, EMILIO, A.; Toxicología, Parte especial, Animales Ponzoñosos, Peces venenosos, pág 308, editorial Kapelusz, Buenos Aires, 1972.
El Maravilloso Reino Animal, Gran Enciclopedia Sarpe. 2663-2670

COSTEAU, JACQUES, tomo I, El mundo de los océanos, capítulo 5, Ataque y defensa, 103-110, Círculo de Lectores, 1989.

RESTREPO LLANO, JUAN CAMILO. Primeros auxilios para accidentes de buceo.

REPETTO MANUEL. Toxicología Avanzada. Ed. Díaz de Santos. 3ª ed., Madrid 1997 p. 229.

Unidad X

HIDROCARBUROS Y SOLVENTES

Hidrocarburos - Intoxicación

Fanny Cuesta de Franco

CONSIDERACIÓN GENERAL

Se denominan hidrocarburos aquellos compuestos formados por carbono e hidrógeno, que en general se obtienen por la destilación fraccionada del petróleo. Su principal uso está en la industria como combustible, producción de monómeros, plásticos, solventes, etc.

El estudio de las intoxicaciones provocadas por los hidrocarburos y sus derivados nos introduce a la acción tóxica de aquellos compuestos que hacen parte de la química orgánica. Su acción patogénica es muy variable, sin embargo, los productos que presentan los mismos radicales o funciones químicas poseen acciones análogas. Es posible distinguir un cierto número de grupos. La relación entre las fórmulas moleculares y los síntomas observados presentan un interés general que nos será útil en la clasificación de los hidrocarburos y sus derivados (Cuadro 98. 1).

Cuadro 98.1



HIDROCARBUROS ACÍCLICOS

Saturados o parafinas

Son comúnmente conocidos como alcanos y se caracterizan por poseer enlaces simples entre los átomos de carbono. Es importante tener presente que de C1 a C4 son gases, de C5 a C17 son líquidos y de C18 en adelante son sólidos a temperatura ambiente.

No saturados

Tenemos dos grupos: las olefinas, también conocidas como alquenos cuya característica principal es la presencia de dobles enlaces entre los átomos de carbono. También es importante su estado físico: de C2 a C4 son gases, de C5 a C14 son líquidos y de C15 en adelante son sólidos.

El segundo grupo son los acetilenos o alquinos, los cuales se caracterizan por tener triples enlaces entre los átomos de carbono. Este triple enlace los hace más reactivos y por lo tanto más tóxicos.

En el cuadro 98. 2 se observa cómo por destilación fraccionada del petróleo se obtienen los diferentes hidrocarburos y sus aplicaciones industriales.

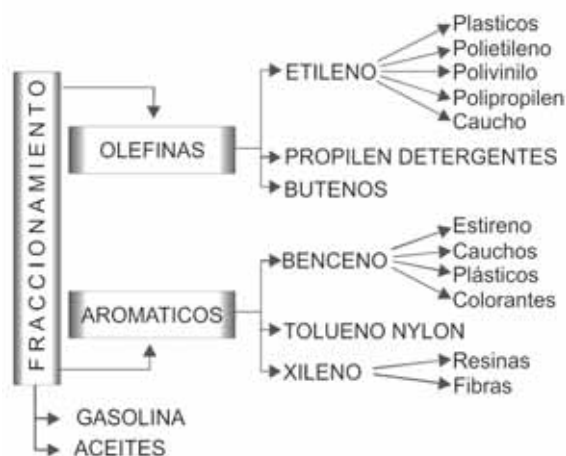
Hidrocarburos gaseosos

Como los solventes de uso corriente no se componen de un solo hidrocarburo, sino que por lo general son mezclas, analizaremos los diferentes compuestos de acuerdo con su estado físico. En primer lugar, tenemos los hidrocarburos gaseosos de la serie acíclica (Cuadro 98. 2).

Las **parafinas** que deben su nombre a la poca afinidad que presentan para reaccionar con otros compuestos químicos, son sustancias muy estables, de ahí que son poco tóxicas. En ambientes de trabajo se permiten hasta 100.000 ppm. Los hidrocarburos saturados son poco usados como agentes medicinales. Los alcanos entre C1 y C4, los cuales como ya habíamos dicho son gaseosos y muy

poco solubles en agua, producen por inhalación efectos narcóticos característicos del grupo de los hidrocarburos y en mayores cantidades originan asfixia. Los hidrocarburos acíclicos sencillos producen depresión reversible sobre los tejidos vivos y su acción depende de sus propiedades físicas generales, debido a las cuales se concentran sobre las superficies y en los tejidos.

Cuadro 98.2



El metano es débilmente anestésico, pero la dosis para producir una anestesia efectiva es un poco más pequeña que la dosis tóxica. La actividad aumenta con el peso molecular, igual que su toxicidad, aunque ésta menos rápidamente.

Las olefinas debido a su doble enlace son sustancias más inestables, más reactivas y por lo tanto más tóxicas. Farmacológicamente se utilizaron como anestésicos generales, pero debido a que su DL_{50} es muy semejante a su DE_{50} , se dejaron de utilizar por los riesgos que presentaban para los pacientes.

Las olefinas de más de tres átomos de carbono en sus moléculas actúan sobre el sistema circulatorio por su acción estimulante sobre el vago, y las que tienen más de cuatro carbonos aumentan la excitabilidad refleja.

Los acetilenos son mucho más inestables que las olefinas y parafinas debido a su triple enlace. El acetileno es un anestésico más intenso que el etileno, aunque de acción tóxica también mayor.

Como se puede observar en el Cuadro 98.3, los elementos gaseosos de la serie son inflamables y explosivos. Es mayor el riesgo por explosión que por su toxicidad. El metano que se origina en las explosiones de carbón, se denomina "grisú" y es altamente explosivo al mezclarse con aire.

Hidrocarburos acíclicos líquidos

La gasolina se puede considerar como el compuesto hidrocarburo típico de estado líquido; como se insistía

Cuadro 98.3

COMPUESTO Parafinas	TOXICIDAD ppm.	INFLAMABILIDAD Volúmenes%
Metano	100.000	5-15
Etano	50.000	3-12
Propano	50.000	2-9
Butano		2-8
Olefinas		2-8
Acetilenos	5.000	2

antes, estos hidrocarburos no están compuestos de un único elemento sino que son mezclas de varias parafinas, olefinas y también compuestos aromáticos, primando sobre todos el heptano. Su principal uso es como combustible para motores y es por esto que al buscar una mejor calidad como combustible, se le adicionan a la gasolina una serie de productos químicos que incrementan su toxicidad. Podemos mencionar entre los productos de adición los siguientes: tetraetilo de plomo, cloro, soda cáustica y amoniaco.

El tetraetilo de plomo es un líquido incoloro con un peso específico de 1,65 a 15°C., destila a 200°C con ligera descomposición. En el comercio no se vende el tetraetilo de plomo puro sino el "fluido", que es una mezcla de tetraetilo de plomo y bromuro de etileno, así como algún colorante soluble en la gasolina. Estos aditivos rebajan la tendencia a la deposición de óxidos de plomo en el motor. A las gasolinas también se les adiciona cloro con el fin de formar cloruro de plomo, muy volátil, el cual se libera al ambiente en un 70% cuando el motor se encuentra encendido, de ahí la alta contaminación por plomo en zonas urbanas.

La gravedad de la intoxicación por gasolina reside en la vía de ingreso al organismo. Es por esto que la intoxicación por ingestión es mucho más peligrosa que la intoxicación por simple inhalación.

Los efectos de la gasolina se caracterizan por sus acciones sobre el sistema nervioso central, produciendo marcada depresión y sobre el sistema respiratorio, neumonitis química, debido a su baja tensión superficial, por lo cual se abarcan rápidamente los epitelios, produciendo inflamación y facilitando la infección, características de la neumonitis. En casos muy severos, la bronconeumonía y la fiebre se presentan rápidamente. También produce hepatomegalia y a nivel renal: albuminuria y la presencia de células y cristales en orina.

Los hallazgos patológicos después de la ingestión de gasolina se caracterizan por bronconeumonía, congestión visceral, edema pulmonar agudo y hemorragias; en la fase tardía, 8-10 días después, es posible observar las bulas o ruptura de alvéolos pulmonares.

Cualquier hidrocarburo líquido presenta el mismo cuadro de toxicidad que la gasolina, así por ejemplo, otro de los hidrocarburos líquidos de amplio uso en nuestro

medio es el kerosene o petróleo, cuyas principales aplicaciones se hacen en zonas rurales como combustible en estufas o para iluminación en lámparas. El kerosene también se usa como vehículo de insecticidas, como en el caso de los hidrocarburos clorados, fosforados orgánicos y muchos plaguicidas más. Debido a sus propiedades físicas es más grave la intoxicación que la debida a gasolina.

La aspiración de 30 ml puede producir la muerte a humanos.

La vía de ingreso es también factor importante en su toxicidad, así por ejemplo: la DL_{50} en ratones es de 15 ml por vía oral, mientras que la DL_{50} por vía intratraqueal es de 0,8 ml.

Las intoxicaciones agudas por hidrocarburos son realmente dramáticas por esto muchos toxicólogos se quejan de que muchas veces se olvidan aquellas personas que durante su jornada de trabajo deben estar sometidas a pequeñas concentraciones de estos compuestos, sufriendo verdaderas lesiones en su sistema nervioso. Desde hace pocos años se está demostrando que los efectos del n-hexano y la metil-n-butilcetona, especialmente a nivel de tractos nerviosos largos como el gracilis, producen encogimiento de la capa de mielina e interfieren la conducción nerviosa, lo cual se manifiesta por la disminución de las sensaciones de temperatura y presión. Estos problemas de neurotoxicidad se observan en un período entre tres y seis meses, cuando las personas son sometidas a concentraciones entre 500 y 1.000 ppm.

El n-hexano se encuentra presente en la mayoría de los hidrocarburos líquidos y la metil-n-butilcetona es el principal vehículo de pegantes, muy usados por ejemplo por zapateros y actualmente de abuso en nuestros "gamines", quienes se convierten en adictos inhaladores. Las concentraciones que se obtienen en una bolsa de inhalación, alcanzan hasta 44.000 ppm.

Tratamiento

Cuando es por gases, rara vez requiere tratamiento.

Cuando es por ingesta, por las lesiones que puede producir en pulmón como la neumonitis, se contraindica la provocación del vómito. La realización del lavado gástrico sólo se recomienda cuando el volumen ingerido es superior a 10 ml, con precauciones como la intubación traqueal. Se recomienda la administración de papilla de leche o harina (galletas) por el poder absorbente que éstas tienen, lo cual impide el paso del hidrocarburo al sistema circulatorio.

Se recomienda la administración de catártico salino. Se cuestiona el beneficio del uso de antibióticos preventivos frente a la posibilidad de neumonitis producida por gasolina, aunque algunos preconizan su uso.

El oxígeno debe utilizarse si el paciente presenta dificultad respiratoria. La cortisona y drogas relacionadas se utilizan en estos casos aunque su beneficio está por demostrarse. El daño hepático se puede minimizar con

dietas bajas en grasas y carbohidratos adecuados. Los daños renales se manejan como una nefritis de cualquier etiología.

HIDROCARBUROS CÍCLICOS

Regresando a la clasificación inicial de hidrocarburos, en el grupo de los cíclicos se encuentra como primera división los saturados. Sus acciones tóxicas dependen esencialmente del número de átomos de carbono que contengan y es así como al incrementar el número de átomos de carbono se incrementa la acción narcótica.

Si se introducen cadenas laterales en los ciclos aumenta la toxicidad del compuesto con la longitud de la cadena de 6 a 10 átomos de carbono, para decrecer después al aumentar el peso molecular. La sustitución de un radical metilo por uno etilo en el ciclohexano produce un evidente aumento de su toxicidad.

Las cicloparafinas como los hidrocarburos de cadena abierta, pueden producir irritación de la piel y de las mucosas, se conoce muy poco sobre la acción de la mayor parte de los hidrocarburos cíclicos.

Hidrocarburos cíclicos no saturados

De éstos los principales representantes son los denominados terpénicos, generalmente obtenidos de vegetales. Estos hidrocarburos son activos cuando se administran en grandes dosis. Algunos dan lugar a la formación de metahemoglobina.

Hidrocarburos aromáticos

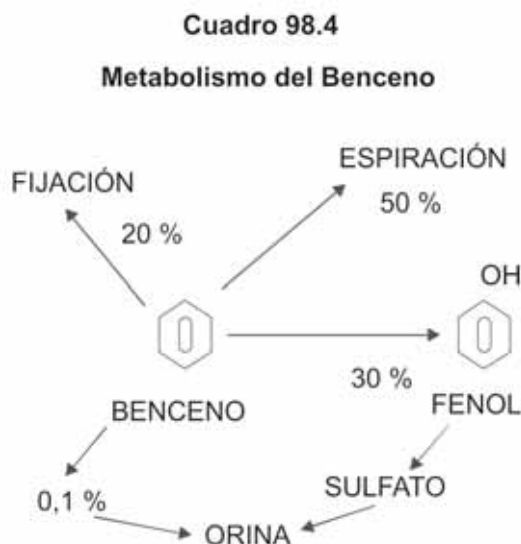
Su principal exponente es el benceno, cuya estructura corresponde al anillo clásico de Kekulé con dobles enlaces alternos. En forma pura es difícil de obtener y se logra por procedimientos de laboratorio; en la industria se encuentra mezclado con sus homólogos superiores el metilbenceno o tolueno y el dimetilbenceno o sileno, recibiendo la denominación de benzol. Por ser un excelente disolvente, tiene amplias aplicaciones industriales en pinturas, resinas, plásticos, caucho, etc., de tal forma que las intoxicaciones que produce ocurren tanto por accidente como por causa profesional.

Es muy rara la ingestión de benceno, en cambio es muy frecuente la inhalación de sus vapores en forma accidental, dando lugar a intoxicaciones agudas, lo mismo que su inhalación repetida a lo largo del tiempo, dando lugar a intoxicaciones crónicas voluntarias o profesionales.

La máxima concentración permitida en ambiente de trabajo es de 25 ppm.

En el cuadro 98. 4 podemos observar el metabolismo del benceno. Entre los productos intermedios se observa su conversión a fenol, que es la causa de los problemas en la intoxicación crónica, pues al transformarse el benceno

a nivel de células del cerebro y en la médula ósea, lugar donde se acumula (cerebro en la intoxicación aguda, médula ósea en intoxicación crónica), utiliza sus oxidasas interfiriendo así el metabolismo celular.



También se ha informado cómo el benceno se une a la cisteína para formar con el ácido acético, el ácido fenilmercaptúrico. Se conoce que el benceno utiliza de alguna manera el ácido ascórbico en sus oxidaciones, lo cual explica la carencia de éste debida a un aumento de su consumo.

Otro punto importante relacionado con el metabolismo es su conjugación con el ácido sulfúrico endógeno, produciendo sulfatos orgánicos, los cuales se pueden detectar en orina; este parámetro sirve para confirmar el diagnóstico de una sobreexposición al benceno. Los valores normales de sulfatos en orina, corresponden a la relación 15% de orgánicos y 85% de inorgánicos. Después de una exposición a benceno la relación de sulfatos inorgánicos decrece de acuerdo con la severidad de la intoxicación y puede llegar al límite de que los sulfatos orgánicos predominen sobre los inorgánicos. Cuadro 98. 5.

Cuadro 98. 5

Benceno ppm/8horas	SO ₄ orgánicos en orina
40-75	40%
75-100	60%
200	>60%

El tolueno se metaboliza a cresol, el cual se encuentra en la orina en forma de éster cresil-sulfúrico, al igual que el xileno, produce xilenol y éter xilenilsulfúrico.

Intoxicación aguda

Cuando es por ingestión, se puede comparar con la intoxicación producida por gasolina. Cuando es por inhalación, es importante resaltar que sensibiliza el miocardio a la acción de las catecolaminas. Se ha descrito cómo, al revisar tanques en los cuales se ha almacenado benceno, dos trabajadores sin protección de máscaras han sufrido accidente: el primero de ellos queda inconsciente inmediatamente, mientras que el segundo al correr a ayudar a su compañero, entra rápidamente al tanque y muere a consecuencia de fibrilación ventricular. La incidencia de toxicidad aguda es pequeña, pero en caso de estrés puede ser fatal.

Intoxicación crónica

Constituye casi siempre una enfermedad profesional de gran importancia por su gravedad. Los trastornos se deben a la inhibición del funcionamiento de la médula ósea, que se manifiesta por una menor producción de células hemáticas, cuyo número disminuye en la sangre circulante, hasta cifras incompatibles con la vida. Se han publicado estudios en los cuales se sugiere que el benceno inhibe las primeras etapas de desarrollo del eritrocito, pero no afecta la incorporación del hierro al grupo hem. El benceno provoca anemia, leucopenia y trombocitopenia. La anemia típica del bencenismo crónico tiene las siguientes características: anemia grave, aplásica, normocrómica o ligeramente hiperocrómica. El número de hematíes puede bajar a niveles menores de dos millones por mm cúbico y no aparecen eritrocitos que revelen la regeneración medular. La leucopenia es total y más acentuada en granulocitos. La trombocitopenia se acentúa hasta producir lesiones hemorrágicas.

ANEXO **Constituyentes del petróleo**

Fracción	T destilación Grad C	No carbono
Gas	< 200	C1 – C4 Éter de
Petróleo	20 – 60	C5 – C6
Ligroína		
(nafta ligera)	60 – 100	C6 – C7
Gasolina	40 – 205	C5–C1 y cicloalcanos
Kerosene	175 – 325	C12 – C18
y aromáticos		
Gas Oil	>275	C12 y superiores

Aceites lubricantes líquidos probablemente cadenas largas unidas a estructuras cíclicas.

Asfalto	Sólido	Estructuras policíclicas

Tratamiento

La lesión de la médula ósea no tiene tratamiento seguro. La anemia aplásica es de mal pronóstico en el 95% de los casos; se deben ensayar la transfusión sanguínea, los extractos hepáticos y las vitaminas del complejo B.

BIBLIOGRAFÍA

- FRANCONE, M.P.; Toxicología. ed. Panamericana. Buenos Aires. 147, 1963.
- KOCSIS, J.; SNYDER, R.; Current Concepts of Bencene Toxicity. *CRC in Toxicology*, Vol. 3 (3) 265, 1975.
- CASARETT and DOULL'S. Toxicology. 2^a ed. MacMillan Publishing. Canadá, 488, 1984.
- SPENCER, P.; et al., The Enlarging View of Hexavarbon Neurotoxicity. *CRC in Toxicology*. Vol. 7. (4), 279, 1980.
- CARPENTER, C.P.; et al.,. Petroleum Hidrocarbon Toxicity Studies IV. Animal and Human Response to Vapors of Rubber Solvent. *Toxicology an Applied Pharmacology*. 39. 526, 1975, idem. No. 24 374, 1975.
- CAVANAGH, J.B.; Perifheral Neuropathy Caused by Chemicals Agents. *CRC in Toxicology*. 2 365, 1973.
- SPENCER, P; SCHUMBURGH, H.; Experimental and Clinical Neurotoxicology. William & Wilkin. Baltimore, 456, 1980.
- POKLIS, A.; BURKETT, C.; Gasoline Sniffing. A review. *Clin. Toxicology* 11 (1). 35, 1977.
- HAYES, W.; Pesticides Studied in Man. William & Wilkins. Baltimore. 118, 1982.
- HENKINS-HARTUNG. Química Médica Farmacéutica. 3^a ed. Manuel Marín. Ed. Barcelona, 1949.
- QUER-BROSSA, S.; Toxicología Industrial. Salvat. Barcelona, 179. 1983.

Hidrocarburos clorados acíclicos

Jorge Álvarez Restrepo

TETRACLORURO DE CARBONO

Su fórmula química es CCl_4 , tiene peso molecular de 153,82.

Punto de ebullición: $76,5^\circ\text{C}$ y densidad de 1.594.

TLV: 10 ppm.

SINÓNIMO: tetraclorometano.

Es soluble en alcohol, éter, acetona, benceno y cloroformo.

Usos

El tetracloruro de carbono tiene amplia utilización; citamos algunos de los usos más importantes y frecuentes: en extintores de incendio, dispersante de insecticidas, empleado en síntesis y como disolvente; se usa en la industria de lavado en seco, en refrigeración.

Recientemente la FDA ha reducido su uso, pero no obstante su producción y empleo sigue en incremento.

Sintomatología

Aguda

Produce narcosis, similar a la del cloroformo, con depresión del sistema nervioso central, edema y atrofia del nervio óptico, depresión cardíaca y acción sobre el miocardio. Irritación de mucosas, cefalea y vómito, disnea y cianosis.

Crónica

La exposición crónica puede ocasionar dermatitis, confusión mental, cefaleas, vértigos, aparición de trastornos del campo visual, daño hepático y renal, con degeneración grasa, lo cual ocurre con dosis bajas; con altas concentraciones produce necrosis centrolobulillar y necrosis de

túbulos renales. Debe tenerse en cuenta que el alcohol potencia sus efectos tóxicos.

Diagnóstico por laboratorio

Investigar la presencia de tetracloruro de carbono en suero, orina y aire expirado. Aumento de transaminasas GP y GOA, así como aumento de la urea y la creatinina.

Los niveles de aspartato-amino-transferasa están por encima de 25.000 U/litro y se han informado en intoxicaciones agudas no fatales.

El daño hepático puede presentarse a las 48 horas de la exposición y puede progresar hasta falla hepática fulminante con encefalopatía.

Existe susceptibilidad individual en la toxicidad del tetracloruro de carbono, tanto que se pueden presentar personas sin ninguna afección, expuestas a concentraciones que para otros sí han ocasionado daños.

Tratamiento

Retirar al paciente del contacto, descontaminar en caso de ingestión o exposición dérmica. Poner especial atención a la falla hepática y renal. Puede requerirse hemodiálisis o diálisis peritoneal, no existe tratamiento específico.

Existen dos posibilidades: El fosgeno es un metabolito del tetracloruro de carbono, es el responsable de la necrosis celular tanto hepática como renal. *In vitro* se ha utilizado la N-acetil cisteína, la cual forma un metabolito inactivo con el fosgeno; por lo tanto el uso de ésta podría ser benéfico.

Por otra parte, se ha dicho que el aumento de triglicéridos en la intoxicación por tetracloruro de carbono se debe a la disminución de las prostaglandinas; por lo tanto el uso de 16-16 dimetyl prostaglandinas E2 ha mostrado

que previene el daño agudo del hígado en intoxicaciones producidas en ratas.

Algunas prostaglandinas análogas se han usado en humanos para prevenir el daño de la mucosa gástrica, con buenos resultados.

TRICLOROETILENO

Su fórmula química es $\text{Cl}_2\text{CH}=\text{CHCl}_2$, su peso molecular 131,29, peso específico 87 y densidad 1.464.

Sinónimos: se denomina tricloroetano, tricloruro de etileno, tricloruro de etileno.

Es un líquido incoloro, pesado, con olor a cloroformo, insoluble en agua, soluble en alcohol, éter, acetona y cloroformo.

Usos

Se utiliza como disolvente de grasas, aceites y resinas, quitamanchas, limpieza de ropa y tintorería, lavado en seco, principalmente en textiles donde se fabrican tejidos de punto. Como desengrasante de piezas metálicas a temperaturas de 400°C. bajo la acción del aire a presión o dicloroetileno, bromo, metales divididos, cloruro de aluminio, se descompone produciendo ácido dicloroacético que es altamente explosivo.

Sintomatología

La inhalación prolongada produce narcosis, los manipuladores se quejan de somnolencia, principalmente. Rinorrea, rinofaringitis, irritación del árbol respiratorio en toda su extensión. Bronquitis y hasta edema pulmonar.

Si la persona ingiere alcohol antes o después de la exposición al tetracloroetileno, puede ocasionar la muerte por arritmia ventricular.

Es posible encontrar ictericia, hepatomegalia, cefaleas, vértigos, irritabilidad, nistagmus y temblores, neuritis periférica, neuritis del trigémino y en ocasiones trastornos psiquiátricos, inestabilidad, pérdida de la memoria.

Diagnóstico por laboratorio

Mediante la determinación de ácido tricloroacético en orina. Existe relación entre el grado de exposición y la cantidad de ácido detectado en la orina.

Después de la exposición, la mayor parte es excretado por orina en las primeras 24 horas (como tricloroetano), cuando existen más exposiciones, la mayor parte se excreta como tricloro acético (TCA).

En las exposiciones prolongadas la acumulación puede aumentar en un 30-40% como ácido tricloroacético, llegando a su máximo al final del quinto día; después de éste, la concentración es el doble de la del segundo día.

Ácido tricloro acético por encima de 20 mg/l indica exposición.

Tratamiento

Retirar del ambiente, descontaminar, lavado de ojos y de piel, lavado gástrico si ha sido ingerido, medidas de soporte general, oxigenación, vigilar función hepática y renal.

Las prostaglandinas –por lo tanto el uso del 16-16 dimetyl prostaglandinas E2– han mostrado que previenen el daño agudo del hígado en intoxicación por C-Cl, en ratas. Algunas prostaglandinas análogas se han suministrado en humanos para prevenir el daño ocasionado en contactos crónicos.

TETRACLORO ETILENO

La fórmula química es $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CCl}_2$

Peso molecular 165, 83, punto de ebullición 121°C, densidad 1.622.

Sinónimos: dicloruro de carbono, tetracloruro de etileno, percloroetileno.

Soluble en alcohol, derivados del benceno y éter; no soluble en agua.

Usos

Se ha utilizado en productos farmacéuticos, en limpieza en seco, como disolvente en grasas y aceites, en la industria textil, en gomas y esmaltes y en tintorería.

Síntomas

Produce depresión del sistema nervioso central, temblores y convulsiones, irritación de los ojos, nariz y garganta; náuseas y vómitos. Daño hepático renal, edema pulmonar, arritmias cardíacas; comparte con el tricloro casi todos los efectos tóxicos de éste.

Diagnóstico por laboratorio

Por cromatografía de gases, midiendo la concentración de percloroetileno en aire expirado. Tiene una vida media amplia cuando se toman muestras de aire expirado, debido a que se deposita en grasas y la vida media es de cuatro a seis días, cuando la exposición ha sido corta y de ocho días cuando la exposición ha sido más prolongada.

Se sabe que en la exposición continuada y repetida, se va acumulando en forma progresiva.

Algunos estudios han demostrado que puede ocasionar cáncer.

Nota. No existen valores establecidos para determinaciones biológicas.

Tratamiento

De soporte, descontaminación, oxigenoterapia, vigilar función hepática y renal.

TRICLOROMETANO

Fórmula química: CHCl_3

Peso molecular 119,38.

Punto de ebullición 61,7°C.

Densidad 1.483.

TLV 10 ppm.

Sinónimo: cloroformo

Es un líquido volátil no inflamable, soluble en alcohol, éter, acetona y benceno.

Usos

Fue utilizado ampliamente como anestésico, en la fabricación de seda artificial, como componente de insecticidas, limpiador, disolvente, en la fabricación de lacas y plásticos y en la elaboración de muchos productos farmacéuticos.

Sintomatología

La intoxicación con este producto ocasiona depresión del sistema nervioso central y depresión cardíaca.

El contacto con los ojos produce irritación ocular. Los síntomas van en relación directa con la cantidad de tóxico inhalado y puede llegar a ocurrir la muerte dentro de tanques con concentraciones altas.

La exposición crónica al triclorometano puede producir daño hepático y renal. La exposición a vapores con concentraciones muy altas de triclorometano o cloroformo, pueden sensibilizar el corazón a las catecolaminas y ocasionar arritmias ventriculares.

El cloroformo es altamente soluble en grasas, penetra rápidamente dentro de la célula y con el citocromo P450 llega a producir el fosgeno, éste con el agua produce iones cloro CO_2 que con el glutatión forma el glutatiónildiocarbonato llegando a producir daño hepático, con la sintomatología y signología propias de la hepatitis tóxica.

Laboratorio

Medición de cloroformo en aire expirado.

Tratamiento

- Debe efectuarse la descontaminación de los tejidos.
- Lavado general de piel con agua y jabón.
- Lavado gástrico en caso de ingestión.
- Catártico salino.
- Medidas de sostén en general y manejo del paciente con hepatitis.

BIBLIOGRAFÍA

Clinical Management of Poisoning and drug Overdose. Had-dad-Winchester, 1983.

Journal of Ocupacional Medicine. Vol. 28 (8), 1986.

Hand Book of Chemistry and Physic, 63ª ed. 1983.

QUER-BROSSA. Toxicología Industrial. Salvat. Barcelona, 1983.

PUNKET, E.R.; Manual de Toxicología Industrial. Urmo. 1968.

Journal Aiha. Volumen 46 (5), 1985.

Cloro y compuestos clorados

Darío Córdoba Palacio

En nuestro medio las lesiones e intoxicaciones con elementos como el cloro y sus compuestos son relativamente frecuentes en aquellas personas que deben utilizarlos en sus labores de limpieza de baños, piscinas etc. además de los otros aspectos de utilidad de este elemento; por ello lo incluimos como posible tóxico ocupacional.

CLORO

El cloro es el compuesto halógeno que primero se reconoció. Es obtenido por el proceso de *Leblanc*, siendo la producción estimada en la actualidad de varias decenas de millones de toneladas año. Industrialmente se utiliza en múltiples procesos como la fabricación de cloratos, percloratos, etc., en insecticidas, disolventes, colorantes, en la esterilización del agua potable, en agentes blanqueadores como hipoclorito, en la fabricación de papel, en la industria textil, etc.

Propiedades físico-químicas

Su símbolo químico es Cl, es gaseoso de color verde y de olor penetrante y sofocante (recordemos el inicio de la guerra química). (Ver capítulo correspondiente). El gas cloro es 2.46 veces más denso que el aire.

El cloro además se encuentra en la naturaleza en forma de sal (ClNa) en agua de mar, en forma sólida por la evaporación del agua de mar y en minas como las minas de sal de nuestra población de Zipaquirá.

El cloro es considerado como un gas irritante y puede ocasionar la muerte por edema pulmonar.

Otros compuestos tales como el hipoclorito de sodio son básicos en blanqueadores, desinfectantes de aguas para beber y en la conservación de piscinas.

Precisamente el cloro liberado del hipoclorito es causa de intoxicaciones en nuestro medio por ignorancia y mal uso, cuando se utilizan detergentes que lo contienen y se

les adicionan sustancias que permiten la liberación del cloro como el ácido clorhídrico. Otras causas de intoxicación de menor frecuencia en nuestro medio pueden ser las producidas por mala dosificación y manejo en el sostenimiento de piscinas, el escape industrial del gas o el estallido de pipetas que lo contienen en casos de incendios etc.

Toxicidad

VUL 0.5 ppm. (ACGIH) umbral de exposición laboral. Límite de exposición permisible LPE: 1 ppm. según OSHA aunque generalmente es detectable por su olor a 0.32 ppm.

Sintomatología

El cloro tiene un alto poder oxidante y por ello es gran destructor de la materia orgánica (razón por la cual se utiliza en purificación de aguas residuales) pero también ello es la causa de sus efectos en los humanos y animales llevándolos al edema pulmonar.

La exposición baja produce sensación de quemadura en las mucosas nasales, irritación ocular con dolor y lagrimeo, alteraciones de la mucosa faríngea y laríngea con cambios de tono de voz y; a mayor concentración, tos y expectoración hemoptoica y dolores torácicos. Cefalea e irritación de senos paranasales. El intoxicado se torna ansioso con signos de sofocación, con aumento de la salivación, presenta náuseas, vómitos, dolor epigástrico y retroesternal, ingurgitación de las venas del cuello y aumento de la presión venosa, para finalizar con la muerte por edema pulmonar.

A nivel de piel y mucosas se encontrará irritación y quemadura.

En el estudio radiológico del paciente intoxicado crónico se apreciarán alteraciones del esmalte dentario, "acné clórico", bronquitis, con imágenes radiológicas de infiltrado pulmonar.

Tratamiento

- Descontaminar o retirar del ambiente
- Reposo absoluto
- Oxigenoterapia
- Analgésicos no opiáceos
- Mantener signos vitales
- Corticoterapia
- Antibioterapia si existe infección
- Rx de tórax

ÁCIDO CLORHÍDRICO

El ácido clorhídrico es causa de intoxicación y su acción es corrosiva de los tejidos al convertir la proteína de éstos en proteinato ácido y la hemoglobina convertida en hematina la cual tiene un color oscuro y es precipitada.

Toxicidad

DL : La dosis letal se calcula en 1 mg y el TLV: 5 ppm.

Sintomatología

Al contacto con tejidos o conjuntivas el síntoma corresponde a su efecto corrosivo: dolor, enrojecimiento, edema, conjuntivitis, lesiones de córnea, etc.

En el caso de ingestión igualmente existe dolor, enrojecimiento, edema, lo cual lleva al edema de glotis con sensación de quemadura, según el área contactada, dolor abdominal, náuseas y vómito el cual puede tener color oscuro por hemorragia y precipitación de hemoglobina. En casos graves debe tenerse en cuenta la posibilidad de perforación del tracto digestivo lo que llevará a abdomen rígido y signos de irritación.

Cuando es inhalado, se presentan tos, asfixia y disnea que pueden conducir al paciente al edema pulmonar

Tratamiento

En casos de ingestión:

- NO provocar vómito.
- Diluir el residuo gástrico con leche o agua.
- Instalar venoclisis.
- Analgesia adecuada del paciente.
- NO administrar bases fuertes como el bicarbonato de sodio.
- Controlar el equilibrio hidro-electrolítico y presión arterial.
- En caso de edema de glotis intubar al paciente.
- Prednisona 2 mg/kg/día en dosis cada 8 horas.
- Endoscopia precoz.
- Control de Rx pulmonares.
- Vigilar y tratar infecciones intercurrentes.

En caso de contacto ocular o dérmico

- Lavar exhaustivamente.
- NO usar antidotos químicos.
- Analgesia o anestésicos locales.
- Ocluir ojos.
- Control por oftalmólogo.

HIPOCLORITO

El hipoclorito es una sustancia muy irritante; generalmente, los accidentes hogareños ocurren con blanqueadores, los cuales contienen entre un 6% y un 20% de hipoclorito.

Sintomatología

Los síntomas iniciales corresponden al efecto irritante: si es ingerido aparecerán náuseas, vómito y dolor abdominal. La ingestión del hipoclorito en cantidades apreciables, puede llevar a la ulceración y perforación de esófago y estómago.

El contacto con pulmones ocasiona tos, disnea, edema de faringe y edema de laringe, con eritema de la mucosa y edema pulmonar. Si ocurre paso a tráquea, se presenta entonces intensa irritación con abundantes secreciones mucosas, es posible que posteriormente el paciente presente estenosis esofágica.

Tratamiento

- Descontaminación
- En los casos de ingestión recomendamos la administración de leche, o agua, o de líquidos que disminuyan por dilución, su acción corrosiva.
- Laringoscopia y endoscopia precoz
- Vigilar posibilidad de fenómenos pulmonares.
- Si existen síntomas pulmonares, el paciente debe tenerse en ambiente húmedo.
- Administración de esteroides, vigilar problema de infección y administrar antibiótico indicado.

CLORATOS

Los cloratos son sales que han sido utilizadas en industrias como las de las cerillas, en la fabricación de explosivos, en la producción de coloratos, en uso farmacéutico etc. pero hoy en día su propagación y multiplicación de la posibilidad de intoxicación en nuestro medio, radica en su uso como herbicida, cuya aplicación se descubrió en 1910 pero se comercializó a partir de 1926 (Barberá, 1989).

Sintomatología

Cuando es ingerido los efectos que se manifiestan inicialmente son náuseas, vómito y diarrea, debidos a su efecto irritante sobre el tracto gastrointestinal. Por su capacidad de formar metahemoglobina, el paciente presentará cianosis. El clorato es agresor del sistema renal en donde produce hemoglobinuria y daño renal que puede llegar a la falla renal. Por la presencia de hemoglobinuria, la orina

adquiere una coloración oscura. Es posible que ocasionen lesiones hepáticas (Dueñas, 1999).

Tratamiento

- Descontaminación
- Manejo de la metahemoglobinemia. En casos leves puede ser útil la administración de azul de metileno.
- En casos graves hemodiálisis.

BIBLIOGRAFIA

GOODMAN and GILMAN'S. Pharmacological Basis of Therapeutics. 9ª ed. International 1996
DREISBACH, R.; Handbook of Poisoning, 10a ed. LPM California, 1980.
CASARETT and DOULUS Toxicology 2a ed. MacMillan London, 1980.

LaDOU, J.; Medicina Laboral y Ambiental 2ª ed. Manual Moderno Bogotá, 1999.
BARBERA, CLAUDIO Pesticidas Agrícolas 4ª ed. Omega -Barcelona, 1989.
ATSDR : <http://www.atsdr.cdc.gov/mmg/mmg.asp?id=198&tid=36> 05/04/2004

Unidad XI

OCUPACIONALES

Enfermedad profesional de origen tóxico. Aspectos generales

Agustín Guerrero Salcedo

INTRODUCCIÓN

Con el objetivo de brindar una serie de conceptos y conocimientos básicos que permitan diagnosticar las enfermedades profesionales o por lo menos sospechar que se encuentran frente a ella, señalamos unos criterios generales que les puedan servir de orientadores para tal fin, en el contexto de las enfermedades profesionales de origen tóxico.

El tema comprende: a. Consideraciones generales médico-legales; b. Exposición a agentes químicos según la ocupación u oficio c). Requisitos que deben cumplir las enfermedades de origen tóxico para catalogarlas como profesionales; y d. Criterios de orientación diagnóstica en enfermedad profesional de origen tóxico.

El contenido de este capítulo es producto de la recopilación de diferentes lecturas de apoyo sobre estos temas y de la experiencia del autor, fue revisado previamente por un grupo de expertos, a quienes agradecemos el apoyo y la colaboración, entre ellos al Dr. Ubaldo Carrillo Coronado, Médico Especialista en Medicina del Trabajo, Profesor de Pregrado y de Postgrado de Salud Ocupacional y Miembro Principal de la Junta Regional de Calificación de Invalidez del Atlántico, quien dio sugerencias sobre correcciones, modificaciones y adiciones relacionadas con el contenido y la presentación del material.

ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD PROFESIONAL DE ORIGEN TOXICO

Consideraciones generales médico-legales

La resolución No 2569 de 1994 reglamenta el proceso de calificación del origen de los eventos de salud en primera instancia, dentro del sistema de Seguridad Social en Salud

El artículo 7 de dicha resolución se refiere a los **criterios diagnósticos para calificar el origen profesional**: “la calificación de origen profesional de las enfermedades debe sustentarse en la historia clínica que soporte clínica y paraclínicamente el diagnóstico médico y en los antecedentes laborales, que permitan conocer la exposición a los factores de riesgo en las diversas ocupaciones u oficios, en los cuales se ha desempeñado el trabajador como lo establece el decreto 1832 de 1994”. **El decreto 1295 de Julio de 1994 en el artículo 11 define la Enfermedad Profesional** “se considera Enfermedad Profesional todo estado patológico permanente o temporal que sobrevenga como consecuencia **obligada** y directa de la clase de trabajo que desempeña el trabajador, o del medio en que se ha visto obligado a trabajar y que haya sido determinada como Enfermedad Profesional por el Gobierno Nacional”.

En el decreto No 1832 de Agosto de 1994 se adopta la tabla de enfermedades profesionales. Esta Tabla está acorde con la **Codificación Internacional**.

El gobierno nacional mediante resolución 1895/2000 adopta para el país la Codificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la

Salud, CIE 10, con la cual se estandariza la codificación de las causas de morbilidad y de mortalidad.

En esta décima revisión las enfermedades causadas por sustancias químicas se clasifican en el grupo de “**Efectos Tóxicos de Sustancias de Procedencia Principalmente no Medicinales**”.

En el texto de Consulta de Enfermedades Profesionales CIE 10, las enfermedades causadas por sustancias químicas se clasifican en 15 categorías codificadas con tres dígitos (una letra y dos números) del T51 al T65 y 91 diagnósticos codificados con cuatro dígitos (una letra y tres números) del T510 al T659 (ver tabla 101.1).

“En los casos en que una enfermedad no figure en la tabla de enfermedades profesionales, pero se demuestre la relación de causalidad con los factores de riesgos ocupacionales, será reconocida como enfermedad profesional, conforme lo establece el decreto”.

El decreto 1832 en el artículo No. 3 habla de la determinación de la relación de causalidad. Para determinar la relación causa-efecto se deberá identificar:

1. La presencia de un factor de riesgo Causal Ocupacional en el sitio de trabajo en el cual estuvo expuesto el trabajador.
2. La presencia de una enfermedad diagnosticada médicamente relacionada causalmente con ese factor de riesgo.

No hay relación de causa-efecto entre factores de riesgos presentes en el sitio de trabajo con la enfermedad diagnosticada, cuando se determine:

1. Que el examen médico pre-ocupacional practicado por la Empresa detectó y registró el diagnóstico de la enfermedad en mención.
2. Cuando se demuestre mediante mediciones ambientales o evaluaciones de indicadores biológicos específicos, que la exposición fue insuficiente para causar la enfermedad.

No es diagnóstico de enfermedad profesional si se ha establecido el diagnóstico de la enfermedad asociado con exposición extra-ocupacional, la causa es de origen común y NO se ha encontrado correlación con la exposición a la sustancia química. Además los indicadores biológicos de exposición son negativos.

Exposición a agentes químicos relacionados con los oficios

La exposición resulta del contacto del trabajador con el contaminante en el medio ambiente de trabajo, en donde fundamentalmente los tóxicos son sustancias químicas, la vía más importante de entrada es la respiratoria, sin menospreciar la cutánea y la digestiva.

El hecho de que por consecuencia de la exposición un trabajador desarrolle una alteración en su salud, va a depender de una serie de factores como: a. Características del contaminante (la distribución de las partículas en el

Tabla 101.1
Efectos tóxicos de sustancias de procedencia principalmente no medicinales.

Código	Categorías de Efecto Tóxico	No de Diagnósticos de cada categoría
T51	Efecto tóxico del alcohol	6 (T510 – T519)
T52	Efecto tóxico de disolventes orgánicos	7 (T52 – T59)
T53	Efecto tóxico de los derivados halogenados de hidrocarburos alifáticos y aromáticos	9 (T5.30 – T539)
T54	Efecto tóxico de sustancias corrosivas	5 (T540 – T549)
T55	Efecto tóxico de detergentes y jabones	1 (T55X)
T56	Efecto tóxico de metales	10 (T560 – T569)
T57	Efecto tóxico de sustancias inorgánicas	6 (T570 – T579)
T58	Efecto tóxico del monóxido de carbono	1 (T58X)
T59	Efecto tóxico de otros gases, humos y vapores	10 (T590 – T599)
T60	Efecto tóxico de plaguicidas	7 (T590 – T599)
T61	Efecto tóxico de sustancias nocivas ingeridas como alimentos marinos	5 (T611 – T619)
T62	Efecto tóxico de otras sustancias nocivas ingeridas como alimentos	5 (T620 – T629)
T63	Efecto tóxico del contacto con animales venenosos	9 (T630 – T639)
T64	Efecto tóxico de aflatoxina y otras micotoxinas contaminantes de alimentos	1 (T64X)
T65	Efecto tóxico de otras sustancias no especificadas	9 (T650 – T659)

medio ambiente); b. la intensidad de la exposición (concentración de la sustancia); c. Características individuales, d. Tiempo de exposición.

Por ello la exposición a agentes químicos varía de acuerdo con los oficios y tareas que desarrolle cada trabajador, y además con los materiales utilizados, las técnicas y los procesos. De ahí que debemos obtener en forma detallada un informe sobre las tareas, oficios, materiales, procesos y técnicas de trabajo empleadas, de tal manera que nos permitan tipificar el agente tóxico, cuya natura-

leza ha debido ser conocida o estudiada con antelación, ya que se deben conocer las sustancias industriales y sus posibles interacciones.

En muchos de los textos de medicina del trabajo, de salud ocupacional y de toxicología industrial hay una serie de informaciones al respecto, como la del Dr. M. Greenberg, en donde se relaciona el oficio con el tipo de agente químico al cual se expone el trabajador; que excelentemente describe la doctora Reynales. (Ver tablas: 101. 2 a 101. 18).

Tabla 101.2
Oficios relacionados con exposición a agentes químicos en artistas y artesanos

Tarea/Acción	Material/Proceso	Sustancia química
Aerógrafo	Pigmentos, solventes	Plomo, Cadmio, Manganeso, Cobalto, Mercurio.
Cerámica	Polvo, vidrio	Sílice, plomo, cadmio, talco, asbesto.
Litografía	Solventes, ácidos	Ciclohexano, kerosene, cloruro de metileno.
Pintura	Pigmentos, óleos, acrílicos	Plomo, cadmio, mercurio, cobalto, compuestos del manganeso, amoníaco, formaldehído
Fotografía	Desarrollado, fijado, revelado	Hidroquinona, álcalis, ácido acético, dióxido de sulfuro, dicromatos, ácido clorhídrico, formaldehído, solventes, sales de oro.
Escultura,	Piedra	Sílice, talco, asbesto
Talladores de madera	Pulidora, pegado, terminado, pintura, preservativos	Polvo de madera, tolueno, solventes aromáticos, creosota, aromáticos, compuestos del cromo

Tabla 101.3
Oficios relacionados con exposición a agentes químicos en personal de transportes

Tarea/Acción	Material/Proceso	Sustancia química
Derrames accidentales, mantenimiento general, actividades de tanqueo, toma de muestras de control	Gasolina de avión	Alcanos y bencenos
Derrames accidentales, mantenimiento general, actividades de tanqueo, toma de muestras de control	Gasolina de Jet	Kerosene, hidrocarburos alifáticos
Actividades de llenado, actividades de reparación	Fluidos hidráulicos	Mezclas de esteres de fosfato, derivados del petróleo. triortocresol fosfato
Actividades de desinfección de aviones, helicópteros, trenes, camiones	Pesticidas	Insecticidas Organo-Fosforados. DDT
Derrames accidentales	Fluidos anticongelantes	Metanol, isopropanolol, etilenglicol
Funcionamiento motores	Motores de pistón Motores diesel	Monóxido de carbono Humos de diesel

Tabla 101.4
Oficios relacionados con exposición a agentes químicos en carpinteros y/o leñadores

Tarea/Acción	Material/Proceso	Sustancia química
Corte, aserrado	Polvos	Polvo de madera
Depuración de la pulpa, preservación de la madera, pintura de la madera	Solventes pesticidas	Benceno, tolueno, xileno. Insecticidas, fungicidas
Depuración de la pulpa	Gases	Metil mercaptano, sulfuro de hidrógeno.

Tabla 101.5
Oficios relacionados con exposición a agentes químicos trabajadores de la construcción

Tarea/Acción	Material/Proceso	Sustancia química
Construcción de casas, túneles, construcciones prefabricadas	Cemento pórtland	Cromo, cobalto, níquel
Tareas de corte y perforación de concreto.		Hidróxido de calcio
Actividades de construcción de edificios, vías, minería, explotación de canteras.	Sílice	SiO ₂
Mezclas con concreto		Asbesto
Moldeados		Resinas epóxicas

Tabla 101.6
Oficios relacionados con exposición a agentes químicos en personal de la salud

Tarea/Acción	Material/Proceso	Sustancia química
Manipulación de la sustancia manualmente o en los amalgamadores mecánicos, esterilización	Amalgamas dentales, fijación de tejidos	Mercurio, sales de mercurio
Proceso de esterilización en frío	Esterilización	Oxido de Etileno
Fijación de prótesis ortopédicas y dentales como cemento óseo	Cirugía Ortopédica	Metil metacrilato
Preparación y administración de quimioterapia	Agentes antineoplásicos	Ciclofosfamida
Escape de los gases por falla del sistema	Gases anestésicos Anestesia	Oxido Nitroso, halotano
Conservación de piezas y tejidos en patología		Formaldehído
Esterilización en frío y fijación de piezas		Glutaraldehído (cidex)

Tabla 101.7
Oficios relacionados con exposición a agentes químicos en personal de aseo y mantenimiento

Tarea/Acción	Material/Proceso	Sustancia química
Aseo y desinfección		Cloro
Desinfección de superficies		Cresoles y fenoles
Desinfección de superficies	Detergentes	Sulfato de sodio, bromuro de amonio, jabón de potasio
Utilizado para lavado de material, lavado de ropa, desinfección de sanitarios		Hipoclorito de sodio
Limpieza y conservación del cuero		Glutaraldehído
Mantenimiento de la madera		Hidrocarburos

Tabla 101.8
Oficios relacionados con exposición a agentes químicos en trabajadores de la construcción

Tarea/Acción	Material/Proceso	Sustancia química
Lavado en Seco	Solventes	Diclorofluoroetano, Fluorocarbón 113, nafta, percloroetileno, tolueno. 1.1.1. tricloroetano. tricloroetileno.
	Detergentes	Detergentes aniónicos, catiónicos y no iónicos
	Cáusticos	Difloruro de amonio, ácido fosfórico, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, ácido sulfúrico, sulfato de titanio.
	Antisépticos	Acetona, amonio, alcohol etílico, peróxido de hidrógeno, yodo. permanganato de potasio, carbonato de sodio, hidrosulfito de sodio, hipoclorito de sodio, perborato de sodio.
	Misceláneos	Amil acetato, butil acetato, butil alcohol, ciclohexano, etilenglicol, ácido fórmico, metanol, ácido oxálico, ozono, bisulfito de sodio, dióxido de titanio.

Tabla 101.9
Oficios relacionados con exposición a agentes químicos en electricistas

Tarea/Acción	Material/Proceso	Sustancia química
Manejo de equipo eléctrico	Hidrocarburos aromáticos	Difenilos policlorinados
Cableado subterráneo		Resinas epóxicas
Soldadura		Plomo
Solventes para disolver las resinas epóxicas, limpieza de herramientas	Solventes	Tolueno

Tabla 101.10
Oficios relacionados con exposición a agentes químicos en fundidores, galvanizadores y soldadores

Tarea/Acción	Material/Proceso	Sustancia química
Fundición /galvanizado	Industria de la ornamentación	Metal base; hierro, plomo, acero, níquel. Galvanizado; Bronce
	Ornamentación	Metal Base: hierro, acero Galvanizado: Cromo
	Partes de automotores	Metal base; aluminio Galvanizado ; Cromo
	Ornamentación	Metal base; Hierro, plástico, bronce, zinc, aluminio, acero Galvanizado ; Cobre
	Joyería	Metal base ; Acero inoxidable, bronce, níquel, plata Galvanizado ; Oro
	Equipo militar	Metales ferrosos y no ferrosos
	Joyería, lámparas y máquinas de escribir	Metal base.: acero, cobre, zinc, aluminio. Galvanizado ; Níquel
	Equipo eléctrico y científico	Paladio, platino

Tabla 101.11
Oficios relacionados con exposición a agentes químicos en fumigadores y exterminadores

Tarea/Acción	Material/Proceso	Sustancia química
Exterminación	Insecticidas organoclorados	DDT, Lindano (Kwell)
Fumigación	Pesticidas	Insecticidas, organofosforados, carbamatos, piretroides

Tabla 101.12
Oficios relacionados con exposición a agentes químicos en mecánicos

Tarea/Acción	Material/Proceso	Sustancia química
Inspección, mantenimiento y reparación de motores, sistemas hidráulicos, partes de transmisión.	Alcohol	Etanol, isopropanolol, isobutil alcohol, metanol
	Glicoles	Etilenglicol. Propilenglicol.
	Cetonas	Acetona, metil n-butilcetona
	Éteres	Etilenglicol, monometil éter
	Ésteres	Alquil poliglicol éter
	Derivados del petróleo	Gasolina, nafta, kerosene, aceites lubricantes.

Tabla 101.13
Oficios relacionados con exposición a agentes químicos en agricultura y ganadería

Proceso industrial	Sustancia química
Preparación del terreno y fertilización de cultivos	Fertilizantes nitrogenados (combinación de nitrógeno, fosfato, potasio y otro material).
Aditivos fortificantes (hierro, cobre, zinc) Fumigación de cultivos	Herbicidas, insecticidas, rodenticidas, fungicidas.
Manipulación y control del ganado	Gases anestésicos, formaldehído, óxido de etileno, medicamentos terapéuticos

Tabla 101.14
Oficios relacionados con exposición a agentes químicos en trabajadores en silvicultura

Proceso industrial	Sustancia química
Explotación forestal de la madera	Polvo de madera, taninos
Conservación de la madera	Preservativos , adhesivos, pesticidas.

Tabla 101.15
Oficios relacionados con exposición a agentes químicos en la industria manufacturera

Proceso Industrial	Sustancia Química
Industria madera (corte, aserrado, lijado, cepillado, moldeado, lijado, pintado)	Polvo de madera, de poliuretano, disolventes (alcohol, aceite), pigmentos y colorantes (cromo)
Industria calzado (corte, moldeado, plastificado y pegado)	Polvo del cuero, benceno, hexano, ciclohexano, metil-etil cetona, tolueno, acetona, cloruro de vinilo
Industria del plástico (polimerización, policondensación, poliadición)	Plastificantes (parafinas, glicoles), cargas (negro de humo, sílice, mica, talco), colorantes (óxido de hierro, Cd, Co, cromatos Pb) estabilizantes (resinas vinílicas, sales de Ca, sales de Pb, fenoles), antioxidantes (di-ter-butyl-p-cresol), lubricantes (ceras, amidas, siliconas, estearatos, agentes de expansión (CO ₂ , fluorocarbonados, bicarbonato de sodio), agentes vulcanizantes (difenilguanidina), cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno, policarbonatos, poliestireno
Industria del vidrio (fundición, moldeado, homogenización, coloreado)	Sílice, carbonato, nitrato de potasio, ácido bórico coloreado, óxido férrico, dióxido de titanio, circonio, óxido de cobalto, níquel, cobre, cromo, hierro, manganeso, vanadio y cadmio
Industria Textil (enrollado, trenzado, hilado, tejido)	Fluorocarbonos, polietilenglico, resinas epóxicas, aluminio, silicona, compuestos de amonio cuaternario, compuestos de cobro y circonio, tensoactivos

La doctora Reynales S., L. M en el capítulo de enfermedades causadas por sustancias químicas describe algunas de las sustancias que la ITC (Interagency Testing Comitee) señala "por tener estructura química en común y que

causan efectos adversos de la salud o efectos ecológicos, ya sea por exposición ocupacional o ambiental. El grupo de sustancias químicas señaladas como prioritarias están en la tabla 101. 2.

Tabla 101.16
Oficios relacionados con exposición a agentes químicos en la industria del transporte

Proceso industrial	Sustancia química
Transporte aéreo, terrestre, ferrocarril	Fungicidas, vapores diesel, gasolina, derivados del petróleo, creosota, plomo

Tabla 101.17
Oficios relacionados con exposición a agentes químicos en la industria minera

Proceso industrial	Sustancia química
Explotación minera: perforación, avance de cañerías, extracción	Carbón, sílice, polvo, monóxido de carbono, dióxido de carbono, óxido de nitrógeno, sulfuro de hidrógeno, dióxido de azufre, hidrógeno.

Tabla 101.18
Oficios relacionados con exposición a agentes químicos en la industria de la construcción

Proceso industrial	Sustancia química
Construcción de edificaciones, calles	Sílice, asbesto, cromo, cobalto, níquel, hidróxido de calcio, cemento
pintura, acabados de madera, tuberías	Tolueno disocianato, pinturas (oro metálico, dióxido de titanio, rojo, cromo amarillo, molibdeno naranja), barnices (cloruro de metileno)

Tabla 101.19
Sustancias químicas señaladas por la ITC, que causan efectos adversos sobre la salud y la ecología

Grupo	Efectos potenciales en la salud
Organo-fosforados	Neurotoxicidad
Anhídridos carboxílicos	Irritación de las membranas mucosas
Aldehídos no saturados	Oncogenicidad, mutagenicidad e irritación de membranas mucosas
Isocianatos	Irritación de membranas mucosas, toxicidad aguda
Isotiocianatos	Oncogenicidad, mutagenicidad, efectos reproductivos, teratogenicidad, irritación de membranas mucosas.
Tioxiranos	Oncogenicidad, mutagenicidad, efectos reproductivos, teratogenicidad, irritación de membranas mucosas.
Aziridinas	Oncogenicidad, mutagenicidad, efectos reproductivos, teratogenicidad, irritación de membranas mucosas.
Quinonas	Oncogenicidad, mutagenicidad, irritación de membranas mucosas
Haloalquileteres	Oncogenicidad, mutagenicidad, irritación de membranas mucosas.
Nitroaromáticos	Oncogenicidad, mutagenicidad, toxicidad crónica
Aminas aromáticas	Oncogenicidad, mutagenicidad, toxicidad crónica
Hidracinas	Oncogenicidad, mutagenicidad, irritación de membrana, toxicidad aguda.

Azoaromáticos, heteroaromáticos	Oncogenicidad, mutagenicidad
Azoxy aromáticos	Oncogenicidad, mutagenicidad
Carbamatos	Oncogenicidad, mutagenicidad, neurotoxicidad
Tiocarbamatos	Oncogenicidad, mutagenicidad
Aldehídos alifáticos	Oncogenicidad, mutagenicidad, efectos reproductivos, teratogenicidad, irritación de membranas mucosas
Cianohidrinás	Toxicidad aguda

Otras fuentes de exposición

Hay otras sustancias químicas a las cuales nos encontramos expuestos los humanos, procedentes de múltiples fuentes y en forma simultánea, como la de los **residuos industriales** que son liberados al ambiente durante los procesos de producción, almacenamiento, transporte, consumo, etc, que pueden ir al aire, agua y a los alimentos.

Requisitos que deben cumplir las enfermedades de origen tóxico para catalogarlas como profesionales

Las enfermedades profesionales de origen tóxico son aquella que cumplan los requisitos de los articulados del decreto 1832 de 1994 en especial el artículo 1, numeral 39.

Para que eso ocurra es necesario

Presencia del contaminante en el medio de trabajo

Que en el medio o puesto de trabajo exista contaminación ambiental por productos químicos, que deben alcanzar ciertos niveles de concentración ambiental, por arriba de los valores determinados con límites máximos permisibles (TLV), capaces de producir efectos secundarios en el trabajador.

Hay que tener en cuenta que la enfermedad profesional de origen tóxico es producida por un agente específico, por lo cual es necesario estar muy ciertos sobre la presencia de ese tóxico en los lugares de trabajo donde labora el paciente. Además, debe determinarse si el tóxico o factor de riesgo se encuentra en la cantidad o dosis suficiente, teniendo en cuenta lo que se define como Límites Máximos Permisibles o TLV: “es aquella concentración o cantidad de un factor de riesgo que puede estar presente en un ambiente de trabajo sin que produzca daño a quienes se exponen a esa cantidad de riesgo durante la jornada ordinaria de trabajo”

No quiere decir que si los TLV están bajos, no se va a producir enfermedad laboral, ya que hay una serie de factores que inciden y pueden depender del agente causal, de su ambiente de trabajo, y en especial del trabajador

que lo puede hacer más susceptible. Entre los factores más importantes tenemos: genéticos, hábitos (cigarrillo, alcohol), estrés, dieta, etc.

Los valores de los TLV son aceptados por norma legal como oficiales en nuestro país, sin embargo, hay que aclarar que se encuentran calculados para 40 horas de trabajo semanales y no para las 48 horas semanales reglamentarias en la ley colombiana.

Tiempo de exposición suficiente que el trabajador esté desempeñando sus actividades laborales en ese ambiente y entre en contacto con el tóxico en tiempo suficiente para causar la enfermedad

El efecto producido por el tóxico no es sólo en función de la dosis o concentración que recibe, sino también de la forma y el TIEMPO de estar en contacto con una concentración.

El tiempo de exposición es importante y se sabe que usualmente se requiere un largo periodo de exposición al riesgo, que generalmente se mide en meses o años, aunque las concentraciones de contaminantes sean pequeñas, para que se produzca un daño al organismo.

Los mecanismos principales que originan el desarrollo de efectos tóxicos son:

- Por acumulación del tóxico en el organismo. Esto ocurre cuando la cantidad absorbida por el organismo es mayor que la capacidad del mismo para eliminarlo. Cuando la concentración del tóxico en el órgano de acumulación alcanza un cierto nivel se producen los efectos correspondientes.
- Por desprendimiento del tóxico del órgano de acumulación, causando efectos a otros órganos.
- Por acumulación de los efectos producidos en cada una de las exposiciones. En este caso cada una de las exposiciones repetidas produce un efecto o daño en el organismo, que se sigue sumando. (Lo que se da más frecuentemente con las sustancias cancerígenas.)

No podemos pasar el factor de susceptibilidad personal, que hace que algunos trabajadores no desarrollen ningún daño orgánico o funcional, mientras otros lo hacen frente a contactos con el factor de riesgo por muy poco tiempo.

Además muchos factores ocupacionales se ven potenciados en su acción por la presencia de factores no ocupacionales, como las de índole higiénicas y culturales que hay que tener en cuenta. Tal es el caso, por ejemplo, de los cancerígenos del asbesto, cuya posibilidad de producir un cáncer pulmonar se aumenta en presencia del uso del tabaco.

Sintomatología

Que el cuadro clínico sea compatible con el «Toxidromo» de la sustancia a la cual se ha expuesto y que se observe en los demás obreros empleados en los mismos trabajos y manipulaciones.

Algunas enfermedades profesionales de origen tóxico tienen síntomas y signos peculiares y a veces únicos de un determinado químico; pero la realidad es que en su gran mayoría las manifestaciones patológicas de enfermedad profesional de origen tóxico no pueden distinguirse de aquellas de las enfermedades no profesionales, es igual a una enfermedad general, lo importante es tener la sospecha y la correlación con el agente causal.

A continuación se resume (ver tabla 101.20) la relación entre algunos agentes causales, el sistema afectado y los signos y síntomas del trabajador consignados por diferentes autores.

Tabla 101.20.
Relación entre el agente químico, el sistema afectado y las expresiones clínicas en el trabajador expuesto

AGENTE	SISTEMA AFECTADO	SIGNOS Y SÍNTOMAS
Tóxicos irritantes	Vías aéreas superiores	Inyección conjuntival, epifora (lagrimeo). Congestión nasal, rinorrea, estornudo, prurito nasal, tos, sequedad mucosas.
	Piel	Fase aguda: Edema, eritema, quemadura leve. Fase crónica : Piel seca, agrietada
	Vías aéreas inferiores	Fase aguda: Taquipnea, sibilancias, asma, roncus. Fase crónica : Disnea
Disulfuro de carbono Nitroglicerina Monóxido de carbono Fluorocarbonos Solventes halogenados Dicloro metano Arsénico	Cardiovascular	Taquicardia, debilidad, sudoración, arritmia cardíaca y muerte
Solventes volátiles liposolubles	Sistema nervioso central	Fase aguda: Síntomas similares a los producidos por ingesta de alcohol: incoordinación psicomotora, cefalea, náusea, vómito, vértigo, euforia, pérdida de la conciencia y muerte. Fase crónica: Cuadro de encefalopatía crónica tóxica: Cambios de la personalidad, cefalea, pérdida de la memoria reciente, dificultad para concentrarse, dificultad para el aprendizaje, alteraciones del sueño, alteración del olfato, del gusto, aumento de la agresividad y la irritabilidad.
N-hexano, disulfuro de carbono, tricloroetileno y metil-n-hexano	Sistema nervioso periférico y Pares craneales	Debilidad de las extremidades, dolores y calambres musculares, disminución de la fuerza y la sensibilidad. Lesión del trigémino (tricloroetileno). Lesión del nervio óptico y olfativo (n hexano)
Hidrocarburos, halogenados, nitrocompuestos, alcoholes, hidrocarburos aromáticos, pesticidas, compuestos aromáticos clorinados,	Hígado	Signos y síntomas de hepatitis aguda y subaguda: Ictericia, esteatosis. Signos y síntomas de lesión hepática crónica: Cirrosis.
Benceno	Sistema hematopoyético	Depresión líneas celulares
Metales, solventes orgánicos, hidrocarburos halogenados, Glicoles y derivados, Pesticidas (bipiridilos)	Sistema renal	Signos y síntomas de insuficiencia renal aguda

Tabla 101.21
Indicadores biológicos de exposición según agente químico

QUÍMICO	INDICADOR BIOLÓGICO	VALOR INDICADOR BIOLÓGICO	TIEMPO DE MUESTREO
Acetona	Acetona en orina	100 mg/dl	Al final de la jornada
Anilina	p-aminofenol total en orina Metahemoglobina en sangre	50 mg/g creatinina 1.5% de Hb	Al final de la jornada, durante, final de jornada
Benceno	Fenol total en orina benceno en aire espirado	50 mg/g creatinina 0.08 ppm	Al final de la jornada Antes de inicio jornada
Cadmio	Cadmio en orina cadmio en sangre	5 µg/g creatinina 5 µg/L	No crítico
Monóxido de Carbono	Carboxihemoglobina en sangre Monóxido de c en aire espirado	3.5 de Hb 20 ppm	Al final de la jornada Al final de la jornada
Clorobenceno	4 - clorocatecol total orina P-clorofenol total en orina	150 mg/g creatinina 25 mg/g creatinina	Al final de la jornada Al final de la jornada
Etil –Benceno	Ácido mandélico orina	1.5 g/g creatinina	Al final de la jornada
n – Hexano	2,5- hexanediona en orina	5 mg/g creatinina	Al final de la jornada
Metanol	Metanol en Orina	15 mg/L	Al final de la jornada
Inductores de Metahemoglobinemia	Metahemoglobina en sangre	1.5% de Hb	Durante, al final de la jornada
Metil cloroformo	Metil cloroformo aire espirado Acido tricloroacético orina Tricloroetanol total orina Tricloroetanol total sangre	40 ppm 10 mg/L 30 mg/L 1 mg/L	Antes de la jornada Al final de la semana Al final jornada/semana Al final jornada/semana
Metil-etil cetona	Metil-etil cetona orina	2 mg/L	Al final de la jornada
Metil Isobutil cetona	Metil Isobutil cetona orina	2 mg/L	Al final de la jornada
Nitrobenceno	p- nitrofenol total orina Metahemoglobina en sangre	0.5 mg/g creatinina 1.5% de Hb	Al final de la jornada
Inhibidores Colinesterasa	Actividad de colinesterasa en glóbulos rojos	70% de la línea base del individuo	Al final de la jornada
Pentaclorofenol total orina	Pentaclorofenol libre plasma 2 mg/g creatinina	5 mg/L	Al final de la jornada/semana Al final de la jornada
Percloroetileno aire espirado	Percloroetileno sangre Acido tricloroacético orina 10 ppm	1 mg/L 7 mg/L Antes de la jornada	Al final de la jornada Percloroetileno
Fenol	Fenol total orina	250 mg/g creatinina	Al final de la jornada
Estireno	Acido mandélico orina Acido fenilgioxílico Estireno sangre venosa	800 mg/g creatinina 240 mg/g creatinina 0.55 mg/g creatinina	Al final de la jornada Al final de la jornada Al final de la jornada
Tolueno	Acido hipúrico orina Tolueno sangre venosa	2.5 g/g creatinina 1 mg/L	Al final de la jornada Al final de la jornada
Tricloroetileno	Acido tricloroacético orina Acido tricloroacético y Tricloroetanol orina Tricloroetanol	100 mg/g creatinina 300 mg/g creatinina 4 mg/L	Al final de la jornada Al final de la jornada Al final de la jornada
Xilenos	Acido metilhipúrico	1.5 g/g creatinina	Al final de la jornada

Descarte de exposición extraocupacional

Es decir se ha descartado la presencia del agente químico a nivel extraocupacional o que la enfermedad o padecimiento esté asociado con exposición extraocupacional, en estos casos se considera de origen común.

Indicador biológico de exposición y/o los de efectos Positivos

La presencia de la sustancia química o de sus metabolitos en pruebas biológicas y/o alteraciones bioquímicas o fisiológicas inducidas por el agente que lo identifiquen.

BEIs (Índices de Exposición Biológica): Son valores de referencia que representan los niveles de alerta de la respuesta biológica a un compuesto químico o alguno de sus metabolitos en sus tejidos, fluidos biológicos o aire espirado de los trabajadores expuestos, independiente de la vía de ingreso de dicho compuesto al organismo.

El indicador puede ser la sustancia química en sí o sus metabolitos o un cambio bioquímico o fisiológico inducido por el agente. La medición puede ser realizada en muestra de aire espirado, orina, sangre u otras muestras biológicas tomadas del trabajador expuesto. Basado en el indicador, la muestra seleccionada y en el momento de toma de la muestra podemos deducir la intensidad de una exposición reciente, un promedio de exposición diaria, o una exposición acumulativa o crónica.

Estos valores recomendados por la ACGIH están basados en estudios epidemiológicos o están determinados como equivalentes de los TLVs, y están estrictamente establecidos para una exposición diaria de 8 horas y de 5 días a la semana. Estos índices se usan para proteger al trabajador de los efectos sistémicos causados por los agentes químicos.

La siguiente tabla resume los principales indicadores biológicos.

Las líneas de investigación actuales van en camino de encontrar marcadores lo suficientemente precoces para que podamos separar al trabajador de un puesto de trabajo antes de que se produzca una patología que puede estar en estado incipiente o muy latente, evitando las terribles consecuencias conocidas cuando la enfermedad se hace crónica.

La Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (ACGIH), es una asociación dedicada al desarrollo de aspectos técnicos y administrativos de la protección de la salud de los trabajadores, tiene comités encargados de la elaboración de criterios para la definición de los TLVs (Valores límites Umbrales) y los BEIs.

Por ello, para una mejor comprensión y aplicación correcta de estos índices biológicos es pertinente referirse a la publicación anual de la ACGIH.

CRITERIOS DE ORIENTACIÓN DIAGNOSTICA EN ENFERMEDAD PROFESIONAL DE ORIGEN TOXICO**Pilares para el diagnóstico de una enfermedad de origen tóxico**

Los procedimientos para hacer el diagnóstico de la enfermedad profesional de origen tóxico, no son diferentes a los utilizados en la clínica general, es decir apoyados en los pilares de la **anamnesis, la exploración física y los exámenes complementarios**.

Pero en el caso de las sustancias químicas, se hace énfasis en ciertos aspectos como: a. Historia ocupacional; b. Condiciones ambientales; c. Examen de pre-empleo; d. Otros trabajos o actividades del individuo, etc. y se emplean algunos estudios específicos para establecer si existe o no la relación causa-efecto entre el trabajo y la intoxicación.

Pero de todos el más importante es la **historia clínica ocupacional**, la cual es fundamental para realizar una aproximación a los problemas de salud relacionados con la exposición a factores de riesgo químico en el área de trabajo, además de ayudar a realizar un diagnóstico más preciso, nos lleva a:

- Tener un mejor conocimiento de los factores de riesgo químico ocupacional o ambiental e identificar los potencialmente peligrosos.
- Prevenir el desarrollo de enfermedades y el deterioro de condiciones médicas preexistentes que son agravadas por agentes químicos ocupacionales o ambientales.
- Detectar nuevas asociaciones entre la exposición al agente químico y la enfermedad.

Componentes de la historia clínica ocupacional

La historia clínica ocupacional tiene dos componentes principales:

1. Historia laboral con la exposición ocupacional.
2. Historia de salud relacionada con exposición ocupacional y ambiental

Estos dos componentes deben ser obtenidos del interrogatorio al trabajador durante la elaboración de la historia clínica ocupacional o deben ser investigados en lo posible con el empleador, sumados a los datos que reportan los hallazgos del examen físico y los de la exploración complementaria con la analítica general, la imagenología y la analítica toxicológica.

Historia laboral con la exposición ocupacional
Comprende**Datos del empleo actual**

Además de los datos demográficos como edad, sexo, estado civil etc.; los datos o información que más debemos buscar, son:

Tabla 101.22
Indicadores Biológicos de Efecto

SISTEMA	PRUEBA FUNCIÓN
Sistema respiratorio	RX Tórax: Detecta opacidades del parénquima pulmonar, pleura. Detecta patología crónica. Espirometría: Es una medida dinámica de los volúmenes pulmonares basados en la maniobra de capacidad vital forzada. Detecta patología aguda y subaguda. Pruebas de función pulmonar total: Es una medida de volúmenes estáticos y de gas espirado.
Sistema cardiovascular	E.K.G: Evalúa isquemia, arritmias, cardiomiopatía e hipertensión. Monitoreo cardíaco continuo: Evalúa arritmias no identificadas en el E.K.G. RX Tórax: Evalúa calcificaciones y crecimiento de cavidades. Cateterismo cardíaco: Evalúa enfermedad coronaria
Sistema Renal	BUN y creatinina: Evalúan la capacidad de excreción renal Medicina Nuclear: Para medir la tasa de filtración glomerular por medio e inyección de inulina o PAH. Proteínas de alto peso molecular: Albúmina en orina nos detecta un daño glomerular Proteínas de bajo peso molecular: B2 microglobulina nos muestra un daño temprano a nivel renal. Marcadores inmunológicos: Ag. tubulares renales que detectan daño tubular renal. Anticuerpos membrana basal (anti-GMB) detecta glomerulonefritis inmunológicas. Biopsia renal: Prueba confirmatoria de enfermedad.
Hígado	Marcadores séricos de enfermedad hepática: SGOT (AST), SGPT(ALT), fosfatasa alcalina, LDH, GGT. Bilirrubinas: Pruebas que ayudan a determinar los efectos agudos o subagudos de enfermedad hepática. Pruebas de función hepática: Albúmina, ferritina sérica, urea, factores de coagulación (TP). Pruebas que ayudan a determinar efectos crónicos de enf. hepática. Pruebas anatomía hepática: Ecografía, TAC, biopsia hepática (prueba confirmatoria) Exámenes de medicina nuclear.
Tracto gastrointestinal y pancreático	Endoscopia y biopsia. Pruebas para detección de pancreatitis.
Sistema nervioso	Examen neurológico: Motor, Sensorial, pares craneanos, marcha, postura, coordinación y mental. Electromiografías: Detección de miopatías y neuropatías. Electroneurografía: Detección de neuropatías, potenciales evocados Electroencefalograma, TAC, RNM. Pruebas neuropsicológicas: MMPI.
Sistema hematopéyico	Cuadro hemático, recuento reticulocitos, Hb sérica, haptaglobina, bilirrubinas, test de Coombs, recuento de plaquetas, metahemoglobina. Frotis de sangre periférica, pruebas de coagulación, biopsia de médula ósea y estudio citogenética
Sistema endocrino	Se debe determinar el órgano afectado y de acuerdo con esto determinar la jerarquía del sistema de regulación endocrino (hipotálamo, pituitaria, órgano blanco)
Sistema reproductivo	Pruebas de fecundidad masculina y femenina Pruebas de evaluación de la concepción, de la implantación, del desarrollo fetal, y pruebas de evaluación al nacimiento y del desarrollo postnatal.

a. Sitio de residencia. Si esta o no cercano o retirado de zonas fabriles, de las que pueden llegar contaminantes.
b. Nivel de escolaridad del trabajador. Es importante porque puede influir en el interés personal en su salud y seguridad en el trabajo.
c. Profesión u oficio.
d. Empresa donde labora actualmente, sitio de trabajo y tiempo. Interrogue el tipo de actividad económica de la empresa, fecha de ingreso a la empresa, la naturaleza, fecha de ingreso al cargo, descripción de las actividades que realiza en el cargo.

e. Las características de la exposición. Esto es el tiempo de exposición en una jornada de trabajo y cuantas horas dura esta. Se pregunta si trabaja tiempo extra y con que frecuencia y cuantas horas, cuales son los días a la semana que trabaja y cuales descansa.
f. Los agentes químicos a los que está expuesto (enumérellos los que considere importantes).
g. Las características del lugar de trabajo, tales como tamaño del local, iluminación, ventilación.
h. Las medidas de higiene y seguridad: Generales como los sistemas de inyección y extracción del aire, hacia

donde se hace etc. Para detectar si hay o no defectos en la eliminación de vapores o polvos nocivos; o individuales como: lavarse las manos, cambio de ropa, ingestión de alimentos en el sitio de trabajo.

i. Las medidas de protección personal utilizadas, como respiradores y los caracterizados guantes y botas, ropa de trabajo, gafas, cascos, etc.

j. Interrogue la frecuencia de utilización y si le son de utilidad.

Datos de la historia ocupacional anterior

a. Antecedentes personales de trabajo hasta el tiempo actual. Nos permite saber en orden cronológico a qué agentes ha estado expuesto el trabajador o lo está actualmente. La antigüedad en cada puesto de trabajo. Interrogue los trabajos anteriores describiendo la información desde el trabajo más reciente hasta llegar al más antiguo. Describa el tipo de empresa (actividad económica), el cargo u oficio, la fecha de inicio y fin, los factores de riesgo a los que estuvo expuesto, los agentes de riesgo químico a los que estuvo expuesto, los elementos de protección personal que utilizó.

b. Antecedentes Patológicos personales, haciendo énfasis en *antecedentes medicolaborales*. Obtener el antecedente médico laboral es de mucha importancia para el apoyo diagnóstico. Tener información sobre los registros médicos, estos pueden contener indicios como antecedentes ocupacionales, o ambientales, factores predisponentes, episodios previos similares e información sobre el curso y las causas de la enfermedad.

Si el médico sospecha que el origen del problema es el sitio de trabajo, debe solicitar al patrón que presente los registros del trabajador concernientes a ausencias por enfermedad, accidentes y desempeños en el trabajo

Datos de exposiciones químicas a agentes extraocupacionales

Riesgos Tóxicos no Laborales. Cuando en la historia clínica de un trabajador se descartan los riesgos laborales como la fuente del problema de salud debemos considerar la posibilidad de que dicha enfermedad se deba a exposición a materiales tóxicos o emisiones en el hogar o en diversas actividades recreativas. Son muy diversos los tóxicos y compuestos con base en metales entre los cuales podemos señalar: desinfectantes, limpiadores, removedores de pintura, de cera, solventes e insecticidas. Así como una amplia variedad de materiales que se utilizan para pintar, para cerámica, para impresiones, esculturas, modelajes, soldadura, carpintería, fotografía y muchas formas del arte comercial.

Historia de salud relacionada con exposición ocupacional y ambiental

Comprende: la enfermedad actual, antecedentes personales patológicos, revisión por sistemas, los hallazgos

al examen físico, el diagnóstico y los exámenes complementarios.

Hay unos criterios convencionales que nos pueden orientar al posible origen tóxico en una enfermedad profesional que podemos denominar **Criterios de Orientación Diagnóstica** entre los cuales podemos mencionar:

1. Antecedentes de exposición o de contacto con la sustancia.

2. Pérdida recurrente o progresiva de la salud.

3. Cuadro clínico con compromiso multisistémico que no se pueda explicar por otras causas.

4. Cuando los síntomas y los signos corresponden a Toxidromos de un tóxico determinado.

5. La presencia del tóxico o de sus metabolitos en las muestras biológicas o una alteración bioquímica o fisiológica que lo identifique.

Por todo ello en la historia relacionada con exposición ocupacional, se hace énfasis en lo siguiente:

Averiguar si hay **Riesgos Tóxicos Laborales** o existe algún agente de riesgo o actividad laboral que está relacionado con sus problemas. Cuando en la historia clínica de un trabajador se indica que los factores laborales pueden ser la causa de su enfermedad, debemos identificar todos los materiales potencialmente tóxicos a los que el trabajador se encuentra expuesto en el trabajo. La información técnica correspondiente a las propiedades químicas, usos y toxicidades, deben estar disponible en la hoja de información sobre seguridad de materiales. (HISM). Con esta hoja obtenemos la información técnica correspondiente a las propiedades químicas y la evaluación por escrito de los riesgos químicos, en general preparada por el fabricante de la sustancia.

La OSHA (La Occupational Safety and Health Administration) requiere que los proveedores incluyan esta hoja de información en cada embarque de materiales industriales y que los patronos las conserven y las tengan a disposición de los médicos y trabajadores.

Si el producto o el proceso es secreto, se puede exigir al médico o al trabajador que firmen un convenio de confidencialidad antes de recibir la información de riesgo. Las HISMs están disponibles en Internet, que tiene ahora varias bases de datos de modo gratuito. Puede encontrarse en cualquiera de los servicios de búsqueda del Internet (g: <http://www.yahoo.com>, mediante el término MSDS. Además debemos buscar otras fuentes adicionales de información técnica –buscar bases de datos– software.

Averiguar también si alguno de sus compañeros de trabajo tiene problemas o presenta síntomas similares a los suyos.

Datos de antecedentes personales

Interrogue por antecedentes médicos personales, patologías que pudiesen ser agravadas por la exposición a agentes químicos. Es importante tener en cuenta los antecedentes para la determinación de conceptos de

aptitud o capacidad laboral. Seguidamente hacemos mención sobre antecedentes patológicos de importancia en algunos órganos o sistemas:

Antecedentes de patología de vías respiratorias

Enfermedad pulmonar crónica (EPOC), asma. Las subpoblaciones de personas con enfermedades crónicas del pulmón tienen un gran riesgo de presentar efectos adversos con la exposición a tóxicos ambientales, en el caso de los asmáticos tienden a tener exacerbaciones de sus síntomas y deterioro de la función respiratoria, o ambos.

Antecedente de patología cardíaca

Personas con patología cardiovascular son consideradas de alto riesgo para tener efectos adversos al monóxido de carbono, bajas concentraciones de monóxido de carbono pueden exacerbar isquemia coronaria durante el ejercicio.

Antecedente de patología hepática

El hígado es el órgano encargado de las funciones de detoxificación, sin embargo existen factores importantes a tener en cuenta que pueden modificar la función normal que desempeña. Entre ellos, consumo de alcohol, cigarrillo, medicamentos, dieta y enfermedades pre-existentes del hígado que los hacen susceptibles a la exposición a químicos. (45)

Numerosas drogas como barbitúricos, fenitoína y esteroides, químicos exógenos como solventes e hidrocarburos policíclicos del cigarrillo, pesticidas halogenados, dioxinas y difenilos policlorinados, factores dietéticos como el consumo de algunos vegetales hacen uso del sistema enzimático del citocromo p 450. Estudios han demostrado que estos agentes exógenos pueden potenciar la hepatotoxicidad al exponerse a agentes químicos hepatotóxicos.

Antecedente de patología renal

Es importante determinar las causas de daño renal las relacionadas y no relacionadas con agentes químicos.

Antecedente de patología sistémica

La Diabetes Mellitus con frecuencia presenta patología neurológica periférica, un número de químicos incluyendo metales, solventes, gases, pesticidas, sustancias utilizadas en la industria del caucho que son reconocidos neurotóxicos periféricos podrían ejercer un efecto sinérgico si un paciente diabético se expone a dichas sustancias.

La Obesidad se asocia con una reducción de los volúmenes pulmonares simulando un patrón de patología restrictiva, aunque no se ha demostrado que este patrón sea agravado por los agentes tóxicos respiratorios.

Antecedente de patología neurológica

Existen factores que contribuyen a la susceptibilidad de lesionar el sistema nervioso por Neurotoxinas como:

el área de superficie del SNC es grande e incrementa la exposición a toxinas, la mielina acumula toxinas lipofílicas, la transmisión electroquímica hace que fácilmente ocurra una disrupción de la función sináptica, la neurona es muy sensible a la hipoxia, algunos componentes trazas son esenciales para la transmisión nerviosa. Además las células del SNC que han sido destruidas por toxinas no se regeneran.

Enfermedades heredofamiliares

Alteraciones cromosómicas, que se encuentran con poca frecuencia, porque no se piensa en ellos y no se estudian adecuadamente.

Hábitos de vida

Es importante tener en cuenta los estilos o hábitos de vida de las personas, tales como: hábitos alimenticios, ingesta de alcohol, consumo de cigarrillos, la edad del trabajador y las condiciones pre-existentes, onicofagia, adicción a drogas de abuso, etc. El alcoholismo por ejemplo favorece algunas intoxicaciones, ya sea por el daño hepático que ocasione disminuyendo así la capacidad de detoxificación de este órgano o por la acidosis metabólica que produce y favorece la movilización de algunos tóxicos como el caso del plomo, en que al disminuir el PH sanguíneo se moviliza este metal de los depósitos en hueso a la circulación sanguínea.

Datos de revisión por sistemas

Interrogue síntomas por sistemas que pudiesen presentarse por la exposición a agentes químicos. Pregunte si otros compañeros de trabajo presentan los mismos síntomas, correlaciónelos con los horarios de trabajo, con las tareas específicas, verifique el comportamiento de los síntomas con las jornadas de descanso, fines de semana y períodos de vacaciones. Los síntomas patológicos que se presentan durante la semana de trabajo y remiten durante los fines de semana, sugieren una causa laboral y aquellos que solo aparecen fuera del sitio de trabajo pueden relacionarse con exposición en el hogar o actividades recreativas.

Examen físico

Se recomienda realizar un examen físico minucioso y completo, por aparatos y sistemas, registrando los datos de somatometría del paciente (peso, talla, constitución), signos vitales (PA, FC, FR, temperatura), hallazgos por sistemas que nos permitan encontrar síntomas y signos en donde ha repercutido el tóxico, correlacionando los hallazgos clínicos con los efectos causados por los agentes químicos a que está expuesto el trabajador.

Una exploración física adecuada nos puede hacer encontrar peculiaridades distintivas según el tóxico de que se trate.

Sin embargo, hay que tener en cuenta algunas **características de las manifestaciones clínicas de las enfermedades profesionales de origen tóxico** que pueden incidir en la exploración física, como las que mencionamos a continuación:

- Los **síntomas y manifestaciones patológicas de las enfermedades profesionales** de origen tóxico no pueden distinguirse de aquellas de las enfermedades no profesionales. Muchas veces se cree que la enfermedad profesional de origen tóxico tiene manifestaciones peculiares y únicas, pero la realidad es que los síntomas y signos de la enfermedad profesional son iguales a los de la enfermedad general, excepto, (como anotamos anteriormente) algunas sustancias tóxicas o metales que producen síntomas característicos.

- En la mayoría de los casos estas manifestaciones clínicas son inespecíficas y pueden ser semejantes a las que se presentan en la mayoría de las patologías comunes.

- Pueden aparecer en el curso de una enfermedad y ser semejantes a las manifestaciones de la enfermedad de base. A veces en la exploración para la búsqueda del diagnóstico de una enfermedad profesional podemos encontrar algún otro padecimiento que evolucione concomitante con la intoxicación.

- Las manifestaciones pueden ser similares en tóxicos o metales diferentes.

- En algunos casos la relación de causalidad entre el cuadro clínico y el tóxico pasa desapercibido o es puesta en duda. Esto puede ocurrir porque algunas sustancias químicas o sus compuestos no manifiestan la intoxicación sino hasta semanas, meses o años después de una única exposición o de la absorción de una dosis única, o después de haber desaparecido del organismo, y la evolución puede llevar al trabajador a la muerte, o a una recuperación total o parcial, en la cual quedarían secuelas o lesiones persistentes, por ejemplo compuestos metálicos de talio, fósforo, los cuales semanas después de la absorción de una sola dosis que solo haya provocado alteraciones menores, causan posteriormente daños en cadena de otros órganos que usualmente son catastróficos. Algunos compuestos metálicos están dotados de una acción neurotóxica retardada, otros como los AZOBENCENOS, pueden producir necrosis hepática casi un mes después de la absorción.

Como ha dicho el toxicólogo inglés J. M. BARNES, se trata de “Venenos que lesionan y se van” (POISON THAT HIT AND RUN)

Estas formas poseen un gran interés médico-legal, porque a veces, como se dijo anteriormente, la relación de causalidad entre el cuadro clínico y el tóxico pasa inadvertida, o es puesto en duda.

Situaciones clínicas “problemáticas” que con más frecuencia se presentan

a. Una intoxicación cuya sustancia química o metal no se ha definido o no es conocido.

b. Una enfermedad en un trabajador de posible origen tóxico por una sustancia química o por un metal.

Sí con la información obtenida en la anamnesis y en la exploración física no podemos orientar el diagnóstico, los parámetros que debemos seguir ante un tóxico desconocido son agrupar los síntomas y signos en “Toxidromos” o síndromes tóxicos y así podríamos orientarnos a que grupos de sustancias pueden corresponder.

Diagnóstico

Se deben registrar todos los diagnósticos encontrados en el trabajador, los de origen común y los que tienen sospecha o certeza de origen ocupacional y soportarlos con los exámenes complementarios.

Los exámenes complementarios: laboratorios y paraclínicos

Se deben solicitar los análisis necesarios para realizar o confirmar el diagnóstico, registrar la fecha de realización del examen, los resultados y su interpretación.

Las pruebas se pueden clasificar en:

a. **Pruebas específicas** o selectivas en donde se obtiene el tóxico o su metabolito, que en algunos químicos representan la pruebas de exposición (pruebas reinas) (Tabla 101.21) como es el caso de plumbemia, plumburia, plomo en cabellos o en los huesos, en la intoxicación por plomo.

b. **Pruebas inespecíficas** que representan alteraciones bioquímicas o fisiológicas que no son únicas del tóxico en mención, llamadas pruebas de acción biológica o de efectos, (Tabla 101.22) como el caso de los punteados basófilos, la medición del ácido delta-aminolevulínico urinario, de las porfirinas eritrocitarias libres, etc. que reflejan el efecto inhibitor del plomo en la vía de la síntesis del hemo, pero que a la vez se pueden dar en otros tipos de tóxicos.

Caso dudoso de enfermedad profesional

Un caso dudoso de enfermedad profesional es cuando alguno de los parámetros antes mencionados no está claro o se encuentra sin estudiar o evaluar. En caso de estar frente a una de estas situaciones es necesario retomar cada uno de los pasos hasta aclarar el origen de la enfermedad.

Se debe entender que a veces es imposible documentar con datos exactos los niveles de exposición anterior; y aún pueden ser difíciles de obtener los actuales. Por ello los diagnósticos, en algunos casos, se soportarán en los **datos subjetivos de la historia ocupacional del trabajador**, en la ratificación del empleador del desempeño de un determinado oficio y en la presunción del higienista, de que este tipo de oficios, implicó la vecindad o el contacto, en todo caso, la exposición real al agente etiológico en cuestión, **pero no en la certificación técnica.**

CALIFICACIÓN DE LA PROFESIONALIDAD

El diagnóstico de la intoxicación es un paso inicial, porque luego viene la Calificación de la profesionalidad, que de acuerdo al Artículo 3 del decreto 1832, se debe establecer la relación de causa-efecto entre el trabajo y el padecimiento del trabajador.

Para ello hay que complementar toda la información anterior **demostrando la contaminación ambiental y del medio laboral por los tóxicos y características de dicha contaminación.**

Debemos determinar si el tóxico (metal) o factor de riesgos se encuentra en la cantidad suficiente, teniendo en cuenta los límites máximos permisibles (TLVs), como se describe anteriormente.

Por ello debemos tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- La comparación de los análisis del aire ambiental en los puestos de trabajo con los TLV para apreciar si las condiciones de trabajo son saludables (es decir, si los trabajadores no están sometidos a un riesgo inaceptable) sólo tiene interés si los contaminantes analizados penetran en el organismo por vía pulmonar.
- Si la vía cutánea interviene o es la vía de entrada predominante, es evidente que el análisis del aire no será un reflejo válido del grado de exposición.
- Para las sustancias que penetran exclusivamente por vía pulmonar es difícil obtener una estimación válida del grado de exposición de los trabajadores mediante el solo análisis del aire.
- Es evidente que la concentración de una sustancia química en la atmósfera de un área de trabajo no permanece constante, ni en el tiempo ni en el espacio; tiene oscilaciones, además, el trabajador permanece raramente durante todo su periodo de trabajo en un mismo lugar; quizá sea responsable de varias máquinas o bien durante su jornada laboral puede ocupar puestos de trabajos distintos con contaminaciones diversas.
- Es muy difícil determinar con precisión el tiempo pasado en cada lugar. Aun en la eventualidad utópica de una estimación continua de la concentración del tóxico en todo los puestos de trabajo, la estimación del grado de exposición de cada trabajador sería solo aproximada, ya que habría que tener en cuenta el factor tiempo.
- Aun cuando el caso ideal en que todos los obstáculos citados han podido ser eliminados y cuando se ha conseguido una estimación real y continua de la exposición de los trabajadores a un contaminante, hay que tener en cuenta que los resultados no atienden a las variaciones biológicas que existen entre los individuos y aun en la misma persona en un momento dado.
- La cantidad de tóxico que penetra en el organismo esta en función no solamente de la concentración en el aire inhalado, sino también de los diferentes factores fisiológicos, especialmente de los parámetros respiratorios. La

ventilación pulmonar no es constante de un individuo a otro ni tampoco en el mismo individuo dependiendo de su actividad física. Por esta razón aun cuando no varíe la concentración de tóxicos con el tiempo, la cantidad absorbida por el organismo puede variar (Michaux y cols.). – Además, este método no tiene en cuenta la sensibilidad individual de los trabajadores. Una concentración de tóxico perfectamente tolerada por la mayoría puede ser nociva para cientos de sujetos hipersensibles o con minusvalías. El solo análisis del aire no tiene en cuenta a estas personas que pueden afectarse por concentraciones consideradas tolerables para otros trabajadores.

Las dificultades citadas demuestran ampliamente que la determinación de una concentración de una sustancia química en el aire, sólo puede dar una aproximación del grado de exposición de los trabajadores y del riesgo para su salud. No se puede de hecho, a la ligera, sacar como consecuencia que es inútil. Muy a menudo es la única técnica aplicable.

En Estados Unidos las concentraciones admisibles las establece principalmente la American Conference of Governmental Industrial Hygienists Committee (ACGIH)

Varios países han puesto en marcha comités de expertos para proponer normas de exposición profesional adaptadas a las condiciones del país (Alemania, Checoslovaquia, Países Bajos, Rusia, etc.) La Comisión de la Comunidad Económica Europea ha promulgado directrices concretas sobre valores límites para ciertos agentes (amianto, plomo, cloruro de vinilo). La OMS ha iniciado un programa destinado a formular recomendaciones de exposición admisible únicamente sobre la base de criterios sanitarios, pero desafortunadamente no ha tenido continuidad.

También se deben identificar todos los materiales potencialmente tóxicos a los que el trabajador se encuentre expuesto en el lugar de trabajo. Obtener la información técnica correspondiente a las propiedades químicas, usos y toxicidades mediante la HISM (Hoja de información sobre seguridad de materiales).

Muy a menudo el ambiente de trabajo está contaminado por varias sustancias y su efecto combinado debe tenerse en cuenta. En estos casos se debe saber si ejercen acciones tóxicas diferentes o pueden manifestar acciones sinérgicas aditivas o antagónicas.

La ACGIH recomienda considerar los efectos de las sustancias como aditivos si la suma de las fracciones siguientes: OJO, FALTA TEXTO VER ORIGINAL...

Sobrepasa la unidad, (C1, C2,...Cn representan las concentraciones atmosféricas de diversas sustancias, y T1, T2,...Tn, Los TLV correspondientes). Si es menor que la unidad el efecto es independiente.

Si está demostrado que los efectos tóxicos principales de las diversas sustancias peligrosas no son aditivos, sino independientes, pueden considerarse los efectos indivi-

duales y no su suma. Si ninguna sobrepasa la unidad, la exposición es tolerable.

Debemos tener en cuenta que para obtener toda la información anterior se requiere la colaboración de: Los gerentes de la compañía, de los profesionales de seguridad y de los sanitaristas industriales, etc.

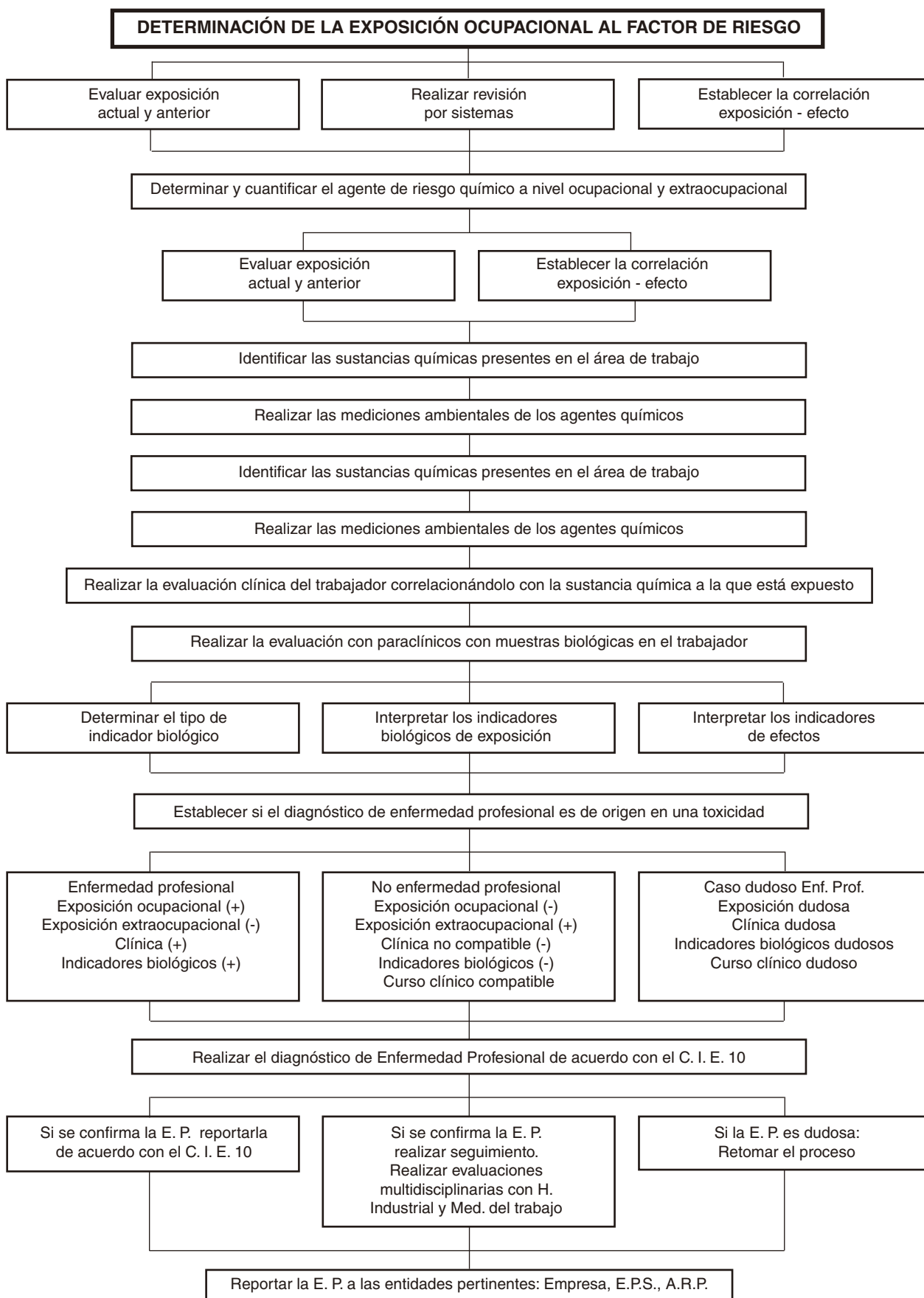
El diagnóstico de enfermedad profesional debe reportarse de acuerdo con el C. I. E. 10. Una vez se ha confirmado el diagnóstico o la sospecha diagnóstica es alta, estos casos deben ser reportados a la empresa donde labora el

trabajador, como signo de alarma para investigación y seguimiento del factor de riesgo para los trabajadores en la empresa en estudio. Es importante reportarla a la EPS que realiza la atención del trabajador y a la ARP que lo asegura en riesgos profesionales.

Es importante establecer una serie de medidas de seguimiento y control a la población trabajadora expuesta al agente químico; mediante la implementación de programas de vigilancia epidemiológica (PVE) o de toxicovigilancia del agente de riesgo y/o de la enfermedad. (Tabla 101.23)

Tabla 101.23
Proceso de diseño e implementación de un programa de vigilancia epidemiológica

1. Determinación del agente químico en el área de trabajo.	Se determina el nivel de exposición, la ruta de absorción de lo(s) agentes(s) químico(s) en el área de trabajo. Es importante determinar situaciones donde se presentan exposiciones a mezclas de agentes químicos.
2. Manifestación del órgano blanco de toxicidad para cada agente químico	Se identifican los órganos blanco de toxicidad de lo(s) agentes químicos(s) y la toxicidad potencial de cada uno de los agentes presentes en la industria.
3. Selección de la prueba tamiz para detectar efectos en la salud.	Se seleccionan una(s) prueba(s), capaces de detectar los efectos tóxicos en la salud, esta prueba deberá realizarse antes, durante y posterior a la exposición. Para la selección de la prueba debe tenerse en cuenta la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y disponibilidad.
4. Desarrollo de los criterios de acción.	Se determinan las guías o protocolos de acción de acuerdo con los resultados de las pruebas y los hallazgos clínicos en el trabajador.
5. Estandarización de las pruebas.	Se estandarizan los criterios para realizar las pruebas de tamizaje de tal manera que se pueda realizar un control de calidad.
6. Frecuencia de realización de las pruebas.	Se establece la frecuencia de realización de las pruebas de tamizaje de acuerdo con los criterios de riesgo-beneficio para el trabajador.
7. Interpretación de resultados	Los resultados se deben interpretar bajo dos puntos de vista: Individual, donde se compara el comportamiento de los resultados en cada trabajador e implica establecer medidas de prevención individual. Colectiva, donde se analiza el comportamiento de los resultados en un grupo trabajador (por área, secciones, cargos) e implica establecer medidas de prevención colectiva.
8. Pruebas confirmatorias	Se realizan cuando se encuentran anomalías en las pruebas. Las pruebas se deben confirmar inmediatamente.
9. Correlación de hallazgos con el puesto de trabajo.	Se correlacionan los hallazgos clínicos, paraclínicos con los agentes químicos del puesto de trabajo y se determina la necesidad de reubicar al trabajador.
10. Notificación	Se deben notificar al trabajador los resultados o hallazgos de la evaluación
11. Evaluación, diagnóstico	Se debe realizar una evaluación diagnóstica precisa a los trabajadores con anomalías, clarificar los síntomas y hallazgos y correlacionarlos con la historia clínica.
12. Evaluación y control de la exposición	Se deben implementar medidas de corrección para reducir los niveles de exposición a niveles seguros para la salud del trabajador.
13. Registro	Historia clínica, resultados de pruebas, interpretaciones, documentación del programa, notificaciones al trabajador.



BIBLIOGRAFÍA

- ACGIH, Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposures indices. 1996 y 2002. Cincinnati, Ohio.
- ADAMS, R.M. Occupational Skin Disease, 3ª ed. Saunders, 1998.
- American Journal of Industrial Medicine. Wiley-Liss, Inc. 605 Third Avenue, New York, NY 10158-0012. Monthly.
- BAKER, D. Occupationally related disorders. Medical Clinics of North America. Vol. 74 (2) March. 1990.
- BILEY, D.N. The role of laboratory in the poisoned patient: laboratory perspective. J. Analytical Toxicol 1983; 7: 136-141.
- BASELT, R.C. Analytical procedures for therapeutic drug monitoring and emergency toxicology. Bimedical Publications. Davis, California, 1980.
- Biological Monitoring. An Introduction. Shane S. Que Hee, Van Nostrand Reinhold. New York, 1993.
- Biological Monitoring of Metals. C. G. Elinder, L. Friberg, T. Kjellstrom, G. Nordberg, G. Oberdoerster. Editorial IPCS. Geneva, 1994.
- BLEECKER, M. Occupational Neurology and Clinical Neurotoxicology. Williams and Wilkins. 1995.
- BRIDGES, J.W.; BENFORD, D.J.; HUBBARD, S.A. Mechanisms of toxic injury, Ann New York, Acad Sci 1983; 6:43-63.
- BRYSON, P.D. Comprehensive review in toxicology. Rockville, An Aspen Publication, 1989.
- CABALLERO, P. J.; GUTIERREZ, F.; DORADO, S. Epidemiología de la intoxicación aguda; estudio comparativo 1979-1985 en el área sur de la Comunidad Autónoma de Madrid, Rev Clin Esp. 1987; 181: 334-339.
- CARDWEL, J.; JAKOBY, W.B. Biological basis of detoxification. Academic Press Inc, New York, 1983.
- CORMELLA CONBELL, J. Introducción a la toxicología en Marruecos L; en toxicología clínica. 1993; Pág. 3-9.
- CORDOBA, P.D.; HENAO, H.S. Intoxicación por Plomo. En Toxicología, 3ª ed. 2001, Cap. 24.
- Decretos de la Legislación Colombiana:
- DECRETO No. 1382 de 1994. Profesionalización de los diagnósticos de Enfermedades Profesionales.
- Nº 1832 de agosto de 1994. Art. Nº 3 Determinación de la Relación de Causalidad.
- Nº 295 de julio de 1994. Art. Nº 1. Definición de Enfermedad Profesional.
- Resolución 2569 de 1994. Reglamentación del Proceso de Calificación.
- Enfermedades Profesionales. Codificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE 10).
- Enfermedades Profesionales. Sociedad Colombiana de Medicina del Trabajo. Protocolo para su Diagnóstico.
- EYLENBOSCH, W.J. Surveillance in Health and Disease. Oxford University Press. 1988.
- Fundación Mapfre, Manual de Higiene Industrial. Editorial Mapfre, S.A. 1996.
- GISBERT CALABUIG, J.A. Medicina Legal y Toxicología. 5ª ed. 1998. Barcelona, España.
- GOSSEL, T.A.; BRICKER, J.D. Principles of clinical toxicology. New York, Raven Press, 1990.
- GREENBER, M. Occupational, Industrial, and environmental Toxicology. Mosby Year Book, 1997.
- GUERRERO, E. Cáncer Ocupacional. Prevención y Vigilancia Epidemiológica. Bogotá, 1997.
- GUERRERO Salcedo Agustín, Síndromes Tóxicos, en Córdoba Palacio D. En toxicología 4ª ed. 2001. pag. 88-93.
- GUTIERREZ, A. HERNANDEZ, R. Panorama Epidemiológico de Cáncer por Sitio Anatómico y su Correlación con la Distribución Geográfica de Industrias que probablemente utilizan Carcinógenos Químicos reconocidos por el IARC durante el periodo de 1977 – 1991, en la ciudad de Cali, Colombia.
- Jales, S. Polyhronopoulos, G. Medical Surveillance of Hazardous materials Response Fire Fighters: A two years prospective study, JOEM. Vol. 39:2, 1997.
- LADOU, JOSEPH. Apoyo al Diagnóstico de las Enfermedades Laborales en Medicina Laboral y ambiental. 2ª ed.
- LANDIGRAN, P. The recognition and control of Occupational disease. JAMA, Vol. 266. (5) 1991.
- LAUWERYS ROBERT, R. Evaluación de la Exposición a los agentes Químicos en la Industria en Toxicología Industrial e Intoxicaciones Profesionales. Edit. Masson Barcelona 1994 – Cap. 6. Págs. 73-76.
- Exposición Admisible a las Sustancias Químicas en Medio Profesional. Evaluación de la Toxicidad de las Sustancias. En Toxicología Industrial e Intoxicaciones Profesionales. Edit. Masson Barcelona, 1994. Cap. 5. Págs. 59-70.
- LEWIS, RICHARD. Metales. En Ladou J. En Medicina Laboral y Ambiental 2ª Ed. 1999. Cap. 27 Págs. 447-487.
- LOPEZ, J. Principios Básicos de Salud Ocupacional. Sección de Salud Ocupacional. Ministerio de Salud.
- MACMARRON, M.M. The use of toxicology test in emergency room diagnosis, J Analytical Toxicol 1983; 7: 131-135.
- MARRUECOS, L.; NOGUE, S.; HOLLA, J. Toxicología Clínica. Editorial Springer – Verlag ibérica, S.A. Barcelona. 1993.
- MARTINEZ, D., LOPEZ, M.; REPETTO, M. Garantía de Calidad y buenas Prácticas de Laboratorio. En Repetto M. Toxicología Avanzada. Ediciones Díaz de Santos S.A. 1995 Cap. 3 Págs. 61 a la 87.
- Methods for Biological Monitoring a Manual For Assessing Human Exposure to Hazardous Substances. Kneip J. Theodore and Crable John V. Editorial American Public Health Association. U.S.A. 1998.
- Ministerio de Trabajo y Seguridad Social. Decreto 1281 de 1994. _____; Decreto 1295 de 1994.
- MONTEIS CALAT, J. Epidemiología de la intoxicación aguda. En Marruecos L; en toxicología clínica 1993; pag. 9 y 16.
- MURPHY, L.I.; HALPERIN, W.E. Medical screening and biological monitoring: A guide to the literature for physicians. J Occup Environ Med 1995; 37: 170.
- OIT. Anuario estadísticas del trabajo, 1994. 53ª edición.
- OIT. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo. Ministerio de Trabajo y Seguridad, 1989, 1ª ed. en español.
- OIT. Registro y Notificación de Accidentes de trabajo y Enfermedad Profesional. Ginebra, Suiza, Rey, 1996.
- OIT. Repertorio de recomendaciones prácticas sobre la seguridad en la utilización de los productos químicos en el trabajo.

- OLSON, K.R.; PENTEL, P.R.; KELLY, M.T. Physical assessment and differential diagnosis of the poisoned patient. *Med Toxicology* 1987; 2:52-81.
- OMS, Detección Precoz de Enfermedades Profesionales. 1987. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedades ocupacionales. Guía para su diagnóstico. Publicación científica, No. 480. Washington, 1989.
- POPE, A.M.; RALL, D.P. (editors): *Environmental Medicine: Integrating a Missing Element into Medical Education*. National Academy Press, 1995.
- REYNALES S., LUZ M. Enfermedades Causadas por Sustancias Químicas y sus Derivados. En *Enfermedades Profesionales*. Sociedad Colombiana de Medicina del Trabajo. Pág. 669-702.
- ROBINSON, A.E. What is identification? *Med. Sci. Law*, 11, 128-130, 1989.
- ROJAS M., Maritza. *Toxicología ocupacional en Toxicología de Dario Córdoba*. Manual Moderno. 4ª ed. 2001. Pág. 778.788.
- ROM, W.N. *Environmental and Occupational Medicine*, 3ª ed. Lippincott-Raven, 1997.
- ROSENSTOCK, L. *Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine*. W.B. Saunders company. 1994.
- SORIA, M.L.; REPETTO, G., REPETTO, M. Revisión General de la Toxicología de los Metales en Repetto M. *Toxicología Avanzada*. Ed. Díaz Santos 1995 Cap. 8 Págs. 293- 259.
- STRAIF, K.; Silverstein, M. Comparison of U.S. Occupational safety and Health Administration Standards and German Berufsgenossenschaften guidelines for preventive Occupational health examinations. *Am. J. md Med.* 31: 373-380 1997,
- TODOR, W.; MARONI, M. *Health Surveillance of Pesticide Workers*. A. manual for Occupational Health Professionals. Elsevier.1994
- THOMAS, J.J., BONDO, P.B., y SUNSHINE, I., Guidelines for Analytical toxicology Programs. CRC, Press, Cleveland, 1977.
- Threshold limit values for chemical substances and physical agents. ACGIH, Cincinnati, 1998.
- VEGA, SILVIA. Evaluación epidemiológica de riesgos causados por agentes químicos ambientales. *Toxicología IV*, carcinogénesis química. OPS-OMS. 1985.
- VILLANUEVA CAÑADA, ENRIQUE. Introducción a la toxicología. En Gisbnt Calabuig J.A. En *Medicina Lagal y Toxicología* 5 edición 1998. Pag. 597-599; Pag. 686-718.
- WALKER, J. Chemical selection bythe interagency testing comitte: Use of computerized substructure searching to identify chemical groups for health effects, chemical fate and ecological testing. *The Science of the total Environment*, 109 (110). 1991.
- YASSI, A. Hassard, T. Evaluating medical Performance in the diagnosis and treatment of Occupational health problems: A standardized patient approach. *JOM*. Vol. 32 (1). July 1990.

Asbestos

Samuel Henao Hernández

TERMINOLOGÍA, HISTORIA Y CLASIFICACIÓN

Mineral. Sustancia homogénea presente en la naturaleza, usualmente inorgánica y cristalina.

Grupo mineral. Elementos que tienen esencialmente estructura igual (comprobable), pero tienen diferentes cationes en posición estructural secundaria (pirita y anfíboles).

Serie minerales. Dos o más miembros de un grupo mineral en los cuales los cationes de las posiciones estructurales secundarias son similares en cuanto a las propiedades y pueden estar presentes en relaciones variables aunque frecuentemente limitadas. Se conocen como series isomórficas.

Aunque los nombres de minerales son controlados por las asociaciones mineralógicas internacionales, la variedad de nombres no lo es. En la práctica, un nombre que llegue a ser suficientemente popular es reconocido por estas organizaciones como un distintivo suficiente para ser usado como una variedad de nombre mineral.

Se pueden definir los asbestos como:

- Término mineralógico que comprende las variedades asbestiformes de varios minerales.
- Producto industrial obtenido de la minería y procesamiento de minerales asbestiformes.

La calidad de los asbestos depende de la mineralogía, de la variedad asbestiforme, del grado de desarrollo asbestiforme de las fibras, de la relación de las fibras asbestiformes a los cristales aciculares u otras impurezas y, de la longitud y flexibilidad de las fibras.

El término asbesto fue introducido por Plinio Segundo en el año 77 a. C.; el de amianto ya había sido utilizado en el año 50 a. C. por Dioscórides y fue el más común hasta mediados del siglo XVII cuando fue reemplazado por el de asbesto.

La palabra asbestiforme fue introducida por Werner en 1774. Los términos asbestiforme y asbesto en el uso corriente son sinónimos.

En las figuras 102.1 y 102.2 se presentan algunos de estos minerales y sus formas.

Figura 102.1

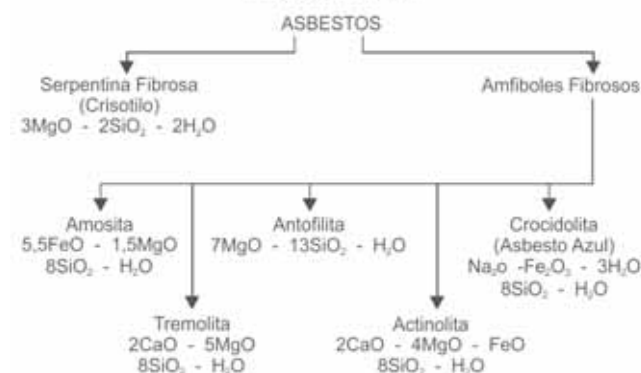
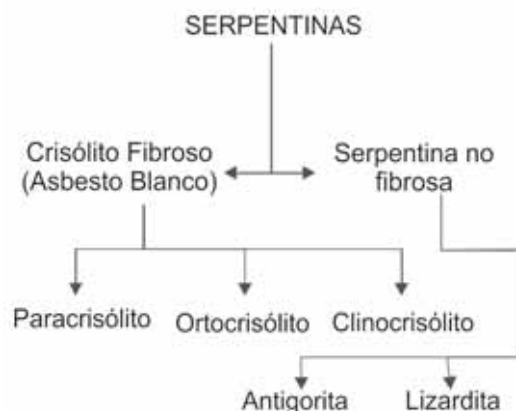


Figura 102.2



PROPIEDADES Y USOS

En el cuadro 102.1 se presentan algunas propiedades de las diferentes clases de asbestos.

La estructura fibrosa del asbestos así como su baja conductibilidad térmica y eléctrica, su inercia química, su alta resistencia a la tensión y su alta afinidad al cemento, determinan la extensa gama de aplicaciones industriales de este mineral desde el año 1878.

El asbestos se utiliza en la industria de la construcción, en el aislamiento de la calefacción y alambres eléctricos; su alta resistencia al calor lo convierte en un elemento irremplazable en la industria de automóviles, para el revestimiento de placas de frenos, embragues, empaques, etc. Además es muy usado como complemento en la fabricación de pinturas resistentes al calor; en la gran gama de artículos asbestocemento del ramo de la construcción, como tuberías y accesorios, placas planas y onduladas para divisiones, cubrimientos, techos, etc., y en la industria del cartón, plástico, vino y cerveza, astilleros, etc.

PRODUCCIÓN

En el año 1980 la producción mundial de asbestos ascendió a cinco millones de toneladas.

Dentro del porcentaje de producción, el 93% correspondió al crisólito, seguido de la crocidolita y la amosita con 3,5 y 3,0% respectivamente.

Las localizaciones conocidas más importantes se encuentran en Sudáfrica, Canadá, Rusia y Estados Unidos. En Colombia se ha construido e instalado la primera industria minera de asbestos para la explotación y procesamiento del mineral. Los yacimientos de asbestos son de tipo crisólito y se encuentran localizados en el área de Campamento, Antioquia, a 135 kilómetros de Medellín.

El crisólito es una fibra resultante de la cristalización de elementos minerales tales como magnesio y sílice, y se presenta en forma de capa entre las fisuras de las rocas serpentina.

El mineral es extraído por el método convencional de cielo abierto y luego se separa de la roca y de las demás impurezas por medio de un proceso en seco, puramente mecánico, que consiste principalmente en operaciones de trituración, tamizado y separación por medio de succión de aire.

En la actualidad los asbestos utilizados en Colombia son importados en su mayoría de Canadá y África del Sur, los productores más importantes de asbestos en el mercado internacional.

En Suramérica existe también una mina de asbestos en producción, la de Caña Brava, en Brasil, totalmente absorbida por el mercado del mismo país.

La primera etapa del proyecto en Campamento (Antioquia) contará con una planta de capacidad instalada de aproximadamente 16.000 toneladas de fibra al año.

Cuadro 102.1. Asbestos
Silicatos de magnesio hidratados fibrosos, de origen metamórfico

Tipo Propiedades	Serpentina Crisólito	Anfíboles				
		Crocidolita	Amosita	Antofilita	Actinolita	Tremolita
Estructura fibrosa	Fina y separable	Ferruginosa	Laminar	Laminar	Reticulada	Prismática en agregados
Composición esencial	Hidrosilicato de Mg	Na, Fe	Alto en Fe	Poco Fe	Ca, Fe	Ca
Clivaje	010	110	110	110	110	110
Resistencia a la tensión	80.000 100.000	100.000 300.000	16.000 90.000	4.000 o menos	1.000 o menos	1.000 8.000
Carga eléctrica	Positiva	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa
Hilabilidad	Muy buena	Regular	Regular	Pobre	Pobre	Pobre
Flexibilidad	Alta	Buena	Buena	Pobre	Pobre	Pobre
Gravedad específica	2,36-2,50	3,00-3,45	2,60-3,00	2,85-3,50	3,03-3,50	2,90-3,20
Sistema de cristal	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Ortorómbico	Monoclínico	Monoclínico
Índice refractivo	1,49-1,57	1,69-1,71	1,66-1,70	1,60-1,66	1,62-1,68	1,60-1,65

IDENTIFICACIÓN Y MEDIDA

Para la identificación de las fibras de asbesto se utiliza:

- Microscopio polarizado (si las fibras son mayores de 0,5 micras de grueso).
- Microscopio de transmisión electrónica (para fibras menores de 0,5 micras de grueso).
- Difracción de rayos X: para determinaciones cuantitativas de amosita, crisólito y crocidolita y análisis de asbesto en tejido pulmonar.
- Espectrofotometría de absorción atómica (para análisis de níquel, cromo, cobalto y magnesio que contienen las fibras).
- Análisis de activación neutrónica: para determinar el contenido de hierro, cromo, cobalto, níquel y escandio.
- El método de filtro de membrana con microscopio en fase de contraste y análisis estadístico por computador (U.S. Public Health Service) se considera en la actualidad como el mejor para la medida del asbesto.
- El impínger, konímetro, precipitador térmico, método gravimétrico, método tyndalométrico tienen errores e inconvenientes.

LÍMITES PERMISIBLES

Desde hace ya varios años, para la población con exposición ocupacional (que es la más afectada con la presencia de una determinada sustancia en su ambiente de trabajo), se vienen estableciendo límites permisibles; para el asbesto los estándares ocupacionales se revisan periódicamente y seguramente se continuará con esta metodología, adoptando las cifras allí consignadas a las conclusiones de las últimas investigaciones; en 1967 el TLV (valor límite umbral, publicado por los organismos estatales de los Estados Unidos) fue de cinco millones de partículas por pie cúbico, para aquellos polvos que contuviesen asbesto; en 1968 se reduce a dos millones y se establece la forma de medición de fibras; para ese año 12 fibras por centímetro cúbico de aire, basado en el recuento de fibras mayores de cinco micras de longitud. Desde el año 1970 se prefiere este último sistema y se recomienda la reducción de 12 a cinco fibras por cc. El TLV para el asbesto en el año 1974 para la ACGIH (American Conference of Government Industrial Hygienist) fue de cinco fibras de asbesto por cc. y mayores de cinco micras de largo.

Desde el año 1972 tanto la NIOSH (The National Institute for Occupational Safety and Health) como la OSHA (Occupational Safety and Health Administration) fijan la reducción de los estándares a partir del 1.º de julio de 1976 para el asbesto, sustancia potencialmente cancerígena, a dos fibras por cc, recuento basado en fibras mayores de cinco micras de longitud (determinado por el método de filtro de membrana, con aumento de 400-450, objetivo de cuatro mm y con microscopio de

contraste de fase, determinada para ocho horas diarias de trabajo y no permitiendo una concentración pico de asbesto que exceda a 10 fibras por cc, mayores de cinco micras y determinada por muestreo de 15 minutos. La British Occupational Hygiene Society estableció las dos fibras por cc desde 1968 para el crisólito y para la amosita desde 1973.

El Comité de Vigilancia de Asbestos para Inglaterra recomendó no importar ni la crocidolita (asbesto azul) ni productos que lo contengan, y que los límites permisibles para el crisólito (asbesto blanco) y la amosita (asbesto café) se reduzcan de 2 fibras a 1 y 0,5 fibras respectivamente. Lo anterior debido a que el Comité aceptó la evidencia epidemiológica de que la amosita luego de la crocidolita es responsable de más mesoteliomas que el crisólito.

La Asociación de Higienistas Industriales de los Estados Unidos (ACGIH) para el año 1980 estableció los siguientes valores:

- Amosita: 0,5 fibras >5 um/cc
- Crisólito: 2 fibras >5 um/cc
- Crocidolita: 0,2 fibras >5 um/cc
- Otras formas: 2 fibras >5 um/cc

ASPECTOS BIOQUÍMICOS

En general las fibras de crisólito son menos rígidas y más curvas que las de los anfíboles que tienden a ser rectas y rígidas; además la superficie del crisólito actúa más como hidróxido de magnesio, en contraste con los anfíboles, que lo hacen como sílice.

De las fibras de asbesto que llegan al pulmón algunas son englobadas por los macrófagos, unas pocas alcanzan los nódulos linfáticos y el resto se deposita en estructuras alveolares. En contraste con la acción del cuarzo, las fibras de asbesto parece que no acortan la vida del macrófago.

Los cuerpos de asbesto o cuerpos ferruginosos descritos por Gross en 1996, que se presentan en la exposición al asbesto, se encuentran también con la exposición a fibras vegetales y a otros minerales que contienen silicatos y fibras de vidrio.

Los cuerpos de asbesto además de encontrarse en el pulmón también pueden estar en otros órganos como bazo, páncreas, corazón, adrenales, riñón, tiroides, etc.

Estudios histoquímicos sugieren que los cuerpos de asbesto tienen una matriz de ácidos mucopolisacáridos, sobre la cual se deposita el hierro coloidal. El hierro proviene de eritrocitos hemolizados. Otros estudios sobre estos cuerpos indican que están constituidos por un cuerpo proteínico con un núcleo fibroso, participando en ello los macrófagos que fagocitan una fibra.

El asbesto puede también producir calcificaciones pleurales pero el mecanismo bioquímico no ha sido dilucidado.

En trabajadores expuestos a asbestos se encuentran más elevados que en el resto de la población; los aminoácidos en suero, totales y libres; las globulinas y las proteínas totales; los anticuerpos antinucleares; la transferrina, la alfa₂ globuloproteína, la alfa₂ lipoproteína y en el suero fracciones de inmunoglobulinas GMA y una disminución de la prealbúmina, glicemia y colesterol.

Las alteraciones hematológicas encontradas más frecuentemente han sido leucopenia, eosinofilia y aumento de la velocidad de sedimentación. En la médula ósea se ha encontrado hiperplasia, con cuadros particularmente llamativos en las series mieloides, células reticulares y células plasmáticas.

En la Figura 102.3, se ve la intervención del ácido cetoglutarico en la alteración sufrida en el metabolismo por la inhalación de asbestos, que lleva como consecuencia a la alteración del ciclo metabólico de los aminoácidos y a la eliminación de la prolina.

Figura 102.3



En la figura 102.4, Flowers presenta una situación hipotética sobre el factor fibrinogénico y los posibles pasos hasta la formación de carcinoma y mesotelioma.

EFFECTOS DEL ASBESTO

Variables

Es importante analizar algunas variables determinantes en la aparición y desarrollo de los efectos del asbestos.

Tiempo de exposición

Se ha demostrado que la asbestosis aparece luego de una exposición mayor de 13 años; los carcinomas broncogénicos y mesoteliomas con exposición superior a los 20 años.

Concentración

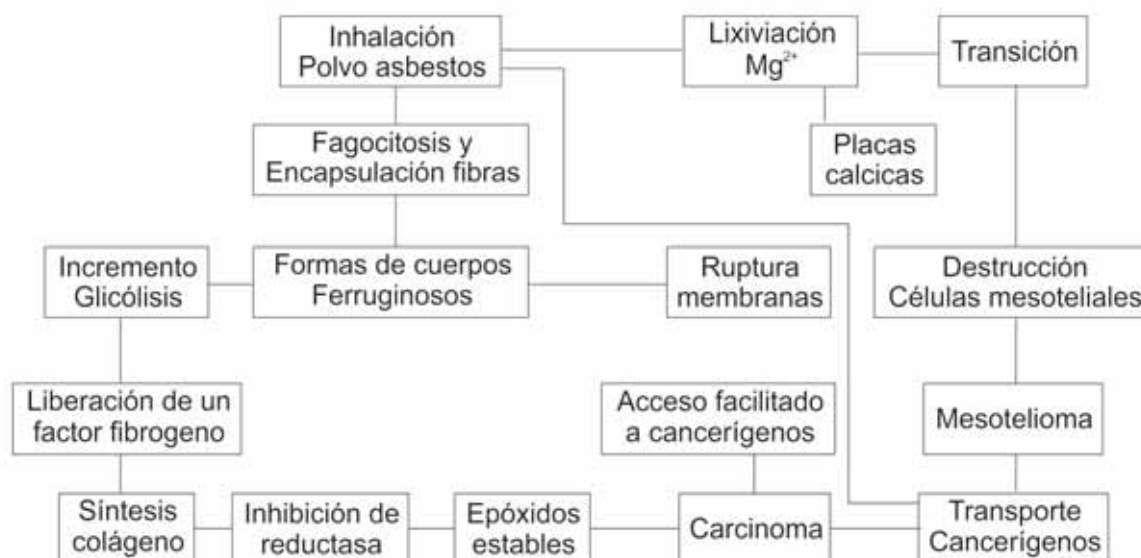
Dentro de las normas de concentraciones básicas permisibles y aun considerando al asbestos como potencialmente cancerígeno, se siguen manteniendo valores y cifras concretas ya comentadas en este documento.

Vías de ingreso al organismo

Los efectos nocivos para la salud resultan primordialmente de la inhalación de asbestos. Hasta el presente no se ha informado de la absorción de asbestos por piel, tan sólo reacción de cuerpo extraño, muy ocasionalmente.

En cuanto a la vía digestiva, existen serias controversias, algunos autores sostienen que sí hay absorción: Cunningham y Pontrefat informan de la penetración por mucosa gástrica seguida de diseminación, luego de laparotomía e inyección gástrica de crisólito en ratas (J.

Figura 102.4



ASSS, of *Analyt Chem* 56; 976-986; 1973), condiciones experimentales no reproducibles en el ser humano. En contraste, Bolton y Davis en 1963 alimentaron ratas con asbesto en forma de crocidolita y amosita en margarina, con dosis tan altas como de 300 mg de asbesto por semana y no evidenciaron en necropsia retención, penetración o lesión celular por el asbesto.

Tipo de asbesto

La variedad de asbesto tiene gran importancia sobre los efectos en la salud; se ha demostrado que el crisólito es más cancerígeno que la amosita, aunque ésta es más fibrogénica. Prácticamente todas las variedades producen la asbestosis. En África la exposición a la crocidolita ha ocasionado la aparición de mesoteliomas. Los depósitos naturales de crocidolita contienen cerca de 0,5% de aceites de residuos orgánicos, en los cuales se han encontrado trazas de benzo-a-pireno.

Hasta el presente, fuera de la crocidolita, el gran responsable de la producción de tumoraciones continúa siendo el crisólito; su mayor porosidad y por consiguiente su mayor superficie lo hace más asequible a sustancias extrañas cocancerígenas.

A través de los años se ha logrado establecer relación directa entre la exposición al asbesto y el desarrollo de las siguientes entidades:

Asbestosis

Neumoconiosis producida por exposición al asbesto caracterizada por una fibrosis intersticial difusa, engrosamiento de la pleura, calcificaciones en placa y además engrosamiento de las paredes alveolares y de sus septos. En 1930 Merewether y Price describen los primeros casos de asbestosis. Para su presentación se requiere exposición prolongada.

La enfermedad empieza insidiosamente y progresa en forma lenta. La sintomatología se presenta gradualmente con tos, expectoración, anorexia, pérdida de peso, todo combinado con disnea progresiva. En la radiografía de tórax, la asbestosis empieza manifestándose con ligeras sombras en las bases, que casi nunca llegan a comprometer lóbulos superiores. En un estado más avanzado aparece la fibrosis con imagen de vidrio esmerilado; la esclerosis se hace más importante con participación de la pleura y aparece imagen de puercoespín. Igualmente aparecen calcificaciones pleurales bilaterales con predilección por la parte posterior del diafragma.

El doctor L. Pilat, profesor de medicina del trabajo en Bucarest, resume en los puntos siguientes y basado en el estudio de casos de asbestosis, la correlación entre los aspectos radiológicos, clínicos y pruebas funcionales respiratorias.

Los cambios funcionales vienen luego de la aparición de las anomalías radiológicas y esto excluye la posibilidad de un diagnóstico de asbestosis basado en pruebas funcionales tempranas.

A través del síndrome restrictivo se demuestra una estrecha correlación entre el progreso de la neumoconiosis y la sintomatología respiratoria.

Contrario a la opinión corriente, la alteración de la difusión pulmonar ni se presenta en el primer estadio, ni es constante en la asbestosis.

El diagnóstico de la asbestosis se hace gracias a la estandarización de los rayos X.

Lanza, en 1983, demostró que aun cesando la exposición al asbesto, progresaba la enfermedad instaurada.

Pleuresis benigna

Puede manifestarse únicamente así, lo cual conlleva un diagnóstico difícil.

Las pleuresías en general no se presentan a repetición, no repercuten en el estado general y no llegan a constituirse en mesoteliomas. Las pleuresías pueden o no ser serofibrinosas y en general requieren de una exposición prolongada para su aparición. Clínicamente se encuentra disnea, dolor precordial y tos, por irritación del diafragma. Se asocia además frecuentemente con cuadros de bronquitis.

A la auscultación puede escucharse frote pleural.

Cáncer bronquial

En 1935 Lynch y Smith informaron la muerte por cáncer de pulmón en un hombre con asbestosis. El primer intento para demostrar científicamente la hipótesis de causalidad fue hecha por Doll, quien en 1935 informó 11 muertes por cáncer de pulmón en una pequeña cohorte de 113 trabajadores textiles británicos expuestos a asbesto.

Hueper y colaboradores en 1966 informaron que en varias series de necropsias de personas contaminadas con asbestos, del 12 al 50% presentaban cáncer bronquial. Bublign y colaboradores en estudios de casos de asbestosis descubrieron que existía una asociación entre la severidad de la asbestosis y la prevalencia de cáncer bronquial; en casos severos la incidencia era de 82 por 10.000; en los casos menos graves de 11 por 10.000, mientras que para los trabajadores del asbesto sin la enfermedad, el cáncer ocurría en 3,7 por 10.000.

Localización anatómica del cáncer bronquial en los trabajadores del asbesto

Whitwell anotó en 1974 que la relación entre el número de casos de cáncer en lóbulos superiores e inferiores que normalmente es de 2,5 a 1, en los trabajadores de asbesto se modificaba de 2,3 a 7,5; además en ellos tiende a estar localizado en la periferia y a comprometer la pleura, haciendo difícil el diagnóstico diferencial de los mesoteliomas.

Tipos históricos de cáncer asociados con asbestos

Whitwell y colaboradores encontraron en estudios recientes, 34% de adenocarcinomas. Wagner en estudios experimentales con ratas expuestas a asbestos encuentra además del adenocarcinoma, el adenoma y el cáncer de células escamosas.

Mortalidad

La incidencia de cáncer pulmonar entre los hombres de Inglaterra que murieron con asbestosis entre 1934 y 1963, se presenta en el cuadro 102.2.

Existen acuerdos sobre los efectos del uso del tabaco; si se suma éste a la inhalación de asbestos, se eleva la incidencia de cáncer bronquial por efecto cancerígeno sinérgico.

Poder cancerígeno directo e indirecto

Las hipótesis que en la actualidad tienen más acogida, en relación con el poder cancerígeno directo o indirecto del asbestos son:

El poder cancerígeno del asbestos lo generará la misma fibra, que puede producir en un momento determinado cambios fisicoquímicos en las células mediante alteraciones en la permeabilidad de la membrana.

El poder cancerígeno se atribuye a los metales contaminantes que contienen la fibra de asbestos o a los metales adheridos a ella.

Cralley en 1971 postuló que ciertos metales contaminantes de las fibras de asbestos podían ser los responsables de la acción cancerígena.

Selikoff en su estudio sobre mortalidad en los trabajadores del asbestos nos presenta unas cifras importantes a este respecto (cuadro 102.3).

Entre los metales enunciados encontramos: hierro, cromo, cobalto, níquel, manganeso, cadmio, berilio, etc. Lo anterior ha motivado serios estudios en este sentido.

Morgan y colaboradores en 1973, analizaron hierro, cromo, cobalto, níquel y escandio en muestras de crisólito y encontraron que todos estos metales pueden reemplazar al magnesio en la capa "brucita" del crisólito; además con excepción del escandio, todos se presentan entre los minerales accesorios asociados a la fibra.

Gibbs, G. W. en 1970 anotó en el simposio internacional sobre partículas inhaladas, organizado por la

Sociedad Británica de Higiene Ocupacional, que las trazas de metales tienden a concentrarse en la fracción respirable del polvo, estudiado en los molinos de crisólito canadienses.

El poder cancerígeno del asbestos radica en los hidrocarburos aromáticos policíclicos, o en el benzo-a-pyreno, reconocidamente cancerígenos, los cuales se encuentran en el asbestos como contaminantes naturales o depositados por absorción del medio (especialmente cuando se utilizan aceites en la purificación de algunos minerales).

Las investigaciones hasta ahora realizadas muestran al cigarrillo como un cocancerígeno entre los trabajadores del asbestos. La incidencia del carcinoma broncogénico entre dichos trabajadores se aumenta hasta ocho veces cuando fuman.

Cáncer del tracto gastrointestinal

Selikoff y colaboradores en 1964 informaron un incremento del cáncer gastrointestinal en una cohorte de 1.522 trabajadores expuestos a asbestos. Sin embargo, las pruebas de una asociación entre la exposición al mineral y el cáncer del tubo digestivo y otras localizaciones, no son concluyentes (Martin, 1970; Wagner et al, 1971).

Mesoteliomas

Conocido como auténtica entidad, no metastásico, se consideraba como raro y se desconocía su patogenia.

**Cuadro 102.3. Muertes esperadas y observadas entre 370 trabajadores del asbestos
Enero 1 de 1963 – Junio 30 de 1971**

Patología	Muertes Observadas	Muertes esperadas
Total cáncer (todos los sitios)	92	15,1
Cáncer del pulmón,		
Pleura, tráquea, bronquios	47	4,5
Cáncer de pulmón	43	*
Mesotelioma de pleura	4	**
Mesotelioma peritoneal	19	**
Cáncer de estómago, colon y recto	12	3,0
Cáncer de otros sitios	124	7,6
Asbestosis	20	**
Todas las otras causas	51	63,5
Total de muertes	163	78,6

* Para Estados Unidos menos de 4,5

** Para Estados Unidos casos raros de muerte en la población general.

Cuadro 102.2

Período	Muertes por asbestosis	% de carcinoma de pulmón
1924-1940	79	16,4
1941-1950	92	22,8
1951-1960	144	31,3
1961-1963	77	54,5

Su relación con el amianto, comentada en 1943 por el alemán Wedler y en 1946 por el escocés Wyers nunca fue tomada en consideración. Sólo cuando Wagner y Marchand estudiaron en 1960 los derrames pleurales, observados por Sleggs en Africa del Sur en la minas de crocidolita, que no respondían a la terapia específica, relacionaron su origen con la exposición al amianto azul.

El mesotelioma es un tumor primitivo que nace en la pleura, comprometiendo sus dos hojas. Se presenta con menos frecuencia en el peritoneo. Crece engrosando la serosa, que se endurece y comprimiendo simultáneamente el pulmón.

Puede invadir la pleura contralateral y consigue a veces destruir las costillas. El mesotelioma da metástasis en ganglios regionales, costillas, pulmón contralateral, riñones, suprarrenales y cerebro. Los tipos histológicos epitelial y mixto son los que más metástasis producen.

Aunque el crisólito y la amosita han sido responsables de casos de mesoteliomas, la mayoría de los autores están de acuerdo en dar a la crocidolita el lugar principal. Las fibras cortas y rectas de ésta llegan con mayor facilidad a la región subpleural.

Los síntomas iniciales son el dolor y la dificultad respiratoria y más adelante la astenia y la pérdida de peso. El mesotelioma peritoneal comienza con dolor abdominal generalizado, pudiéndose presentar obstrucción intestinal en los estados avanzados.

Los signos radiológicos son los de un derrame pleural. En el peritoneo los rayos X ayudan poco.

El exudado pleural de los mesoteliomas es generalmente serofibrinoso, amarillento y espeso; en ocasiones hemorrágico. Es importante la presencia de ácido hialurónico que se tiñe con azul de alcán pero no con PAS, dato de presunción del tumor.

Los mesoteliomas han sido clasificados de acuerdo con sus características anatomopatológicas en cuatro tipos: 1. Túbulopapilar. 2. Sarcomatoso. 3. Epitelial. 4. Mixto. La forma más común es la túbulopapilar.

El mesotelioma expansivo es más frecuente que el retractorio (escleroso).

El pronóstico del mesotelioma es fatal en un plazo de 12 a 18 meses.

Tratamiento

El tumor es resistente a los fármacos y a la radioterapia. La pleurectomía es un procedimiento paliativo que previene nuevas formaciones de derrame pleural. La pericardiectomía parcial previene el desarrollo de pericarditis constrictiva.

Prevención

Analizados los efectos de los diferentes tipos de asbesto sobre el organismo humano podemos afirmar que este mineral ha demostrado ser cancerígeno en algunas de sus formas, es nocivo para la salud de los trabajadores y la comunidad en general. El principal sistema de control de esta fibra mineral radica en la aproximación a cero (0) de su valor límite permisible. Año tras año sus límites umbrales se han ido disminuyendo ostensiblemente; esto nos da una idea de la poca seguridad que ofrecen para algunas sustancias, los valores límites permisibles y específicamente con el asbesto, la peligrosidad que se está detectando en él.

El conocimiento de los riesgos del amianto se ha materializado en acciones concretas en diversos países, desde la prohibición de su importación (la crocidolita en Inglaterra), la supresión del asbesto en procesos donde existe gran exposición de la comunidad (Francia), no utilización de este mineral por aspersión en algunas ciudades de Norte América, incluso en la protección contra incendios, hasta el cierre de centros mineros como lo sucedido en Finlandia y Venezuela.

Bajo el punto de vista técnico en higiene industrial, enunciaremos algunas formas importantes de control:

Sustitución del asbesto por otros minerales.

Empleo del proceso húmedo.

Utilización de sistemas de extracción en áreas de trabajo.

Ventilación exhaustiva.

Encerramiento en áreas de trabajo.

Utilización del respirador: purificador de aire con filtro reemplazable.

En medicina del trabajo se hacen obligatorios para la protección de la salud de los trabajadores los exámenes médicos, radiológicos y pruebas funcionales respiratorias cada seis meses.

BIBLIOGRAFÍA

- UNITED STATES, DEPARTMENT OF THE INTERIOR. Selected silicate minerals their asbesti from varieties. Washington. Curcan of Mines, (Information Circular 8751). 1977.
- AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENT INDUSTRIAL HYGIENESTY. Cincinati, 1974. Threshold limits commitee; threshold limit values of airborne contaminants and intended changes for 1974. Cincinati, 1974.
- COMMITTEE ACGIH-AIHA, Backround documentation on evaluation of occupational exposure to airborne asbestos. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.* 36: (2), 1975.
- FEDERAL REGISTER. Rules and regulations part 1910. Occupational safety and health standard for exposure to asbestos dust 37 (110), June 7, 1972.
- WEINDER, R. and HOWARD, A. Dust exposure in asbestos processing. Transactions of the thirty forth annual meeting of the American Conference of Government Industrial Hygienist. California, 1972.
- COLLEGE PARK MD. CENTER FOR PARTICULATE MINERALOGY. BUREAU OF MINES. Asbestos minerals and their nonasbestos analogs. Washington, 1976.
- INTERNATIONAL PNEUMOCONIOSIS CONFERENCE. 4, Bucarest, 1971. Wright, George. Biological effects of asbestos. Bucarest, 1971.
- AVERBACK, O, et al. Presence of asbestos bodies in organs other than the lung. *Chest.* 77: 2. February. 1980.
- GOVERNA, M. and ROSANDA, C.A. Histochemical study of asbestos body coating. *Br. J. Ind. Med.* 29: 154-159. Apr. 1972.
- MACNA, B.C. and HARRINGTON, J.S. *Nature* 214:522, 1967.
- HALEY, T. Asbestosis: a reassessment of the overall problem. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 64: (9) Sept. 1975.
- SEWEFY, A.Z., et al. Serum proteins and aminoacids in asbestosis. *Ann. Occup. Hyg.* 14: 29-33, Mar. 1971.
- INTERNATIONAL PNEUMOCONIOSIS CONFERENCE. 4, Bucarest, 1971. ZEWEFY, A.Z., et al. Serum protein electrophoresis among workers in an Egytian Cement Asbestos pipe factory. Bucarest, 1971.
- SEWEFY, A.Z., et al. Alteraciones de la médula ósea en la asbestosis. *Medicina del Laboró.* 65 (5-6): 168, 1974.
- FLOWER, E. Relationship between exposure to asbestos, collagen formation, ferruginous bodies and carcinoma. *Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.* 35 (11), 1976.
- INTERNATIONAL PNEUMOCONIOSIS CONFERENCE. 4, Bucarest, 1971. NAVREATIL, M. and TRIPPE, F. Epidemiological study of pleural calcifications in persons living in the area close to an asbestos factory. Bucarest, 1971.
- INTERNATIONAL PNEUMOCONIOSIS CONFERENCE. 4, Bucarest, 1971. CONTIER, F. Poussieres daminti calcifications pleurales et construction navale. Bucarest, 1971.
- LUIS CREMER, G.K. The relationship between asbestosis and bronquial cancer. *Chest*, 78:2 Aug. 1980.
- ROEE, F.J.D. Food cosmetic toxico. 6:565, 1968.
- INTERNATIONAL PNEUMOCONIOSIS CONFERENCE. 4, Bucarest, 1971. SELIKOFF, I.J., et al. Mortality experience of asbestos insulation workers 1912-1971. Bucarest, 1971.
- CRALLEY, L.J. Electromotive phenomenon in metal and mineral particular exposure: relevance to exposure to asbestos and occurrence of cancer. *Am. Ind. Hyg. Ass. J.* 32: 653, 1971.
- LOCKWOOD, T. The analysis of asbestos for trace metals. *Am. Ind. Hyg. Ass. J.* 35: (5), 1974.
- HOLMES, A. and MORGAN, A. *Nature*, 215: 441, 1967.
- DIXON, J.R., et al. The role of trace metals in chemical carcinogenesis asbestos. *Cancer Res* 30: 1068, 1970.
- ASBESTOS AND HEALT. *Editorial Lancet.* 2 (8148), 887. 1979.
- MORGAN, A., et al. Some observations on the distribution of trace metals in chrysolite asbestos. *Ann. Occup. Hyg.* 16 (3), 1973.
- SCHUARTS, F. and BIRMINGHAM. 3^a ed. Occupational diseases of the skin. 1957.
- BOLTON, R. and DAVIS, J. The shortterm effects of chronic asbestos ingestion in rats. *Ann. Occup. Hyg.* 19: (2). 1976.
- WAGNER, J.C., et al. *Brit. J. Ind. Med.* 17:260, 1960.
- CORSKY, C.H. and STETILER, L.E. The surface energetics of asbestos minerals. *Ann Ind. Hyg. Ass. J.* 35: (6), 1974.
- SELIKOFF, I.J., et al. *J. Am. Med. Ass.* 188: 22-26, 1964.
- NEWHOUSE, M. Asbestos in the workplace and the community. *Ann. Occp. Hyg.* 16: (2), 1973.
- THOMPSON, H.G. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 132: 196, 1965.
- INTERNATIONAL PNEUMOCONIOSIS CONFERENCE. 4, Bucarest, 1971. HOURI, M. Pleural mesotelioma induced by asbestos: treatment by pleurectomy. Bucarest, 1971.
- AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENT INDUSTRIAL HYGIENISTS. Threshold limit values for chemical substances in workroom air adopted by ACGIH for 1980.

Bisinosis y bagazosis

Ulpiano Echeverri Montoya

BISINOSIS

Al principio del siglo XIX Kay describió una enfermedad respiratoria que afectaba a los trabajadores del algodón; él correctamente atribuyó los síntomas al exceso de exposición al polvo del algodón. Como la sensación de asfixia y fiebre comienza el lunes en la mañana, ha llegado a ser conocida como la disnea de los lunes. Se ha descrito también en los obreros del cañamo y del lino.

La enfermedad se ha encontrado en la gran mayoría de los países del mundo, pero muy especialmente en Inglaterra, Estados Unidos, Egipto y Suecia. Entre nosotros (en nuestra ciudad de Medellín) por ser el principal centro textil en Suramérica se ha estudiado, encontrándose varias docenas de casos, especialmente en las salas de cardas en donde tiene lugar la remoción final de impurezas y el alineamiento de las fibras de algodón.

Sintomatología

La historia natural de la bisinosis en los trabajadores de algodón comienza con la sensación de “opresión del pecho” cuando el trabajador retorna a su oficio el día lunes; ya han pasado varios años de exposición antes de que el trabajador se dé cuenta de sus síntomas. Puede continuar con síntomas leves por varios años hasta que la disnea se hace permanente durante toda la semana; luego desarrolla tos productiva y la disnea avanza hasta ser disnea de reposo y en un estadio final es indiferenciable de un cor pulmonale crónico.

Anormalidades de función pulmonar

El cuadro característico es el regreso de las anomalías ventilatorias al retorno del trabajador a su oficio. La medición del volumen respiratorio forzado en el primer segundo (VRF 1) muestra una significativa caída de la mañana a la tarde del primer día laboral (llamado “lunes”).

Se puede complementar el estudio con una muestra de gases arteriales.

La radiografía del tórax inicialmente no muestra cambios pero a medida que la enfermedad evoluciona crónicamente, puede ser compatible con cambios bronquíticos crónicos.

Etiología

Muchas teorías se han propuesto para explicar los cambios de la hiperreactividad de las vías aéreas, en los últimos años se ha postulado con experimentos muy bien conducidos que la endotoxina de la fibra de algodón es la causante de la broncoconstricción.

Prevención

Lo más importante es la realización de un cuestionario epidemiológico y la medición del VEF 1 antes y después del retorno del trabajador el primer día de la semana laboral o “lunes” (se debe tener en cuenta el hábito tabáquico del trabajador).

Control del polvo: se debe hacer periódicamente la medición de la concentración y tamaño de las partículas de polvo de algodón y su relación con la concentración máxima permisible (MAC) con el fin de retirar inmediatamente al trabajador. Además se recomienda el uso de purificadores de medio ambiente para controlar la contaminación de los sitios de trabajo.

BAGAZOSIS

El bagazo es una fibra derivada de la caña de azúcar desecada. Ha sido usada en la manufactura de papel, cartón y materiales de construcción.

La enfermedad resulta de la exposición al moho del bagazo almacenado.

La patología se desarrolla aproximadamente en el 50% de los sujetos expuestos al *Actinomyces thermofílico*

que es el responsable y las precipitinas se encuentran frecuentemente en el suero de pacientes en fase aguda. Reacciones sistémicas y pulmonares se han presentado por la inhalación del moho del bagazo.

Sintomatología

El cuadro clínico, radiológico y patológico es esencialmente igual al del pulmón del granjero.

Inicialmente el paciente se queja de disnea, febrícula, malestar general, anorexia, sudoración, tos seca; la gran

mayoría se recupera, pero si persiste la exposición, pasa a una forma crónica conduciendo a una fibrosis pulmonar e insuficiencia pulmonar crónica.

La espirometría en su fase inicial es normal, pero en la fase crónica produce una insuficiencia ventilatoria de tipo restrictivo.

El retiro de la exposición al moho produce una remisión de los síntomas, así como la continuación de la exposición termina en un cor pulmonale crónico y falla respiratoria.

BIBLIOGRAFÍA

BOUHUYS, A.; BARBERO, A.; LINDELL, S. Byssinosis in hemp Workers. *Arch. Environmental Health*, 14:533, 1967.
LEE, W.R. Clinical Diagnosis of Byssinosis *Thorax* 34: 287, 1979.
ZUSKIN, E.; BOUHUYS, A. Lung Function in Textile Workers. *Br. J. Ind. Med.* 32: 283. 1975.

KUTZ, S.A.; OLENCHOCK, S.; MAJOR, P. Immune Mechanism in Byssinosis *Chest Supl.* 153, 1981.
MORGAN and SEATON. *Occupational Lung Diseases*. W.B. Saunders Co. 2ª ed. 1984.

Dermatosis ocupacionales

Francisco Eladio Gómez R.

DEFINICIÓN

Se denominan dermatosis ocupacionales aquellas enfermedades de la piel debidas a agentes externos presentes en el oficio y/o ambiente laboral.

En la patología laboral las dermatosis ocupacionales ocupan el primer puesto en frecuencia. Se estima que entre el 80 y el 90% de los eczemas ocupacionales se localizan en las manos.

(En el Instituto de Seguros Sociales –seccional Antioquia, en 1988, fueron el 7,1% de todas las enfermedades dermatológicas).

El 90% de las dermatosis ocupacionales son dermatitis de contacto.

CAUSAS DE LAS DERMATOSIS OCUPACIONALES

- Injurias físicas
- Injurias químicas
- Causas biológicas
- Infecciones específicas

Injurias físicas

Fricción	Presión
Traumatismos	Vibración
Calor	Frío
Variaciones de humedad	Radiaciones ionizantes
Corriente eléctrica	Radiaciones ultravioleta: visible infrarroja.

Injurias químicas

Agua	Ácidos inorgánicos
Álcalis	Sales de metales pesados
Ácidos alifáticos	Aldehídos
Alcoholes	Ésteres
Hidrocarburos	Solventes

Compuestos metalorgánicos Lípidos
Compuestos aromáticos y Monómeros de resinas, policíclicos proteínas.

Causas biológicas

Irritantes Sensibilizantes
Fotosensibilizantes vegetales Bacterias
Hongos Protozoarios
Artrópodos

Infecciones específicas

Antrax Erisipeloide
Foliculitis Ectima contagioso
Nódulos de los ordeñadores Paroniquia herpética
Tiña córporis Erupción reptante
Dermatitis por parásitos de Tuberculosis
aves Verrugas vulgares
Esporotricosis
Candidiasis

DERMATITIS DE CONTACTO

Por irritante primario

Muchas sustancias son capaces de producir reacciones cutáneas patológicas mientras actúan a concentraciones suficientemente altas durante un tiempo conveniente. Pueden presentarse en cualquier persona a partir del primer contacto con la sustancia nociva; significa que la piel no necesita haber desarrollado previamente un nuevo tipo de reacción.

Dermatitis de contacto de tipo alérgico

Implica una alteración de la capacidad reactiva de la piel; es una inflamación producida por un alérgeno y conlleva un proceso inmunológico, ya que es una reacción de

inmunidad retardada que depende de la presencia de linfocitos inmunológicamente competentes, capaces de reaccionar con un complejo *hapteno* proteínico específico.

No es hereditaria, sino adquirida por contacto de la piel con algunas sustancias y conlleva al concepto de sensibilización que puede ocurrir incluso hasta una semana después del primer contacto. Es muy importante saber que un mismo paciente puede ser alérgico a varias sustancias (sensibilización múltiple).

Reacciones fototóxicas

Se presentan tan sólo con la exposición conjunta de la piel al alérgeno y a la luz ultravioleta.

Reacciones fotoalérgicas

Exposición de la piel a la luz ultravioleta (erupción solar).

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

Historia clínica completa

Con especial énfasis en la historia laboral.

Pruebas epicutáneas

También conocidas como *pruebas de parche*. La finalidad de las pruebas epicutáneas es poner de manifiesto la existencia de una alergia por contacto. Se recomiendan las siguientes condiciones para una prueba correcta:

- Los antígenos deben ir en concentraciones que sean inocuas para la piel normal y en vehículos adecuados.
- Escoger de preferencia las sustancias con las cuales el paciente está realmente en contacto, sin olvidar las pruebas estándar o batería conocidas internacionalmente.
- Elegir una zona amplia y lisa de piel que permita efectuar varios parches a la vez. Usualmente la espalda.
- El alérgeno se aplica a la piel normal bajo un pequeño vendaje oclusivo en porciones de gasa de un centímetro, impregnado con la sustancia sospechosa.
- La prueba se deja generalmente 48 horas. Los resultados se interpretan unos 30 minutos después de quitar los parches y en caso de ser necesarios nuevamente a las 24-48 horas después.

Pruebas epicutáneas

Criterios para lectura

Intensidad de las reacciones	Criterio
Negativa	Ninguna reacción
+	Eritema
++	Eritema y pápulas

+++	Eritema, pápulas y vesículas
++++	Edema marcado, vesículas y ampollas.

Serie estándar de pruebas epicutáneas

- Dicromato potásico al 0,5%
- P-fenilenodiamina al 1%
- Mezcla de tinizam (caucho)
- Neomicina al 20%
- Cloruro de cobalto al 1%
- Mezcla de cainas
- Sulfato de níquel al 2.5%
- Quinoformo al 5%
- Pez griega (ácido abiético) al 20%
- Parabenos
- Mezcla de PPd (caucho)
- Lanolinas al 30%
- Mezcla de MBT (caucho)
- Resinas epoxídicas al 1%
- Bálsamo de Perú al 25%
- Mezcla Naftilke (caucho)
- Etilenodiamina al 1%
- Alquitrans de madera

Todos los anteriores en vaselina. También:

- Peróxido de trementina en aceite de oliva
- Formaldehído al 2% en agua.

Puede haber pruebas con reacciones falsamente positivas y pruebas con reacciones falsamente negativas.

ALERGENOS MÁS FRECUENTES EN LOS AMBIENTES DE TRABAJO

Cromo

El cromo como simple metal no produce eczema. Son alérgenos los compuestos de cromo hexavalente como el cromato y dicromato, así también el cromo trivalente.

Dicromato

INDUSTRIA	SUSTANCIA
Construcción-Cemento	Materia prima
Mecánica	Anticorrosivos
Madera	Mordientes
Cuero-Zapatos	Curtir cuero
Metalurgia	Brillo de metales
Galvánica	Cromación
Aseo - Amas de casa	Detergentes
Textil	Protección de fibrastinción
Pintores	Tintas
Fotografía	Reveladores
Laboratorios	Drogas para conservación y fijación
De fósforos	Cabeza roja
Oficinistas	Tintas-Bolígrafos

Agricultura	Herbicidas
De la goma	Tintas con base en cromo
Ferrocarriles diesel	Anticorrosivos

Níquel (sulfato) ocupacional materia de trabajo

Médicos-Odontólogos	Instrumental
Ind. automovilística	Parachoques cromados
Bancarios	Monedas
Construcción	Cementos
Minas y hornos	Minerales con níquel
Ind. Electrónica	Anticorrosivos
Galvanización	Sales con níquel
Aseo – Amas de casa	Detergentes, elementos de cocina
Ind. metalúrgica	Aleaciones: Níquel - cobre Níquel - acero

Uso diario y poco ocupacional

ÁREAS	ELEMENTOS
Bolsillos	Monedas
Orejas	Aretes
Cuello	Collares
Espalda	Cierres
Nuca	Cierres
Boca	Armónicas
Antebrazos	Pulseras
Muslos – Piernas	Ligueros

En el hombre, los dicromatos son la causa más frecuente de sensibilización industrial; en la mujer la más común es el níquel.

Cobalto

El cemento es la causa más frecuente de eczema por este metal. Se encuentra como impureza del níquel en objetos de uso diario.

Otros metales

Mercurio

Es sensibilizador. Puede producir eczema en la fabricación de instrumentos y en odontología en la preparación de amalgamas.

Otros elementos

Caucho
Medicamentos tópicos
Fármacos sistémicos
Cosméticos

Bálsamos, perfumes, condimentos y especias
Plantas y maderas
Prendas de vestir y calzado
Plásticos: Resinas de formaldehído
Resinas de carbamida
Resinas epoxídicas
Acrílicos
Poliuretano
Poliéster
Colorantes orgánicos
Aceites minerales
Pez griega (ácido abiético)
Trementina
Alquitranes
Parasitcidas
Sustancias químicas empleadas en fotografía
Formaldehído
Adhesivos: cemento, colas, pastas, pegamentos plásticos, mucilagos.

MANEJO DE LAS ENFERMEDADES CUTÁNEAS OCUPACIONALES

Evaluación diagnóstica

Objetivos

Determinar la naturaleza y el carácter de la erupción.

Determinar los agentes etiológicos, así como los factores accesorios que influyen en la patogenia y severidad de la reacción.

Determinar si la reacción es ocupacional o no.

Controlar y limitar los agentes peligrosos en el lugar de trabajo y otros ambientes.

Tratamiento

El tratamiento específico depende del diagnóstico preciso. Como aspectos generales:

- Informar bien al paciente sobre la causa.
- Adecuadas medidas de protección.
- Enseñarle el peligro de la sensibilización cruzada de medicaciones caseras y de las autorrecetas.
- Explicarle los peligros de los esteroides potentes, efectos sistémicos adversos o carcinogénicos de materiales que producen dermatosis.

Pronóstico

La dermatosis ocupacional severa es de pronóstico malo. Casi el 80% de los pacientes requieren tratamientos por varios años después, aun cuando hayan dejado el trabajo.

El tratamiento rápido es muy importante para mejorar el pronóstico.

Persistencia

Factores

Falta de establecimiento del diagnóstico adecuado o de aclaración de la causa.

Falta de eliminación de la exposición.

Medicación inefectiva o perjudicial.

Complicaciones como infección o dermatitis por contacto sobreagregada de origen no ocupacional.

Factores psicológicos que provoquen una neurodermatitis.

Naturaleza de la dermatitis.

Rehabilitación

Los empleados con dermatosis ocupacional pueden verse obligados a cambiar de trabajo.

Se debe intentar proporcionar un empleo alternativo en la misma institución donde trabaja el paciente.

En algunos casos es obligatorio el retiro de la empresa. En los países más desarrollados existen ayudas de agencias de rehabilitación vocacional. Entre nosotros, el Servicio Nacional de Aprendizaje (SENA) podría ser utilizado en estos casos.

Medidas preventivas

Hacer pruebas y efectuar evaluaciones previas al uso de sustancias que se vayan a introducir al trabajo y que sean potencialmente tóxicas.

Sustitución de materiales para reducir los riesgos.

Educación a los trabajadores y a los supervisores no sólo de los materiales, sino de las medidas por tomar.

Controles de ingeniería e higiene industrial:

- Cuidados estrictos en materiales peligrosos.
- Envases cerrados para su almacenamiento.
- Dispositivos de escudos contra salpicado y goteo
- Limpieza cuidadosa
- Ventilación adecuada
- Controlar frío y calor excesivos
- Inspección y control periódico de las áreas de trabajo.
 - Prendas protectoras personales
 - Detección de individuos susceptibles:
- Antecedentes de atopías
- Tipos de piel
- Cuidado con las mujeres embarazadas
- Diseñar exámenes médicos para detectar a estas personas y asegurar su colocación laboral óptima.

Higiene personal:

- Reducir al mínimo el ejemplo de solventes fuertes y abrasivos duros.
- Excelentes instalaciones sanitarias. Toallas desechables
- Evitar jabones alcalinos
- Uso de cremas emolientes sin perfume.

PROBLEMAS OCUPACIONALES DE ESPECIAL INTERÉS

Fenómeno de Raynaud ocupacional

Síndrome de vibración

Acrosteolisis por PVC (cloruro de vinilo)

Esclerodermia ocupacional en trabajadores expuestos al polvo de sílice.

Dermatitis por fibra de vidrio

Enfermedad granulomatosa ocupacional: por berilio.

Cloracné y cloragneígenos: hidrocarburos aromáticos clorados y bromados.

Porfiria cutánea tardía por herbicidas.

Pigmentación relacionada con el empleo:

– Tatuajes por metales:	Mercurio	Plata
	Hierro	Oro
	Bismuto	Polvo de
	Grafito	carbón.

ÚLCERAS Y PERFORACIONES OCUPACIONALES

Úlceras cutáneas

- Agujeros por cromo
- Cenizas de soda (Ca_2CO_3) en agua o en sudor
- Cal viva (Ca O)
- Antimonio
- Berilio
- Cloruro de cinc
- Cianuro de potasio
- Mercurio (fulminato)
- Concreto húmedo
- Úlcera en barberos.

Ulceraciones y perforaciones nasales por humos o polvos

- Ácido crómico
- Mercurio o fulminato
- Sales de berilio
- Tricloruro de arsénico
- Carbonato de calcio
- Tricloruro de antimonio
- Humos de flúor.

CÁNCER CUTÁNEO OCUPACIONAL

Principal factor: el sol en trabajadores al aire libre.

Radiaciones ionizantes carcinogénicas en:

- Radiólogos, odontólogos, etc.
- Técnicos de Rx, trabajadores de radio y polonio
- Mineros de uranio.

Hidrocarburos aromáticos policíclicos:

- Hollín o negro de carbón
- Alquitrán de carbón
- Brea
- Aceites de creosota
- Antraceno
- Fraccionamiento y productos de destilación del aceite. Exposición al arsénico inorgánico.

CONCLUSIONES

A medida que se vaya industrializando un país, la salud ocupacional va ocupando un lugar cada vez más importante.

Es así como en los países industrializados la principal causa de incapacidad laboral son las dermatosis ocupa-

cionales, con costos tan altos como 3.800 millones de marcos en Alemania Federal en 1980 y 1.000 millones de dólares en USA en 1984.

En nuestro medio (Instituto de Seguros Sociales – Seccional Antioquia), las dermatosis representan el 7,1% de la consulta dermatológica.

Es por ello que es absolutamente necesaria la formación de médicos del trabajo, con los conocimientos adecuados para la investigación, prevención y tratamiento de este tipo de patología.

El Estado, las facultades de medicina, seguridad social y las empresas privadas deben tomar mayor conciencia y fomentar programas de salud ocupacional para personal médico y paramédico.

BIBLIOGRAFÍA

- FISHER, A. Contact Dermatitis. Textbook. 3ª ed. Ed. Lea Febriger. Philadelphia, 1986.
- ROOK, WILKINSON, EBLING. Textbook. 3ª ed. Ed. Blackwell, Oxford. 363-365-39, 1979.
- FREGERT, S. Manual de Dermatitis de Contacto, Internacional Contac Dermatitis. Research Group. Ed. Salvat. Barcelona, 1977.
- FITZPATRICK, EISEN, WOLFF, FREEDBERG, AUSTEN. Dermatología. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 1988.
- ALI, S.A., et al. Dermatoses Ocupacionales. Pelo Cimento. Sao Paulo.
- DRAGO RAVINA, H. Las Dermatoses Ocupacionales.
- VELÁSQUEZ, J.P. Dermatoses Ocupacionales. Memorias Curso de Salud Ocupacional, *Asociación Médica de Antioquia*, 1981.
- LARSEN, G.W. Perfume Dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 12. 1-7, 1985.
- ZENZ, C. Occupational Medicine. Textbook. 2ª ed. Ed. Year Book. Chicago, 132-165, 1988.
- CONTACT DERMATITIS. *Dermatologic Clinics*. 2: 4 Oct. 1984.
- OCCUPATIONAL DERMATOSIS. *Dermatologic Clinics*. 6: 1. enero, 1988.

Radiaciones ionizantes

Eduardo León Rodríguez

El término radiación se aplica a la emisión y propagación de energía a través del espacio o de un medio material. Dos clase de radiación son emitidas: **radiación electromagnética** y de **partículas**. Esta distinción es menos clara desde que en 1925 Broglie introdujo la hipótesis sobre la naturaleza dual de la materia. Él planteó que no sólo los fotones (ondas electromagnéticas) algunas veces parecen partículas (momento definido), sino que también las partículas materiales tales como electrones, protones, etc., tienen algún tipo de movimiento ondulatorio asociado.

RADIACIÓN ELECTROMAGNÉTICA

La radiación electromagnética constituye el modo de propagación para fenómenos tales como la luz, calor, microondas, rayos ultravioleta, rayos X y rayos gama. Todas ellas tienen la misma naturaleza y características. Sólo difieren en la energía transportada o en el modo de producción. La radiación electromagnética puede ser representada por una onda de movimiento caracterizada por la longitud de onda (λ), esto es, la distancia entre cresta y cresta; la frecuencia (ν), el número de oscilaciones por unidad de tiempo, por la amplitud (A) de la onda. La longitud de la onda y la frecuencia están ligadas por la velocidad de la luz, esto es: $\lambda \cdot \nu = c$. Así mismo la energía transportada por una onda electromagnética es mayor cuanto mayor sea su frecuencia.

RADIOACTIVIDAD

La radiactividad es un fenómeno por medio del cual se emite radiación de los núcleos de los elementos cuya combinación de neutrones y protones no es adecuada. Estas radiaciones pueden ser en forma de partículas alfa (A) constituidas por dos neutrones y dos protones en consecuencia cargadas positivamente y las partículas beta (B) con masa similar a la de los electrones orbitales del átomo y con carga positiva (B^+) o negativa (B^-).

La emisión de partículas alfa y beta puede dejar el núcleo del átomo excitado, en este caso el núcleo continúa bajando su energía hasta un nivel estable por emisión de partículas gama (G) sin carga y con características similares a la radiación electromagnética.

Es importante resaltar que isótopos radiactivos siempre están presentes en la naturaleza. En consecuencia, los humanos estamos expuestos a esta radiactividad natural no solamente externa, sino que podemos incorporarla a nuestro cuerpo por ingestión o inhalación.

Adicionalmente, la tecnología moderna nos permite obtener radiactividad artificial o inducida, de prácticamente cualquier elemento químico, bombardeando su núcleo con partículas pesadas.

ABSORCIÓN DE LA RADIACIÓN

La absorción de la radiación es un proceso mediante el cual se transfiere energía a los átomos del medio irradiado. La transferencia de energía se consigue principalmente por mecanismos de ionización y excitación.

En el proceso de ionización, un ion es producido de un átomo neutro por remoción de un electrón. La energía transferida debe ser de una magnitud mínima similar a la energía de enlace entre el electrón y el núcleo. El modo y cantidad de ionizaciones producidas constituyen un índice de eficiencia de la transferencia de energía.

INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN IONIZANTE CON LA MATERIA

De acuerdo con la naturaleza de la interacción de la radiación ionizante con la materia, todos los tipos de radiación que consiste en partículas cargadas, son directamente ionizantes, mientras que los fotones y neutrones son directamente ionizantes.

Los procesos físicos esenciales de absorción dependen de la energía de la radiación y del material absorbente y ocurren en un período muy corto: 10⁻²⁴ a 10⁻¹⁴ segun-

dos. Examinaremos a partir del momento la cadena de eventos que conducen a un efecto biológico. Así como de un sistema físico consideramos la materia como un mar de átomos en un estado biológico, la materia consiste en moléculas de varios tamaños cada una compuesta de muchos átomos. La interacción de la radiación con estas moléculas se asume similar en la naturaleza a la de átomos individuales. La tabla 105. 1 resume la cadena de eventos que conducen al daño biológico.

En todo sistema biológico el agua es la molécula más abundante y la radiación causa el rompimiento de esta molécula. Durante la primera etapa de interacción de la radiación con el medio viviente, la energía es depositada causando excitación de moléculas, en el agua en particular se presenta H_2O +electrones libres, los cuales causarán futuras interacciones.

Posteriormente la molécula cargada positivamente se puede disociar dando origen a un ion hidrógeno (H^+) y grupos hidroxilos (OH). A partir de este momento se presentan muchas reacciones de tipo químico y bioquímico; por ejemplo, todos los radicales OH pueden cambiarse para formas peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual es un agente altamente oxidante.

Reacciones similares pueden ocurrir con otros componentes de las células y tejidos produciendo iones excitados, moléculas excitadas y otros tipos de radicales libres. En la etapa biomolecular, los productos de las reacciones iniciales actúan con las moléculas orgánicas celulares particularmente con las proteínas y el ácido desoxirribonucleico (ADN) del medio de la célula. Las alteraciones más frecuentes en el ADN son el rompimiento de uno o ambos brazos de la cadena molecular, cambios inter o intramusculares. Estos cambios pueden conducir a severas alteraciones de las propiedades bio-

lógicas de las moléculas y alterar su metabolismo. Tales alteraciones se manifiestan en pérdida de la capacidad reproductora de las células o la muerte celular misma. Las células sobrevivientes pero alteradas pueden transmitir cambios genéticos o inducir cáncer. Un resumen de los tipos de daños radiológicos en mamíferos se presenta en la tabla 105. 2.



UNIDADES DE RADIACIÓN

Para poder conocer y comparar los efectos producidos por la radiación en la materia, es necesario cuantificar la cantidad de energía suministrada a un material así como la cantidad absorbida. La primera está asociada con la habilidad de producir ionización de cualquier haz de radiación, **dosis de exposición**, medida en culombios/kilogramo. La segunda, llamada **dosis absorbida**, es la energía depositada en un punto por unidad de masa de materia; la unidad es el gray (Gy) definido como un (1) julio por kilogramo. Adicionalmente la **dosis equivalente** absorbida por los individuos, es la medida en julios por kilogramo corregida por los factores de calidad de cada tipo de radiación; la unidad es llamada sievert (Sv).

Tabla 105. 1

EVENTO	TIEMPO
1. ETAPA FÍSICA Ionización directa o indirecta	10^{-24} - 10^{-14} segundos
2. ETAPA FISICOQUÍMICA Deposición de energía	10^{-12} - 10^{-8} segundos
3. ETAPA QUÍMICA Excitación de moléculas y radicales libres	10^{-7} segundos-horas
4. ETAPA BIOMOLECULAR Proteínas, ácido nucleico, etc.	minutos-horas
5. ETAPA BIOLÓGICA TEMPRANA Muerte celular, muerte animal	horas-semanas
6. ETAPA BIOLÓGICA TARDÍA Inducción de cáncer, efectos genéticos.	años-centurias.

Tabla 105. 2 Algunos tipos de daños radiobiológicos en mamíferos

Nivel de organización biológica	Efectos radiológicos
MOLECULAR	Daño en moléculas tales como enzimas, mitocondrias, ARN e interferencia con su metabolismo.
SUBCELULAR	Daño en las membranas, núcleo, cromosomas, mitocondrias, y lisosomas.
CELULAR	Inhibición de la división celular, transformación a estados malignos.
TEJIDOS, ÓRGANOS	Interrupción del funcionamiento del órgano irradiado y del sistema.
INDIVIDUO	Muerte, acortamiento de la vida, cambios genéticos.

LESIONES POR RADIACIÓN

Los daños producidos por la radiación pueden dividirse en efectos somáticos, que se evidencian únicamente en el individuo irradiado, y los hereditarios que pueden reflejarse en generaciones futuras.

Los efectos somáticos provienen de la depleción en el número de células en mitosis y en general de la interferencia con los procesos de división celular. Un daño agudo ocurre principalmente en las células con alto régimen de mitosis y alto grado de diferenciación.

Después de una dosis mayor de 0,25 Gy. al hombre u otros mamíferos, el recuento linfocitario en la sangre periférica desciende rápidamente. El recuento linfocitario es un indicativo útil del grado de daño y nivel de recuperación de la dosis de radiación recibida. Con dosis superiores, un número amplio de síntomas aparecen; un resumen se presenta en la Tabla 105. 3.

Sin embargo, la severidad de los síntomas observados en individuos irradiados es altamente dependiente de la dosis recibida. El efecto a la radiación es inversamente proporcional al área corporal irradiada, esto es: a mayor área irradiada, menor tolerancia. Así mismo, depende del tiempo total de exposición a la radiación y si es o no fraccionada. Adicionalmente, el tiempo de radiación induce un mayor o menor daño biológico.

Los efectos biológicos a largo plazo más frecuentes son la inducción de leucemias u otros tipos de cáncer, formación de cataratas y acortamiento de la vida. Naturalmente, la probabilidad de ocurrencia de estos efectos depende de la dosis, proporción del cuerpo irradiada y del tipo de radiación; sin embargo, son más frecuentes en individuos expuestos a dosis crónicas bajas de radiación, como es el caso de los individuos ocupacionalmente expuestos a la radiación ionizante.

Los efectos hereditarios de la radiación provienen de las mutaciones inducidas en las células germinales. La mayoría de los daños genéticos pueden resultar de la irradiación fetal, principalmente en las etapas tempranas

del embarazo. Una gran variedad de efectos en las extremidades presentados en el nacimiento, se asocian con radiación ionizante. Es importante resaltar las alteraciones genéticas no necesariamente manifestadas en la primera generación.

Protección radiológica

Puesto que la radiación ionizante es potencialmente nociva para los seres vivos, es necesario proteger al individuo de los efectos deletéreos de la radiación proveniente de fuentes naturales o tecnológicamente transformadas por el hombre.

Con miras a cumplir el anterior objetivo, se reconocen dos clases de efectos deletéreos definidos como sigue, según las recomendaciones de la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP):

Efectos estocásticos

Aquellos para los cuales la probabilidad de ocurrencia de un efecto específico, más que su severidad, es función de la dosis, sin umbral conocido, por ejemplo, la inducción de cáncer.

Efectos no estocásticos

Son aquellos cuya severidad varía con la dosis de radiación y para los cuales existe un umbral de dosis por debajo del cual el efecto no es observado; por ejemplo, la aparición de cataratas en los ojos.

La ICRP ha recomendado un sistema límite de dosis con miras a prevenir la ocurrencia de los efectos *no estocásticos* y limitar los efectos *estocásticos* a nivel aceptable. La ICRP considera que este propósito se puede alcanzar en los efectos estocásticos para una dosis equivalente límite anual, para irradiación uniforme de todo el cuerpo de 50 mSv para trabajadores ocupacionalmente expuestos y aplicando una dosis equivalente límite de 0,5 Sv. Para todos los tejidos, excepto los ojos, cuyo límite recomendado es de 0,15 Sv. Para el público en general, los límites respectivos son la décima parte de los anteriores.

Para poder calcular la dosis equivalente a todo el cuerpo, cuando sólo una parte del cuerpo es irradiada, se debe tener en cuenta la importancia del tejido irradiado y aplicar una serie de factores de peso sugeridos en la

Tabla 105. 3

TIEMPO	SÍNTOMAS
0-48 horas	Pérdida del apetito, náuseas, vómito, fatiga.
2 días hasta 2-3 semanas	Algunos pacientes se recuperan de los síntomas.
2-3 semanas hasta 6-8 semanas	Hemorragias, diarrea, pérdida del cabello, letargo, se pueden presentar algunas muertes.
6-8 semanas a varios meses	Recuperación de pocos pacientes.

Tabla 105. 4

TEJIDO	FACTOR
Gónadas	0,25
Pulmón	0,12
Tiroides	0,03

tabla 105. 4. La suma de todos los factores de peso en los tejidos del cuerpo debe ser igual a uno (1).

Algunos factores de peso sugeridos (de ICRP Publication 26, 1977):

Desde el punto de vista de la radioprotección, es necesario recordar que aparte de la exposición a la radiación es posible incorporar sustancias radiactivas en el cuerpo por ingestión o inhalación, por lo tanto es necesario limitar la cantidad de incorporación radiactiva anual (ALI=Annual Limit on Intake). Dichos valores varían ampliamente para cada radionucleido y es necesario tener en cuenta su presentación química, sus características físicas, tales como vida media y grado de solubilidad o retención en el cuerpo.

CONCLUSIÓN

Los riesgos provenientes de la exposición a la radiación ionizante externa o interna deben ser considerados en la misma otros riesgos que se presentan en la vida cotidiana. Grandes son los beneficios derivados de la aplicación científica de la radiación ionizante en la vida moderna, por lo mismo debemos aprender a convivir con ella manteniendo presentes los siguientes principios:

Ninguna práctica con radiación ionizante debe ser adoptada si el beneficio no supera los riesgos.

Todas las exposiciones deben mantenerse tan bajas como sea posible.

Las dosis suministradas a los individuos no deben superar los límites recomendados para cada circunstancia particular.

BIBLIOGRAFÍA

COGGLE, J.E.; Biological Effects of Radiation. 2ª ed. Taylor Francis. London, 1983.

KHAN FAIZ, M.; The Physics of Radiation Therapy. W. & W. Baltimore, 1984.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION PUBLICATIONS. Oxford Pergamon Press. 17 - 26.

MARTIN, A. and HARRISON, S.A. An introduction to Radiation Protection. Chapman and Hall. London.

El ruido: efectos auditivos y extraauditivos

Felipe Ruiz Gómez

INTRODUCCIÓN

El sonido ha actuado como una importante señal de alarma desde los comienzos de la evolución animal y no sorprende que de él surja un gran número de mecanismos autónomos en el organismo con el fin de preparar al animal para volar o correr.

Muchos de esos mecanismos han permanecido a través de la evolución terrestre y muchos aún pueden encontrarse en el hombre. Hasta el presente poco se conoce de los detalles de esas reacciones.

Siendo el ambiente un conglomerado de todo cuanto rodea al individuo, es decir, el medio en el cual está llamado a vivir, se podrá hablar de ambiente favorable o desfavorable al desarrollo normal y a la salud de un individuo determinado.

El ruido con niveles y características capaces de entrañar riesgo a la salud, se halla prácticamente en todos los ambientes laborales; inclusive, en actividades clásicamente no ruidosas se dan puestos de trabajo con ruido.

Dada la presencia del ruido en todo tipo de actividades, sectores y operaciones, se impone la necesidad de utilizar los criterios de higiene industrial que tengan en cuenta los niveles de ruido y sus dosis y criterios médicos de carácter preventivo, para detectar sus efectos nocivos sobre el organismo, especialmente sobre el órgano de la audición, en el cual produce una patología especial por sus características de escasa sintomatología inicial, y la de su irreversibilidad cuando ésta se produzca, ya que no existe tratamiento una vez establecido el daño.

El estudio y control de las hipoacusias profesionales requiere la aplicación de diferentes ciencias especializadas. Para comprender mejor las consecuencias del trauma acústico y poder diferenciar los tipos principales

de sordera es importante conocer las bases anatómicas y fisiológicas, así como también los principios básicos de la acústica y las bases audiométricas.

El proceso industrial, el mayor número de trabajadores expuestos y el problema sociolaboral han intensificado la inquietud científica por conocer mejor los mecanismos de producción de la sordera profesional, evaluarla racionalmente y así encontrar los medios más adecuados para prevenirla.

RUIDO

Definición

Desde el punto de vista físico, el ruido es una vibración mecánica que se propaga en un medio elástico y que es capaz de excitar al oído humano. Pero desde el punto de vista biológico, este concepto no es aceptable; entonces la definición más adaptada a la realidad es que “el ruido es todo sonido que provoca una sensación desagradable, al ser percibido”.

Normalmente el medio de soporte de propagación es el aire. La propagación se produce en forma de ondas sucesivas de presión y depresión (Figura 106. 1).

El sonido puro es el formado por una única onda que avanza radialmente desde el origen alejándose de él. Pero el sonido real es una mezcla de sonidos puros de distintas frecuencias y no tiene las anteriores características (Figura 106. 2).

Las medidas sonoras permiten el análisis preciso y científico de los sonidos “molestos”, aunque hay que recordar que por diferencias fisiológicas y psicológicas entre individuos, el grado de molestia de una señal dada para una persona determinada no se puede medir científicamente. Además el sonido no necesita ser fuerte para ser

molesto; por ejemplo un disco rayado puede causar tanta molestia como un trueno. El ruido de las motocicletas es agradable para los jóvenes, etc.

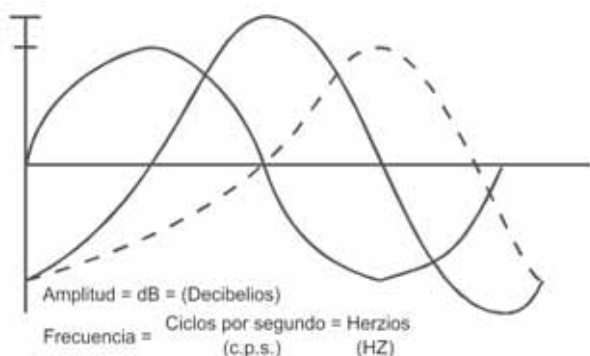


Figura 106. 1. Ruido

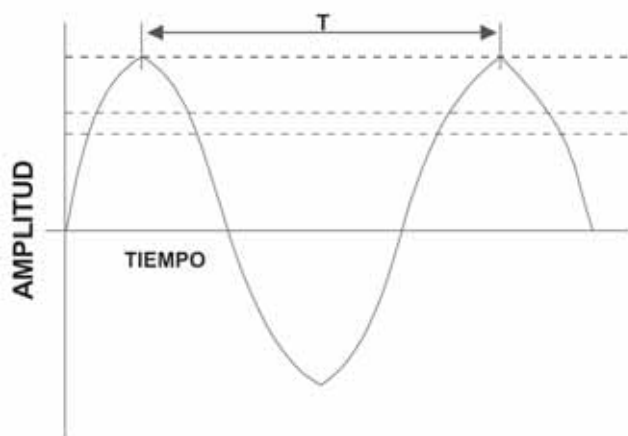


Figura 106. 2. Sonido

Unidades de medida

La frecuencia es el número de ciclos (compresión y descompresión sucesivas) que se producen por segundo. Se mide en ciclos por segundo (c.p.s.) o hercios (Hz).

En realidad solamente escuchamos una pequeña porción de todos los sonidos a los cuales estamos expuestos cada día. No podemos escuchar sonidos muy débiles, ni tampoco ondas sonoras con frecuencias por arriba o por debajo de ciertos límites. El rango de frecuencias audibles varía entre 20 y 20.000 Hz.

La sonoridad o intensidad también tiene un límite inferior (umbral de audición), pero su límite superior es difícil de definir; lo que es indudable es que podemos percibir niveles de sonido potentes, pero esto ocasiona molestia o dolor e inclusive, en ocasiones, ruptura de la membrana timpánica.

El nivel de presión del sonido donde la sensación auditiva se convierte en molestia se denomina umbral de sensación desagradable (Figura 106. 3).

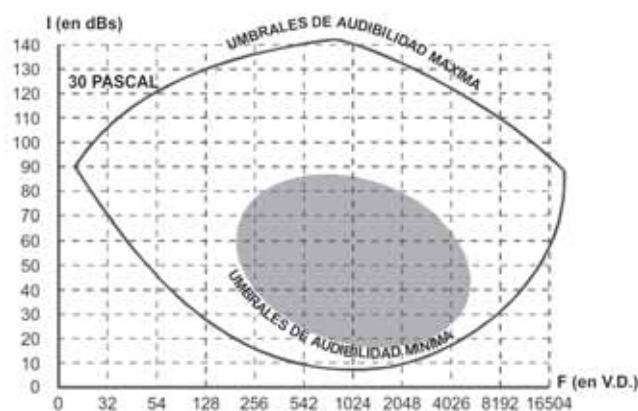


Figura 106. 3. El campo auditivo normal

La amplitud

Es la diferencia entre la presión atmosférica y la presión existente en cada instante de la propagación de la onda. Esta diferencia se expresa generalmente en unidades de presión y se conoce como presión sonora.

En la práctica se expresa generalmente en decibeles (dB) que se define como:

$$dB = 20 \log_{10} P/PO$$

Siendo P el valor de la presión sonora y PO el valor de referencia.

Para poder comparar entonces la diferencia de la intensidad del sonido, se construyó una escala logarítmica basada en el umbral de audición fijado en 1.000 Hz, siendo como se dijo el decibel la unidad práctica; es decir, el decibel es la mínima intensidad capaz de impresionar al oído humano a la frecuencia de 1.000 Hz.

Campo auditivo normal

La curva de audibilidad mínima, que es casi parabólica, tiene zona óptima entre 1.000 y 2.000 (Figura 106. 3). La curva de audibilidad máxima igualmente casi parabólica, tiene un máximo también entre estas frecuencias.

Si la frecuencia es demasiado baja, por debajo de 16 Hz, se dice que se trata de un infrasonido y si la frecuencia es más alta, por encima de 16.000 Hz, se trata de ultrasonido.

Zona convencional

Es la banda de frecuencia emitida en el momento de la palabra. Se extiende desde la frecuencia 250 Hz, hasta la frecuencia 4.000 Hz con un máximo de utilización de las frecuencias medianas de 1.000 y 2.000 Hz.

En lo que concierne a la intensidad de la palabra, es emitida habitualmente entre 30 y 70 dB (35 dB voz baja, 55 dB voz alta). De esta manera la pérdida en decibeles tendrá más importancia social entre 30 dB y 70 dB. Así, numerosos pacientes portadores de una hipoacusia desco-

nocida de 25 dB, no consultan sino hasta el día en el cual un episodio de patología rinofaríngea la agrava bruscamente en 5 a 10 dB, lo cual la convierte en afección molesta.

Análisis del ruido

Es la medida de las características del ruido. Para ello, existen dos criterios:

1. Análisis de octava.

Consiste en la determinación de la amplitud (en decibels) para cada frecuencia, en octavas de frecuencia.

2. Determinación de la amplitud eficaz global.

Consiste en la medida de la amplitud eficaz (en dB) ponderando la contribución de cada frecuencia.

Se utilizan cuatro escalas de ponderación identificadas con las letras A-B-C-D, respectivamente.

La escala de ponderación A es la que más se acerca a la respuesta que proporciona el oído humano.

Métodos de medida del ruido (Ver anexo 1)

Sonómetro

Es un instrumento de lectura directa preparado para la determinación de la presión sonora global (amplitud eficaz global).

Este instrumento puede estar equipado con varias escalas de ponderación. Además puede disponer de dos velocidades de respuesta:

La “fast” (rápido) tiene un tiempo de respuesta aproximado de 0,1 seg. Y la “slow” (lenta) la tiene de aproximadamente 1 segundo.

VALORES LÍMITES PERMISIBLES

Duración por día horas	Nivel del ruido dB A
16	80
8	85
4	90
2	95
1	100
1/2	105
1/4	110
1/8	115

VALORES LÍMITES PERMISIBLES RUIDO DE IMPACTO

Nivel de sonido dB A	Número permitido de impulsos o impactos por día
140	100
130	1.000
120	10.000

Dosímetro

Es un instrumento preparado para medir la dosis de ruido recibida por un individuo. Generalmente estos equipos son de dimensiones y peso reducidos, de manera que pueden ser llevados por el trabajador a lo largo de toda su jornada laboral.

Equipos especiales

Son analizadores de octavas, analizadores de impacto, etc.

Límites permisibles para exposición al ruido

Se refiere a los niveles de presión sonora de ambientes de trabajo y representan las condiciones bajo las cuales se cree que la mayoría de los trabajadores pueden exponerse repetidamente sin efectos adversos sobre su capacidad auditiva y de comprensión normal.

Es decir, están concebidas para prevenir pérdidas audiométricas inferiores a 25 dB (Ansi, S.E.G.-1969), en las frecuencias de 500-1.000 y 2.000 Hz. El nivel de ruido debe determinarse por un sonómetro que reúna las condiciones establecidas por la American National Standards Institute (ANSI) utilizando el filtro A y la respuesta SLOW. La duración de la exposición no debe exceder ciertos límites (Tabla anexa).

ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL APARATO AUDITIVO

El aparato auditivo humano se puede dividir en tres partes: oído externo, oído medio y oído interno.

Oído externo

Está constituido por el pabellón auricular relativamente rudimentario en el hombre comparativamente con otros animales; el conducto auditivo externo, curvado en forma de S (ese) y con una longitud aproximada de 25 mm, y la membrana timpánica, delgada, sensible, elástica, de forma cónica, con vértice hacia la pared interna, de manera que la superficie expuesta al estímulo es mayor sin necesidad de una gran abertura del conducto auditivo externo. Tiene un promedio de 63 mm² de área; sirve como receptor de la presión acústica, tiene características especiales como son su coloración, su posición, el triángulo luminoso, el mango del martillo y la apófisis corta que se deben tomar como referencia para el diagnóstico de las diferentes patologías del oído medio.

Oído medio

Llamado también caja timpánica, tiene una forma irregular, es una pequeña cavidad labrada en los huesos temporales con una capacidad promedio de 1 a 2 ml.

La formación anatómica más importante en la pared externa es la membrana timpánica ya descrita anteriormente.

A la pared anterior corresponde la mayor parte de una abertura en forma de embudo, que se abre en la pared posterior de la nasofaringe y se llama la trompa de eustaquio; en la pared interna se encuentran la ventana redonda, la ventana oval, y el promontorio. En la pared posterior del orificio está el antro mastoideo, cavidad que contribuye a las características de resonancia del oído medio.

La pared superior o tectum (techo) separa la cavidad craneana de la cavidad timpánica. El piso descansa por encima del bulbo de la vena yugular. La caja timpánica contiene estructuras óseas que desempeñan un papel importante en la transmisión del sonido: la cadena oscilar constituida por tres huesecillos duros: el martillo, el yunque, y el estribo. En sus extremos se insertan los músculos tensores del tímpano, innervados por una rama del trigémino y el músculo estapedial, cuyas fibras musculares permanecen incluidas en formaciones óseas y sólo emergen sus tendones innervados por una rama del facial.

Oído interno

Localizado dentro de la parte petrosa del hueso temporal. Recibe las terminaciones nerviosas del nervio acústico y es la parte esencial del órgano de la audición y el equilibrio. Estructuralmente la cóclea de los mamíferos es una cavidad llena de líquido, la cual se enrolla en una espiral que semeja la concha de un caracol. La cóclea se divide en toda su longitud en diversos conductos por medio de la membrana basilar y de Reissner.

El conducto que se extiende entre la membrana de Reissner y la pared ósea de la cóclea se denomina rampa vestibular, el que se encuentra entre la membrana basilar y el muro óseo opuesto se denomina rampa timpánica, el conducto entre las dos membranas se denomina conducto coclear. La rampa vestibular y timpánica está separada por el conducto coclear en toda la extensión de la cóclea excepto en el extremo apical que se encuentra más lejano del oído medio. Aquí el conducto coclear termina en forma ciega y los dos canales se comunican a través de una apertura llamada helicotrema.

La membrana basilar que separa el conducto coclear de la rampa timpánica contiene las estructuras responsables de la función sensorial. El órgano de Corti se sitúa directamente sobre la membrana basilar y consiste en células sensoriales incrustadas en una matriz de células de sostén las cuales constituyen la mayor parte del órgano.

Las células sensoriales se disponen en hileras a todo lo largo de la cóclea. El extremo superior de cada célula sensorial forma parte de la superficie del órgano de Corti y contiene un penacho de cilios rígidos, por esta razón se conocen como células ciliadas. Se reconocen dos tipos de células ciliadas: la células ciliadas internas que forma una hilera única y las células ciliadas externas que forman tres o cuatro hileras. La parte importante de su cuerpo principal que es cilíndrico, se encuentra suspendida en los espacios líquidos que se localizan dentro del órgano de Corti.

FIBRAS SENSORIALES

La primera neurona tiene una célula en el ganglio espiral de Corti y transporta el influjo desde el órgano de Corti a los núcleos bulbares acústicos; el núcleo acústico lateral o dorsal y el núcleo acústico anterior situados ambos en la parte lateral del pedúnculo cerebeloso inferior.

La segunda neurona pasa directamente a través de la masa bulbar, hasta el núcleo del cuerpo trapezoide homolateral o heterolateral; puede igualmente, para llegar a éste último, seguir las estrías acústicas sobre el suelo del cuarto ventrículo.

La tercera neurona puede adoptar tres trayectos:

- Puede ser heterolateral. Sale, directamente del cuerpo trapezoide del lado opuesto, se dirige a la parte lateral de la cinta de Reil y llega al tubérculo cuadrigémino posterior opuesto.
- Puede ser homolateral. Sube directamente desde el núcleo del cuerpo trapezoide homolateral hasta el tubérculo cuadrigémino posterior por la parte lateral de la cinta de Reil y no pasa jamás la línea media.
- Puede nacer en el cuerpo trapezoide del mismo lado, pero inmediatamente después atraviesa la línea media en el cuerpo trapezoide. Seguidamente se dirige a la parte lateral de la cinta de Reil del lado opuesto, para llegar al tubérculo cuadrigémino heterolateral.

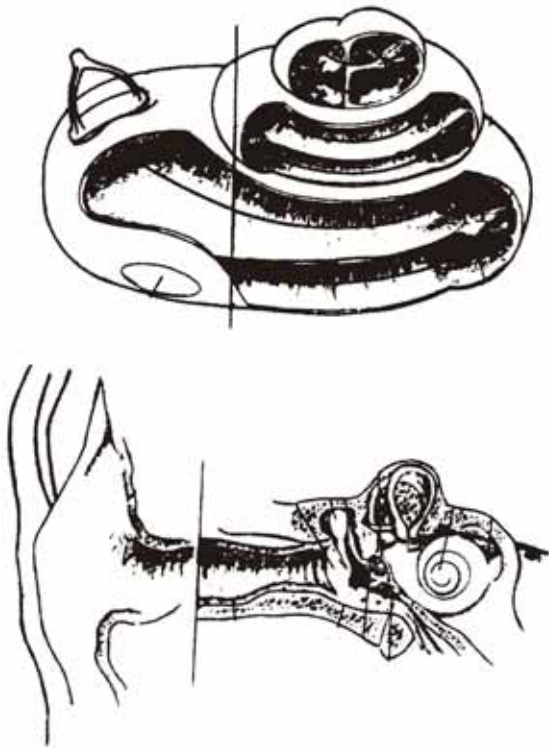
La cuarta neurona va desde el tubérculo cuadrigémino posterior hasta el cuerpo geniculado interno.

La quinta neurona, por fin, va desde el cuerpo geniculado hasta el córtex temporal, a nivel del centro auditivo, de manera que cada oído está en relación con los dos córtex. Esta noción es indispensable para comprender las sorderas centrales.

FISIOLOGÍA DE LA AUDICIÓN

Las ondas sonoras penetran en el contacto auditivo externo y al ponerse en contacto con la membrana timpánica, la ponen en movimiento, pasando de esta forma de un estado de vibración aérea a un estado de vibración sólida.

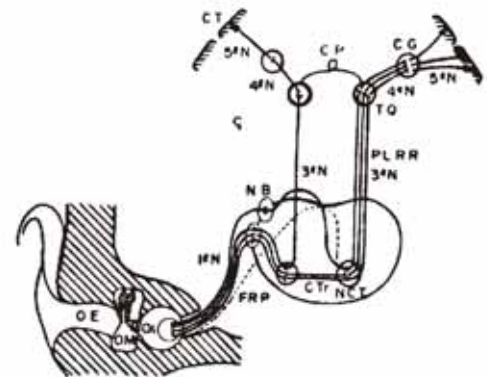
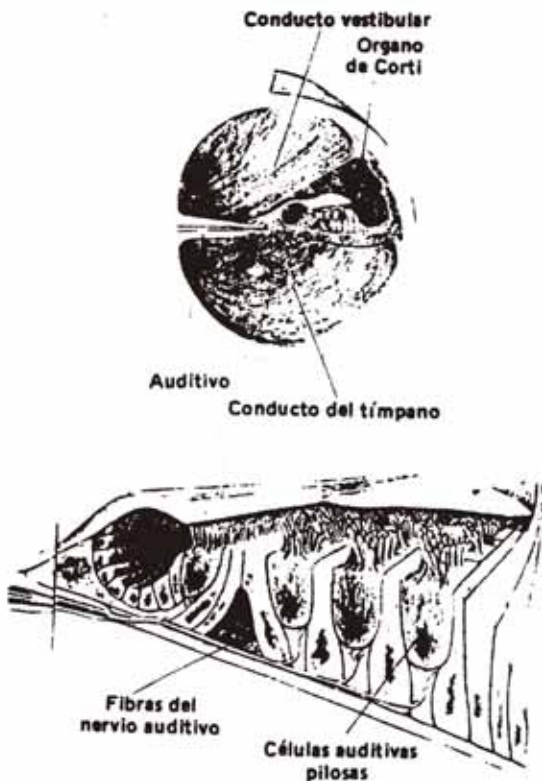
El movimiento vibratorio de la membrana timpánica se transmite a través de la cadena de huesecillos hasta la ventana oval. A nivel de esta cadena existen dos múscu-



los, el del martillo y el del estribo que actúan en forma antagónica (Figuras 106. 7-10), bloqueando la transmisión, lo que constituye el principal mecanismo defensivo frente a ruidos intensos. Llegadas las ondas sonoras a la ventana oval y por un mecanismo de pistón de la platina del estribo, se provocan unas ondas en los líquidos laberínticos que ascienden por la rampa vestibular, pasan por el helicotrema y descienden por la rampa timpánica hasta llegar a las membranas de la ventana redonda, que dotada de gran elasticidad cede primero y devuelve el impulso en sentido contrario provocando una oscilación de los líquidos endolaberínticos. Este desplazamiento de los líquidos origina una deformación de la membrana basilar y provocan una onda de propagación a lo largo de ésta que parte de la región de las ventanas hacia el helicotrema. Estas vibraciones excitan el órgano de Corti y parece ser que a este nivel la energía mecánica se transforma en eléctrica por un fenómeno quimicoeléctrico, el cual viene a constituir el fenómeno microfónico coclear, al parecer por estimulación mecánica de los flagelos de las células ciliadas apoyadas en la membrana. La cóclea analiza, evalúa y codifica las señales recibidas y las transmite en forma de corriente bioeléctrica hacia los centros superiores.

En este primer orden de neuronas o células diferenciadas se codifican las frecuencias que tienen puntos

Esquema del aparato auditivo



O. E.: Oído externo; Q. M.: Oído medio; O. I.: Oído interno.

F. R. P. (trazo punteado): fascículo de G. L. Rasmussen y de M. Portmann: fibra eferente que va desde el bulbo al órgano de Corti.

1ª N, 3ª N, 4ª N, 5ª N.: Neuronas sucesivas de la vía aferente directa o sensorial propiamente dicha.

N. B.: núcleos bulbares; C. Tr.: cuerpo trapezoides; N. C. T.: núcleo del cuerpo trapezoide; P. L. R. R.: parte lateral de la cinta de Reil; T. Q.: tubérculo cuadrigémino; C. G.: cuerpo geniculado; C. E.: circunvolución temporal; C. P.: comisura posterior (lugar de paso de las fibras de asociación entre los dos lados). Se indica la interdependencia biauricular que existe a nivel periférico gracias a las fibras eferentes, y a nivel central, gracias a las fibras de asociación de la comisura posterior y a la bilateralidad de las vías.

determinados de percepción y se codifican así mismo las intensidades.

Existen después neuronas de segundo y tercer orden encargadas de elaborar la información determinando la contracción de los músculos del oído medio con una actividad por lo tanto selectiva según el grado de intensidad. Estas neuronas elaboran así mismo los reflejos de orientación del sonido.

Pasan luego estos estímulos a las neuronas de cuarto orden la mayoría de cuyos cilindro-ejes van directamente hacia las áreas acústicas del telencéfalo y finalmente las neuronas de quinto orden que constituyen la fase terminal de la vía auditiva principal o primaria.

El número de neuronas aumenta en cada fase pasando de unas 24.000 en el primer orden (órgano de Corti) a más de diez millones en el córtex auditivo.

El análisis por lo tanto del mensaje sonoro se efectúa a nivel del órgano de Corti, las señales resultantes son transmitidas a lo largo de las vías nerviosas por influjos nerviosos sucesivos que representan la intensidad y por una repartición entre las fibras que representan las frecuencias (Figuras 106. 7-10).

Recepción por los centros superiores

Así, la imagen del influjo “puesta en forma” a nivel del órgano de Corti recorre seguidamente el nervio para finalizar en los núcleos bulbares. De ahí camina a través de las vías y las escalas homo y heterolaterales para impresionar al fin los centros auditivos temporales derecho e izquierdo.

A nivel de las células corticales se produce la transformación del influjo nervioso en sensación consciente, el sonido; es decir, el fenómeno neurosensorial puro.

Pero además de este simple fenómeno, el sonido puede ser integrado a nivel psicointelectual y debe tomar un valor significativo para el sujeto. Intervienen en la función auditiva unos mecanismos neurofisiológicos, tales como la atención, la habituación, el condicionamiento, la memorización. Pueden esquematizarse las operaciones de integración auditiva en tres estados:

- El primer grado de identificación (que comienza en la puesta en “forma” por la cóclea), responde al reconocimiento de las características acústicas de un estímulo sonoro simple (el sonido puro, por ejemplo).
- El segundo grado responde a la identificación de elementos sonoros más complejos en tanto a la forma temporal (los ruidos o los fonemas). Necesita, pues, un acondicionamiento previo y el registro por la memoria.
- El tercer grado conduce a la simbolización de los mensajes, que se cargan de un valor informativo, e incluso a la noción de concepto abstracto (los vocablos).
- Por último, existe un cuarto grado que sería específicamente humano, y reside en la comprensión de un conjunto de elementos sonoros simbólicos, cada uno

individualmente estructurado en el estado precedente; esto es, la realización del lenguaje. Si en el oído está el origen del lenguaje, éste necesita unos mecanismos intelectuales superiores que superen la noción de audición propiamente dicha.

Por otra parte, digamos que las dos vías, derecha e izquierda, finalizan ambas en los dos córtex derecho e izquierdo, pero que existe un predominio contralateral, así como una lateralización, pareciendo más fundamentalmente el lóbulo izquierdo que el derecho en el diestro.

Este breve esquema anatomofisiológico demuestra que, en caso de una sordera, la lesión podrá asentarse, bien en el aparato de transmisión, bien en el aparato nervioso, bien en los dos a la vez; por otra parte, una solidaridad estrecha existe entre los dos oídos: desde la segunda neurona aferente, las vías son homo y contralaterales y los centros temporales comunes, aportando el sistema eferente un elemento suplementario de cohesión binauricular; las sorderas en el umbral serán, pues, tanto más raras cuanto más cerca del córtex esté asentada la lesión. La ablación de un lóbulo temporal no determina, por consiguiente, ninguna sordera visible en la audiometría ordinaria; sólo una diferencia de calidad y de integración entre las dos audiciones, objetivamente por los tests especiales.

AUDICIÓN BINAURICULAR

La intimidad entre los sistemas auditivos centrales derecho e izquierdo acaba de ser evocada.

Parece interesante ahora ver si el hecho de poseer en la periferia dos oídos distintos mejora la eficacia de la audición.

La audición binauricular es habitual en la vida corriente y aporta una comodidad superior a la audición monoaural, sobre todo en un ambiente ruidoso (que provoca un efecto de máscara, etc.).

Los fisiólogos buscaron analizar los factores responsables de esta comodidad auditiva:

En lo concerniente al umbral de intensidad y a la sonoridad supraliminar, puede decirse que la audición binauricular entraña un descenso del umbral de tres decibelios en relación con la audición monoaural (Caussé y Chavasse). Esta mejora de la sonoridad puede llegar hasta seis decibelios (a partir de 35dB del umbral) en la zona supraliminar, lo cual está lejos de ser desdeñable.

Al igual, la sensibilidad diferencial del sistema auditivo está limpiamente mejorada en la binauridad (umbral diferencial de intensidad). Por otra parte, el efecto de máscara de un oído sobre el otro es muy variable según las características físicas de los sonidos enmascaradores y enmascarados. Un ensordecimiento contralateral puede inhibir o facilitar la audición (Chocholle).

Sin embargo, el elemento fundamental de la comodidad de la audición reside en el poder de localización de

las fuentes sonoras que ésta procura. Este sentido espacial no está únicamente debido a la existencia de dos oídos, sino también a otros factores, tales como la presencia y la orientación de los pabellones (muy desarrollados y móviles en ciertos animales). Es, no obstante, el elemento fundamental en el hombre.

Para los sonidos bastante largos, la binauralidad permite unas diferencias de fase (debido a la posición de la cabeza en relación con la fuente sonora y en relación entre la longitud de onda y la distancia binauricular) y de intensidad entre los dos lados. El desfase interviene para localizar la dirección de la fuente sonora si la longitud de onda es bastante grande; esto es para los sonidos graves. La intensidad sería, al contrario, más útil para localizar las fuentes sonoras agudas. Si el sonido es muy breve (un "clic" por ejemplo), la diferencia del tiempo de llegada a cada oído parece ser el factor fundamental. Es necesario, por último, insistir en otro factor fundamental: los movimientos de la cabeza. Estos últimos, asociados a la binauralidad, permiten hacer variar la fase de intensidad en cada uno de los oídos, lo que aumenta la sensación espacial del mundo sonoro.

EXPLORACIÓN AUDIOMÉTRICA DE LA FUNCIÓN AUDITIVA

Antecedentes de la exploración instrumental

Desde mediados del pasado siglo, en el cual fue diferenciada la especialidad de otorrinolaringología, han sido muchos los intentos de conseguir un método eficaz de medición de la función auditiva.

Prueba de ello son la multitud de ingenios que se crearon con este fin. Contemos entre ellos el monocordio de Strucken, el reloj de Lucae y sobre todo, el diapason todavía hoy utilizado en todas las consultas.

Pero todos estos métodos adolecen del grave defecto de su gran imprecisión en la valoración cuantitativa.

La exploración instrumental no electrónica es imperfecta en la valoración cuantitativa de la audición.

Audiometría electrónica

Para obtener fiabilidad cuantitativa fue preciso que la electrónica creara un ingenio capaz de producir sonidos de frecuencia e intensidad controlable.

Hubo que acudir a los físicos para que echando mano de la ley de variación de poder, crearan una unidad de percepción sonora.

Efectivamente recordemos la ley de Weber-Fechner: "En audición la intensidad aumenta en progresión geométrica, mientras que la percepción auditiva aumenta en progresión aritmética". Es decir, que al aumentar el estímulo físico en 10, la percepción sonora aumenta en 1.

Conociendo esta ley y la intensidad, podemos conocer la percepción.

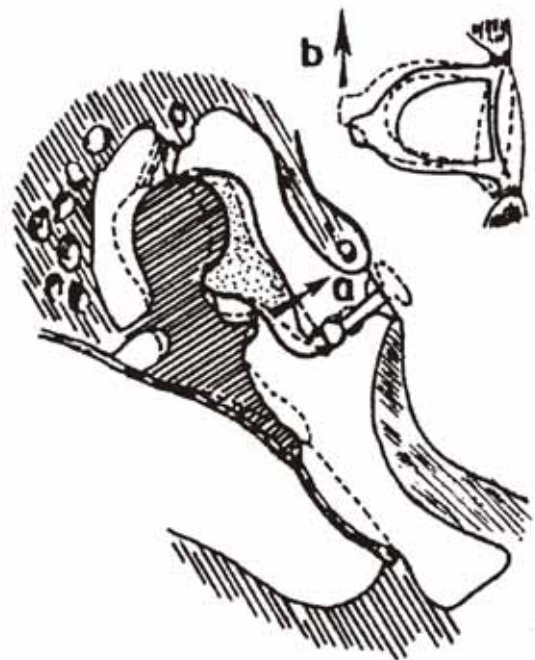
El BEL es la unidad que expresa esta relación.

BEL: es una unidad de relación entre dos progresiones una geométrica y otra aritmética. Pero esta unidad resultaba grande para la medición auditiva y se adoptó el decibel (dB) que —casualmente— corresponde a la mínima intensidad capaz de impresionar el oído humano a la frecuencia de 1.000 Hz y equivale a 0,002 dinas x cm².

En posesión de la unidad se buscó un medio de representación gráfica para lo cual se utilizó un sistema de coordenadas, situando los dB en las ordenadas y los Hz en las abscisas.

Finalmente se recurrió a un procedimiento más práctico y se inscribió en la gráfica el número de dB de pérdida, situándolos por debajo de una línea de umbrales normales auditivos establecidos estadísticamente. Estos puntos se han variado por tres veces, pero hoy en día prácticamente todos los audiómetros vienen calibrados según las normas I.S.O. de 1964 preconizadas por la International Estandar Organization de Ginebra.

Papel de los músculos

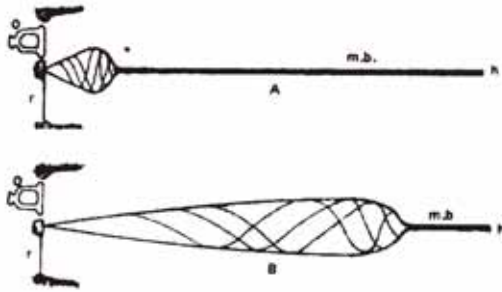


a) El músculo del martillo agita en el sentido de la flecha y hunde el estribo en la ventana oval.

b) El músculo del estribo tira hacia atrás en el sentido de la flecha b; el estribo sale de la ventana oval en su parte anterior.

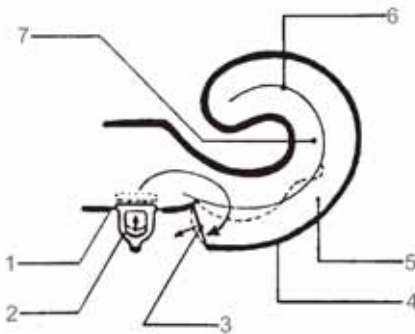
La contracción simultánea de los dos músculos entraña un aumento de la rigidez del sistema tímpano-oscicular.

Esquema de la vibración de la membrana basilar



- o: ventana oval con el estribo
 r: ventana redonda
 mb: membrana basilar en su porción no vibrante
 h: helicotrema
 A- Para una frecuencia aguda: la membrana basilar no entra en resonancia más que en una pequeña porción, que se extiende desde la región de las ventanas hasta un límite muy próximo y específico de la frecuencia
 B- Para una frecuencia grave: la membrana basilar entra en consonancia en una gran parte de su extensión, desde la región de las ventanas hasta un límite (específico de la frecuencia) próximo al helicotrema.

Papel de ventanas



La penetración del estribo en la ventana oval determina un movimiento del líquido perilinfático que se propaga a lo largo de la rampa timpánica y termina a nivel de la ventana redonda, desplazando a su membrana hacia la caja. Este efecto compensador de la ventana redonda no puede efectuarse más que porque existe una diferencia de presión o de fases entre las vibraciones que atacan a la ventana oval y aquellas más débiles que llegan a la ventana redonda. Esta diferencia existe en el estado normal debido al sistema timpanooscular, que protege la ventana redonda de la llegada de las vibraciones y concentra, al contrario, a éstas sobre la platina del estribo. 1. Ventana oval. 2. Estribo. 3. Ventana redonda. 4. Cóclea. 5. Rampa timpánica. 6. Membrana basilar y órgano de Corti a lo largo de los cuales se produce la onda de propagación (en trazo punteado). 7. Rampa vestibular.

Audiómetros

El audiómetro electrónico es un aparato dotado de un dial que selecciona las distintas frecuencias por explorar; otro dial que regula las intensidades en divisiones generalmente de 5 dB, unos auriculares para la exploración de la vía aérea, un vibrador para explorar la vía ósea y un dial para accionar el enmascarador, también regulado en grupos de 5 dB. Aparte de estos mandos los diversos

audiómetros llevan incorporados otras pruebas, como las específicas del reclutamiento Luscher y S.I.S.I. por ejemplo.

Esquema que muestra la localización del máximo vibratorio según las frecuencias en la membrana basilar del hombre y del cobaya. (Según S.S. Stevens y H. Davis).



Cámaras sonoaisladas

Debido al fenómeno de enmascaramiento que provoca el ruido, la audiometría se debe efectuar en lugares más o menos aislados del ruido y para ello se utilizan las cámaras sonoaislantes, que deben reunir tres condiciones:

- Máxima ausencia de reverberación
- Mínima transmisión del ruido de fuera a dentro
- Mínima transmisión a través del suelo.

Por ello estas cámaras acostumbran a tener paredes dobles con materiales aislantes.

Están revestidas de materiales absorbentes del ruido y apoyadas así mismo en el suelo absorbente que evita la transmisión de vibraciones a través del mismo.

Audiometría liminar

Audición y audiogramas

Visto ya lo que es un decibel y su expresión gráfica, vamos a definir la audiometría liminar, que es la exploración de la mínima audibilidad para todas las frecuencias de un individuo. De estas audiometrías liminares surgen las gráficas denominadas audiogramas en las que se señalan los puntos de audibilidad mínima en cada frecuencia.

En la investigación de cada una de las frecuencias se mueve el dial de la intensidad de menos a más, hasta que empieza a oír, anotando siempre la última que oye o la primera que oye, que para el caso es lo mismo.

Audiometrías aérea y ósea

La exploración se debe efectuar a través de los auriculares (altavoces). Ello nos permite la audiometría aérea que representa la audición normal a través del oído medio.

Después se repite la exploración a través del vibrador situado en el mastoides, lo que nos dará la audiometría

ósea, que representa la audición haciendo llegar el sonido a través del hueso, es decir, sin utilizar el paso por el oído medio.

Enmascaramiento

Cuando un oído está muy afectado de un grave déficit auditivo y el otro no, sucede a veces que la señal emitida para explorar el oído deficiente es tan intensa que puede ser oída por el otro sano o menos deficiente. Esto acostumbra a suceder cuando la diferencia de nivel auditivo entre los dos oídos supera los 40 dB.

Para superar la audición contralateral en estas diferencias de niveles auditivos, aplicamos en el oído mejor un ruido para ensordecer o enmascarar en él la señal sonora.

El ruido generalmente usado para enmascarar es el ruido blanco, consistente en un haz de ruido que comprende todas las frecuencias en la misma intensidad.

Algunos audiómetros tienen la posibilidad de usar un ruido de banda estrecha que comprende las frecuencias inmediatas por encima y debajo de la que se explore.

La intensidad que se debe aplicar al ruido enmascarador equivale a la diferencia de niveles auditivos en cada frecuencia, más unos 5 o 10 dB supletorios de seguridad.

Concepto y terminología de las pérdidas de audición

– **Hipoacusia.** Es la pérdida de audición que por estar limitada a áreas de frecuencia no utilizadas en la vida de relación o por ser de poca intensidad, no producen la sensación subjetiva de anormalidad y no pueden detectarse más que por la audiometría.

– **Sordera.** Es la pérdida subjetiva de audición que dificulta la vida de relación. Objetivamente se detecta por la audiometría, como veremos después.

– **Cofosis.** Es la pérdida total de la audición.

– **Concepto de audición normal y sordera en audiología:**

Como hemos dicho en la audiometría, exploramos la pérdida en dB a partir de un punto considerado normal por los resultados promedios de personas jóvenes sin ningún antecedente nasalótico, ni de otro tipo.

Este punto óptimo es raramente alcanzado y por ello debemos admitir unos límites de tolerancia en el concepto de normalidad que para la audiometría liminar han sido fijados por la A.A.O.O. Asociación Americana de Otolomología, en la pérdida promedio de las tres frecuencias conversacionales, hasta los 25 dB. A partir de 25 dB de promedio de pérdida en estas frecuencias, cada dB de promedio aumenta en un 1,5% la pérdida de audición o sordera.

Clasificación audiométrica de las sorderas

Las diferencias de sensibilidad entre las vías aéreas y ósea, nos brindan ya el grado de deterioro de la transmisión, pudiendo establecer tres grupos de sorderas:

– **Sordera de transmisión.** Con pérdida de sensibilidad en la vía aérea y conservación de la ósea.

– **Sordera de recepción o percepción.** Con pérdidas paralelas y al mismo nivel entre aérea y ósea.

– **Sorderas mixtas.** Pérdida en aéreas y conservación sólo parcial de la vía ósea.

Audiometrías colectivas, automáticas y manuales

– **Colectiva.** Se utiliza en exploraciones masivas. Permite explorar al mismo tiempo un número determinado de sujetos. Emplea un audiómetro conectado a varios auriculares. Generalmente se usa en forma de barrido, con una intensidad fija situada entre los 20 y 30 dB que se considera la audición mínima normal. Se recorre de esta forma toda la gama de frecuencias, por ejemplo: 500-4.000 y 8.000.

Este proceder nos da, como decimos, los mínimos normales; por tanto los que no los oigan deben pasar a la automática o manual.

Generalmente el mismo audiómetro que se utiliza en la colectiva permite hacer la audiometría manual.

Esta audiometría sólo explora la vía aérea.

– **Automática.** Ideada por Von Bekesy, es un sistema muy original en el cual se utilizan unos audiómetros especiales en los cuales hay un inscriptor que hace un movimiento de vaivén, oscilando continuamente, aumentando o disminuyendo la intensidad de la señal, según la dirección.

El mando de un sentido al otro lo manipula el sujeto explorado por medio de un inversor manual. Al mismo tiempo el inscriptor va recorriendo la gráfica pasando de una frecuencia a otra y de un oído a otro.

Esta audiometría tiene indudables ventajas, como son las siguientes:

– Viene a ser rubricada por el mismo paciente, no pudiendo dar lugar a reclamaciones.

– Un explorador puede hacer varias exploraciones a un tiempo.

– Además de la curva aérea, nos da directamente la presencia de reclutamiento que se hace aparente por la estrechez de la banda de oscilaciones.

Esta audiometría sólo explora, al igual que la colectiva la vía aérea.

– **Manual.** Es el método más preciso y permite una enorme gama de posibilidades exploratorias. Es la audiometría clínica por excelencia, pero tiene el inconveniente del tiempo que exige su práctica; por tanto se debe reservar para el diagnóstico final de los pacientes seleccionados.

– **Audioverbal.** Es el método más fisiológico de exploración auditiva.

Consiste en emitir listas de fonemas, sílabas, palabras a intensidades crecientes y anotar los distintos umbrales:

- Umbral de la voz.
- Umbral de la palabra
- Umbral de la captación del 50%
- Umbral de la captación del 100%

Audiometría supraliminar

– **Impedanciometría.** Es la resistencia que opone el sistema auditivo al paso del sonido.

La impedancia está en función de una serie de factores como son: rigidez, inercia, presiones diferenciales, etc., y nos brinda datos de sumo interés.

Los datos de la impedanciometría son objetivos, lo que aumenta su interés y nos permite así mismo la exploración y valoración objetiva de la contracción refleja de los músculos de la caja timpánica, al aplicar una señal en el oído contralateral al explorado, ya que el reflejo es bilateral.

– **Reclutamiento.** Descrito por Fowler en 1936, quien lo define como “la capacidad patológica de ciertos oídos enfermos de recuperar la capacidad de oír al aumentar la intensidad del sonido”.

Es decir, que un oído en principio sordo, es capaz de oír igual o mejor que uno sano, al aumentar la intensidad del sonido.

Técnicas de investigación del reclutamiento

La clásica es la de Fowler, de la equiparación binaural. Sólo es aplicable en algunos casos pues precisamos de una diferencia notable entre ambos oídos y precisamos de un audiómetro con dos canales de exploración.

La prueba de Luscher, del sonido modulado. El oído con reclutamiento es capaz de distinguir diferencias mínimas en la modulación. Ha sido muy usada. Tiene inconvenientes de la fatiga auditiva y de la fijación cerebral del ritmo modulado.

La prueba de S.I.S.I. (Short Increment Sensitivity Index) índice de sensibilidad a pequeños incrementos. Esta es la que se utiliza corrientemente por ser muy fiable.

Se utiliza para explorar una intensidad de 20dB, por encima del límite auditivo y se dan 20 incrementos de 1 dB. El número de incrementos detectados por el individuo multiplicado por cinco nos da el tanto por ciento.

El individuo normal no debe percibir los incrementos de 1dB.

En el reclutamiento el porcentaje de percepciones es elevado.

Efectos del ruido sobre la salud

Efectos generales auditivos

La exposición al ruido produce al mismo tiempo efectos temporales y efectos permanentes que consisten en cambios morfológicos, bioquímicos y electrofisiológicos característicos en uno o más elementos de la vía acústica, desde el tímpano hasta la corteza cerebral.

La tarea del clínico es la de identificar la sintomatología de la hipoacusia inducida por el ruido, hacer el diagnóstico diferencial con otros padecimientos e indicar al paciente cuáles son las alternativas de que dispone para evitar pérdidas adicionales.

Fisiología

La nota pura origina ondas que viajan desde la ventana oval hacia la punta de la cóclea, aumentando la amplitud a medida que avanzan hacia el vértice hasta llegar a un máximo en cuyo momento la amplitud cae a pico. El sitio de amplitud máximo depende de la frecuencia; el máximo para las frecuencias altas ocurre hacia el extremo basal y para las bajas hacia el vértice.

La asimetría del movimiento de la membrana basilar, la restricción del movimiento del extremo basal y la atenuación selectiva de los sonidos de más de 4.000 Hz y menor de 1.000 Hz, conspiran para producir la máxima amplitud del movimiento del órgano de Corti en este sitio, por lo tanto no debe asombrar que este sitio sea el que más se lesiona.

La consecuencia principal de la sobreestimulación del órgano de Corti, es la destrucción de las células de la región donde la membrana basilar se mueve más, de modo que las células ciliadas externas suelen sucumbir primero, por lo tanto el dato básico del daño auditivo por ruido es el estado de las células ciliadas. Gravendeel y Plump sugieren que el daño producido por ruido representará una acumulación gradual de microtraumatismos por ruido. El ruido se caracteriza por su irregularidad, de modo que de vez en cuando ocurre un pico que es mucho más intenso, y estos picos infrecuentes producirán lesión irreversible de una célula ciliada; así una célula ciliada puede perderse un día, otra mañana o pasado y así al cabo de varios años la pérdida acumulativa de células ciliadas se torna importante.

Otro punto de vista más antiguo, dice que obedece al agotamiento acumulativo de metabolitos en niveles citoquímicos o enzimáticos produciendo alteraciones bioquímicas graduales que con el tiempo acarreen destrucción generalizada de las células ciliadas, en forma indirecta.

La manera más sencilla de describir el efecto de la exposición al ruido sobre un individuo consiste en anotar su efecto sobre el umbral auditivo. Teóricamente debe establecerse cuál es el umbral auditivo antes y después de

la exposición al ruido; la diferencia de estas dos medidas es la desviación del umbral, la cual puede ser temporal (TTS) o permanente (PTS).

Enmascaramiento

El fenómeno del enmascaramiento es bien conocido.

Es la propiedad que tiene el ruido de dificultar la audición de los sonidos, por ejemplo el ruido ambiente de una conversación múltiple (fiesta, etc.) entorpece al entendimiento de las palabras que normalmente se perciben en lugares silenciosos.

Este es un fenómeno constante sobre el cual se han establecido una serie de reglas en relación con el ruido, al enmascarante y al enmascarado; quizá lo más interesante sea el hecho de que un sonido grave enmascara más a un sonido agudo que viceversa.

El enmascaramiento representa, en lugares de trabajo ruidoso, un peligro potencial indudable, pues el ruido enmascara la transmisión de órdenes o señales de peligro o alarma.

Desviación temporal del umbral auditivo (TTS):

Se clasifica generalmente según la forma y el tiempo en los cuales el oído recupera la audición.

TTS1. Se presenta casi de inmediato y desaparece en un segundo, depende principalmente del nivel del ruido y es independiente de su duración.

TTS2. Si persiste más de dos minutos. Depende del nivel y de la duración de la exposición al ruido, esta correlación es lo que constituye la fatiga auditiva.

La TTS2 producida por una exposición determinada será mayor para los oídos normales que para aquellos que tienen umbrales elevados.

La TTS2 en presencia de un nivel constante de ruido alcanza su asíntota a las 8-12 horas, crece en forma lineal como una función del nivel de presión sonora (SPL) y una vez que ha sobrepasado un determinado valor básico, sólo se producen efectos de corta duración. Este SPL que se podría considerar básico parece que corresponde a un promedio de 70-75 de BA.

TTS2 PATOLOGÍA. Si la exposición es prolongada o intensa, se producen TTS2 de más de 40 dB y la recuperación es incompleta, podría requerir varios días o en casos severos semanas, lo cual haría razonable pensar que podrían ocurrir daños permanentes a la audición, si hubiese otra exposición al ruido, antes de haber ocurrido la recuperación (Peyser's).

Actualmente disponemos de una buena cantidad de conocimientos acerca del comportamiento de la TTS como consecuencia de la exposición producida por ruido continuo. En la Figura 106. 6 se muestra en forma esquemática toda la información.

En resumen se sabe que:

- La exposición a ruido continuo, con un nivel constante y durante más de ocho horas da lugar a una TTS que va en aumento, con una aceleración decreciente hasta que se estabiliza o se hace asíntota cuando alcanza un nivel de tiempo comprendido entre ocho y dieciséis horas. Este nivel asíntótico permanece invariable sin surgir incremento aunque la exposición continúe al menos 48 horas.
- La recuperación de los niveles auditivos que existían antes de la exposición a partir de la TTS asíntótica es mucho más lenta que la recuperación de los niveles similares de TTS producidos como consecuencia de exposiciones de corta duración a nivel más elevado.
- La recuperación de una exposición al ruido durante 48 horas es más lenta que la recuperación de una de 24 horas a iguales niveles asíntóticos de TTS.

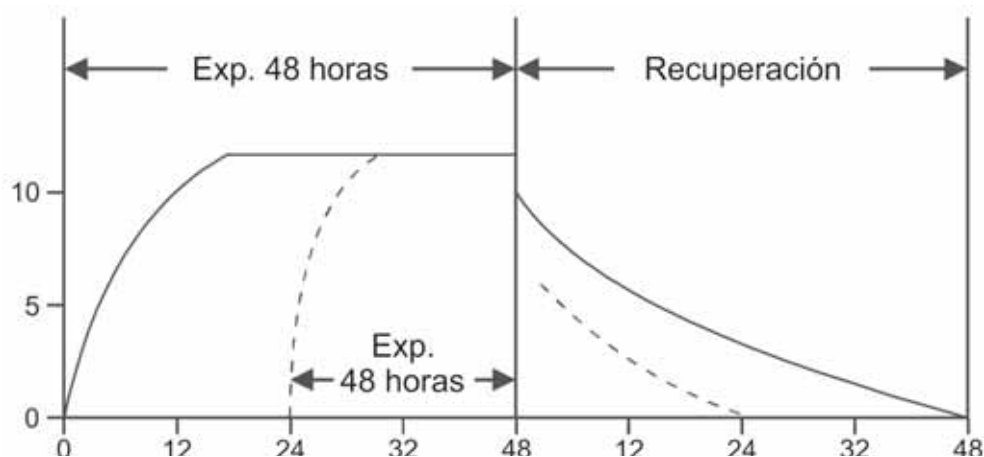


Figura 106. 6. Curva idealizada de desarrollo y recuperación de la TTS para exposiciones de larga duración mostrando las modificaciones del umbral asíntótico

Una vez que se han alcanzado los niveles asintóticos, la magnitud del turno no nos proporciona ninguna información adicional acerca de la intensidad y el desarrollo de la TTS puesto que permanece constante. Sin embargo, las características de los tipos de recuperación permiten comprobar los efectos relativos de las exposiciones de larga duración.

Desviación permanente del umbral auditivo (PTS)

La desviación del umbral auditivo en cierto tiempo, especialmente en un período mayor de un año, es una función compleja de diversas variables; porque el ruido no es la única causa de desviación permanente del umbral auditivo (PTS). Los cambios debidos a la edad han recibido el nombre de presbiacusia; las otras causas serían la nosoacusia debido a otras enfermedades, y la socioacusia que es el PTS producido por ruidos de la vida diaria.

Así cualquier PTS es el resultado de cierta complicada interacción de presbiacusia, nosoacusia y sociacusia más exposición a ruidos industriales.

Variación permanente del umbral auditivo por ruido

No debe causar sorpresa el hecho de que a pesar de los millones de audiogramas que se han tomado a los trabajadores, se tenga una idea imprecisa de las relaciones entre exposición a ruido y alteración permanente del umbral producido por ruido. Sin embargo, se está en condiciones de formular unas cuantas afirmaciones generales sobre la variación permanente del umbral auditivo por ruido y que están razonablemente bien establecidas.

A despecho de que se conoce bastante sobre los caracteres y causas, no existen pruebas evidentes de que algún medicamento o tratamiento pueda “curar” este padecimiento o por lo menos detener su evolución.

Aunque todavía no se ha esclarecido la relación entre cambios temporales y permanentes del umbral, es posible que lo importante para evitar el daño de la audición inducido por ruido (DAIR) por exposición habitual, sea que al empezar el día no exista nada de fatiga auditiva (TTS2) residual del día precedente. Las interrupciones frecuentes de la jornada de trabajo tienden a mantener la fatiga auditiva reducida en un valor tal que 16 horas de reposo auditivo (todo sonido que no llegue a 70 BA) permite la recuperación completa.

El DAIR puede ocurrir instantáneamente por un estampido (balazo, explosión, etc.) a corta distancia o por exposición a niveles de sonido relativamente moderados.

El primero representa en esencia un daño de las células ciliadas, causado por exceder físicamente lo que se llama

“límite elástico” del mecanismo auditivo periférico, de modo que sobrevenga una lesión hística mecánica directa, sea en las mismas células ciliadas o quizá primero en los elementos de sostén degenerando después las células ciliadas por falta de este sostén.

Consideraciones audiológicas

La manifestación audiométrica clásica de la hipoacusia producida por ruido es una pérdida de la sensibilidad en la frecuencia de los 4.000 Hz (Figuras 106. 7, 8, 9 y 10).

Con mayores exposiciones la pérdida tonal de 4.000 Hz se hace profunda y más ancha (comprometiendo las frecuencias vecinas), las frecuencias altas se afectan más tempranamente que las graves hasta que al final la percepción de los tonos altos se pierde por completo.

Después de este estadio las frecuencias graves se van afectando cada vez más, pero es típico que siempre la pérdida auditiva sea más importante en las frecuencias altas que en las graves.

El hecho de que la desviación permanente del umbral auditivo por ruido suela iniciarse con la formación del “nicho de 4.000 Hz” no debe tomarse con el significado de que el máximo de lesión esté siempre con la voz. Cada individuo difiere en sensibilidad auditiva y en las características anatómicas de su oído medio, de lo cual resulta que diferentes cantidades de energía alcanzan la cóclea de diferentes oídos para una frecuencia dada. De esta manera, la máxima pérdida puede hallarse a los 3.000 Hz o 6.000 Hz y en raras ocasiones en 2.000 u 8.000 Hz; por lo tanto el audiograma típico del oído de una persona que trabaja en un ambiente ruidoso, suele exhibir una pérdida máxima de 4.000 Hz.

La pérdida de 40 dB a 4.000 Hz el trabajador no la podría detectar nunca, a menos que fuese unilateral, en cuyo caso escuchará menos el tic tac de su reloj con ese oído. Es probable que esto represente la pérdida por lo menos de las células ciliadas externas en la región de los receptores de 4.000 Hz.

Al persistir la exposición, la muesca se profundiza y se ensancha alcanzando una meseta tempranaria en unos 60 dB de pérdida auditiva.

Schknet conjeturó que esto se debía a que se llega a un punto en el cual todas las células ciliadas externas se han distribuido en una amplia gama, de modo que sólo responderán las células ciliadas internas, cuyos umbrales son más altos.

Esta descripción parece sencilla pero el cuadro no es tan claro.

Se han evocado cuatro períodos de evolución del daño auditivo por ruido, los cuales dependen de factores que se analizan más adelante como tiempo de exposición, intensidad del ruido, etc. (Figuras 106. 7, 8, 9 y 10).

Factores que influyen sobre el aumento del daño auditivo por ruido

Frecuencia

Las frecuencias de 2 a 3 Hz acarrear mayor deterioro auditivo que las más altas y las más largas por motivos explicados en la fisiología, anteriormente.

Intensidad y tiempo de exposición

El daño auditivo en un grupo de trabajadores aumenta en función de la intensidad del ruido y el tiempo de exposición.

En una situación de trabajo con un ruido de intensidad constante, a medida que pasa el tiempo el daño auditivo se aproxima a una función exponencial, o sea que el daño es más rápido al principio, pero después se torna más y más lento.

Es evidente que la mayor parte del daño auditivo a 4.000 Hz ocurre en los primeros cinco años de exposición. A frecuencias bajas, el deterioro es mucho más lento y continúa por muchos años.

Intermitencia

Aunque para una exposición de toda la vida a ruidos diurnos de ocho horas, los niveles sonoros no deberían exceder

de 80 dBA, se toleran niveles mucho mayores cuando las exposiciones son ocasionales, o la exposición diurna es interrumpida por tiempos de recuperación bastante prolongados. Las interrupciones frecuentes de trabajo tienden a mantener la fatiga auditiva reducida en un valor tal que 16 horas de reposo permiten la recuperación completa.

Ruido de impacto

Si el ruido proviene de impactos relativamente altos, es importante conocer también el nivel, la periodicidad y la duración de los niveles resultantes. Los límites de seguridad dependen de esos factores.

El daño auditivo comienza y suele ser más severo en la misma región, es decir, 4.000 Hz que el daño auditivo para ruido constante.

Trauma craneano

Un golpe severo en la cabeza equivale a una explosión y por lo tanto puede acarrear el mismo tipo de hipoacusia. Un golpe a un lado de la cabeza suele acarrear mayor pérdida en el oído del otro lado.

Susceptibilidad individual

El factor que mejor indicaría la susceptibilidad al daño auditivo podría ser la fatiga auditiva, sin embargo, hasta



ahora no es práctico hacer pruebas de fatiga para predecir la susceptibilidad. Es evidente que para que la fatiga auditiva deponga alguna utilidad predictiva tiene que ser causada por una exposición subtraumática a un ruido que posea las mismas características de aquél al cual se expondrá el trabajador.

Son importantes los factores tales como la rigidez del tabique coclear, el espesor de la membrana basilar y tectónica, el aporte sanguíneo, pero es lamentable que esto no sea medible en el organismo.

Sexo

La incidencia de hipoacusia es menor en las mujeres que en los hombres aunque trabajen en el mismo ruido; sin embargo, esto no significa que sean más resistentes. Las mujeres están mucho menos expuestas a los ruidos nocivos de la vida cotidiana, tienen mayor ausentismo y son más libres para abandonar un trabajo ruidoso.

Edad y experiencia

Aunque se podría pensar que el oído joven del adolescente se lesionará con mayor facilidad que el de un trabajador de mediana edad, también es sensato suponer que el oído del adolescente se lesionará con mayor facilidad porque es joven y elíptico. Ambos puntos de vista carecen de bases terminantes del mismo modo tampoco existe apoyo convincente de que las personas que trabajen en sitios ruidosos se tornen más resistentes al daño auditivo.

Otros factores

Daño auditivo existente, trastornos del oído medio, neumatización del mastoide y drogas y sustancias químicas también deben tenerse en cuenta.

Cambios supraliminares

Existen otras alteraciones auditivas producidas por el ruido que producen fenómenos de incomodidad o molestia en el vivir cotidiano como es la inhabilidad para escuchar tonos puros, como el daño auditivo producido por el ruido que compromete altas frecuencias pero no las bajas; el lenguaje (habla) puede ser escuchado pero no comprendido, así la diploacusia y el reclutamiento tienden a empeorar la percepción del lenguaje, que la amplificación tiende a mejorar además de que la asociación con el acúfeno puede llegar a ser intolerable.

Distorsión del lenguaje

Los elementos del lenguaje, vocales y consonantes, tienen la energía en varias frecuencias regionales. Las consonantes son sonidos de alta frecuencia y así la pérdida de altas frecuencias afecta su percepción. Afortunadamente la confusión entre pocas consonantes no es muy notoria, porque el lenguaje actual es muy redundante y no se

necesita oír todas las consonantes para una completa comprensión del habla.

Reclutamiento

Se define como la capacidad patológica de ciertos oídos de recuperar la audición después de determinada intensidad; a medida que se aumenta la intensidad de una nota cuyo umbral se halla elevado, la sonoridad percibida aumenta con mayor rapidez que en el oído normal, de modo que para el momento en que la intensidad llega a 100 dB de presión sonora, la sonoridad es tan grande como si fuese normal.

El reclutamiento no se presta para discriminar entre el daño auditivo por ruido y otros tipos de difusión del órgano de Corti como la enfermedad de Meniere, aminoglucósidos, tóxicos industriales, etc.

Existen dos modelos para explicar el reclutamiento. Uno es la insensibilidad de las células ciliadas de una determinada región y el otro sería necesario aumentar la intensidad hasta que las células ciliadas adyacentes al área lesionada se estimularan.

Paracusias

Si hay destrucción de células ciliadas en determinadas áreas de la membrana basilar no importa la intensidad que se haga. El estímulo, el tono correspondiente a dicha área no será escuchado, en cambio la percepción se hará en el tono correspondiente a las células ciliadas cercanas no destruidas. Este cambio en el tono se llama paracusia. Diplacusia se refiere a la diferencia de tono escuchado entre un oído y otro.

En la pérdida auditiva por ruido la paracusia es a menudo lo mismo en los dos oídos y así una severa paracusia podría indicar poca o ninguna diploacusia.

Acúfenos

Llamados a menudo “zumbidos” en los oídos, son ruidos subjetivos percibidos por el paciente en ausencia de toda estimulación auditiva. Son una consecuencia muy frecuente de la exposición a ruidos de gran intensidad. Aunque se ha especulado que las exposiciones al ruido más susceptibles de producir tinitus son las que causan con más facilidad una hipoacusia permanente. No hay hechos convincentes que puedan citarse para sostener esta opinión.

Efectos no auditivos del ruido

Relativamente poco se ha escrito sobre factores fisiológicos del ruido. La mayoría de los trabajos hechos han sido retrospectivos y en esto no fue siempre posible separar los efectos del calor, luz, polvo y otros contaminantes ambientales de los solos efectos del ruido.

Estudios recientes muestran que los efectos del ruido en la bioquímica corporal, el sistema cardiovascular y los órganos controlados por el sistema nervioso autónomo son más serios de lo que se percibe.

Los estudios de la respuesta humana a un ambiente ruidoso son intrínsecamente complejos y multidisciplinarios, así que se da un cuadro sinóptico al respecto a modo de información:

- Interferencia del lenguaje
- Inconformidad - Discomfort
 - Interrupción del patrón del sueño
 - Interferencia de la privacidad y el descanso
- Cambios fisiológicos
 - Cardiovasculares
 - Glandulares o endocrinos
 - Neurológicos y vestibulares
- Cambios psicológicos
 - Efectos de susto, sobresalto
 - Rock and roll way out effect (aislamiento en la onda)
 - Efectos psicosociales
 - Capacidad emocional
 - Actividad
 - Factores de personalidad
- Cambios en la eficiencia
 - Labores requiriendo la siguiente habilidad o destreza
 - Sensoriales
 - Perceptuales
 - Morales
 - Habilidad mental

DIAGNÓSTICOS Y PROCEDIMIENTOS MÉDICOS

Es esencial hacer un diagnóstico de sordera profesional teniendo en cuenta que quien trabaja en un ambiente ruidoso, puede padecer una sordera profesional, pero también tener un proceso otológico de distinta etiología, más o menos intenso, con los caracteres de una sordera de percepción, independiente de la producida por el ruido. Por ello es indispensable hacer una diferenciación entre aquellos procesos que den lugar a una hipoacusia y la producida por el traumatismo sonoro.

Entre los elementos que hacen esta diferenciación está la historia clínica del paciente:

En la anamnesis está en primer lugar el sitio de trabajo, si éste es considerado entre los clasificados como ruidosos, horas de exposición, o sea, de permanencia en el trabajo, años dedicados a este trabajo y si aparte de éste hubo en otras épocas, antecedentes de patología de tipo auditivo.

De hecho no existe trauma acústico sin antecedentes de ruido y no existe trauma acústico sin antecedentes de haber ejercido un trabajo profesional con ruido.

En los antecedentes se debe poner en evidencia la dosis de ruido recibida:

Dosis. Intensidad de ruido por tiempo de permanencia.

Este concepto es importante porque nos pone de manifiesto la posibilidad de producirse un trauma acústico con poca duración (cañonazo) o bien al contrario, que es el caso de la industria, un nivel de ruido agresivo, pero aparentemente tolerable, durante varias horas diarias y durante meses y años.

Las características de una sordera profesional vienen dadas por los siguientes puntos:

- El perfil audiométrico de la sordera profesional es típico por el escotoma que presenta en la frecuencia de 4.000 Hz en sus comienzos y por la forma de V que adquiere posteriormente, tanto en la vía ósea como en la aérea; casi siempre esta V no alcanza la altura de la izquierda (2.000 Hz).
- La existencia de un reclutamiento.
- El déficit es casi siempre bilateral, aunque no se puede excluir formas unilaterales.
- La sordera es de percepción pura.
- La sordera profesional es irreversible, una vez alcanzada y establecida no se recupera aunque aislemos al sujeto del medio ruidoso.
- La exploración funcional es determinada por el empleo de instrumental (diapasones-audiómetros).

Procedimientos médicos

– Historia clínica. Una historia cuidadosa es la parte más importante de la evaluación clínica.

Será realizada mediante la elaboración de un cuestionario que incluya las exposiciones a ruido en empleos anteriores, exposición en servicio militar, aficiones ruidosas; descontar las socioacusias: discotecas, equipos de sonido, etc., y las nosoacusias: fármacos, tóxicos industriales, etc.

Patología auditiva previa, tanto adquirida como congénita (diagnóstico diferencial).

– Examen otológico. La otoscopia debe ser realizada para descontar otra causa de pérdida auditiva; tanto el conducto auditivo externo como la membrana timpánica deben ser examinados cuidadosamente y anotar la patología encontrada.

– Pruebas audiométricas. La audiometría tonal aérea debe ser realizada únicamente como un procedimiento de screening o tamizado, pero no constituye una medida sobre la cual un diagnóstico clínico puede ser hecho.

La audiometría tonal vía aérea y ósea debe ser la prueba mínima por realizar en cualquier trabajador que se le sospeche una pérdida auditiva por ruido, previo reposo auditivo de 16 horas, con el fin de evitar el TTS2.

Una audiometría debe ser realizada antes del empleo, o dentro de los 90 días posteriores, para establecer una medida de referencia del nivel auditivo, con la cual las audiometrías subsiguientes puedan ser comparadas.

Las audiometrías deben ser realizadas según las normas establecidas, tanto para el personal que las va a realizar, como las audiometrías y las cabinas en las cuales se realicen (Figuras 106. 7, 10).

Pruebas especiales

Las pruebas especiales como son la impedanciometría, BERA, pruebas de reclutamiento, TAC, deben ser realizadas por el otorrinolaringólogo según criterios establecidos para ello.

Diagnóstico diferencial de la pérdida auditiva

La pérdida auditiva está se da basada sobre bases anatómicas y fisiológicas del oído; la mayor parte de las pérdidas auditivas son conductivas o neurosensoriales y en una tercera parte puede haber combinación de ambas.

En las pérdidas conductivas el problema está localizado en el oído externo, membrana timpánica y oído medio. Las lesiones interfieren el paso del sonido del oído externo hasta la membrana oval.

En las pérdidas neurosensoriales la lesión o enfermedad está en el oído interno, nervio, o vías que conducen al cerebro. La lesión a este nivel interfiere con la percepción del impulso del sonido después que ha sido transmitido a través de la ventana oval hasta el oído interno.

Es importante determinar cuál tipo de pérdida auditiva está presente, ya que existen varios hallazgos característicos asociados con cada tipo de pérdida auditiva.

Muchas formas de pérdida conductiva se pueden tratar o evitar que sus efectos progresen si son detectados tempranamente.

La pérdida en oído interno o nervio raramente puede ser ayudada con alguna terapia y el tratamiento deberá ir encaminado directamente a la prevención más que a la curación. La rehabilitación, ayudas auditivas, labilecturas y entrenamientos auditivos son importantes para comprensión y desarrollo del lenguaje.

Pérdidas conductivas:

El diagnóstico de la mayor parte de las pérdidas auditivas está basado en la toma de una cuidadosa historia clínica, examen físico con equipos otológicos especiales y con varios tipos de pruebas auditivas.

Las causas de pérdida conductiva son:

- Obstrucción al paso del sonido a través del conducto auditivo externo, por cerumen, perforaciones o cicatrices de la membrana timpánica, e interferencias con el movimiento de la cadena oscicular en el oído medio.
- Malformaciones congénitas del oído externo, membrana timpánica o cadena de huesecillos.
- Cambios anormales en el oído medio que interfieren con el movimiento de la cadena oscicular por infección, adherencias y retención de líquido (obstrucción de la

trompa de Eustaquio por alergia, bloqueo por adenoides, que son causas comunes en los niños).

– Otoesclerosis. Proceso por el cual la platina del estribo se fija a la ventana oval, más común en mujeres que en hombres, familiar, y en 3ª o 4ª década de la vida.

Pérdida auditiva neurosensorial

Cualquier nota que interfiera con la función de la cóclea u órgano terminal y las vías nerviosas hasta el cerebro producen este tipo de pérdida auditiva. Más de una de estas áreas pueden estar comprometidas.

Las causas de este tipo de pérdida auditiva son múltiples y más oscuras que las de conducción, a causa de que la localización exacta de la lesión es a menudo desconocida y así la lesión no puede ser explorada y tratada como en las pérdidas conductivas.

Las causas pueden ser las siguientes:

- Defectos congénitos en el desarrollo del oído interno y el medio.
- Infecciones del laberinto y el oído interno, como meningitis o encefalitis.
- Toxinas de ciertas enfermedades, especialmente de origen viral tales como paperas, sarampión e influenza. Un efecto tóxico ha sido la degeneración de las fibras nerviosas y las células ciliadas de la cóclea.
- Sensibilidad a drogas tales como quinina, aspirina, dehidroestreptomycinina y neomicina, la última produce pérdida total de la audición; en general los aminoglucósidos, diuréticos, etc. Esto comprende el gran capítulo de la ototoxicidad, en el cual existen factores de riesgo que tienen estrecha relación con ella, unos y otros son predisponentes como el nivel sérico, sinergismo, estado de la función renal, hipocausia neurosensorial preexistente, edad e idiosincrasia.
- Ciertos trastornos del sistema nervioso y de la circulación en el oído interno (hemorragia, trombosis, etc.) de pequeñas arterias, que causan más comúnmente sordera súbita.
- Tumor que compromete el octavo par, o cerebro o base del cráneo; fracturas del hueso temporal, etc.
- Presbiacusia. Pérdida auditiva por la edad.
- Trastornos endocrinos tales como hipotiroidismo, diabetes, etc.
- Pérdida auditiva ocupacional industrial.

CONSIDERACIONES EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PÉRDIDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL

SORDERA CONGÉNITA	SORDERA TARDÍA
Genética	Genética
Sordera única:	Sordera única:
Aplasia de Michel	Sordera familiar
Aplasia de Mindini	neurosensorial progresiva
Aplasia de Sheibe	Otoesclerosis
Aplasia de Alexander	Presbiacusia

Sordera con otras anomalías

Síndrome de Waandenberg (la sordera puede ser tardía)	Síndrome de Airplant
Albinismo	Síndrome de Hunler (gargolismo)
Hiperpigmentación	Síndrome de Hippel-Feil
Onacondrodistrofia	Síndrome de Refsum
Síndrome de Pendred	Síndrome de Alstrom
Síndrome de Deryell-Lance Nielsen	Enfermedad de Paget
Síndrome de Usher	Síndrome de Richard dumil
	Enfermedad de Von Recling Hausen
	Enfermedad de Croazan

Anormalidades cromosómicas

Síndrome de Thisomca 13-15
Síndrome de Thisomca 18

No genéticas

Ototoxicosis (estreptomina, quinina, etc.)
Linfoma, tumor de oído central y peritónicos.

Traumáticos

Trauma acústico y Fx del hueso temporal

Desórdenes metabólicos

Hipotiroidismo
Alergia
Enfermedad de Meniere
Insuficiencia vascular (sordera súbita)
Enfermedad del S.N.C.
Esclerosis múltiple
Presbiacusia

No genéticas

Bacterianas (laberintitis)
Viral: sarampión
paperas, influenza
Espiroquetas: congénita y adquirida

Enfermedades no inflamatorias

Ototoxicosis
neoplasia, leucemia

Sordera con otras anomalías

Infección viral: roséola materna
Infección bacteriana
Ototóxicas (thalidoides)

Desórdenes metabólicos

Eritroblastosis fetal
Radiación (1er. trimestre)
Prematuridad
Trauma de nacimiento
Anoxia neonatal

tratamiento debe ser lo más precoz posible; por ello se debe comenzar antes de iniciar el obrero el trabajo en un ambiente ruidoso.

Reconocimientos previos al trabajo

A los obreros destinados a trabajar en ambiente ruidoso agresivo se les deben efectuar audiometrías previas y de ser posible pruebas de fatigabilidad.

De este estudio debe salir la clasificación de:

- Aptos. Los que tienen audiometría normal, prueba de fatigabilidad normal o sordera de transmisión.
- No aptos. Sorderas perceptivas, pruebas de fatigabilidad aumentadas y todos aquellos que por procesos inflamatorios o quirúrgicos carecen de medios; ejemplo, los operados de estapedectomía.

Reconocimientos periódicos

Deben efectuarse a los grupos de obreros que están en puestos de trabajo junto a fuentes de ruido agresivo.

Clasificación y evaluación de las audiometrías

Nos limitaremos a exponer el método utilizado en España, que creemos da la máxima utilidad por la rapidez, simplicidad y sentido práctico del mismo.

El método fue creado por el profesor Herman de la North Western University, editado y empleado por la National Saffety Council. Fue introducido en España a raíz de unas publicaciones del doctor Baselga Monte.

Consiste este método en la clasificación de los exploradores según:

- Pérdida clínica y social. La pérdida social la calcula según una tabla de pérdida promedio de las frecuencias de 500-1.000 y 2.000 Hz en grados que van de la A a la G y, cada uno de estos grados corresponde a una descripción de la audición.

Esta tabla definida por el NRC Committee on Hearing define los siguientes grados denominados grados SAL (Speech Average Loss):

- Normal
- Casi normal
- Sordera moderada
- Sordera notable
- Sordera severa
- Sordera profunda
- Sordera total

Promedio de pérdidas en las frecuencias de 500, 1.000 y 2.000:

Simple cálculo de la media aritmética de las caídas (+dB) en estas tres frecuencias para cada oído, separadamente.

Fundamentalmente para la exploración de la sordera social temporal o permanente.

PREVENCIÓN Y CONTROL

El trauma sonoro provoca lesiones destructivas de la membrana basilar y de las estructuras del órgano de Corti, con necrosis de las células ciliadas y atrofia secundaria de las fibras nerviosas, lo cual no tiene lógicamente solución; por ello el único tratamiento eficaz es el preventivo. Este

– Grado de trauma sonoro ELI (Early Loss Index). Consiste en la valoración de las pérdidas en las frecuencias de 4.000 Hz después de restarle el factor de presbiacusia variable para hombres y mujeres (ASPV).

Permite la graduación de los cinco grados ELI siguientes:

Tabla 106. 1 ASPV. tabla de valores específicos de presbiacusia

Edad (años)	Mujeres	Hombres
25	0	0
30	2	3
35	3	7
40	5	11
45	8	15
50	12	20
55	15	26
60	17	32
65	13	38

Fuente: E.R. Hermann "An Epidemiological Study of Noise". Proceedings XVI International Congress on Occupational Health Madrid, 1963. Vol. II: 481-486.

Tras sustracción de los ASPV por presbiacusia, se puede calcular el valor ELI según la siguiente escala:

Tabla 106. 2 Escala de valores Eli - Early Loss Index

Grado	dB (4000 c.p.s.) menos DB ASPV	Significado
A	Menos de 8 dB	Normal-excelente
B	8-14 dB	Normal - bueno
C	15 - 22 dB	Normal - límites
D	23 - 29 dB	Sospechoso de trauma sonoro
E	más de 30 dB	Muy sospechoso de trauma sonoro

Fuente: E.R. Hermann loc. cit. Antes.

A. Normal - Excelente

B. Normal - Bueno

C. Normal - Límite

D. Sospechoso de trauma sonoro

E. Clara indicación de trauma sonoro

Cálculo de los datos para valorar el ELI (índice precoz de trauma sonoro (Early Loss Index Herman): se trabaja para cada oído con los datos de caída en dB a la frecuencia de 4.000 Hz.

A los datos obtenidos para cada oído, deben restársele las pérdidas normales por presbiacusia, según la tabla siguiente de ASPV (Age Specific Presbiacusia Values), referida a sexos y edades (Tablas 106. 1, 2 y 3).

Estas valoraciones en manos de personal subalterno permiten manejar gran número de casos y simplifica los seguimientos, haciéndolos posibles pese al enorme número de traumas acústicos detectados.

Para facilitar la obtención de estos cálculos es importante que el explorador recoja en la hoja de datos, la edad y el sexo del sujeto examinado.

También con los datos recogidos de la audiometría es importante recoger el dato del número de horas desde la última exposición al ruido, en el medio laboral.

Aunque lo óptimo es que las audiometrías se practiquen después de un reposo auditivo de 16 horas a efectos de este barrido, esto no importa. Cualquier anomalía detectada aunque sea de tipo temporal por fatiga auditiva es interesante, ya que nos señala una posible predisposición de susceptibilidad al ruido.

Criterios para el seguimiento de los casos sospechosos

El criterio fundamental y exclusivo será el audiométrico, con las indicaciones siguientes:

CLASIFICACIÓN S.A.L. (SPEECH AVERAGE LOSS) PARA LAS AUDIOMETRÍAS

N.R.C. Comité on Hearing (Hermann, E.R.: "An Epidemiological Study of Noise" XVI International Congress on Occupational Health, Vol. II, 481-486. Madrid, 1973

Grado	SAL dB Asa 1951	Tipo audición	Características
N			
A	<16 peor oído	Normal	Ambos oídos dentro de límites normales. Ninguna dificultad con conversación fluida.
B	16 - 30 ambos oídos	Casi normal	Tiene dificultades sólo con conversaciones fluidas.
C	31 - 45 mejor oído	Sordera moderada	Dificultades en conversaciones normales pero no con voz alta.
D	46 - 60 mejor oído	Sordera notable	Dificultades incluso con voz alta.
E	61 - 90 mejor oído	Sordera severa	Puede oír sólo la voz amplificada
F	>90 mejor oído	Sordera profunda	No puede entender ni siquiera la voz amplificada
G	Sordera total en ambos oídos		No puede percibir sonido alguno

Una persona se clasifica en un grupo peor que el indicado en la escala, si con una pérdida promedio de 10 dB o más, los promedios de pérdida en las tres frecuencias conversacionales en ambos oídos difieren entre sí en 25 dB o más.

NIVEL DE RUIDO DE FONDO PERMISIBLE EN EL LOCAL DONDE SE PRACTICA LA AUDIOMETRÍA

Frecuencia (cps)		dB permisibles	
		Máximo margen de - 10 dB	
500		40	30
1000		40	30
2000		47	37
4000		57	47
8000		67	57

Fuente: ANSI - S. 3. 1 - 1960.

MEDIDAS NECESARIAS PARA PREVENIR PÉRDIDAS AUDITIVAS DE DISTINTA MAGNITUD

Pérdida de audición a 4.000 Hz.	Programa de protección
0 - 10 dB	Ninguna medida.
15 - 25 dB	Se aconseja la protección o la reducción de la exposición.
35 - 40 dB	Es esencial la protección o la reducción de la exposición.
45 dB y superior	Se debe aplicar a todas las medidas de un programa de defensa del oído.

Piesse, Rose & Murray (1962). Adaptado, con autorización.

SEBASTIÁN G., AUDIOLOGÍA PRÁCTICA
OBERÓN, BUENOS AIRES - PP. 200 y ss.
Cálculo en % de hipoacusia
AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION

	Ciclos						
	125	250	500	1.000	2.000	4.000	8.000
10			0.2	0.3	0.4	0.1	
15			0.5	0.9	1.3	0.3	
20			1.1	2.1	2.9	0.9	
25			1.8	3.6	4.9	1.7	
30			2.6	5.4	7.3	2.7	
35			3.7	7.7	9.8	3.8	
40			4.9	10.2	12.9	5.0	
45			6.3	13.0	17.3	6.4	
50			7.9	15.7	22.4	8.0	
55			9.6	19.0	25.7	9.7	
60		11.3	21.5	28.0	31.2	11.2	
65		12.8	23.5	30.2	32.5	12.5	
70		13.8	25.5	32.2	33.5	13.5	
75		14.6	27.2	34.0	34.2	14.2	
80		14.8	28.8	35.8	34.6	14.6	
85		14.9	29.8	37.5	34.8	14.8	
90		15.0	29.9	39.2	34.9	14.9	
95			30.0	40.0	35.0	15.0	
100 dB							

- Los criterios audiométricos deben entenderse siempre referidos a los resultados bilaterales.
- El trauma sonoro es siempre bilateral.
- Deben ser objeto de seguimiento exclusivamente aquellos casos con signos precoces de trauma sonoro,

OÍDO MEJOR	CICLOS	OÍDO PEOR
dB X1	500	Y1 dB
X2	1.000	Y2
X3	2.000	Y3
X4	4.000	Y4
X		Y
$7 \times X = 7 \times$		
$1 \times Y = Y$		
$= \frac{7X - Y}{8} =$		%
		Pérdida biaural

MÉTODO DEL SUBCOMITÉ SOBRE EL RUIDO DE LA ACADEMIA AMERICANA DE OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA

OÍDO MEJOR	FRECUENCIA	OÍDO PEOR
dB X1	500	Y1 dB
X2	1.000	Y2
X3	2.000	Y3
X		Y
$\frac{(X - 15 \text{ dB})}{3}$		x 1,5% =
		Pérdida oído mejor (A)
$\frac{(X - 15)}{3}$		x 1,5%
		Pérdida oído mejor (B)
$\frac{A \times 5 - B}{6} =$ Ambos oídos		

Este método es más exacto para la pérdida de la audición de la conversación normal.

evidenciados por la audiometría. Los valores ELI de grado D y E en ambos oídos (tras la sustracción de las pérdidas por presbiacusia, cuando en ambos oídos las pérdidas en dB sean superiores a 22).

Criterios de remisión al otorrinolaringólogo**Criterios audiológicos**

- * Nivel auditivo. Promedio mayor de 30 dB en 500-1.000-2.000 y 3.000 Hz.
- * Diferencia en el promedio auditivo entre el mejor y el peor oído de más:
 - Más de 15 dB en 500-1.000-2.000 Hz.
 - Más de 30 dB en 3.000-4.000-6.000 Hz.
- * Cambios (en ambos oídos) de la audiometría previa.
- * Más de 15 dB en 500-1.000-2.000 Hz.
- Más de 20 dB en 3.000 Hz.
- Más de 30 dB en 4.000 o 6.000 Hz.
- * Respuestas variables o inconsistentes o curvas auditivas no usuales.

Criterios médicos

* Presencia o persistencia de:

- Otagia
- Otorrea
- Tinnitus severo o persistente
- Pérdida auditiva progresiva
- Sensación de plenitud o disconfort en uno o ambos oídos (Historia de estos síntomas en los 12 meses anteriores).

* Acumulación visible de cerumen o cuerpo extraño en el conducto auditivo al realizar la otoscopia.

En pacientes con síntomas confusos de oído tales como displasia, plenitud y hallazgos audiométricos inconsistentes.

BARRIDOS MÉDICOS - TAMIZADOS O SCREENING

Concepto de barrido médico

Sinonimia

Se utiliza y adopta el término de *barrido médico* o simplemente el de *barrido*, como equivalente y similar a los términos anglosajones de *multiphasic screening*, *medical screening* o simplemente *screening*.

Definición

Es la técnica de medicina preventiva que comprende un conjunto normatizado y programado de exploraciones médicas que pueden ser aplicadas a poblaciones numerosas por personal médico auxiliar, con la finalidad de detectar casos sospechosos de portar alteraciones de salud.

Características

a. Mediante los barridos no se hacen diagnósticos, sólo se detectan y seleccionan casos sospechosos de portar alteraciones de salud, que necesitan posterior seguimiento para su precisión diagnóstica.

b. Los barridos exigen seguimiento diagnóstico. A partir de la selección de casos sospechosos detectados, es su seguimiento posterior el que permite su rendimiento diagnóstico.

c. El diagnóstico precoz como punto de partida de prevención secundaria. Los diagnósticos precoces originados por los barridos (con la confirmación del seguimiento) se exploran para una prevención secundaria.

No se previenen las enfermedades que se diagnostican. Se intenta influir sobre su evolución natural para lograr su pronta regresión, para impedir su progresión o para evitar sus complicaciones o secuelas.

d. Su potencial capacidad de aplicación masiva. Para garantizar un alto rendimiento en casos de diagnósticos precoces, para evitar la barrera de su alto costo económico

y para ahorrar mano de obra escasa, los barridos se conciben como técnicas exploratorias médicas, susceptibles de una aplicación masiva.

e. Su aplicación masiva por personal médico auxiliar. Con la finalidad de ahorrar y reservar el escaso personal médico calificado a la fase de seguimiento diagnóstico para la fase de detección de los barridos, las exploraciones médicas deben poderse administrar por personal médico auxiliar poco calificado.

f. Conjunto de exploraciones médicas programadas y normalizadas. Para que las exploraciones médicas puedan aplicarse masivamente por personal médico auxiliar poco calificado, es necesario que estén adecuadamente programadas y suficientemente normalizadas.

g. Bajo una adecuada dirección médica. La selección, programación, normalización, control y supervisión de las exploraciones médicas que constituyen el contenido del barrido garantizan su rendimiento, posibilitan su aplicación masiva y permiten su administración por personal médico auxiliar.

Esta selección, programación, normalización, control y supervisión exigen, sin embargo, una dirección médica de alta calidad.

Barridos específicos

Cuando un barrido se concibe y aplica con el objetivo de detectar una concreta alteración de salud, se le denomina barrido específico.

Los barridos inespecíficos son aquellos que intentan detectar cualquier alteración de salud, es decir, que intentan lograr selección negativa de estado de salud completa.

Tipos de barridos específicos

1. Barridos específicos por contaminantes. Son los que se orientan a la detección de una patología específica del trabajo, derivada de un concreto y elemental contaminante del medio laboral.

2. Barridos específicos por puesto de trabajo. Son los que se orientan a la detección de toda la patología específica posible, de un puesto de trabajo concreto, en el que se integran las acciones de varios contaminantes ambientales.

Lógicamente los barridos específicos por puesto de trabajo constituirán la combinación o suma de todos los B.E. de los contaminantes elementales que se dan e integran en cada puesto de trabajo.

Los barridos específicos sirven para la prevención primaria, tanto como para la secundaria. Las detecciones positivas logradas mediante la aplicación de los B.E. no sólo permiten la prevención secundaria en los sujetos portadores de alteraciones de salud; mediante la movilización de los equipos de seguridad y de los equipos de

higiene de campo, es posible una actuación de prevención primaria sobre los compañeros sanos de los casos detectados por los B.E.

Barridos o screening para trauma acústico por ruido industrial

Objetivo

El objetivo de este barrido específico es la detección (para posterior seguimiento) de aquellos sujetos expuestos al ruido en el trabajo, que presenten las siguientes sospechas:

- Ser susceptibles de trauma sonoro.
- Que tengan signos precoces de ser víctimas del trauma sonoro.
- Que ya sean portadores de sordera profesional.

Conceptos y definiciones

Para la aplicación correcta de este barrido es necesario partir de unos conceptos y definiciones comunes, que eviten confusiones y defectuosas interpretaciones. A continuación señalamos las definiciones y conceptos por utilizar en su correcta aplicación.

Sordera

Pérdida de la audición que se evidencia socialmente o bien audiométricamente.

Sordera social. Pérdida de la audición que dificulta la inteligibilidad conversacional. Se detecta subjetivamente por el propio sordo o por los demás que ven interferida la intercomunicación social a través de la palabra.

También se detecta en forma objetiva cuando audiométricamente se exploran las frecuencias conversacionales de 500, 1.000 y 2.000 c.p.s. La definición objetiva audiométrica de la sordera social se realiza cuando se detecta en las tres frecuencias conversacionales, una pérdida promedio de más de 25 dB. (Criterio audiométrico de sordera social de la AMAA- American Medical Association-American Academy of Ophthalmology and Otorrhynolaryngology).

Sordera por trauma sonoro o simplemente trauma sonoro. Pérdida de la audición a consecuencia de la exposición al ruido. Esta exposición al ruido puede ser en el ambiente de trabajo (trauma sonoro laboral) o fuera del ambiente de trabajo, en el ambiente general o en el ocio (trauma extralaboral).

Sorderas no debidas al trauma sonoro. Son las pérdidas de la audición de otro origen y no atribuibles a la exposición al ruido. Por ejemplo: las toxicoinfecciosas, las de transmisión, las sorderas a consecuencia de traumas craneales que hayan lesionado mecánicamente el oído interno o las vías nerviosas auditivas.

TTS2 - Fatiga auditiva. Pérdida de la audición de carácter temporal por trauma sonoro, que se recupera con el reposo.

Sordera profesional. Es aquella sordera social, permanente, por pérdida bilateral perceptiva (nervio coclear) de la audición, atribuible a un trauma sonoro laboral.

Signos precoces de trauma sonoro

Los fenómenos audiométricos de fatiga auditiva y las pérdidas audiométricas sin sordera social son signos precoces de trauma sonoro. Especialmente útil como signo precoz es la exploración de las pérdidas auditivas a la frecuencia de 4.000 c.p.s.

Fundamento

El esquema operativo de este barrido específico se basa fundamentalmente en la audiometría y especialmente en las frecuencias de 500, 1.000, 2.000 y 4.000 c.p.s.

Como complemento los datos anamnésicos de exposición al riesgo de trauma sonoro y de otras etiologías nocivas para la audición.

Población expuesta

Actividades - Sectores afectados

El ruido con niveles y características capaces de entrañar riesgo de trauma sonoro se halla ubicuamente en prácticamente todas las actividades laborales.

Resulta imposible por ello intentar un listado exhaustivo de todas las actividades y sectores afectados.

- Siderometalúrgica básica y de cabecera.
- Siderometalúrgica de transformación.
- Textil en todas sus modalidades (hilatura, tisaje, acabado).
- Transformación de plásticos.
- Artes gráficas.
- Transporte (navegación aérea y marítima, transporte terrestre).
- Construcción.
- Agricultura.
- Minería.
- Centrales térmicas.
- Construcción naval.

Pero incluso en actividades tradicionalmente no ruidosas se dan puestos de trabajo con ruido (servicios auxiliares en hospitales y mecanización en oficinas administrativas, por ejemplo).

Operaciones ruidosas

Ocurre lo mismo que con las actividades-sectores; prácticamente el ruido se halla presente en todo tipo de operaciones industriales.

- Carga - descarga conformación
- Alimentación, dosificación corte - aserrado

- Control mecanización
 - Montaje limpieza
 - Acabados soldadura
- Destacan por los altos niveles de ruido alcanzados, las siguientes operaciones:
- Montaje y prueba de motores
 - Pulido
 - Desbarbado
 - Uso de maquinaria de todo tipo
 - Chapistería
 - Calderería
- Una relación de las máquinas más frecuentemente ruidosas puede ser la siguiente:
- Prensa para metales
 - Rotativas para impresión
 - Tornos para metales
 - Inyectoras de plásticos y de metales
 - Sierras y todo tipo de cortadoras de metales, plásticos y maderas
 - Molinos
 - Linotipias
 - Chorro de arena y granalladoras
 - Centrifugadoras
 - Ventiladores
 - Clasificadoras
 - Otras maquinarias-herramientas
 - Telares
 - Muelas
 - Herramientas portátiles de todo tipo, sobre todo neumáticas
 - Máquinas para trabajo en madera
 - Motores de explosión
 - Bombas
 - Compresores
 - Calderas
 - Martillos, pistoletas neumáticas
 - Alimentadores de combustión
 - Impresoras automáticas (máquinas de oficina)

Criterio higiénico de selección de candidatos

Dada la ubicuidad del ruido en todos los tipos de actividades, sectores y operaciones, para la selección de candidatos a este barrido específico se impone la necesidad de utilizar exclusiva y prácticamente un criterio higiénico que tenga en cuenta los niveles de ruido y sus dosis (niveles de ruido en relación con los tiempos de exposición), sospechosos de alcanzar valores peligrosos para el riesgo de trauma sonoro.

Por otro lado, por aquella ubicuidad del riesgo, se aconseja que siempre que sea posible, este barrido específico se incluya como una estación complementaria, en todos los otros tipos de barridos específicos y en los barridos inespecíficos.

El criterio higiénico a utilizar por los componentes de los equipos de seguridad, de los gabinetes técnicos y los equipos de los servicios de higiene de campo de los departamentos, estará basado en las sonometrías practicadas con las siguientes especificaciones:

Sonometrías sin estimación de ruido

La simple lectura de niveles globales de ruido en la escala A, permitirá seleccionar como candidatos a este barrido a todos los expuestos a ruidos de más de 85 dB (A), cualquiera que sea el tiempo de exposición y el tipo de ruido (continuo, discontinuo o por impulsos).

Sonometrías con estimación de dosis de ruido

El cálculo de las dosis de ruido recibidas, ya sea por estimación indirecta a través de los cálculos de tiempos de exposición o bien por el uso de dosímetros de ruido personales con cálculo directo de dosis, permitirá seleccionar como candidatos a este barrido, a todos los expuestos que reciban dosis máximas permitidas (D.M.P.) superiores a los valores del 90%.

Sin sonometrías, por simple criterio clínico

Aquellos sujetos sometidos a un ruido ambiental tal, que enmascare la inteligibilidad de una conversación a voz normal, a una distancia de menos de un metro y que obligue, para entenderse, hablar a gritos.

Cuestionario

Identificación. Datos normalizados comunes a todos los tipos de barridos (identificación personal y de la empresa actual, identificación del barrido y de su realización).

Antecedentes de exposición al ruido:

Recogida de datos sobre las exposiciones al ruido, actuales y retrospectivas, tanto en el ambiente laboral como en el extralaboral.

Para las exposiciones habituales, éstas se contabilizan en horas/día y años.

Para las exposiciones no habituales, se intenta una contabilización en horas/semanas y semanas/año.

Debemos hacer especial énfasis en la recogida de datos de exposición extralaboral.

Antecedentes de otras agresiones auditivas, aparte del trauma sonoro:

Datos sobre traumatismo craneales, enfermedades y de modificaciones agresivas para la audición. También sobre el hábito del tabaco.

Semiología auditiva referida por el propio interesado:

Conjunto de síntomas y signos referidos a la audición que pueda manifestarnos el propio interesado, de tiempo actual o pasado.

El síntoma guía:

El síntoma que hace referencia a la comprensión de conversaciones. Interesará recoger este síntoma de acuerdo con la escala SAL, para comprobar su coincidencia o disparidad con los resultados de la audiometría.

Exploración clínica

No resulta necesaria su práctica en este tipo de barrido.

Ocasionalmente puede y debe recogerse por el personal auxiliar que practica la audiometría, datos sobre la inteligibilidad por parte del sujeto examinado, de las instrucciones que le dan.

Estos datos de comprensión conversacional deben referirse a un volumen de voz normal.

Sistemáticamente el explorador debe detectar si la comprensión se realiza exclusivamente por lectura labial. Para ello, al dar las instrucciones, con discreción el explorador se tapará con sus manos o con algún objeto, la boca, mientras está hablando y comprobará si a pesar de ello sus palabras son entendidas por el sujeto explorado.

Exploraciones complementarias

Imprescindible y exclusiva la práctica de una audiometría liminar por vía aérea con tonos puros, explorando en ambos oídos las frecuencias de 500, 1.000, 2.000 y 4.000 c.p.s.

La exploración de las otras frecuencias del espectro es optativa.

Para esta exploración se utilizan audiómetros que cumplan las normas ANSI e ISO, 1969.

Cualquiera que sea el tipo de audiómetro utilizado, es recomendable proceder a su verificación diaria, antes de iniciar las sesiones exploratorias.

Audiómetros

Los audiómetros se pueden clasificar de varias maneras:

- De acuerdo con la presión por realizar; por ejemplo, tonos puros.
- Por el método de operación; por ejemplo, manual, automático.
- Por el rango y variación de las pruebas y su uso: diagnóstico, screening, etc.

La American National Standar Especific Ton para audiómetros en su norma S.3.6 -1969 clasifica los audiómetros de tonos puros en tres tipos:

- De rango amplio
- De rango limitado
- De rango estrecho

Audiómetros de amplio rango. Se utilizan para diagnóstico clínico, incluyen dos aurículas y un vibrador óseo, además se puede realizar enmascaramiento al oído no testado.

Provee tonos de 250, 500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000 para vía aérea y ósea y además 6.000 y 8.000 Hz para área.

La intensidad para vía aérea va de 0 dB hasta 90 dB en 250 y 6.000 Hz, 80 dB en 8.000 Hz y 100 dB en los restantes.

Audiómetros de rango limitado. Provee por lo menos tonos de 500, 1.000, 2.000, 3.000, 4.000 y 6.000 Hz; con rangos de intensidad auditiva desde 10 a 70 dB. No realiza conducción ósea ni posee enmascaramiento.

La norma identifica este tipo de audiómetro como el apropiado para realizar programas de conversación individual de la audición.

Audiómetros de rango estrecho. Fueron utilizados para propósitos de screening para conducción aérea, no miden umbrales auditivos, poseen un solo auricular y pocas frecuencias.

Esta clasificación no resuelve las categorías de los nuevos audiómetros existentes en el comercio hoy en día.

Se está proponiendo un nuevo esquema de clasificación que contempla cinco tipos de audiómetros: los tipos 1, 2 y 3 corresponden al de amplio rango, pero con mayores especificaciones, y los 4 y 5 a los de limitado y estrecho respectivamente.

Microprocesadores. En esta época de la tecnología electrónica y del computador, un desarrollo natural es la aplicación de esta tecnología a los tests industriales.

Los objetivos son eliminar la necesidad de un técnico entrenado y estandarizar los procedimientos del test.

Calibración de los audiómetros

Las personas para la evaluación auditiva deberán chequear los auriculares, los cordones y los controles para evitar distorsión, ruidos extraños (mecánicos y electrónicos), intermitencia y una medición de su propio umbral como un indicador de cambio en los niveles de salida.

En la selección del instrumento apropiado se deben tener en cuenta los siguientes factores:

- Objetivo del programa (identificación, diagnóstico).
- Tipo y número de pacientes (ritmos empleados, etc.)
- Existencia de servicios de otros centros de diagnóstico, como universidades, clínicas, etc.
- Carga socioeconómica del estudio.
- Expectativa de vida del equipo.
- Servicios de mantenimiento, calibración y reparación del equipo.

Calibración electroacústica de audiómetros. Para que los resultados del programa se consideren válidos, los audiómetros deben satisfacer normas de calibración estrictas. Esto comprende una calibración biológica mensual consistente en probar la audición de una persona que se sabe tiene una curva audiométrica estable. Hacer una calibración electroacústica anual para cerciorarse de que el audiómetro cumple la norma ANSI S.3.6-1969 y hacer una calibración exhaustiva por lo menos cada cinco años.

EQUIPOS DE PROTECCIÓN PERSONAL DEL SISTEMA AUDITIVO

Los equipos de protección personal del sistema auditivo disminuyen el nivel de ruido existente en el ambiente que es percibido por un sujeto, siendo necesaria su utilización cuando el nivel alcanzado, en el lugar en que se desenvuelve el trabajador, por el ruido sobrepase los 80 dBA, pensando que el mismo se mantenga a este nivel durante una jornada de trabajo de ocho horas, durante cinco días a la semana.

Lógicamente el nivel de ruido que contamina un ambiente puede tener oscilaciones de mayor o menor amplitud sucediendo que en ocasiones se pueda perfectamente prescindir de la prenda de protección durante períodos intermitentes; la sensibilidad auditiva del propio usuario puede ser un indicador de cuándo la agresión producida por el nivel sonoro a su sistema auditivo requiere el empleo del medio de protección; indudablemente es más recomendable utilizar la prenda aunque el nivel de ruido no lo requiera en los momentos de intermitencia.

Clasificación de los equipos de protección personal del sistema auditivo

Los protectores auditivos se agrupan desde el punto de vista de su colocación en el sistema auditivo, en dos clases fundamentales:

- Protectores auditivos externos (llamados generalmente orejeras).
- Protectores auditivos insertos.

Los protectores auditivos externos van colocados sobre el pabellón auditivo, envolviéndolo.

Los protectores auditivos insertos se introducen en el conducto auditivo externo.

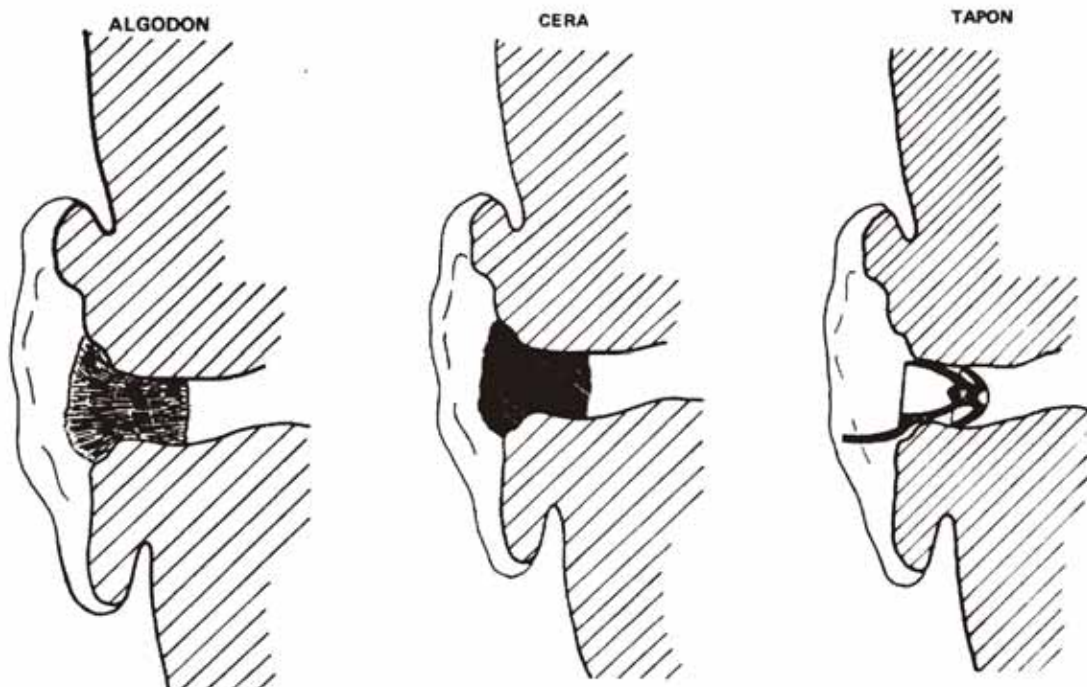
Dentro de los protectores auditivos insertos se pueden considerar tres tipos:

- Tapones, que con una forma definida cubren el conducto auditivo externo.
- Válvulas, con un sistema mecánico que actúa frente a una presión sonora determinada propia del ruido, impidiendo la transmisión del mismo al interior del oído.
- Algodones, que tras un moldeado previo para darles la forma conveniente, se introducen en el conducto auditivo externo de manera que obstruyan el mismo.

Cada protector auditivo posee una atenuación global, esta atenuación se puede entender como el número de dBA que dicho protector elimina; así, si en el ambiente hay un nivel de ruido de 90 dBA y el protector deja que llegue hasta el sistema auditivo del usuario 60 dBA, la atenuación global de dicho protector es de 30 dBA; sin embargo, un mismo protector tiene distinta atenuación global frente a distintos ambientes ruidosos, ya que ésta depende de la frecuencia propia del ruido. Así, un protector auditivo puede, y de hecho suele ocurrir, tener atenuaciones globales distintas en distintos ambientes ruidosos dependiendo de la frecuencia del ruido.

Las frecuencias están agrupadas en tres tipos:

- Bajas: 125 y 250 Hz.
- Medias: 500, 1.000, 2.000, 3.000 y 4.000 Hz.
- Altas: 6.000 y 7.000 Hz.



De acuerdo con la atenuación que ante estas frecuencias poseen los protectores auditivos, éstas pueden ser máxima, mediana, mínima.

Los protectores auditivos en orden a la atenuación que ofrecen frente a distintas frecuencias se clasifican en cinco clases distintas:

– Protectores auditivos de TIPO A. Son aquellos que ofrecen una atenuación máxima frente a las tres clases de frecuencias siendo éstas del siguiente orden:

– Para bajas frecuencias, suma de atenuaciones de 70 dB.

– Para medias frecuencias, suma de atenuaciones de 170 dB.

– Para altas frecuencias, suma de atenuaciones de 60 dB.

– Protectores auditivos de TIPO B. Son los que ofrecen atenuación máxima a frecuencias medias, pudiendo ser las atenuaciones en bajas y altas, máximas o medianas, estando comprendidas en el siguiente orden:

– Para bajas frecuencias, suma de atenuaciones de 10-20 dB.

– Para medias frecuencias, suma de atenuaciones de 170 dB.

– Para altas frecuencias, suma de atenuaciones de 35-70 dB.

– Protectores auditivos de TIPO C. Son aquellos que ofrecen una atenuación mediana a frecuencias altas, medias y bajas, siendo las atenuaciones del orden de:

– Bajas frecuencias, suma de atenuaciones de 15 dB.

– Medias frecuencias, suma de atenuaciones de 120 dB.

– Altas frecuencias, suma de atenuaciones de 50 dB.

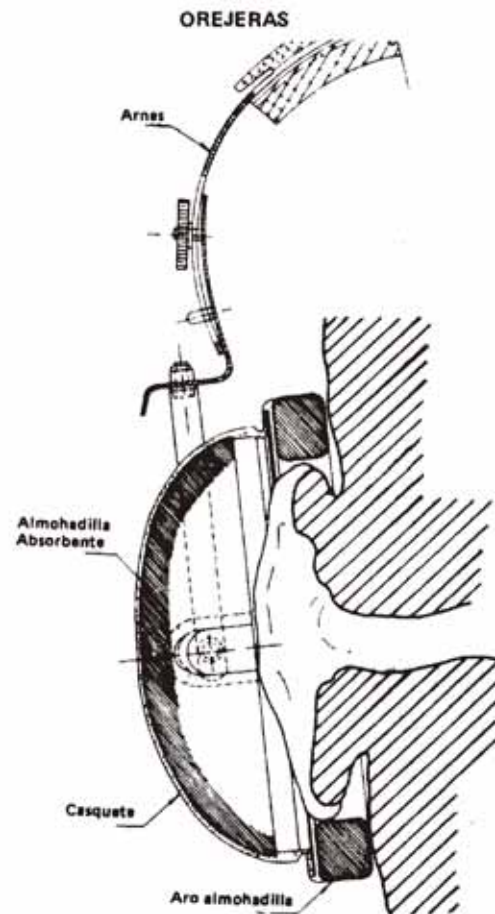
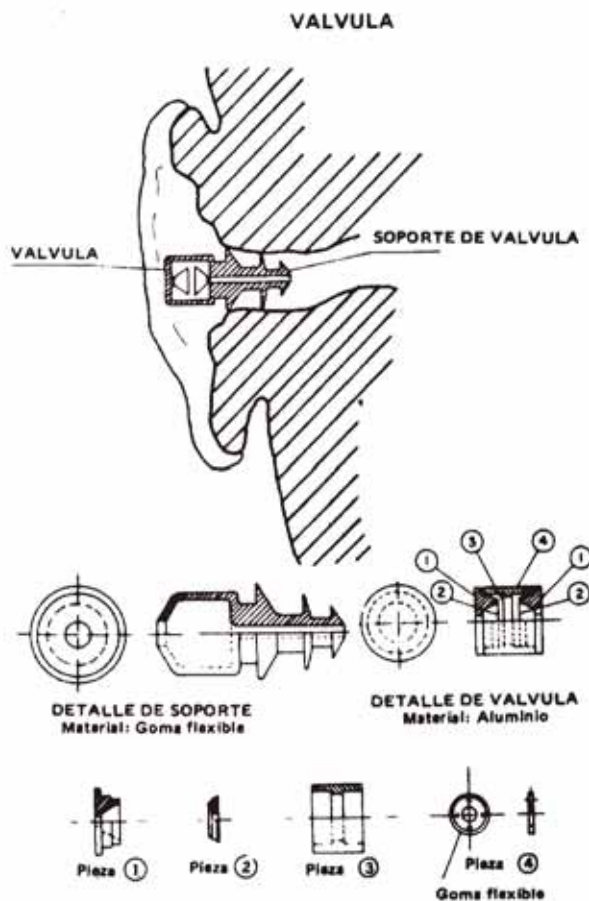
– Protectores auditivos de TIPO D. Son los que ofrecen una atenuación mediana a frecuencias medias y un comportamiento mediano o mínimo a las frecuencias bajas y altas siendo las atenuaciones del orden de:

– Bajas frecuencias, suma de atenuaciones de 10-15 dB.

– Medias frecuencias, suma de atenuaciones de 120 dB.

– Altas frecuencias, suma de atenuaciones de 35/50 dB.

– Protectores auditivos de TIPO E. Lógicamente los de más baja calidad; se encuadran en esta clase aquellos que su atenuación es mínima para las tres frecuencias siendo éstas del orden que sigue:



- Bajas frecuencias, suma de atenuaciones de 10 dB.
- Medias frecuencias, suma de atenuaciones de 95 dB.
- Altas frecuencias, suma de atenuaciones de 35 dB.

Elección de protectores auditivos

Para proceder a la elección correcta de un protector auditivo, se tendrán que fijar necesariamente ciertas constantes.

En primer lugar, se deberá efectuar un estudio de los niveles de ruido de la zona o área de trabajo en la cual se tendría que usar protector, con el objeto de fijar tanto los niveles sonoros como las frecuencias de éstos. Al mismo tiempo sería imprescindible definir los cambios que estas variables tienen durante la jornada laboral.

Conociendo tanto los niveles sonoros como las frecuencias dominantes es posible definir dentro de las cinco clases básicas de protectores auditivos, los más indicados para el caso concreto estudiado, indudablemente la elección de aquellos que están comprendidos en la clase A ofrecen las mayores garantías.

Es decir, la elección del protector auditivo apropiado se lleva a cabo estudiando las curvas de atenuación de éste y las características del ruido que debe proteger.

Uso y mantenimiento de los equipos de protección personal del sistema auditivo

Es indudable, como en todos los campos de la protección personal, que para lograr efectividad no basta con elegir el equipo apropiado, es necesario además hacer uso ade-

cuado del mismo y conservarlo en condiciones idóneas para que no merme sus prestaciones.

Para conseguir el mejor rendimiento al emplear los equipos de protección personal del sistema auditivo, el usuario de los mismos debe proceder con ellos, teniendo presente que debe comprobar la no existencia de abolladuras, fisuras, roturas y/o deformaciones, ya que su presencia influye negativamente en la atenuación que le es propia al equipo.

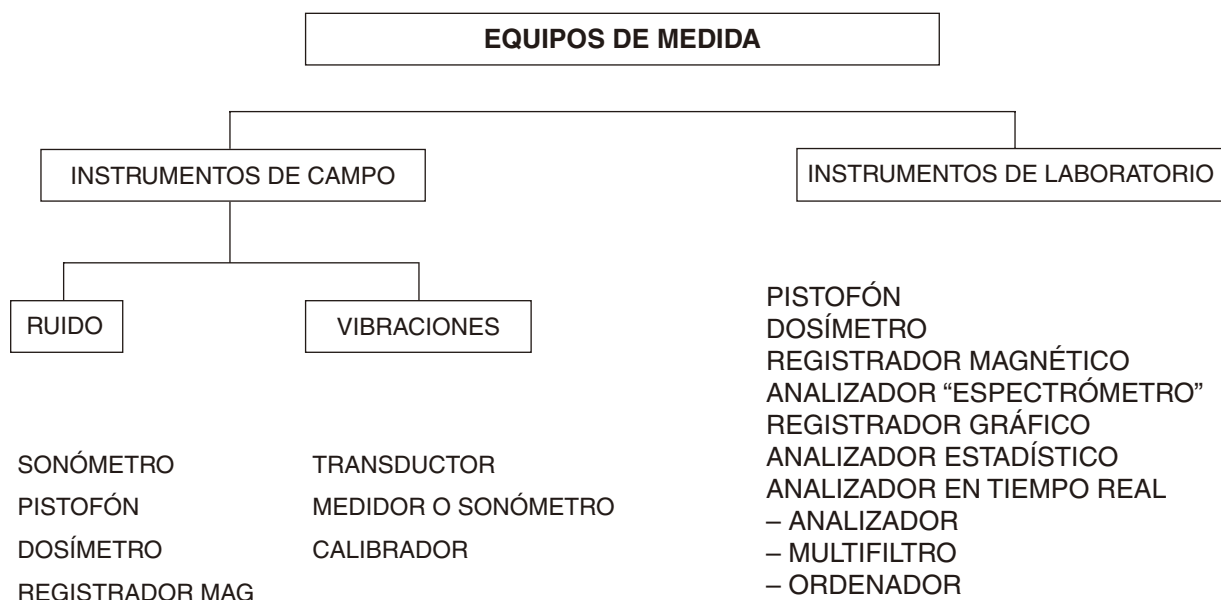
La correcta colocación de los equipos influye en las funciones que los mismos cumplen; así en caso de un protector externo se tendrá en cuenta que el usuario tenga gafas, el pelo largo, etc.; cuando llegue el momento de su colocación. Para que las orejas queden perfectamente adosadas, el sistema de sujeción debe estar en buen estado, lo que se comprobará.

Cuando se trate de protectores auditivos insertos los mismos deben estar completamente introducidos en el conducto auditivo externo. Es importante que los protectores auditivos sean de uso personal responsabilizándose cada trabajador del suyo, siendo intransferibles.

Para lograr una buena conservación de los equipos de protección personal del sistema auditivo se deben cumplir con unas reglas básicas de higiene y mantenimiento, en forma que las mismas no afecten a las características de éstos y no mermen sus prestaciones. Para cumplir con tal objetivo se deben seguir las instrucciones que dicten las casas fabricantes.

Los protectores insertos se deben lavar a diario y siempre procurar que el usuario no los toque con las

Anexo 1



manos sucias, procurando igualmente que nunca se pongan en contacto con objetos que puedan ensuciarlos.

Es recomendable para mantener los protectores en condiciones aceptables de uso, guardar los equipos después de utilizarlos, perfectamente limpios y secos,

en estuches o cajas adecuadas, y en lugares donde no les puedan afectar ningún tipo de agente.

Cuando el caso lo requiera, la protección auditiva se combinará con cualquier otro tipo de protección personal, existiendo equipos concretos en los cuales se combina la protección de la cabeza con la auditiva.

BIBLIOGRAFÍA

- ALBERTI, P.W.; HYDE, M.L.; RIKO, K. Issues en Early Identification of Hearing Loss. *Laryngoscope* 95. 373-381.
- DOBIE, R.A. Industrial Audiometry and the Otologist. *Laryngoscope* 95. 382-385, 1985.
- DOBIE, R.A. Reliability and Validity of Industrial Audiometry, Implications for Hearing Conservation Program Desig. *Laryngoscope*. 93. 906-927, 1983.
- INTERSOCIETY COMMITTEE REPORT GUIDELINES. For Exposure Control. *J. Occup. Med.* 1970.
- HOLMBERG, C.J. Hearing Loss: Diagnosis and Anatomic Considerations. *J. Occup. Med.* 138-146, 1965.
- HEFFLER, A.J. Hearing Loss due to Noise Exposure. *Otol. Clin. of North Am.* 11: (3), 724-740, 1978.
- HELMKLAMP, S.; TALBOOT, MARGOLIS, H. Occupational Noise Exposure and Hearing Loss Characteristics of a Blue-Collar Population. *J. Occup. Med.* 26. 885-891, 1984.
- LANE, CCH.; DOBIE, R.A.; CRAWFORD, D.; MORGAN, W. Standard Treshold Shift Criterio. *J. Occup. Med.* 27. 34-42, 1985.
- RUNDOF, K.J. Measurement of Sound. *Otol. Clin. of N.A.* 11 (3). 1978.
- ROYSTER, L.H.; THOMAS, W.; ROYSTER, S. Potencial Hearing Compensation by Race and Sex. *J. Occup. Med.* 20, 1978.
- SATALOFF, J.; SDATALOFF, R.; MENDUKE, H.; YERG, R.; GOREN, R. Hearing Loss and Intermittent Exposure. *J. Occup. Med.* 26. 649-656, 1984.
- SATALOFF, J. Preventing Hearing Loss due to Excessive Noise Exposure. *J. Occup. Med.* 16. 470-471, 1974.
- WARD, W.D. The concept of Susceptibility to Hearing Loss. *J. Occup. Med.* 7. 595-607, 1965.
- WARD, W.D. The Identification and Treatment of Noise Induced Hearing Loss. *Otol. Clin. Of N.A.* 1969.
- YENG, R.A.; SATALOFF, S.; GLORING, A.; MENDUKE, U. Interindustry Noise Stady the Effects upon Hearing Steady State Noise Between 82 and 92 B.A. *J. Occup. Med.* 20. 351-356, 1978.
- YERG, R.A.; SATALOFF, S.; MENDUKE, U. Protocol of Inter-Industry Noise Study. *J. Occup. Med.* 17. Pp. 760-765, 1975.
- CHIRISTENSEN, L. A. Comparation of ISO and OSHA Noise dose Measurements. NOTAS Y DOCUMENTOS sobre prevención de riesgos profesionales. INMST No. 846. El problema de los límites de exposición a ruidos no estables y a ruidos expulsivos.
- INMST 774. Exposición de larga duración a ruidos intermitentes. Notas y documentos sobre prevención de riesgos profesionales.
- CURSO DE INICIACIÓN A LA MEDICINA DEL TRABAJO Y DE INTRODUCCIÓN A LOS BARRIDOS ESPECÍFICOS. Plan Nacional de Higiene y Seguridad del Trabajo. Inst. Territorial. Barcelona, España, 1976.
- GONLIN, R. The Nosology of Deafness Sensorinuraal Hearing Loss and Tinnitus, Paparella an Meyer Hoff. *Ear Clin. International Baltimore, USA.* Vol. 1, 1981.
- NOISE ITS EFFECTS AND CONTROL. The Otolaringologic, *Clin. of N. A.* August, 1979.
- RUIDO - SORDERA. Mesa Redonda. Anales de los Congresos de otorrinolaringología IX Latinoamericano, I Bolivariano. 383-397, 1975.
- RUIZ, L.F. El Ruido Efectos Auditivos y Extraauditivos. Recopilación bibliográfica. Anales del Congreso Colombiano de Toxicología Industrial, 1979.
- SPRINKLE, P.; BODEN HEIMER, W. El otorrinolaringólogo y la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional. En Otorrinolaringología, Oído. Paparella-Shumrick. Ed. Médica Panamericana, tomo 2. 1252-1262, 1982.
- WARD, W.D. Environmental Sounds and Sensory Hearing Loss. Sensorineural Hearing and Tinnitus. Paparella and Meyer Hoff, *Ear Clin. International. Baltimore.* Vol. 1, 1981.
- WARD, W.D. Hipoacusia producida por el ruido (trauma acústico). En Trastornos de la Audición por Herry L. Northem. Salvat Ed. 177-187, 1979.
- WARD, W.D. Deterioro Auditivo Inducido por Ruidos en: Otorrinolaringología, oído. Tomo 2, Paparella, Shumrick. Ed. Médica Panamericana, 1982.

Unidad XII

MISCELÁNEA

Toxicología de alimentos

María del Carmen Vallejo Rosero

La mayoría de las personas cree que la comida diaria no oculta riesgos serios para la salud, fuera de las amebas y bacterias que con antiamebianos, penicilina o sulfas pueden ser destruidas fácilmente. No obstante, la realidad sobre la sanidad alimentaria no es tan simple ni tan inocua como supone un consumidor ingenuo, ya que, por ejemplo, en la mayoría de países de Latinoamérica donde las enfermedades infecciosas son la primera causa de mortalidad, evitable con una higiene de difícil acceso, se agregan mas de 3.000 aditivos a los alimentos procesados y miles de residuos de contaminantes químicos como metales, plaguicidas, hormonas, micotoxinas, antibióticos, aditivos y otros compuestos, como lo veremos más adelante.

El mundo ha sido golpeado por la triple amenaza: diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer, siendo la alimentación uno de los factores que las produce. Las enfermedades infecciosas, igualmente, han moldeado la historia del mundo. El cólera, la peste, la viruela, la tuberculosis y la poliomielitis han arrasado continentes enteros y devastado sus poblaciones. Los avances científicos y sociales de los últimos años han logrado erradicar muchas de estas enfermedades. Sin embargo, no debemos dejarnos arrastrar por un falso sentimiento de seguridad acerca de estas epidemias en general; ellas persisten porque encuentran campos propicios para su proliferación, como sucede en el momento con el cólera y sida. En el caso de la infestación del país con el cólera, son el agua y los alimentos los vehículos principales para su transmisión. Igualmente, en USA se detectó salmonela en dos terceras partes de huevos y pollos, en 1991.

Según las estadísticas de nuestros hospitales, el mayor porcentaje de intoxicaciones es producido por alimentos contaminados con microorganismos. Los gérmenes involucrados son el **estafilococo** y la **salmonela** que producen desórdenes gastrointestinales. Estas intoxicaciones de origen alimentario son producidas por cuatro factores:

- **Almacenamiento de alimentos a temperaturas inadecuadas.** Incluyendo la refrigeración incompleta, lo

cual permite a bacterias como el estafilococo seguir proliferando.

- **Cocción inadecuada.** Hay que evitar la cocción parcial de los alimentos y el recalentamiento, se deben guardar los alimentos hasta su consumo, a temperaturas que eviten al crecimiento de las bacterias como en el caso de “arroz con salchichas” o el “arroz con pollo” que son un medio de alta proliferación del estafilococo y encontrándose a su temperatura óptima de crecimiento de 36° C.

- **Cocinas, equipos y materiales contaminados.** Es necesaria una limpieza de las cocinas y demás materiales utilizados en la preparación de los alimentos, igualmente es preciso efectuar una correcta manipulación de las basuras y eliminar las plagas como moscas y roedores, transmisores de las salmonelas y otros microorganismos.

- **Mala higiene o presencia de enfermedades en los manipuladores.** El estafilococo puede ir a los alimentos a través de personas que tienen secreciones nasales, o heridas en la piel con secreciones purulentas.

De acuerdo con las últimas investigaciones de organismos internacionales en cáncer, se opina que son ocasionados en su mayoría por los estilos de vida, por los hábitos alimentarios y el consumo de medicamentos (ejemplo, anticonceptivos).

Quizás el cancerígeno que más concierne a los latinoamericanos es la “**aflatoxina**” liberada por hongos que infestan el maíz y demás cereales, es la sustancia más cancerígena conocida, una sola exposición a la sustancia que puede estar presente en una “**tortilla**” o “**arepa de maíz**” o en diversos alimentos que se consumen de manera cotidiana en estos países, puede producir lesiones irreversibles de hígado, como cáncer, mutaciones, efectos anticoagulantes y destrucción de los mecanismos de defensa del organismo. El hongo productor de estas **toxinas termorresistentes** prolifera rápidamente en nuestras temperaturas tropicales y en condiciones de humedad a las cuales, por indolencia, se deja el grano de cereal que será transformado después en masas homogéneas.

Además de la peligrosa aflatoxina del maíz, se han encontrado hormonas tóxicas y diversos tipos de penicilina en los productos alimentarios de origen animal. Sin embargo los contenidos hormonales (promotores de cáncer) no parecen representar peligro comparados con la gran cantidad de antibióticos que son de uso obligado en las terapias microbianas del ganado. Exposiciones prolongadas a bajas dosis de penicilina presentes en la leche y carnes, por su uso obligado en la mastitis, pueden ocasionar la resistencia a diversos microorganismos que atacan al hombre haciendo más difícil su erradicación, es decir, que dichos antibióticos no actuarían en los casos de una infección o una intervención quirúrgica. Igualmente el ganado se alimenta con concentrados contaminados con plaguicidas, metales (plomo, mercurio y cadmio) o aflatoxinas, estas sustancias van a los tejidos y a la grasa y reaparecen en la leche.

En nuestro ambiente hogareño, en cuanto a la canasta familiar y alimentos de diario consumo, se conoce por ejemplo que las leches humana y vacuna contienen residuos de DDT, lindano y dieldrín (insecticidas organoclorados) y más grave aún, se sabe que el 50% de nuestra población está expuesta de manera directa a la contaminación ambiental y el 100% lo está indirectamente, sumándose el efecto nocivo producido por los agentes tóxicos ambientales, al de los alimentos.

Colombia es un país agricultor y no se puede concebir una agricultura totalmente exenta de plaguicidas, porque no podemos en el momento actual compartir nuestras cosechas con las plagas; sin estos agroquímicos nuestra producción agrícola disminuiría en un 50%. Bajo estos términos, se ampara el uso indiscriminado de plaguicidas, sin tener en cuenta las graves consecuencias que ello genera. Es muy difícil correlacionar los efectos a largo plazo (mutaciones, cáncer, malformaciones, neurotoxicidad, etc.) con la exposición pequeña y continuada por varios meses o años (residuos en animales y animales). A pesar de dichas dificultades, el desarrollo de tumores malignos en animales de laboratorio ha sido comprobada en 53 principios activos que integran las formulaciones de plaguicidas; por ello la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) asegura que una sola evidencia de producción de un tumor maligno por una sustancia en una especie animal, es suficiente para que se considere dicha sustancia como un peligro potencial para el hombre. Sin embargo, pocos agricultores están conscientes del daño que los miles de residuos de plaguicidas pueden ocasionar en los consumidores de vegetales, carne o granos, además no se tiene en cuenta que muchos plaguicidas prohibidos en países industrializados, aún se utilizan en naciones en desarrollo que carecen de controles adecuados.

El pescado es sin duda el alimento que mayores riesgos ofrece debido a la elevada contaminación de su

hábitat. Los metales pesados como el plomo, mercurio, cadmio y arsénico, reconocidos neurotóxicos, mutagénicos y carcinogénicos, tienen la propiedad de acumularse en los tejidos de muchas especies. El plomo igualmente puede encontrarse en enlatados y en leches industrializadas, siendo los niños la población más afectada ya que impide el desarrollo neurológico, provocando trastornos cerebrales graves.

Una investigación canadiense descubrió un agente teratogénico que produce malformaciones escalofriantes en embriones y fetos, el más potente conocido hasta la fecha, 70 veces más teratogénico que la talidomida, llamado "dioxina". Ésta se produce en el proceso del blanqueado con cloro al que se somete el papel. El papel es utilizado para elaborar envases de cartón donde se almacenan los alimentos y de esta manera penetra al organismo. Igualmente es producida por la incineración de basuras y desechos.

Otra faceta del estilo de vida moderno se refleja en el gasto de más del presupuesto familiar alimentario, en la adquisición y/o consumo, fuera del hogar, de alimentos preparados y por lo tanto difíciles de equilibrar, además con alta contaminación debido a que se consumen en establecimientos públicos, donde por lo general, no se guardan las normas de higiene necesarias. Es importante anotar que las necesidades nutricionales no son las mismas para un niño, un adolescente en pleno crecimiento y un adulto que realice un trabajo sedentario o un trabajo agotador. Considerar estos factores para establecer normas nutricionales resulta difícil y por otra parte, la necesidad de atender la creciente demanda de alimentos para miles de millones de personas del globo, tiende a eclipsar sobre todo en nuestros países en desarrollo, la calidad y requisitos nutricionales de los alimentos.

Los alimentos pueden actuar como vehículo de muchos grupos de compuestos microbianos y químicos que son causantes potenciales de intoxicaciones alimentarias.

Los alimentos pueden originar reacciones indeseables de mayor o menor toxicidad por circunstancias diferentes:

- Susceptibilidades individuales frente a ciertos alimentos.
- Ingestión de alimentos con compuestos naturales preformados, que pueden ejercer una acción ya sea tóxica, perjudicial o interferente en la absorción o utilización de un nutriente.
- Ingestión de alimentos contaminados con tóxicos ambientales o que se adquieren durante su preparación industrial o casera.
- Ingestión de alimentos contaminados con microorganismos.

Entre las susceptibilidades individuales frente a determinados alimentos pueden distinguirse los siguientes casos:

- a. Trastornos por edad, como son las intolerancias por insuficiencia del sistema digestivo, a los alimentos y en los lactantes frente a ciertas comidas, normales para el adulto promedio (insuficiencia de lactasa intestinal).
- b. Trastornos por presencia de enfermedades causados por leche y los huevos, en afecciones biliares; el azúcar, en la diabetes y la carne, en enfermedades renales.
- c. Trastornos de tipo anafiláctico (sensibilidad exagerada) como lo es el caso de la miel, que puede contener alérgenos transportados por el polen.

ALIMENTOS NATURALES QUE CONTIENEN SUSTANCIAS TÓXICAS

El hecho de que un alimento sea ofrecido como tal por la naturaleza no excluye de ninguna manera la presencia de algún componente tóxico.

De origen vegetal

Glucósidos cianogenéticos

En diversos vegetales de la familia de las leguminosas, más de cien especies vegetales los contienen (almendras amargas, semillas de albaricoque, ciruelas, duraznos, tapioca, etc.). (Ver capítulo de plantas tóxicas). El glucósido no es tóxico por sí, pero la hidrólisis libera cianuro que va a inhibir la enzima citocromooxidasa, produciendo anoxia histotóxica.

Saponinas

Presentes en las espinacas, espárragos, alfalfa, etc., producen hemólisis de los glóbulos rojos; pueden estar presentes también en algunos venenos de serpientes y en las estrellas marinas.

Glicoalcaloides

Glicoalcaloides tales como la solanina y la chaconina, presentes en la familia de las solanáceas como las papas inmaduras y de semilla, productoras de desórdenes gastrointestinales y neurológicos, daño hemolítico del tracto gastrointestinal e inhibición de la enzima colinesterasa.

Hongos tóxicos

Como el *Amanita phalloides* que es letal; pero son más frecuentes las intoxicaciones por ingestión de hongos comestibles en estado fresco, pero descompuestos; su elevada humedad y contenido de componentes hidrogenados, se alteran fácilmente por putrefacción, con formación de compuestos tóxicos.

De origen animal

Moluscos y peces, en ciertas condiciones biológicas.

Alimentos que contienen sustancias tóxicas ambientales como también adquiridos o formados durante la preparación industrial y/o casera.

Los contaminantes presentes en los alimentos pueden tener su origen en procesos industriales (plomo, mercurio, cadmio, bifenilos, policlorados), en la práctica agrícola (plaguicidas, fertilizantes), en el procesamiento de alimentos (nitrosaminas, hidrocarburos aromáticos policíclicos) o en procesos geológicos naturales, tales como erupciones volcánicas, exceso de elementos naturales (arsénico).

En efecto, los alimentos están íntimamente relacionados con los tres componentes básicos del ambiente: aire, agua y suelo, pudiéndose contaminar con agentes químicos o biológicos existentes en estos tres componentes.

Los alimentos llegan al consumidor después de procesos diversos durante la producción, elaboración y distribución, comercialización y en la preparación doméstica. Así los agentes tóxicos pueden ingresar en los alimentos en una o en varias de estas fases.

El hombre, como consumidor, se encuentra al final de muchas cadenas alimentarias y debido a la bioacumulación, está a veces expuesto a altas concentraciones de agentes tóxicos presentes en diferentes tipos de alimentos. La contaminación de alimentos no sólo es de los países industrializados, ya que en nuestros países la contaminación con agentes químicos ha aumentado enormemente durante las últimas décadas, debido a la producción, introducción y dispersión en el ambiente de compuestos tales como insecticidas (DDT), metales pesados, metaloides y otras sustancias agregadas a los alimentos para satisfacer el gusto del consumidor, ya que color, sabor y aspecto externo prima (para el público) sobre el contenido nutritivo de los alimentos.

Las contaminantes de agentes orgánicos e inorgánicos pueden proceder de diversas fuentes, siendo las más importantes las que enumeramos a continuación:

- Contaminantes del aire, depositados directamente en las partes aéreas de plantas alimenticias.
- Contaminantes absorbidos del suelo, a través del agua de riego, por las raíces de las plantas.
- Residuos de compuestos químicos utilizados en la industria pecuaria, tales como insecticidas, antibióticos y hormonas, utilizados en la terapia de enfermedades y como estimulantes del crecimiento, originando el fenómeno de resistencia y sensibilización en el hombre (anabólicos), o promotores de cáncer (hormonas).
- Sustancias producidas por el crecimiento de bacterias o mohos (micotoxinas) en alimentos.
- Residuos de plaguicidas usados en la agricultura; la leche humana y vacuna tiene altos niveles de contaminación con insecticidas organoclorados (ver capítulo correspondiente).

– Sustancias producidas durante la manufactura o preparación de los alimentos.

La elaboración de alimentos en recipientes o maquinarias de material inadecuado da lugar a contaminación con metales. La fritura, asado y panificación de alimentos con exposición de grasas y aceites al aire y al calor, originan compuestos de mayor toxicidad, como peróxidos, hidroperóxidos, ácidos y polímeros, que pueden ser causantes de trastornos gastrointestinales. El ahumado de productos cárnicos o pescados, o calentamiento prolongado a la parrilla, da lugar a la formación de hidrocarburos aromáticos policíclicos (benzopireno, antraceno), aunque en muy pequeñas cantidades (partes por billón: ppb), ellos pertenecen junto con las nitrosaminas y las aflatoxinas a los cancerígenos más potentes.

– Sustancias liberadas de los materiales de envase del alimento o por la vajilla de cerámica esmaltada (alto contenido de óxido de plomo).

– Contaminantes presentes en el agua potable, formados durante la desinfección con color (trihalometanos cancerígenos) o por parte del contacto con la tubería de plomo o cobre.

– Aditivos agregados a los alimentos para mejorar sus condiciones organolépticas o su aspecto (colorantes, saborizantes, edulcorantes, antioxidantes, fijadores de color).

CONTAMINACIÓN POR BACTERIAS

La ingestión de agua, leche, carnes, pescados, cremas, helados, alimentos en conserva, etc., contaminados por bacterias o toxinas segregadas por gérmenes, antes o durante su permanencia en el tubo digestivo, provocan cuadros tóxicos agudos de diversa gravedad, con características comunes, en cuanto a la rapidez de iniciación de los síntomas, su evolución y la concurrencia simultánea de varias personas que ingirieron los alimentos.

Estas toxiinfecciones alimentarias son desencadenadas por unos cuantos microorganismos que pueden no alterar el alimento o sólo crear cambios imperceptibles que hacen que el hombre los ingiera sin ningún temor.

Hay que diferenciar las enfermedades sistémicas producidas por alimentos contaminados con gérmenes patógenos; éstas se caracterizan porque los síntomas aparecen a largo plazo y no irrumpen en forma brusca, como sucede con una verdadera toxiinfección, y que además el alimento en sí no es un medio de cultivo para el microorganismo patógeno, aunque se desarrollan abundantemente y allí en los alimentos o bien producen toxinas que son las causantes de la sintomatología o ingresan al organismo humano en cantidades apreciables, capaces de producir alteraciones a nivel gastrointestinal.

Enfermedades causadas por toxinas bacterianas

Nos referiremos primero a las enfermedades causadas por toxinas bacterianas que se ingieren preformadas o que se elaboran en el intestino, por bacterias contaminantes de alimentos.

Las toxinas bacterianas pueden ser de tres tipos:

- Enterotoxinas
- Citotoxinas
- Neurotoxinas

Enterotoxinas

Alteran la función absorbente normal del intestino delgado mediante actividad del adenilato de guanilatoclasa en la mucosa intestinal (enterotoxina de *E. coli*).

Citotoxinas

Destruyen las células y son ejemplo de éstas algunas toxinas producidas por *S. aureus*, el *Cl. perfringens*, *Sh.*

Neurotoxinas

Alteran la transmisión de los impulsos nerviosos debido a que impiden la secreción de la acetilcolina presináptica (*Cl. botulinum*).

Intoxicación alimentaria por estafilococos

Es causa frecuente de intoxicación alimentaria en nuestro medio:

Agente etiológico

- Toxinas A, B, C1, D, E, F, del *S. aureus*.
- Producidas en los alimentos.
- Solubles en agua.
- Termorresistentes.
- Menos de 1 microgramo (μg) produce enfermedad.

Características del *S. aureus*

- Cocos Gram positivos.
- No esporulados ni encapsulados.
- Aerobios y anaerobios facultativos.
- Crecen bien en pH 4,5 a 9,4.
- Coagulasa positiva.

Las enterotoxinas que se producen en los alimentos, son polipéptidos relativamente estables al calor, al ácido y a las enzimas proteolíticas.

Reservorio

El mayor reservorio son las personas; cerca de un 50% de la población es portadora de *S. aureus*. Otros reservorios son las vacas con mastitis y la piel de las aves.

Modo de transmisión

Por ingestión de alimentos con la toxina. Las fuentes de contaminación de alimentos (cárnicos, lácteos, otros) son:

- Humanas. Secreciones nasofaríngeas, infecciones piógenas cutáneas y manos contaminadas.
- Animales. Vacas con mastitis, piel de las aves.
- Equipos y utensilios contaminados.
- Contaminación cruzada.

Fisiopatología

La toxina da lugar en el organismo a una respuesta de tipo central que inicia un estímulo vagal de emesis e hipermotilidad intestinal.

Sintomatología

Después de un período de incubación de una a seis horas, suelen iniciarse los síntomas con náuseas y vómitos. El síntoma más característico es el vómito que se presenta a intervalos de 15 a 30 minutos. Puede aparecer diarrea acuosa. La enfermedad generalmente no dura más de 24 horas y en pocos casos el vómito y la diarrea producen deshidratación excesiva, cefalea, sudoración y escalofrío. No se presenta fiebre.

Diagnóstico

Se basa en la historia clínica: corto período de incubación, iniciación brusca de los síntomas, afebril, afección de varias personas que ingirieron el mismo alimento. Confirmación mediante la detección de toxina en el alimento consumido (más de 10 *S. aureus* por gramo).

Por lo súbito de su comienzo, estos cuadros tóxicos deben distinguirse de otros cuadros gastrointestinales debidos a arsénico, fósforo blanco, hongos tóxicos, colchicina, etc.

Laboratorio

Los especímenes que se deben examinar son sobras de alimentos sospechosos, vómito y heces de los enfermos, frotis nasofaríngeo de manipuladores, material purulento de lesiones cutáneas, materia prima empleada y frotis de superficies de equipos, para la investigación de *S. aureus*, investigación de toxina y fagotipificación.

Tratamiento

No hay terapia específica. Efectuar la hidratación por vía oral o endovenosa; en algunos casos se debe administrar antiespasmódicos.

Qué no hacer

- Administrar antidiarreicos.
- Provocar el vómito.
- Administrar antibióticos.
- Eliminar sobrantes de alimentos.

Profilaxis

Si se trata de alimentos cárnicos y lácteos frescos, conservarlos refrigerados cuando no se van a ingerir en un tiempo prudencial, después de preparados. Evitar que toda persona con infecciones oculares, cutáneas o respiratorias, manipule los alimentos.

Intoxicación alimentaria por *Clostridium botulinum*. Botulismo

Es una forma de intoxicación grave, caracterizada por manifestaciones clínicas que se relacionan primordialmente con el sistema nervioso central, y que afortunadamente no se han presentado hasta ahora en Colombia.

El agente causal es la neurotoxina tipos A, B, E, del *Clostridium botulinum*, una de las sustancias más tóxicas que se conocen. La toxina se produce en alimentos indebidamente elaborados, sólo bajo condiciones anaeróbicas y especialmente en los no ácidos. Es termolábil, se destruye a 100 grados centígrados. Las esporas son resistentes al calor y sobreviven en conservas bajo cero grados centígrados.

Toxicidad

La toxina botulínica es la más potente de las conocidas, 15.000 veces más tóxica que la aconitina, estimándose que 200 gramos de toxina pura serían capaces de intoxicar a toda la población del mundo, se ha llegado a considerar como posible arma biológica.

Su mecanismo de acción consiste en impedir la liberación presináptica de la acetilcolina en las uniones neuronales, sin inhibir su síntesis, produciéndose un efecto biológico semejante al del curare, provocando una parálisis muscular de mayor a menor intensidad y produciendo la muerte por parálisis respiratoria.

Período de incubación

Los síntomas aparecen generalmente de 12 a 36 horas y algunas veces varios días después de ingerir el alimento en el cual se ha formado la toxina, en particular precedente de latas o frascos, que se consume sin cocción adecuada subsiguiente. La mayoría de los casos se relacionan con el consumo de conservas caseras, principalmente de frutas, hortalizas, pescado, salchichas y carnes ahumadas (Europa).

Manifestaciones clínicas

Varían desde las simples manifestaciones gastrointestinales al compromiso neurológico con parálisis flácida.

Cuando hay compromiso neurológico pueden aparecer trastornos funcionales de los nervios craneales (visión borrosa, diplopia, disartria o disfasia). La debilidad muscular se caracteriza por ser descendente, simétrica y en los casos graves se asocia a disnea con compromiso de los músculos respiratorios. Es frecuente el dolor de garganta

y en la primera fase algunos pacientes se quejan de fatiga, mareos y ocasionalmente de parestesias.

La insuficiencia respiratoria puede aparecer antes de que sea evidente la debilidad muscular de los brazos y de las piernas. Usualmente el cuadro clínico producido por la toxina tipo A es el más severo que el de los de tipo B y E, aunque cualquiera de los tres puede ser mortal. El de tipo E se caracteriza por presentar más síntomas gastrointestinales que los otros.

Diagnóstico

Se hace por la detección de la toxina en el suero y heces de los afectados o en el alimento contaminado.

Tratamiento

El tratamiento específico es la administración de antitoxinas botulínicas por vía intravenosa o intramuscular.

Entre las medidas generales se incluyen el soporte respiratorio que puede requerir ventilación mecánica o traqueostomía.

Sin la terapia con antitoxina la mortalidad es del 70%.

Intoxicación alimentaria por *Clostridium perfringens*. (Welchii)

El agente causal es la poderosa enterotoxina termolábil producida por el *Clostridium perfringens*, la cual induce hipersecreción marcada en el intestino delgado, produciendo una diarrea profusa, por aumento en la actividad de la adenilciclase en el intestino.

El modo de transmitirse es por la ingestión de alimentos contaminados por heces, o por carne fresca insuficientemente cocida, o por salsas hechas de carne de res, de pavo o de pollo.

Período de incubación

El período de incubación es de 8 a 12 horas y la duración de la enfermedad es de 24 a 48 horas.

Síntomas

Dolores abdominales agudos, diarreas, náuseas y vómitos. En muy pocos casos, fiebre y cefalea.

Tratamiento

Rehidratación.

Intoxicación alimentaria por *Bacillus cereus*

El agente causal es la enterotoxina producida por el bacilo *cereus*. Es un bacilo Gram positivo, que forma esporas y crece en condiciones de aerobiosis, dichas esporas son termorresistentes, su proceso de germinación y multiplicación ocurre a temperaturas entre los 15 y 50 grados centígrados. Elaboran por lo menos dos enterotoxinas: una

termolábil similar a la del *E. coli*, que produce diarrea, y otra termoestable similar a la enterotoxina del estafilococo, que causa vómito.

Se transmite por ingestión de alimentos mantenidos a la temperatura ambiente, después de cocidos. Los brotes se relacionan con platos preparados con arroz (frito), verduras y carne, manipulados en forma inapropiada, después de la cocción.

Período de incubación

Es de una a cinco horas, generalmente, en caso de que los síntomas sean los vómitos.

De seis a 16 horas, cuando el síntoma predominante es la diarrea líquida, que ocurre con intervalos de 15 a 30 minutos, acompañada de cólicos abdominales, sin fiebre y con una duración de la enfermedad de 12 a 24 horas.

Diagnóstico

Generalmente se hace por el cuadro clínico y el antecedente del alimento que originó la enfermedad. Como el bacilo está presente normalmente en las heces y en algunos alimentos, se requiere demostrar que existen más de 105 organismos por gramo, para hacer el diagnóstico.

Tratamiento

Como ambos síndromes son autolimitados y leves, rara vez se hace necesaria la administración de líquidos parenterales y antieméticos.

INTOXICACIONES PRODUCIDAS POR BACTERIAS PATÓGENAS PRESENTES EN LOS ALIMENTOS

Salmonelosis

Infección de inicio súbito.

Agente causal

Salmonella (enterotoxina).

Período de incubación

De 8 a 40 horas.

Duración de la enfermedad

Dos a cinco días.

Síntomas

Elevada temperatura, diarrea, cólico y a veces náuseas y vómitos.

El estado agudo dura 48 horas.

Tratamiento

Rehidratación y antibióticos.

Alimentos implicados

Cárnicos, lácteos, marinos, empanadas, embutidos, etc.

Shigelosis

Infección aguda.

Agente causal

Shiguellas (todas producen endotoxinas y algunas enterotoxinas).

Período de incubación

48 horas o menos.

Duración de la enfermedad

Siete días o menos.

Síntomas

Dolor abdominal, diarrea, fiebre, tenesmo, microabscesos de la pared del íleon terminal, dando lugar a necrosis de la mucosa, ulceración superficial, hemorragia y formación de pseudomembranas en el área ulcerada.

Tratamiento

Antibióticos (ampicilina), rehidratación.

Alimentos implicados

Leche, helados, agua, verduras, frutas, ensaladas de papa, langostinos, huevos y harinas.

Escherichia coli enteropatógena (EEC)

Puede provocar enteritis en niños pequeños. En los adultos puede ocasionar la llamada “diarrea de los turistas”.

El curso de la enfermedad depende de la naturaleza del germen causal ya que hay dos grupos de EEC: cepas invasoras infecciosas y cepas formadoras de enterotoxinas.

Período de incubación

De seis a 36 horas.

Duración de la enfermedad

De 24 a 48 horas.

Síntomas

Las cepas invasoras producen una infección similar a la disentérica, ya que penetran en la mucosa del colon en donde se multiplican produciendo diarreas, fiebre y náuseas. Las otras cepas forman dos enterotoxinas, una de ellas termolábil que se destruye a 60 grados centígrados y se halla emparentada inmunológicamente con la enterotoxina del cólera. La otra enterotoxina no resiste las temperaturas de ebullición, ni es inmunógena.

La enfermedad se caracteriza por accesos de diarrea profusa con pérdida abundante de líquidos y ocasionales manifestaciones coleriformes provocadas por las enterotoxinas. Se pueden presentar dolores espasmódicos, escalofríos, vómitos y cefaleas.

Alimentos implicados

Pasteles de crema, puré de papas, bollos, pescado a la crema, quesos, verduras crudas (lechuga) y empanadas.

Tratamiento

Antibióticos (polimixina) y rehidratación.

ALIMENTACIÓN Y CÁNCER

El Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de Estados Unidos señala que factores ligados a la dieta producen el 35% de los cánceres originados en Estados Unidos, de allí la importancia de conocer cuáles componentes de la alimentación producen cáncer.

Otros autores (Van Elys y col) señalan que no existen dudas acerca de la denominada carcinogénesis ambiental, siendo la dieta el principal vehículo de componentes tóxicos, algunos de los cuales pueden ser carcinogénicos, como por ejemplo los contaminantes y aditivos de alimentos.

Los agentes carcinogénicos susceptibles de hallarse presentes en los alimentos se agrupan en función de su origen como veremos a continuación.

- Componentes naturales de los alimentos.
- Productos formados como consecuencia de los tratamientos tecnológicos.
- Aditivos alimentarios.
- Los lípidos.
- Los hidrocarburos aromáticos policíclicos.
- Los compuestos formados por el pardeamiento.
- Los trihalometanos.
- Los nitratos y nitritos.

Componentes naturales de los alimentos identificados como cancerígenos

- Safrol.
- Las hidrazidas de *Agaricus bisporus* y *Gyromitra scutellata*.
- Furocumarinas.
- Solanina.
- El café.
- Teobromina.
- Vicina.
- Gosipol.

El safrol

Es una sustancia que está en la pimienta negra, su extracto produce tumores malignos en hígado de animales de experimentación.

Las hidrazidas

De los hongos *Agaricus bisporus* y *Gyromitra scutellata* que se consumen en Europa y Norte América contienen agaritina, compuesto de la familia de las hidrazidas, las

cuales demostraron ser cancerígenas en estudios experimentales. Los estudios, sin embargo, no son suficientes para sacar conclusiones sobre el riesgo que representan para el hombre.

Furocumarinas

Estas sustancias se encuentran en plantas de la familia de las umbelíferas, como el apio, perejil e higos, las cuales pueden activarse con la luz solar, convirtiéndose en cancerígenos potentes.

Solanina y chaconina

Son glicoalcaloides presentes en las papas inmaduras y las destinadas a servir de semilla. Son cancerígenas, teratogénicas e inhibidoras de la enzima colinesterasa. Afortunadamente se destruyen con el calor, por lo tanto, no son consideradas con riesgo de producir cáncer.

El café

Según estudios experimentales en ratas, las cuales fueron alimentadas con extracto de café al 5% durante dos años, no desarrollaron tumores en vejiga, pero se ha evidenciado que sus compuestos fenólicos catalizan la formación de nitrosaminas en el estómago.

Teobromina

El cacao contiene aproximadamente 2% de teobromina, sustancia genotóxica en humanos por actuar sobre el DNA y por lo tanto es probable carcinógeno.

Vicina

El consumo de habas por personas con déficit de enzimas 6 fosfato deshidrogenasa pueden, además de los trastornos gastrointestinales, producir anemia hemolítica, metahe-moglobinemia y cáncer, debido al contenido de vicina y convicina en dicho alimento.

Gosipol

Este compuesto está presente en las semillas de algodón y por lo tanto puede encontrarse en el aceite de dichas semillas o en las tortas de éstas, que se utilizan como alimento de animales. Por ser un inhibidor de la enzima deshidrogenasa láctica, produce anormalidades en el testículo de la rata y en el hombre disminución del recuento espermático y esterilidad. Es, además, un potente iniciador y promotor de cáncer de piel en roedores.

Sustancias cancerígenas que hacen parte de la dieta

- Alcohol.
- Hormonas.
- Lípidos.
- Colesterol.

Alcohol

Las bebidas alcohólicas han sido asociadas con el cáncer de boca, de esófago, de faringe, laringe y en menor proporción de hígado. Uno de los metabolitos del alcohol el acetaldehído, es considerado mutagénico y además puede ocasionar alteraciones neurológicas en niños de madres alcohólicas.

Hormonas

Muchas de las formas de cáncer pueden aparecer por una regulación anormal de la producción de hormonas, siendo uno de los factores de consumo alto en proteínas y grasas animales, por ejemplo, el riesgo de cáncer mamario se incrementa cuando las mujeres son obesas, debido a que los estrógenos se sintetizan principalmente en el tejido adiposo.

Lípidos

Los estudios epidemiológicos de poblaciones humanas indican que los cánceres de mama y de colon aumentan por el consumo de grasa, especialmente de grasas poli-insaturadas.

Colesterol

Datos epidemiológicos demuestran que el colesterol desempeña un papel importante en la incidencia de cáncer de colon, ya que sus metabolitos y otros productos de oxidación del colesterol, como ácidos y sales biliares, se encuentran en gran cantidad en las heces de personas afectadas con este tipo de cáncer.

Cancerígenos contaminantes de alimentos

- Micotoxinas.
- Plaguicidas.
- Metales pesados.
- Contaminantes provenientes de envase y de empaque.

Micotoxinas

Son toxinas elaboradas por hongos resistentes al calor, que crecen en una gran variedad de alimentos en condiciones adecuadas de humedad y temperatura como nuestros climas tropicales. Pueden estar presentes en cereales, frutas, lácteos, verduras, concentrados para animales y otra gran variedad de alimentos. La más importante de estas toxinas es la llamada *aflatoxina B1*, producida por el hongo *Aspergillus flavus* que crece sobre todo en cereales y concentrados para animales, por lo cual puede estar presente en la leche en forma de su metabolito hidroxilado: *aflatoxina M-1*. Son resistentes al calor y su peligro radica en la producción de efectos carcinogénicos, teratogénicos, embriotóxicos, inhibidores de la síntesis de proteínas, con poder anticoagulante y con efectos sobre el sistema inmunológico.

Desde 1965 se detectó en África y Asia una alta incidencia de cánceres por consumo de granos contaminados con *aflatoxina B-1*.

Plaguicidas

Los plaguicidas que a continuación detallamos tienen riesgo para el humano por producir diferentes tipos de cáncer en experimentación animal. Para algunos de ellos su carcinogenicidad es debida a las impurezas que contienen.

INSECTICIDAS	FUNGICIDAS	HERBICIDAS
DDT	Benomil	Amitrol
Lindano	Captofol	Profam
Dieldrin	Mancozeb	Trifluralina
Clordano	Zineb	Alacloro
Heptacloro	Maneb	Ácido arsenioso
Toxafeno	Nabam	Dialate
Mirex	Propineb	Liuron
Clordimeform	Metiram	Ácido metanoarsénico
Azinfos Metil	Daconil	Metaloclor
Cipermetrina	Quitozene	Terbutrin
Dicofol	Metomil	
Tiodicarb		
Acefato		

Metales pesados

Los metales sindicados de ser cancerígenos son: arsénico, cadmio, plomo, berilio, níquel, cromo hexavalente y otros.

Materiales plásticos

Cuando los plásticos son mal elaborados o estabilizados, se ha comprobado la migración a los alimentos de

monómeros cancerígenos, como es el caso del monómero cloruro de vinilo que es un carcinógeno potente del hígado. Igualmente puede haber migración a los alimentos de aquellas sustancias carcinógenas utilizadas como plastificantes, tales como cadmio, anilinas, ftalatos y PCBs.

Carcinógenos producidos por los procesos de elaboración

Los procesos de cocción directa o indirecta, el **asado**, **ahumado** y **curado** de los alimentos cárnicos pueden producir un cambio en la estructura de sus constituyentes, pudiendo dar lugar a compuestos carcinógenos tales como los **HAPs** presentes en el humo y porción carbonizada de cualquier alimento. Así, en carnes asadas se ha encontrado hasta 50 mg/k(ppb) de **benzo(a)pireno**, potente carcinógeno.

Igualmente, investigaciones realizadas por los japoneses han demostrado que el asado de alimentos cárnicos da lugar a la pirólisis de aminoácidos y como formación de aminas heterocíclicas, que son potentes mutágenos. Hasta el momento se han identificado más de 100 de estos compuestos.

El curado de carnes y embutidos con nitritos también presenta el riesgo que al consumirse puedan formarse nitrosaminas en el estómago y generar cáncer gástrico. Las nitrosaminas, dada su potencia carcinógena, son comparables con las aflatoxinas e hidrocarburos aromáticos polinucleares.

Igualmente existen aditivos alimentarios agregados a los alimentos con riesgo de producir cáncer, tales como, **edulcorantes**, **sacarina**, **colorantes** y **antioxidantes**.

BIBLIOGRAFÍA

- ASTOLFI, E., et al. Toxicología de Pregrado. López Libreros. Argentina, 1982.
- LINDER, E. Toxicología de alimentos. Acribia. España, 1978.
- OMS. Evaluación de ciertos aditivos alimentarios y contaminantes de alimentos. Serie Informes Técnicos No. 683, Ginebra, 1983.
- SCHMIDT-HEBBEL, H. Ciencia y Tecnología de los Alimentos. Merck Química Chilena. Santiago de Chile, 1980.
- BROWN, R. The role of diet in cancer causation. Food Technology 46-56. March, 1983.
- FAO. Guidelines for establishing or strengthening national food contamination programs. Food control series No. 5. Roma, 1978.
- HATCHCOCK, J. Nutritional Toxicology. Academic Press. New York, 1982.
- OPS/INCAP. Toxiinfecciones de origen alimentario. Guatemala, 1974.
- VALLEJO, Ma. del C. Toxicología Analítica. 2ª ed. *Diario del Sur*. Pasto, 1984.
- PUERTA, H. Intoxicación Alimentaria por Estafilococo. II Simposio de Urgencias Médicas. Area de Toxicología. Hospital Militar. Bogotá, 1983.
- OMS, UNICAMP, IPCS, PNUMA, OIT. Anais do Seminario Latinoamericano sobre Toxicología de Alimentos. Universidad de Campiñas. Sao Paulo. Brasil. Agosto 1983.

Ramiro Vélez Ochoa

Suicidio, palabra que procede del latín “sui”, de sí mismo y “cædere”, matar. Significa el acto de autodestrucción o de quitarse la vida.

El suicidio, que ocupa un lugar importante dentro del espectro de muertes violentas, lo define Durkheim como *“toda muerte que resulta, mediata o inmediatamente, de un acto positivo o negativo, realizado por la víctima misma, sabiendo que debía producir ese resultado”*. Para Meninger es el *“asesinato de sí mismo”*.

Este capítulo, orientado básicamente hacia el estudiante de medicina o al médico general, sólo pretende ser una guía sencilla y práctica para enfrentar lo más adecuadamente posible esta urgencia, de frecuente incidencia en el campo de la atención de la toxicología clínica. Tiene el propósito de resolver el caso si es posible o de efectuar una adecuada remisión al psiquiatra o a un centro especializado para su debida atención. La autolisis, como algunos denominan esta acción, plantea al médico dos clases de problemas: la prevención y la atención cuando ya es un hecho realizado.

La conducta suicida ha estado presente a lo largo de la historia del hombre. Desde la perspectiva epidemiológica, presenta un problema de salud pública internacional, por el notable aumento de su ocurrencia. Es la culminación fatídica de un problema complejo, cuyas determinantes, aún en proceso de aclaración, deben ser enfocadas desde las características biopsicosociales.

Actualmente se realizan estudios de neurotransmisores que se relacionan con la conducta suicida. De igual manera, varias investigaciones sustentan la existencia de factores genéticos en su etiología.

Un aspecto del más intrincado análisis en el acto suicida se refiere a si quien lo perpetra es un enfermo mental, o si es una persona “normal”, pues las características son diferentes en cuanto a la etiología y tratamiento. Por elemental lógica pudiera refutarse que no puede ser normal o considerarse como tal a alguien que quiera quitarse la vida, pero la práctica muestra que el límite entre la llamada normalidad y la enfermedad en ciertos

sujetos es muy difícil de demarcar, pues muchas veces la persona no ha dado previamente síntomas o signos de trastornos psicopatológicos. No por eso consideramos que en estos casos se pueda hablar de que el suicidio sea un acto “normal”, una “muerte natural” como algunos piensan, pues la razón, enseña que el instinto de conservación, ley presente en todas las formas de vida, no se puede transgredir impunemente y con mayor razón en los seres humanos. Así que el médico está en el deber ético de procurar evitarlo por los medios lícitos y científicos a su disposición.

Para dar una idea del alcance de este problema, en Estados Unidos de América la tasa se acerca al 13 por 100.000. En Colombia, es de 5,04 por 100.000 por año, según el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, en 1996.

Las ideaciones suicidas o los intentos de tal son evidentemente más frecuentes que los consumados, sobre todo en las mujeres en quienes es común encontrar un mensaje no verbal. Los métodos utilizados para matarse varían mucho según las regiones, costumbres y culturas; en nuestro medio, sin un orden muy estricto, se presentan con más frecuencia: envenenamiento, uso de armas de fuego, arrojar de alturas, ahogo, apertura de vasos sanguíneos, ahorcamiento. Puede haber formas extrañas de ignición, lanzarse a vehículos en marcha y muchos más.

No entramos, en gracia a la brevedad, a analizar un cúmulo de autoagresiones que pueden ser formas veladas de deseos de morir, a veces conscientes, a veces no, como el abuso de tóxicos, tabaco, licor, bulimia, anorexia, etc.; quebrantar las leyes de tránsito, deportes peligrosos u otras formas que puedan llevar a las personas a enfermedades o accidentes.

La mayoría de las personas que intentan autoeliminarse tienen trastornos psicopatológicos mayores. Aquellos que han dado muestras de manipular con intentos, buscando beneficios conscientes, los pueden consumir, al igual que los que hacen amagos en forma frecuente y crónica. Es posible que éstos ya tengan contacto con

psiquiatras y estaría indicado comunicarse con estos profesionales.

Dentro de la variedad de enfermedades mentales que pueden llevar a una persona al suicidio, son las depresiones las entidades responsables de la mayoría de ellos, sean endógenas o exógenas. El enfermo melancólico debe ser siempre observado. Se pueden dar casos de arrastrar tras sí a otras personas como seres allegados, cónyuges, hijos, etc. Conocemos bien los psiquiatras y ya es aceptado por todos, que existen depresiones subclínicas o también llamadas “depresiones sonrientes”, en las cuales el médico se puede desorientar por una apariencia superficial de bienestar, se deja escapar un conflicto mayor, que finalice en una práctica suicida.

Menos frecuentes, pero también significativos porcentualmente, son los intentos de suicidio o los suicidios consumados por cuadros psicóticos, generalmente *paranoides*, como el caso de *esquizofrénicos*, como fruto de sus delirios. En éstos se pueden dar formas absurdas y hasta grotescas para realizarlos, como grandes mutilaciones.

Algunos trastornos que cursan con angustia, pánico, obsesiones, compulsiones también son peligrosos. Ciertos tipos de personalidad, farmacodependencias especialmente del alcohol. Enfermedades muy mortificantes o terminales, ya sean en combinación con trastornos psiquiátricos o incluso, solos; entre ellos cáncer, sida, epilepsia, esclerosis múltiple, traumatismo craneoencefálico, enfermedad cardiovascular, úlcera péptica, hepatopatía alcohólica, dolor crónico y otras que sería largo describir, son terreno abonado para autolisis.

La soledad, pérdida reciente de un ser querido, fracasos sentimentales, sociales, económicos, profesionales, pueden llevar a individuos a tan trágica determinación.

La psicodinamia del suicidio permite derivar componentes afectivos y cognitivos, como sentimientos de desesperación, ira, culpa, venganza, revancha, castigo, expiación, renacimiento, reproche al abandono y desesperanza.

De acuerdo con el psicoanálisis, la base teórica del suicidio radica en el impulso agresivo, destructivo o instinto de muerte y por extensión deseo de matar, deseo de que lo maten a uno, o deseo de morir.

Los peligros aumentan en pacientes con antecedentes familiares de suicidio, lo mismo que cuando hay incidencia genética de enfermedades afectivas. Se puede afirmar que la gravedad de un intento se mide por muchos factores, variables en cada caso, como el método elegido, si sobrevive cómo se siente, si pensó que podía ser descubierto en su intento, si sintió alivio al ser salvado, buscaba algún beneficio o quería transmitir un mensaje o simplemente quería morir. El suicidio puede ser premeditado o repentino, en “cortocircuito”. Luego del intento ver si las condiciones psicológicas ambientales que lo indujeron han cambiado o persisten.

El estado civil afecta el riesgo: más alto índice en solteros, luego en viudos, seguido de separados, divorciados, casados sin hijos y finalmente casados y con hijos. La profesión u oficio influye y se tiene por cierto que en algunas hay mayor incidencia. La historia de amenazas o intentos de suicidio previos es un grave factor de alarma.

A muchos médicos les da temor explorar posibles ideas de suicidio que pueda albergar un paciente, por el erróneo temor de con ello pueda sugerirlas o reforzarlas e inclusive, incitar al suicida en potencia a consumar su acción. El médico debe mostrarse tranquilo, no crítico e ir de las preguntas generales a las específicas. Debe tener una sana mentalidad personal para facilitar la empatía, la exploración y el manejo, sin proyectar en el paciente sus inhibiciones, conductas hostiles u otros conflictos personales. Es una de las tareas más difíciles e importantes de la medicina de urgencias. Inicialmente ojalá se puedan obtener datos de familiares o acompañantes y luego hablar a solas con el paciente, para respetar su privacidad y secretos. Recordar, como se dijo antes, que el preguntar al paciente sobre el suicidio no es sugerírselo, más bien puede él sentir un alivio al facilitársele el camino para expresar esas ideas, que de otra manera callaría o tardaría mucho en comunicar. No presionarlo, escucharlo con calma y luego adoptar un plan terapéutico de acuerdo con las características específicas del paciente, como son: su estado mental, determinación de factores de riesgo y, sobre todo, si se trata de una ideación suicida o de un intento de suicidio.

El carácter aparentemente teatral o simulado de un gesto suicida no nos debe tranquilizar y siempre que se presente, por tímido que parezca, debe dársele importancia, en cumplimiento de aquella sabia máxima: “*Más vale prevenir que curar*”. Tomemos en serio toda amenaza de suicidio, más aun si el paciente está desesperado, cuando se le “*cierra el mundo*” y no ve otra salida que huir a través de un viaje sin regreso.

La impresión diagnóstica y pronóstica decidirán las conductas por seguir. Es necesario tener en cuenta la capacidad del paciente para recuperarse, la calidad y firmeza de sus valores internos: éticos, religiosos, existenciales; sus recursos externos: familia, trabajo, crianzas, etc. Infortunadamente no hay una especificidad clara y suficiente para definir y predecir quién va a realizar un acto de autoagresión.

Pero hay que decidir su futuro inmediato, para lo cual priman la intuición y capacidad, lo mismo que la experiencia del examinador. El médico no puede angustiarse ante la idea de que un error suyo pueda tener consecuencias funestas. No dejarse engañar por las apariencias cuando el paciente comunica con facilidad sus ideas suicidas y pensar que por ello es de mejor pronóstico, lo mismo que aquéllos que van a urgencias por otras causas pero que incluyen ideas de autolisis. O peor, las niegan pero que potencialmente pueden consumarlo.

Es aceptado generalmente, que ante estos casos los caminos más indicados por seguir son, según se puede extractar de algunos tratadistas de la materia, entre ellos el Doctor Steven E. Hyman, los siguientes, dependiendo de las condiciones de cada caso en particular:

- a. Dejar al paciente en observación siquiera 24 horas, con cuidados de vigilancia especial y luego decidir conductas.
- b. Permitirle regresar a su hogar con las precauciones y recomendaciones estrictas, para intentar terapia ambulatoria.
- c. Si hay problemas orgánicos consecuentes o asociados, pensar en hospital general con ayuda psiquiátrica simultánea.
- d. Ingreso a un centro psiquiátrico, con la voluntad del paciente.

e. Hospitalización involuntaria si el paciente no está en condiciones psíquicas para decidir o si la legislación del país en donde suceda así lo disponga.

f. Los psicóticos enviarlos a centros psiquiátricos cerrados.

La hospitalización breve está recomendada en casos leves y la prolongada en casos graves. Si la depresión es muy severa, hospitalizarlo. En todos ellos, alejarlos de objetos que puedan utilizar para lesionarse. Sin ninguna excepción, hacer la mejor valoración posible de las condiciones orgánicas del enfermo. El uso de psicofármacos, sean estos antidepresivos o tranquilizantes, quedará al buen criterio del médico tratante, si posee experiencia en su manejo. Recordar que el mayor beneficio que se puede dar, es el abordaje verbal con actitud de apoyo.

BIBLIOGRAFÍA

- HACKETT, T.P.; STERNM T. A. Suicide and other disruptive states, in Hacket, T.P. Cassem N.H. (ed). Handbook of General Hospital Psychiatry. PSG Publich Company. Littleton. 1987.
- HYMAN, S.E. Manual de Urgencias Psiquiátricas. Salvat. Barcelona, 1987.
- TORO, R. J. Emergencia. En Toro, R.J. Yepes, L.E. (ed) Psiquiatría. Fundamentos de Medicina. CIB. Medellín, 1997.

- MORALES, M., JIMÉNEZ, I. El suicidio desde la perspectiva forense. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 1 (9) 29-37. Bogotá, 1966.
- JIMÉNEZ-GENCHIA, DÍAZ – CEBALLOS M. MA. Suicidio e intento suicida: aspectos epidemiológicos. *Psiquis*. México. 1: 85-88. 1995.
- JIMÉNEZ-GENCHIA, DÍAZ – CEBALLOS M. MA. Suicidio: factores de riesgo. *Psiquis*. México. 1:2-5. 1997.
- ANDRACA, F. Aspectos generales del suicidio en el adulto mayor. *Psiquis*. México. 3:52-57. 1997.

Complicaciones en el manejo del paciente intoxicado

Federico Velásquez Posada

Muchas complicaciones son resultado inevitable de las características propias de los tóxicos, por ejemplo, las quemaduras de mucosas en la ingestión de corrosivos, pero la mayoría se debe a un manejo inadecuado del paciente, bien sea por falta de conocimientos, carencia de recursos, exceso de trabajo en los servicios de urgencias o desidia del personal encargado de la atención. Estas complicaciones se pueden evitar y en ello radica la importancia de su conocimiento.

De los factores que influyen en la presentación de tales complicaciones, se deben destacar las siguientes:

Actitud inadecuada del personal hacia el paciente

La falta de empatía en los servicios de urgencias hace que el intoxicado suicida se considere como recargo injustificado de trabajo, se les dan calificativos despectivos a los pacientes ("histérico, borracho", etc.). Son recibidos con agresividad, en forma displicente; en vez de interrogar, se regaña; por ello no son raras las expresiones en las cuales se censura la conducta asumida por el paciente, sugiriéndole métodos suicidas de mayor eficacia. Después de esta agresión verbal, cuyas repercusiones psiquiátricas son evidentes, vienen agresiones físicas: sin ninguna explicación es amarrado a una camilla, se le pasan catéteres por todas las vías, contra su voluntad... sin considerar los aspectos emocionales que rodean la urgencia.

Indiferencia a las complicaciones

El personal encargado de los pacientes urgentes llega a familiarizarse con las complicaciones generales por el mal manejo, y surgen conceptos de minusvalía de la

complicación... "cosas frecuentes... poco importantes..." Partiendo de esto como un axioma se asumen actitudes de indiferencia y no se tratan de evitar; de aquí provienen frases como "no tema pasar esa sonda por la nariz, que ese sangrado es normal...".

Falta de vigilancia y dedicación al paciente

Por los prejuicios que hemos mencionado puede darse menor importancia al paciente intoxicado que a los enfermos de otras patologías.

El intoxicado merece y necesita la misma calidad de atención que otros enfermos y por tal motivo debe ser manejado por personal entrenado y en los servicios que dispongan de todos los recursos médicos.

COMPLICACIONES FRECUENTES Y CÓMO PREVENIRLAS

Trauma con la sonda nasogástrica

Lesiones en nariz (mucosa nasal, tabique, cornetes)

Son bastante frecuentes, generalmente son lesiones leves pero ocasionalmente pueden presentarse epistaxis de difícil manejo.

Prevención

Para el paso de una sonda nasogástrica se deben seguir los siguientes pasos:

- Inspección de las fosas nasales para escoger la más amplia.
- Lubricar la sonda para disminuir el trauma por fricción.
- De ser posible, emplear anestésico tópico para disminuir el dolor y facilitar el procedimiento.

d. Si el paciente está consciente, explicarle el procedimiento y tratar de ganar su colaboración en el mismo.

Ulceraciones de la mucosa gástrica

El método ideal del lavado gástrico es por gradiente de presiones, sonda de Foucher **sin succión activa**. Cuando no se dispone de esto y se hace con una jeringa, por aspiración, recordar que si la succión es difícil, está dura, se debe necesariamente a que la sonda está obstruida o a que la punta de la misma se ha adherido a las paredes del estómago.

Sondas nasotraqueobronquiales

En vez de pasarlas a estómago se dirigen a vías respiratorias, produciendo una broncoaspiración grave.

Prevención

En pacientes conscientes que colaboran, pedirles que traguen cuando la sonda pase a orofaringe (reflejos nauseosos), una vez pase se debe evaluar para tener certeza absoluta y antes de comenzar el lavado debe recuperarse el contenido gástrico para efectos de análisis.

En pacientes inconscientes, es obligatoria la intubación orotraqueal, para poder iniciar el lavado. A su vez la laringoscopia puede usarse como ayuda para empujar la sonda nasogástrica al esófago, pues hay visión directa de ambas vías al procedimiento.

Lavados gástricos incompletos

Resultan cuando se hacen lavados con sondas muy delgadas. El objeto del lavado gástrico es extraer todo el contenido estomacal y esto es difícil de lograr con sondas muy delgadas, pues se obstruyen fácilmente con restos alimenticios. El lavado debe prolongarse cuanto tiempo sea necesario para obtener contenido gástrico limpio y sin olor al tóxico.

Hacer lavados gástricos cuando están contraindicados

El riesgo de un lavado gástrico depende de dos factores:

Estado de consciencia del paciente. Los pacientes inconscientes tienen disminuidos o abolidos los reflejos que les defienden de broncoaspiración. Por esto es mandatoria la intubación orotraqueal en pacientes inconscientes antes de practicar el lavado gástrico.

Propiedades fisicoquímicas del tóxico

Los corrosivos

Producen quemaduras graves de mucosas. Si se intenta lavado gástrico se corre el riesgo de causar una ruptura

esofágica con la sonda, produciendo una mediastinitis grave o mortal.

Los hidrocarburos

Pueden desencadenar graves neumonitis químicas por inhalación de gases, mientras se practica el lavado.

No hacer lavados cuando se requieren

Con frecuencia no se hacen lavados gástricos aduciendo que ya han transcurrido varias horas después de la ingestión de un tóxico. Es un error grave: siempre que un paciente intoxicado presente hallazgos clínicos que justifiquen un lavado gástrico, debe realizarse independientemente de que hayan transcurrido muchas horas y puede y debe repetirse cuantas veces sea necesario (ver capítulo correspondiente). Muchos tóxicos retardan el vaciamiento gástrico o se adhieren a las paredes, o se quedan en pliegues de la mucosa gástrica.

A veces no se hacen lavados gástricos indispensables porque el paciente no colabora o manifiesta que no desea que se le practiquen. Siempre que se haga diagnóstico de intoxicación grave por una sustancia que requiere lavado gástrico se debe realizar. En toxicología se debe ser persuasivo y convincente, pero cuando no se logra convencer al paciente se debe ser enérgico.

Problemas con sondas vesicales

Traumas locales

Son raros, pero pueden producirse por falta de lubricación de la sonda.

Infecciones urinarias

Toda sonda vesical debe pasarse siguiendo estrictamente las normas de asepsia. No obstante, las precauciones a veces son insuficientes y la infección urinaria es la regla en todos los pacientes con catéteres vesicales.

Por lo anterior, recordar que sólo se pasa sonda vesical en casos en los cuales es **estrictamente necesario** (p. e. pacientes inconscientes) y deben ser retiradas tan pronto como sea posible.

Si no hay contraindicaciones se deben utilizar anti-sépticos urinarios y acidificantes.

Descontaminación incompleta

Lavados gástricos

(Ver lavados gástricos incompletos y cuando están contraindicados).

Catárticos

Su empleo puede generar incomodidades al personal encargado del manejo del paciente; es por ello que el médico debe supervisar que sea administrado y debe concientizar a su personal auxiliar de la importancia de la administración del mismo. El error más frecuente radica no en

la omisión de la administración, sino en la no repetición de medida, cuando no ha surtido el efecto deseado; por esto recalcamos como básico en el seguimiento de los pacientes la búsqueda del efecto.

No practicar baño corporal

O al hacerlo olvidar zonas de difícil lavado, ejemplo: pabellones auriculares, conductos auditivos, cuero cabelludo, etc., donde pueden acumularse pequeñas cantidades del tóxico, suficientes para reintoxicar al paciente.

No creer a los pacientes

Es “arma de doble filo”, pues son muchos los pacientes que llegan a un servicio de urgencias diciendo haber ingerido un tóxico sin haberlo hecho, o por el contrario, sosteniendo que no tomaron nada, cuando realmente ingirieron dosis peligrosas de una sustancia. Debe el buen criterio médico y la experiencia personal tomar la decisión en cada caso, pero se acepta como norma la que dice que en caso de duda se considera verdadera la que presente los mayores peligros si no se atiende. De esto se infiere que es mejor hacer medidas generales a un simulador que dejar a un intoxicado sin atención, pensando que es un simulador.

Neumonías por broncoaspiración

La mayoría se debe a técnicas inadecuadas para el lavado gástrico y posición incorrecta del paciente especialmente cuando éste se encuentra en estado de inconsciencia. Ocurren generalmente con aspiraciones de vómito o tóxico cuando hay compromiso del estado de consciencia, pero también ocurren en pacientes conscientes a quienes se les pasa una sonda nasotraqueal para el lavado. El diagnóstico es clínico: paciente cianótico, disneico, polipneico, con retracción intercostal, en un franco síndrome de dificultad respiratoria. Al auscultarlo se escuchan crépitos y roncós, disminución de la ventilación en uno o en ambos hemitórax e incluso cuadros clásicos de consolidación de una zona pulmonar. Es más frecuente en hemitórax derecho, pero puede darse en cualquiera de los dos.

Cuando se trata de sólidos o líquidos, los hallazgos se localizan más hacia la base del hemitórax derecho, pero puede ser bilateral. Cuando se trata de gases, se desencadenan neumonitis que buscan preferentemente los lóbulos superiores. El diagnóstico debe ser clínico, pero los Rx confirman. Puede aparecer un exudado de predominio basal o cuadros típicos de edema pulmonar agudo.

Prevención. Técnica adecuada para lavado gástrico
Paciente en Trendelenburg, con la cabeza rotada hacia uno de los lados, sonda nasogástrica revisada para tener certeza absoluta de su colocación en estómago; utilizar

volúmenes de líquido para el lavado que no excedan las capacidades gástricas del paciente y no le causen sobredistensión, lo cual llevaría al aumento de presión y favorecer el vómito o reflujo.

Tratamiento

Oxígeno, manejo del pH y gases arteriales, cambios de posición y drenaje postural, antibióticos, esteroides.

Uso inadecuado de fármacos

Alcalosis iatrogénica

Por administración indiscriminada de bicarbonato, sin adecuado control de gases arteriales.

Intoxicación con antidotos

Ejemplo clásico es la intoxicación por atropina, en pacientes intoxicados con inhibidores de colinesterasas. Es preciso tener en cuenta criterios de manejo (en este caso, criterios de atropinización, sequedad de secreciones, taquicardia, piel caliente). Se pueden presentar sobredosis cuando se utilizan goteos venosos sin suficiente vigilancia.

Tratar intoxicaciones y no pacientes intoxicados

Siempre debe realizarse una evaluación completa antes de iniciar los tratamientos, pues son los hallazgos clínicos en cada paciente y no el tipo de tóxico los que determinan la conducta a seguir; por ejemplo: no se debe iniciar atropina a todos los pacientes por el solo hecho de saber que ingirió un inhibidor de colinesterasas; hay que evaluar, pues puede que con medidas generales sea suficiente pues es el paciente intoxicado y no el tipo de tóxico lo que se debe tratar.

Equipos de emergencia sin revisión

Puede esta falla originar secuelas graves en los pacientes. No hay que esperar que se necesite usar un equipo de reanimación para empezar a revisarlo. Es obligación del personal de urgencias la revisión diaria de cada uno de los implementos del servicio (baterías, tubos nasotraqueales, fuentes de oxígeno, respiradores, aspiradores, etc.).

Carencia de drogas

Todos los servicios de urgencias deben disponer de banco de antidotos y drogas básicas para el manejo de intoxicaciones. No se puede esperar horas a que resulte un antidoto para medicar a un intoxicado, ni se debe esperar a que llegue el intoxicado para buscar la droga.

Todo servicio de urgencias debe tener listo personal, drogas y equipo a la espera de los pacientes, y no al revés, como suele suceder, como se observa frecuentemente; el

paciente tiene que esperar al personal, los elementos y la droga para su tratamiento.

Complicaciones en pacientes inconscientes

Escaras en sitios de presión

Se presentan por falta de cambios frecuentes de posición.

Úlceras de córnea

Causadas por desprotección ocular con lubricantes en aquellos pacientes que permanecen con los ojos abiertos.

Desnutrición proteico-calórica

Para los pacientes que completan 72 horas sin alimentación oral, requieren que se les instaure soporte nutricional, bien sea por gastroclisis o alimentación parenteral.

BIBLIOGRAFÍA

DREISBACH, R.H. Posisionig. 10ª ed. Lange Medical Publications. California, 1980.

REPETTO, M. Toxicología Fundamental. Científico-Médica. Barcelona, 1981.

ASTOLFI, E., et al. Toxicología de Pregrado. Librero López. Ed. Buenos Aires, 1982.

CALABRESE, I.; ASTOLFI, E. Toxicología. Kapelusz. Buenos Aires, 1972.

CASARETT and DOULL'S. Toxicología, 3ª ed. MacMillan Publishing. Nueva York, 1986.

110

Accidentes químicos

Roberto Lozano Oliveros

El riesgo de que los accidentes químicos puedan ocurrir, ha llegado a ser una real amenaza y su incidencia en la actualidad ha ido en aumento. Un gran número de sustancias químicas son fabricadas y manejadas dentro de las industrias.

Grandes cantidades son transportadas diariamente por carreteras, trenes, mar y aire. Muchos de estos químicos pueden en un accidente dentro de las fábricas o durante su transporte causar serios daños a las personas y al medio ambiente.

Nuestra intención en el presente capítulo es enfocar las medidas generales y los procesos a seguir, sin entrar a considerar en profundidad los casos específicos de cada agente químico.

Para hacer frente al manejo de las víctimas que puedan surgir como consecuencia de los accidentes químicos se debe contar con planes de emergencia para desastres internos y externos. Los mismos principios que se emplean en los cuidados de la fase de ayuda inicial de pacientes con trauma, se utilizan en los accidentes con sustancias químicas. Sin embargo, un accidente químico tiene ciertas condiciones especiales. Cuando se produce un escape de gas o líquido, un área bastante grande (zona de riesgo) puede ser cubierta por la sustancia tóxica por algún tiempo y entrar a esa zona, sin equipo de protección especial, es muy arriesgado.

La ruta desde el área del accidente hacia el hospital y el hospital mismo pueden encontrarse en la zona de riesgo, lo cual puede hacer imposible transportar a las víctimas oportunamente hacia los organismos de salud.

Cuando se presta atención a personas que han sido expuestas a sustancias tóxicas, se debe acudir prontamente a la descontaminación apropiada. Iguales medidas se deben poner en práctica en los vehículos de transporte, ambulancias y servicios de urgencias de los hospitales. El perfil de la lesión en un accidente con sustancias tóxicas es el mismo para todas las personas lesionadas, pero difiere en el grado de severidad; esto se puede simplificar realizando el triage y dando el tratamiento respectivo.

(N.E. Aunque conocemos y valoramos la importancia del triage en los accidentes masivos, el editor hace la siguiente reflexión: El triage en lesionados por accidentes traumáticos, quemaduras por fuego, mutilaciones es relativamente fácil de hacer, por la certeza del pronóstico. Pero en caso de intoxicación, la situación se complica. ¿Cuál paciente debe preferirse para atención, por ejemplo en el caso de intoxicación masiva por cianuro? ¿el paciente leve? ¿O el grave que puede recuperar su salud con un tratamiento antidotal adecuado? ¿Mientras, el leve puede dar tiempo a procedimientos, antidotales posteriores? Estamos de acuerdo con el autor cuando expresa la frase que sigue a continuación).

Los primeros auxilios en ciertos casos, suministrando el antidoto específico, resulta decisivo para la eliminación del tóxico.

Este tratamiento debe iniciarse antes de que el paciente sea transportado al hospital o a otro centro de atención.

En relación con las armas químicas, cualquier uso de ellas puede comprometer a la población civil.

El esparcimiento de las nubes de aerosol de una sustancia usada en una guerra química puede llegar a ser tóxica hasta una distancia de diez kilómetros. Recientes hallazgos han demostrado que puede ocurrir absorción cutánea de gases tóxicos. Sólo unas pocas gotas de esas armas químicas en la fase líquida pueden constituir un riesgo severo que ponga en peligro la vida. *Ejemplos de grandes accidentes químicos en el mundo (Cuadro anexo).

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE ACCIDENTES QUÍMICOS

Es un evento u ocurrencia grave, resultante de la liberación de una sustancia o sustancias de gran riesgo para la salud de los humanos y el medio ambiente: fuego, explosiones, escape o liberación de sustancias tóxicas, que pueden causar enfermedades, lesiones, incapacidad o muerte.

Incidente químico

En el incidente químico, la exposición al escape de una sustancia o sustancias puede causar enfermedad o posibilidad de la misma. El número de personas afectadas es escaso (2 o más). Puede producir enfermedades, lesiones, incapacidad o muerte.

Clasificación de los accidentes químicos

La clasificación de los accidentes químicos se puede basar en la clase de sustancia química involucrada, el curso de escape, la extensión del área contaminada, el número de personas expuestas al riesgo, las rutas de exposición y las consecuencias sobre la salud.

Sustancias químicas involucradas

Se pueden agrupar de acuerdo con el clima en donde se encuentran:

- Sustancias peligrosas (por ejemplo, explosivos, líquidos o sólidos inflamables, agentes oxidantes, sustancias tóxicas o corrosivas).
- Aditivos, contaminantes y adulterantes (por ej.: agua de bebida, alimentos, bebidas, medicinas).
- Productos radiactivos.

Origen del escape

El escape puede ser por una actividad humana o de origen natural.

- Origen antropogénico. Fabricación, almacenamiento, transporte (tren, carretera, agua).
- Origen natural. Volcánica y de otra actividad geológica, tóxicos de origen animal, plantas, de origen microbiano, fuego natural y minerales.

Extensión del área contaminada

- Los accidentes se pueden clasificar de acuerdo con el clima en donde ocurran dentro de una instalación, y no afectar a nadie en el exterior.
- Afectar únicamente la vecindad inmediata de una instalación
- Afectar una gran área alrededor de una instalación.
- O ser altamente disperso.

Número de personas expuestas al riesgo

Los accidentes químicos pueden ser clasificados según afecten:

- Varias personas solamente (menos de diez)
- Un número de personas (10 a 100)
- Muchas personas (100-1000)
- Muchísimas personas (más de 1000)

El número de personas afectadas incluye muertos, lesionados y evacuados. La severidad de un accidente químico depende de las circunstancias y consecuencias.

La severidad no puede ser determinada solamente por el número de personas afectadas. Recordemos el accidente de Minamata (ver capítulo de Mercurio), el número no fue tan grande pero las consecuencias fueron desastrosas, llegando a ser uno de los accidentes más conocidos en la literatura.

Rutas de exposición

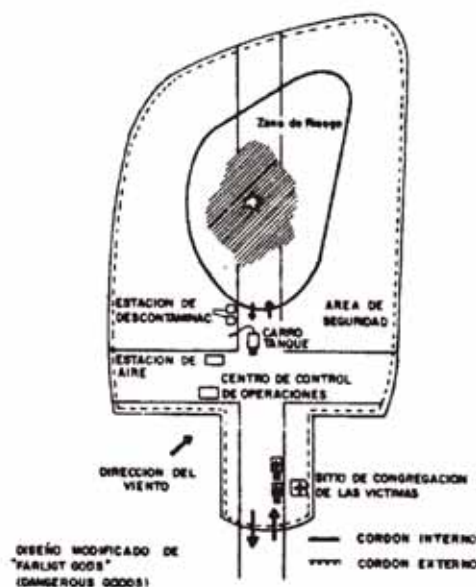
Existen cuatro vías principales de exposición: contacto con los ojos, contacto con la piel, inhalación o ingestión.

Consecuencias sobre la salud

Los accidentes químicos también pueden ser clasificados de acuerdo con el órgano o sistema afectado. Pueden tener efecto carcinogénico, dermatológico, inmunológico, hepático, neurológico, pulmonar o teratogénico.

SITIO DEL ACCIDENTE

El gráfico anterior es aplicable principalmente a un accidente químico en tiempo de paz. En alguna forma también se puede aplicar en tiempo de guerra.



DIRECCIÓN

Las actividades de rescate son dirigidas por el primer comandante (en la organización militar o quien asuma el mando en la población civil) del servicio de rescate en íntima coordinación con el oficial encargado de las operaciones de la policía y del oficial médico asignado. El jefe de servicio de rescate tiene bajo su responsabilidad en el sitio del accidente lo relacionado con el personal involucrado, la atención de las víctimas y los riesgos que

ANEXO EJEMPLOS DE GRANDES ACCIDENTES QUÍMICOS EN EL MUNDO

SUSTANCIA QUÍMICA	TIPO DE ACCIDENTE	CONSECUENCIAS MUERTE Y LESIONES		LUGAR-PAÍS	AÑO
FOSGENO	ESCAPE	10	200	HAMBURGO-ALEMANIA	1928
METHANO		136	77	CLEVELAND-OHIO-USA	1944
DIMETHYLETER		`		LUDNIGSHATEN-ALEMANIA	1948
FOSGENO		22	320	POZA-RICA-MÉXICO	1950
CLORO		7	0	WILSON FED.-REP. ALEMANA	1952
HEXACLOROBENZENO	DERRAME		4000	TURQUÍA	1956
TRIORT/CRESYLPHOSFATO			10000	MOROCCO	1959
L.P.G. (BLEVE)		18	90	FEYZIN FRANCIA	1966
AMONIO LÍQUIDO		18	65	POTCHÉFSTROOM, ÁFRICA DEL SUR	1973
TRYCLOHEXANO	EXPLOSIÓN	28		FLIXBOROUGH U.K.	1974
PROPYLENO	EXPLOSIÓN	14	104	BEEK, HOLANDA	1975
ETHYLENO	EXPLOSIÓN	4	35	HOLANDA	1975
DIOXIN/TCDD	ESCAPE (EVACUACIÓN TOTAL DEL ÁREA)				
AMONIO	COLISIÓN/ESCAPE	6	200	SEVESO, ITALIA	1976
ETHYLENO	EXPLOSIÓN	1	15	TEXAS CITY, U.S.A.	1976
GAS NATURAL	DERRAME ENCENDIDO	1	4	TEXAS, U.S.A.	1976
HIDROCARBUROS C5	ENCENDIDO/FUEGO	1	2	PUERTO RICO	1976
CLORO	ESCAPE (EVALUACIÓN DE 10.000 PERSONAS)				
LÍQUIDO INFLAMABLE	EXPLOSIÓN	6	NK	BATON ROBE, U.S.A.	1976
AMONIO	EXPLOSIÓN	30	22-25	NORWAY	1976
AMONIO	ESCAPE	2	102	CARTAGENA, COLOMBIA	1977
L.P.G.	EXPLOSIÓN	7	MUCHOS	MÉXICO	1977
L.P.G.	INCIDENTE (EVALUACIÓN)			QATAR	1977
ÁCIDO DE ETHYLENO	EXPLOSIÓN		2	JACKSONVILLE, U.S.A.	
CLORURO DE VINILO	ESCAPE		90	GELA, ITALIA	1977
PROPANO/BUTANO	ESCAPE	1	9	MÉXICO	1977
ÓXIDO DE SULFURO			100	CASSINO, ITALIA	
ETANO		52		BALTIMORE MARYLAND, U.S.A.	
SULFURO DE HIDRÓGENO		8	29	SANTA CRUZ MÉXICO	
PROPYLENO		216	200	CHICAGO, ILLINOIS, U.S.A.	1978
CLORO	ESCAPE/FUEGO			LOS ALFAQUES, ESPAÑA	1976
	DESCARRILAMIENTO				
	(EVALUACIÓN DE 216.000 PERSONAS)	10	200	MISSISSAUGA CANADÁ	1979
CIANURO DE HIDRÓGENO/CO	FUEGO	25		VIENA, AUSTRIA	1979
PARATHION	EXPLOSIÓN POR FUEGO				
	(EVALUACIÓN DE 2000 PERSONAS)		150	MEMPHIS, TENNESSEE, U.S.A.	1979
J. PROPANO	EXPLOSIÓN	51	1000	ORTUELLA, ESPAÑA	1980
CIANURO DE SODIO	FUEGO (EVALUACIÓN DE 3.500 PERSONAS)		12	BARKING ESSEX UK	1980
QUÍMICO X	EXPLOSIÓN	50		MANDIR ASOD INDIA	1980
	ESCAPE		2000	SAN JUAN PUERTO RICO	1981
AMONIO	DESCARRILAMIENTO				
	(EVACUACIÓN DE MÁS DE 5000 PERS.)	28	1000	CERRITOS, MÉXICO	1981
CLORATO SÓDICO	FUEGO (EVALUACIÓN DE 300 PERSONAS)		60		
CYANATO DE ÁCIDO LÍQUIDO	ESCAPE	2500	20000	SALFORD U.K.	1982
L.P.G.	EXPLOSIÓN	650	5000	BHOPAL INDIA	
FENOL			2 X 10 - 6	MÉXICO CITY, MÉXICO	1984
PESTICIDAS	FUEGO (MEDIO AMBIENTE DENSO Y POLUCIÓN DE RIOS)			RIVER DE E.U.K.	1984
CARBONATO DE SODIO	ESCAPE		15400	BAS, LEA, SUIZA	1986
CLORURO DE VINILO	EXPLOSIÓN	17	19	SHINZA PROVIDE, CHINA	1986
QUÍMICOS SERV. BOMBEROS	EXPLOSIÓN	11	8	BULGARIA	1986
ETANO	FUEGO	4	1	FILIPINAS	1986
NITRATO DE AMONIACO	FUEGO (EVACUACIÓN DE MÁS 6.000 PERSONAS)			ITALIA	1987
QUÍMICOS RADIATIVOS	ACCIDENTE DEL REACTOR	31	>10000	FRANCIA	1987
SULFATO DE AMONIACO	CONTAMINACIÓN DEL AGUA		2500	CHERNOBYL, RUSIA	1988
L.P.G.	ESCAPE	NK	NK	CAMEL FORD CORNWALL U.K.	1988
S/METHAND	ESCAPE DE GAS	NK	NK	BRASIL	1988
METHANO GAS	EXPLOSIÓN	202	1500	MÉXICO	19
				GUADALAJARA, MÉXICO	1992

ABREVIATURAS:

BLEVE: Explosión con expansión de vapores de líquido hirviendo - CO: Monóxido de carbono- LPG: Gas de petróleo licuificado - LNG: Gas natural licuificado- NK: No se conoce

existan o puedan ocurrir en conexión con las operaciones de rescate. Esta faceta está bien establecida en las organizaciones militares o de policía, pero a veces son desconocidas en la organización civil y es precisamente lo que nos induce a presentar estos aspectos a quienes nos consultan.

Sin embargo se necesita una estrecha colaboración entre sí, de la policía, el personal médico y los expertos químicos.

El trabajo debe ser distribuido en la siguiente forma:

El comandante o jefe del servicio de rescate dirige y coordina la operación. El trabajo es realizado por el personal del cuerpo de rescate.

La atención y transporte de las víctimas es responsabilidad del personal médico, con la colaboración del personal de rescate.

El oficial de fuerza pública asignado debe dirigir las operaciones de la policía relacionadas con acordonar el área, patrullaje, supervisión, dirección de tráfico, identificación y registro de las víctimas, etc. Cuando se releva el personal encargado de guardar el orden debe éste colaborar en la evacuación e informar a los familiares de las víctimas.

Una muy importante parte del trabajo está relacionada con el establecimiento del área del accidente.

Detalles y dirección del viento y velocidad son esenciales en ese sitio. El jefe del servicio de rescate o comandante determina los límites del área del accidente; establece las personas que pueden entrar a esa área, qué trabajo pueden realizar y qué equipo de protección debe portar el personal dentro del área del accidente.

ATENCIÓN MÉDICA EN EL SITIO DEL DESASTRE

Cuando se produce un accidente químico, en el sitio del desastre generalmente se presenta una gran confusión y anarquía en el manejo de las víctimas: falta de organización y fallas en la estabilización del paciente, distribución inapropiada de los pacientes a los centros hospitalarios, fallas en la coordinación de las comunicaciones y ausencia de autoridad y de mando.

Para prestar ayuda a las víctimas, el personal de búsqueda y rescate en el sitio del accidente necesita conocer inmediatamente la sustancia o sustancias químicas involucradas, los riesgos asociados y las medidas de primeros auxilios; esto es lo ideal, pero en la realidad, la gran mayoría de las veces, especialmente fuera de los procesos industriales o bélicos, se carece de esta información adecuada y rápida; es preciso entonces observar los principios generales frente a circunstancias de etiología desconocida.

Una rápida comunicación se debe establecer con un centro de información especializado, tal como un centro de información toxicológica o un centro químico de información. No queremos dejar pasar por alto este

aspecto a veces deficiente en muchos de nuestros medios y llamar la atención a las autoridades en todos los campos, gobierno, universidad, etc., de la importancia de establecer adecuados centros de información con personal preparado académicamente.

Los profesionales de la salud en el sitio del accidente químico, tales como personal de ambulancia, personal paramédico y médico (médicos y enfermeras), necesitan una detallada información sobre síntomas, signos y medidas terapéuticas, especialmente en situaciones donde el tratamiento específico (por ejemplo, con antídoto) se debe dar en el sitio del accidente. Pero más que esto, necesitan adecuada formación académica que aún está ausente en universidades y facultades de medicina o paramédicas. Este tipo de información puede ser suministrado por un centro de información especializado, que como ya lo dijimos, debería existir en todas nuestras comunidades.

Para un número de sustancias químicas, donde el tratamiento específico es posible, o donde la sustancia química puede ser manejada, almacenada o transportada en grandes cantidades, instrucciones sobre el tratamiento específico deben estar disponibles en los hospitales locales y otras instituciones. Si es necesario se podrá llevar esta información al sitio del desastre.

Instrucciones sobre el tratamiento específico deben ser recopiladas, distribuidas y actualizadas regularmente por los centros de información toxicológica nacional o regional.

El personal en salud también necesitará información concerniente a los hospitales y otros organismos de salud, creados para atender y admitir pacientes de emergencia y proveer tratamiento de emergencia y otros métodos especiales.

Los médicos necesitan conocer el número de camas disponibles en las unidades de urgencias, o en la unidad de cuidado intensivo, como también la disponibilidad de respiradores u otro equipo especializado, antídotos y otros medicamentos necesarios.

Ejemplos de sustancias químicas para las cuales se debe contar con instrucciones sobre tratamiento específico en el caso de exposición

Acetonitrilo	Organofosforados
Fenol	Fosgeno
Formaldehído	Ácidos
Alcalis	Fósforo (amarillo, blanco)
Cianuro	
Cianuro de hidrógeno	Amonio
Arsénico	Monóxido de carbono
Cloro	Ácido sulfídrico
Ácido fluorhídrico	Gases irritantes
Gases de petróleo	
líquido (L.P.G.)	Mercurio
Nitrobenceno	Productos de combustión
Dióxido sulfúrico	Cloruro de vinilo

A nivel del hospital

A nivel de los hospitales una detallada información se necesita sobre riesgos, síntomas, tratamientos y seguimiento de las víctimas y de la población potencialmente expuesta.

No sólo es necesario conocer en detalle los efectos inmediatos las sustancias químicas, sobre la salud, sino también los efectos secundarios y crónicos y las secuelas potenciales.

Los médicos y otros profesionales de planta o asesores de los centros de información especializados, deben estar en condiciones de suministrar la información médico-toxicológica necesaria para los médicos tratantes.

A nivel de centros de información especializados

Los centros especializados en suministrar información sobre sustancias químicas, tales como centros de información toxicológica, centros de información química, deben estar en condiciones de suministrar completa información sobre las sustancias químicas involucradas en el accidente y sobre sus efectos sobre la salud y el medio ambiente.

Sin embargo, estos centros especializados también necesitan recibir información sobre el accidente y sobre los efectos observados.

Es de suma importancia establecer diálogo e intercambio de información entre el personal de búsqueda y rescate y los profesionales de los centros de información.

Los síntomas de las víctimas, el grado de exposición, el tiempo transcurrido, el número de personas afectadas y otros tipos de información son necesarias no solamente para enfrentar la emergencia química, sino también para predecir qué se espera que pueda suceder.

El centro de información también necesita conocer cómo la respuesta del sector salud ante el accidente ha sido conducida, para ver si puede proveer alguna asesoría necesaria en relación con el transporte y hospitalización de pacientes.

Esto es especialmente importante cuando un gran número de víctimas debe ser transportado a varios centros médicos (medicoforense).

Obtención de la información de los centros de información especializados

Información adicional se necesitará para complementar lo que se tenga en el sitio del accidente a partir de los datos de las hojas de seguridad y las cartas de transporte para emergencias, o como resultados de los planes para control de emergencia.

Procedimientos generales

Los centros de información especializados deben ser accesibles 24 horas diarias, y todos los días del año, en esta

forma ellos pueden suministrar información en el caso de un accidente químico.

Requerimientos relacionados con los efectos sobre la salud

Pueden ser recibidos de:

- Los grupos de búsqueda y rescate incluyendo policía y bomberos, quienes necesitan conocer, por ejemplo, las medidas de primeros auxilios que puedan ser requeridas antes de que llegue el personal de salud, como también las medidas de prevención que se deben tomar para evitar contaminación mientras responden a la emergencia química (o mientras toman parte en la descontaminación), pero esta información y entrenamiento debe ser dada en forma preventiva, antes de que ocurra el accidente y no como consecuencia del mismo, porque la impreparación puede costar vidas.
- Los profesionales de la salud que van al sitio del accidente, o quienes transportan o prestan atención a las víctimas.
- El público afectado por el accidente, o localizado en la vecindad, quienes puedan necesitar recomendaciones prácticas.
- Los medios de comunicación (radio, televisión, prensa, etc.), quienes tienen la misión de mantener al público informado acerca del accidente.
- Las autoridades responsables de la salud y de la protección del medio ambiente, quienes necesitan conocer de las posibles consecuencias inmediatas del accidente, como también a mediano y corto plazo.

La información de los centros debe contener los siguientes datos

- Sustancias químicas involucradas en el accidente, propiedades fisicoquímicas, propiedades toxicológicas, efectos de las sustancias químicas sobre la salud: inmediatas, a mediano y a largo plazo; posible transformación o degradación de las sustancias químicas, por ejemplo en contacto con el agua, etc.
- Información sobre el tratamiento médico dirigido a personal paramédico, a médicos generales y a médicos especialistas.
- Síntomas y signos seguidos a los diferentes tipos de exposición: inhalación, absorción por la piel e ingestión.
- Información acerca de cómo descontaminar un paciente.
- Tratamientos médicos, incluyendo uso de antidotos, dependiendo de las circunstancias, de la severidad de las condiciones de las víctimas, disponibilidad de hospitales y unidades de cuidado intensivo.
- Recomendaciones sobre cómo hacer el triage, sobre todo cuando existe un gran número de víctimas, las circunstancias locales y la disponibilidad de antidotos, organismos de atención médica de apoyo o equipos especiales.

- Recomendaciones sobre colección y almacenamiento de muestras para estudios de toxicidad y otros análisis.
- Recomendaciones sobre las medidas de protección para evitar la contaminación del personal.
- Ubicación de los antidotos y otras drogas.
- Ubicación de los laboratorios y lista de los análisis que deben ser practicados.

CENTROS DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO

En muchos países la información necesaria para la respuesta del sector salud es suministrada por los centros de información y asesoramiento toxicológico, los cuales deben existir a nivel local, regional y nacional.

Un centro de información y asesoramiento toxicológico puede actuar como un punto focal, local de respuesta a un accidente químico. Debe estar preparado para proveer rápidamente una adecuada información en una situación aguda. Dentro del proceso de organización de un banco de datos toxicológico, el centro debe recolectar información sobre todas las sustancias químicas que puedan estar involucradas en un accidente, en un área, región o país, incluyendo las de menor uso en las industrias, reactivos intermedios o derivados.

CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO PARA ACCIDENTES QUÍMICOS

Sería ideal que cada país cuente con un centro de información y asesoramiento exclusivamente para accidentes químicos. Debe operar 24 horas diarias y cada día del año. Pueden funcionar como una entidad independiente o en conexión con un centro de información y asesoramiento toxicológico. Puede ser establecido por los productores químicos, los hospitales o los gobiernos.

INDUSTRIA

En general, las industrias tienen la principal responsabilidad de dar información acerca de la producción, almacenamiento, transporte y distribución de las sustancias químicas.

La industria debe estar segura de que esta información esté disponible y que se suministre al público, a las autoridades, a los centros de información y asesoramiento toxicológicos y a los centros para accidentes químicos, en forma adecuada.

COMUNICACIONES

Buenas comunicaciones son necesarias para implementar y efectuar coordinación en la respuesta a la emergencia

química, especialmente entre los centros de información y personal en el sitio del accidente, entre los hospitales y otros organismos de tratamiento y entre los centros y los medios de comunicación.

ORGANIZACIÓN Y PLANEAMIENTO DEL SECTOR SALUD ANTE UN ACCIDENTE QUÍMICO

En cada emergencia química de gran magnitud es necesario minimizar el peligro a la población en riesgo. En los países desarrollados la evacuación es llevada a cabo si hay un riesgo de exposición, o un riesgo a largo plazo como contaminación del aire o el agua por sustancias altamente tóxicas. Cuando se lleva a cabo una evacuación mal planeada y ejecutada puede causar más daño que proveer recomendaciones sobre la protección del personal. Los planes de emergencia deben proveer guías claras y políticas de evacuación bajo las condiciones locales.

Organización de la respuesta del sector salud

Papel y responsabilidades

Todos los organismos del sector salud deben contar con un plan de emergencia para desastres internos y externos.

Todos los hospitales y otros organismos que presten atención de urgencias deben contar con un plan para accidentes y éste debe estar en coordinación con los planes de emergencia de los comités locales y regionales de emergencia, FF.MM., Policía, Bomberos, Defensa Civil, Cruz Roja y demás instituciones que presten atención de urgencias. Debe existir una buena coordinación de actividades entre las entidades civiles y militares, programas de educación y entrenamiento deben realizarse en conjunto. El personal de salud debe participar en los preparativos de los planes de emergencia y cumplir con sus responsabilidades dentro de los comités locales de emergencia.

Las autoridades de salud y los hospitales deben estar preparados para hacer frente a los requerimientos de los accidentes químicos tales como contar con una información médica de emergencia 24 horas diarias, siete días a la semana; personal especializado, drogas y equipos; provisión para la descontaminación y prevención de futuras contaminaciones durante todo el proceso y el seguimiento de los accidentes químicos mediante estudios epidemiológicos a largo plazo.

En muchos países la organización y el planeamiento para la respuesta del sector salud ante los accidentes químicos está a cargo del centro de información y asesoramiento toxicológico a nivel local, regional y nacional; pero en otros casos, en aquellos que aún no la poseen, la improvisación tardía puede cobrar muchas vidas.

Deben funcionar 24 horas diarias, siete días a la semana y deben ser manejado por especialistas.

Inventario de riesgos

Un inventario de riesgos es importante para identificar posibles situaciones de emergencia. Se debe especificar sobre las situaciones de riesgo dentro de un área geográfica específica, incluyendo riesgo en las instituciones relacionadas con posibles accidentes químicos por sustancias tóxicas. Se debe tener en cuenta que los riesgos para accidentes químicos ocurren no sólo en las instalaciones, sino también en muchos sitios de trabajo, incluyendo áreas de almacenamiento, transporte, etc.

Todos los organismos que presten atención de urgencias deben participar en la realización de los inventarios de riesgos.

Los hospitales deben contactar las industrias locales y éstas deben dar a los hospitales y demás organismos de salud, información relacionada con los riesgos químicos. Estas actividades pueden ser iniciadas por las autoridades locales o el gobierno nacional.

Planes para grandes accidentes y emergencias químicas

Principales elementos de un plan del sector salud para grandes accidentes:

- Un comando y un sistema de control y provisión para comunicaciones de emergencia.
- Provisión en general para un hospital para ser enviado al sitio del accidente.
 - Preparativos a nivel del hospital:
 - Camas disponibles
 - Área de recepción de pacientes
 - Identificación de pacientes y documentación
 - Toma de muestras a los pacientes
 - Drogas, equipos y vestidos protectores
 - Información a los familiares, público en general, directamente y a través de los medios hablados y escritos.
- Seguimiento y evaluación de pacientes.
- Instrucciones acerca del uso del plan, simulacros del plan y evaluación de los resultados.

Cada país debe contar con planes de emergencia para desastres a nivel local, regional y nacional.

Comando, control y comunicaciones de emergencias

El puesto de comando y control debe ubicarse en un lugar libre de daño o exposición a las sustancias químicas. Para tomar decisiones sobre el manejo del accidente químico y sus víctimas el puesto de comando y control necesita ser informado acerca de:

- El tipo y cantidad de sustancias químicas involucradas en el accidente.
- El número de personas potencialmente contaminadas, posibilidades de rescate y organismos locales que presten atención de urgencias.

- Las condiciones climatológicas y del medio ambiente y el riesgo de exposición del personal de búsqueda y rescate.
- El número de personas que participan en el rescate y en el sitio del accidente, su ubicación y sus medios de comunicación.

- La disponibilidad de recursos adicionales incluyendo un hospital móvil y un coordinador médico en el sitio del accidente.

Se deben establecer comunicaciones desde el sitio del accidente por una variedad de métodos: teléfono telefax, radio o una combinación de éstos.

Se debe considerar la ayuda que puedan prestar los radioaficionados, por ejemplo, cuando se necesita conseguir con urgencia un antídoto.

El personal médico debe contar con los medios para comunicarse con los centros de información y asesoramiento químicos y toxicológicos y en los hospitales y demás organismos de salud que presten atención de urgencias.

Patrulla aérea hospitalaria

Las directivas del sector salud quienes van al sitio del accidente harán el diagnóstico y tratamiento inicial de las víctimas si el servicio de rescate no lo ha hecho.

Sin embargo, la clasificación de las víctimas en el sitio del desastre es un aspecto importante que debe realizar el personal de salud. Este personal tomará parte importante en cuanto a la descontaminación y evacuación del área del accidente.

Se debe determinar la extensión del área del accidente, para tomar la decisión en cuanto al cuidado de las víctimas y la seguridad del público y del medio ambiente.

Si el accidente químico ocurre en una fábrica, el servicio de salud ocupacional debe tener planes para hacer frente al accidente, teniendo en cuenta las instalaciones que pueden ser utilizadas para la ubicación de las víctimas, incluyendo su descontaminación, examen y tratamiento.

Cuando el accidente ocurre en un sitio público, ejemplo en una piscina, lo más probable es que las instalaciones mencionadas anteriormente no existan. Sin embargo, las autoridades de salud deben preparar planes para esta clase de situaciones de emergencias.

La información preliminar sobre el sitio del accidente debe incluir el tipo de accidente, características del sitio (fábricas, edificios públicos, escuelas, etc., área rural o industrial); el daño de anteriores accidentes (fuego, explosiones, colisiones); y la presencia o escape de sustancias químicas tóxicas. Basados en esta información y en su interpretación, por ejemplo, los coordinadores de un centro de información y asesoramiento químico y toxicológico decidirán sobre las acciones por tomar inmediatamente, incluso aquéllas que tiendan a evitar o limitar la exposición de las personas y el medio ambiente.

Esto podría requerir completa evacuación del área del accidente.

El coordinador en el sitio del accidente debe determinar si hay un área contaminada y que el personal que ingrese a ella porte la ropa protectora completa. Hasta donde sea posible, esta determinación debe hacerse con la cooperación del coordinador médico o un higienista industrial. El coordinador en el sitio también determinará si hay alguna probabilidad de contaminación del personal de rescate, por continua exposición o por contacto con las víctimas. También es importante decidir tempranamente si hay necesidad de instalaciones para descontaminación en el sitio del accidente o en el hospital o en las otras instalaciones que reciban a las víctimas. El coordinador médico aconsejará sobre estos aspectos.

Debe existir un sistema para el registro de los trabajadores en el área del accidente y la forma de mantener contacto con ellos. Debe existir un monitoreo regular de la situación de los trabajadores.

Preparativos a nivel del hospital

Una gran escala de emergencias químicas pueden producir un gran número de pacientes con quemaduras y/o problemas respiratorios. Es deseable alertar a las entidades de quemados regionales y nacionales y coordinar con ellas el envío de pacientes directamente desde el sitio del accidente.

También puede ser apropiado hacer los mismos arreglos con las unidades de cuidados intensivos de otros hospitales para el envío de pacientes que necesitan ventilador.

Si se toma la decisión de tratar pacientes en camas para pacientes agudos, debe existir un plan para dotar de material y equipos adecuados a estas camas.

Los laboratorios y farmacias de los hospitales necesitarán estar alerta por la posibilidad de una gran cantidad de requerimientos sobre prácticas de laboratorio y de medicamentos.

El área de recepción para atender un gran número de víctimas debe ser más grande que el área de servicio de emergencias. Debe ser equipada con duchas para la descontaminación de las víctimas, antídotos y otras drogas, equipo y ropa protectora dentro de los hospitales y en el sitio del accidente.

Información al público y relaciones con los medios de comunicación

El suministro de información al público ante la ocurrencia de un accidente químico debe ser bien considerado y se le debe explicar lo que debe hacer para evitar minimizar los posibles efectos adversos.

Los medios de comunicación tienen una gran responsabilidad sobre la forma como el público reaccionará ante la ocurrencia de una gran emergencia química y la información se debe dar en forma correcta.

Permanencia de la patrulla aérea en el sitio del desastre

En relación con el servicio médico de emergencia que debe prestar el personal que patrulla la ambulancia aérea, una vez que este personal se encuentre en el sitio del desastre, no podrá ausentarse sin el visto bueno del coordinador de las operaciones.

Equipo de emergencia, medicinas y antídotos, y protección del personal de rescate y personal médico

Equipo de emergencia

Los diversos tipos de equipos de emergencia para hacer frente a las distintas clases de emergencia específicas deben estar disponibles para cuando el accidente químico ocurra.

Es decir, que esta actividad debe ser preventiva y no posterior al suceso. De ahí la importancia de la planeación y entrenamiento.

Se debe determinar el área de almacenamiento para los equipos de emergencia.

En los planes preparativos de emergencias se debe asegurar que se cuente con instalaciones médicas y medios de transporte.

Cuando un accidente químico es producido por la industria, ésta debe encargarse de la adquisición de los antídotos si ello se convierte en un problema para las autoridades de salud.

Medicinas esenciales para la atención de la emergencia deben encontrarse disponibles en o cerca de las instalaciones que están manejando las sustancias químicas tóxicas.

Las instalaciones que prestan atención de emergencia, los centros médicos u hospitales ubicados en la proximidad de tales instalaciones, o si es necesario, los centros de información y asesoramiento toxicológicos en la región deben también almacenar las medicinas y antídotos apropiados para hacer frente a la emergencia por accidentes químicos.

Las autoridades de salud pública y de educación deben garantizar entrenamiento básico a todos los profesionales médicos y paramédicos en forma apropiada sobre el uso de medicinas y antídotos en situaciones de emergencia.

Equipo de protección para el personal

En el caso de accidentes tales como explosiones o fuego, por ejemplo, el personal que hace frente a estas situaciones de emergencia debe usar un equipo que brinde protección completa. En todas las situaciones la ropa protectora debe ser de un material resistente a las sustancias químicas y que reúna la calidad de confort y máximo nivel de protección.

Existen dos categorías de ropa protectora:

- Ropa protectora para sustancias químicas
- Equipo de protección respiratorio

La ropa protectora para sustancias químicas está disponible en tres categorías:

- Trabajo moderado (para exposición de ácidos y álcalis en dilución).
- Trabajo medio (adecuado para la mayoría de las sustancias químicas).
- Trabajo pesado (para exposición a sustancias químicas extremadamente riesgosas y corrosivas).

Existen dos tipos de equipos de protección respiratoria:

- Unidades de emergencia para ser usadas por períodos cortos en atmósferas tóxicas.
- Respiradores automáticos para utilizarlos por períodos largos en situaciones tóxicas graves.

Todo equipo de protección debe:

- Guardarse de tal manera que prevenga daño por un accidente
- Estar fácilmente accesible.
- Ser periódicamente revisado y con buen mantenimiento.

Protección de trabajadores de rescate y personal médico

Equipos protectores deben estar disponibles para su uso por el personal de trabajadores de rescate y personal médico.

El personal médico por principio no debe entrar al área contaminada, ellos deben trabajar únicamente en el área de congregación de las víctimas a donde son llevadas

después de haber sido descontaminadas. Especialmente el personal médico necesita entrar al área del accidente, por ejemplo, para practicar el triage o tratamiento de resucitación cardiopulmonar.

Seguimiento de los accidentes y evaluación

El propósito de la investigación de un accidente es el de establecer todos los factores relacionados con el mismo y la respuesta dada; sacar las conclusiones y dar recomendaciones para prevenir accidentes similares.

Investigadores de accidentes

Los profesionales de la salud y de seguridad o inspectores deben verificar los hallazgos del supervisor y hacer una investigación independiente de cada accidente significativo.

El o ella debe hacer un reporte escrito al comité de salud y seguridad.

Técnicas de investigación de accidentes

La investigación del accidente debe realizarse inmediatamente después de ocurrido. Se debe discutir con las víctimas para conocer la versión de ellas y el relato del evento.

Si las víctimas son enviadas a la casa o a un centro de tratamiento, o al hospital, el seguimiento puede ser pospuesto hasta que ellos estén suficientemente bien, pueden ser visitados.

ANTÍDOTOS Y DROGAS QUE PUEDEN NECESITARSE EN CASO DE OCURRIR UN ACCIDENTE QUÍMICO

SUSTANCIA	INDICACIONES
Nitrito de amilo (para inhalación) ¹	Cianuros, nitritos
Nitrito de sodio	Cianuros
Hiposulfito de sodio	Cianuros
Atropina (para inyección) ¹	Organofosforados y carbamatos
Budesonide (para inyección) ¹ (tabletas) ^{*1,2}	Gases irritantes
Gluconato de calcio (tópico) ¹	Ácido fluorhídrico
Sales de calcio (para inyección) ^{**}	Ácido fluorhídrico
Monoacetato de glicerilo	Fluoracetato de sodio
Edetato de cobalto	Cianuro, nitrilos
Solución de cobre ^{*1}	Fósforo blanco (amarillo)
Dimercapol	Arsénico, mercurio
Sulfotano de dimercaptopropano (DMPS) (para inyección) (tabletas)	Arsénico, mercurio
Hidroxocobalamina (para inyección) ¹	Cianuro, nitrilos
4 dimetilánico fenol (4 DMAP)	Cianuros
Metiltionina (azul de metileno)	Nitritos, nitrobenzono (para inyección) [*] y otros agentes metahemoglobinizantes

SUSTANCIA	INDICACIONES
Obidoxina (para inyección) ^{*1}	Organo fosforado
Oxígeno 1	Monóxido de carbono, cianuros, sulfuro de hidrógeno, gases irritantes, nitrilos.
Polietilenglicol 400 (tópico) ¹	Fenol
Permanganato de potasio	Fósforo blanco
Agua oxigenada	Fósforo blanco (amarillo)
de sodio (tópico) ^{*1}	Organofosforados
Pralidoxina (para inyección) ^{*1}	Gases irritantes
Salbutamol (para inyección) ^{* 1}	Cianuros, nitrilos
Nitrilo de sodio 1	
Tiosulfato de sodio (para inyección) 1	Gases irritantes
Hidrocloruro de tetracaína (gotas oftalmológicas) ^{*1}	Irritación ocular
Azul de toluidina (para inyección) [*]	Nitrilos, dinitrobenzono y otros agentes metahemoglobinizantes)
Derivados de los xantinas	Gases irritantes

* Puede ser reemplazado por una sustancia o preparación equivalente.

** Cloruro de calcio excluido

1. Su uso puede ser requerido en el sitio del accidente.

2. Estas indicaciones para el uso de corticoides permanece controvertido.

Información y recolección de datos

El propósito de la investigación del accidente es el de cubrir la información concerniente al accidente, la forma como ocurrió y la naturaleza de los daños presentados.

Análisis de datos

Sólo con la obtención y análisis de la información no se va a prevenir la ocurrencia de nuevos accidentes. Las circunstancias o condiciones deben ser corregidas. Es a través del análisis de la investigación de varios accidentes que políticas inadecuadas, procedimientos o fallas en el sistema de manejo se hacen aparentes.

EL ROL DEL SECTOR SALUD EN RESPUESTA A LOS ACCIDENTES QUÍMICOS

Definiciones

Las definiciones de exposición aguda y crónica (intermitente) se han derivado principalmente de la experimentación animal. Sin embargo, bajo condiciones experimentales estamos lejos de determinar fácilmente la duración de la exposición en el caso de los accidentes químicos que involucren a los humanos.

La exposición aguda se ha definido como aquella que tiene una duración no mayor de 24 horas. Cuando un accidente químico ocurre, el tiempo exacto en el cual la exposición comienza es difícil de definir. Primero que todo hay que estar seguro de que la exposición sí ha ocurrido y durante qué tiempo el personal fue expuesto.

La exposición crónica (intermitente) puede ocurrir cuando hay una contaminación del medio ambiente (polución) o cuando las sustancias químicas tóxicas están presentes en la cadena de alimentos. En estas condiciones el problema tiende a agudizarse y las autoridades del sector salud tendrán que tomar las acciones necesarias.

Rutas de exposición

En la mayoría de los casos, los síntomas y signos que presentan las víctimas de un accidente químico aparecen inmediatamente o tardan una o dos horas. En algunos casos el cuadro clínico de toxicidad puede aparecer, días, semanas, meses, o aun años después de la exposición aguda.

Los síntomas y los signos pueden ser locales (ojos, piel, tracto respiratorio, tracto gastrointestinal), sintomáticos o ambos. El cuadro clínico agudo sistémico más frecuente afecta el sistema nervioso central (excitación, depresión), sistema circulatorio (vasodilatación, arritmias, depresión cardiovascular), tracto gastrointestinal (vómito, diarrea) y en la sangre (metahemoglobinemia, hemólisis).

Manifestaciones tardías pueden aparecer en cualquier órgano pero más frecuente en el tracto respiratorio (edema pulmonar, riñones, hígado, etc.).

El tipo más frecuente de exposición en el caso de accidentes químicos mayores es la inhalación de gases almacenados bajo presión, los cuales se expanden rápidamente, abarcando grandes áreas. Otras rutas de exposición son los ojos y la piel. La ingestión de toxinas puede ocurrir por el agua de bebida o por los alimentos que han sido contaminados, sea por accidente o deliberadamente.

Exposición ocular

Los daños oculares (acción lacrimatoria, daño en el epitelio de la córnea o queratitis) generalmente se forman por gases, vapores o líquidos a partir de accidentes industriales o de carreteras o ferroviarios, en cuyos casos las sustancias tóxicas se diseminan ampliamente. Los daños oculares frecuentemente van acompañados de lesiones en piel, daños del tracto respiratorio o intoxicación sistémica.

Exposición de la piel

La exposición de la piel a los agentes tóxicos puede producir daño local, o daño local e intoxicación sistémica. La intoxicación sistémica puede ser la única forma de manifestación, como resultado de absorción a través de la piel intacta. Los solventes orgánicos usados como vehículos para ciertas sustancias químicas en la industria pueden facilitar la absorción por la piel. Los daños resultantes del contacto de la sustancia química con la piel son generalmente una quemadura química o corrosiva y pueden ser calificadas de la misma manera que las quemaduras térmicas.

Clasificación de las quemaduras corrosivas

Para exposición a sustancias corrosivas, con daño de la piel, se puede hacer la clasificación de acuerdo con los principios aplicados a las quemaduras térmicas (After Arthurson, et al.).

Grupo 1

(Lesiones que ponen en peligro la vida)

Lesiones dérmicas y de todo el espesor, excediendo un 50% de la superficie del cuerpo.

Grupo 2 a

(Lesiones severas)

Lesiones de todo el espesor de 10-50% o lesión dérmica de 20-50% de la superficie del cuerpo.

Grupo 2 b

(Lesiones moderadas)

Lesiones de todo el espesor de 2-10% o lesión dérmica de 10-20% de la superficie.

Grupo 3 (Lesiones mínimas)

Lesiones de todo el espesor de 2% de la superficie del cuerpo o lesión dérmica de menos de 10% de la superficie del cuerpo o lesiones epidérmicas (After Arthurson, et al.).

Inhalación

En los accidentes químicos con un gran número de personas expuestas, la principal ruta de exposición sería por inhalación de gases, aerosoles o partículas respirables.

El resultado de la exposición de las vías aéreas a las sustancias químicas puede consistir en efectos locales sobre las membranas mucosas a diferentes niveles, como también otros efectos debido a la absorción a través de los pulmones. Los síntomas pueden aparecer inmediatamente o bien después de un intervalo asintomático.

Los inhalantes tóxicos (gases, vapores, aerosoles, partículas) se caracterizan por sus propiedades tóxicas y sus efectos fisiopatológicos, los cuales determinan la presentación del cuadro clínico.

Cinco categorías de agentes inhalantes son reconocidas: **irritantes, tóxicos sistémicos, irritantes y sistémicos combinados, gases inertes y gases calientes.**

Inhalantes altamente solubles en agua (por ejemplo: ácidos, álcalis, amonio, cloruro de hidrógeno, fluoruro de hidrógeno) se disuelven en la membrana mucosa de las vías aéreas superiores y no afectan el tracto respiratorio inferior a menos que la exposición sea prolongada o que se hayan inhalado grandes cantidades de gas. Estos gases generalmente producen lagrimeo, rinitis, faringitis, tos y en casos severos ardor laríngeo. Seguido a la inhalación de grandes cantidades de gas, vapores o polvos, puede ocurrir un paro circulatorio o respiratorio.

Cuando se trata de una exposición prolongada, puede presentarse daño del tracto respiratorio inferior. Esto sucede con gases halogenados, hidrógeno, fenol, dióxido de sulfuro. Aparte de la irritación química, otros efectos sobre el tracto respiratorio se pueden presentar. Los isocianatos, por ejemplo, pueden producir un cuadro clínico similar a una bronquitis asmática.

Algunos químicos inhalados pueden causar intoxicación sistémica sin síntomas del aparato respiratorio.

Se puede presentar toda clase de daño tóxico y los síntomas y signos pueden ser inmediatos o demorados.

Las formas más inminentes son las del sistema nervioso central y del sistema cardiovascular.

El cianuro de hidrógeno y el sulfato de hidrógeno producen bloqueo celular para la utilización del oxígeno, causando hipoxia celular y deterioro del sistema nervioso central y del sistema circulatorio casi inmediatamente. El monóxido de carbono evita la liberación de oxígeno de la célula bloqueando la capacidad de transporte de oxígeno de la hemoglobina. Los fosforados orgánicos son potentes inhibidores de la colinesterasa, resultando en la acumula-

ción de acetilcolina en la sinapsis del sistema nervioso y en la unión mioneural, conduciendo a la intoxicación colinérgica. Los hidrocarburos volátiles son narcóticos y causan depresión del sistema nervioso central. Los hidrocarburos halogenados también sensibilizan el miocardio con la producción de cotecolaminas endógenas y exógenas, causando arritmias, predominantemente ventricular y muerte súbita debido a fibrilación ventricular. La inhalación de agentes oxidantes (nitritos y nitrobenzenos) causan meta-hemoglobinemia. Por otro lado, a partir del monóxido de carbono, los gases de combustión pueden incluir cianuro de hidrógeno (a partir del poliuretano, madera seca, etc.) y los gases irritantes (óxido de nitrógeno, cloruro de hidrógeno, dióxido de sulfuro, isocianatos, acroleína, amonio, etc.).

Los inhalantes tóxicos son irritantes y pueden producir efectos sistémicos, por ejemplo, sulfato de hidrógeno, ozono, acetileno y algunas emanaciones de metales. Los gases inertes biológicamente no son tóxicos en sí, pero en altas concentraciones o en ambientes poco ventilados ellos quitan el oxígeno del aire y causan hipoxia.

Ingestión

Después de la ingestión de sustancias corrosivas, oxidantes o coagulantes, existe el riesgo de daño local en el tracto gastrointestinal. Las sustancias de baja viscosidad tales como destilados del petróleo de tipo kerosene, van asociados al riesgo de aspiración por las vías aéreas con efectos consecuentes sobre los pulmones (Ver capítulo correspondiente a Hidrocarburos).

PRIMERAS ACCIONES

Rápida identificación de las sustancias químicas: se debe intentar hacer la identificación de las sustancias químicas involucradas en el accidente. En el caso de fuegos, un gran número de productos de combustión pueden formar tóxicos severos.

Los profesionales de la salud en el sitio del accidente o cerca de él deben formar parte de la cadena de información, la información debe contener:

- Datos disponibles que tengan los trabajadores del rescate.
- El número y tipo de pacientes esperados y su grado de exposición.
- Cualquier información nueva sobre el tipo de sustancia química involucrada.
- Información médica adicional procedente de los centros de información y asesoramiento toxicológico y de los hospitales tales como sintomatología, tratamiento con antidotos y tratamiento específico.

Sistema de registro (triage) utilizado (por ejemplo: contaminación, duración de la exposición, localización, tratamiento médico que se haya suministrado).

EJEMPLOS DE PRODUCTOS DE COMBUSTIÓN

PRODUCTOS DE COMBUSTIÓN	MATERIAL
Monóxido de carbono	La mayoría de materiales
Cianuro de hidrógeno	Paño, algodón, seda, oliuretanos.
Oxido de nitrógeno	Nitrocelulosa, poliamidos
Cloruro de hidrógeno	Algunas resinas de poliéster, cloruro de polivinilos (PVC), hidrocarburos clorinados
Dióxido de sulfuro	Compuestos de sulfuro, ácido mineral, hulla.
Isocianatos	Poliuretanos
Acroles	Productos de petróleo
Fosgeno	Cloruro de polivinilo
Amonio	Poliamidos, paño, seda, resinas de fenol.
Fluoruro de hidrógeno	Teflón (etileno politetra compuestos que contienen fluoruro) y otros fluoruros.
Ácido bromhídrico	Compuestos que contienen bromo.

Principios de Triage

El triage es un proceso continuo que toma lugar esencialmente en el sitio de un accidente o en un hospital. Consiste en hacer una clasificación de las condiciones médicas de los pacientes y establecer las prioridades de atención (aquí es donde creemos que existe la diferencia en la selección de pacientes por tratar frente a los otros accidentes que exigen el triage) y evacuación hacia los hospitales u otros organismos de salud.

Para atender las víctimas de un accidente químico se deben seguir las reglas que se aplican generalmente a las situaciones de emergencia. El área en la cadena de tratamiento en donde se realiza el triage debe ser escogida de acuerdo con los recursos disponibles. Cada víctima debe ser reevaluada a intervalos regulares, ya que las condiciones de éstas pueden cambiar, así como los recursos disponibles.

Como una regla los niños son más sensibles a las sustancias tóxicas (por su más rápido metabolismo y circulación y por su menor grasa subcutánea). A ellos se les debe dar prioridad para el tratamiento médico.

En el caso de personas expuestas a sustancias corrosivas o gases irritantes, existen criterios para la clasificación del grado de severidad de las lesiones. Para la exposición

de gases irritantes, el grado de severidad del cuadro clínico por toxinas puede ser clasificado de la siguiente manera (after Sorbo):

Grupo 1

(Lesiones que ponen en peligro la vida)

Personas lesionadas con intensa irritación de las vías aéreas, con manifestaciones de tos, insuficiencia respiratoria y efectos sistémicos.

Grupo 2

(Lesiones severas)

Personas lesionadas con fuerte irritación de las vías aéreas, con manifestaciones de tos, dificultad respiratoria, pero sin efectos sistémicos.

Grupo 3

(Lesiones moderadas)

Personas lesionadas con irritación moderada o leve de las vías aéreas, con manifestaciones de tos, síntomas y signos oculares y posiblemente cefalea.

Principios de tratamiento

El tratamiento de la irritación aguda se basa en cuatro principios generales:

1. Remoción del agente tóxico.
2. Tratamiento sintomático y de sostén.
3. Tratamiento específico con antidotos.
4. Eliminación del tóxico.

El mantenimiento de las funciones vitales (por ejemplo: la prevención de la obstrucción de las vías aéreas, ventilación asistida, reemplazo de la pérdida de líquidos) es obviamente de gran importancia. La remoción del tóxico para prevenir daño interior local o absorción sistémica es también de crucial importancia en el tratamiento inicial de las víctimas en el sitio del accidente químico. Sin embargo, la descontaminación nunca debe demorar el tratamiento inicial para mantener las funciones vitales y debe tomar lugar preferiblemente antes del transporte a los hospitales u otros organismos asistenciales. La terapia sintomática o de sostén es siempre aplicable en el tratamiento de la intoxicación. En la mayoría de los casos, éste es el único tipo de tratamiento requerido para permitir completo restablecimiento después de la intoxicación.

Los procedimientos para descontaminación de las víctimas puede incluir lavado con abundante cantidad de agua y remoción de la ropa contaminada.

La decisión para hacer la descontaminación a una víctima se debe basar en el tipo y severidad de la lesión y la naturaleza de los contaminantes químicos.

Exposición ocular

Continua irrigación con agua ordinaria o solución salina normal son la primera elección. Un anestésico tópico

facilitará la adecuada irrigación ocular y hace al paciente más confortable. Para quemaduras severas por álcalis la irrigación se hará durante 15-30 minutos inicial y repetidamente por varias horas. Para quemaduras por ácidos la irrigación se hará por 15 minutos; para irritaciones menores la irrigación por unos pocos minutos será suficiente. Todas las quemaduras corrosivas de los ojos deben ser seguidas de un examen oftalmológico formal.

Contacto con la piel

Se debe acudir lo más pronto posible al lavado de la piel con abundante cantidad de agua y jabón no abrasivo, mínimo por 15 minutos. Cuando se produce una exposición al fósforo amarillo, el área contaminada del cuerpo debe mantenerse bajo el agua, o cubierta con un apósito húmedo, ya que el fósforo amarillo en contacto con el aire produce ignición.

Después de la exposición a corrosivos, el riesgo de pérdida severa de líquidos debe tenerse en cuenta y, en forma apropiada, la víctima debe recibir líquido intravenoso tempranamente. En algunos casos la aplicación de un antídoto sobre la piel es de vital importancia.

Para quemaduras por ácido fluorhídrico debe aplicarse gluconato de calcio en forma de gel.

En el caso de exposición de la piel a fenol, debe utilizarse el polietilenglicol. En el caso de fósforo amarillo, debe utilizarse una mezcla de permanganato de potasio y soluciones de agua oxigenada (o solución de cobre) para reducir el efecto tóxico.

Inhalación

Seguidamente a la exposición de gases irritantes la víctima debe descansar en posición semisentada. Debe suministrarse oxígeno lo más pronto posible. La actividad física y la hipoxia aumentan el riesgo de edema pulmonar. Terapia sintomática y de sostén se debe practicar incluyendo broncodilatadores (por inhalación y sistémico) y soporte ventilatorio.

La administración de corticoides por inhalación y sistémicamente es comúnmente recomendado, tan pronto como sea posible, para minimizar el daño pulmonar. Sin embargo, esta indicación terapéutica es controvertida.

Ingestión

Seguidamente a la ingestión de una sustancia desconocida que pueda involucrar el riesgo de intoxicación se debe suministrar de uno a dos vasos de agua o un líquido azucarado. El vómito nunca debe ser inducido en personas con condiciones generales afectadas (circulación, respiración, estado de conciencia) (ver capítulo de medidas generales de emergencia) o si hay algún riesgo de convulsiones, o seguidamente a la ingestión de sustancias corrosivas o destilados de petróleo (principalmente de tipo kerosene).

En muchos casos la administración por vía oral de carbón activado puede ser indicado para adsorber los

tóxicos y evitar la absorción por el tracto gastrointestinal. La terapia es también sintomática y de sostén, pero en ciertos casos el tratamiento con antídotos puede ser indicado, por ejemplo, en el caso de intoxicación por cianuro, fosforados orgánicos, arsénico y metales en general.

Provisión de asistencia médica y descontaminación

En el sitio del accidente

El objeto de los cuidados iniciales que se deben dar en el sitio del accidente es que los pacientes reciban el tratamiento necesario para que estén en las mejores condiciones posibles para su transporte a los hospitales u otros organismos asistenciales.

En algunos casos, se justifica dar un tratamiento específico con antídotos y otras drogas antes de que el paciente sea transportado a los hospitales u otras entidades que presten atención de urgencias.

El personal médico, por principio, nunca debe entrar al área del accidente. Ellos siempre deben trabajar en otro lugar seguro y a buena distancia de esa área. Cuando es necesaria la descontaminación, las víctimas deben siempre ser adecuadamente descontaminadas antes de ser enviadas al punto de congregación de las mismas.

Un equipo especial y drogas deben estar disponibles en el sitio del accidente.

Una estación de descontaminación debe estar ubicada en la inmediata vecindad del punto de acceso al cordón interior.

Personal médico puede ser requerido para ayudar en la descontaminación y debe utilizar equipo protector. La responsabilidad acerca de la ubicación de una estación de descontaminación en el sitio del accidente, debe ser de los trabajadores de rescate o del cuerpo de bomberos.

Durante el transporte

Durante el transporte, el tratamiento inicial debe continuar (oxígeno, ventilación, líquidos parenterales, alivio del dolor, etc.).

Nos parece de suma importancia llamar la atención sobre la prevención de complicaciones como la broncoaspiración (tan frecuente) durante el proceso de transporte.

Las víctimas no se deben transportar a los hospitales u otros organismos asistenciales, sin ser descontaminadas.

Equipos para irrigación ocular deben estar disponibles en las ambulancias y otros vehículos que transporten víctimas expuestas a sustancias químicas.

En los hospitales y otros organismos asistenciales

Los hospitales y otros organismos asistenciales deben poner en actividad sus respectivos planes de emergencia desde el momento en que ellos son informados del envío a dichos centros de las víctimas del accidente químico.

El personal médico se encargará de la admisión de las víctimas, ya que en la mayoría de los países no se cuenta con personal experimentado en el manejo de este tipo de accidentes, se aplicará el mismo esquema de manejo para todos los pacientes. Seguidamente a la llegada de las víctimas a los hospitales se continuará el tratamiento con base en los signos vitales. Si el paciente todavía necesita descontaminación, se practicará este procedimiento y se evitará la contaminación del personal médico. Después de la estabilización inicial, se debe realizar un examen clínico completo, como también exámenes paraclínicos necesarios (por ejemplo: RXs - ECG - EEG - examen de laboratorio), se deben tomar muestras para análisis de acuerdo con los protocolos establecidos. Se debe continuar el tratamiento específico y métodos de mantenimiento. En general el tratamiento de víctimas expuestas a sustancias químicas se basa en los principios aceptados generalmente para el manejo de las situaciones de emergencia. Sin embargo, estos principios necesitan hacerse extensivos y ajustados mediante especiales condiciones que permitan el manejo de los accidentes químicos.

En el caso de exposición a gases irritantes un gran número de personas puede requerir ventilación. En el caso de exposición a sustancias corrosivas, un gran número de personas puede requerir tratamiento para quemaduras químicas.

Para situaciones de desastre por accidentes químicos se debe contar con un stock de antidotos y otras drogas en el sitio del accidente.

Se debe establecer un punto de congregación de las víctimas y rutas de transporte alternativas. Inicialmente, es aconsejable tomar una muestra de sangre (10 ml) en un tubo heparinizado. Se centrifuga para separar el plasma. El plasma y el tubo de la sangre total se deben congelar. También se debe tomar muestra de orina; una parte de la orina diurna se debe guardar y congelar. Se debe establecer una estación de descontaminación en cada hospital u organismo asistencial en donde se van a admitir víctimas expuestas a un accidente químico.

El área de descontaminación en la mayoría de los casos debe ser conectada con una unidad de emergencia, por ejemplo, a la entrada de una ambulancia o en un cuarto especial con ventilación separada.

Para la descontaminación en un hospital el personal debe estar equipado con ropa protectora.

Protección de los trabajadores de rescate y personal médico

El personal médico solamente debe trabajar en el punto de congregación de las víctimas y con equipo protector completo.

LISTA DE ALGUNOS ANTÍDOTOS Y OTRAS DROGAS DE EMERGENCIA PARA TRANSPORTAR AL SITIO DEL ACCIDENTE

SUSTANCIA	PREPARACIÓN	CANTIDAD
Adrenalina	Adrenalina Iny. 0,1 mg/ml	5X10 ml
Atropina	Atropina Iny. 0,5 mg/ml	75X20 ml
Betametasona Budesonida	Betapred Iny. 4 mg/ml Pulmiclor Inh. 400 micro/dosis turbuhaler	10X5X1 ml 5/200 dosis
Gluconato de calcio	Gel: 2,5% Bum 10X25 g	
Gluconato de calcio-lactato	Calcio-Sandoz Tabl efer 1g calcio Tabl.	10X10 Tabl.
Edetato cobalto	Kelocyanor inj. 15 mg/ml	2X6X20 ml
Tiosulfato sódico	Tiosulfato Iny. 0,15 g/ml	10X10X10 ml
Obidoxima	Toxogonina Iny. 0,25 g/m	2X5X1 ml
Polyetileno/glycol	Makrogol sol.	10X500 ml 400
Polyetileno/glicol	Una parte de polietileno/ glicol por dos partes de agua	400 30% 2X100 ml
Terbutalina sulfato	Bricanyl Inh. 0,5 mg/dosis	5X200 dosis
Tetracaína cloruro	Hidrocloruro de tetracaína Gotas Oftálmicas 0,5%	2X12X2 ml

Reacciones psicológicas y psiquiátricas

Por efectos biológicos directos o indirectos de las sustancias químicas sobre el sistema nervioso a menudo se producen reacciones psicológicas y psiquiátricas. Estas reacciones son determinadas por efectos indirectos relacionados con la percepción del accidente, ya sea individual o por el riesgo percibido que pueden causar reacciones de estrés, aún si no se ha presentado una exposición.

Determinantes de las reacciones de estrés

Las reacciones del público serán determinadas principalmente por tres grupos de variables:

- Las características del accidente
- La información acerca del accidente y la manera en la cual esta información es difundida
- Las características individuales de aquéllos expuestos a la amenaza potencial.

Naturaleza y extensión del problema

Las reacciones de los individuos o grupos depende de:

La sustancia involucrada, el tiempo que dura el evento, la información y comunicación. La información acerca

de un riesgo potencial contra la salud puede causar considerable alarma.

Características del personal

Las madres y los niños generalmente se preocupan mucho y tienen un alto riesgo de presentar reacciones psicológicas. Problemas de salud mental preexistentes son otros factores de riesgo importantes. El sexo masculino, un alto nivel de educación y especialmente entrenamiento sobre preparativos para desastres o experiencia, parecen ser factor de protección.

Características del estrés de respuesta

Dependiendo del tipo de accidente, pueden presentarse:

Reacciones agudas. Conductas de mala adaptación, trastornos emocionales, etc.

Reacciones intermedias. Trastornos de la memoria, problemas durante el sueño, irritabilidad, ansiedad y sentimientos de culpabilidad.

Reacciones crónicas tardías. Aparición del síndrome crónico, por ejemplo: después de una exposición a sustancias químicas, las víctimas tienen problemas sociales al reunirse con otras personas porque consideran que ellas están contaminadas.

Recomendaciones para las reacciones psicológicas y psiquiátricas

Preparación para respuesta de emergencia: identificación de grupos de riesgos para reacciones de estrés, información disponible para el público. En áreas de alto riesgo deben realizarse estudios epidemiológicos sobre impacto en la salud mental.

PLAN PARA INFORMACIÓN AL PÚBLICO SOBRE LAS DISTINTAS ETAPAS SEGUIDAS DESPUÉS DE UNA EMERGENCIA

Debe establecerse una serie de teléfonos para el público, con una buena estrategia para la comunicación con todos los medios masivos para canalizar apropiadamente la información.

El grupo de emergencia debe incluir un psiquiatra o un psicólogo que realizará, entre otras, las siguientes tareas: suministrará apoyo emocional a los trabajadores de rescate, estricta colaboración con el servicio de información, asistencia en las actividades de selección para problemas de salud mental en los grupos de riesgos, asistencia para el tratamiento de casos de síndrome de estrés.

En la mayoría de los casos el tratamiento debe ser organizado a través de los organismos de salud mental existentes.

Seguimiento del accidente

El seguimiento a corto y largo plazo de las víctimas expuestas a sustancias químicas puede ser de gran importancia desde el punto de vista terapéutico y científico.

No olvidemos que la aparición de los síntomas seguidos a una exposición de sustancias químicas puede demorarse horas o algunos días.

Actividades iniciales

Se deben tomar muestras para monitoreo biológico a los individuos o grupos de personas expuestas inmediatamente o lo más pronto posible durante la primera respuesta.

Muestras del medio ambiente (agua, alimentos, aire, desperdicios) son necesarias para estudiar el curso y las rutas de exposición. Estudios epidemiológicos deben planearse cuidadosamente.

Seguimiento postdesastre

En caso de exposición intermitente, el monitoreo del medio ambiente debe ser extremadamente útil. La historia y la secuencia de la polución puede ser explorada mediante análisis del sedimento para determinar la polución del agua de la superficie de los lagos y de los ríos.

Debe ser llevado a cabo por veterinarios monitoreo biológico de los animales.

Se deben revisar las historias de admisión de los hospitales.

El gobierno local y nacional y la asociación de industrias y compañías deben tener conciencia de la importancia de seguimientos y la necesidad de empezar la colección de información y la tarea de toma de muestras donde quiera que un accidente químico ocurra.

ENTRENAMIENTO Y EDUCACIÓN PARA LA PREVENCIÓN, PREPARATIVOS Y RESPUESTA FRENTE A LOS ACCIDENTES QUÍMICOS

Para el sector de la salud y otros organismos el entrenamiento y la educación desempeñan un papel importante en la prevención, preparativos y respuesta para los accidentes químicos. Programas nacionales e internacionales ofrecen este entrenamiento en forma conjunta.

Grupos que deben ser entrenados y educados

La comunidad

La gente que vive en la vecindad de las instalaciones de sustancias químicas y otros trabajadores de lugares en donde se manejan dichas sustancias, tienen el derecho de conocer acerca de los riesgos relacionados con las

sustancias químicas. Ellas también deben ser entrenadas para reaccionar ante situaciones de emergencia.

Trabajadores

Los trabajadores tienen el derecho a ser educados acerca de los riesgos potenciales de las sustancias químicas, como también sobre las medidas preventivas y las formas de reaccionar ante situaciones de emergencia. El entrenamiento a los trabajadores debe incluir ejercicios prácticos mediante simulacros de accidente químicos.

Los profesionales de la salud deben estar preparados para asesorar al personal de salud ocupacional cuando éste existe en las instituciones.

Grupos de primeros auxilios

Policía, bomberos, servicios de ambulancias, deben estar familiarizados con las características de los diferentes accidentes químicos, medidas de protección, incluyendo el uso de vestidos y equipo protector, riesgo de contaminación, indicaciones y procedimientos de descontaminación, medidas específicas de primeros auxilios, y los efectos psicológicos/psiquiátricos potenciales de los accidentes químicos sobre las víctimas y sobre el personal de rescate.

Profesionales de la salud

El personal médico y paramédico debe estar familiarizado con la cadena de mando en una emergencia química, cadena de mando y control en los hospitales, identificación de pacientes descontaminados y no descontaminados, el uso del triage, las reacciones psicológicas de las víctimas y metodología para el diagnóstico y el tratamiento de un gran número de pacientes potenciales.

Entrenamiento teorico práctico

Se debe realizar un entrenamiento teorico práctico sobre planes de emergencia para hacer frente a los accidentes químicos, a todo el personal involucrado en las acciones de respuesta.

SISTEMA DE IDENTIFICACIÓN DE LOS ACCIDENTES QUÍMICOS

Los que presten los primeros auxilios en un accidente químico deben conocer inmediatamente la sustancia o sustancias químicas comprometidas (hecho de incalculable valor pero que con frecuencia no es posible en muchos de nuestros medios), los riesgos asociados y las medidas de primeros auxilios.

La información básica sobre los riesgos químicos puede hallarse generalmente en las hojas de datos de seguridad y los centros de emergencia de transporte.

Hojas de datos de seguridad y carta de emergencia de transporte

La identificación de la sustancia o sustancias involucradas en un accidente químico no es fácil. El escape de un químico dentro de una instalación puede ser rápidamente reconocido e identificado a partir de las sustancias químicas usadas y el proceso empleado en la instalación, a menos que sean tóxicos que produzcan reacciones químicas o descomposición térmica. En el caso de un escape por accidente químico durante el transporte, la información necesaria se debe obtener del conductor del vehículo, o de los documentos de embarque, hojas de datos de seguridad y de los símbolos de los contenedores.

BIBLIOGRAFÍA

- IPCS/UNEP/WHO/OE CD. Workshop on Health aspects of chemical accidents at Utrecht, The Netherlands, April 1993.
- HOFIMAN we al Dose circulations for the respiratory tract from in haled natural radio active nclides asa functiva of age Health physic 37: 517-532, 1979.
Estudio sobre la situación de la seguridad de las sustancias químicas en Venezuela, Ministerio del Ambiente 1985.
- FERNÍCOLA, A.G.G.N. Contaminación del mar Caribe 1987. Estudio sobre la situación de la seguridad de las sustancias químicas en Colombia. Ministerio de Salud, 1985.
- MC. GUIGAN, M.A. Treatment of poisoning 1984.
Investigación Epidemiológica de la intoxicación alimenticia en Chiquinquirá (Colombia), Ministerio de Salud 1967.
Plan Nacional de Control de Accidentes, Ministerio de Salud de Colombia, 1985.
Ambulance Record Coding Manual - Health Operations Research Group University of Pittsburgh and Emergency Medical Services Institute, Inc. 1975.
American College of Surgeons - Capitulo Colombiano. Atención de Urgencias, 1977.
- BERNAL, E.; VARELA J. Algunas consideraciones sobre los servicios médicos de urgencias en Bogotá, 1978.
- CARA, M. MD. Emergency Medical Services: Transportation and communication 1987.
Defensa Civil Colombiana - Comité local de emergencia 1984.
Defensa Civil Colombiana - Directiva Gubernamental No. 01/78 Seminario sobre "Plan de atención médica y de los establecimientos de salud en situaciones de catástrofe". Cartagena, 1976.
Defensa Civil Colombiana, Qué hacer en casos de desastres, 1984.
Defensa Civil Colombiana, Prevención y atención de los desastres, terremotos, sismos, 1984.
- DUMONTIER, R.C. Great. Groupe de Recherches, d'études et D'Assistance Technique Paris, 1987.
Emergency preparedness disaster plan (Belvoir-Med-dac-Epp), 1980.
External and internal disaster plan Shadyside, Hospital Pittsburgh, Pennsylvania, 1976.
- FERRADA, D.R. MD. M.S.P. Proyecto Plan de Emergencia Hospital Universitario del Valle, 1976.
- GUERRERO, E. Propuesta para un sistema de urgencias en Bogotá, 1983.
Guidelines for desingard function of Hospital Emergency Department, the Committee on Trauma, American College of Surgeons, 1976.
- GUTIÉRREZ, B.; CONTRERAS, N. Diagnóstico y situación de salud de Bogotá, 1979.
Informe, segunda reunión técnica subregional sobre evaluación de actividades en salud para situaciones de desastres. Tegucigalpa, Honduras OPS/PMS, 1986.
- ISS - Oficina de Planeación, Organización y métodos Fuerza normal en el servicio de urgencias de la Clínica San Pedro Claver, 1972.
- JENKING, A.L. Emergency Department Organization and Management American College of Emergency Physician, 1975.
Joint Commission on Accreditation of Hospitals, Emergency Services Accreditation Manual for Hospitals, 1983.
- LECHAT, M. Atención Médica y Desastres Naturales, 1980.
- LIZARRALDE, N. *Dávalos* M. O. Proyecto atención oportuna en los sitios de mayor accidentalidad por disposición de ambulancias, Cali, 1987.
- LOZANO, R. Coordinación de Servicios de urgencias de los sectores civil y militar en zona urbana, 1983.
- LOZANO, E. Manual del Servicio de Urgencias del Hospital Militar Central, Bogotá, D.E., 1972.
- LOZANO, R. Manual de Servicios de Urgencias del Hospital Militar Central, 1986.
- LOZANO, R. Plan de emergencia interno y externo de los hospitales para el manejo de una situación de desastres, 1982.
- LOZANO, R. Proyecto Centro de Intoxicados anexo al Servicio de Urgencias, Hospital Militar Central, Bogotá, D.E., 1978.
- LOZANO, R. Plan de emergencia interno y externo, Hospital Militar Central, Bogotá, D.E., 1985.
- LOZANO, R. Recomendaciones para reestructurar el Servicio de Urgencias del Hospital Militar Central, Bogotá, D.E., 1980.
- MALAGÓN, C. Caracterización del flujo de lodo en la región de Armero, 1986.
Manual de Planificación de Emergencia Hospitalaria, Department of National Health and Welfare, Canadá, 1985.
- MC ELROY, Ch. MD.; EIKF, K.F. Paramedic the Pre-hospital. Care System Volumen 1 number 4 January 1980.
- MEISLING, H. MD. The Management of Mass Casualty Disaster en "Priorities in multiple trauma", 1984.
- Ministerio de Hacienda y Crédito Público - Instituto Geográfico "Agustín Codazzi". Caracterización del flujo de lodo en la región de Armero, 1986.
- Maryland Institute for emergency medical services, 1980.
- Ministerio de Salud de Colombia. Atención de emergencia en el sector salud, I parte planificación, 1982.
- Ministerio de Salud de Colombia. Atención de emergencia en el sector salud. III parte. Atención al medio ambiente, 1982.
- Ministerio de Salud. Informe sobre el estudio del sistema de atención de emergencias médicas para la ciudad de Bogotá, 1981.
- Ministerio de Salud de Colombia. Atención de emergencia en el sector salud. II parte. Atención a las personas, 1982.
- Ministerio de Salud. Atención de heridos en masa, 1987.
- Ministerio de Salud. Servicio de Salud de Bogotá. Guía para la atención de urgencias en el nivel local, Bogotá, 1986.
- Ministerio de Salud. Soberana Orden Militar de Malta. Informe sobre el estudio del sistema de atención de emergencias médicas para la ciudad de Bogotá, 1981.
- Ministerio de Salud. Plan Nacional de Control de Accidentes, 1985.
- Ministerio de Salud. OPS/OMS. Sistema de atención de emergencias en áreas metropolitanas, 1985.

- Ministerio de Salud. Plan de Emergencia para Bogotá, 1984.
- Ministerio de Trabajo y Seguridad Social. Caja Nacional de Previsión Social. Programa Nacional de Salud Ocupacional, 1982.
- Necesidades prioritarias de salud en Centroamérica y Panamá. Panamá, Ministerio de Salud, 1984.
- Organization of Emergency Medical Services OPS/OMS Washington, 1983.
- "Organización general de los servicios para atención de urgencias". Seminario Taller sobre organización de servicios de urgencias y atención masiva de víctimas en situaciones de desastres. San José Costa Rica O.P.S. 1983.
- PERALES, A. Plan intrahospitalario para atender emergencias derivadas de un desastre O.P.S. Monografía, 1984.
- Puerto Rico Regional Medical Program: Medical Sciences Campus, Riopiedra, Puerto Rico, modelos del departamento o salas de emergencia para Puerto Rico, 1976.
- RAMÍREZ, B. Defensa Civil Colombiana. Guía para la elaboración de planes de emergencia hospitalaria, 1982.
- ROLNICK, M.A. Georgetown University Hospital Disaster Plan 1980.
- RUBIO, C.; BARRAGÁN, A. Informe. Acciones desarrolladas para el Servicio Seccional de Salud del Tolima, para hacer frente a la emergencia ocasionada con motivos de la explosión del cráter Arenas del Nevado del Ruiz, 1986.
- SADLER, A. JR. MD.; SADLER, B.J.D.; WEEBF, DR. PH. Emergency Medical Care: The Neglected Public Service. The Connecticut Experience, 1977.
- SÁENZ, L. MD. Planificación de los Servicios de Salud Situaciones de Emergencia, 1977.
- SALGADO, J.; GARCÍA P. "Relato de la catástrofes de Abocol en Cartagena", 1977.
- SALGUERO J. y cols. Plan de atención médica para una catástrofe pública. Cartagena, Bolívar, 1978.
- SAVAGE, P.E.A.; MS. FRCS. Disaster Hospital Planning. Londres, Reino Unido, 1979.
- Servicio de Salud de Bogotá, División de Atención Médica Sección Programas Médicos Especiales. Grupo de Urgencias: Recursos para atención de urgencias en los centros de salud del Servicio de Salud de Bogotá.
- Walter Reed Army Medical Center, Emergency Preparedness Plan (E.P.P.), 1981.
- ZEBALLOS, L. OPS/OMS, Washington, Atención Médica Prehospitalaria para casos de desastres, 1986.
- J. MENLENBELT, G. J.; NOORDERGRAAF, T.J.E.; SAREL, KOUL. Utrecht, The Netherlands, 1993 National Center for Medical Toxicology and Emergency Medicine - Health aspects Clinical Accidents.

Alvaro Jaramillo Gómez M. D.
Raúl Guillermo Osorio Gutiérrez Q. F.

Joven deportista:

*Soñar que se corre más rápido que el viento,
que se vuela más alto que las aves, que las fuerzas no
tienen límites, no es más que un sueño fatuo.
Si ese sueño lo alimenta el engaño y te hace su esclavo,
que obre en ti la cordura y el sentido
de respeto y amor por tu cuerpo y no lo destruyas
arriesgando en un golpe tus ganancias
de siempre a la suerte de un día.*

El deporte se está enfrentando a uno de los problemas más agudos que amenaza incluso su esencia y su filosofía. El empleo de drogas y procedimientos en procura de elevar el rendimiento físico y por ende las marcas y actuaciones deportivas, registrando cifras alarmantes en cuanto a sus reales y potenciales usuarios en todas las esferas y categorías deportivas. A lo largo de la historia del deporte podemos ubicar algunas de sus disciplinas que por razones de su alta demanda física y psíquica, recurren al empleo de ayudas ergogénicas de diversos tipos, como es el caso del ciclismo, el atletismo, la halterofilia entre los más destacados. Así mismo, y como consecuencia del abuso de estas ayudas, han ocurrido muertes de destacados deportistas. No podemos olvidar las imágenes de la muerte del ciclista británico Simpson, acaecida durante un Tour de France, como producto del calor, deshidratación y sobredosis de estimulantes. Más recientemente, llega a nuestra memoria el escándalo ampliamente publicitado y conocido por millones y millones de personas, del corredor de velocidad Ben Johnson, quien debió devolver su medalla de oro olímpica y borrar su nombre de los anales deportivos, tras haber logrado su sueño dorado de ser el hombre más rápido del mundo.

Pero no menos importante es la escandalosa serie de demandas que afloran a raíz del derrumbamiento de los países de la Cortina de Hierro por la utilización que se hacía en ellos de una verdadera industria química con la

que se pretendía transformar a sus niños deportistas en campeones, aun utilizando preparaciones hormonales y drogas con resultados impredecibles.

Damos a continuación una serie de definiciones y conceptos con los cuales pretendemos aproximar al lector a los más importantes capítulos de este difícil tema. Presentamos un listado de drogas y procedimientos prohibidos o restringidos por las rectoras del deporte a nivel mundial, como la Unión Ciclista Internacional (UCI), el Comité Antidoping, etc., y anexamos algunos aspectos legales sobre el tema a nivel internacional y sobre la legislación colombiana.

DEFINICIÓN

Etimología

El término *doping* tiene un origen etimológico difícil de establecer: en Gran Bretaña se empleó la palabra *dop* en la jerga de los hipódromos, para indicar preparados y pócimas que se suministraban a los caballos durante las competencias. En Holanda se utilizaba la palabra *doopen*, la misma que pronunciaban los colonos que llegaron a Nueva Amsterdam (hoy Nueva York) para designar una bebida que los animaba y les permitía afrontar la fatiga.

Otros opinan que el término *doping* fue introducido por los anglosajones y parece que se deriva del sustantivo holandés *doop* que indica líquido viscoso empleado como lubricante o excitante.

Siglos después, evolucionó el concepto a los siguientes vocablos:

Doping

Hace referencia a cualquier sustancia, agente o medio que permita elevar la capacidad orgánica y funcional del individuo.

Dopaje

Hace referencia a la administración o al uso que haga un individuo de dichos medios, sustancias o agentes.

RESEÑA HISTÓRICA

El doping tiene una larga historia, casi paralela con el transcurrir de la humanidad y con algunas culturas. Hay vestigios del empleo de sustancias que aumentaban la fuerza, el vigor, la resistencia y retardaban la percepción de la fatiga, creando estados eufóricos durante las ceremonias religiosas, ceremonias de iniciación, ceremonias de guerra o donde se requiriese demostrar superioridad y fortaleza.

En el año 2737 a.C., el emperador chino Shen Nung utilizaba preparados vegetales conocidos como “mu chuang” para poder participar con éxito en las partidas de caza y en los combates contra pueblos enemigos. En el año 500 a.C. se implantó la costumbre de pagar los impuestos utilizando el cáñamo de la India. Los pueblos árabes utilizaban las raíces de la *Kata edulis*, antes de conocer el café (*Coffea arabica*). Pueblos tan lejanos como los del centro de África, Bolivia y Perú, empleaban la nuez de cola, mientras que los pueblos amazónicos hacían uso de la *Paulina sorbilis*. A su vez, el insigne viajero Marco Polo conoció el empleo de la *Cannabis sativa* por parte de los pueblos del oriente meridional.

En Grecia y en el Imperio Romano, como señalan Filastro y Plinio el Joven, se utilizaban las hojas de la salvia y el extracto de la cola de caballo por parte de los participantes en los Juegos Panhelénicos y en los Juegos Olímpicos, con el fin de evitar las “agujetas” o el “bazo grande”.

Los boxeadores, gladiadores y luchadores entrenados para participar en los juegos religiosos y torneos de la época, acostumbraban comer la carne de tigre y de león, con la creencia de que esto los haría más fuertes, ágiles y agresivos. Era común a la salida de los circos y de los estadios, la venta de botellas con sudor o bolsas con restos de piel y otros tejidos no sólo de los animales, sino también de los gladiadores, para que quien los comprase, adquiriese la vitalidad y resistencia de sus héroes.

La conquista de América prácticamente se realizó con la ayuda de sustancias dopantes. Los españoles rápidamente incorporaron a sus hábitos el consumo del peyote, utilizado usualmente por los indígenas para poder aguantar las largas jornadas de marcha y de escalamiento en su afán de colonización y de riquezas. Esta misma sustancia era utilizada por los indígenas tarahuanes, famosos por sus largas carreras a pie, que podían durar días o semanas.

En Ecuador y Perú eran muy famosos los chasquis o correos de los incas, quienes empleaban el cashpa chinayuyo (“yerba de correr”), una especie de genciana, para poder soportar sus largas travesías por las alturas andinas. En Paraguay, Uruguay y Brasil se conocían los efectos del “yoco”, el “cacao”, la “guaraná” y el “mate”, vegetales ricos en cafeína y diversos alcaloides.

El conquistador Gonzalo Jiménez de Quesada menciona en sus escritos el empleo de la “coca” (*Erithroxylon coca*) por parte de la población indígena (ver capítulo sobre co-

caína). Los aborígenes acostumbraban masticar hojas de la planta (costumbre que aún persiste en nuestras montañas andinas) con el fin de evitar el hambre, la fatiga y la sed. La utilizaban también como moneda en sus transacciones comerciales y tienen aún la “cocada” como una medida de distancia. Así mismo, este conquistador describe los rituales, las fiestas y las mismas actividades agrícolas que no podían ser realizadas sin la ingesta de la “chicha”, un producto derivado de la fermentación del maíz.

Durante la II Guerra Mundial era común que las tropas aliadas recibiesen las llamadas “raciones especiales” que no eran otra cosa que preparaciones farmacológicas (simpaticomiméticos) diseñadas para evitar la fatiga, el sueño, el hambre y la sed y mantener un permanente estado de euforia entre los soldados. Este hecho ha sido considerado como un hito funesto en la utilización de sustancias dopantes a nivel mundial.

Anotamos no obstante, que en 1879 durante la realización de la Carrera de los 6 días (144 horas) celebrada en Francia, ya se utilizaba un preparado de cafeína, azúcar y éter. Una década más tarde se descubrió el uso de otro coctel constituido por una mezcla de opio, nicotina y una serie de narcóticos en las carreras de caballos; a raíz de esto, se oficializó el término doping.

INCIDENCIA SOCIAL

La politización del deporte al utilizar esta expresión cultural del ser humano como herramienta de propaganda y de emulación ideológica y recientemente la entrada del deporte al campo comercial, industrial y financiero, constituyéndose en otro destacado renglón económico, propician la utilización del doping como medio de acrecentar y de mantener el rendimiento competitivo a unos niveles elevados, ya que la exigencia socioeconómica promueve la relación a mayor rendimiento, mayor fama y más dinero podrá ganarse.

Citamos a Ortega E., en su artículo titulado *Veinte de cada 100 se drogan*:

“La utilización de fármacos en el deporte con la idea de incrementar el rendimiento, se ha convertido en un drama en el que la totalidad de la comunidad deportiva está resultando culpable.

En esa comunidad conviven los deportistas de alto rendimiento, los entrenadores, los médicos, los medios de comunicación y las mismas empresas que financian los sueños, ambiciones y quimeras de este Dorado del siglo XX”.

“...A la tradicional conclusión de que el drogarse acaba con la salud del deportista, reduciendo su tiempo activo de competencia, esta vez se añadió algo raramente aceptado: que el doping es una falacia...” “Y sencillamente lo es porque así como nadie puede sacar más dinero del que tiene en el bolsillo, tampoco nadie puede rendir más de lo que la naturaleza y la biología le dieron. Jamás se

ha podido demostrar lo contrario” “...El organismo del hombre posee sus propios controles. Uno de ellos es el dolor que no es otra cosa que un timbre que le dice al individuo hasta dónde puede ir sin causarse daño... Pero si se eliminan el dolor o la fatiga, el individuo puede traspasar estos umbrales, aunque no lo hará impunemente porque haber ganado en esas condiciones no implica que su capacidad se ha incrementado, como posiblemente lo lograría mediante el entrenamiento progresivo”.

No obstante, a veces los Estados no afrontan el problema de una manera conjunta, quizá porque se ha convertido en una “silenciosa epidemia” cuyos alcances reales se desconocen y no existen las estadísticas que nos muestren la magnitud del problema.

Es reprochable desde cualquier punto de vista la actitud de entrenadores inmorales que inducen al deportista al consumo de sustancias o a la utilización de métodos con o sin el conocimiento de la víctima.

CLASIFICACIÓN DE DOPANTES

Agentes químicos

Se consideran todas las drogas o fármacos, naturales o sintéticos, que incluyen los estimulantes, los analgésicos narcóticos, los betabloqueadores, betaestimulantes, los diuréticos, los esteroides anabólicos, las hormonas peptídicas y “enmascaradores” como el probenecid. Además la utilización del “embarazo farmacológico” con el fin de aumentar la flexibilidad producida por hormonas como la progesterona aplicada en ambos sexos.

Agentes físicos

En éstos se incluyen los gases (ejemplo: la insuflación de aire en el recto a los nadadores, el helio en los neumáticos en el ciclismo), la electricidad (electroestimuladores en halterofilia), la electrónica (radiotransmisores, alteración de armas como en la esgrima), o manipulación física o química como el cambio de orina por medio de sonda, punción suprapúbica, venoclisis o muestras guardadas y ocultas por ejemplo en axilas, o la aplicación de muestras de éter o alcohol con el propósito de destruir los radicales químicos en las muestras de laboratorio, falseando así los resultados.

Agentes biológicos

El empleo de la sangre ya sea por transfusión autóloga o heteróloga, procedimientos como la aplicación de hormona eritropoyetina como estimulante de la eritropoyesis, etc.

Agentes psicológicos

Procedimientos como la hipnosis.

CARACTERIZACIÓN DE LOS AGENTES QUÍMICOS

Estimulantes

Este grupo de sustancias es utilizado con el propósito de aumentar el estado de alerta o de concentración, de elevar el estado de euforia y alterar el grado de percepción a la fatiga. En consecuencia aumenta la autoconfianza y se provoca un incremento de la capacidad de trabajo y del poder de ejecución. Sin embargo, al sobrevenir la etapa depresiva o el “efecto de caída” se presenta insomnio, nerviosismo, irritabilidad, cefalea, incremento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, alteraciones del electrocardiograma y de la hemodinamia que pueden llevar a estados psicóticos, convulsiones y muerte.

Las diferentes sustancias que son consideradas como estimulantes y controladas, restringidas o prohibidas son las siguientes:

Nombre genérico	Nombre comercial
Amifenazole	Daptazole, Daptazile
Anfepramona	
Anfetaminil	AM-1
Benzofetamina	Anfetamina
Cafeína	
Cathina	
Clorbenzorex	
Clorfentermina	Lucofén, Presate
Clorprenalina	
Clorpropamida	Micorén (uno de sus componentes)
Cocaína	
Crotetamida	Micorén (uno de sus componentes)
Dimetanfetamian	
Efedrina	Fenerganex, Synasma, Bronquitos, Tedral, Tosfedrin, Tussedrin, Tussyl
Etanfedrina	
Etamiván	Eniván, Vandid, Servinal
Etilanfetamina	
Estricnina	
Fencanfenina	Reactiván
Fendimetrazina	
Fenetilina	Captagón
Fenilpropanolamina	Sinutab, Dimetap, Corybán-D
Fenproporex	Perphoxene
Fentermina	Ionamina, Bellapront
Furfenorex	Frogalán
Hidroxianfetamina	Vasocort
Mefenorex	
Metanfetamina	Methedrine
Metoxyfenamina	Orthoxín, Ortodinex
Metilefedrina	Efedrina, Tedral, Tetrabroncol
Metilfenidato	Ritalina
Morazone	
Niketamida	
Pentetrazol	
Pipradol	
Pirovalerona	
Premoline	Cylert
Propil exedrina	

Analgésicos narcóticos

Mediante su empleo se pretende lograr la eliminación del dolor y provocar la sensación de calma. Algunos de estos fármacos son utilizados como antidiarreicos. Entre sus efectos adversos están hipotensión, estreñimiento severo, broncoconstricción que puede llevar a la asfixia, depresión respiratoria y dependencia.

Nombre genérico	Nombre comercial
Alfaprodina	
Anileridina	Leritine
Bupremorfina	
Codeína	
Dextromoramida	Palfium
Dextropropoxifeno	Darvón
Diamorfina (heroína)	
Dihidrocodeína	Paracodina
Dipipanona	Diconal, Wellconal
Etoheptazina	Zactane, Zactarín
Etiolmorfina	Droninalux, Renotín
Fenazocina	Narphén
Levorfanol	Dromorán
Metadona	Dolophine
Morfina	
Meperidina	
Nalpufine	
Pentazocina	Sosegón

Las drogas pertenecientes a esta clase están representadas por morfina y similares y tienen una acción específica como analgésicos para el tratamiento y control de dolores moderados y profundos. La mayoría tiene efectos secundarios que llevan a farmacodependencia.

El control de dolores ligeros debe realizarse con productos no estupefacientes y que tengan acciones analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas.

Betabloqueadores

Se pretende con ellos obtener disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, en especial en aquellos deportes en donde el "pulso o puntería" y la concentración, desempeñan un papel preponderante como es el caso de competencias de tiro. Entre sus efectos adversos mencionemos: broncoconstricción, sedación, depresión, impotencia sexual, bloqueos cardíacos y la disminución de insulina circulante.

Nombre genérico	Nombre comercial
Acebutolol	Lupar, Sectaral
Alprenolol	Aptín
Atenolol	Tenormín
Labetalol	Trandate
Metoprolol	Betaloc, Lopresol
Nadolol	Corgad, Corgaretic
Oxiprenolol	Trasicor
Propanolol	Artensol, Inderal
Sotalol	Sotacor

Betaestimulantes

Por su efecto betaagonista presentan efectos como los que hemos descrito en el título de estimulantes.

Diuréticos

Mediante su empleo se busca la rápida pérdida de peso corporal y el aumento en la velocidad de eliminación urinaria de sustancias prohibidas (por ello se les denomina "borradores"). Tienen como efectos adversos: debilidad muscular, calambres, fatiga, aparición de trastornos hídroelectrolíticos, pues depletan el sodio y el potasio y ocasionan la aparición de hiperlipidemias.

Nombre genérico	Nombre comercial
Ácido etacrínico	Edecrín
Acetozolamida	Diamox
Amilorida	Aquán, Moduretic, Midamor
Bendroflumetazida	
Benzotiazida	Aguatac, Edemex, Exna
Bumetanida	Burinex
Canrenona	Phanurane
Clormerodrín	Mercurilurea
Clortalidona	Diluxén-DC
Diclorfenamida	Glaucoral
Espiro lactona	Aldactone, Aldazida
Furosemda	Laxis, Aquán, Furosemda, Hissuflux
Hidroclorotiazida	Moduretic, Dyazide, Campozide, Betalocomp. Artensol H.
Mersalyl	Merzal
Trimtereno	Dyazide

Esteroides anabólicos

Estas drogas son utilizadas para elevar el balance positivo de nitrógeno de manera que aumentan la masa muscular y el peso corporal y por lo tanto incrementan la fuerza muscular y la agresividad. Destacamos sus efectos adversos: disminución del tamaño testicular, esterilidad, ginecomastia, acné, arteriosclerosis, cáncer hepático, disminución de los niveles séricos de HDL y aumento de LDL. Igualmente pueden provocar síntomas psicóticos tales como alucinaciones, celopatías, conductas paranoicas y maníacas y estados de grandiosidad. En las mujeres pueden provocar así mismo, cambios de la voz, hirsutismo, clitoromegalia y estados de alteración menstrual. En los niños pueden provocar pubertad precoz y alteraciones del crecimiento.

Nombre genérico	Nombre comercial
Bolosterona	
Baldesterona	Equipoise (de uso veterinario)
Clostebol	Steranabol
Dihidroclorometil testosterona	
Fluoxymesterona	Ultandrén, Halotestín
Mestenolona	Ora-testryl
	Primobolán

Mesterolona	Povirón, Mestoranum
Metandienona	Dianabol, Dinabol
Metiltestosterona	
Nandrolona	Deca-durabolín
Noretandrolona	Nilevar
Oxandrolona	Anavar
Oxwmesterona	Oranabol
Stanozolol	Stromba, Wistrol
Stenbolona	Anatrofín
Testosterona	Sustanón

Hormonas peptídicas

Se emplean hormonas como la gonadotropina coriónica, la somatotropina y la ACTC.

Corticotropina. Se ha utilizado inadecuadamente para incrementar el nivel de corticosterona en la sangre. Su aplicación se considera equivalente a la aplicación de corticosterona.

Hormona del crecimiento. El uso inadecuado de esta droga es inmoral y peligroso por la presencia de efectos adversos cuando se administra a dosis altas, como son los efectos diabéticos y la acromegalia que produce.

CLASES DE SUSTANCIAS DOPANTES Y MÉTODOS DE DOPAJE PARA 1994 (SEGÚN LA UNIÓN CICLÍSTICA INTERNACIONAL, UCI)

La Comisión Antidoping de la Unión Ciclista Internacional en común acuerdo con la comisión médica de la UCI, conformaron un reglamento de control antidoping para la UCI, el cual fue aprobado por el comité directivo de la UCI el 4 de diciembre de 1993.

La lista que suministramos es parte de la estipulada por el Comité Olímpico Internacional (COI).

Clases de sustancias dopantes

1. Estimulantes.
2. Narcóticos.
3. Sustancias anabolizantes.
4. Esteroides anabolizantes androgénicos.
5. Esteroides anabolizantes no esteroides.
6. Hormonas peptídicas y análogos.

Métodos de dopaje

1. Dopaje sanguíneo.
2. Manipulación farmacológica, química o física.

Clases de sustancias sometidas a restricciones

1. Alcohol
2. Marihuana
3. Anestésicos locales.
4. Corticosteroides.

Estimulantes

Anfepramona	Efedrina	Niquetamida
Anfetaminil	Elafedrina	Pemolina
Amineptina	Etamiván	Pentetrazol
Amifenazola	Etilanfetamina	Fendimetrazina
Anfetamina	Fencanfamina	Fenmetrazina
Benzanfetamina	Fenetilina	Fentermina
Cafeína*	Fenproporex	
	Fenilpropanolamina	
Catina		
(N-pseudoefedrina)**	Furfenorex	Pipadrol
Clorfentermina	Mefenorex	Prolintano
Clorbenzorex	Mesocarb	Profilhexedrina
Clorprenalina	Metanfetamina	Pseudoefedrina
Cocaína	Metoxifenamina	Pirovalerona
Cropropamida***	Metilefedrina	Estricnina
Dimetanfetamina		
y sustancias relacionadas	Metilfenidato	Cotheamida**

* Para la cafeína, la concentración será considerada prohibida si supera los 12 microgramos/ml.

** Para la efedrina, la catina (N-pseudo efedrina) y la metilefedrina, la concentración en orina será considerada positiva si supera los 5 microgramos/ml.

*** Para la pseudoefedrina y fenilpropanolamina la concentración en la orina será considerada positiva si supera los 10 microgramos/ml.

Agonistas β_2

Medicamentos usados para tratamiento del asma y de las dificultades respiratorias; hasta hace algunos años, la efedrina y las sustancias relacionadas aparentemente deberían ser prescritas. Hoy, estas sustancias son prohibidas y se encuentran en la lista de aminas simpaticomiméticas y son consideradas como estimulantes.

Agonistas β_2

Se permite mediante autorización en la forma de aerosol: salbutamol y terbutalina.

Analgésicos narcóticos

Alfaprodina	Etilmorfina
Anileridina	Levofarnol
Bupenorfin	Metadona
Codeína**	Morfina**
Dextromoramida	Nalbuphina
Dextropropoxifeno	Pentazocina
Diamorfina (Heroína)	Peptidina
Dihidrocodeína*	Fenazocina
Dipipanona	Trimeperidina

Etoheptazina y sustancias relacionadas.

NOTA: La codeína*, dihidrocodeína*, folcodeína y dextrometorfán pueden ser utilizados como antitusivos para el tratamiento médico. El difenoxilato puede ser utilizado igualmente.

** Para la morfina, por ejemplo, como metabolito de la codeína, se considerará prohibida si la concentración en orina supera 1 (uno) microgramo/ml.

Sustancias anabolizantes

Esteroides anabolizantes androgénicos:

Belasterona	Metiltestosterona
Baldenona	Nandrolona

Clostebol	Norethandrolona
Dehidroclorometiltestosterona	Oxandrolona
Fluoximesterona	Oximesterona
Metenolona	Stanozolol
Metandienona	Testosterona*

* La testosterona se considerará positiva si la prueba indica una relación de testosterona/epitesterona.

T/E en orina, superior a seis (6), a menos que se pueda probar que esto es el resultado de un estado fisiológico o patológico.

En consecuencia, la comisión antidoping recomienda el recurso de un examen médico, de pruebas endocrinas y de estudios longitudinales para determinar la testosterona y todos los otros esteroides endógenos que sean necesarios.

Con el fin de facilitar la evaluación, los laboratorios acreditados por la UCI deben comunicar de una manera pronta a la Comisión antidoping, los resultados de cada caso individual con los criterios siguientes:

Negativo, si la relación T/E es inferior o igual a seis

Positivo, si la relación T/E es superior a seis

Con respecto al punto B, los otros controles deben ser practicados antes de considerar el resultado como negativo o positivo. Los tests pueden ser entre otros:

- Un análisis retrospectivo de los resultados anteriores.
- Controles endocrinológicos
- Controles inesperados repartidos en un período de varios meses.

Sustancias anabolizantes no esteroideas

Zeranol
Clenbuterol

HORMONAS PÉPTIDAS Y ANÁLOGAS

Gonadotropina coriónica (HCG gonadotropina coriónica humana):

Es bien conocido que la administración de gonadotropina coriónica humana y otros compuestos relacionados conducen a un aumento de la producción de esteroides androgénicos naturales y se considera por lo tanto, equivalente a la aplicación exógena de testosterona.

El valor máximo autorizado es de 20 mUI/ml, con una densidad específica de 1,20 g/ml. Dos métodos radioinmunitarios deben ser utilizados.

Corticotropina (HCTC)

Hay abuso de corticotropina con el fin de aumentar la tasa de corticosteroides endógenos en la sangre de manera que se produzcan efectos euforizantes. La administración de corticotropina es considerada equivalente a la administración oral, intramuscular o intravenosa de corticosteroides.

Hormona del crecimiento (HGH, somatotropina)

El empleo de la hormona de crecimiento en el deporte es considerado inmoral y peligroso por sus diversos efectos secundarios tales como reacciones alérgicas, efectos diabéticos y acromegalia, al ser utilizados en dosis elevadas.

Todos los factores de liberación de las sustancias mencionadas están igualmente prohibidos.

MÉTODOS DE DOPAJE

Dopaje sanguíneo

Es la transfusión sanguínea y la administración por vía intravenosa de glóbulos rojos o de compuestos sanguíneos que contengan glóbulos rojos, obtenidos a partir de sangre extraída del mismo individuo (autotransfusión) o de individuos diferentes (heterotransfusión). La indicación más utilizada para la transfusión sanguínea en el tratamiento médico es la pérdida importante de sangre por hemorragia o por anemia grave.

El dopaje sanguíneo es pues, la administración de sangre o de productos relacionados contenidos en los eritrocitos de un atleta por razones diferentes a las de un legítimo tratamiento médico. Este procedimiento puede ser aplicado a un atleta que ha perdido mucha sangre y que continúa su entrenamiento en un estado de insuficiencia sanguínea.

Estas prácticas contravienen tanto la ética del deporte como la ética de la medicina. Existen múltiples riesgos derivados de la transfusión sanguínea o de sus productos derivados. Entre ellos se encuentra el desarrollo de reacciones alérgicas (erupciones cutáneas, fiebre, colapso, etc.) así como fiebre o ictericia, transmisión de enfermedades infecciosas como hepatitis viral o sida, la sobrecarga del sistema circulatorio y aun el colapso metabólico.

En consecuencia la práctica de la transfusión sanguínea en el campo deportivo está prohibida.

Manipulación farmacológica, química o física

La comisión antidoping de la UCI prohíbe el uso de sustancias o métodos que modifiquen la integridad y la validez de las muestras de líquidos empleados durante el control de doping. Entre los métodos prohibidos se encuentra la cateterización, la sustitución o la alteración de la muestra, la inhibición de excreción renal empleando métodos farmacológicos como por ejemplo el probenecid y sustancias relacionadas y la administración de epitestosterona.

Si la concentración de epitestosterona es superior a 150 µg/ml, los laboratorios están en la obligación de informar a las autoridades competentes. La comisión antidoping recomienda que en estos casos se realicen controles complementarios.

Clases de sustancias no restringidas y restringidas:

Son PERMITIDOS los siguientes grupos:

Analgésicos antipiréticos

Como el ácido acetilsalicílico (aspirina), el acetaminofén, dipirona y pirazolona.

Antiinflamatorios analgésicos

Como el ibuprofén, fenilbutazona, indometacina, sulindac, piroxicam, diclofenac, naproxen, ácido flufenámico.

Relajantes musculares

Como robaxin y robaxifén.

Antihistamínicos

Difenhidramina, clorferinamina, tertenadina.

Descongestionantes

Oximetazilina.

Antiasmáticos

Teofilina, fenoterol, salbutamol, cromolyn sódico, terbutalina. Solamente se aceptan bajo presentación de aerosol, aunque se está reconsiderando esta restricción.

Medicamentos para la tos

Como el dextrometorfano.

Antidiarreicos

Caolín-pectina, loperamida.

Anestésicos locales

Procaína, xylocaína, lidocaína.

Así mismo se aceptan corticoides locales, laxantes, antibióticos y todos los grupos vitamínicos.

Drogas sometidas a restricciones:

Alcohol

El alcohol no está prohibido. Sin embargo, el alcohol presente en el aliento o en la sangre puede ser controlado bajo demanda.

Marihuana

La marihuana no está prohibida. Sin embargo, los controles pueden ser efectuados por demanda de la federación.

Anestésicos locales

La inyección de anestésicos locales está autorizada bajo las siguientes circunstancias:

- Utilización de procaína, xilocaína, carbocaína, etc., en lugar de la cocaína.
- No practicar inyección local o intraarticular.
- Únicamente en los casos en que su aplicación esté médicamente justificada.

Corticosteroides

Los corticosteroides naturales o sintéticos son utilizados ante todo como sustancias antiinflamatorias, aliviando así el dolor. Tienen igualmente influencia sobre las concentraciones de corticosteroides naturales que circulan por el organismo. Provocan una cierta euforia y son de tales efectos secundarios que su uso médico, salvo en aplicación local, exige un control.

El empleo de corticosteroides está prohibido, a excepción de su utilización en aplicación local (vía auricular, oftalmológica o dermatológica), en inhalación (asma, rinitis alérgica) así como en inyecciones locales o intraarticulares.

Para efectos de la aplicación de las sanciones estipuladas en el reglamento, se deben considerar prohibidos todos los productos no importando su denominación, que contengan las sustancias contenidas en esta lista, como constituyentes minerales.

Los betabloqueadores no se consideran como agentes dopantes para el ciclismo y por lo tanto no son de control.

Los diuréticos no son considerados como agentes dopantes para el ciclismo y por lo tanto no son de control.

ASPECTOS LEGALES

En Colombia rige la Ley 18 de febrero de 1991 cuyo texto es el siguiente:

Ley 18 de febrero de 1991

Por la cual se ordena el control de las sustancias y métodos prohibidos en el deporte:

Artículo primero. Prohíbese en todas las actividades deportivas del país el uso de drogas cuyos efectos procuren artificialmente incrementar el poder de los músculos de los competidores, tales como estimulantes, narcóticos, analgésicos, anabólicos, betabloqueadores, diuréticos, hormonas pépticas y análogas, transfusiones sanguíneas, alcohol, marihuana, anestesia local no terapéutica, corticosterona, etc., y aquellas sustancias y métodos que pretendan evitar o hacer difícil la detección del uso de estas sustancias.

Parágrafo primero. Los médicos deportólogos que prescriban con tal fin estas sustancias no podrán continuar ejerciendo esta especialidad en el territorio nacional, así el hecho se haya realizado fuera del país.

Parágrafo segundo. Si alguna de estas drogas, a juicio del profesional, es indispensable para el control y tratamiento en particular, el hecho tendrá que ser conocido por las organizaciones comprometidas en el evento con anterioridad a la justa deportiva, quienes determinarán o condicionarán la participación del deportista.

Artículo segundo. En el Instituto Colombiano de la Juventud y el Deporte (Coldeportes), teniendo en cuenta los convenios internacionales suscritos y que suscriba Colombia en la materia, elaborará, para efectos de esta ley, grupos de sustancias y grupos farmacológicos prohibidos y determinará los métodos no reglamentarios destinados a aumentar artificialmente la capacidad física del deportista o modificar los resultados de las competencias.

Parágrafo primero. Coldeportes, de acuerdo con el Ministerio de Salud, deberá mantener informadas a las seccionales de salud del país, para que ellas a su vez informen a las autoridades sanitarias municipales, sobre el nombre y efectos de las sustancias prohibidas así como de los métodos incompatibles con la ética deportiva.

Artículo tercero. El Instituto Colombiano de la Juventud y el Deporte (Coldeportes), con la colaboración de las federaciones deportivas y el Sistema Nacional de Salud, promoverá e impulsará a las facultades de medicina para ejercer el control y la represión de las prácticas y métodos prohibidos a que se refiere el artículo primero de esta ley.

Artículo cuarto. La Comisión Nacional de Medicina Deportiva y Ciencias Aplicadas al Deporte, creada por medio del artículo 65 del Decreto 2845 de 1984, adscrita al Instituto Colombiano de la Juventud y el Deporte (Coldeportes), continuará actuando en lo sucesivo como Comisión Nacional Antidoping, y tendrá además de las funciones que actualmente tiene asignadas, las siguientes:

- Divulgar información relativa al uso de sustancias y grupos farmacológicos prohibidos, métodos no reglamentarios y sus modalidades de control, realizar informes y estudios sobre sus causas y efectos y promover e impulsar acciones de prevención.

- Determinar la lista de competencias deportivas oficiales a las que será obligatorio el control.

- Elaborar los protocolos y las reglas para la realización de dichos controles, en competición o fuera de ella.

- Participar en la elaboración del reglamento de sanciones, instar a las federaciones y tribunales deportivos a la apertura de los expedientes disciplinarios y, en caso, recurrir ante el Tribunal Nacional del Deporte las decisiones de los tribunales deportivos de las federaciones.

- Promover la complementación y la interacción necesarias, en el aspecto médico deportivo, con el Sistema Nacional de Salud en orden a disponer los medios necesarios para la defensa de la niñez y la juventud en todo el territorio nacional, del uso y abuso de las sustancias que trata la presente ley.

Artículo quinto. El Instituto Colombiano de la Juventud y el Deporte (Coldeportes) y las federaciones deportivas procurarán los medios necesarios para la realización de

los controles determinados por la Comisión Nacional Antidoping.

Artículo sexto. En las competencias oficiales en que se obligue el control de los análisis destinados a la detección o comprobación de prácticas prohibidas, deberá realizarse en laboratorios estatales u homólogos por el Sistema Nacional de Salud.

Artículo séptimo. Para los efectos disciplinarios se consideran infracciones por faltas graves contra la sana competición y la disciplina deportiva, la permisividad, incitación o utilización de las prácticas prohibidas a las que se refiere el artículo primero de la presente ley, así como la negativa a someterse a los controles exigidos por órganos o personas competentes o cualquier omisión que impida o perturbe la correcta realización de dichos controles.

Artículo octavo. Al régimen disciplinario establecido por medio de esta ley, están sometidos todos los deportistas del país, dirigentes, personal técnico, auxiliar, científico y de juzgamiento que incurra en cualesquiera de las conductas infractoras que instituye el Artículo Sexto de este estatuto.

Artículo noveno. En las competencias oficiales el proceso de instrucción y resolución de los expedientes disciplinarios por infracciones o faltas a que se refiere esta ley, se adelantará ante los tribunales deportivos de las federaciones, en primera instancia, y ante el Tribunal Nacional del Deporte, en segunda instancia, y se ajustará sustancialmente a lo previsto en el Título V de la disciplina, artículo 52 a 62, ambos inclusive, del Decreto 2845 de 1984. En las competencias de interés local, estos asuntos serán resueltos en aspecto técnico por el funcionario de salud de mayor jerarquía, y con base en el informe dirimirá el impase disciplinario la autoridad deportiva.

Artículo décimo. La presente ley rige a partir de su sanción. Dada en Bogotá, D.C., a los 18 días del mes de Febrero de mil novecientos noventa y uno (1991).

PERJUICIOS CAUSADOS POR EL DOPAJE

Perjuicios físicos

Son un riesgo para la salud, causan deterioro físico y mental. Pueden provocar adicción e inhibición de los mecanismos de protección contra el sobreesfuerzo y la lesión puede finalmente llevar a la muerte.

Perjuicios éticos

El empleo de estos agentes es una clara violación de las reglas que gobiernan el deporte y es claramente contraria

a los principios de fair play (juego limpio). Es considerado en muchas legislaciones nacionales como conducta fraudulenta. Su uso es decepcionante para el mismo deportista y los demás. Se considera una burla directa a los entrenadores y demás deportistas.

EL CONTROL DE DOPING, ¿JUEGO ENTRE EL GATO Y EL RATÓN?

El control de las sustancias y procedimientos prohibidos en el deporte se asemeja al juego del gato y el ratón, en donde la ventaja la lleva hasta el momento el ratón. Cada vez son desarrolladas e inventadas nuevas preparaciones farmacológicas y se recurre a diversas aplicaciones fisiológicas, físicas y químicas en procura de aumentar el nivel de rendimiento y de competitividad de los deportistas. Tras esto, se ha desarrollado toda una nueva tecnología y creación de equipos y procedimientos más sensibles y sofisticados para la detección de las drogas y preparados farmacológicos considerados doping. No obstante, cuando se logra la detección de algún compuesto, otro ya está en desarrollo o en el “mercado negro” del deporte para su próximo empleo. Por consiguiente, es evidente que controles y equipos pueden ser obsoletos cada día.

Para llevar a cabo el control de sustancias prohibidas, sólo es permisible el análisis en orina; controles en otros fluidos orgánicos, como el plasma, etc., únicamente son permitidos si existe demanda legal.

PROCEDIMIENTOS PARA EL CONTROL DEL DOPING

El Comité Olímpico Internacional (COI) ha instaurado una serie de normas para la realización del control de doping conocido comúnmente como control antidoping:

- En toda competencia donde se haya establecido el control antidoping deberán ser tomadas muestras de orina a los tres primeros competidores en cada prueba final y a dos competidores finalistas escogidos al azar. En competencias por equipos, se escogerán dos de los jugadores que hayan competido, mediante sorteo al azar o por designación de la comisión antidoping, al presumirse su utilización.

- El deportista designado será notificado por escrito por la comisión antidoping y tendrá sesenta minutos (60) para presentarse al sitio designado para el procedimiento. En caso de no presentación justificada, se declarará positivo y se atenderá a las sanciones establecidas.

- Al llegar al sitio establecido para el procedimiento de control, el deportista deberá estar acompañado por el médico oficial del equipo y su delegado, quienes firmarán la planilla de asistencia y de manera secreta asignarán la clave que identificará dicha muestra.

- El médico o el atleta escogerán una pareja de recipientes, ojalá nuevos y previamente esterilizados, de una serie de kits ubicados en el sitio de la toma de muestra.

- La toma de muestra se debe realizar en presencia tanto del médico del equipo del deportista como del delegado de la comisión antidoping, con los interiores por debajo del nivel de la rodilla. Este procedimiento es similar para hombres y para mujeres.

- La orina será depositada por cantidades equivalentes en los dos recipientes escogidos previamente.

Luego éstos serán sellados rigurosamente por medio de lacre y anillo plástico (ver figura anexa), en presencia del deportista, de su médico y del delegado de la comisión antidoping. Estos recipientes serán guardados y sellados con lazo de plomo para garantizar su inviolabilidad. Dichos recipientes contienen muestra y contramuestra.

- El delegado de la comisión antidoping hará firmar al deportista, a su delegado y a su médico una constancia de que el procedimiento se realizó siguiendo estrictamente las normas establecidas por el COI. Se asignará luego la clave y código preestablecidos mediante marcas tanto a la muestra como a la contramuestra y éstas serán consignadas en un formulario que no incluye el nombre del deportista. Este formulario sólo será de conocimiento del personal de laboratorio. El formulario donde están consignados tanto el nombre como la clave respectiva quedará en poder de la comisión antidoping y la copia se le entregará al médico del equipo.

En el caso del ciclismo y por recomendación de la UCI, se enviarán las muestras bajo condiciones de seguridad, a cualquiera de los siguientes laboratorios avalados previamente por dicho organismo internacional.

Oslo (Noruega)	París (Francia)
Praga (República Checa)	Seúl (Corea)
Sydney (Australia)	Londres (Inglaterra)
Los Ángeles (EE.UU.)	Madrid (España)
Montreal (Canadá)	Atenas (Grecia)
Barcelona (España)	Pekín (China)
Colonia (Alemania)	Gand (Bélgica)
Helsinki (Finlandia)	Huddinge (Suecia)
Indianápolis (EE.UU.)	Lausana (Suiza)
Lisboa (Portugal)	Tokio (Japón)

Recomendaciones generales

- El médico no debe emplear en sus atletas ningún medicamento ya sea nuevo o no, sin estar seguro de que no contiene ningún principio activo que esté incluido en la lista de sustancias prohibidas por el Comité Olímpico Internacional.

- El atleta no debe aplicarse ningún medicamento que no haya sido formulado por su médico. No debe seguir instrucciones de otros atletas o instructores sin consultarlo con el médico del equipo.

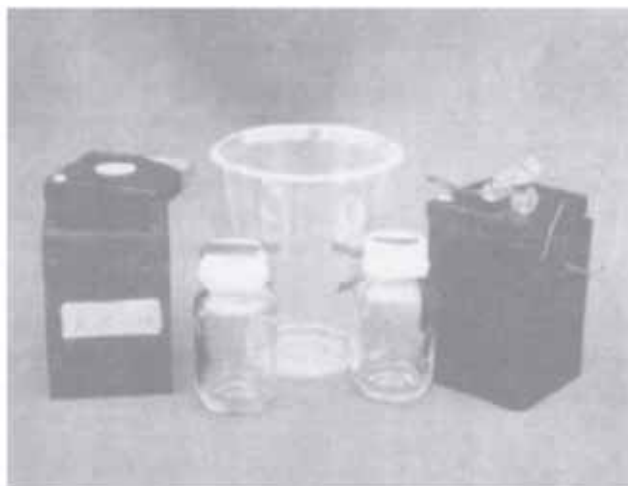
– Si en caso de urgencia el deportista se ve obligado a tratarse con un médico no deportólogo, debe poner en conocimiento de éste su condición de atleta. Además, el médico debe tomar nota y recordar los medicamentos que le fueron administrados y comunicarlo al médico del atleta.

Consideraciones finales

Luego de revisar las diferentes listas que hemos suministrado puede observarse que existe autonomía de cada organización deportiva, para determinar el tipo de sustancias que se deben considerar prohibidas. Por lo tanto, no hay unanimidad en los listados de drogas y de procedimientos prohibidos. Por ejemplo, el COI considera sustancias prohibidas a los betabloqueadores y a los diuréticos, mientras que estos grupos farmacológicos no son prohibidos por la UCI.

Así mismo, la legislación colombiana aquí reseñada, no tiene en cuenta el carácter supranacional de las federaciones deportivas y del Comité Olímpico Internacional, de modo que supedita el control y la evaluación de muestras a organismos estatales, mientras que el COI solamente autoriza para la evaluación de muestras a determinados centros de referencia. Se presenta entonces un conflicto de intereses que debe ser dilucidado con respecto a los

centros de evaluación oficiales y con validez en el ámbito territorial y al tipo de drogas y de grupos farmacológicos considerados prohibidos. Es el caso del ciclismo, si la legislación prohíbe todo tipo de droga y procedimiento que eleve el rendimiento, por su lado la UCI reconoce el empleo legal de los ya mencionados betabloqueadores y diuréticos, entonces, ¿cuál criterio primará en competencias ciclistas evaluadas por la UCI y realizadas en territorio colombiano?



BIBLIOGRAFÍA

- STRAUSS, R., et al. Anabolic steroid use and perceived effects in ten weight-trained women athletes. *JAMA*. 253, 19: 2871-2873, 1985.
- US PDI. Drugs information for the health care Provider, Caston Pensilvania, Mack Printing Co. Pág.: 72. 1983.
- GOODMAN, A.; GILMAN, L.; RALL, T.; MURAD, F. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 1986, 7ª ed. Editorial Panamericana. Bogotá, Colombia, 1986.
- BERENDONK, B. El deporte pasa al Rubicón Scala, 5: 40-41, 1987.
- IOC. MEDICAL CONTROLS. List of dopin classes and methods. Games of the XXIVth olympiad Seul, 1988.
- AMERICAN COLLEGE OF SPORT MEDICINE. The Use and Abuse of Anabolic-Androgenic steroids in sports. 9, 4. 1977.
- ASTRAND, P.O.; Rodahl, K. Fisiología del Trabajo Físico. 3ª ed. Ed. Panamericana, Bogotá, 1991.
- DIRIX, A. Doping y su Control. Libro Olímpico de la Medicina Deportiva. Ed. Doyma, Barcelona, 1988.
- IVY, J.L. Amphetamines en: Ergogenic Aids in Sports. Ed. William M. Human Kinetics Publisher Inc. Campaign III, 1983.
- LAMB, D.R. Anabolic Steroids en: Ergogenic Aids in Sports. Ed. William M. Human Kinetic Publisher Inc. Campaign III, 1983.
- McARDLE, W.; KATCH, F.I.; KATCH, V.I. Exercise Physiology. 2ª ed. Lea & Feiber, Philadelphia, 1991.
- Union Cycliste Internationale: Liste de Classes de Substances. Dopantes et Methodes de Dopage pour 1994. UCINT Lausanne, Suisse.
- Union Cycliste Internationale: Le Controle Antidopage en 10 Points. UCI. Lausanne, 1992.
- Nuevos Productos. Eritropoietina. Panorama Actual del Medicamento 14:292-301, 1990.
- GOLDBER, L. Fisiología y Fisiopatología en el Ejercicio. 1ª ed. En Español. Interamericana, McGraw Hill.
- GONZÁLEZ, G., J. Fisiología de la Actividad Física y el Deporte. Interamericana McGraw Hill. España, 1992.
- Year Book of Sport Medicine, Mosby, Inc. 1990.
- Ergogenic Aids in Sports. Human Kinetics, Inc. 1983.

Toxicidad hepática. Mecanismos

Isaac Fassler R.

RECuento HISTÓRICO

Durante la última década ha habido una explosión en la investigación y el conocimiento de un grupo de enzimas hepáticas agrupadas bajo el término de "citocromo P450". Para poder entender mejor el metabolismo de las diferentes sustancias a nivel hepático, es importante conocer la cronología de los descubrimientos en ese campo.

En la década de los 40 el desarrollo tecnológico permitió aislar fracciones subcelulares relativamente puras en el tejido hepático. En este momento se aisló el retículo endoplasmático liso y rugoso en forma conjunta, pero podían ser selectivamente precipitados del lisado de hepatocitos, formándose unas fracciones de color rojizo a los que llamaron microsomas.

Durante los primeros años de la década de 1950 se descubrió que cuando NADPH se unía a los microsomas, éstos eran capaces de catalizar la mayoría de las transformaciones de las drogas que ocurrían en el hígado sano.

Posteriormente los investigadores se dedicaron a analizar el metabolismo hepático de cientos de compuestos, encontrando que la gran mayoría eran llevados a dos tipos de reacciones: oxidación y conjugación. La oxidación insertaba un átomo de oxígeno a la droga, formando por lo general un compuesto hidroxilo (hidroxilación), y la conjugación suministraba a la droga o a su metabolito un grupo polar por medio de un enlace covalente, formando un grupo hidrosoluble. Este tipo de reacciones se llamó respectivamente "reacciones de fase I" y "reacciones de fase II", debido a que muchas de las drogas estudiadas requerían primero de una reacción de oxidorreducción para después poder ser conjugadas.

En la década de los 60 se comenzó a utilizar el nombre de los citocromos, cuando se logró caracterizar en los microsomas hepáticos un pigmento rojo muy similar al de grupo heme. Este pigmento era intensamente absorbido por una longitud de onda de 450 nanómetros de donde resulta su nombre "cytochrome pigment-450".

Ya en los 70 se sugirió que este pigmento rojo debía ser compuesto por múltiples enzimas ya que era inconcebible que una sola enzima realizara tantas y tan diversas acciones. Por otra parte se observó que de acuerdo con el estímulo que se realizara sobre los sistemas microsomales se producían diferentes pigmentos que absorbían diferentes longitudes de onda entre los 448 y 450 nanómetros. El intento por purificar cada uno de estos pigmentos determinó la existencia de 20 tipos diferentes y posiblemente existan alrededor de 50 a 100 tipos que aún están por descubrir.

PRINCIPIOS BÁSICOS

La mayoría de las drogas que son administradas son de tipo liposoluble. Esta propiedad es de importancia para absorción oral y para la difusión pasiva a través de las membranas de los enterocitos. Una vez la droga llega al torrente sanguíneo, debe sufrir una conversión a un compuesto hidrosoluble para poder ser eliminada. El órgano encargado de llevar a cabo esta reacción es el hígado.

El hígado tiene la capacidad de convertir las sustancias lipofílicas en hidrofílicas. Esta propiedad está dada por la estructura peculiar de su endotelio; éste se encuentra en íntimo contacto con los sinusoides sanguíneos por medio de unos espacios que contienen los poros transcelulares o fenestraciones, que permiten el paso de la mayoría de proteínas. De esta manera las proteínas pueden difundir fácilmente desde los sinusoides al espacio de Disse, donde entran en contacto con la membrana citoplasmática del hepatocito y de allí difundir pasiva o activamente al interior de la célula, donde se convertirán en sustancias hidrosolubles que serán excretadas en la bilis hacia el tubo digestivo.

PRODUCCIÓN DEL DAÑO HEPÁTICO

Muchas drogas y otros compuestos son tóxicos cuando se consumen en gran cantidad. Sin embargo, en una minoría

de los casos se puede producir toxicidad con cantidades consideradas como terapéuticas. Este tipo de reacción impredecible es la que se ha llamado idiosincrásica. Las reacciones idiosincrásicas pueden, en ocasiones, corresponder a reacciones inmunológicas.

La hepatotoxicidad por drogas se puede producir al menos de dos formas. Primero, cuando la droga *per se* hepatotóxica en una persona que tiene limitada la depuración o la función excretora. Este tipo de eventos puede suceder en personas que tengan hepatopatía crónica, o que estén consumiendo múltiples drogas que utilicen los mismos sistemas enzimáticos en forma tal, que éstos se tornen insuficientes. La segunda forma, y tal vez más corriente, es cuando una droga sufre una conversión a un metabolito potencialmente tóxico.

La investigación básica sobre los mecanismos por los cuales se produce intoxicación hepática inducida por drogas plantea, al menos, dos hipótesis. Una sugiere que la unión de las proteínas de los metabolitos intermedios activos a grupos thiol y a otros grupos funcionales sean los inductores de la toxicidad. La otra hipótesis postula que la hepatotoxicidad es la respuesta al estrés oxidativo: oxidación de tioles, peroxidación de lípidos y alteración en la homeostasis del calcio.

MODIFICACIONES QUÍMICAS LLEVADAS A CABO EN EL HEPATOCITO

Como ya se ha mencionado, el daño hepático bien sea inducido por drogas o por otras sustancias, se produce a consecuencia de una serie de reacciones bioquímicas que tienen lugar en el hepatocito (tabla 112.1). Estas reacciones son de dos tipos; el primer tipo de reacción es el de fase I, cuyo objetivo principal es la modificación de los grupos funcionales por medio de la introducción de grupos polares. Para tal efecto se utilizan sistemas enzimáticos como el de las monooxigenasas, el de las citocromo-C-reductasas y el de las citocromo P450, siendo el más importante éste último, y sobre el cual nos detendremos. El segundo tipo de reacciones, y al que se llega después de haber pasado por el anterior, son las de fase II, en donde se realiza una agregación de un grupo de conjugación.

Tabla 112.1. Tipo de reacciones realizadas en el hepatocito

FASE I	FASE II
Hidroxilación alifática	Metilación
Hidroxilación aromática	Condensación
N-desacilación	Sulfatación
Deaminación oxidativa	Acetilación
N-oxidación	Glicosilación
O-desalquilación	Conjugación con aminoácidos
S-desmetilación	Glutación o ácidos grasos
Desulfuración	Glucoronidación
Formación de sulfóxidos	

Sea cual fuere la reacción que se lleva a cabo, el daño celular se produce o por daño directo de la sustancia extraña, o porque se desencadena una serie de reacciones que van a alterar la homeostasis de las diferentes sustancias intracelulares como el glutatión, al cual nos referimos adelante, o a alteración en el equilibrio electrolítico, que van a llevar a la célula a alterar la permeabilidad de sus membranas y por lo tanto a llegar a edema y muerte.

Reacciones de fase I

Aunque existen varios sistemas enzimáticos que pueden llevar a cabo este tipo de reacciones, el más importante es el sistema del citocromo P450. Este citocromo, así como otros, se encuentra situado en el retículo endoplasmático liso y su función básica, como lo describiremos a continuación, es la oxidación mixta.

La secuencia de eventos que se lleva a cabo en el citocromo P450 ha sido profundamente revisada. El sistema de citocromo posee en su interior una molécula de heme, que tiene la capacidad de reducirse u oxidarse gracias a una enzima: la NADPH citocromo P450 reductasa. El mecanismo por el cual el citocromo P450 modifica la estructura de las sustancias que le llegan es por medio de una función oxidativa mixta, en donde en la medida que la sustancia por metabolizar sea oxidada, en el interior del sistema enzimático habrá otras moléculas que se reduzcan. Este proceso implica la liberación de un átomo de oxígeno, que es insertado en la molécula ajena al organismo, usualmente como un grupo hidroxilo, produciendo así su oxidación.

La inserción de un átomo de oxígeno a un compuesto puede producir dos tipos de compuestos: aquéllos que se tornan completamente inactivos, y aquéllos que se convierten en metabolitos intermedios activos con capacidad carcinogénica.

Esquemáticamente la reacción sería así:



No por el hecho de formar metabolitos activos, muchas veces más tóxicos que la molécula original, podríamos decir que existen citocromos “buenos” y citocromos “malos”; esta idea que surgió durante las investigaciones iniciales donde se observó que, en algunas ocasiones, sustancias metabolizadas por ciertos citocromos, específicamente el citocromo P450 I, activaban sustancias carcinógenas como las arilaminas. En la actualidad se sabe que este tipo de metabolitos no son exclusivos de esta familia.

Las diferentes familias de citocromo P450 son capaces de metabolizar muchas drogas; sin embargo, se ha visto que existe cierta especificidad y que las drogas son dependientes de un citocromo específico para su metabolismo.

Esto se debe a que existe cierta afinidad de unión entre los receptores de los citocromos y las moléculas ajenas. (Figura 112.1).

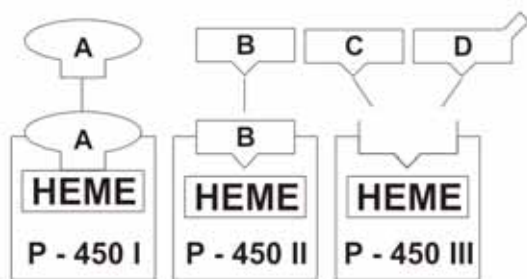


Figura 112.1. Se observa que existe cierta afinidad catalítica, en forma tal que los tóxicos que necesiten ser depurados tengan un receptor de membrana específico. Este receptor de membrana se encuentra cerca del grupo heme con el que tendrán una reacción de oxidorreducción. En el caso C y D se observa que existe la posibilidad de unión de diferentes sustancias a un citocromo específico.

La pregunta que surge entonces, es por qué si estos sistemas enzimáticos fueron creados para detoxificar sustancias ajenas al organismo, sucede lo contrario. Existen compuestos que al ser ingeridos en grandes dosis producen hepatotoxicidad; sin embargo una minoría de pacientes presenta el mismo tipo de reacciones con dosis bajas: esta respuesta impredecible se ha llamado idiosincrásica, y puede deberse a una respuesta inmune o alérgica al tóxico. Considerando esto, la hepatotoxicidad puede estar dada por dos tipos de fenómenos. El primero, es toxicidad que tenga la droga *per se*, la toxicidad directa, y que se atribuye a una deficiencia en el mecanismo detoxificador (metabolizadores lentos) o el mecanismo de eliminación, que predispondrá al paciente a la toxicidad. El segundo mecanismo, más usual, es la formación de compuestos potencialmente tóxicos a partir de drogas potencialmente inocuas (tabla 112.2). El mejor ejemplo de este mecanismo es el acetaminofén. En este caso, el acetaminofén posee ya un grupo hidroxilo en su estructura bioquímica y por lo tanto no requeriría de una reacción de fase I para ser llevado a una reacción de fase II. Cuando la reacción de fase II se satura a causa de una ingesta exagerada de acetaminofén (15g), la droga es llevada al citocromo formando así los metabolitos activos. Se consumen las reservas del glutatión y se produce el daño celular. Por otra parte se ha visto que los alcohólicos pueden desarrollar daño agudo por acetaminofén con dosis menores. Aparentemente el hígado alcohólico se encuentra depletado de glutatión y por lo tanto es incapaz de realizar una detoxificación efectiva. Una segunda teoría postula que el alcohol induce una mayor producción de metabolitos activos por inducción de ciertos citocromos.

Tabla 112.2. Citocromo P450: Toxicidad

Dosis dependiente
Reacciones idiosincrásicas
Inmunes
Alérgicas
Mecanismo de toxicidad
Toxicidad directa
Disminución en el mecanismo de detoxificación
Disminución en el mecanismo depurador
Producción de metabolitos tóxicos

Reacciones de fase II

Estas reacciones tienen como principio básico la agregación de un grupo funcional al compuesto original. El objetivo de este tipo de reacciones es el de detoxificar metabolitos químicamente activos producidos por las reacciones de fase I o bien sustancias que no requieran del paso por éstas.

Para que la reacción de conjugación se lleve a cabo es necesario que exista un sustrato dador y un sustrato receptor (tabla 112.3). El sustrato dador puede ser agua, ácido glucurónico, sulfato, glicina, pero tal vez el más importante de todos es el glutatión.

La reacción de fase II puede expresarse de la siguiente manera:



Tabla 112.3. Tipos de reacciones de fase II

Tipo de conjugante	Sustrato dador
Glucuronidación	Ácido UDP-glucurónico
Acetilación	Acetil Co-A
Metilación	S-Adenosil-Metionina
Sulfatación	Fosfoadenosil-Fosfosulfato

Importancia del glutatión hepático

El glutatión es un tripéptido (L-gama-glutamyl-L-cisteinil-glicina), cuya molécula compacta le confiere gran importancia. Es el thiol no proteico más abundante en casi todas las especies aeróbicas y se encuentra en rangos de 0,5 a 10 mM en el espacio intracelular, con un promedio de 4 a 8 mM en el hepatocito. Más del 98% del glutatión intracelular se encuentra en la forma reducida gracias a la glutatión reductasa intracelular; el resto se encuentra oxidado como thioéter o como disulfito.

Su estructura le confiere ciertas propiedades que van a determinar su acción metabólica. Primero, el grupo N-terminal glutamyl y cisteinil unidos por un grupo gama carboxil le confiere resistencia contra todas las peptidasas, pero puede ser quebrada por las gama-glutamyl-transpeptidasas. Una segunda importancia estructural es

la presencia del C-terminal glicina que lo protege de la gama-glutamyltransferasa intracelular.

La fracción más importante de este tripéptido es la cisteína, ya que de ella proviene el grupo tiol encargado de muchas de las funciones del glutatión. Dentro de las funciones descritas del glutatión tenemos las de detoxificación, reducción de uniones disulfuro de proteínas y otras moléculas, almacenamiento de cisteína, metabolismo de leucotrienos y prostaglandinas, así como reducción de ribonucleótidos y deoxirribonucleótidos.

Funciones del glutatión

Detoxificación

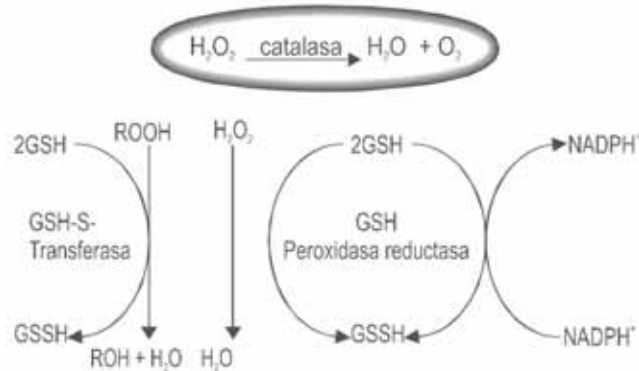
Muchas de las sustancias que entran al organismo requieren de activación, y como ya se mencionó ésta se realiza en el citocromo P450. La mayoría de los metabolitos activos allí producidos son detoxificados conjugándose con el glutatión, bien sea en forma espontánea o catalizado por la glutatión transferasa para ser excretados como ácido mecaptúrico.

La toxicidad de un compuesto está dada por el equilibrio entre la producción de metabolitos activos y la capacidad del glutatión para detoxificarlos. La capacidad de detoxificación puede variar de acuerdo con múltiples circunstancias, bien sean genéticas o adquiridas. Dentro de los factores genéticos se ha descrito cierta asociación entre algunos tipos de HLA y la susceptibilidad al tetracloruro de carbono. El sexo femenino tiene más susceptibilidad a las drogas lo mismo que la edad avanzada. El estado nutricional es un factor importante ya que las comidas con alto contenido proteico aumentan la actividad del citocromo P450, acrecentando la producción de metabolitos activos, pero por otra parte la dieta de bajo contenido proteico disminuye los depósitos del glutatión. Es de tener en cuenta que en los pacientes alcohólicos sucede este tipo de fenómeno donde el alcohol estimula el citocromo P450IIE1, permitiendo un rápido metabolismo del acetaminofén, pero a la vez se

presenta una disminución en los depósitos de glutatión hepático. Además de los factores mencionados hay otros factores que se asocian a la baja del glutatión hepático, como el ayuno prolongado, tratamientos con dietil-me-leato, enfermedades caquetizantes, estrés oxidativo (que mencionaremos a continuación) y el ciclo circadiano, ya que se ha visto que los niveles más altos se presentan en la noche y en la madrugada y los más bajos en la tarde, con variaciones máximas de 25 a 30%.

Dentro de la función detoxificadora del glutatión no sólo se encuentra la de conjugar metabolitos activos, también la de proteger al hepatocito de sustancias producidas normalmente por un metabolismo aerobio. Estas sustancias son los peróxidos de hidrógeno y los iones superóxido que van a ser el sustrato de las peroxidases del glutatión. La reducción de los peróxidos formados por la respiración aerobia es catalizada por una enzima dependiente del selenio: la glutatión peroxidasa; la reacción llevada a cabo por ésta producirá oxidación del glutatión. (Figura 112.2).

Figura 112.2. Peroxisoma

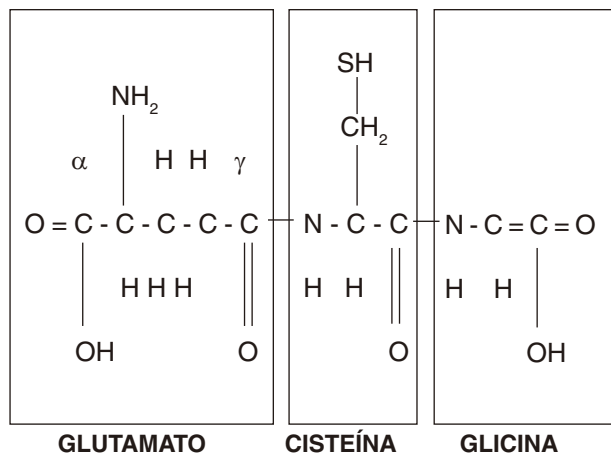


El ciclo redox que se forma dentro del peroxisoma demuestra la importancia del glutatión en la protección contra los agentes oxidantes. Los factores esenciales para que este sistema funcione es la presencia del glutatión y la presencia del nucleótido NADP como cofactor. En la medida en que se realice la óxidorreducción, se generará glutatión oxidado que será transportado activamente al exterior de la célula. (Figura 112.2).

La capacidad de reducir sustancias consume NADPH y glutatión. La máxima rata a la que este sistema de oxido-reducción puede trabajar depende de la velocidad de reducción del disulfuro de glutatión que alcanza aproximadamente 8 a 10 mol/min/g de hígado.

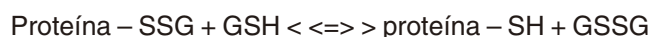
Intercambio thildisulfito

Es posible que este tipo de reacción haya nacido con el aumento de la presencia de oxígeno en la atmósfera.



Inicialmente los grupos sulfhidrilos permanecían reducidos como tioles; en la medida en que la presión de oxígeno aumenta en el exterior, la tensión de oxígeno en los tejidos también aumenta; se produce oxidación de tioles y se convierten en disulfitos. En la medida que esto sucede los organismos van generando sistemas enzimáticos que les permiten adaptarse a los cambios.

Para poder mantener una tensión de oxígeno adecuada y lograr que los grupos disulfito regresen a su forma de tioles, existen las tioltransferasas, cuya reacción podría esquematizarse de la siguiente manera:



La reacción puede ser catalizada por la tioltransferasa en cualquiera de las dos direcciones.

Almacenamiento y transferencia de la cisteína y el glutatión

La cisteína, uno de los componentes del glutatión, se autooxida a cistina produciendo radicales libres. Es por esta razón que la cisteína se encuentra almacenada en el glutatión. Los dos órganos más importantes en la homeostasis del glutatión son el hígado y el riñón. El hígado libera glutatión al plasma y a la bilis, mientras que el riñón lo hace a los túbulos. La ruptura del glutatión se realiza en la superficie externa de la célula donde la presencia de gammaglutamiltranspeptidasa es abundante. En este caso los constituyentes del glutatión pueden ser captados inmediatamente por el mismo órgano, conformando la homeostasis intraorgánica. Por otra parte el glutatión puede salir del órgano y liberar sus componentes en el exterior realizando la homeostasis interorgánica.

Bajo circunstancias de máximo estrés, cuando la depleción del glutatión es rápida debido a una gran tasa de conjugación, el recambio de glutatión puede alcanzar tasas de 2 a 3 mol/hora/g de tejido hepático seco. Para poder realizar este recambio existen en el hígado dos reservorios: el primero, citoplasmático, de recambio rápido que puede durar dos horas y el segundo, mitocondrial, de recambio lento cuya duración es de 30 horas.

TOXICIDAD

Teniendo en cuenta los factores que se han discutido, veremos a continuación cuál es la razón para que se produzca el daño hepático. Una vez una sustancia tóxica llega al hígado y sufre una modificación bioquímica por las reacciones de fase I, los metabolitos activos deben inactivarse, en este momento entra en juego el glutatión, que va realizar una reacción de conjugación. En la medida en que los metabolitos activos consuman las reservas del glutatión, este se va agotando. Al agotarse suceden dos fenómenos: el primero es la incapacidad del hepatocito

para depurar los radicales libres que se están generando, y el segundo es la presencia de radicales libres que se generan dentro de las reacciones de oxidación que normalmente suceden. La generación de radicales aniónicos, peróxidos de hidrógeno, oxígeno libre y radicales hidróxilo van a llevar a una lesión de las membranas celulares, tanto de las organelas como citoplasmáticas. Una vez las membranas celulares han sido destruidas, aparece un fenómeno directamente relacionado con el calcio intra y extracelular. Por una parte se liberan todos los depósitos de calcio intracelular y por el otro se bloquea la salida de éste hacia el exterior de la célula, lo que lleva a un incremento progresivo del calcio intracelular. El aumento del calcio al nivel intracelular lleva a un edema de la célula hasta que ésta muere.

Importancia el calcio en la lesión celular

Una de las preguntas más importantes en la intoxicación hepática es el mecanismo por el cual se llega a la muerte celular. La respuesta parece estar en los mecanismos de regulación del calcio. Como se menciona arriba, parece ser que el calcio es el responsable final de la muerte celular; sin embargo, no sería así de no existir otros fenómenos que se desarrollan antes de llegar al daño de las membranas celulares.

El glutatión hepático es el único péptido que confiere protección contra el estrés oxidativo. Cuando los niveles del péptido disminuyen por debajo del 20 a 30% comienza a producirse daño en el hepatocito. El glutatión se encarga de mantener la permeabilidad de la membrana mitocondrial, manteniendo los tioles en su estado reducido. En la medida en que se produzcan cambios en estos tioles, se altera la permeabilidad de la membrana, cambiando principalmente las bombas de calcio, por lo tanto se presentará alteración en su homeostasis.

El mantenimiento de niveles bajos de calcio es vital para la sobrevivencia de todas las células de los mamíferos. Los niveles plasmáticos son alrededor de 10.000 veces más altos que los niveles intracelulares. Para este efecto existen sistemas de transporte que mantienen los niveles intracelulares de calcio bajos.

Distribución intracelular del calcio

Por lo general el calcio celular se encuentra unido a proteínas, secuestrado dentro del retículo endoplasmático o dentro de las mitocondrias. El objetivo de este almacenamiento de mantener niveles citoplasmáticos de calcio libre en el rango de 0,1 a 0,4mM, mientras los niveles totales de calcio se encuentran entre 3 y 30 nmol/mg. El paso activo del calcio a través de las membranas está mediado por una bomba del tipo ATPasa dependiente de magnesio y estimulada por calcio. La velocidad máxima de captación mitocondrial de calcio es del orden de 100 veces más rápida que la velocidad

de excreción del ion. La mitocondria tiene la capacidad de mantener los niveles de calcio citosólico entre 0,5 y 1,5-m M; sin embargo, estos niveles son mayores que los que normalmente se encuentran, por lo que existen otros sistemas enzimáticos con la matriz mitocondrial que cumplen esta función.

Mecanismo de lesión celular

La lesión celular compromete el citoesqueleto del hepatocito y parece ser dependiente de los iones de calcio y de las proteasas dependientes del calcio. Los estudios realizados hasta el momento mencionan que el daño inicial debe ser de tipo químico, probablemente producido por proteínas thiolicas o por factores oxidadores de la membrana mitocondrial. Una vez la membrana ha sido lesionada, la mitocondria pierde su capacidad de almacenadora de calcio y por lo tanto permite la salida de este al citosol. Cuando los niveles de calcio citosólico son importantes se produce edema de las membranas tanto citoplasmática como de las organelas.

Aunque los estudios mencionan que el factor crítico para la alteración de la homeostasis del calcio es la oxidación de la membrana, es difícil determinar realmente si la alteración en la permeabilidad de la membrana es causa o consecuencia del equilibrio del calcio.

Se ha observado en el laboratorio, que cuando los hepatocitos se encuentran en medios deficientes de calcio se produce edema en la membrana celular. El modelo experimental plantea que si hay déficit extracelular de calcio se produce una alteración en la permeabilidad del mismo a través de la membrana mitocondrial, generan-

do una disrupción en su homeostasis. Estos hepatocitos generan peroxidación lipídica y permiten la salida de glutatión y sus precursores y formación de disulfido de glutatión. Por último se produce daño de la membrana, pérdida de potasio, edema y finalmente muerte celular. Se ha sugerido que factores antioxidantes como la vitamina E eliminan el edema: un fenómeno similar ocurre cuando se restituye el calcio extracelular.

El mantenimiento de los niveles de vitamina E parece ser indispensable para limitar los efectos del estrés oxidativo; sin embargo, los cambios en el ciclo redox y la salida del glutatión asociada a la pérdida de vitamina E, parecen ser los causantes del aumento de la permeabilidad de las membranas citoplasmáticas y por lo tanto del edema masivo que conlleva a la muerte celular.

CONCLUSIÓN

Aunque se ha avanzado en la investigación acerca de cómo se produce el daño hepático, no se ha comprendido a cabalidad cómo se produce, en últimas, la muerte celular. Los intentos por detener el progreso de la lesión están encaminados a alterar las reacciones de fase I y fase II administrando diversos agentes protectores con diferentes objetivos, como bloquear las acciones del citocromo P450 o bien estimular la síntesis del glutatión. Recientemente se han utilizado medicaciones que regulan la homeostasis del calcio.

En la medida en que se comprenda mejor la fisiopatología del daño hepático, los objetivos de la investigación estarán encaminados a buscar nuevas alternativas de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- PAUL, B.; WATKINS, M.D. Role of cytochrome P450 in Drug Metabolism and hepatotoxicity. *Seminars in liver disease* 235:250, 1990.
- LAURIE, D.; DELEVE, M.D., Ph.D., and NEIL KAPLOWITZ, M.D. Importance and regulation of hepatic glutathione. *Seminars in liver disease* 251:266, 1990.
- DONALD, J. REED, Ph.D. Status of calcium and thiols in hepatocellular injury by oxidative stress. *Seminars in liver disease* 285:292, 1990.
- G. POLI, M.D., Liver damage due to free radicals. *British Medical Bulletin* 604:620, 1993.
- REGINE, KAHL M.D., Toxic Liver injury, en Neil McIntyre, Jean-Pierre Benhamou, Johannes Bircher, Mario Rizzetto y Juan Rodes, editores, Oxford textbook of clinical hepatology: Oxford University press, 1991: 905-918.
- HYMAN, J.; ZIMMERMAN M.D.; WILLIS, C. Maddrey, en Leon Schiff and Eugene R. Schiff editores, Disease of the liver: J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1993: 707-771.
- DONALD, REED Ph.D., en David Zakim, M.D., Thomas D. Boyer, M.D. editors, Hepatology a textbook of liver disease: W.B. Saunders Company, 1990: 737-753.
- DONALD, REED Ph.D., en David Zakim, M.D., Thomas D. Boyer, M.D. editors, Hepatology a textbook of liver disease: W. B. Saunders Company, 1990: 791-820.
- SHEILA, SHERLOK and JAMES, DOOLEY editors, Diseases of the liver and Biliary Sytem: Oxford Blackwell Scientific Publications, 1993: 322-356.
- PAROLA, M.; LEONARDUZZI, F.; BIASI, F., et al. Vitamin E dietary supplementation protects against carbon tetrachloride-induced liver damage and cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16: 1014-1021.
- LIEBER, C.S. Biochemical and molecular basis of alcohol-induced injury to liver and other tissues. *N. Eng. J. Med* 1988; 319: 1639-1650.
- LAUFERBUG, B.; VELEZ, M.E. Glutathion deficiency in alcoholics: Risk factor for paracetamol hepatotoxicity. *Gut* 28: 1153-1157, 1988.
- MORGAN, M.Y.; RESHEF, R.; SHAH, R.R., et al. Impaired oxidation of debrisoquine in patients with perhexiline liver injury. *Gut* 25: 1057-1064, 1984.
- KAYSEN, G.A.; POND, S.M.; ROPER, M.H. Combined hepatic and renal injury in alcoholics during therapeutic use of acetaminofen. *Arch Internal Med* 145: 2019-2023, 1985.
- LESSER, P.B.; VETTI, M.M.; CLARK, W.D. Lethal enhancement of therapeutic doses of acetaminofen by alcohol. *Dig Dis Sci* 31: 103-105, 1986.
- BLACK, M.; RAUCY, J. Acetaminophen, alcohol and cytochrome p450. *Ann Intern Med* 104: 427-492, 1986.
- LAUTERBERG, B.H.; VÉLEZ, M.E. Glutathione deficiency in alcoholics, risk factor for paracetamol hepatotoxicity. *Gut* 29: 1153-1157, 1988.
- LAUTERBERG, B.H.; ADAMS, J.D.; MITCHELL, J.R. Hepatic glutathione homeostasis in the rat: Efflux accounts for glutathione turnover. *Hepatology* 4: 586-590, 1984.
- BOYER, T.D. The glutathione S-transferases: And update. *Hepatology* 9: 486-496, 1989.
- BOYER, T.D.; VESSEY, D.A. Inhibition of human cationic glutathione S-transferase by nonubstrate ligands. *Hepatology* 7: 843-848, 1987.
- OOKTHENS, M.; MADDATU, T.; KAPLOWITZ, N.; LYON, I. Mechanism of declining hepatic GSH efflux with age in the rat. *Hepatology* 10: 649, 1989.
- BELLOMO, G.; ORRENU, S. Altered thiol and calcium homeostasis in oxidative hepatocellular injury. *Hepatology* 5: 876-882, 1985.
- THOMAS, C.E.; REED, D.J. Current status of calcium in hepatocellular injury. *Hepatology* 10: 375-384, 1989.

Mecanismos neurotóxicos

Manuel Guillermo Uribe Granja

ESCOPOLAMINA

CLASE: alcaloide natural de las solanáceas

GRUPO: amina terciaria

MEDICAMENTOS QUE SE EXTRAEN: escopolamina (bromhidrato de hioscina) y bromhidrato de epoxitropiniltropano.

Mecanismo de acción

Bloquea los impulsos colinérgicos por su acción sobre las células efectoras. Bloquea selectivamente los receptores colinérgicos del núcleo basal de Meynert, implicado recientemente en los procesos de memoria de fijación y a corto plazo.

Relación entre estructura química y acción farmacológica

Los derivados del tropanol producen excitación del sistema nervioso central. Con la escopolamina se observa un período corto y luego lleva a la depresión del mismo. Esto explica por qué los efectos desde el punto de vista de agitación psicomotora son menos severos que los que se observan con atropina y otros alcaloides.

Cinética

Se absorben fácilmente desde el tracto gastrointestinal y se metabolizan parcialmente a nivel hepático. En este órgano se hidroliza al ácido trópico y la escopina. Un 10% se elimina sin metabolizarse, por orina.

“NUEVA BURUNDANGA”

Consiste en la mezcla de escopolamina con depresores del SNC, principalmente benzodiacepinas y fenotiazinas, lo que puede hacer variar el cuadro clínico. Es de común ocurrencia entre nuestros delincuentes el uso de estas

mezclas ya que obtienen la sugestionabilidad propia del alcaloide e inhiben en la víctima la agresividad que puede ocasionar el mismo.

Sintomatología

Sistema nervioso central. Excitación fugaz. Si se trata de “nueva burundanga” diferentes grados de depresión del mismo. Amnesia anterógrada, hiporreflexia generalizada e hipotonía; en caso de mezcla con fenotiazinas, rigidez en “rueda dentada”.

Ojos. Pupilas midriáticas reactivas a la luz. De no ser así, se plantea la posibilidad del diagnóstico diferencial con cuadros de trauma cerrado encefálico o intoxicación exógena por alcohol metílico o barbitúricos en fase terminal.

Mucosas. Sequedad de las mismas, por su marcado efecto anticolinérgico.

Sistema cardiopulmonar. Hipertensión arterial y taquicardia, cuando se administra en alto grado de pureza.

Sistema génito-urinario. Retención urinaria, por su marcado efecto anticolinérgico.

Tratamiento

Lavado gástrico con carbón activado: 50 gramos de carbón activado diluidos en 200 ml de agua o solución salina. Se deben dejar unos 50-100 ml de esta solución en la cavidad gástrica, al finalizar el lavado gástrico exhaustivo.

Neostigmina

“Prostigmine” se aplican 0,5 mg intramusculares, cada ocho horas, durante 48 a 72 horas aproximadamente.

Vitamina C

“Vitamina C, Redoxón” aplicando 1 g endovenoso cada ocho horas, durante 48 a 72 horas aproximadamente. Con ello se facilita que la neostigmina atraviese en un mínimo porcentaje la barrera hematoencefálica.

Furosemida

“Lasix”. Facilita la eliminación renal del tóxico. Se aplican 20 mg endovenosos cada ocho horas por 72 horas aproximadamente.

Flumazenil

“Lanexat”. Desplaza del receptor gabaérgico por inhibición competitiva a los diazepínicos convencionales. Indicado en “nueva burundanga”, con depresión severa del SNC. Se aplica 1 mg (10 ml) para infusión en 6, 8 o 12 horas, según criterio médico, en bolos cada dos minutos de 0,3 mg (3 ml), según respuesta.

Secuelas

Pueden persistir amnesia lacunar, aunque es muy específica en hacer referencia al episodio en el cual el paciente fue víctima del delincuente. Si existe personalidad premórbida, pueden aparecer trastornos psicóticos severos.

Laboratorio

- Cuadro hemático completo.
- Citoquímico de orina.
- Prueba de función renal.
- Muestra en tubo seco 10 ml de sangre total para detectar escopolamina. En general, es tan pequeña la dosis de escopolamina para que el agresor pueda cumplir sus objetivos, que resulta inoficioso solicitar cuantificación. El dato de “positivo”, así sean trazas, justifica el tratamiento.

ALCOHOL METÁLICO

Llamado “alcohol de madera” haciendo alusión a su proceso de extracción. (Ver capítulo correspondiente).

Dosis letal

1 a 2 mililitros por kilogramo de peso corporal.

Etiología

Generalmente observamos en las formas accidentales por confusión con etanol; en forma “terapéutica” o de autoformulación casera en pediatría, al friccionar a los pacientes con el fin de bajar la fiebre. En el ámbito criminal: con fines homicidas o en casos de adulteración del alcohol etílico, en forma suicida y en dipsómanos.

Fisiopatología

Se metaboliza en el hígado y la retina por la acción de la aldehído-deshidrogenasa (ADH), produciendo formaldehído y ácido fórmico, siendo este último muy importante por su toxicidad, ya que es el responsable de

la acidosis metabólica severa resultante, que determina la mortalidad de estos pacientes. Este mismo efecto sobre la retina explica la amaurosis o ceguera resultante de este envenenamiento. (Ver capítulo de alcoholes).

Toxicocinética

Tiene una fase de latencia entre 6 y 48 horas, con estado de embriaguez muchísimo más severo que el producido por el alcohol etílico.

Sintomatología**Sistema nervioso central**

Se presenta vértigo, cefalea frontal, astenia y adinamia. Todos los grados de depresión del SNC. Amaurosis o ceguera en casos severos o que no han recibido tratamiento adecuado y oportuno.

Piel

La piel presenta cianosis marcada que se explica por la hipoxemia resultante de la depresión del SNC, especialmente sobre los centros respiratorios y por la acidosis metabólica severa que produce la intoxicación. La piel está fría y húmeda.

Ojos

Las pupilas están midriáticas por las razones expuestas de depresión del SNC. Esta circunstancia hace que deba establecerse el diagnóstico diferencial con el caso de trauma cerrado encefálico, sobre todo cuando la anamnesis no aporta suficientes datos.

Tratamiento**Lavado gástrico**

Lo efectuamos con carbón activado en forma similar a como lo esbozamos en los casos de escopolamina.

Diuresis osmótica

Utilizamos el manitol al 10% en agua destilada, 500 ml. Aplicando 100 ml a velocidad y continuando con 400 ml restantes para las siguientes 12 horas. Se continúa este manejo a criterio médico.

Bicarbonato de sodio

Aplicamos 10 ml equivalentes endovenosos directos, lentamente, al momento de ingreso del paciente. Posteriormente, cada seis horas, hasta que obtengamos un informe de gasimetría arterial (que es lo ideal) o a criterio clínico en su defecto.

Antídoto

El antídoto es el alcohol etílico al 99,9% a razón de 130 mg/k cada hora, endovenoso, en su defecto alcohol etílico

vía oral al 40% (whisky, vodka o en su reemplazo otras bebidas alcohólicas de confianza y teniendo en cuenta la concentración del alcohol etílico de la bebida por proporcionar y el grado de depresión del SNC del paciente (Ver capítulo de Metanol).

Vendaje ocular

Se conoce que la luz es un catalizador importante en la conversión del metanol a ácido fórmico en la retina.

Hemodiálisis

Si se cuenta con este recurso, debe ser una de las medidas de elección. Posteriormente se seguirá el esquema descrito.

Laboratorio

Recomendamos hacer los siguientes estudios paraclínicos:

- Cuadro hemático completo.
- Gases arteriales con seguimiento frecuente.
- Sangre total en tubo seco para análisis cuantitativo de metanol.
- Muestra de orina para análisis de metanol, formaldehído y ácido fórmico.
- Si es posible metanolemia, para elaboración pronóstica, ya que el tratamiento debe ser igualmente agresivo aun con trazas de metanol.

Secuelas

La amaurosis o ceguera que es en un altísimo porcentaje irreversible, los daños a nivel hepático y neurológico.

FOSFORADOS ORGÁNICOS

Definición

Son elementos orgánicos derivados del ácido fosfórico o de sus homólogos, el ácido tiofosfórico o ditiofosfórico.

Mecanismo de acción

Inhiben de manera irreversible las colinesterasas, acción que explica la gran mayoría de su sintomatología. No obstante, la fisiopatología de la neuropatía resultante a la exposición crónica de estos compuestos, o en algunos casos parte del cuadro agudo, es bien diferente. Se conoce la toxina neurotóxica, que se ha visto involucrada en el proceso de conducción de los impulsos eléctricos a través del nervio periférico, y que es inhibida por algunos fosforados orgánicos, produciéndose de esta manera la polineuropatía. (Ver capítulo correspondiente a Inhibidores de colinesterasas).

Sintomatología

(Ver capítulo correspondiente).

Reacciones colinérgicas de tipo I

Se observan en la fase aguda, durante las primeras horas del cuadro clínico y predomina un cuadro colinérgico. Generalmente no hay toxicidad directa sobre el sistema nervioso central. Si se observan complicaciones de este orden, ellas ocurren por la hipoxia y a consecuencia de la acidosis respiratoria o mixta que puede existir. Estaríamos entonces ante un compromiso difuso del sistema nervioso central de tipo “encefalopatía hipóxica”.

Reacciones colinérgicas de tipo II

Se conocen también como síndrome intermedio y corresponden a una estimulación sostenida de la acetilcolina sobre el receptor nicotínico en la unión neuro-muscular. Clínicamente se caracteriza por debilidad muscular que puede comprometer los músculos respiratorios y determinar la muerte del paciente. Puede observarse compromiso de pares craneanos, principalmente del VII, IX y oculomotores. Usualmente se recuperan primero los pares craneanos, posteriormente la debilidad muscular y en última instancia los movimientos de flexión y extensión del cuello. Afortunadamente sólo el 3 al 5% de los pacientes presenta esta complicación, pero su mortalidad sobrepasa el 60% en algunas series. En esta fase pueden observarse signos piramidales y focalización que se han explicado por la inhibición de la carbamilesterasa a nivel del tracto corticoespinal principalmente. Esta signología desaparece una vez superada la fase aguda. (Ver capítulo sobre Inhibidores de colinesterasas).

Neuropatía retardada

Puede presentarse durante las primeras 72 horas de evolución, aunque lo más frecuente es que se trate de una complicación crónica de esta intoxicación. Clínicamente corresponde a una neuropatía desmielinizante que se puede manifestar con parestesias en pies y en manos, debilidad progresiva ascendente y abolición de los reflejos. Es indispensable hacer el diagnóstico diferencial con el síndrome de Guillan-Barré de otras etiologías.

Desde el punto de vista terapéutico, parece que el uso temprano de reactivadores tipo pralidoxima, etc., hace menos probable que se presente esta complicación. (Ver capítulo sobre Inhibidores de colinesterasas).

Síndrome neuropsicológico asociado

Las áreas de la esfera mental que más frecuentemente se comprometen en esta intoxicación, son: la cognos-

citiva, memoria de fijación y a corto plazo, diferentes modalidades de depresión, ansiedad e irritabilidad. En los pacientes expuestos crónicamente a estos compuestos se encuentra mayor grado de ansiedad y depresión de acuerdo con la escala de Taylor, que en la población no expuesta.

Característicamente estos pacientes mantienen niveles de colinesterasas eritrocíticas por debajo del valor promedio. No obstante, en los casos que hemos podido observar durante la fase aguda, llegan a persistir con estas alteraciones hasta unas seis semanas después de superada esta fase, cuando la colinesterasa eritrocítica ya se ha normalizado. No existe tratamiento específico para este síndrome.

Tratamiento

(Ver capítulo correspondiente a Inhibidores de colinesterasas).

CARBAMATOS

Definición

Son derivados del ácido carbámico y son biodegradables.

Mecanismo de acción

Inhiben de manera transitoria la colinesterasa. La característica de ser biodegradables hace que la intoxicación sea casi siempre de presentación aguda.

Sintomatología

Igual a la de los fosforados orgánicos.

Síndromes neurológicos asociados

Se han descrito casos de síndrome intermedio asociados a intoxicación aguda con carbamatos, aunque esta manifestación es rara. En ninguno de estos casos hasta la fecha se ha observado neuropatía retardada. Tampoco se han descrito síndromes neuropsicológicos específicos.

Tratamiento

Similar al descrito para los organofosforados, pero el uso de pralidoximas se encuentra contraindicado ya que no mejoran el cuadro clínico (reacción colinérgica tipo I) y en ocasiones pueden empeorarlo. (Ver capítulo correspondiente).

ORGANOCOLORADOS

Definición

Son hidrocarburos cíclicos con cloro.

Características generales

No biodegradables, altamente liposolubles.

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción aún no ha sido completamente explicado. No requieren degradación. Actúan sobre el cerebelo y corteza motora, produciendo la excitación psicomotora que caracteriza a esta intoxicación. Pueden producir necrosis tubular renal y degeneración grasa del miocardio. Su principal metabolito, que permite su identificación en orina es el ácido-diclo-fenil-acético. (Ver capítulo de Hidrocarburos clorados).

Sintomatología

Sistema cardiorrespiratorio

Fibrilación ventricular, edema pulmonar, neumonitis química secundaria a los vehículos que se utilizan como solventes.

Sistema gastrointestinal

Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal severo, que en ocasiones amerita el diagnóstico diferencial con cuadros de abdomen agudo de otra etiología. Producen daño hepático severo.

Sistema nervioso central

Convulsiones tónico-clónicas generalizadas, temblor fino en los párpados, calambres en extremidades, secundarios a la hipocalcemia producida por el tóxico.

Síndromes neurotóxicos asociados

No se han descrito síndromes neurotóxicos específicos como en el caso de los fosforados orgánicos. No obstante, sus principales manifestaciones neurológicas están dadas por disminución del umbral convulsivo, falla respiratoria de origen central, temblor, opistótonos, debilidad generalizada y parestesias. Esta sintomatología ha tratado de explicarse por la hipocalcemia severa resultante de este envenenamiento y por diferentes mecanismos de bloqueo de los canales de sodio, potasio y calcio en el sistema nervioso central, al igual que por la inhibición selectiva de algunos neurotransmisores, principalmente la serotonina. Con el DDT se han descrito casos aislados de neuropatía retardada, aunque el mecanismo que desencadena esta complicación no es claro aún.

Tratamiento

(Ver capítulo correspondiente).

Antibioterapia: en casos de broncoaspiración.

Corticoides. Indicados en estados de neumonitis química.

Utilizamos la hidrocortisona a dosis de 100 mg iniciales y continuamos con 100 mg endovenosos cada seis horas por 48-72 horas.

Laboratorio

Los que hemos indicado desde el punto de vista clínico, además de pruebas de función hepática completas. Rx de tórax con el fin de descartar neumonitis química, diagnosticarla y darle manejo adecuado.

Desde el punto de vista toxicológico. Sangre total en tubo seco, 10 ml para determinar la presencia del tóxico.

Metabolitos en orina (útil en casos crónicos).

SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

COCAÍNA

Composición química

La hoja de la coca contiene alcaloides en una cantidad que oscila entre el 0,5% y el 2%. Estos alcaloides pertenecen a dos grupos diferentes: derivados de la N-metil-pirrolidina, que son la higrina y la coscohigrina. Aparte se encuentra la cocaína, que representa el 75% del total de los alcaloides obtenidos en la hoja.

Cinética

Puede absorberse por vía oral, como en el caso de masticación de la hoja de coca; se absorbe a través de la mucosa oral. Puede igualmente absorberse por mucosa nasal, por inhalación (esnifar) y es común que estos pacientes presenten perforación del tabique nasal por la práctica crónica de este procedimiento, complicación que es secundaria al efecto vasoconstrictor del alcaloide. Uno de los principales órganos agredidos es el cerebro, lo cual explica en gran parte la sintomatología de la intoxicación aguda; inclusive, han podido hallarse algunos metabolitos de la cocaína en especímenes de líquido cefalorraquídeo. Su metabolismo se realiza a nivel hepático, principalmente produciéndose metano, benzoilecgonina y norcocaína como producto de degradación.

Otros nombres de argot popular

“Binca, coke, charlie, nieve, naftalina, tomar una rayita, hacer una línea, polvo, respiradora, snow, speed ball”

(cocaína con heroína). El conocimiento de estos vocablos puede resultar útil en el momento de practicar la anamnesis por parte del médico que debe afrontar la emergencia.

Sintomatología

Sistema nervioso central

Euforia, excitación psicomotora; el individuo se muestra eufórico, hablador, etc. Esta fase inicial tiende a durar muy poco tiempo. Posteriormente, comienza a presentar alucinaciones terroríficas, etc. Es posible que manifieste delirio de persecución, lo cual aumenta su agresividad hacia el entrevistador, ya que es común que descargue su violencia con terceros. Posteriormente, en la tercera fase, puede sobrevenir una depresión severa, a la cual el médico deberá estar atento para diseñar adecuadamente su plan terapéutico.

Mucosas

Parestesias e hipoestesias a nivel de tabique nasal o de mucosa oral, dependiendo de la vía de consumo. Crónicamente, perforación del tabique nasal.

Cardiopulmonar

Hipertensión severa y taquicardia paroxística, que pueden comprometer la vida del paciente, llevándolo a edema pulmonar y muerte.

Piel

Palidez y sequedad de piel.

Síndromes neurotóxicos asociados

Recientemente se ha descrito en la literatura la endarteritis inducida por cocaína, que corresponde a un tipo muy particular de vasculitis que también se presenta con otras drogas de abuso como las anfetaminas. Esta endarteritis lleva a que con alguna frecuencia se presenten accidentes cerebrovasculares tanto isquémicos como hemorrágicos no solamente en la fase aguda de la intoxicación, sino como consecuencia del uso crónico de estas sustancias y que principalmente comprometen la circulación posterior del cerebro. En nuestra experiencia hemos observado dos pacientes con síndrome de Lance-Adams secundarios a infartos cerebelosos después de una sobredosis importante de cocaína; igualmente tenemos un caso de infarto hemisférico cerebeloso que se presentó hacia los 10 días de evolución de una sobredosis de anfetaminas en una paciente de 20 años de edad.

Esta etiología no debe subestimarse cuando se deban buscar factores de riesgo en enfermedad cerebrovascular en el adulto joven (15-45 años).

Tratamiento

Sedación del paciente. Recomendamos la clorpromazina “Largactil” o el uso de cocteles líticos endovenosos o musculares, según el criterio del médico.

Descontaminación del paciente. Debe practicarse así que la vía de la intoxicación sea inhalatoria, ya que se alcanza a absorber un porcentaje por mucosa gástrica (recomendamos ver para mayores detalles en casos de ingestión o “mulas” los capítulos Generalidades y el de Cocaína).

Propanolol. Recomendamos este fármaco para el manejo de las arritmias cardíacas que pueden presentarse, a la dosis de 1 mg endovenoso lento, considerando que estamos frente a un caso de intoxicación aguda en donde uno de los efectos predominantes es la estimulación simpática generalizada.

BASUCO “BASE DE COCA”

Composición

Es una sustancia blanca o pardusca, semisólida, que contiene sulfato de coca, otros alcaloides, ácido sulfúrico, permanganato de potasio, querosene y gasolina. Esta gran variedad de compuestos hace que los cuadros clínicos lleguen a ser muy diversos.

Sintomatología

Esta sustancia se fuma. Es frecuente que a la vez se ingiera licor, pero el individuo tiende a ir desplazando progresivamente al licor, para quedarse con el bazuco, como única sustancia de abuso.

Su sintomatología es similar a la que describimos para la intoxicación por cocaína, pero en ocasiones el paciente puede presentar cuadros de compulsión, acompañados de anorexia, insomnio y verborrea. Puede igualmente presentarse disforia y agresividad en algunos casos, el paciente puede aparecer francamente psicótico, con agitación psicomotora, hipervigilancia e ideación de muerte. Son graves los fenómenos de tendencia suicida y homicida que experimenta el consumidor.

Síndromes neurotóxicos asociados

Similares a los descritos para la cocaína, aunque también pueden observarse déficit neuropsíquicos importantes en el paciente usuario crónico, que comprometen principalmente la atención, memoria reciente, juicio y abstracción. En estos pacientes han podido documentarse diversos grados de atrofia cerebral prematura, mediante estudios de resonancia nuclear magnética y escanografía cerebral. Quizás estos hallazgos se deban más a la re-

percusión sobre el sistema nervioso central de algunos solventes (gasolina, querosene, etc.) o algunos metales pesados (plomo) que contiene el bazuco, más que a la misma base de coca. Queda mucho por investigar aún en este campo.

Tratamiento

Similar al que esbozamos para el paciente con cocaína. No obstante, en la intoxicación crónica se presentan cuadros severos respiratorios como el EPOC, hepatotoxicidad e intoxicación crónica por plomo, secundaria al empleo de gasolina que contiene este metal. En nuestra Clínica de Toxicología “Guillermo Uribe Cualla” hemos observado casos de pancreatitis secundaria al uso del bazuco sin que se haya podido aclarar la relación directa entre este tóxico y esta patología.

HEROÍNA

Definición

Derivado de los opiáceos. El opio es el jugo desecado del fruto de la adormidera *Papaver somniferum*. Se absorbe bien por tracto digestivo, pero su rápida metabolización hace que los niveles séricos que se alcanzan sean de muy corta duración. Por esta razón el adicto prefiere la vía endovenosa, obteniendo un buen efecto a los 15-20 minutos de su aplicación, con una vida media entre los 60 y 180 minutos.

Síntomatología

Período de excitación. Agitación psicomotriz con lucidez de ideas. Rubicundez, miosis marcada, sequedad de mucosas, diaforesis, tinitus, alucinaciones e ilusiones principalmente auditivas y visuales; puede cursar con otros signos inespecíficos como pulso y respiración irregular, náuseas y vómitos.

Período de depresión. Respiración con ritmo de Cheyne-Stokes, hipotonía muscular, hiporreflexia, coma y muerte. Puede presentarse desde los 30 minutos después del consumo.

Complicaciones neurológicas del envenenamiento con heroína

Ya los mencionamos en el numeral anterior. No obstante, es preciso destacar cómo esta intoxicación es un magnífico ejemplo para resaltar la interacción de algunos neurotransmisores en el sistema nervioso central: los opiáceos, como es bien conocido, tienen una acción similar a las endorfinas endógenas las cuales a su vez se constituyen en un importante modulador de las vías noradrenérgicas de neurotransmisión en el sistema nervioso central y de

la acción de las catecolaminas desde el punto de vista sistémico; se comportan como las inhibidoras de estas vías. Esto explica por qué a los 30 minutos después del consumo se presenta una fase de depresión severa no sólo del sistema nervioso central sino del sistema cardiovascular y lo que es más importante, por qué durante la abstinencia hay un estado hiperdinámico severo, mediado por catecolaminas sobre sus receptores específicos principalmente los adrenérgicos. Esta circunstancia ha llevado a que en los protocolos modernos de tratamiento se incluya la clonidina dentro del manejo del síndrome de abstinencia ocasionado por opiáceos, según diversos esquemas de tratamiento que discutiremos más adelante.

Tratamiento de la intoxicación aguda

- Medidas generales de sostén.
- Manejo en unidad de cuidados intensivos de acuerdo con la gravedad del paciente.
- Diuresis osmótica según criterio del médico.
- Naloxona 2 mg endovenosos iniciales y continuar con infusión según criterio del médico.

Tratamiento del síndrome de abstinencia

Clonidina a dosis inicial de 900 mcg por vía oral, dosis que se irá ajustando según la respuesta del paciente mediante monitoría estricta, de ser posible, en unidad de cuidados intensivos.

Tolazolidina "Priscolina": en caso de que se presenten complicaciones con el uso de clonidina y observando las precauciones que el empleo de esta sustancia exige.

METALES PESADOS

SULFATO DE TALIO

Desde el punto de vista de las tentativas de suicidio el sulfato de talio ocupa un lugar importante, que influye de manera significativa en la morbilidad y mortalidad por concepto de intoxicaciones en nuestro medio. Se encuentra haciendo parte de algunos rodenticidas de uso doméstico. (Ver capítulo correspondiente).

Fases clínicas de la intoxicación

Fase aguda

Esta fase es principalmente gastrointestinal. Dura de 48 a 72 horas y no presenta manifestaciones neurológicas. Posterior a esta fase el paciente puede entrar en una fase asintomática que perdura una o dos semanas; no obstante, esta fase es crucial para el buen pronóstico del paciente, ya que de iniciar el tratamiento de manera oportuna, el desenlace es generalmente satisfactorio.

Fase subaguda

Se caracteriza por parestesias y distesias de predominio distal, en miembros inferiores y en abdomen, lo cual a veces obliga al diagnóstico diferencial con patologías quirúrgicas. Puede presentarse también confusión mental, estupor, coma, mioclonías, neuropatías de pares craneales (frecuentemente de nervios oculomotores) y disautonomía (poco frecuente). Puede coexistir en esta fase la polineuropatía axonal rápidamente progresiva y que cuando compromete músculos respiratorios determina la mortalidad de estos casos. Los pacientes presentan alopecia universal en este estadio.

Fase crónica

Se presenta después de la tercera o cuarta semana de la intoxicación. Básicamente está compuesta por una severa polineuropatía axonal o mononeuropatías principalmente radial o cubital, cuyo manejo es sintomático y en donde la terapéutica física va a ser de crucial importancia.

NE. Esta división de las fases de la intoxicación es diferente a la que exponemos en el capítulo sobre talio, pues allí nosotros hacemos la división por síndromes y manejamos el término de aguda o crónica por la relación síntomas/tiempo de contacto y/o dosis única frente a dosis repetidas.

Tratamiento

- Estabilización del paciente.
- Descontaminación.
- Quelación (ver capítulo sobre Talio). Cabe anotar que en nuestra práctica no hemos observado efectos adversos a la penicilina. Como dato anecdótico relatamos sólo un caso de paciente que presentó una moderada leucopenia que desapareció al concluir el tratamiento.
- Gluconato de calcio. Buscando establecer la competencia del calcio con el talio. Lo usamos en dosis de 10 miliequivalentes, endovenosos cada ocho horas (con monitoría cardíaca permanente) aplicar lento (20 minutos) para evitar efectos adversos.
- Hiposulfito de sodio: buscando ionizar el calcio administrado para hacerlo más afin por los receptores osteoclásticos, favoreciendo así el desplazamiento del talio de los mismos.

Dosis: ampollas de 10 mililitros al 20% aplicar 1 ampolla cada seis horas durante el tratamiento de quelación.

– Potasio endovenoso: en caso de hipopotasemia según laboratorio o criterio clínico.

– Carbamazepina: para el manejo del dolor que acompaña la polineuropatía axonal, a dosis convencionales.

– Neostigmine: según criterio médico con el fin de combatir el estreñimiento que acompaña la polineuropatía axonal.

Nota. Durante los primeros días de quelación pueden exacerbarse la sintomatología por la liberación del tóxico

al sistema y esto en medios rurales puede ser un indicio de que la quelación está efectuándose. Recomendamos que debe seguirse muy de cerca la función renal, cuando esto ocurra.

Laboratorio

- Sangre en tubo seco para determinación de talio.
- Orina de 24 horas.

PLOMO

Mecanismo de acción

La neurotoxicidad del plomo se ejerce a nivel molecular al unirse éste con los grupos sulfidrilos y reemplazar los iones divalentes como el calcio. (Ver capítulo correspondiente).

Sintomatología

Fase aguda

Principalmente en niños: dolores cólicos gastrointestinales, diarrea (frecuentemente de color negro o muy oscura), vómitos, parestesias en miembros inferiores y aun generalizadas, convulsiones y coma. La muerte puede ocurrir durante las primeras 48 horas de la intoxicación por encefalitis y aumento de la presión intracraneana.

Fase crónica

Palidez, pérdida de peso, astenia, adinamia, sabor metálico o “dulzón”, estreñimiento, dolores cólicos abdominales, “pseudo abdomen quirúrgico” (ver capítulo sobre Plomo), neuropatías periféricas principalmente motoras y limitadas a nervios extensores inicialmente.

Encefalopatía plúmbica

Al parecer por inhibición de la gliceroaldehído fosfato-deshidrogenasa la cual es fundamental para la glicólisis en el cerebro.

Tratamiento

- Estabilización del paciente.
- Líquidos endovenosos previa evaluación del paciente.
- Quelación así:

EDTA (versenato)

A dosis de 12,5 mg/k/día en infusión continua, con controles repetidos de plumbemia y plumburia (orina de 24 horas) hasta la negativación de los niveles.

Penicilamina

O en su defecto penicilina sódica cristalina a las dosis descritas en el capítulo de Antídotos.

Gluconato de calcio

En la forma en que lo hemos expuesto para el talio.

Manejo sintomático y manejo de la polineuropatía con carbamazepina o amitriptilina en dosis usuales.

Durante la fase de quelación puede exacerbarse la sintomatología por la liberación del metal desde los depósitos hacia el torrente sanguíneo.

Laboratorio

- Sangre en tubo seco para plumbemia.
- Orina de 24 horas en recipiente previamente preparado.
- Determinación en heces y líquido cefalorraquídeo en casos especiales. (Ver capítulo sobre Plomo).
- Excreción en orina de ácido aminolevulínico.
- Rx de huesos largos en pacientes crónicamente intoxicados y jóvenes.
- ZPP (protoporfirina zinc) en pacientes crónicamente intoxicados.

MERCURIO

Consideraciones fisiopatológicas

Su neurotoxicidad al parecer está relacionada con la inhibición selectiva de la omítan decarboxilasa, lo cual altera la transmisión postsináptica de algunos neurotransmisores, principalmente de la noradrenalina. Su sitio de lesión más frecuente en caso de intoxicación por mercurio metálico (vapor) es el sistema nervioso central y localizados a nivel de barrera hematoencefálica, las astas anteriores de médula, el cerebelo y la mielina. (Ver capítulo sobre Mercurio).

Sintomatología

Nos referimos únicamente al mercurio orgánico, que es el de mayor daño en el ser humano.

Envenenamiento por mercurio orgánico

Síndrome piramidal.

Síndrome cerebeloso.

Síndrome mental orgánico.

Neuropatía periférica mixta (axonal y desmielinizante).

ELA-LIKE.

Tratamiento

Remitimos al lector al capítulo sobre Mercurio.

Laboratorio

- Niveles de mercurio en sangre.
- Orina de 24 horas para dosificación de mercurio en envase previamente preparado.

- Niveles bajos de glucosamidasas.
- Velocidad de conducción nerviosa periférica.

Estadística

Además de los desastres ecológicos e intoxicaciones masivas como la ocurrida en Minamata y que dio nombre al síndrome de Minamata, podemos mencionar en nuestro medio la contaminación marina en la bahía de Cartagena y de nuestros ríos a raíz de la extracción de oro. En los últimos seis años hemos observado siete pacientes con este diagnóstico semejando una enfermedad neuromotora. No hemos tenido letalidad.

NEUROLÉPTICOS

FENOTIAZINAS

Mecanismo neurotóxico

Como la mayoría de los neurolépticos, las fenotiazinas son potentes antidopaminérgicos y ejercen su acción inhibiendo funciones de este neurotransmisor, principalmente en el sistema límbico; este efecto parece explicar su capacidad para modular la conducta. Finalmente vale la pena recordar que estos fármacos son potentes depresores del sistema nervioso central lo cual lleva a severos síndromes de alteración de conciencia y depresión cardiorrespiratoria de origen central.

Sintomatología aguda

Alteración de la conciencia, miosis, parkinsonismo, convulsiones generalizadas, síndrome neuroléptico maligno y arritmias cardíacas.

Tratamiento

- Preservación de las vías aéreas y estabilización del paciente.
- Hemoperfusión.
- Clorhidrato de biperideno “Akinetón” a dosis de 5 mg intramusculares cada ocho horas y continuar posteriormente por vía oral, según criterio médico.
- Infusión de amantadina “Amantix” 500 ml para 24 horas y continuar según criterio médico por vía oral 100 mg cada cuatro horas hasta mejoría de la rigidez.
- Vitamina C: 1 g endovenoso cada ocho horas.
- Furosemida 20 mg endovenosos cada ocho horas.
- Clorhidrato de doxapram a dosis habituales.

Manejo de complicaciones

En caso de síndrome neuroléptico maligno se indican antagonistas de la dopamina como la bromocriptina y la

amantadina. Puede utilizarse infusión de clonazepam y drantolene sódico como relajantes musculares.

Estadística

En los últimos cinco años en la Clínica de Toxicología “Guillermo Uribe Cualla” de Bogotá, hemos atendido 1.465 casos de intoxicación por depresores del sistema nervioso central de los cuales 754 han sido ocasionados por neurolépticos, principalmente fenotiazinas, sin que registrásemos mortalidad.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA INTOXICACIÓN ALIMENTARIA

Introducción

La intoxicación alimentaria, como se apreciará en el numeral de estadística más adelante, es una de las subestimadas en nuestro medio ya que la mayoría de los pacientes no consultan por este motivo, pensando que se trata de un cuadro ligero, autolimitado y de buen pronóstico. No obstante, es nuestro propósito revisar este tema dentro de este capítulo para resaltar el hecho de que muchos de estos cuadros se complican desde el punto de vista neurológico, lo cual determina la morbilidad y mortalidad del caso.

Intoxicación por peces

Ciguatera

Producida por la toxina de la ciguatera, alga muy común en el Caribe, la cual es ingerida por diversos peces, sirviendo así de vehículo del envenenamiento. Su cuadro clínico se caracteriza por una estimulación nicotínica sostenida sobre la placa neuromuscular, como ocurre en el síndrome intermedio de la intoxicación por inhibidores irreversibles de colinesterasa. Ocasionalmente puede desarrollarse neuropatía periférica de predominio sensitivo que suele ser refractaria al manejo convencional. La muerte se produce por parálisis de los músculos respiratorios si el paciente no recibe asistencia ventilatoria adecuada. Esta intoxicación entre nosotros es exótica.

Saxitoxina

Responsable del envenenamiento por ostras. Su mecanismo de acción es bloquear la unión neuromuscular. La dosis letal se estima en 10 mcg/ml y la muerte se produce por paro respiratorio y trastornos de la conducción cardíaca. Su vida media es de aproximadamente seis horas, por lo que un buen manejo en sala de cuidados intensivos y adecuadas medidas generales de descontaminación, hacen que el paciente se recupere. No existe antídoto específico.

Botulismo

Su agente etiológico es el *Clostridium botulinum* del cual se conocen siete cepas (A-G) en la actualidad. Es muy resistente a temperaturas extremas, por lo que la mayoría de las medidas preventivas para evitar la contaminación de los alimentos son inoficiosas.

Sintomatología

Gastrointestinal. Síntomas inespecíficos que se inician hacia las 24 horas después de la ingestión del alimento contaminado y que aún pueden estar ausentes en algunos casos.

Fase neurotóxica. Se presenta después de la fase anterior. Se caracteriza por una parálisis muscular rápidamente progresiva, descendente y que compromete de manera precoz los oculomotores. La muerte se produce por parálisis respiratoria.

Tratamiento

Consiste en aplicar antitoxina específica para cada una de las cepas, según el agente causal. En nuestro medio el tratamiento se dificulta por la falta de las antitoxinas. Para el caso de cepa A debe aplicarse dosis única de su antitoxina en dosis de 7.500 UI, en el caso de la cepa B 500 UI y para la D 8.500 UI.

Síndrome del restaurante chino

Producido por el glutamato monosódico, sal que es indispensable en la preparación de estos alimentos. Su sintomatología aparece aproximadamente a los 20 minutos de la ingesta y consiste en parestesias en las extremidades superiores, ardor en el cuello y vasodilatación generalizada. Usualmente no dura más de 45 minutos y su manejo es sintomático.

Intoxicación por carnes procesadas (salchichas, embutidos)

El nitrato de sodio utilizado en su conservación es el responsable de la sintomatología que consiste en cefalea intensa de tipo vascular, aparece aproximadamente a los 45 minutos de la ingesta y su duración es variable. El tratamiento es sintomático.

Intoxicación por hongos

Es uno de los capítulos más extensos en el campo de la intoxicación alimentaria y se sale de los propósitos de este capítulo. Bástenos con recordar que pueden producir combinaciones de los síndromes colinérgicos nicotínico y muscarínico aun en la misma fase de evolución clínica. Los

síntomas tienden a aparecer a las 10 horas después de la ingesta y puede ir precedida de manifestaciones propias de algunos alcaloides, como alucinaciones, brotes psicóticos o manifestaciones cardiovasculares severas. Se requiere manejo especializado. (Ver capítulo correspondiente).

ACCIDENTE OFÍDICO

Aunque este tema es tratado en extenso en EL capítulo correspondiente, deseamos hacer algunas anotaciones por ser Colombia un país tropical y el tercero en el mundo en incidencia de esta patología.

Accidente bothrópico (taya-X)

Sus síntomas neurológicos están dados por convulsiones generalizadas y diversos grados de alteración de la conciencia, los cuales generalmente van precedidos de cefaleas intensas, diaforesis marcada y colapso cardiogénico; no obstante, su principal sintomatología está enmarcada por los trastornos de la coagulación y la insuficiencia renal. (ver capítulo correspondiente).

Accidente elapídico (coral verdadera)

Su veneno es eminentemente neurotóxico. Su sintomatología contempla parestesias generalizadas, parálisis flácida progresiva, compromiso de pares craneales (principalmente oculomotores y bulbares). Se presenta deterioro progresivo de la conciencia, convulsiones generalizadas, parálisis respiratoria de origen central y muerte.

Accidente crotálico (cascabel)

Sintomatología similar a la anterior, por su neurotoxicidad, pero acompañada de hemólisis severa.

Accidente pelámico

Ocasionado por las serpientes marinas que en nuestro medio colombiano abundan en el Océano Pacífico en la Isla de Gorgona. Su sintomatología es similar a la que describimos como elapídica pero con mionecrosis severa. Toda serpiente marina es venenosa.

Tratamiento

Por estar extensamente tratado en el capítulo correspondiente, remitimos al lector a aquél.

Estadística

Citamos aquí la estadística de la ciudad de Bogotá, porque sus condiciones geográficas y climáticas ofrecen carac-

terísticas especiales. En la Clínica Uribe Cualla hemos tenido dos consultas por accidente bothrópico ocurridas en la ciudad situada a 2.630 m sobre el nivel del mar,

lo que hace interesante el dato estadístico; ambos casos ocurrieron con “mascotas” utilizadas por los “culebreros” en sus espectáculos callejeros.

BIBLIOGRAFÍA

- URIBE GONZÁLEZ, C. Manual de Toxicología Clínica. 1989, Editorial Temis, Bogotá.
- PRIMER CONGRESO COLOMBIANO Conjunto de Toxicología. Memorias. Ed. Inextra. 1992, 213-215.
- ARIENS, E.J., et al. Introducción a la Toxicología General. Ed. Diana, 1978, 1-23.
- URIBE GRANJA, M.G. Neurotoxicología de los plaguicidas en CIBA-GUEIGY/ANDI/ISS Manejo de Urgencias en intoxicación por plaguicidas, 1994.
- DYCK PETER, J. Peripheraral Neuropathy. 3ª. Ed. WB Saunders Co. 1993 vol. 2, 1538-1571.
- GOLDFRANK'S. Toxicologic Emergencies. 4ª ed. Appleton and Lange, 1990.
- CASARETT and DOULL'S. Toxicology. 3ª ed. MacMillan 1986, 11-359-519.
- CLOTIER, B., et al. Reactivation and Aging of Neurotoxic Estearase Inhibiting by a variety of Organophosphorus Esters. Biochem. J. P. 185-739, 1980.
- ROSE, M., et al. Paraquat Accumulation: tissues a species specificity. Biochem. Pharmacol. 25:419-423, 1976.
- NEUROTOXICITY. Identifying and Controlling Poisons of the Nervous System. Congress of the United States, Office of Technology assessment, Washington, D.C., 1992, 154.
- ENVIRONMENTAL NEUROTOXICOLOGY. U.S. National Research Council, Washington, D.C., 1992, 154.
- FIXHER, J.R. Guillian-Barré Syndrome following Organophosphates Poisoning. JAMA 238; 1950, 1977.
- HARTMAN, D.E. Neuropsychological Toxicology. Pergamon Press, 2ª ed. 1989, 231-241.
- DREISBACH, R. Manual de Toxicología Clínica. 6ª ed. 1988. 84, 155, 205.
- TORO, J.; VALLEJO, E. Tratado de Neurología Clínica. Ed. Lerner. 1993, 697, 495, 952.
- JANCOVIC, J.; TOLOSA, E. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Urban. and Scharzenberg, 1988, 37, 49, 75.
- LADOU, J. Occupational Medicine, Apleton and Lange. International Ed. 1990; 1-5. 276, 967, 401.
- PASTERNAK, G., et al. Crossectional Neurotoxicology Study pthead Exposed Cohort. Clin. Tox. 1989 (27): 37.
- SUÁREZ, R.; URIBE GRANJA, M.G. Neurotoxicología en: Palacios Sánchez Eduardo, Palacio Sánchez, Leonardo. Guías Terapéuticas en Neurología. Ed. Land. 1993, 99-114.
- SUBSISTEMA DE INFORMACIÓN EN SALUD (SIS). Intoxicación Exógena por Plaguicidas y otros. Secretaría Distrital de Salud, Bogotá, 1985-1992.
- DAVID, L.E.; BUTLER, C., et al. Acute Thallium Poisoning: toxicological and morphological studies of the nervous system. Ann. Neurol. 10:38-44, 1981.
- HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO “LORENCITA VILLEGAS DE SANTOS”. Usuario Pediátrico. 5ª. Ed. Celsus. 1991, 592, 593, 586.
- ADAMS, R.; VÍCTOR, M. Principles of Neurology. 5ª ed. International Edicion, 1993, 922, 903, 1291.
- URIBE GONZÁLEZ, C.; URIBE GRANJA, M.G., et al. Manual de Urgencias en Toxicología en Malagón Londoño et al. Manejo Integral de Urgencias. Panamericana, 1992, 541-576.
- URIBE GRANJA, C.; URIBE GRANJA, M.G., et al. Manual de Urgencias Toxicológicas. Sandoz Colombiana S.A. 1993, 12-18.
- PATTEN, J. Neurological Dipherential Diagnosis. Harold Starke, London, 1977.
- URIBE GRANJA, C.; URIBE GRANJA, M.G. Benzodicepinas en: Acta Médica Colombiana. Compendio de Terapéutica. 2ª ed. 1992.
- GISBERT CALABUIG, J.A. Medicina Legal y Toxicología. 4ª ed. Salvat, 1991, 3, 576, 560.
- URIBE GRANJA, C.; URIBE GRANJA, M.G. Benzodicepinas, Poliatria vol. 1, (1), 1993.
- URIBE GRANJA, C.; URIBE GRANJA, M.G. Intoxicación Exógena por Escopolamina y Nueva Burundanga: Aspectos fundamentales. Poliatria, vol. 1, No. 2, 1993.
- MATICK, H.; ANDERSON, D.; BRUMLLIC, K. Cerebral Vasculitis Associated with Oral Anphetamine Overdose. Arch. Neurol. 40:253-254, 1983.
- WEISSMAN, R. Naloxone en Giodfrank's Toxicologic Emergencies. 4ª ed. International Edition. 1991 Appleton and Lange. 444-445.
- GOODMAN and GILMAN. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8ª ed. Panamericana. 1989, 194.
- KLAWAND, GOETZ, TANNER. Textbook of Clinical Noeupharmacology and Therapeutics. Raven Press. 2ª ed. 1993, p. 1,45,405,413.
- URIBE GRANJA, M.G. Intoxicación Exógena por Escopolamina y Nueva Burundanga. Boletín Informativo Hospital San José, No. 1, 4-8, 1993.
- CÓRDOBA PALACIO, D. Toxicología, 2ª. Ed. L. Vieco, 1991.
- KUSHNER, M.J.; HAUSER, W.A. Transient Global Amnesia: A case Control Study. Ann Neurol. 18: 684-691, 1985.
- URIBE GRANJA, C.; URIBE GRANJA, M.G.; JIMÉNEZ CAMPOS, C. Intoxicación Exógena por Fósforo Inorgánico. Consideraciones Fisiopatológicas, Clínicas y Terapéuticas. Memorias del II Congreso Iberoamericano de Toxicología y X Jornadas Españolas de Toxicología. Sevilla, España, 1993. Rev. Española de Toxicología. Vol. 10 (2), 1993.
- SUBSISTEMA DE INFORMACIÓN EN SALUD (SIS). Estadística de Accidentes Ofídicos atendidos en el Hospital San Martín. (Meta, Colombia), 1990.

VÁSQUEZ, A. Mordedura por Serpientes Venenosas: Guía Práctica para su identificación, diagnóstico y tratamiento. Ed. Presencia.

VÁSQUEZ, A. Ofidiotoxinosis en Colombia, en Compendio de Terapéutica. 2ª ed. Ediciones Acta Médica Colombiana. 151-153, 1992.

PALACIOS SÁNCHEZ, L.; PALACIOS SÁNCHEZ, E. Epilepsia Pasado y Presente. 1992.

KANDEL, E.R., et al. Principles of Neural Science. 3ª ed. 1993, 997.

URIBE GRANJA, M.G. Complicaciones Neurológicas de las Intoxicaciones Agudas. Presentado en las Jornadas Centenarias de la Toxicología Venezolana. Caracas, junio 1994.

Parkinsonismo de etiología tóxica

Manuel Guillermo Uribe Granja

*Dedicado a la memoria del Profesor
Guillermo Rueda Montaña, Amigo
y Maestro Inolvidable.*

Manuel G. Uribe Granja

Una de las etiologías que más frecuentemente se presta al diagnóstico diferencial de parkinsonismo secundario es la tóxica, especialmente asociada a impregnación neuroléptica por el uso crónico e indiscriminado de estos fármacos.

Las primeras descripciones sobre parkinsonismo tóxico aparecen hacia las décadas de los años sesenta y setenta en los Estados Unidos de Norteamérica, cuando se hace evidente la adicción a una sustancia de fabricación casera y por lo tanto de fácil acceso por su bajo costo, conocida como el MPTP1 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine). Estos adictos con el tiempo desarrollaban un parkinsonismo muy severo que inicialmente se interpretó como una variante atípica de la enfermedad de Parkinson o Parkinson idiopático, llegándose a postular con base en esta evidencia tóxica que el Parkinson idiopático era un desorden neurotóxico. Esto a su vez abrió una expectativa enorme sobre la posibilidad de una cura para esta enfermedad degenerativa y terriblemente discapacitante.

Aunque hoy en día se sabe que esta hipótesis es falsa, el trabajo de investigación que se desarrolló tratando de demostrar la idea del Parkinson neurotóxico arrojó resultados que aun hoy en día se consideran invaluable con relación a la descripción y funcionamiento de los receptores de dopamina en los ganglios basales lográndose a partir de este conocimiento una aproximación más cercana de lo que podría ser la verdadera etiología del Parkinson idiopático; entre otras cosas porque permitió observar in vitro e in vivo en animales algunos procesos de

gran trascendencia en lo que hoy se conoce como apoptosis o muerte celular programada, concepto que abrió una interesante línea de investigación bastante atractiva para tratar de explicar las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central. Pues el MPTP y otros tóxicos que mencionaremos más adelante pueden inducir muerte celular acelerando mecanismos íntimamente relacionados con ésta, como la peroxidación lipídica y el daño mitocondrial mediado por radicales libres que parecen ser parte del mecanismo de lesión en enfermedades degenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y el mismo Parkinson idiopático.

Con base en este planteamiento y en otros conceptos que se desarrollan de forma más completa en otros capítulos de este libro, habría que concluir que la teoría neurotóxica que busca explicar la etiología de la enfermedad de Parkinson volvería a cobrar vigencia en nuestros días aunque desde una óptica diferente: ya no con base en tóxicos exógenos como el MPTP y tantos otros que en su momento trataron de implicarse, sino con base en toxicidad endógena sobre la sustancia nigra especialmente, y mediada por procesos aún desconocidos pero que resultan en hiperoxidación lipídica, radicales libres y lesión mitocondrial, acelerando de esta forma los mecanismos apoptóticos genéticamente definidos para cada célula del organismo.

Es cierto que no pudo demostrarse que el MPTP fuera la etiología de la enfermedad de Parkinson idiopático y más adelante se discutirán algunas diferencias existentes entre este modelo y la enfermedad en cuestión. No obstante, hoy en día se han abierto otras líneas de investigación tendientes a estudiar otros mecanismos que podrían estar implicados en un origen neurotóxico de la enfermedad de Parkinson idiopático: recientemente han aparecido diversas publicaciones que hablan de algunas

deficiencias genéticas que originan fallas en los sistemas de detoxificación hepática basados en el citocromo P450 y el glutatión; parece ser válida la observación de que pacientes con este tipo de deficiencia desarrollarían más probablemente la enfermedad de Parkinson que la población general. Los genes lesionados serían el CYP2D6 y el S-transferasa M1 (GSTM1), que codifica para algunos aminoácidos de la cadena del glutatión. Esta hipótesis resulta particularmente atractiva ya que mezcla la teoría genética con la tóxica, desempeñando un rol muy especial, la individualidad del sujeto. Ahora bien, ¿será un factor ambiental el responsable de estos trastornos genéticos? ¿o serán factores mixtos? Aún no conocemos las respuestas a estas preguntas bastante inquietantes por cierto.

Por último es importante aclarar que en este capítulo me referiré a parkinsonismo tóxico como aquel parkinsonismo secundario que resulta de la exposición aguda y/o crónica a tóxicos conocidos, lo que bajo ninguna perspectiva se relaciona con la enfermedad de Parkinson o Parkinson idiopático.

MPTP

Mecanismo de acción

Disminuye los niveles de dopamina especialmente en el *striatum*. Su acción se ejerce sobre receptores D1 y D2 y su daño es de carácter poco reversible. Su pronóstico es variable, a diferencia del Parkinson idiopático, pero en general es malo por el carácter poco reversible de la lesión. El PET SCAN ha demostrado un daño similar al que ocurre en la vejez, aunque mucho más severo.

La lesión sobre el sistema nervioso central y especialmente sobre el sistema dopaminérgico se ejerce tanto sobre el axón (potencialmente reversible) como sobre el cuerpo de la neurona (irreversible). El mecanismo de daño celular parece estar mediado por la acción del MPP⁺ inhibiendo los procesos energéticos dependientes del NAD⁺ y oxidación, complex I, en la mitocondria.

En los experimentos adelantados en ratones se observó depleción importante de la dopamina estriatal y degeneración de las neuronas nigrales, aunque clínicamente no mostraron un patrón definido de parkinsonismo. En los primates tratados con MPTP la primera fase clínica consistía en un efecto narcótico, quizá mediado por la depleción resultante de monoaminas en el cerebro. Posteriormente, en una fase subaguda aparece aquinesia, temblor, rigidez, estados de congelamiento y alteración postural. Adicionalmente, el parkinsonismo inducido por MPTP responde en forma dramática a la L-dopa, igual a como ocurre en el Parkinson idiopático. En todos estos estudios llamó la atención el hecho de que no se documentara daño sobre el locus coeruleus y la sustancia nigra (Burns, et al, 1983; Langston et al, 1984, Garvey, et al, 1986).

Cambios bioquímicos asociados con el MPTP

La administración de MPTP en primates jóvenes se ha asociado con una depleción mayor al 90% del contenido normal de dopamina en el caudado y el putamen. No se observan cambios en la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica; los diferentes neuropéptidos tampoco parecen estar alterados en los ganglios basales cuando se presenta esta condición neurotóxica (Jenner, Marsden, et al, 1986). Tampoco se documentó compromiso del sistema gabaérgico (Garvey, et al, 1986). Estas observaciones en su conjunto demuestran aún más la estrecha similitud existente entre la neurotoxicidad por MPTP y la enfermedad de Parkinson idiopático; inclusive, los efectos tóxicos del MPTP pueden ser antagonizados eficazmente mediante el uso de inhibidores IMAO-B, como la selegilina. Una discusión aún planteada en la literatura es si los daños producidos al sistema dopaminérgico por el MPTP son o no más severos con la edad, quizá potenciado por los procesos de hiperoxidación propios del envejecimiento; aunque no se ha llegado a un consenso, pareciera no existir esta relación.

La pregunta obligada entonces es ¿qué tan válido resulta el modelo animal del MPTP para explicar la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson idiopático? Los diferentes autores concluyen que es el mejor modelo animal que se tiene a la fecha y que sus aportes, como ya lo comentamos, han sido invaluable. No obstante, el modelo no es idéntico. La diferencia fundamental radica en que la lesión producida por el tóxico es potencialmente reversible, lo que no ocurre con el Parkinson idiopático. Es así como a los diez días del tratamiento con el MPTP, cuando los ratones están clínicamente muy parkinsonianos, los niveles de dopamina en los ganglios basales son considerablemente bajos; a las 4-6 semanas, cuando inicia la recuperación clínica, los niveles del neurotransmisor se encuentran más cercanos a su valor normal. De otro lado, en los ganglios basales de los ratones tratados con MPTP se observa a la histología un infiltrado eosinófilo que no es característico en la enfermedad idiopática.

HIDROXIDOPAMINA

Mecanismo de acción

Induce muerte celular tanto *in vitro* como *in vivo*, en ratones. Se ha observado disrupción del DNA en estos animales a dosis altas y repetidas de este fármaco.

COMPUESTOS CÍCLICOS

N- Hexano

Usos

Pinturas, lacas, borradores, litografía.

Mecanismo de Acción

Efecto nigrotóxico mediado por peroxidación lipídica. El PET SCAN muestra alteración en el metabolismo de la dopamina y la glucosa cerebral, diferenciándose en este último hallazgo del Parkinson idiopático.

Ditiocarbamatos**Usos**

Fungicida

Mecanismo de acción

Poco estudiado. Posible inhibición enzimática y alteración en el intercambio iónico de la membrana celular. Su daño es potencialmente reversible dependiendo del tiempo de exposición. No obstante en los mejores casos pueden persistir los síntomas extrapiramidales hasta dos meses después de haber cesado la exposición.

Paraquat, diquat**Usos**

Herbicidas

Mecanismo de Acción

Favorece la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres con la consecuente lesión mitocondrial resultante. Sus principales órganos blanco son el pulmón, riñón, cerebro y médula espinal. En general los hallazgos neurológicos como parkinsonismo y vasculitis de la médula espinal no se observan ya que la fibrosis pulmonar y la insuficiencia renal aguda matan al paciente antes de la primera semana de evolución. Su pronóstico es bastante reservado, estimándose su mortalidad hasta en un 90%.

Tratamiento

Puesto que el tratamiento difiere al que comentaré para el parkinsonismo tóxico en general al final del capítulo, cabe hacer énfasis en que la hemoperfusión puede resultar en una medida salvadora siempre y cuando se practique durante las primeras seis horas de evolución.

METALES**Manganeso****Usos**

Metalurgia: producción de acero, aluminio y algunas aleaciones de hierro.

Mecanismo de acción

Poco conocido. Apparentemente lesión intracelular, probablemente mitocondrial.

Niveles tóxicos

Mayores a 50 mcg/l.

Fases clínicas de intoxicación

Aguda (encefalopatía), subaguda (Parkinson) y crónica (muerte).

Tiempo de exposición

Hasta 10 años de exposición antes de desarrollar los síntomas.

Pronóstico

Reservado. No mejora con los esquemas habituales de quelación.

TÓXICOS DEL OXÍGENO**Monóxido de carbono****Características generales**

El parkinsonismo suele presentarse entre 1 y 36 días de superada la intoxicación aguda.

A mayor edad, más tardías las secuelas (falso período de recuperación).

La complicación con parkinsonismo no depende de los valores iniciales de carboxihemoglobina.

Hallazgos neurológicos

Encefalopatía, depresión, parkinsonismo, incoordinación motora.

Mecanismo de lesión

Hipoxia.

Tipo de lesión

Irreversible. Su principal diagnóstico diferencial es el parkinsonismo inducido por fármacos, especialmente cuando la secuela de esta intoxicación se presenta en forma tardía y de acuerdo con los factores pronóstico descritos arriba. En la resonancia magnética nuclear de cerebro pueden observarse lesiones compatibles con hipoxia cerebral en los ganglios basales y muy especialmente en la sustancia nigra.

SUSTANCIAS DE USO INDUSTRIAL Y DELINCUENCIAL**Metanol****Usos**

Industrial, doméstico (en estratos socioeconómicos bajos, para cocinar en reverberos), delinCUENCIAL (adulteración de licores).

Mecanismo de acción

Acidosis metabólica, hipoxia.

Tipo de daño

Irreversible. Podrían encontrarse en la resonancia magnética nuclear de cerebro hallazgos similares a los descritos para el monóxido de carbono. Es importante anotar que en nuestra experiencia de más de treinta años en la Clínica de Toxicología "Uribe Cualla" de Santa Fe de Bogotá, D.C. no hemos observado casos de parkinsonismo secundario a intoxicación metilica. Las principales secuelas que vemos asociadas al metanol son la neuritis óptica y los infartos cerebrales de localización y tamaño diversos.

Tratamiento

En caso de presentarse el parkinsonismo, deberá implementarse el manejo general que se comentará al final del capítulo. No obstante, vale la pena recordar que la intoxicación aguda debe abordarse de entrada con hemodiálisis siguiendo posteriormente con un esquema de desintoxicación basado en la etiloterapia, aprovechando la mayor afinidad de la etanoldeshidrogenasa por el etanol, lo que hace que el metanol no se metabolice en el hígado a formaldehído y ácido fórmico, perdiendo en esta forma su potencial tóxico y eliminándose entonces por la orina.

PARKINSONISMO INDUCIDO POR FÁRMACOS

El término neuroléptico se emplea en general para referirse a medicación psiquiátrica como las fenotiazinas, butirofenonas y los que hoy en día se denominan atípicos como la clozapina. Esta familia de fármacos es la que más se asocia a parkinsonismo secundario a medicamentos. De la misma manera, no resulta infrecuente observar esta complicación con el uso de algunos fármacos derivados de los anteriores como metoclorpropamida (Plasil) un conocido antiemético especialmente en pediatría, y antihistamínicos de diversa índole.

Esta modalidad de parkinsonismo secundario incluye aproximadamente el 4% de todos los parkinsonismos diagnosticados, incluido el Parkinson idiopático o enfermedad de Parkinson. Tiene su mayor incidencia por encima de los sesenta años, aunque suele ser más severo por debajo de los cuarenta. Es mucho más frecuente en mujeres (63%) y su mayor incidencia está entre los 6 y 9 meses de iniciada la terapia. En el 25% de los pacientes se observa la tríada clásica de temblor, rigidez y bradiquinesia; en el 77% de los casos inicia en forma simétrica (a diferencia del parkinson idiopático que suele iniciar como hemiparkinson o del parkinsonismo secundario a enfermedad cerebrovascular que tempranamente se acompaña de cambios mentales y puede iniciar por los miembros inferiores). En el 74% de los casos de acuerdo con algunas series hay remisión total de los síntomas una vez suprimida la medicación.

Una vez se tiene claridad acerca de que son los neurolépticos los que están produciendo el síndrome parkinsoniano, hay que puntualizar el tiempo de evolución del cuadro clínico y si coexisten otros signos y síntomas ajenos al sistema extrapiramidal. Por ejemplo, si se trata de un cuadro de parkinsonismo agudo (pocos días de evolución después de instaurada la terapia neuroléptica) y se acompaña de confusión o somnolencia y pupilas mióticas, habrá que pensar en una intoxicación aguda o sobredosis; las medidas generales consistirán en el ABC de las urgencias, lavado gástrico con carbón activado, clorhidrato de biperideno parenteral inicialmente y posteriormente por vía oral y acidificación del medio para favorecer la eliminación del tóxico: tendremos un paciente asintomático en 2 a 3 días. Hay que recordar que en la fase aguda de toxicidad, especialmente por fenotiazinas, pueden presentarse arritmias cardíacas muy severas, especialmente el bloqueo AV de diversos grados. El intervalo PR prolongado en el electrocardiograma de ingreso será un fuerte indicio de esta complicación lo que requiere el traslado inmediato del paciente a la unidad de cuidados intensivos para el monitoreo y manejo apropiados.

Si se trata de un paciente con síndrome parkinsoniano de pocas semanas de evolución con relación al inicio de la medicación, sin otros síntomas neurológicos acompañantes, puede pensarse en efectos colaterales no tóxicos de la medicación y con redistribuir las dosis o utilizar dosis mínimas de clorhidrato de biperideno será suficiente para que el paciente sea funcional.

Si por el contrario se trata de un paciente con un parkinsonismo de meses o años de evolución con relación al inicio de la terapia neuroléptica, acompañado además de otros trastornos del movimiento como akatisia, coreas o distonías, y en el caso de las mujeres síndrome de amenorrea/galactorrea, hay que pensar en impregnación neuroléptica con diskinesias asociadas. En estos casos lo ideal sería la supresión del fármaco, obviamente en decisión conjunta con el psiquiatra, y el uso de biperideno o amantadina según criterio médico y de acuerdo con la severidad del caso. Como ya comentamos, la reversibilidad de este último paciente dependerá del tiempo de uso del medicamento y solamente un 74% alcanza la recuperación total.

Mecanismo de acción

La mayoría de estos fármacos son antagonistas de la dopamina, especialmente en sus receptores D2, lo que explica suficientemente la sintomatología descrita. Los llamados atípicos como la clozapina tienen mayor afinidad por los receptores D1, por lo que el parkinsonismo resultante es menos severo. Este concepto debe tenerse en cuenta en caso de que el paciente con Parkinson idiopático desarrolle alguna condición clínica que requiera el concurso de los neurolépticos, pues el uso de anti D2 potenciará de manera

muy importante el parkinsonismo ya manifiesto. Para el manejo de los trastornos extrapiramidales inducidos por neurolépticos se han propuesto diversos medicamentos que van desde el clonazepam y la toxina botulínica, hasta anticálcicos como la nifedipina y el verapamilo. Paradójicamente, con el tiempo de uso, éstos últimos pueden inducir también parkinsonismo.

Puede darse el caso, especialmente en la sobredosis, que el parkinsonismo inducido por neurolépticos no pueda clasificarse en la forma propuesta al inicio del capítulo sino que haga parte de otra condición clínica conocida como el síndrome neuroléptico maligno que no está dentro de los objetivos de este capítulo, por lo que se remite al lector a un texto clásico de neurología clínica. Baste con mencionar aquí que en estos casos el parkinsonismo es totalmente reversible siempre y cuando el paciente supere la fase aguda de la enfermedad.

Finalmente me permito relacionar a continuación algunos fármacos que de acuerdo con la literatura universal y mi propia experiencia, pueden inducir parkinsonismo secundario:

- Litio.
- Cisaprida.
- Bupivacaína.
- Antihistamínicos H1.
- Alfametildopa.
- Fluoxetina.
- Reserpina.
- Naproxen...

Otros fármacos asociados con parkinsonismo y formas diversas de diskinesias tardías

Medicamentos anticolinérgicos

Especialmente la benzotropina y el trihexifenidilo. Exacerban las diskinesias del paciente con Parkinson idiopático tratado con L-dopa, especialmente las coreas. Estos efectos aparecen entre ocho y nueve meses de iniciado el manejo y suelen desaparecer al disminuir o sustituir el medicamento.

Ciproheptadina

Tiene propiedades antihistamínicas, anticolinérgicas y antiserotoninérgicas. En nuestra práctica diaria es utilizado para estimular el apetito y el manejo de la migraña con aura en niños. Se ha visto asociado especialmente con corea y akatisia.

Anfetaminas

Aumentan la liberación e inhiben la recaptación de dopamina en el sistema nervioso central. En nuestra práctica se reserva para el uso del síndrome de hiperactividad y déficit de atención en los niños. Se asocia con trastornos compulsivos el comportamiento, alucinaciones, corea, distonía y akatisia; estos trastornos son más probables

en pacientes con lesiones previas de los ganglios basales, especialmente hipoxia cerebral. En casos de accidente cerebrovascular asociado a sobredosis o abuso de estas sustancias, puede aparecer parkinsonismo acompañando a los trastornos ya descritos, el cual suele ser de carácter irreversible por cuanto obedece a una lesión que será permanente. Algunos autores piensan que el uso crónico de anfetaminas podría resultar en una depleción severa y permanente de dopamina en el *striatum*, con el consecuente parkinsonismo resultante.

Cocaína

Este estimulante del sistema nervioso central bloquea la recaptación de dopamina, norepinefrina y serotonina. Se asocia especialmente con corea y distonía, que suelen aparecer entre los ocho meses y 15 años de abuso. Pueden aparecer también temblor exacerbado, bruxismo, trismus y ataxia. Las complicaciones cerebrovasculares descritas para las anfetaminas son igualmente válidas para la cocaína, con idénticas consecuencias. La patología que genera este resultado se conoce en la literatura como “endarteritis inducida por cocaína”.

Calcioantagonistas

Raramente producen trastornos del movimiento, siendo el más frecuente de ellos el mioclonus. Generalmente empieza a los pocos días de iniciada la terapia, y persiste por semanas o meses después de suspendido ésta. Suele ser completamente reversible. El verapamilo y el diltiazem pueden producir un temblor de características similares al esencial, agravar la corea en pacientes con disquinesias tardías por litio e inducir parkinsonismo tóxico. El mecanismo es incierto.

Amiodarona

Conocido antiarrítmico, puede producir una enorme variedad de trastornos del movimiento. Sobresale el temblor, generalmente indistinguible del esencial si no se cuenta con una buena historia clínica; puede también asociarse con temblor de reposo muy similar al observado en el Parkinson idiopático. El mecanismo de acción es incierto y la duración y exacerbación de los síntomas dependerá de la dosis y el tiempo de exposición al medicamento. Otro fármaco de la línea cardiovascular asociado con parkinsonismo secundario es el captopril; el mecanismo de acción por el cual se produce este efecto se desconoce. Generalmente mejora al disminuir la dosis o suspender el medicamento.

Antimicrobianos

La mayoría de antimicrobianos puede inducir mioclonus; no obstante, es más probable que lo hagan pacientes con insuficiencia renal tratados con penicilinas o cefalosporinas. Las cefalosporinas también se han asociado con parkinsonismo, y el TMS con temblores de reposo

en pacientes con sida. Finalmente, la cloroquina puede producir cuadros distónicos severos que responden muy bien a los anticolinérgicos.

Quimioterápicos

Muchos medicamentos antineoplásicos se han asociado con trastornos extrapiramidales, especialmente parkinsonismo. No obstante la relación precisa causa-efecto resulta difícil de establecer ya que muchos de estos pacientes son tratados con medicamentos anticolinérgicos, especialmente antieméticos, que *per se* inducen parkinsonismo secundario. El metrotexate, 5-fluoracilo, doxorubicina, son de los implicados. En la actualidad se piensa que estas manifestaciones son consecuencia de mecanismos neurotóxicos específicos ejercidos por la quimioterapia directamente sobre los ganglios basales.

Anticonceptivos orales

Se han asociado especialmente a corea en mujeres nulíparas jóvenes, efecto que es observado tanto para la macrodosis como para las minidosis. Empieza usualmente hacia las 12 semanas de haber iniciado los contraceptivos y suele ser asimétrica. Si se suspende la terapia, la remisión suele ser total hacia las ocho semanas de no recibir el medicamento. La mayoría de mujeres que desarrollan esta complicación tienen historia previa de injuria sobre los ganglios basales así: fiebre reumática (46%), corea de Sydenham (30%). Un riesgo menor está representado por corea gravídica, hipoxia perinatal, lupus, migraña y cardiopatías cianósicas.

Inmunosupresores

Este ítem se refiere especialmente a las complicaciones neurológicas de la terapia con ciclosporina, en pacientes con trasplante renal o hepático. Entre el 10 y 25% de pacientes tratados presentan complicaciones neurológicas, representadas hasta en un 20% por temblor de características muy similares a las del temblor esencial. Suele remitir completamente con la disminución o supresión definitiva del fármaco. Una condición similar se ha observado con un fármaco inmunosupresor de reciente aparición: el tacrolimus.

Anticonvulsivantes

Desde 1962 se describen ya en la literatura algunos trastornos del movimiento asociados con el uso crónico de la fenitoína, especialmente diskinesias que hasta en un 50% consisten en coreoatetosis, distonía y balismo. En la tercera parte de los casos los pacientes vienen tratados con monoterapia y sus niveles séricos se encuentran dentro del rango terapéutico. Se han descrito casos en los que aparecen estas manifestaciones clínicas, de carácter transitorio, después del bolo inicial de epaminización. La causa exacta de este fenómeno no se conoce, pero se piensa que podría estar relacionada con algún tipo espe-

cial de interacción entre la fenitoína y la causa de base de la convulsión o la epilepsia; en general esta reacción se ha observado en pacientes con epilepsias sintomáticas y no primarias o criptogénicas. No obstante, tampoco se descarta la posibilidad de interacción entre este fármaco y subtipos diversos de receptores de dopamina o algún tipo de interferencia con el funcionamiento normal del sistema gabaérgico en los ganglios basales. Finalmente, existen reportes en la literatura de casos en donde la fenitoína agrava un parkinsonismo ya existente o, más raro aún, es la única causa de parkinsonismo medicamentoso.

Aunque es raro, el fenobarbital se ha visto implicado en la génesis de diskinesias, especialmente coreoatetosis, tanto en el rango terapéutico como en sobredosis. No obstante, el trastorno del movimiento más frecuentemente asociado con este fármaco es el asterixis. La carbamazepina, aparte de lo anterior, exacerba algunos tipos de tics. La etosuximida se ha asociado con coreoatetosis y distonía, como reacción idiosincrática en algunos pacientes; sin tratamiento cede espontáneamente hacia las 48 horas del inicio. Los síntomas responden favorablemente a los anticolinérgicos.

Aproximadamente el 25% de los pacientes manejados con ácido valproico presentan temblor postural y distal en los miembros superiores, bilateral y simétrico. Aunque la mayoría de pacientes que presenta este efecto reciben dosis mayores a los 759 mg/día, no se ha encontrado una correlación directa con los niveles séricos; de hecho no se trata de un efecto por toxicidad. Suele aparecer entre los tres y 14 meses de iniciada la terapia y la mayoría de las veces no son lo suficientemente incapacitantes como para requerir tratamiento. No obstante, si lo llegara a requerir, el medicamento de elección sería el propranolol. En 1994 se describieron los primeros casos de corea asociada a la medicación con ácido valproico. Solamente uno de los pacientes tenía el medicamento en monoterapia, en los tres casos los niveles se encontraban en el rango terapéutico y en los tres casos la corea se presentaba en forma episódica, marcando una diferencia especial con relación a los trastornos del movimiento generados por otros antiepilépticos, que suelen ser de carácter continuo. Los síntomas coinciden con el pico de dosis y pueden persistir hasta por ocho horas. En dos de los pacientes descritos entonces, la corea fue generalizada, mientras que en el tercero fue hemicorea, asociada con lesión cerebral en la cabeza del núcleo caudado. Para la mayoría de autores resulta sorprendente este efecto colateral del fármaco ya que el ácido valproico está suficientemente respaldado en la literatura para su uso en algunos otros síndromes coreiformes. Finalmente, el ácido valproico también puede producir asterixis en rangos tóxicos y generalmente acompañada de otros signos y síntomas de toxicidad.

Se piensa que aproximadamente el 3% de pacientes en terapia antiepiléptica con gabapentín pueden desa-

rollar trastornos del movimiento, especialmente corea. Suele presentarse a los cinco días de iniciada la terapia y ceder hacia las tres semanas de suspendida ésta. Menos frecuentemente puede ocurrir distonía craneocervical que puede persistir hasta por un mes después de suspendida la medicación. En 1995 se reportaron los dos primeros casos de trastornos del movimiento asociados a la medicación con felbamato. En ambos casos se iniciaron los síntomas hacia el décimo día de iniciada la terapia, y cedieron a las 36 horas de suspendido el medicamento. No obstante, hay que tener en cuenta que en ambos casos los pacientes recibían politerapia con otros antiepilépticos.

Antidepresivos

Los trastornos del movimiento asociados con estos fármacos, hacen parte de lo que la literatura describe como el síndrome serotoninérgico. Se observa más frecuentemente en la medicación con tricíclicos o con la mezcla de éstos más inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y consiste en temblor, corea, distonía, rigidez, hiperreflexia, que pueden acompañarse de confusión y síntomas disautonómicos diversos. Rara vez cursa con fiebre, convulsiones, opistótonos y signos falsos de focalización como el Babinski. La muerte puede ocurrir por insuficiencia renal aguda por mioglobulinuria y arritmias cardíacas diversas. La causa del síndrome es un exceso de serotonina en receptores 5HT_{1A} y 5HT₂, lo que ha sido demostrado en modelos animales. Se ha observado que aproximadamente el 0,04% de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopático y tratados con selegilina más tricíclicos desarrollan este síndrome, que generalmente tiene como signo inicial y predictivo la aparición de mioclonus.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, especialmente la fluoxetina, se han asociado con diferentes formas de mioclonus; inclusive el mioclonus palatino que siempre se presta al diagnóstico diferencial con lesiones de la fosa posterior. Pueden también observarse tics de diferentes tipos y episódicos en su presentación. Se estima que menos de 1% de los pacientes medicados con estos fármacos desarrollan este efecto colateral que suele presentarse una vez se ha completado el año de tratamiento. El riesgo se potencia si se utilizan tricíclicos en forma concomitante. Pueden ocurrir también distonías (craneocervicales o generalizadas) y temblor postural asociados al uso de estos medicamentos, que ceden con el manejo convencional para este tipo de condiciones. Todos estos trastornos parecen obedecer a un exceso de serotonina en los ganglios basales.

Los antidepresivos tricíclicos pueden asociarse con temblor postural, asterixis y akatisia. Las coreas y distonías resultan muy raras asociadas a este grupo de medicamentos.

Los IMAO se asocian hasta en un 15% con temblor postural. Se piensa que el mecanismo de acción es muy

similar al descrito para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina que ya se discutió arriba. También puede observarse mioclonus. Se han descrito algunos casos de parkinsonismo y distonía con la phenelzina y tranilcipromina.

El litio, uno de los antidepresivos más antiguos, se asocia especialmente con temblor postural que puede observarse en rangos terapéuticos del fármaco, pero se exagera considerablemente en niveles tóxicos. Suele ser muy marcado cuando se inicia la terapia, con tendencia a ir disminuyendo con la cronicidad del tratamiento. Se han considerado factores predisponentes para desencadenar este temblor la edad del paciente, historia familiar de temblor, niveles séricos altos, trastornos de ansiedad, manejo concomitante con tricíclicos o ácido valproico, alcoholismo y cafeinismo. Se cree que este temblor comparte su fisiopatología con el temblor esencial; como es poco severo y tiende a disminuir con el tiempo, la mayoría de las veces no requiere manejo; si lo llegara a requerir, el fármaco de elección es la primidona. Puede observarse corea en rangos tóxicos que mejora con la disminución de la dosis o supresión del medicamento; su fisiopatología no es clara, pero se cree que podría deberse al efecto que sobre la norepinefrina y segundos mensajeros en los ganglios basales tiene este fármaco. También se han descrito casos de síndrome serotoninérgico y parkinsonismo, siendo este último bastante infrecuente.

Ansiolíticos

Las benzodiacepinas se han asociado con algunos trastornos del movimiento, especialmente cuando se usan en forma concomitante con fenotiazinas o antidepresivos. Se piensa que estos últimos son los responsables de los síntomas, que se ven exacerbados por la benzodiacepina. Generalmente estos trastornos se refieren a disquinesias tardías, especialmente oromandibulares. Igualmente se han reportado casos de esquizofrénicos con altas dosis de benzodiacepinas que desencadenan parkinsonismo secundario que empieza entre las 1 y 8 semanas de iniciado el manejo y es refractario a los anticolinérgicos. Cede entre 1 y 3 semanas de suspendido el fármaco.

Finalmente, se ha encontrado asociación entre buspirona y temblor esencial y parkinsonismo. En menor proporción pueden producir distonía.

¿Es tóxica la levodopa?

Para cerrar esta parte del capítulo me parece importante dejar abierta esta discusión. Para ninguno de los lectores resulta desconocido el tema de las disquinesias tardías inducidas por L-dopa en el paciente con diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopático, ni la significancia pronóstica —especialmente en cuanto al manejo se refiere— de las mismas. En tal sentido podría pensarse que la respuesta al interrogante planteado es afirmativa. No

obstante, por los grandes beneficios que sigue ofreciendo al paciente parkinsoniano, los clínicos hemos tenido que aprender a entender cada vez con mayor profundidad esta toxicidad para poder lidiar con ella; es decir, buscar alternativas que permitan no prescindir del medicamento y minimicen al máximo las disquinesias y fluctuaciones. Puesto que en los capítulos de terapéutica de este texto se detallarán suficientemente estos aspectos por los diferentes autores, me limitaré a mencionar aquí que como parte de estas estrategias se han incluido los esquemas que buscan iniciar tardíamente el medicamento, los que buscan utilizar desde el principio dosis bajas en combinación con agonistas de dopa de diversa índole; los que una vez aparecen las disquinesias o fluctuaciones buscan disminuir las dosis de dopa y agregan algunos medicamentos de “la nueva era” como los inhibidores de la COMT o inician presentaciones de dopa de liberación retardada; o la neuroprotección con IMAO-B como la selegilina que busca un efecto adicional cual sería la protección de la función mitocondrial en la sustancia nigra mediante mecanismos que más adelante serán explicados. Finalmente, los procedimientos quirúrgicos que van desde los trasplantes de médula suprarrenal hasta las palidotomías, talamotomías e implantación de electrodos. Todos ellos muy benéficos siempre y cuando se haya seleccionado adecuadamente al paciente y se tenga claro el objetivo: poder seguir utilizando L-dopa el mayor tiempo posible, a las menores dosis y con el mínimo de efectos tóxicos.

Pero ¿qué hay de cierto y qué se publica acerca del posible papel de la L-dopa en la potenciación de los mecanismos de peroxidación y daño mitocondrial que se han postulado como génesis de la misma enfermedad? ¿Terminaremos concluyendo que el mejor medicamento desarrollado hasta ahora para el manejo sintomático de la enfermedad de Parkinson idiopático, a largo plazo favorecería la progresión de la enfermedad?

En 1996 aparece un suplemento de *Neurology* por el doctor Stanley Fahn dedicado a esta discusión. En los argumentos de esta publicación que más llamaron mi atención bajo la óptica del parkinsonismo tóxico, basaré los planteamientos que siguen.

Definitivamente *in vitro* y en experimentación animal se ha demostrado que la dopamina en exceso es neurotóxica tanto para la célula dopaminérgica como para otros grupos diversos de neuronas, aumentando de manera significativa el estrés oxidativo de las mismas. Por ejemplo, las células dopaminérgicas trasplantadas en ratones, muestran una muy pobre supervivencia al ser tratados con levodopa; al parecer esta lesión estaría mediada por el complejo dopaquinona, altamente nigrotóxico; estas quinonas del complejo provienen del metabolismo de la monoaminoxidasa y de la actividad de la prostaglandina H sintetasa, muy significativa en la sustancia nigra. Así mismo la levodopa interfiere con el adecuado funcionamiento del complejo I mitocondrial en ratas, similar a lo

descrito para el MPTP, aunque en este caso el fenómeno es rápidamente revertido una vez se suspende el medicamento. Sin embargo, si consideramos que en el humano con enfermedad de Parkinson idiopático se encuentra deficiente la actividad del complejo I de la mitocondria en el sistema nigroestriatal, y pensando que la levodopa tuviese el mismo rol sobre éste que en las ratas, habría que concluir que la neurotoxicidad de que se habla podría ser real, resultando en últimas y al menos en el plano académico de las probabilidades, en un estímulo para la progresión de la enfermedad. Adicionalmente se ha demostrado que hay daño de la sustancia nigra en animales tratados con L-dopa intraventricular y que cuando esta administración ocurre concomitantemente con un IMAO, se produce la muerte dependiendo de las dosis de ambos medicamentos.

Potenciando el daño ocasionado por las quinonas actúa la isoquinolina, metabolito de la dopamina que promueve la formación de radicales libres hidroxilo, hoy en día muy implicados en el daño celular mediado por radicales libres en el cerebro y otros órganos de la economía. Estos radicales a su vez interactúan con la superoxidodismutasa Cu/Zn, dando origen a una reacción conocida como la reacción de Haber-Weiss, que genera uno de los radicales libres más lesivos descritos hasta la fecha. De acuerdo con los estudios de Spencer y colaboradores, la acción de este complejo lleva a una depleción rápida y significativa de glutatión que resulta fundamental para el metabolismo del peróxido de hidrógeno en la sustancia nigra. Es un hecho que en cerebros de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopático se han encontrado niveles muy bajos de glutatión en la sustancia nigra. Lo más interesante de este punto es que la depleción descrita no solamente ha sido evidente en pacientes que crónicamente venían siendo manejados con diversas presentaciones de L-Dopa, sino en pacientes con estadios muy precoces de la enfermedad, incluso sin medicación; en este último grupo la depleción ha sido considerablemente menor a la hallada en los pacientes medicados. Entonces, ¿será que la neurotoxicidad mediada por radicales libres en el paciente parkinsoniano no es solamente consecuencia de la medicación con L-dopa sino que hace parte de la misma génesis de la enfermedad? ¿Estaríamos con la L-dopa solamente potenciando y acelerando este mecanismo ya existente? Si esto es cierto, habría que pensar también que entre más se cronifique el manejo médico la potenciación será mayor y en últimas si estuviésemos favoreciendo la etiopatogenia de la enfermedad. La pregunta obligada en este punto tiene que ser: ¿Los conceptos actuales sobre neuroprotección nos dan suficiente seguridad al respecto? y en tal caso, esta neuroprotección actuaría a partir de lo que algunos autores llaman fases preclínicas de la enfermedad de Parkinson, caracterizadas solamente por la depleción de glutatión en el cerebro, ¿o actuaría solamente a partir del inicio de la medicación?

Esta respuesta queda en manos del lector, que tendrá que analizarla de acuerdo con su criterio y experiencia en cuanto a lo que concierne a la neuroprotección. Esta parte de la discusión adquiere más valor hoy en día si tenemos en cuenta las publicaciones recientes, especialmente del grupo inglés, sobre posibles complicaciones del uso crónico de los IMAO-B como la selegilina. ¿Se justifica el riesgo-beneficio? Esta respuesta necesariamente tiene que hacer parte de la anterior.

Sin embargo, no todo es negativo para la L-dopa. Existen igualmente estudios muy bien llevados que no han podido demostrar neurotoxicidad por L-dopa en ratones. Éstos no han podido demostrar depleción de glutatión y mayor daño nigroestriatal en cerebros de pacientes con Parkinson idiopático, en relación con quienes no tenían la enfermedad. Igualmente existen estudios que demuestran el papel neuroprotector de la dopa misma al impedir el estrés oxidativo, al contrario de promoverlo. Sin embargo, estos últimos se han adelantado en pacientes normales y no parkinsonianos, de lo que se deriva una hipótesis intermedia: ¿entonces en individuos normales la dopa es antioxidante (y estaríamos hablando de la dopa endógena), mientras que en el paciente con enfermedad de Parkinson idiopático y depleción de dopamina, la L-dopa exógena y sus interacciones ya discutidas y que generarían radicales libres y todo lo demás, es lesiva? En este caso habría que inclinarse nuevamente por el primer planteamiento de esta discusión.

Si uno resulta estando a favor de la teoría del estrés oxidativo y los radicales libres, tendrá que concluir que la toxicidad por L-dopa puede potenciar la enfermedad de Parkinson idiopático, favoreciendo la degeneración neuronal. Con el tiempo empeorará la función motora no solamente por las disquinesias y fluctuaciones que genera, sino porque induciría más parkinsonismo. Es decir, el mejor medicamento existente a la fecha para el manejo de la enfermedad de Parkinson idiopático puede generar parkinsonismo secundario asociado. No está bien establecido en la actualidad si este efecto es dosis-dependiente todo el tiempo o mejoraría al disminuir las dosis de L-dopa o combinarla con otros esquemas de manejo, como en el caso de las disquinesias y fluctuaciones. Sobre otros síntomas del paciente parquinsoniano como la demencia, el manejo con L-dopa parece no influir; la asociación de demencia-Parkinson ha permanecido desde hace muchos años en 8-20%, siendo más frecuente cuando la aparición de la enfermedad es tardía con relación a los estándares.

Finalmente, cómo es posible que si la L-dopa resulta siendo tan tóxica la mayoría de estudios adelantados a la fecha coincidan en que la sobrevida del paciente con enfermedad de Parkinson idiopático es mayor cuando se medica con ésta que cuando no; ¿o cuando se inicia tempranamente el medicamento que cuando no? A mi manera de ver esto no es contradictorio, pues los beneficios sintomáticos del fármaco no plantean ninguna

controversia y es obvio que un paciente funcional no va a estar expuesto a las complicaciones propias del paciente crónico, especialmente respiratorias, que en últimas determinan su muerte. Además los efectos neurotóxicos descritos serían de evolución muy lenta y, por la expectativa de vida de una persona cuando se le diagnostica la enfermedad que nos ocupa, probablemente nunca llegue a experimentarlos ni nosotros a verlos significativamente en la clínica.

Distinto es el paciente que siendo menor de 40 años incurre en esta enfermedad, o el paciente con Parkinson juvenil. En tales casos la mayoría de autores está de acuerdo en retrasar el inicio de la dopa todo lo que sea posible, al menos hasta que tengamos mayor evidencia acerca de si resulta preocupante o no la neurotoxicidad por L-dopa. Otras consideraciones a este respecto podrán revisarse en los capítulos de terapéutica de este texto y en publicaciones autorizadas sobre la materia.

TRATAMIENTO DEL PARKINSONISMO TÓXICO

En general el parkinsonismo secundario a tóxicos, incluidos los medicamentos, responde adecuadamente a las sustancias anticolinérgicas como el clorhidrato de biperideno y el trihexifenidilo o a recaptadores postsinápticos de dopamina como la amantadina en infusión endovenosa o por vía oral dependiendo de la severidad del caso.

Nuestra experiencia general en el Servicio de Neurología del Hospital de San José (Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Facultad de Medicina) es que la L-dopa no es de mucha utilidad en estos casos y debe reservarse para el manejo del Parkinson idiopático en donde su protagonismo no es discutido. No obstante, algunos autores han mostrado experiencias favorables, más anecdóticas a mi modo de ver, con el uso de L-dopa en parkinsonismos secundarios.

Por supuesto en todos estos casos de toxicidad, retirar al paciente de la exposición al tóxico y brindarle adecuadas medidas de protección cuando el problema es laboral, se constituye en el *gold standard* del manejo.

CONCLUSIONES

Se postula como probable etiología del Parkinson idiopático una inducción prematura de la apoptosis, mediada por toxinas endógenas.

Uno de los principales diagnósticos diferenciales de la enfermedad de Parkinson o Parkinson idiopático es el parkinsonismo asociado con tóxicos, especialmente fármacos.

Algunos tóxicos exógenos ejercen mecanismos de lesión intracelular similares a los que se postulan asociados a la enfermedad de Parkinson.

El tratamiento y pronóstico de los diferentes tipos de parkinsonismo es distinto dependiendo de su etiología.

Actualmente se plantean hipótesis que buscan relacionar alteraciones genéticas que generarían una deficiencia en los sistemas hepáticos de detoxicación, como posible etiología neurotóxica de la enfermedad de Parkinson idiopático.

Se discute en la actualidad el posible papel neurotóxico de la L-dopa, la cual podría potenciar la progresión de

la enfermedad de Parkinson idiopático por mecanismos de peroxidación y radicales libres. Quizá la neuroprotección tendría un papel importante en bloquear estos mecanismos.

Hasta que no haya claridad al respecto, es recomendable el uso racional de la L-dopa de acuerdo con las características particulares de cada paciente y de la experiencia de cada clínico en particular.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Marsden and Fahn. *Mov. Disord* 3 BH/96; 126
Pharmacol Toxicol. 1994 Jul; 75(1): 36 41
Ann Neurol. 1994 Nov, 36(5): 765 70
Neuroscience 1994 Dec; 63(4): 975 87
Mov Disord. 1995 May; 10(3): 279 82
Scand J Work Environ Health. 1994 Aug; 20(4):301 5
 Hayes and Laws. *Handbook of Pesticide Toxicology*. Vol. 1 General Principles. Tome 1. Academic Press. 1991.
 Margit L. Bleeker. *Occupational Neurology and Clinical Neurotoxicology*. Williams and Wilkins. 1994. 216.
Mov Disord 1994. Spe; 9(5): 550 8.
 Goldfrank's *Toxicologic Emergencies* Fifth Edition. Appleton and Lange. 1995. 482.
Rev Neurol Paris. 1994. Nov; 150(11):757 62
Drugs Aging 1994. Aug; 5(2): 127 32.
Rev Neurol Paris 1994 Nov; 150(11):757 62.
 Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ninth edition, International edition Mc Graw Hill. 1996. 399.
J Geriatr Psychiatry Neurol 1995. Apr; 8(2): 118 9.
 Nippon Ronen Igakkai Zasshi 1994 Nov; 31(11):899 902.
Anesthesiology 1995 Jul; 83(1): 224 5.
BMJ 1995 Aug 12; 311(7002): 422.
 Johnson Current the Therapy in Neurologic Disease 3. 320.
 SAMIE, M.R.; ASHTON, A.K. Choreoathetosis induced by cyproheptadine. *Mov. Disord* 1989;4:81-84.
 WEINER, W.J.; NAUSIEDA, P.A.; KLAWANS, H.L. Methylphenidate-induced chorea: case report and pharmacologic implications. *Neurology* 1978; 28:1041-1044.
 CAVINESS, J.N. Myoclonus. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:679-688
 NAKASHIMA, K.; SHIMODA, M.; KUNO, N.; TAKAHASHI, K. Temporary symptom worsening caused by manidipine hydrochloride in two patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994; 9:106-107.
 VAN GERPEN, J.A. Tremor caused by trimethoprim-sulfamethoxazole in a patient with AIDS. *Neurology*, 1997; 48: 537-538.
 LANG, A.E. Miscellaneous drug-induced movement disorders. In: Lang AE and Weiner WJ, eds. *Drug-Induced Movement Disorders*. Mount Kisco: Futura Publishing Co. 1992: 339-381.
 MAYER, A.D.; DMIRTREWSKI, J.; SQUIFLET, J.P., et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Renal Study Group. *Transplantation* 1997; 64: 436-443.
 CHAN, P.; TANNER, C.M.; LANGSTON, J.W. A new CYP2D6 mutation associated with Parkinson's Disease in American Caucasians. *Mov. Dis* 1995; 10:689.
 CHAN, P.; TANNER, C.M.; LANGSTON, J.W. Genetically determined differences in xenobiotic metabolism as a risk factor in Parkinson's disease. *Fundam Appl Toxicol* 1996 (suppl): 89.
 PETERS, H.A. Anticonvulsant drug intolerance. *Neurology* 1962; 12: 299.
 KURATA, K.; KIDOH, et al. Long-lasting movement disorder induced by intravenous phenytoin administration for status epilepticus: a case report. *Clin Neuropharmacol* 1988; 11: 467-471.
 GONI, M.; JIMÉNEZ, M.; FEIJOO, M. Parkinsonism induced by Phenytoin. *Clin Neuropharmacol* 1985; 8: 383-384.
 KARAS, B.J.; WILDER, B.J.; HAMMOND, E.J.; BAUMAN, A.W. Valproate Tremors. *Neurology* 1982;32: 428-432.
 LANCMAN, M.E.; ASCONAPE, J.J.; PENRY, J.K. Choreiform movements associated with the use of Valproate. *Arch Neurol* 1994; 51: 702-704.
 BODENSTEINER, J.B.; MORRIS, H.H. GOLDEN, G.S. Asterix associated with sodiumvalproate. *Neurology* 1981; 31: 186-190.
 KERRICH, J.M.; KELLEY, B.J.; MAISTER, B.H.; GRAVES, N.M.; LEPPIK, I.E. Involuntary movement disorders associated with felbamate. *Neurology* 1995; 45: 185-187.
 BHARUCHA, K.J.; SETHI, K.D. Complex movement disorders induced by fluoxetine. *Mov Disord* 1996; 11: 324-326.
 EVANS, D.L.; DAVIDSON, J.; RAFT, D. Early and late side effects of Phenelzine. *J Clin Psychopharmacol* 1982; 2: 208-210.
 FAHN, STANLEY. Is Levodopa Toxic? *Neurology* 1996; 47 (Suppl 3): S184-S195.
 SCHAPIRA, A.H.V. Evidence for Mitochondrial dysfunction in Parkinson's Disease: a critical appraisal *Mov Disord* 1994; 9:125-138.
 SPENCER, J.P.E.; JENNER, P.; HALLIWELL, B. Superoxide dependent depletion of reduced glutathione by L-Dopa and Dopamine: *Neuroreport* 1995; 6: 1480-1484.
 COTZIAS, G.C.; MILLER, S.T.; TANG, L.C. Papavasiliou PS. Levodopa fertility and longevity. *Science* 1977; 196:549-551.

Enfermería y toxicología

Gloria Tobón Mejía

El paciente, razón primordial de ser de la enfermera, es una persona que se encuentra en crisis.

El intoxicado sufre física y psicológicamente por ello, todos los medios de los cuales dispone la ciencia actual deben colocarse a su alcance, tratando de aliviar simultáneamente su dolor, su miedo y su angustia.

El papel de la enfermera dentro del campo de la toxicología es muy amplio: bajo su responsabilidad puede desarrollarse un magnífico programa de prevención de intoxicaciones, las cuales en ocasiones ocurren por ignorancia.

El diagnóstico precoz y el tratamiento le competen de lleno, ya que el paciente hospitalizado permanece bajo sus cuidados y posteriormente en la rehabilitación, tiene papel preponderante, si organiza un buen equipo de profesionales que visiten los hogares de los pacientes, antes de su reintegro al mismo, y después colabora en la tarea de hacerlos seres útiles.

Este capítulo está basado en la experiencia que a diario manejamos con esta clase de pacientes especialmente en el Servicio de Urgencias (Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín). Nuestro interés al recopilar los cuidados primordiales que se deben prestar especialmente en las emergencias, es llamar la atención sobre algunos procedimientos, ideas que creemos pueden ser de utilidad para nuestras colegas, especialmente en lo pertinente a las indicaciones y contraindicaciones de manejo.

PREVENCIÓN

Nos parece primordial esta labor, y como ya lo dejamos expreso, es función de la enfermera la educación y prevención de muchos accidentes que ocurren por ignorancia.

Uno de los capítulos más importantes y de alta frecuencia de accidentabilidad entre nosotros es el de los agroquímicos, en especial los insecticidas, los cuales ya han sido tratados en el capítulo correspondiente, pero no obstante haremos algunas anotaciones:

Ray F. Smith en 1976 definió el problema de los plaguicidas como la tecnología concerniente al manejo y uso seguro, eficiente y económico de ellos, desde su producción hasta su utilización final y eliminación. Este proceso incluye la formulación, empaque, transporte, almacenamiento, registro oficial, rotulado para uso y venta, selección para su uso, aplicación y destrucción de envases y materiales indeseables. Además, el problema de los plaguicidas tiene que ver estrechamente con los residuos en alimentos y en el ambiente y con el impacto en fauna, flora y el hombre.

Para entender mejor el manejo seguro de los plaguicidas, incluimos la gráfica de epidemiología de la exposición.

En el campo de la exposición aguda, queremos mencionar la prevención de accidentes hogareños, accidentes laborales, el fácil acceso a los tóxicos que a veces se ofrece a quienes tienen ideas de autoeliminación.

Epidemiología de la exposición de humanos a plaguicidas

Efectos	Exposición
1. Enfermedades sistémicas	Aguda
2. Sobre la piel y los ojos Neurotoxicidad retardada, etc.	Crónica ocupacional-alta
Residuos de plaguicidas en humanos y su importancia para carcinógenesis, etc.	Crónica incidental baja (alimento, polvo, aire, agua).

Davis, John E. Department of Epidemiology, University of Miami, School of Medicine, Miami, Florida, U.S.A.

Miremos la intoxicación crónica: ella puede ser de exposición alta, especialmente de ocurrencia en el formulador, el aplicador, el mezclador, el cargador o quien cosecha. La exposición baja: se presenta en los usuarios

de estos productos, como son, por ejemplo, los fumigadores o aplicadores cuando reciben cargas pequeñas pero frecuentes del tóxico.

Enumeremos algunas recomendaciones útiles en la prevención de las intoxicaciones con estos productos:

- Almacenar los tóxicos en lugares fuera del alcance de los niños, o bajo llave.
- Guardar los productos en envase original, tapado y sin derrames.
- Leer cuidadosamente las etiquetas y comprenderlas, si no es posible, pedir ayuda hasta comprenderlas.
- No consumir alimentos, bebidas o fumar durante la labor de aplicación.
- Evitar la contaminación mediante el uso adecuado de elementos de protección.
- Inutilizar y destruir los envases vacíos.
- Si los empaques son bolsas plásticas, deben quemarse.
- Los sobrantes de los productos no deben ser arrojados en lugares usados por animales o humanos, así como tampoco a corrientes de aguas utilizables.
- No utilizar vestidos contaminados.
- Baño completo después de las fumigaciones y especial aseo de manos y cara.
- Aplicación de la fumigación a favor del viento.
- Mantener el equipo de fumigación en óptimo estado.
- No guardar medicamentos, alimentos y pesticidas en el mismo armario, ello puede conducir a fatales errores.
- No utilizar envases de comestibles, gaseosas, etc., para conservar tóxicos.
- Marcar o rotular “veneno” “tóxico” los envases utilizados para contener estas sustancias.
- Con relación a otros accidentes, enumeremos algunas normas preventivas.
- No decirles a los niños que los medicamentos son golosinas o dulces, ello puede llevarlos a consumirlos en forma inadecuada.
- En caso de accidentes masivos, evitar la psicosis de masas.
- No dormir en automóviles cerrados, por el peligro de intoxicación con monóxido de carbono.
- Leer cuidadosamente los rótulos de los medicamentos.
- No usar ropas de cama recién fumigadas.
- No abusar de la utilización de medicamentos.
- No automedicarse.
- No consumir drogas en la oscuridad, por el peligro de confusión.
- Analizar el peligro que ofrece la leche de madres que estén lactando y consuman sustancias potencialmente tóxicas, concomitantemente.

Debemos recalcar la importancia que tienen los centros de información toxicológica, en donde se tiene ficheros actualizados y a los cuales se debe recurrir en caso de emergencia. Allí es posible obtener pautas de tratamiento, indicaciones y contraindicaciones de proce-

dimientos que se deben efectuar en una emergencia con tóxicos. Es igualmente posible que en ellos se obtengan drogas y antidotos de difícil consecución en el comercio general. Dichos centros cumplen una labor muy importante en la prevención de intoxicaciones por medio de campañas, por su conexión con centros similares a nivel nacional o internacional.

Queremos destacar la necesidad de entrenamiento para los casos de intoxicaciones colectivas; debemos trazar planes de “atención de enfermería en desastres”, en especial cuando cada vez más amenazan las tragedias colectivas, tal como nos lo está demostrando la historia que la humanidad está escribiendo a diario.

PRIMEROS AUXILIOS

La enfermera debe enseñar que en caso de un accidente en el hogar, debe recurrirse de inmediato, sin pérdida de tiempo a los servicios de atención médica y en los casos en los cuales existan centros de información toxicológica, ponerse en contacto con dichos servicios, pedir instrucciones sobre lo que se debe hacer y lo que no se debe hacer, para evitar complicaciones.

Enseñar igualmente a las personas, que se debe informar sobre el posible tóxico causante del accidente y la vía de entrada al organismo.

Contraindicar la utilización de grasas de cualquier origen o aceites, por la posibilidad de que se aumente la absorción de la sustancia tóxica.

En los casos de intoxicación por vía oral, dar las recomendaciones precisas sobre cómo y cuándo se indica provocar el vómito y muy especialmente cuándo se contraindica la inducción del mismo (Ver capítulo de Primeros auxilios).

Es preciso que el paciente esté protegido contra la pérdida exagerada de temperatura.

Quizás uno de los puntos más importantes no sólo en la atención de primeros auxilios en el hogar, sino durante todo el tratamiento del paciente, es la vigilancia de una buena oxigenación, es preciso entonces que la enfermera esté capacitada para la ejecución de las medidas tendientes a asegurar la oxigenación del paciente, desde la aspiración de las secreciones, la extracción de cuerpos extraños (prótesis, sólidos, etc.), que puedan obstruir las vías aéreas, hasta la ejecución de técnicas de respiración.

Debe la enfermera tener especial cuidado con las medidas de eliminación del tóxico. Nos referimos acá a los procedimientos de lavado gástrico, baño, cambio de ropas contaminadas, etc.

Es indispensable la estricta vigilancia del paciente, la anotación y la comunicación de los cambios importantes al médico tratante.

La enfermera tiene la gran responsabilidad de la vigilancia estricta y eficaz de las medidas tendientes a evitar

las complicaciones posibles, mediante los procedimientos de enfermería.

Bajo la responsabilidad de la enfermera permanece el paciente minuto a minuto; ella debe evaluar los cambios presentados con el fin de actuar con exactitud y hacer lo correcto, con buena técnica y con rapidez; administrar las drogas prescritas, con precisión y solicitud, mantener estricta información en la historia del paciente y dar cuenta de los cambios al médico tratante.

Es importante que la enfermera considere al paciente como ser humano, con sus defectos, sus angustias, con sus estados de excitación, de incompreensión, de temor a procedimientos desconocidos para él, a veces rechazados o no deseados, porque el paciente ante todo es un ser humano.

ENFERMERA Y EQUIPO DE SALUD

La enfermera es parte de un equipo de salud y debe tener en cuenta el proceso administrativo.

- Planeación de la atención y de los cuidados de enfermería; revisión de los equipos, del material, del local y de los turnos del personal, de tal manera que el servicio quede protegido durante las 24 horas del día.
- Organización de la atención con base en las necesidades del paciente, dejando por escrito las funciones del personal, cerciorándose de la correcta consulta del manual de procedimientos en toxicología, que debe existir en todo servicio de urgencias.
- Ejecución de las medidas de enfermería como revisión del registro clínico, entrevistas, instrucciones al paciente y a sus familiares, examen físico, control de signos vitales, peso, etc., en forma diaria, toma y envío de muestras a los laboratorios correspondientes para análisis o mediciones.
- Debe asumir la dirección en cuanto a capacitación del personal a su cargo y la organización del mismo.
- Elaborar los cuadros de rotación del personal y capacitar al personal que ingresa al servicio.
- Motivar al personal para que aprenda a aceptar al paciente en su condición humana.
- Tomar las decisiones y actuar como líder dentro del equipo de salud a su cargo.
- Llevar control de la morbilidad en forma estadística.
- Evaluar cuidadosamente las capacidades del personal a su cargo y tomar las determinaciones del caso.
- Conservar la serenidad, manejo sereno y seguro de todo el personal, para prestar la mejor colaboración en bien del paciente.
- Entrevistar a las personas que entraron en contacto con el caso del paciente, para obtener la mayor y mejor información posible.
- Interrogar y obtener los datos y elementos que permitan el mejor de los diagnósticos.

– Colaborar en la apreciación y diagnóstico emocional del paciente, sus actitudes, etc.

– Establecer los contactos con los diferentes servicios que sean necesarios para llegar a un tratamiento adecuado.

– Identificar lo mejor posible al paciente (nombre, apellidos, dirección, posibles allegados, etc.), o bien establecer los datos que permitan su identificación supletoria en caso de no poder conocer la verdadera identidad del paciente.

– Interrogar e informar sobre posibles casos similares en accidentes colectivos.

– Tratamiento humano y adecuado con los allegados al paciente, quienes pueden en ocasiones estar alterados por la angustia que el caso genera, mostrar comprensión y buen trato, poniendo en juego su formación profesional y académica.

Iniciar los procedimientos siguientes:

- Despojo de ropas, baño de contaminación externa e interna del paciente.
- Observar tamaño pupilar, isocoria, anisocoria, reacción de pupila, etc.
- Coloraciones que puedan existir en diferentes sitios del cuerpo del paciente.
- Percepción de olores que induzcan al diagnóstico de diferentes sustancias.
- Apreciación de signos y síntomas en general.
- Anotar los signos vitales y sus variaciones.
- Anotar el suministro y eliminación de líquidos.
- Colocar las sondas ordenadas por el médico tratante.
- Controlar los equipos a los cuales se encuentra conectado el paciente.

En los casos en los cuales se hace precisa la maniobra del lavado gástrico es importante hacer las siguientes anotaciones:

- Utilizar sonda apropiada, pasar con técnica y suavidad por la fosa nasal más amplia, extremando los cuidados que la medida exige, conociendo la longitud de la sonda que debe ser introducida (medida: lóbulo de oreja a base de la nariz y de ahí a apéndice xifoides del esternón).
- Antes de suministrar solución de lavado gástrico, tomar muestra del contenido del estómago para análisis toxicológico o medicolegal. Rotular dicha muestra adecuadamente. En caso de tenerse restos de sustancia aportados por el paciente o sus acompañantes, tener especial cuidado de enviarlos para análisis.
- En cuanto al procedimiento mismo anotemos: se puede ejecutar con agua sola, o con soluciones especiales de acuerdo con los posibles tóxicos causantes del suceso.
- Suministrar la cantidad adecuada en caso de adultos y niños, suministrando varias veces pequeñas cantidades y extrayendo las mismas. Es preferible administrar varias veces pequeñas cantidades que suministrar cantidades inadecuadas pocas veces.

- Ejecutar el lavado hasta estar seguro de la completa descontaminación gástrica.
- Antes de retirar la sonda suministrar el catártico que haya sido ordenado, y los antidotos o sustancias recetadas para este procedimiento.
- Observar las características del líquido del contenido gástrico o del proceso de lavado por cuanto ellas pueden sugerir tóxicos así:

Color

Púrpura	permanganato de potasio,
Verde o azul	sales de cobre, sales de níquel
Rosado	sales de cobalto
Amarillo	ácido pícrico, ácido nítrico
Rojo brillante	mercurocromo
Negro	ácido sulfúrico
Pardo	ácido clorhídrico
Fosforescente	fósforo
Marrón	yodo

Olores

Fenólicos	creosota, fenol, etc.
Etéreo dulce	éter
Etéreo penetrante	cloroformo, acetona
Almendras amargas	cianuro
Violetas	trementina
Tabaco	nicotina
Alcohólico	etílico
A maderas	metanol
Aliáceo	fósforo, fosforados, arsénico.

Esta lista no pretende ser completa, sólo prestar alguna pequeña ayuda.

Catarsis

El suministro del catártico es de mucha importancia, pero nada se ha logrado si no se produce catarsis, y éste es el dato que debe suministrarse al médico tratante.

En general es preferible el suministro de catártico salino tal como ha sido expuesto en el capítulo correspondiente de este texto. Para ello se suministran a los adultos 30-40 g de sulfato de magnesio en 250-300 ml de agua.

Es también posible la provocación de la catarsis mediante enemas evacuantes o administración de supositorios.

Prueba Allen

Se efectúa masaje en la mano y la muñeca en dirección al antebrazo. Con los dedos índice y medio de cada mano se comprimen las arterias radial y cubital. Se le pide al paciente que abra la mano; se tienen jeringas, agujas hipodérmicas, heparina (una décima), gasa, tapón de caucho.

Para la punción

- Se explica al paciente el procedimiento.
- Se efectúa lavado de manos cuidadoso.
- Se practica desinfección de piel.
- Se palpa la arteria con los dedos índice y medio.
- Se introduce la aguja en ángulo de 60 grados.
- No se hace succión con el émbolo de la jeringa.
- Se obtienen dos centímetros cúbicos de sangre.
- Se agita suavemente.
- Se extrae la aguja y se hace presión.

Las cifras normales para gases arteriales deben ser conocidas por la enfermera para evaluar las variaciones; para su comodidad las suministramos a continuación:

Cifras normales

pH	7,40 ± -0.02
PCO ₂	35 mm de Hg.
Bases Buffer	45 ± -2 mEq/litro
Bicarbonato estándar	22 ± -2 mEq/litro
Exceso de bases	+2 a -2,8 mEq/litro
PO ₂	70-80 mm de Hg
Saturación de O	>95%

La enfermera debe informar al médico de las variaciones y aplicar la terapéutica ordenada.

Descontaminación externa

Retirar el tóxico. El tóxico al esparcirse sobre los vestidos impregna la piel; por ello tiene tanta importancia ser estrictos con el baño, el cual debe hacerse con agua abundante y teniendo presente el aseo de cavidades, de uñas, de cuero cabelludo, pliegues retroauriculares y conductos auditivos externos.

Venoclisis

Estamos de acuerdo con que el procedimiento de canalizar una vena es imperativo, abre una vía de terapia de urgencia, de terapia de sostenimiento, de aumento de eliminación urinaria, etc.

En general utilizamos "venocat" No. 18-20 y es preciso tener presente que dicha canalización puede ser utilizada para la toma de muestra hemática y aun para observación de las características de la sangre, por ejemplo, en caso de intoxicación por CO, CN, etc.

Cuidado de los ojos

No puede olvidarse el cuidado y protección de los ojos, especialmente si el paciente se presume que permanecerá inconsciente por tiempo prolongado.

Sonda vesical

La sonda vesical es preferible de tipo Foley para facilitar la fijación. Debe cuidarse de impedir que el paciente consciente o inconscientemente la extraiga, inmovilizando sus miembros superiores, puesto que la extracción inadecuada puede provocar lesiones de uretra. La vejiga debe evacuarse lentamente para evitar hematuria; debe tomarse muestra de orina para los diferentes procesos de laboratorio toxicológico y clínico. La medición de la cantidad tiene importancia especial en los casos de intoxicación por elementos nefrotóxicos.

Dieta

Debe procederse lo más precozmente posible a establecer la dieta de acuerdo con el médico tratante, para lo cual se debe recurrir a cálculos adecuados de necesidades.

Posición

El cambio de posición del paciente tiende a evitar las complicaciones especialmente las neumonías hipostáticas, complicación de alta frecuencia en los pacientes lo cual es de importancia obvia; igualmente son importantes los drenajes posturales y los ejercicios respiratorios adecuados, por la misma razón.

Rehabilitación

No es preciso enfatizar sobre la importancia de la rehabilitación del paciente, pero si queremos expresar que la enfermera puede hacer una labor de incalculable valor, tratando de lograr que el paciente regrese a su hogar en condiciones óptimas, trabajo que debe hacer en correlación con el psiquiatra, psicólogo o trabajadora social y aun si es oportuno entrar en relación con su familia o sus allegados, con el fin de obtener que las causas de la intoxicación no se repitan, tanto en los casos accidentales como en los suicidas o de cualquier otro origen.

BIBLIOGRAFÍA

POSADA, S.B.; JARAMILLO, E. Manual de Urgencias Médico-Quirúrgicas. Ed. Piloto. Medellín, Colombia, 1978.
SAFETY PROMOTION COMMITTEE Canadian Pediatric Society: Poisons Emergency Treatment. Health and Welfare Canadá. Inf. Canadá. Ottawa.
FALCONE, M.W., et al. The Drug, the Nurse, the Patient. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1970.
DEICHMAN, W., et al. Toxicology of Drugs and Chemicals. Acad. Press. New York, 1964.
THIENES, C., et al. Clinical Toxicology, 4ª ed. Lea and Febiger. Philadelphia, 1964.
CALABRESE, A.; ASTOLFI, E. Toxicología, Ed. Kapelus, Buenos Aires, 1969.
KAYE, S. Handbook of Emergency Toxicology. 3ª ed. C. Thomas, Springfield, 1970.
DREISBACH, R. Handbook of Poisoning: Diagnosis and Treatment. Lange Med. Publications. California, 10ª ed. 1980.

GOSSELIN, R.E., et al. Clinical Toxicology of Commercial Products. 4ª ed. W & W. Baltimore, 1976.
GOTH, A. Medical Pharmacology. Mosby Co. EE.UU. 6ª ed. 1972.
LITTER, M. Farmacología. 4ª ed. Ateneo Ed. Buenos Aires, 1970.
SOLLMAN, T.A. Manual of Pharmacology and its Applications to Therapeutics and Toxicology. 8ª ed. Ed. Saunders Co. Philadelphia, 1964.
DRILL, V. Pharmacology in Medicine. 3ª ed. MacGraw. 1965.
CONFERENCIAS DEL SEMINARIO SOBRE MANEJO DE PLAGUICIDAS Y PROTECCIÓN DEL AMBIENTE. Bogotá, Colombia, Feb. 1978.
VÉLEZ, H. Fundamentos de Medicina. Ed. Universidad de Antioquia. Medellín, 1969.
BARREL, L. Clínicas de Enfermería en Norteamérica. Intervención en crisis. Ed. Interamericana, 1974.

Intoxicaciones en pediatría

Darío Córdoba Palacio

CONSIDERACIONES GENERALES

Queremos solamente comunicar algunas experiencias adquiridas a través de la atención de pacientes pediátricos intoxicados y en ninguna forma cuando expresamos nuestra conducta, quizá discrepante, pretendemos contradecir las normas dadas por autoridades en este campo: únicamente cuando disentimos en sus recomendaciones, se debe a que los resultados que nosotros, con nuestra manera de laborar, con nuestros limitados recursos y con la conformación de nuestros servicios asistenciales, hemos obtenido y pensamos que pueden ser útiles para las entidades y personas que laboren en condiciones similares.

La toxicología moderna, día a día más compleja por la aparición de sustancias y compuestos que ingresan al consumo, reviste un especialísimo interés en el campo médico pediátrico, porque es el niño la víctima inocente de absurdos accidentes.

Las intoxicaciones, dentro de las emergencias en pediatría, constituyen un problema tanto de diagnóstico como de tratamiento, agravándose si se tiene en cuenta que la mayoría de nuestros servicios asistenciales carecen de personal, de dotación y de información especializada para tal fin.

DIAGNÓSTICO

En el caso del niño intoxicado, el diagnóstico presuntivo de intoxicación es quizá más difícil que en el adulto, porque en éste es posible conocer en un buen número de oportunidades, por comunicación directa, el tóxico causante de la emergencia; en cambio, en el caso del niño la situación se agrava por la intensa angustia que rodea a los adultos que lo acompañan, casi invariablemente; personas a veces con bajo nivel cultural, que se abstienen de colaborar con el médico y se podría decir que a veces tratan de evitar (consciente o inconscientemente) la elaboración del diagnóstico correcto, quizá por igno-

rancia, por temor a sanciones judiciales, por temor a ser sindicados o señalados entre sus familiares como culpables de la ocurrencia del accidente y por último, tal vez inconscientemente y basados en una absurda y equívoca posición, el adulto trata de negar que conoce la sustancia motivo del accidente, en la creencia de que de esta forma elude toda responsabilidad.

Otros factores muy valiosos que se unen a los que ya hemos mencionado (falta de servicios adecuados y de colaboración de los adultos) y que con frecuencia ocurren en nuestros países en desarrollo, podemos enunciarlos así:

- Medidas de primeros auxilios suministrados por los familiares y vecinos, totalmente contraindicados y perjudiciales.
- Demora en la conducción del paciente a los servicios médicos, con lo cual facilitan la absorción y aumento de los niveles de la sustancia tóxica en el organismo y por ende, se multiplican las posibilidades de efectos deletéreos.
- Costumbres arraigadas en nuestros pueblos, como son el suministro de drogas en forma indiscriminada, la automedicación y la medicación casera, sin que en el momento de la anamnesis el adulto sepa responder cuál o cuáles fueron las sustancias administradas al pequeño paciente.
- La carencia de envases de seguridad y más grave aún, el suministro de drogas en envases de polietileno o papel, los cuales facilitan el consumo de drogas por parte de los niños y dificultan su identificación por falta de rótulos adecuados.
- Ausencia de rótulos indicativos del principio activo y del antidoto correspondiente para el caso de que ocurra un accidente, especialmente con insecticidas, rodenticidas, químicos en general sin licencia o “piratas” como los llamamos nosotros y sustancias de uso industrial, pese a la prohibición que de este procedimiento hace nuestra legislación. (Ver capítulo de Legislación).

Y ya en forma más general, la carencia de información estadística confiable, que permita a los servicios

asistenciales y al personal médico estar preparado para la generalidad de accidentes, tanto de tipo individual como colectivo.

Finalmente, con escasas excepciones, tanto el personal médico como el paramédico recibe una deficiente enseñanza y una formación casi nula en el campo de la toxicología, sin capacitación adecuada, para afrontar este tipo de emergencias. Estas circunstancias, en el momento crítico y sobre todo en los casos de accidentes colectivos, son factores predisponentes a la ejecución de medidas contraindicadas o a la omisión de otras que podrían ser beneficiosas para el caso.

Para nosotros es de gran importancia no sólo en el área pediátrica sino también en la atención de pacientes intoxicados adultos, la conformación de servicios de atención especializada o de unidades de atención para los pacientes intoxicados, ya que estamos seguros de que la conformación de grupos de atención, "equipos" médicos y paramédicos, que actúen con una misma filosofía y un esquema de tratamiento adecuado, permitirá evitar errores de procedimiento, omisiones, etc., que en muchas oportunidades van a costar la pérdida de vidas. Si bien esta idea parece ser utópica en el momento, esperamos que este raciocinio vaya floreciendo entre los directivos de servicios asistenciales, porque con el transcurso del tiempo, los problemas toxicológicos serán más frecuentes y difíciles y ello confirmará nuestra posición.

Siempre hemos sostenido el principio de que para llegar al diagnóstico del paciente intoxicado es necesario que existan los tóxicos, porque los cuadros clínicos de éstas son muy similares a los provocados por entidades infecciosas. Existe una premisa muy importante para tener en cuenta y es que en todo paciente en quien se planteen dudas sobre la etiología de su patología, debe pensarse en la posibilidad de intoxicación.

La instalación súbita de una patología, máxime si posee características de gravedad, sin que sea precedida de los pródromos que con regularidad acompañan los cuadros de etiología infecciosa, son un pilar valiosísimo para la presunción diagnóstica de intoxicación.

Con relación al caso de niños intoxicados con insecticidas, raticidas o agroquímicos en general, es frecuente el relato de que el niño se encontraba en su hogar en condiciones normales de salud y después de un lapso de juegos o diversiones o de la ingestión de alimentos, súbita e inexplicablemente entra en un cuadro de enfermedad grave, en ocasiones acompañado de convulsiones o de inconsciencia. Si el médico que recibe el caso analiza las posibilidades y descarta por interrogatorio los antecedentes familiares que pudiesen dar pie a pensar en una entidad diferente a la intoxicación, como sería un coma diabético, estado epiléptico, etc., casi por deducción llegará al convencimiento de que se encuentra ante un paciente intoxicado.

Consideramos que el médico posee el arma más valiosa para confeccionar el diagnóstico clínico: el examen físico, minucioso y rápido del paciente.

La apreciación de los signos vitales, la valoración del estado de consciencia, el examen de pupilas y del ritmo respiratorio, la apreciación de las secreciones en vías aéreas y en la boca, la temperatura y el color de la piel y el estado de reflejos, así como un aspecto que con muchísima frecuencia olvidamos y sobre el cual es preciso hacer hincapié en el caso del intoxicado: la apreciación de cualquier olor que exhale el paciente, lo cual reviste gran importancia para el diagnóstico del caso. Nadie puede pasar por alto la ayuda que puede ser el percibir en el paciente un olor aliáceo, un olor a almendras, un olor a alcohol, etc., frente al caso de un niño que ingresa al servicio asistencial, en estado de inconsciencia y de quien se ignora todo antecedente. (Ver capítulo de Síndromes tóxicos).

La exhaustiva búsqueda de alteraciones en el organismo es, para el caso pediátrico, fundamental e invaluable y podría decirse que es el punto de unión de dos especialidades médicas, básicamente clínicas: la clínica pediátrica y la clínica toxicológica.

ETIOLOGÍA DE LAS INTOXICACIONES

A pesar de que en nuestros países se carece de una estadística digna de confianza, puede afirmarse sin lugar a equivocaciones, que un altísimo porcentaje de intoxicaciones en niños ocurre por imprudencia de los adultos que están encargados de su vigilancia.

En un estudio que tuvimos oportunidad de realizar en la ciudad de Medellín entre los años 1966 y 1969, pudimos deducir que cerca del 77,3% de los casos de intoxicaciones podía atribuirse a descuido de los padres o de los adultos encargados de la vigilancia del niño.

En el mismo estudio, al analizar el lugar en donde el pequeño paciente halló la sustancia causante de su intoxicación, sorprendentemente nos encontramos con que el lugar predominante fue el dormitorio con un 30%, siguiéndole la cocina con un 15%; estos datos están en desacuerdo con los de autores norteamericanos, quienes asignan el orden de frecuencia de los lugares en el hogar en forma inversa, atribuyendo un tercer lugar al baño. Esta variación es fácilmente explicable por la conformación y la organización de nuestros hogares, sobre todo en clases sociales de bajo nivel económico y educativo, en donde los "remedios caseros" o fármacos y las sustancias como insecticidas y rodenticidas, con frecuencia son guardados en la pieza-dormitorio y los baños carecen de los "botiquines" existentes en otros países.

En cuanto a la clasificación de frecuencia en relación con el agente causante en 448 casos atendidos por nosotros, encontramos lo siguiente:

Agente causante	No. casos %	
Inhibidores de colinesterasas	85	18,97
Hidrocarburos	68	15,18
Alimentarias	55	12,28
Promazinas	30	6,70
Hidrocarburos clorados	24	5,36

Para no citar sino los cinco primeros renglones.

El análisis de estas cifras permite reforzar las afirmaciones hechas por otros autores, sobre la variación de las causas de intoxicación en relación con otros países, costumbres, épocas y con la edad de los pacientes. Cabe aquí mencionar que analizamos la variación por edades y encontramos que en el grupo de "infancia" predominaron las intoxicaciones por inhibidores de colinesterasas (insecticidas), en la edad de "transición" tuvo la mayor incidencia nuevamente este tipo de agente y en la "edad escolar" aparece en primer lugar la intoxicación de tipo alimentaria.

Casi todos los casos atendidos en este lapso de tres años, fueron ocasionados en forma accidental y sólo unos pocos, en forma voluntaria o con fines suicidas, siendo el más precoz el registrado en una paciente de nueve años de edad, con varios intentos de autoeliminación.

El renglón de intoxicaciones por insecticidas, rodenticidas o plaguicidas es uno de los que con mayor facilidad puede estar sujeto a variaciones temporales, de acuerdo con la sustancia imperante en el comercio, y sin alejarnos muchos años, podemos encontrar predominio de hidrocarburos clorados, fosforados orgánicos, fluoracetato de sodio, talio y carbamatos, según la época que escojamos para nuestro análisis.

Es obvio que la situación o localización geográfica de cada zona o país conlleva a variaciones en cuanto a la ocurrencia de origen vegetal o animal, especialmente en nuestros países tropicales en donde las variaciones de flora y fauna están sujetas a fenómenos geográficos y de altitud sobre el nivel del mar y en donde nuestras agrestes montañas ofrecen barreras naturales.

Posteriormente, Cujar, M. y Valencia, M.L. realizaron estudios similares a los efectuados por nosotros y analizaron la epidemiología de los casos atendidos en nuestra ciudad y en el mismo Hospital Infantil de Medellín, llegando a conclusiones interesantes: existe aún gran demora en la consulta de los casos de niños intoxicados, puesto que la atención médica es recibida en promedio, después de 3 horas de ocurrido el accidente. (Nótese que los medios de comunicación han mejorado y los servicios asistenciales se han multiplicado y acercado a la comunidad, lo cual para nosotros implica falta de ilustración a la población). Estas investigadoras encontraron igualmente variación en el orden de frecuencia del agente causante: nosotros habíamos encontrado como agente causante de mayor incidencia los insecticidas, Cujar y Valencia encuentran

en primer lugar los medicamentos; esta variación la explicamos por las campañas de enseñanza realizadas para modificar el uso doméstico de los insecticidas, o por la variación que en el transcurso de los años ha tenido la información estadística de este tipo de accidentes. La mortalidad en la población estudiada por ellas (350 casos) fue de 1,7%, siendo los insecticidas fosforados orgánicos los mayores causantes de letalidad.

CONDUCTA FRENTE AL PACIENTE INTOXICADO

Un principio básico de incalculable valor y de cuya utilidad es imposible dudar, es: ante la presencia de una sustancia tóxica en un organismo se debe tratar de extraerla con la mayor premura, pero esta regla debe acompañarse de algunas advertencias, para no incurrir en errores que pueden ser lesivos en grado mayor a las consecuencias del tóxico mismo: la premura con la cual se debe actuar, no debe confundirse con actuar sin valorar cada uno de los pasos que se tomen. Debe medirse la conveniencia o inconveniencia de cada una de las órdenes impartidas y de las actuaciones frente al paciente.

Generalmente en países como los nuestros, los casos de accidentes y sobre todo los accidentes colectivos, atraen la concurrencia de personas no médicas al lugar de los acontecimientos; el personal médico y paramédico debe obviar esta injerencia de personas extrañas, con el fin de obtener mejor y mayor facilidad de acción y absoluta libertad en el desempeño de sus funciones.

Es redundancia referirnos a la importancia de las medidas de sostén: fluidoterapia, oxigenoterapia, etc., y por lo tanto sólo haremos alusión a algunas variaciones que en nuestro concepto han sido las responsables de resultados satisfactorios.

Vómito o lavado gástrico

A pesar de que como mencionamos anteriormente, los pacientes con mucha frecuencia concurren tardíamente a los servicios médicos (convirtiendo así la evacuación gástrica en una maniobra que pierde buena parte del importantísimo valor que tiene si se realiza dentro de los primeros momentos), generalmente ordenamos efectuar la evacuación gástrica así hayan transcurrido algunas horas y tal como lo decimos en el capítulo de medidas de emergencia, aún transcurridas más de 4 o 6 horas de la ingestión del tóxico (período fisiológico de vaciamiento gástrico) fácilmente alterado por acciones diversas. Consideramos que:

Debe evacuarse el tracto gastrointestinal siempre que se presuma que puede rescatarse alguna porción de tóxico.

Esta recomendación se hace más imperiosa cuando el paciente ha ingerido tóxicos depresores del sistema

nervioso central, medicamentos con revestimiento entérico, fósforo blanco, sustancias de absorción lenta, etc. Sin olvidar las contraindicaciones de ambas medidas (vómito o lavado gástrico ya enunciadas en el capítulo de medidas de emergencia) en casos específicos como en los cuales el principio activo implica un riesgo letal inminente, obviamos los riesgos de complicación y procedemos a la evacuación gástrica irremediablemente, como es el caso, por ejemplo, de ingestión de insecticidas fosforados orgánicos o carbamatos, los cuales vienen disueltos en hidrocarburos (que contraindicarían la medida), pues el riesgo de muerte por acción del principio activo es de tal magnitud, que es preciso afrontar la posibilidad de una complicación, con el fin de evitar la muerte.

Nosotros optamos por la ejecución del lavado gástrico en la mayoría de las ocasiones, dejando la provocación del vómito para escasas circunstancias, especialmente en pacientes pediátricos de edad escolar, los cuales acatan más fácilmente la orden de ingestión de líquidos y fármacos eméticos. En cambio, optamos en los pacientes de poca edad, por el lavado gástrico, porque consideramos que el paso de sonda en manos expertas y teniendo las precauciones correspondientes, nos ofrece muy buen margen de seguridad y rapidez en la evacuación del contenido gástrico.

Descontaminación de piel y conjuntivas

Con respecto a la descontaminación en casos de intoxicación dérmica o conjuntival, obramos como clásicamente está ordenado: lavado exhaustivo con abundante agua, sin exagerar la frotación ("estregar") por la posibilidad de vasodilatación y aumento de absorción.

Inhalación

Nuestra experiencia en accidentes por inhalación es casi nula, porque la ocurrencia de este tipo de intoxicaciones es muy escasa en nuestra ciudad. No obstante, es preciso que en casos de que la intoxicación por inhalación se presente, se debe retirar al paciente del área contaminada, previniendo antes la propia intoxicación mediante protección lo más adecuada posible. Retirar a la víctima, despejar sus vías aéreas, oxigenar y ejecutar las medidas de sostén adecuadas y si es del caso, el tratamiento específico contra el agente causante de la intoxicación.

Oxigenoterapia

Simultáneamente con la ejecución de las medidas de descontaminación del paciente, el personal estará aplicando oxígeno y manteniendo las vías aéreas despejadas, mediante aspiración, intubación o efectuando traqueostomía. Nos parece que la traqueostomía debe ser una medida

de excepción y que su ejecución tiene indicaciones muy precisas.

Traqueostomía

Con respecto a la traqueostomía, hacemos lo posible por obviarla, porque nos parece que es más traumática y más lenta que la intubación hecha por manos expertas, máxime en el caso de contar cómo es nuestra situación, con la ayuda de anestesistas que pueden rápidamente obtener la intubación y oxigenación del paciente. En casos muy especiales y en los cuales se presume que el paciente necesariamente va a permanecer con intubación por muchos días o semanas, procedemos a la ejecución de la traqueostomía.

Muestras para el laboratorio

Deben obtenerse en lo posible los residuos del contenido gástrico en forma pura. Si ordenamos el paso de sonda a cavidad gástrica, antes de suministrar líquidos para lavado, recolectamos el contenido gástrico por aspiración. En los casos pediátricos utilizamos una sonda de Nélaton de calibre apropiado para la edad del paciente; una vez extraída la muestra para el laboratorio, suministramos el líquido elegido para el lavado gástrico, haciendo infusiones de 20 a 50 ml y retirando luego por aspiración con jeringa, pera de succión, igual cantidad, con el fin de no forzar el paso del contenido gástrico a duodeno, de donde ya no es posible recuperarlo por la sonda.

Sin ignorar las ventajas argumentadas por otros autores al sistema de provocación del vómito, por estimulación mecánica de faringe o por suministro de eméticos, nosotros recurrimos, como ya lo dijimos, con mayor frecuencia al lavado gástrico, posiblemente por no disponer fácilmente de eméticos, por la confianza que tenemos en el personal de enfermería y en los colegas que colaboran con nosotros, y ordenamos la provocación del vómito sólo cuando las circunstancias lo ameritan, como es el caso de intoxicaciones con sólidos o intoxicaciones con líquidos después de la ingestión de alimentos sólidos, que no pueden ser extraídos por sonda. (Véase capítulo correspondiente).

Venoclisis

Somos enfáticos en preconizar la utilidad de esta medida, porque estamos convencidos de su importancia; aconsejamos la canalización de una vena, sin pérdida de tiempo; así el paciente en el momento del examen no manifieste signos de gravedad. Tenemos razones para recomendar este procedimiento y son las siguientes:

Con muchísima frecuencia hemos visto niños que al ingresar al servicio médico en aparentes buenas condiciones generales, con presión arterial y pulso normales,

en estado de plena consciencia, etc., es decir, en condiciones tales, que hacen pensar que quizá nada grave va a ocurrir; súbitamente estos pacientes inician estados de depresión circulatoria o respiratoria, estado convulsivo, etc., y en estas circunstancias, lo que antes pudo ser un procedimiento fácil de ejecutar, sencillo y seguro, se torna en difícil, demorado y angustioso.

Estamos seguros de que la instalación de un suero, generalmente glucosado al 5% o salino, a mínimo goteo, no conlleva ninguna consecuencia lesiva para el paciente y sí nos abre una vía de entrada rápida y segura para la aplicación de los antidotos y fármacos que sean menester.

Además, la gran mayoría de los casos de intoxicación requieren del suministro de líquidos y electrolitos como ayuda al aumento de la diuresis y como mecanismo para mantener el balance hidroelectrolítico del paciente.

Catarsis

Es preciso recordar que la medida de evacuación gástrica sola no es suficiente para descontaminar el tracto digestivo en su totalidad. Es imperativo acelerar el tránsito intestinal y evacuar su contenido; en otras palabras, es necesario producir catarsis. Nótese que decimos producir catarsis y no suministrar catártico, porque lo que queremos indicar es la necesidad de obtener el efecto y no la simple formulación de la medida.

Rechazamos la indicación del suministro de catárticos de tipo oleoso (salvo en casos en los cuales están específicamente indicados) y preferimos siempre que sea posible, los catárticos de tipo salino, por las razones que ya hemos expuesto en el capítulo correspondiente.

Hemos oído argumentar que en vista de que la gran mayoría de los tóxicos produce cuadros diarreicos, no hay necesidad del suministro de catárticos; pensamos nosotros que este concepto es equivocado y que un altísimo porcentaje de intoxicaciones requieren del suministro de ellos, porque así obtenemos una evacuación mejor y quizás un cambio en el medio intestinal, que puede en ocasiones ser importante factor para alterar la absorción del tóxico a nivel intestinal.

Otros arguyen que el suministro de catárticos puede desencadenar deshidratación, máxime en pacientes pediátricos cuya labilidad es grande y en quienes la pérdida de líquidos es problema importante; creemos nosotros que la medida de la venoclisis que ya hemos preconizado es de gran valor y que el suministro de líquidos y electrolitos en forma adecuada, aminoran la posibilidad de deshidratación, no sólo por la acción del catártico sino también por la acción propia del tóxico.

Antídotos

Realmente son muy pocos los antidotos específicos y su uso está bien indicado, claro y preciso. Pero en ocasiones

la búsqueda desesperada de ellos trae como consecuencia el olvido de medidas intermedias que pueden sostener la vida del paciente y lograr su recuperación. En otras palabras, no hay que menospreciar la utilidad de los antidotos, como tampoco hay que perder la calma cuando se carece de ellos. (Ver capítulo correspondiente).

CUIDADOS DE ENFERMERÍA

Atribuimos especial importancia a la colaboración del personal de enfermería en el cuidado del intoxicado. Creemos que la vigilancia y el control permanente ejercido por este grupo de profesionales, sobre el suministro y eliminación de líquidos, electrolitos, fármacos, sobre temperatura, presión arterial, oxigenación, cambios de posición, cuidado de los ojos, etc., son ayudas de un valor imposible de medir. Siempre hemos sostenido la importancia en toxicología, de la formación de grupos o "equipos" de trabajo, en los cuales cada uno de sus integrantes conozca sus obligaciones y actividades y al llegar el paciente, todas las medidas se ejecuten simultáneamente y sin pérdida de tiempo.

SERVICIOS DE ASISTENCIA - INFORMACIÓN Y DOCENCIA

Parecería extraño que mencionáramos este aspecto en el panorama de atención del intoxicado; pero nosotros estamos convencidos de que muchas vidas se pierden por la falta de servicios asistenciales especializados, de información y lo que es más grave aún, de formación de nuestros profesionales médicos y paramédicos.

En lo referente a información, su importancia es indiscutible y la ayuda que estos servicios pueden prestar es valiosa, en especial cuando la consulta es hecha por profesionales o cuando se puede instruir al público sobre medidas que se deben tomar o que se deben evitar y muy especialmente estas últimas.

Con frecuencia encontramos que el público espera de estos centros de información que no sean sólo informativos, sino que sean también de tipo asistencial, que en otras palabras, le solucionen su angustioso problema en forma integral.

Nos parece que la forma ideal es la de **servicios de asistencia, información y docencia**, tal como lo venimos manifestando en publicaciones anteriores. En esta forma, el personal estaría atento a recibir los casos de urgencia, tendría a su disposición material e instrumental apropiado, no sólo para el diagnóstico rápido, sino para el tratamiento inmediato; además, el estudiante de pregrado de medicina, y el de profesiones paramédicas (enfermería, químicos, químicos farmacéuticos, odontólogos, etc.) y con mayor razón el estudiante de postgrado, tendrían la oportunidad de vivir realmente lo que a diario ocurre, experimentar los episodios de angustia, aprender a prevenir

las contingencias y dificultades. En esta clase de servicios, se obtendrían datos concretos y confiables sobre epidemiología; sería posible también valorar los resultados de los distintos esquemas de tratamiento, factores todos que redundarían sin ninguna duda en beneficio del paciente y en la recuperación de vidas.

Nos parece que estos servicios pueden estar anexos a los diferentes servicios de emergencia que existan en nuestras ciudades, pero el personal que se designe para ello debe estar exclusivamente dedicado a la atención del intoxicado, por cuanto éste requiere vigilancia

permanente y disponibilidad inmediata cuando se demanda atención en casos agudos de intoxicación; el ingreso a los servicios de emergencia de otros tipos de urgencias como los heridos, traumatizados, etc., puede requerir refuerzo de personal, pero si se recurre al personal asignado para intoxicaciones, es posible que se disminuya la vigilancia sobre los casos graves de nuestra área. Podría pensarse que esta anotación es insignificante, pero hemos visto cómo a veces se presentan complicaciones fatales para el paciente intoxicado, por falta de personal asistencial.

BIBLIOGRAFÍA

- JERRY, G. JONES. Preventing poisoning accidents in children. *Clinical Pediatrics*. 8: 484. 1969.
- HAGGRTY, R. Aspectos generales de envenenamientos en niños. *Clínicas Pediátricas de N.A.* 1970.
- DEETS, T. M. et al. Poisoning in children as statistical study of 1.057 cases. *J. of Pediatrics*, 78: 299, 1971.
- VERHULST, H. L.; CRETTEY, J. J. Childhood poisoning accidents. *JAMA*. 203: 1049, 1968.
- ANDERSON, J. Poisoning from food, metals, chemicals and drugs. Nelson, W. and Vaughan, et al. *Textbook of Pediatric*. Saunders. 1969.
- CALABRESE, I.; ASTOLFI, E. *Toxicología*. Kapelusz. Buenos Aires, 1969.
- VALENZUELA, R.H.; PICAZO, E. *Intoxicaciones en Pediatría*. Manual de Pediatría. Interamericana. México, 1970.
- DREISBACH, R. *Handbook of Poisoning*. Lange Medical Public. 10ª ed. 1980.
- CUMING, G. *The management of acute poisoning*. Charles E. Thomas, Springfield. Illinois. 1961.
- MATTHEW, H., et al. Acute poisoning organization and work load of treatment centre. *Br. Med. J.* 3: 489, 1969.
- McCARTH, M.A. Selected types of poisoning as causes of accidental death. *U.U.S.S. 1964 Public Health Reports*. 82: 1025, 1967.
- DONE, A.K. Poisoning from common household products. *Pediatrics Clinics of N.A.* 17: 569, 1970.
- CUJAR, MA.; VALENCIA, M.L. *Intoxicaciones Agudas atendidas en el Hospital Infantil 1981-1987*. Medellín. Comunicación personal.

Intoxicación por cáusticos

Hugo Alberto Gallego Rojas

INTRODUCCIÓN

Existe una gran variedad de sustancias que se comportan como corrosivos. Pueden organizarse en dos grandes grupos: ácidos y álcalis.

Dichos agentes tienen múltiples usos: los ácidos son utilizados en una variedad de reacciones químicas (decoloración, purificación, teñido, etc), los álcalis son utilizados en la elaboración de jabones, síntesis químicas, sustancias para lavar, blanqueadores y desinfectantes, como germicidas, refrigerantes, compuestos reveladores de fotografía, en textiles y en metalurgia, en municiones y en fuegos artificiales.

Su amplia variedad de usos los hace accesibles a toda la población y los accidentes tanto por vía oral como dérmica e inhalatoria son frecuentes.

El desarrollo comercial y médico durante los últimos 20 años ha ocasionado que por una parte aumente la frecuencia de esta patología y por la otra, que se mejore el diagnóstico y el pronóstico en casos de accidente, mediante un mejor tratamiento médico.

El aumento de la comercialización de sustancias corrosivas tanto ácidas como básicas, es un hecho evidente.

Por otra parte, los avances médicos, entre los cuales podemos destacar los trasplantes de córnea, el desarrollo de la endoscopia (endoscopios flexibles, de fibra óptica) han permitido un diagnóstico más estricto y precoz y un tratamiento y manejo más adecuado y certero, lo cual ha llevado a una reducción ostensible de complicaciones a corto y largo plazo.

Existen concentraciones máximas permisibles, dosis letales calculadas, grado de intensidad del efecto pulmonar etc., para las diversas sustancias ácidas o alcalinas, pero en general, todas ellas dependen de la sustancia misma, de su concentración y de las mezclas que pueden poseer.

Podemos decir que la ingestión de 1 ml de un ácido o álcalis concentrado causa la muerte. En caso de inhalación, la muerte puede presentarse tiempo después, siendo posible que ella ocurra varias semanas o meses después

de la exposición a vapores corrosivos como los de óxido de nitrógeno.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque carecemos de estadísticas confiables en Colombia, si podemos destacar las de algunos otros países:

En los Estados Unidos los tipos de ingestión por cáusticos han cambiado en el último siglo. Antes de 1967 cerca del 50% de las ingestiones fueron de lejía sólida utilizada para limpiar desagües. El centro de control de envenenamientos de los Estados Unidos registró un aumento de ingestiones y muerte por cáusticos entre 1988 a 2000, alcanzando 206.636 casos para el año 2000 (58% en niños menores de 6 años). Muchas de estas ingestiones resultan en estenosis esofágica o gástrica con el incremento de lesiones malignas.

Según datos estadísticos de los años 1994-2001, recogidos por el Servicio de información toxicológica SIT, dependiente del Instituto Nacional de Toxicología, se registran 180,3 consultas telefónicas/100.000 habitantes relacionadas con casos de intoxicación. El 14,67% de esas consultas son hospitalarias y corresponden a productos que tienen características cáusticas, entre los que figuran productos de limpieza ácidos (7,6%) y álcalis (19%), lejía (32,6), amoníaco y desengrasantes (13,4). En España se ven afectados con mayor frecuencia los niños de 1 a 3 años de edad.

En Colombia podemos afirmar que los accidentes por sustancias cáusticas se presentan por la ingestión de limpiadores del hogar cuyo componente es el hipoclorito de sodio, sustancia alcalina que afortunadamente tiene concentraciones menores del 6%, por ello los accidentes no son graves en la mayoría de los casos.

CÁUSTICO

Es toda sustancia que teniendo un comportamiento típicamente lesional en la puerta de entrada, va a producir

destrucción de tejidos expuestos al atacar a las membranas celulares, causando una necrosis.

FISIOPATOLOGÍA

La severidad del daño depende de la naturaleza corrosiva de la sustancia, de su concentración y de la duración de la exposición.

La naturaleza y localización de los daños causados por agentes corrosivos ácidos álcalis son diferentes:

La **ingestión de ácidos** generalmente produce gastritis aguda, sin lesionar el esófago. Se ha sugerido que la protección del esófago se debe a que el epitelio escamoso es muy resistente al ácido y que el ácido pasa muy rápidamente; sin embargo, se ha observado que también puede afectar el esófago y causa constricciones.

El efecto mayor del ácido en el estómago parece deberse al espasmo pilórico, lo cual causa acumulación del tóxico en el área antral, que es donde ejerce su máximo efecto.

Los ácidos concentrados producen necrosis de coagulación, con una escara protectora. Este coágulo tiende a penetrar las capas musculares profundas, lo cual provoca descamación y expulsión de grandes capas de las mucosas gástrica y esofágica con la posibilidad de perforación secundaria.

En casos severos asociados con perforación, la aparición de peritonitis o mediastinitis, puede llevar a colapso, shock séptico, falla renal y muerte.

Si existe ingestión mínima puede haber moderada inflamación inicialmente, con una fase de reepitelialización tardía, sin secuelas permanentes; no obstante, puede haber un nivel intermedio de daño con necrosis de coagulación de una o más capas de la pared gástrica.

Si hay espasmo pilórico y acumulación antral del tóxico, pueden desarrollarse cicatrices y constricciones del estómago. Esto puede manifestarse por:

- Obstrucción pilórica.
- Estenosis antral que puede simular una linitis plástica del tipo del carcinoma gástrico
- Una deformidad tipo ampollosa

Pueden desarrollarse entre semanas o meses después de la ingestión. El grado de daño del estómago puede verse alterado por la presencia o ausencia de alimentos en la cavidad gástrica. La ingestión con un estómago vacío puede producir el compromiso difuso de toda la cavidad gástrica o de las dos terceras partes del órgano, exceptuando la parte superior del fundus.

Los **agentes alcalinos** producen daño por necrosis de licuefacción. Las grasas y proteínas son saponificadas y los vasos sanguíneos trombosados, lo cual lleva a la degeneración y muerte celular.

Estas características de acción de los alcalinos permite la penetración dentro de los tejidos y evita la neutrali-

zación por irrigación de la superficie. Así que, pueden resultar quemaduras de todo el espesor de la pared.

Los hallazgos patológicos son corrosión e irritación. A menudo se encuentra sangre precipitada en el estómago. El epitelio de esófago puede descamarse parcial o totalmente.

En el caso de la ingestión de álcalis se ha observado que las lesiones de la pared del estómago pueden extenderse y comprometer vísceras adyacentes como el colon, el páncreas, el bazo, el intestino delgado y el hígado.

CONTACTO OCULAR

Aunque nos hemos referido principalmente a la ingestión de corrosivos, es preciso no dejar de mencionar otras lesiones tales como el contacto con el globo ocular. El ojo muestra denudación del epitelio corneal y en casos muy intensos, edema y necrosis de tejidos más profundos. Cuando un agente ácido entra en contacto con la superficie del ojo, el daño es inmediato; en el caso de ser un agente alcalino, las lesiones pueden aparecer semanas después del contacto.

CONTACTO DÉRMICO

En la piel pueden presentarse quemaduras de primero, segundo o tercer grado, de acuerdo con la sustancia y sus concentraciones. Destacamos la intensidad de las lesiones producidas por contacto con ácido fluorhídrico y con ácido sulfúrico concentrados, y en el caso de los alcalinos, las producidas por soda cáustica (removedores de pinturas, alisadores de cabello).

Nota. Es preciso que llamemos la atención sobre accidentes frecuentes en nuestro medio con corrosivos como los “destapadores de cañerías”, entre los cuales existen sustancias como la soda cáustica y el ácido sulfúrico concentrados, con nombres comerciales similares (entre nosotros como “diablo rojo”) lo cual puede llevar a graves confusiones.

SINTOMATOLOGÍA

El cuadro clínico depende de la sustancia misma, ácido o álcalis, de su naturaleza, de su presentación: sólida, líquida o gaseosa, y de la vía de penetración.

ÁCIDOS

Los síntomas de intoxicación por ingestión de ácidos son: la corrosión de los sitios de contacto (piel de cara o mucosas de boca), dolor intenso que desencadena espasmo reflejo de la glotis, mecanismo que puede impedir el paso del ácido y aun devolver alguna cantidad del tóxico, evitando el paso de esófago hacia estómago. La boca y la lengua se edematizan y se esfacelan. La faringe posterior

y la laringe se ven lesionadas y congestivas, con edema e inflamación que puede causar importante obstrucción de las vías aéreas. La deglución y el habla son dolorosas y algunas veces imposibles.

Puede presentarse dolor intenso en boca, faringe y abdomen. Vómito hemático, conteniendo fragmentos de mucosa gástrica, dolor abdominal severo, sed intensa, diarrea sanguinolenta, de color oscuro, síndrome de dificultad respiratoria por edema de glotis, evidencias de shock e inminente peligro de perforación.

Las convulsiones y el coma son en ocasiones eventos terminales. El inicio de fiebre, luego de la estabilización inicial del paciente, indica la aparición de mediastinitis o peritonitis, por perforación de esófago o estómago, o puede ser la manifestación de una neumonía o de nefritis severa. Son estas las causas que frecuentemente llevan a la muerte al paciente.

La inhalación de vapores de ácidos o gases irritantes causa tos, sensación de ahogo y otros síntomas como cefalea, vértigo y debilidad. Después de 6 a 8 horas puede presentarse edema pulmonar con sensación de opresión torácica, sed de aire, vértigo, esputo espumoso y cianosis, hipotensión arterial y alta presión del pulso.

La hemoptisis y la respiración de poca profundidad pueden durar varias semanas después de la exposición.

El contacto cutáneo origina dolor intenso, ardor local y quemaduras que pueden ser de primero, segundo o tercer grado. Si el contacto se efectúa con zonas extensas del cuerpo, pueden aparecer severas alteraciones electrolíticas y colapso, infecciones y muerte.

El contacto ocular origina dolor, lagrimeo, fotofobia, congestión ocular, edema conjuntival y destrucción de la córnea, aun con ácidos diluidos.

La exposición prolongada a vapores ácidos puede causar erosión de los dientes, seguida de necrosis maxilar (ácido fosfórico); son frecuentes las bronquitis crónicas y los episodios de bronconeumonía. Se pueden observar en ocasiones problemas gastrointestinales.

ÁLCALIS

La ingestión de un álcalis sólido causa usualmente severas quemaduras en boca o faringe o en ambas. Además produce sialorrea y expectoración.

El álcalis líquido es rápidamente deglutido, causando menos daño en la boca y faringe, pero un daño extenso en esófago, estómago o en ambos.

Se presentan náuseas, vómito, disfagia, odinofagia, sialorrea, dolor retroesternal y epigastralgia; pulso rápido y débil y aumento de la frecuencia respiratoria.

Si el dolor retroesternal o abdominal se acompaña de rigidez abdominal, usualmente indica mediastinitis, peritonitis o ambas. La disfonía, estridor y afonía y la disnea, sugieren edema laríngeo o destrucción de la epi-

glotis. Otros hallazgos incluyen neumonía por aspiración, emesis recurrentes y hematemesis.

El examen de labios, boca y orofaringe puede revelar signos de daño tisular. En el caso de un daño extenso hay generalmente una pseudomembrana gris o negra, cubriendo la superficie mucosa. La muerte puede ser debida a colapso, asfixia por edema de glotis, infección intercurrente, neumonía o perforación dentro de las primeras 72 horas.

Estas manifestaciones agudas pueden durar de uno a tres días, dependiendo de la severidad del trauma. Este período es seguido de una fase latente de varias semanas; si se presenta estenosis esofágica, es al final de la fase aguda.

El desarrollo de la estenosis esofágica llevará a disfagia progresiva y puede llegar hasta obstrucción completa.

Los álcalis en contacto con la piel pueden producir quemaduras de I, II o III grado, dependiendo de la concentración, del principio activo y del tiempo de contacto.

Cuando se compromete el ojo, puede producirse conjuntivitis severa con destrucción corneal y formación de leucoma. Posteriormente pueden aparecer cataratas y atrofia, tanto de la retina como del iris.

La exposición crónica a estas sustancias puede ocasionar dermatitis de contacto (ver capítulo correspondiente), bronquitis crónica y cualquier otra patología respiratoria, irritativa o infecciosa.

Los datos de laboratorio clínico son utilizados para el manejo de las complicaciones como hemorragias, colapso, falla renal, etc.

Puede presentarse leucocitosis, sedimentación elevada, hemoconcentración con aumento de recuento de glóbulos rojos y del hematocrito.

CLASIFICACIÓN

La lesiones por cáusticos se clasifican en grado 1, 2 y 3. En la endoscopia cerca del 50 a 80% de los pacientes no se observan daños del tejido. Esta clasificación endoscópica es útil, puede ayudar a predecir el curso de las lesiones y subsecuentes hallazgos clínicos. El primer grado de quemadura es superficial pero produce edema y eritema. La mucosa del esófago puede desprenderse pero no se forman cicatrices ni estenosis. El segundo grado de quemadura involucra la mucosa, submucosa y capas musculares. Ello produce ulceración profunda y tejido de granulación después del depósito de colágeno y la contracción ocurre. Si la lesión es circunferencial puede ocurrir estenosis. El tercer grado son quemaduras transmurales con ulceración profunda, esófago negro y algunas veces resulta en perforación. En pacientes con grado 1 a 2 de daño es poca la morbilidad o la formación de estrecheces mientras que pacientes con grado 2b a 3ª desarrollan estenosis entre el 70% a 100% de los casos. Personas con clasificación 3b tienen 65% de

mortalidad y aún pueden necesitar resección del esófago como medidas para salvar su vida.

Endoscopia y patologías comúnmente encontradas en daño por cáusticos.

GRADO DE INJURIA	HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS	PATOLOGÍA
1	eritema y edema	Desprendimiento de capas Superficiales de la mucosa
2 ^a	Friabilidad, hemorragia, ampollas, erosiones, eritema, exudado blanco	Extensión hacia mucosa submucosa y muscularis
2b	2+ úlceras profundas y circulares	
3 ^a	Úlceras profundas Decoloración gris	Daño transmural con posible erosión en mediastino o Estructuras peritoneales
3b	Necrosis extensiva	

De Spechler S, Taylor M. Caustic ingestión. In Taylor MB, editor. Gastrointestinal emergencias. 2nd edition. Baltimore (MD): Lipincott, Williams & Wilkins; 1997. p.19-31. con autorización y Citados por M. Duncan, R.K. H. Wong. Gastroenterology Clinics Norteamérica 32 (2003) 1035-1052.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza con base en la historia clínica, el antecedente de contacto o de ingesta con la sustancia y el examen físico exhaustivo y completo.

Los exámenes de laboratorio orientarán en el manejo inicial y evolución del paciente. Otras modalidades de diagnóstico son la endoscopia y los estudios radiográficos.

El uso de la endoscopia en la evaluación de las lesiones ocasionadas por los cáusticos ha sido controvertida; de una parte se ha considerado la posibilidad de perforación esofágica, de otro lado se ha aceptado su utilización pero sólo hasta el sitio en donde se encuentre la primera quemadura. Con el advenimiento de endoscopios pediátricos y flexibles, ha cambiado dramáticamente la situación.

Existen varias ventajas al realizar evaluación endoscópica temprana a un paciente que haya ingerido sustancias cáusticas: si no se observa alteración significativa por la endoscopia, puede definirse su situación rápidamente. Por otra parte, si el daño esofágico es importante, se instaurará una terapéutica inmediata para prevenir la formación de estenosis. La presencia o ausencia de lesiones en orofaringe no se correlaciona con quemaduras en el resto del tracto gastrointestinal, al igual que las quemaduras en el esófago no se correlacionan con lesiones en el estómago.

Hay alguna controversia en lo concerniente a la observación de ulceraciones necróticas y de color negro en la endoscopia: algunos autores sostienen que estas lesiones están asociadas con daño completo de la

pared gástrica y son indicativas de futura perforación; otros en cambio sostienen que la coloración negra es debida a la formación de hematina de los eritrocitos y no necesariamente reflejan daño de la pared gástrica y perforación inminente.

Las manifestaciones radiológicas producidas por la ingestión de sustancias cáusticas está relacionada con la severidad del daño de la mucosa gastrointestinal. Esto es producto de la calidad y cantidad ingerida.

Los daños ocasionados por los álcalis en el estómago pueden mostrar varios hallazgos en los estudios radiológicos con medios de contraste: borramiento difuso de las paredes por ulceración de la mucosa, escaras y se pueden observar formación de pseudomembranas; úlceras necróticas profundas pueden producir líneas y colecciones de material contrastante en forma de placas; surcos esofágicos y gástricos festoneados y borrados, pueden representar edema de submucosa y hemorragia. Un signo sugestivo de perforación es la dilatación gaseosa y retención intraluminal de medio de contraste, análogo a lo que se observa en la dilatación tóxica del colon y en la colitis ulcerativa.

La necrosis del esófago y estructuras contiguas puede ser vista en los Rx como un anormal desplazamiento de la reflexión de la pleura.

Un signo tardío en la ingestión de cáusticos es la estenosis y la falta de peristaltismo producido por la contractura difusa y fibrosis de la mucosa del esófago. Se debe estar atento a la aparición de carcinoma, como complicación tardía.

Los efectos de la ingestión de ácidos ha sido descrita por etapas: 1. etapa aguda: de 1 a 10 días; 2. etapa subaguda: de 11 a 16 días; 3. etapa crónica: 16 días a meses. En la fase aguda puede haber aire en la pared gástrica, lo cual es un signo ominoso de perforación inminente. Los pliegues del estómago son gruesos e irregulares, con ulceraciones; el antro y el cuerpo son rígidos y sin tono; el píloro se dilata; el duodeno (incluyendo el bulbo y su segunda y tercera porción) pueden mostrar edema de mucosa y ulceración, atonía y dilatación.

Durante la fase subaguda no hay evidencia de estenosis; sin embargo, la atonía, la dilatación y la rigidez del antro, del píloro y del duodeno persisten. La estenosis y contractura del antro ocurren durante la fase crónica.

Los estudios radiológicos son importantes para la evaluación de las lesiones por estos agentes, tanto en la fase aguda como en la crónica.

GRADO DE INTENSIDAD DE LA LESIÓN CAUSADA POR CÁUSTICOS

- Irritación ligera y enrojecimiento.
- Irritación intensa, eritema y vesicación.
- Destrucción superficial de la piel o mucosas.
- Destrucción completa de piel o mucosas.

Sustancia	C.M.P. G-MI	DL	Efecto corros.	Efecto pulm.
Ácido acético puro	10	20	3	3
Ácido bromhídrico	3	1	4	4
Ácido brómico	1	4		
Ácido clorhídrico	5	1	4	4
Ácido clorsulfónico	1	4	4	
Ácido fórmico	30	2		
Ácido fosfórico	1	1	4	
Ácido hidrazoico	10	2	2	
Ácido láctico	1	4		
Ácido nítrico	2	1	4	4
Ácido ósmico	1	4	4	
Ácido peracético	1	4		
Ácido perclórico	1	4		
Ácido sulfámico	5	3		
Ácido sulfúrico	1*	1	4	4
Ácido sulfuroso	10	1	4	4
Ácido tartárico	30	2		
Ácido tricloroacético	1	4	4	
Ácido yodhídrico	10	1	4	4
Ácido yódico	1	4	4	
Amiltriclorociclano	1	4		
Anhidro acético	5	10	3	3
Anhidro maleico	1	10	2	
Bromo	0,1	1	4	4
Cloro	1	4	4	
Clorocarbonato de etilo	1	4		
Cloruro de acetilo	5	1	4	4
Cloruro de calcio	30	2		
Cloruro estánico	1	3	3	
Cloruro de fenilmagnesio	5	3		
Cloruro de furoilo	1	4		
Dióxido de cloro	0,1	4	4	
Hidrosulfito de sodio	30	2		
Monocloruro de azufre	1	1	4	4
Pentafluoruro de azufre	0,025	1	4	4
Sales de persulfato	50	3		
Sales de platino	1	3	3	
Sulfato ácido de sodio	10	3		
Tetracloruro de titanio	1	4	4	
Tricloruro de fósforo	0,5	1	4	
Trifloruro de boro	1	1	4	
Trifloruro de cloro	0,1	4	4	

Sustancia	C.M.P. G-MI	DL	Efecto corros.	Efecto pulm.
ÁLCALIS				
2-amino butano	10	2		
2-amino propano	5	10	2	
Butilamina	5	20	2	
Carbonato de potasio	20	3		
Carbonato de sodio	30	3		
Carburo de calcio	15	3		
Cemento	30**	60	3	
Dietanolamina	20	2		
Dietilamina	25	20	2	
Dietilaminoetanol	10	20	2	
Dietilentriamina	1	20	2	
Diisopropilamina	5	20	2	
Dimetilamina	10	20	2	
Etanolamina	3	50	1	
Etilamina	10	20	2	
Etilendiamina	10	10	2	

Fosfato de sodio	50	2	
Hidruro de litio	0.025*	5	4
Hidróxido de litio	5	4	
Hidróxido de potasio	5	4	
Hidróxido de sodio	2*	5	4
Isopropilamina	5	20	2
Metilamina	10	50	1
Óxido de calcio	30	3	
Silicato de sodio	50	2	
Trietanolamina	50	2	
Trietilamina	25	20	2
Tri(hidroximetil)			
Aminoetano	50	1	

* mg/m³** millones de partículas por m³

Tomado de Dreisbach, Roberto H. Poisoning Lange Medical Publications. Tenth ed. 1980.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las intoxicaciones por sustancias corrosivas debe ser precoz y agresivo, con el fin de evitar lesiones y complicaciones posteriores.

Ácidos

El **contacto ocular con un ácido** debe tratarse con abundante cantidad de agua, con el fin de diluir el ácido. Este procedimiento debe efectuarse mínimo durante 15 minutos. Luego aplicar vendajes estériles sobre los ojos, suministrar analgésicos sistémicos para el dolor y evaluar inmediatamente por un especialista en oftalmología.

El **contacto dérmico** con estas sustancias requiere lavado con cantidades copiosas de agua, durante por lo menos 15 minutos. Si la ropa se encuentra contaminada, se debe aplicar un chorro de agua al vestido, mientras es retirado, con el objeto de diluir el ácido rápidamente; manejar luego las lesiones como si se tratara de una quemadura térmica.

En la exposición crónica retirar al paciente de nuevos contactos y tratar la dermatitis.

La inhalación de un ácido o sus vapores requiere del uso de medidas de resucitación respiratoria, tratar el colapso y el edema pulmonar. Si se presentan cuadros de bronquitis o neumonía, tratarlos con la quimioterapia indicada para los organismos específicos.

Álcalis

El **contacto ocular** con álcalis debe manejarse con lavado exhaustivo del globo ocular con agua durante 15 minutos y luego irrigarlo durante 30 a 60 minutos con solución salina normal.

Aplicar vendajes estériles, aliviar el dolor mediante el suministro de analgésicos sistémicos y remitir al paciente inmediatamente al oftalmólogo.

El contacto cutáneo: debe lavarse la piel con abundante agua, hasta que se encuentre libre de álcalis, lo cual se puede comprobar cuando se nota que desaparece la consistencia jabonosa; tratar las lesiones como si fuesen quemaduras térmicas.

En la exposición dérmica crónica: tratar la dermatitis y evitar nuevas exposiciones.

Tratamiento de ingestión de ácidos y álcalis

El manejo inicial de pacientes que han ingerido sustancias cáusticas está dirigido a la estabilización del paciente y a la prevención de perforación y de estenosis de esófago y estómago; se debe proporcionar un reemplazo apropiado de fluidos, electrolitos y sangre. Si el paciente presenta compromiso crítico de las vías aéreas, puede ser necesaria la intubación o la traqueostomía. Si hay claras evidencias de perforación esofágica o gastrointestinal, es mandatorio la intervención quirúrgica temprana.

La dilución rápida con agua o leche puede ser efectiva aunque algunos autores no están de acuerdo con estas medidas; nosotros creemos que la función del agua es primordialmente la de variar el pH (causa de la lesión) tanto para los ácidos como para los álcalis. El suministro de leche en nuestro concepto tiene la ventaja de que ella es anfótera, siendo útil en casos de ácidos o de bases y por su acción demulcente, protege la mucosa erosionada. Si bien es cierto que al suministrar agua podemos estar liberando iones de las sustancias cáusticas, en nuestro concepto la liberación de los iones en estos tipos de lesión es secundaria y lo principal en el caso de la lesión local es la quemadura por el pH a que se someten los tejidos. Si ocurriese la eventualidad de liberación de iones tóxicos por su naturaleza, debe enfocarse el tratamiento de la intoxicación por dichos elementos, pero repetimos, para nosotros esto es poco trascendente.

Es importante prohibir el suministro de ácidos o de bases fuertes con el fin de contrarrestar la acción de bases o ácidos ingeridos, según el caso, como lo expresamos en el capítulo de medidas de emergencia, porque se producirá una reacción exotérmica que ocasionará más daño que beneficio. **Nunca dar ácidos fuertes en caso de ingestión de bases fuertes, ni bases fuertes en caso de ingestión de ácidos fuertes.**

Si no hay evidencias de perforación, existen controversias en el manejo.

Algunos autores sugieren, en el caso de ingestión de álcalis, la colocación de una pequeña sonda nasogástrica para determinar el pH de estómago y si éste es **alcalino** y el esófago y el estómago han sido profundamente quemados, debe realizarse laparotomía; otros autores en cambio, precocizan laparotomía precoz para evitar complicaciones tales como fístulas, abscesos y estenosis esofágicas.

Muchos autores han sugerido un manejo conservador que incluye el paso de un tubo nasogástrico pequeño para proporcionar una dilatación en caso de que se produzcan estenosis. Estos autores tienden a utilizar antibióticos y esteroides para prevenir el desarrollo de estenosis y de infecciones. Aducen que el uso de esteroides está basado en estudios experimentales en perros, ratones lactantes y gatos, demostrando una disminución de perforaciones. Se observó que la cortisona administrada tempranamente en ratones, inhibió la fibroplasia y formación de tejidos de granulación y disminuyó la formación de colágeno; debe ser administrada dentro de las 48 horas siguientes a la ingestión de corrosivos; se demostró que la formación de estenosis disminuyó a 9% frente a un 25% de pacientes que presentaron estenosis sin el suministro de esteroides; en estos estudios se administraron esteroides adicionados de antibióticos (Haller). En contraste con esto, existen los informes de Ashcraft y Leape, quienes en una serie de 19 pacientes con quemaduras de esófago grado III, encontraron desarrollo de estenosis a pesar de la administración temprana de esteroides y antibióticos, independientemente de la duración de la terapia.

Dado que los esteroides pueden incrementar el riesgo de infección y su generalización, se utilizan los antibióticos concomitantemente.

Infortunadamente, el uso de esteroides y antibióticos nunca ha sido evaluado en grandes estudios controlados. La mayoría de estudios son realizados en pocos casos y no tienen grupos de control.

La dosis de esteroides utilizada es usualmente mayor de 60 mg de prednisona/día o su equivalente, es significativa para que exista no sólo el riesgo de infección sino el de perforación.

Di Constanzo et al. han sugerido el uso de nutrición parenteral total como modalidad para prevenir la formación de estenosis. La mayoría de los autores prefieren suprimir los suministros por vía oral para el paciente, hasta que éste sea capaz de deglutir su propia saliva y tolere dieta líquida clara. Di Constanzo sostiene que el trauma del tracto digestivo puede desempeñar papel en la formación de estenosis y que la nutrición parenteral puede disminuir este trauma y permitir un adecuado soporte nutricional, pero este estudio tiene sus limitantes.

Agentes anticolágeno, los cuales afectan específicamente el colágeno, sin afectar otras moléculas biológicas importantes ("Lathyrogens"-Beta-aminopropionitrilo) inhiben la acción de la lisiloxidasa, previniendo la formación de enlaces covalentes cruzados; se han realizado estudios en perros con buen resultado, pero aún continúa la investigación. Se ha utilizado la penicilamina en ratas, luego de la ingestión de álcalis, disminuyendo la formación de colágeno.

La manipulación experimental del desmosoma, puente intercelular, utilizando enzimas proteolíticas, causa dislocación de la pared del espacio de unión del

desmosoma, inhibiendo la formación normal de escaras, son investigaciones esperanzadoras para un futuro.

La **dilatación temprana de esófago** se ha asociado con una mayor incidencia de perforación. Otra técnica que ha sido evaluada en animales y en humanos es la **inmovilización** intraluminal. En este método se utiliza un gran tubo de **silastic** como prótesis, para prevenir la estenosis del esófago. Debe ser utilizado durante tres semanas, acompañado de la administración de esteroides y de antibióticos.

Una técnica más clásica para evitar la estenosis es la de **sondeo temprano**. Éste se comienza aproximadamente 2-3 semanas después de la ingestión. El mayor riesgo es la perforación.

Si las medidas de profilaxis faltan, debe enfrentarse el problema crónico de la estenosis.

En caso de estenosis esofágica, debe intentarse la dilatación en forma repetida. Los riesgos son la perforación y la formación de fistulas. Ante el fracaso del procedimiento se prefiere el reemplazo del esófago o un procedimiento de by-pass (con un segmento de yeyuno o de colon).

Si la estenosis pilórica o antral es sintomática, debe realizarse intervención quirúrgica.

El manejo de la ingestión de sustancias corrosivas debe tener en cuenta lo siguiente:

No provocar vómito, ni realizar lavado gástrico.

Suministrar cantidades abundantes de agua o leche para variar el pH de la sustancia.

No suministrar nada por vía oral, hasta que se realice la endoscopia, que debe efectuarse durante las primeras 24 horas; luego dar dieta oral, tan pronto como sea tolerada.

Iniciar antibióticos y esteroides inmediatamente en los casos de quemaduras de I y II grado del esófago. Si los esteroides se utilizan en los casos de quemaduras de III grado, debe vigilarse cuidadosamente la aparición de signos de infección o de perforación.

Esteroides. Prednisona 1-2 mg/kg/día durante 2-3 semanas y luego disminución de la dosis en forma gradual.

También puede utilizarse dexametasona a razón de 1 mg/K/día durante la primera semana y 0.75 mg/k/día durante la segunda y tercera semana para posteriormente iniciar disminución gradual. La primera semana el suministro puede ser venoso y luego vía oral. Si el paciente tolera la ingestión de líquidos y alimentos, al igual que se hace con los antibióticos.

Antibióticos. Ampicilina 100-200 mg/kg/día durante 10-14 días.

Realizar endoscopia un mes después de la ingestión y repetir si se presenta algún signo de disfagia.

Mantener vía aérea despejada.

Tratar el colapso y aliviar el dolor.

Mantener una nutrición adecuada y suministrar líquidos y electrolitos requeridos.

En la figura 117.1 se esquematiza el tratamiento de esta intoxicación por vía oral.

Sucralfate. En niños 1 g/1.73 m²/día y en adultos 1 g vía oral cada 6 horas; por sus efectos citoprotectores de la mucosa lesionada, se forma un complejo con las proteínas del tejido que va a proteger de otros factores agresivos.

Cimetidina. 20 a 40 mg/k/día, o ranitidina, 4-6 mg/k/día, u omeprazol, 0.7-2 mg/k/día, para prevenir el efecto gástrico de los esteroides y evitar la lesión esofágica en caso de reflujo (ver fig. 117.11).

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES

Heparina

La heparina en dosis 500 UI/k/día tiene efectos anticoagulantes, antitrombóticos y protectores del endotelio, además regula la inflamación, puede coadyuvar en la curación de heridas, diferenciación y proliferación celular; también puede reforzar y regular las actividades de la colagenasa de las células epiteliales y de varios factores del crecimiento dependientes de la heparina que se piensa juegan un papel importante en el proceso natural de la reparación de los tejidos.

Sucralfate unido a esteroides

El sucralfate como citoprotector actúa localmente formando un complejo con las proteínas del tejido ulcerado que protege frente a factores agresivos. Tiene un efecto adsorbente de la pepsina y de las sales biliares, y aumenta la síntesis y liberación de prostaglandinas en la mucosa, estimulando el recambio celular e incrementando la secreción de moco y bicarbonato.

El sucralfate ha sido utilizado como transportador unido a prednisona, utilizando una emulsión de prednisona/sucralfate 0.5 mg/k/dosis en 5 ml de solución oral cada 6 horas, una vez realizada la endoscopia diagnóstica y durante 21 días con buenos resultados.

Tutor o stent esofágico

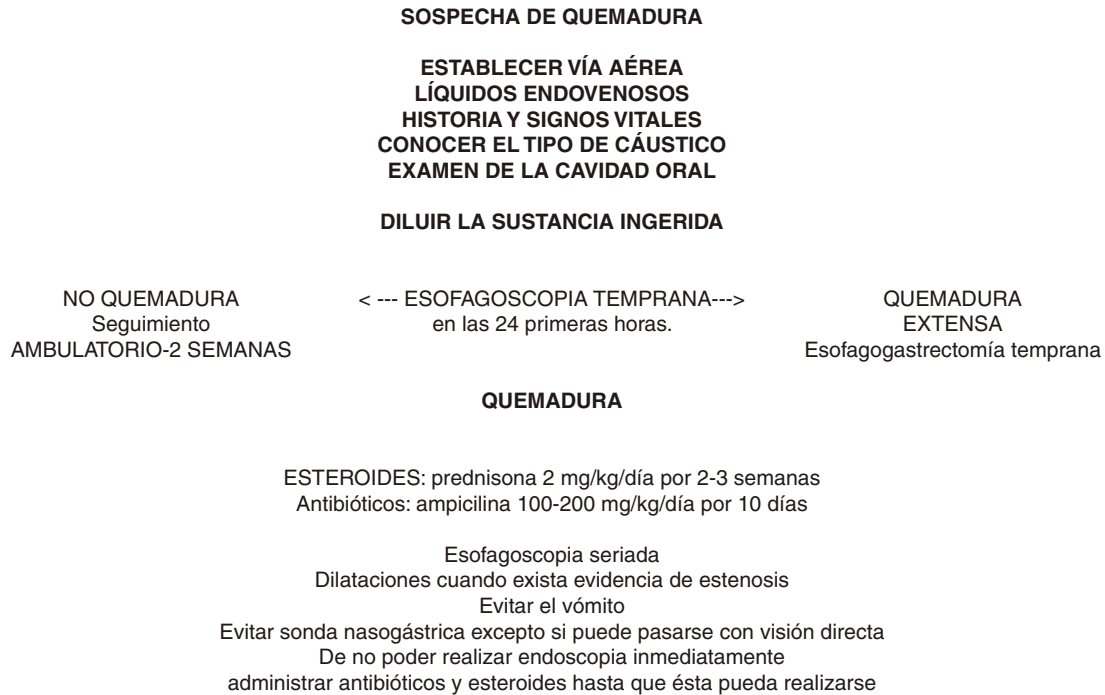
Tutor intraluminal esofágico para disminuir la incidencia y severidad de las estenosis, algunos de ellos autoexpandibles. Estos tutores permiten la cicatrización del esófago con luz amplia, permiten la alimentación y relajan el espasmo esofágico.

El tutor o stent debe permitir el paso de secreciones y alimento y debe ser fabricado con material no reactivo. La única dificultad que se observa con esta técnica es que pueden presentarse alteraciones en la función motora del esófago.

Complicaciones

Las dos mayores complicaciones que se presentan por la ingestión de corrosivos son la perforación y la estenosis

Figura 117.1
Manejo de urgencia de las quemaduras por cáusticos



y posteriormente el desarrollo de carcinoma de esófago.

A pesar del tratamiento, de un 10 a un 20% de los pacientes pueden desarrollar estenosis esofágica. Parece existir un riesgo asociado de desarrollar carcinoma de esófago en presencia de estenosis producidas por cáusticos. El riesgo ha sido estimado 24 años después de la ingestión, como de 1:1.000. En una revisión de 2.144 pacientes con carcinoma de esófago, el 2,6% tuvo historia de ingestión de corrosivos (Appelquist). En estos pacientes, todos los carcinomas fueron de tipo escamoso celular y la lesión fue encontrada debajo de la bifurcación bronquial, en el 84% de los casos. No es claro, sin embargo, si el desarrollo del carcinoma está relacionado con la estenosis misma o con la cicatrización del esófago; con más frecuencia ocurre lesión gástrica, secundaria a intoxicación por cáusticos y sería interesante ver si existe riesgo mayor de desarrollar carcinoma gástrico.

NE. Como información nos parece importante mencionar en este punto de acción corrosiva, unos productos cuya composición corresponde a anfótericos, aunque, ciertamente nosotros no tenemos experiencia en el uso en humanos con estos productos conocidos con los nombres comerciales de: **Diproterine®**, **Diphoterine®**, constituido por una solución acuosa que contiene un adsorbente que es capaz de capturar al “agresor” si este es básico, ácido o corrosivo. Dice la casa fabricante, que el producto no es tóxico y que es tan efectivo que puede detener la agresión aún la ocular a dos minutos después de sucedida.

Hexafluorine®: sobre este producto dice que se comporta en forma similar a los anteriores y la recomienda para los accidentes con fluor o sus derivados.

(SICUROMNIA- <http://www.sicuiromnia.it/catalogo/emergenza/emergenza.htm>) 10/05/2004

BIBLIOGRAFÍA

- GOLDMAN, L.P.; WEIGERT, J.M. Corrosive Substance Ingestion: A Review. *Am. J. Gastroenterology*. 79: 85-90, 1984.
- MOORE, W.R. Caustic Ingestion: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Clin. Pediat.* 25:192-196, 1986.
- TUCKER, J.A.; YARINGTON, C.T. The treatment of Caustic Ingestion. *Otolaringol. Clin. N. Amer.* 12: 343-350, 1979.
- ARENA, J.M. Poisoning. 2ª ed.. Ed. C. Thomas. Springfield, 1970.
- CASARETT and DOULL'S. *Toxicolog.* 2ª ed. MacMillan. New York, 1980.
- GLEASON, M.N.; GOSSELIN, R.E.; HODGE, H.C. et al. *Clinical Toxicity of Commercial Products*. 5ª ed. Baltimore, W. and W. 1984.
- DREISBACH, R. *Handbook of Poisoning*. 10ª ed. L.M.P. California, 1980.
- BALASEGARAM, M. Early management of Corrosive burns of the esophagus. *British J. of Surgery* 62: 444-447, 1975.
- LEAPE, L.L.; AASHCRAFT, K.W.; SCARPELLI, D.G. et al. Hazard to health-liquid lye. *New Eng. J. of M.* 284: 578-581, 1971.
- MILLS, L.J.; ESTRERA, A.S.; PLATT, M.R. Avoidance of esophageal Stricture following severe caustic burns by the use of an intraluminal stent. *The Annals of Thoracic Surgery*. 28: 60-65, 1979.
- ADAM, J.S.; BIRCK, H.G. Pediatric Caustic Ingestion. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 91: 656-658, 1982.
- KIRSH, M.M.; PETERSON, A.; BROWN, J.W., et al. Treatment of caustic injuries of the esophagus. A ten-year experience. *Ann. of Surgery* 188: 675-678, 1978.
- SUGAWA, C.; MULLINS, R.J.; LUCAS, C.E., et al. The value of early endoscopy following caustic ingestion. *Surgery, Gynecology Obstetrics*. 153: 553-556, 1981.
- RITTER, F.N.; NEWMAN, M.H. A clinical and experimental study of corrosive burns of the stomach. *Ann. of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. 77: 830-842, 1968.
- MEREDITH, J.W.; KON, N.D.; THOMPSON, J.N. Management of Injuries from Liquid Lye ingestion. *The J. of Trauma*. 28: 1173-1180, 1988.
- SELLARS, S.L.; SPENCE, A.J. Chemical burns of the esophagus. *The J. of Laryngology and Otology* 101: 1211-1213, 1987.
- NASH, P.E., et al. Pneumothorax Following inhalation of caustic soda fumes. *Arch. Emerg. Med.* 5: 45-47, 1988.
- REDDY, A.N., et al. Sucralfate therapy for lye-induced esophagitis. *Am. Journal of Gastroenterology*. 83: 71-73, 1988.
- BUTHER, L. Chemical burns to the eyes (letter) *British J. of Ophthalmology*. 72: 640, 1988.
- HALLER, J.A.; ANDREW, H.G.; WHITE, J.J., et al. Pathophysiology and management of Acute Corrosive Burns of the Esophagus: Result of Treatment in 285 Children. *Journal Pediatric Surgery*. 13: 243; 1972.
- DI CONSTANZO, J.; NOUCLERE, M.; JOUGLARD, J., et al. New Therapeutic approach to corrosive burns of the upper gastrointestinal tract. 21: 370, 1980.
- APPELQUIST, P. Lye corrosion carcinoma of the esophagus: a review of 63 cases. *Cancer*; 45: 2655, 1980.
- MARTEN DUNCAN, D.O.; ROY, K.H.; WONG. Esophageal emergencies: things that will wake you from a sound sleep. *Gastroenterology Clinics of North America*. Volumen 32 (2003). 10035-1052.
- E. MENCÍAS, MAYERO. Intoxicación por cáusticos, poisoning by caustic substances. *Anales, Navarra*. Vol. 26, Suplemento 1, 2003.
- CASASNOVAS ADOLFO, B.; ARGÜELLES, M. FEDERICO. Ingesta de cáusticos. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*. 2003. 141-152.
- ALMANZA, E.; MARTINEZ, M.A., et al. Análisis químicos realizados en casos de intoxicaciones por detergentes y limpiadores. *Rev. Toxicol.* (2002) 19: 79-84.

Permanganato de potasio

Darío Córdoba Palacio

El permanganato de potasio es una sustancia utilizada en muchos menesteres, erróneamente considerada como poco agresiva, lo cual facilita la ocurrencia de accidentes en niños. Se utiliza como antiséptico y como oxidante y es esta la razón para que en toxicología la recomendamos como parte de tratamiento en intoxicaciones por fósforo blanco.

CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS

Su fórmula química es KMnO_4 , es un compuesto cristalino, soluble en agua, de color violáceo, que tiene la propiedad de ser agente oxidante.

USOS

Además de los que ya hemos mencionado como antiséptico y su utilidad como agente oxidante para convertir el fósforo blanco en fósforo rojo, el permanganato de potasio también tiene utilidad en fotografía, en industria farmacéutica y en la industria química en general.

TOXICIDAD

La dosis letal para adultos está calculada entre 3 y 10 gramos. Existe la posibilidad de muerte varias semanas después del contacto.

MECANISMO DE ACCIÓN

Siendo un cáustico alcalino, su acción es destructora de la membrana de las células.

SINTOMATOLOGÍA

Es fácil con los anteriores enunciados, deducir que su acción es corrosiva y que por lo tanto los signos prin-

cipales serán: quemadura y decoloración de los tejidos con los cuales entra en contacto como es la mucosa oral en el caso de ingestión. Su acción irritante local de la mucosa gástrica producirá vómito y dolor abdominal. Aparece el edema, dolor y tos, y edema igualmente de la faringe, acompañado de estridor y de dolor retroesternal. La quemadura de esófago trae la aparición de disfagia. Si la cantidad ingerida es mayor, puede observarse el colapso con caída de la presión arterial y bradicardia. Pueden presentarse heces sanguinolentas si la agresión ha sido intensa.

Si el contacto ha ocurrido en mucosas de vagina o de uretra en su uso como elemento antiséptico, aparecerán signos de quemadura variables en relación con la intensidad del contacto, acompañados de dolor o ardor, irritación, hemorragias y quemadura con perforación en los casos severos.

En los casos de ingestión, debe tenerse en cuenta que este compuesto es hepatotóxico y nefrotóxico, por lo tanto los signos de daño hepático y renal pueden ser evidentes al examen del paciente.

Es lógico deducir la gravedad de la perforación a nivel esofágico, vaginal o uretral y la consecuente peritonitis.

TRATAMIENTO

La descontaminación es un punto crucial: si existió contacto con los tejidos, lavar cuidadosamente y si existió ingestión, puede utilizarse igualmente papilla de leche. Es recomendable, más que la evacuación o el lavado, la dilución del tóxico con leche o con agua.

Puede emplearse el carbón activado a dosis usuales.

La emesis y el lavado deben estar sujetos a las contraindicaciones que hemos anotado en los casos de corrosivos.

La valoración de la quemadura de esófago también debe ceñirse a las normas estipuladas para los casos de intoxicación por corrosivos.

Fundamentalmente debe tenerse en cuenta la lesión renal y la hepática y su manejo debe estar de acuerdo con la valoración clínica y paraclínica del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- DREISBACH, R. Handbook of Poisoning LPM. 10ª ed. California, 1980.
- MATEU SANCHO, J. Toxicología Médica. Doyma. Barcelona, 1994.

Hidroquinona

Clara Inés Manrique Rodríguez

La hidroquinona es una sustancia de amplio uso a nivel industrial en curtiembres, fortalecimiento de fibras animales, revelado fotográfico, estabilización de pinturas, aceites y gasolina de motores, antioxidante de grasas y como intermediario químico y reactivo (EPA, 1985). En el campo médico se emplea como antibacteriano y en la elaboración de cremas, lociones y jabones despigmentadores de la piel, en productos que contienen desde el 0,5 al 5% del compuesto original (Boyle & Kennedy, 1986).

En algunos países como Nigeria, desde 1986 se ha prohibido la importación de jabones y cremas que contengan más de 2% de hidroquinona por sus efectos tóxicos (Anon, 1988).

SINÓNIMOS

1,4 dihidroxibenceno; 1,4 bencenediol; alfa-hidroquinona, B-quinol, p-bencenediol, p-dihidroxibenceno, p-dioxobenceno, p-hidroquinona, p-hidroxifenol, benzo-hidroquinona, benzoquinol, hidroquinol, ácido pirogéntico, quinol (Ellenhorn, 1997).

NOMBRES COMERCIALES

En Colombia en la industria farmacéutica están disponibles los productos Aldoquin 2®, Aldoquin 5®, Hidroquinona Betamedical®, Glicolic H®, Tauber gel®, crema Divina®, Crema 5®, Beta retín-H®, Crema d'medick®, Blancanova óptima®, Cremaquinona®, Filtroquinona®, Loción y crema desmanchadora América®.

CARACTERÍSTICAS

La hidroquinona es una sustancia con peso molecular de 110, 11; de color blanco o como cristales inodoros grises con sabor dulce (HSDB, 1990). Es un fuerte agente reductor y se oxida fácilmente a quinona. (EPA, 1985). La quinona, también llamada p-benzoquinona, es una diona del ciclohexadieno.

En el campo médico se ha usado como compuesto antibacterial y como despigmentador de la piel, en productos que contienen desde el 0,5 al 5% del compuesto original. (Boyle & Kennedy, 1986).

TOXICOCINÉTICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

La hidroquinona y la quinona son muy bien absorbidas tanto por vía oral como dérmica, posteriormente se metabolizan a quinona y se excreta parcialmente por vía renal como hidroquinona quinona y como conjugados de ácido glucurónico y sulfúrico.

La hidroquinona causa despigmentación de todas las razas al interferir con el sistema tirosina-tirosinasa-melanina (Arndt & Fitzpatrick, 1965) e inhibe la síntesis de nueva melanina (HSDB, 1990); y al ser metabolizada a quinona es citotóxica produciendo ruptura de la doble hélice de ADN, alteración en reacciones de oxidorreducción celular e interfiriendo en la respiración mitocondrial con liberación de radicales libres (Monks et al, 1992).

La dosis letal 50 en ratones se estima en 160 mg/kg; sin embargo, en el ser humano se han descrito muertes en pacientes con ingestiones desde 5 a 12 gramos (Zeidman et al, 1945).

SINTOMATOLOGÍA

La exposición de vapor proveniente tanto de la hidroquinona como de la quinona causa irritación ocular que puede evolucionar a queratitis, ulceración y alteración de la curvatura corneana.

Luego de la ingestión aguda se presenta vértigo, cefalea, tinitus, hiperreflexia, convulsiones (Deichmann & Keplinger, 1981), náuseas, vómito, hematuria, proteinuria, cambio en la coloración de la orina a verde o pardusco verde, irritación pulmonar, disnea, hipoxia, cianosis, que puede evolucionar a falla respiratoria, y en ocasiones se evidencia ictericia (Plunkett, 1976).

En estudios animales se ha encontrado metahemoglobinemia, anemia hemolítica por aumento de la fragilidad del glóbulo rojo (NIOSH, 1978), leucocitosis y reticulocitosis que no se han visto todavía en el hombre.

Luego de la aplicación tópica se pueden presentar erupciones granulomatosas papulares no pruriginosas. (Fisher, 1988).

Los pacientes crónicamente expuestos a estos compuestos pueden desarrollar una pigmentación rojiza del cabello, plantas del pie y palmas, despigmentación que puede ocurrir en sitios distantes de la aplicación y ser permanentes. Se ha encontrado leucomelanoderma lentamente reversible (principalmente con el éter del monometil de hidroquinona) (Boyle & Kennedy, 1985), cambios en el color de las uñas a naranja-castaño (Mann & Harman, 1983).

Hiperpigmentación (ocre) de la piel ha ocurrido con el uso de cremas que contienen concentraciones más altas del 2 a 8% de hidroquinona o con su uso prolongado. (Kasilo et al, 1990).

En personas ocupacionalmente expuestas se han evidenciado niveles elevados de inmunoglobulinas G y E. (Choudat et al, 1988). No se han encontrado efectos teratogénicos.

Estudios realizados en ratones han mostrado mayor incidencia de adenomas tubulares renales (English et al, 1994), que no se han presentado en humanos.

LABORATORIO

La hidroquinona no se encuentra naturalmente en el cuerpo, la excreción urinaria y el cambio de color a verde o castaño-verde de la orina pueden ser indicativas de su exposición.

Es importante realizar hemoleucograma completo, citoquímico de orina, pruebas de función renal y hepática, en todo paciente con este tipo de intoxicación.

Si existe irritación del tracto respiratorio o depresión respiratoria se debe realizar gases arteriales, radiografía de tórax y pruebas de la función pulmonar.

La quinona puede medirse en orina por un método colorimétrico. El complejo con p-dimetilaminobenzaldehído es evidenciado a través de absorción en 410 nm. La cromatografía gaseosa con espectrometría de masas y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) son utilizadas frecuentemente para su detección y cuantificación (Saito et al, 1994).

TRATAMIENTO

La descontaminación de la exposición ocular se debe realizar mediante lavado con abundante agua a temperatura ambiente y ser evaluado posteriormente por el oftalmólogo. Luego de la ingestión se debe mantener la vía aérea permeable y realizar lavado gástrico, seguido de la administración de carbón activado a 1g/kg. La FDA sugiere 240 ml de diluyente por cada 30 gramos de carbón activado.

Posteriormente se administra por vía oral o por SNG un catártico: sulfato de magnesio 25-30 gramos diluido en adultos y 250 mg/kg diluido en niños, o manitol al 20% 1 gr/kg.

Si el paciente presenta episodio convulsivo se recomienda el uso de diazepam 5-10 mg inicial y repetir cada cinco minutos (en niños 0,2 a 0,5 mg/kg inicialmente, repitiendo cada cinco minutos) si es necesario, con monitorización estricta manejando la hipotensión y depresión respiratoria. Luego de 30 mg de diazepam en el adulto (10 mg en el niño) o si las convulsiones son incontrolables, se debe considerar la utilización de fenobarbital o fenitoína. Si el paciente está cianótico o sintomático o se comprueba metahemoglobina mayor del 30% en un paciente asintomático, se debe considerar la administración IV lenta de 1 a 2 mg/kg, de azul de metileno al 1%, repitiendo si es necesario.

La diuresis forzada, la diálisis peritoneal y la hemodiálisis no han mostrado utilidad en la eliminación del tóxico.

BIBLIOGRAFÍA

- ANON. Importation ban on skin-lightening soaps and creams. WHO Drug Info 1988; 2:138.
- ARNDT, K.A.; FITZPATRICK, T.B. Topical use of hydroquinone as a depigmenting agent. JAMA 1965; 194:965-967.
- BOYLE, J.; KENNEDY, C.T.C. Hydroquinone concentrations in skin lightening creams. Br J Dermatol 1986; 114:501-504.
- BOYLE, J.; KENNEDY, C.T.C. Leucoderma induced by monomethyl ether of hydroquinone. Clin Exper Dermatol 1985; 10:154-158.
- CHOUDAT, D.; NEUKIRCH, F.; BROCHARD, P., et al: Allergy and occupational exposure to hydroquinone and to methionine. Br J Indust Med 1988; 45:376-380.
- DEICHMANN, W.B.; KEPLINGER, M.L. Phenols and phenolic compounds, in Clayton GD & Clayton FE. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3^a ed. vol. 2A, John Wiley and Sons, New York, NY, 1981.
- ELLENHORN, M. Medical Toxicology Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Second Edition. Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland 1997.
- EPA. Chemical profile on hydroquinone. US Environmental Protection Agency, Washington, D.C., 1985.
- FDA. Poison treatment drug product for over-the-counter human use; tentative final monograph. Fed. Register 1985; 50: 2244-2262.
- FISHER, A.A. Tetracycline treatment for sarcoid-like ochronosis due to hydroquinone. Cutis 1988; 42:19-20.
- HSDB. Hazardous Substances Data Bank. National Library of Medicine, Bethesda, MD (CD-ROM Version). Micro-medex, Inc, Englewood, CO, 1990.
- KASILO, O.J.; MAPONGA, C. NHACHI, C.F.B., et al. Epidemiology and toxicology of the bleaching agents: hydroquinone, mercury & misuse of corticosteroids. Bulletin, Univ. Zimbabwe, Dept Pharm Drug Toxicol Info Serv, January 19, 1990.
- MANN, R.J.; HARMAN, R.R.M. Nail staining due to hydroquinone skin-lightening creams. Br. J. Dermatol 1983; 108:363-365.
- MONKS, T.J., HANZLIK, R.P.; COHEN, G.M., et al: Contemporary issues in toxicology; Quinone chemistry and toxicity. Toxicol Appl Pharmacol 1992; 112:2-16.
- SAITO, T.; KOJIMAHARA, M.; AOKI, K., et al. Detection of hydroquinone in a poisoning case. J Forensic Sci 1994; 39:266-270.
- ZEIDMAN I, DEUTL R. Poisoning by hydroquinone and monomethyl-paraminophenol sulfate. Report of 2 cases with autopsy findings. Am J Med Sci 1945;210:328-333.

Toxicología ocupacional

Maritza Rojas Martini

Se puede definir la toxicología ocupacional como la ciencia que estudia los efectos adversos a la salud, producidos por agentes químicos utilizados en la industria y a los que están expuestos los trabajadores, como consecuencia de su manipulación y uso. Igualmente estudia los mecanismos de acción de dichos tóxicos y las formas de prevenirlos y controlarlos.

HISTORIA

Algunos riesgos industriales se conocen desde épocas remotas. En el siglo I a.C. se identificó la sintomatología del plomo por actividades realizadas con este metal. Los romanos usaron sólo esclavos en las minas españolas de mercurio (Hg) y trabajar allí era una sentencia de muerte. La intoxicación por Hg fue identificada también en la industria de sombreros en Francia en el siglo VII, y llegó a ser popular la expresión *"loco como un sombrerero"*. Como estos ejemplos hay muchos.

A pesar de que desde las antiguas civilizaciones se conocía la insalubridad de ciertos trabajos, el estudio de las enfermedades ocupacionales es relativamente reciente. Se considera a Ramazzini (1773) como el padre de la medicina ocupacional, al describir la estrecha relación entre determinadas actividades profesionales y ciertas patologías. Posteriormente sir Percival Pott (Inglaterra) demostró la relación entre el cáncer de escroto que aparecía en los deshollinadores de chimeneas de Londres, con su exposición a alquitranes del hollín. Desde entonces se ha acentuado el estudio de la relación actividad laboral-patología.

Entre los factores que inciden sobre el hombre y que suelen actuar sobre la salud, los que contaminan la atmósfera de trabajo desempeñan un destacado papel, de allí la importancia de esta rama de la toxicología, dentro de la multidisciplinariedad que constituye la salud de los trabajadores.

ASPECTOS DE INTERÉS EN TOXICOLOGÍA OCUPACIONAL

Son muchas y variadas las áreas que deberían estudiarse en la toxicología ocupacional y que podrían resumirse así: fisiología de los sistemas afectados por tóxicos ocupacionales; clasificación de los químicos más comunes en el ambiente laboral, según estado físico, estructura química y acción fisiológica; tipo de exposición (aguda, subaguda, crónica); toxicocinética, toxicodinamia, efectos adversos; estudio y establecimiento de métodos para el control ambiental y biológico (niveles de tolerancia ambiental e indicadores biológicos de exposición); diagnóstico, tratamiento y prevención de intoxicaciones y recursos de información en toxicología ocupacional.

Sustancias químicas

Las siguientes son cifras aproximadas, relativas al uso de químicos, que permiten predecir la complejidad de su estudio. Existen en la actualidad unos 7.000.000 de compuestos comerciales derivados de unos 100.000 ingredientes activos. De éstos, sólo 4.000 han sido relativamente bien investigados toxicológicamente con 2.000 bajo sospecha de ser carcinógenos. Siendo el principal objetivo de la toxicología ocupacional la prevención de los daños a la salud en trabajadores expuestos a químicos industriales (materias primas, productos intermedios y/o terminados), esto sólo puede alcanzarse si las condiciones de exposición a estos agentes y las prácticas de trabajo se definen de tal forma, que no produzcan un riesgo inaceptable a la salud.

Toxicidad y riesgo

Toxicidad

Es la capacidad inherente de una sustancia para causar efectos biológicos adversos. El **riesgo** es la probabilidad de que esa sustancia causará daños en condicio-

nes determinadas de exposición. Si asumimos que el riesgo depende de la toxicidad de la sustancia y de las características de exposición (frecuencia, duración y concentración), cualquier práctica de trabajo que genere niveles ambientales elevados o exposición frecuente o prolongada, contribuirán al riesgo asociado a una sustancia. Para evaluar con algún grado de confianza el nivel de exposición al cual el riesgo a la salud sea mínimo, se requiere de información toxicológica que se deriva de diversas fuentes, a saber:

Ensayos de experimentación *in vivo* e *in vitro* y **posterior extrapolación al hombre**.

Estudios epidemiológicos permiten establecer la existencia de un riesgo relativo o bien señalar la baja probabilidad o incluso ausencia de tal riesgo.

Estudios de experimentación humana con voluntarios se llevan a cabo sobre pequeños grupos durante periodos cortos y bajo supervisión directa. Principalmente proporcionan información sobre toxicocinética, efectos irritativos sobre mucosas y efectos neuroconductuales. Se realizan con las precauciones necesarias y una vez conocidos los resultados por los otros medios mencionados.

Vigilancia clínica de trabajadores expuestos (incluyendo estudios retrospectivos en trabajadores previamente expuestos).

Analogía química (relación estructura-actividad).

Niveles permisibles de exposición a químicos industriales atmosféricos

Para llevar a cabo el control de contaminantes en ambientes de trabajo se han fijado límites tolerables de exposición a los agentes químicos, requiriéndose un control analítico del aire y admitir que el tóxico penetra primordialmente por vía inhalatoria, y en algunos casos por piel. Otra forma es analizar la cantidad de xenobiótica o de productos de su metabolismo en fluidos biológicos. Para ello es necesario fijar límites máximos de concentraciones en los distintos fluidos, de tal forma que no deben alcanzarse, y por debajo de ellos se supone igualmente, que el individuo no debe sufrir alteraciones que conduzcan a enfermedad. Conocidos los niveles de concentraciones de químicos en el medio ambiente y en el organismo, deberán tomarse medidas de control apropiadas para disminuirlos.

Es obvio que la mejor práctica en higiene ocupacional es mantener las concentraciones de todos los contaminantes atmosféricos tan bajas como sea posible. Sin embargo, aún esto no excluye la sobreexposición a niveles de químicos tóxicos. Con la posible excepción de las sustancias carcinogénicas para las cuales es muy debatible definir un nivel de dosis segura, sin efectos adversos, las condiciones de exposición pueden ser definidas. Esto implica en la práctica el establecimiento de

niveles permisibles de exposición a químicos industriales (estándares), que deben ser revisados periódicamente. Existen varios organismos internacionales encargados de la investigación y establecimiento de estándares para sustancias químicas tóxicas, entre ellos: USA-ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, de los Estados Unidos, quien provee la lista más amplia y determina los Threshold Limit Values (TLVs), o sea Valores Límite Umbral, publicados desde 1946-1947. Un aporte valioso a la publicación anual de los TLVs, lo constituye el libro *Documentación sobre los límites permisibles*, publicado por la misma ACGIH. En él se anotan las referencias disponibles para la fijación de estos valores, con un pequeño resumen de cada una de ellas, y se indican los fundamentos considerados para la adopción de una cifra determinada.

También son instituciones relacionadas con la determinación de estándares las siguientes:

USA-OSHA: Occupational Safety and Health Administration.

USA-NIOSH: National Institute for Occupational Safety and Health.

OIT: Organización Internacional del Trabajo.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

USA-EPA: Environmental Protection Agency.

Límites de exposición (LE)

La exposición de trabajadores a los químicos es controlada en países desarrollados como los Estados Unidos a través de la OSHA y se basa en el mantenimiento de los TLVs en la zona de respiración de los trabajadores (monitoreo ambiental). Se asume que si los trabajadores están bajo niveles TLV, están protegidos de cualquier efecto adverso a la salud en su vida media, aún con las serias limitaciones de este recurso.

Conceptos

MAC (Ex-URSS) = Maximum Allowable Concentration.

“Concentración atmosférica máxima de un tóxico cuyo efecto sobre los trabajadores, durante 8 horas/día, 5 días/semana, por toda la vida laboral, no causa enfermedad o alteraciones biológicas o funcionales”.

TLV (ACGIH - USA) = Threshold Limit Value

“Concentración atmosférica de un tóxico bajo la cual los trabajadores pueden estar repetidamente expuestos, día tras día, sin presentar efectos adversos”. Sin embargo, debido a la gran variación interindividual, un pequeño porcentaje podría presentar efectos a concentraciones consideradas límite umbral o incluso menores, y un porcentaje más pequeño puede ser afectado más seriamente, agravando una condición preexistente de una enfermedad ocupacional. Debe enfatizarse que estos niveles son sólo

guías basadas en el conocimiento científico disponible y no deben sustituir la vigilancia médica.

Otros términos

OSHA - PEL (Permissible Exposure Limit)

TWA (Time Weighted Average)

Valor promedio ponderado de concentraciones en función del tiempo, durante ocho horas de exposición.

STEL (Short Term Exposure Limit)

Concentración a la cual los trabajadores pueden permanecer expuestos por un período corto (15 minutos), sin sufrir efectos. Las exposiciones no se podrían repetir más de cuatro veces al día con intervalos de 60 minutos como mínimo.

TLV/C (TLV Ceiling)

Valor umbral límite techo.

Otros ejemplos importantes son los valores **MAK (concentraciones máximas admisibles)**, de la República Federal Alemana, y los valores límites de Suecia.

Todas estas unidades se expresan en ppm o mg/m³.

El control de la exposición ambiental u ocupacional requiere el concurso de tres tipos de acciones: monitoreo ambiental (dosis externa), monitoreo biológico (dosis interna) y vigilancia médica, cuyo objetivo común constituye la protección de la salud laboral.

El MB puede ser solamente aplicado cuando ciertas relaciones entre dosis interna, dosis externa y efectos adversos son entendidas.

Si la relación “a” es conocida, entonces la dosis interna es un índice de la exposición externa, pero no es un índice del efecto adverso. Un ejemplo de este caso es el ácido hipúrico en orina como índice de exposición a tolueno.

Si la relación “c” es conocida, entonces la dosis interna es un índice de efectos adversos a la salud, pero no es un índice de exposición externa. Un ejemplo de este caso es el cadmio en orina, como índice de daño del riñón ejemplificado por la excreción de enzimas renales tubulares.

Si las relaciones “a” y “b” son conocidas, entonces la exposición externa es relacionada a ambas, a la dosis interna y al efecto a la salud. Un ejemplo de este caso es el disulfuro de carbono en el aire, el cual está relacionado al metabolito urinario TTCA, y a efectos neuroconductuales. Sin embargo, la relación “c” no ha sido bien estudiada directamente, esto es, los niveles de TTCA y su correlación con efectos neuroconductuales.

INTERRELACIÓN ENTRE DOSIS EXTERNA, INTERNA Y EFECTOS A LA SALUD

TRIÁNGULO DE LAUWERYS

PREVENCIÓN DE EFECTOS

MONITOREO AMBIENTAL

DOSIS EXTERNA

(a)

TLV
(b)

DOSIS INTERNA

EFECTOS ADVERSOS

(c)

MONITOREO BIOLÓGICO
DE EXPOSICIÓN

VIGILANCIA MÉDICA
(MONITOREO BIOLÓGICO
DE EFECTOS)

VLB

PREVENCIÓN DE EFECTOS

DETECCIÓN DE EFECTOS TEMPRANOS

MONITOREO AMBIENTAL

Es el análisis y medida atmosférica de xenobióticos en el lugar de trabajo, para valorar la exposición externa a un agente químico y el riesgo para la salud, en relación con unos índices de referencia, como los mencionados.

Ventajas del monitoreo ambiental

- Normalmente existen laboratorios acreditados para los análisis, es de fácil ejecución en muchos casos y relativamente económico.
- Permanente.
- Independiente de aceptación comunitaria.
- Otorga perfil completo de concentraciones ambientales.
- Permite evaluar fuentes emisoras, cinética ambiental de sustancias y normas de emisiones y de calidad ambiental.
- Permite detectar precozmente un problema incluyendo agentes químicos nuevos.
- Permite adoptar medidas preventivas primarias, al dar énfasis al monitoreo de procesos productivos y de emisiones.
- Instrumento básico de programas de vigilancia sanitaria.
- Apoyo a estudios epidemiológicos - ecológicos. Permiten elaborar mapas ambientales de riesgo.

Limitaciones

Las redes de monitoreo a menudo no son representativas de variadas condiciones de exposición, porque su cobertura no es suficiente, o las mediciones son infrecuentes o están mal ubicadas.

No es práctico para evaluar exposición total real. Se requieren cálculos complejos para cada medio ambiente que represente una ruta ambiental de exposición.

Deben ser bien evaluados ya que existen muchos factores que dificultan su interpretación, entre ellos la inconsistencia entre el monitoreo ambiental y el monitoreo biológico.

Hay muchas variables fisiológicas que pueden afectar el grado de absorción y por lo tanto la toxicidad potencial de un químico en humanos. Éstas incluyen dieta, sexo, edad, grasa corporal o exposición a otros químicos, consumo de drogas y alcohol y diferencias genéticas.

Características del muestreo: puntual o prolongado, lo cual generaría valores diferentes.

Las consideraciones sobre el puesto de trabajo, donde la concentración de químicos ambientales varía, por microambiente ocupacional, desplazamientos, etc.

La influencia de condiciones ambientales como presión y temperatura.

El hecho de que los límites permisibles han sido obtenidos con base en ocho horas de jornada/día x cinco días/semana, sin tomar en cuenta los turnos y sobretiempo.

Si la exposición es por inhalación solamente, la tasa de

respiración puede afectar mucho el grado de absorción de un químico por el trabajador. Ejemplo, un trabajador en descanso con un volumen respiratorio de 9 L/min vs un trabajador haciendo un trabajo fuerte, con uno de 25 a 30 L/min. El último mostraría una carga corporal o dosis interna aumentada del agente.

Los químicos pueden ser absorbidos por una variedad de rutas: piel, tracto gastrointestinal (TGI). Ninguna de éstas cuentan para el control ambiental de los niveles de exposición.

La forma física del químico afecta su absorción. Por ejemplo la forma soluble del cromo puede ser fácilmente absorbida por el trabajador, mientras la forma insoluble puede que no sea bien absorbida.

Falsa confianza. La definición científica fija de un LE, crea la falsa impresión de seguridad absoluta.

El conocimiento científico de la mayoría de las sustancias es insuficiente, sobre todo los efectos a largo plazo. Igualmente la cobertura es insuficiente pues se conocen LE sólo para unas 800 sustancias. Esta cifra, comparada con el número aproximado de químicos de uso común, resulta negligible.

Mezclas. Se establecen para una sustancia aislada y las mezclas de sustancias en el ambiente laboral son comunes e implican un aumento del riesgo.

Para los efectos de las determinaciones de los TLVs, ningún diseño experimental elimina completamente el grado de incertidumbre de los datos, aun cuando se usan modelos matemáticos para tal efecto. Los resultados de las curvas dosis/efecto y dosis/respuesta, obtenidas en animales, y su extrapolación al humano, siempre van a carecer de la suficiente sensibilidad, aun cuando se empleen los factores de seguridad.

Existen los llamados grupos vulnerables o de susceptibilidad aumentada (enfermos, mujeres embarazadas, fetos, infantes, niños) que están fuera del alcance, en su mayoría, de la cobertura de la metodología usada para emitir los LE, ya que éstos han sido establecidos en un supuesto trabajador sano medio.

No se puede dejar de considerar la absorción dérmica en el ambiente laboral y el número de LE determinados para sustancias que se absorben por piel (TLV-piel) es aún menor que los determinados para la vía respiratoria.

Estos límites no son líneas finas de separación entre concentración segura y peligrosa, sino niveles referenciales, que requieren una adecuada interpretación y como tal, deben entenderse.

MONITOREO BIOLÓGICO (MB)

Es el análisis y medida de los agentes presentes en el lugar de trabajo (o de sus metabolitos) en sangre, tejidos, secreciones, excreciones o aire exhalado de sujetos expuestos, para valorar la exposición del organismo a un químico industrial (dosis interna) y el riesgo para la salud,

siempre en relación con unos valores de referencia (BEI, BAK alemán, BAT, etc.). Dependiendo del químico y del parámetro biológico analizado, el término dosis interna o exposición interna puede cubrir diferentes objetivos:

- Determinar la dosis interna de un químico recientemente absorbido (vida media corta). Por ejemplo, la concentración de un solvente (benceno) en sangre o en aire espirado, inmediatamente después de la exposición, refleja exposición o dosis interna, para aquel intervalo previo a la recolección de la muestra.

- Estimación de la dosis interna de un químico absorbido en la última semana o mes (vida media larga). Por ejemplo la concentración de plomo u otros metales pesados (cadmio), en sangre u orina, reflejan exposición en las últimas semanas o meses y proveen una medida de la dosis interna integrada o dosis acumulativa del químico ya almacenado en el organismo (carga corporal).

- Determinar la cantidad de especies químicas activas de un químico almacenado en el sitio crítico de acción. Es la medición ideal. Ejemplos:

- El monóxido de carbono que se une a la hemoglobina a un índice 200 veces más fuerte que el oxígeno, la medición de carboxihemoglobina (COHb) es por lo tanto una medida de la concentración de monóxido de carbono en el sitio crítico de la acción.

- Ácido 2-etoxi-etanol (un éter glicólico) es metabolizado a ácido 2-etoxiacético (2-EAA), el cual es excretado en la orina. El ácido 2-EAA se ha mostrado también que es teratógeno último en roedores; se ha encontrado en los testículos de ratas machos con atrofia testicular. Por lo tanto la medición de este metabolito en orina es ambas, una medición de la exposición y una medición del teratógeno activo.

Ejemplo, aductos de ADN.

Existen formas más sofisticadas de monitorear a individuos expuestos, que las incluidas comúnmente como IBE; entre éstas se encuentran los “aductos”. Aductos son las biomacromoléculas modificadas producidas cuando los xenobióticos o sus metabolitos activados o estables se unen covalentemente con estas biomacromoléculas. Algunos investigadores definen los aductos como cualquier molécula modificada, incluyendo nucleótidos, nucleósidos y aminoácidos: los ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y polisacáridos, tipo biomacromoléculas, pueden ser modificados bajo condiciones apropiadas. Las modificaciones más observadas son alquilación e hidroxilación, porque tales cambios generalmente no son suficientemente tóxicos para matar una célula (el efecto adverso más agudo), sino que permiten la división hasta que el tejido es finalmente afectado (efectos crónicos). Hay también procesos de metilación endógena para bases ADN y proteínas, especialmente para las proteínas histonas asociadas con ADN en el núcleo.

Los aductos ADN han sido utilizados con éxito en la evaluación de algunos tipos principales de

carcinógenos: aflatoxinas, hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), agentes antineoplásicos y misceláneos. Ejemplo, entre los HAPs, el benzopireno (BP), en particular, ha sido muy investigado. El “BP 7,8 diol 9,10 epóxido - ADN aducto”, ha sido detectado por el método Elisa, en muestras de tejido y sangre periférica de trabajadores expuestos a HAPs. Otra forma de monitoreo es el uso de anticuerpos monoclonales para revelar antígenos renales en orina de sujetos expuestos a químicos nefrotóxicos.

Indicadores biológicos de exposición (IBE) o BEI, (Biological exposure index). Dependiendo de las mediciones que se usen, los IBE pueden ser:

Directos o indicadores de exposición, que comprenden determinación cuantitativa del agente tóxico bajo la forma inalterada en la muestra biológica (ejemplo: medición de plomo en sangre como un índice de exposición al plomo inorgánico) o determinación cuantitativa del producto de biotransformación del tóxico en las mismas muestras (ejemplo: medición del ácido mandélico en orina como índice de exposición a estireno).

Indirectos o indicadores de efecto, que comprenden determinación de alteraciones bioquímicas no adversas, o de algún sistema, inducidas por el tóxico, como la medición de:

Zinc protoporfirina (ZPP) en sangre, como el índice de efecto de exposición al plomo.

COHb como índice de exposición de efectos adversos del monóxido de carbono.

Medición de tioéteres (ácidos mercaptúricos) o ácido D-glucárico como un índice de efectos bioquímicos de la exposición a mezclas de xenobióticos.

La medición de los aductos de hemoglobina o aductos de proteínas, como indicadores de exposición al óxido de etileno.

El ambiente ocupacional presentará siempre el riesgo de sobreexposición a varios químicos. Es evidente que el control de estos riesgos no puede esperar hasta que se hayan definido los “niveles sin efecto adverso observable” (No observable effect level- NOEL) en humanos. Sin embargo, la extrapolación de animales a humanos tiene sus limitaciones. Un recurso combinado experimental y clínico es la forma más efectiva para evaluar los riesgos potenciales de los químicos industriales, y por ende, para recomendar medidas preventivas adecuadas y para aplicar los procedimientos mas válidos de “tamizaje”, precoces, en los trabajadores.

El monitoreo biológico se usa con el ambiental, para estimar la dosis de agente tóxico y el riesgo de efectos adversos, siendo el monitoreo biológico más de carácter preventivo que diagnóstico. Este, combinado con la historia ocupacional, el examen médico y la evaluación de rutina del laboratorio clínico, son útiles en el diagnóstico de una enfermedad ocupacional. La interpretación racional de resultados sólo es posible cuando se dispone de

información suficiente en mecanismos de toxicidad y en la toxicocinética de la sustancia. Idealmente, los niveles de químicos en fluidos biológicos deberán ser interpretados sólo mediante la comparación de éstos con valores referenciales en grupos controles. En forma adecuada, se considera que los niveles medidos en fluidos biológicos son una función de la tasa de absorción, distribución, metabolismo y eliminación. Infortunadamente existen varios factores metodológicos que pueden afectar el nivel medido.

Límites de tolerancia biológica (LTB) o valores límite biológicos (VLB).

Fueron propuestos por Elkins (1967) y son los valores límites establecidos para los indicadores utilizados en el control biológico como valores de referencia. Se definen como la mayor concentración de sustancia (sus metabolitos o sus efectos bioquímicos) en muestras biológicas, sin riesgo demostrable para la salud, representando las concentraciones de IBE, que deben observarse en muestras biológicas de trabajadores sanos expuestos a químicos, por vía inhalatoria, a una carga física normal, y a los ACGIH-TLVs recomendados.

Varios países usan términos análogos a los VLB, por ejemplo: en Japón, desde 1989 tienen programas de monitoreo biológico, anuales, con estándares propios. Alemania promulgó estándares para la salud de los trabajadores en 1886 y ahora regula mediante las concentraciones máximas permisibles laborales (MAK - Werte) y los valores de tolerancia biológica (BAT - Werte). Otros países como Checoslovaquia, Finlandia, Francia y Polonia y la OMS también han recomendado VLB.

Ventajas del MB

- Exposición relativa a un período prolongado y no solo a la cantidad de tóxico en el ambiente laboral, en el momento del análisis.
- Exposición resultante del desplazamiento del trabajador en el ambiente laboral, no sólo la cantidad presente en puesto de trabajo teórico.
- El MB puede evaluar una exposición total integrada por todas las rutas. Cuando la ruta de exposición es a través de la piel, de la ingestión, el MB es la única técnica objetiva para evaluar la captación dérmica o la absorción gastrointestinal de químicos.
- Determina cantidad absorbida de sustancia, en función de factores diversos de exposición (carga física de trabajo, factores climáticos, etc.) y de factores individuales que influyen respuesta y toxicocinética del agente en el organismo. La variabilidad biológica (susceptibilidad individual) hace que algunas personas excedan estos valores sin síntomas aparentes.
- La dosis interna es probablemente más relacionada con la toxicidad sistémica potencial en trabajadores, que las concentraciones del químico en el aire.

Limitaciones del MB

A pesar de ser este recurso, herramienta importante para la evaluación de la exposición ocupacional, existen limitaciones que requieren una adecuada interpretación de los mismos. Entre ellas, la dificultad para establecer una correlación precisa entre:

- Niveles del tóxico en diferentes medios biológicos (ejemplo: Pb-sangre y Pb-orina).
- Niveles individuales vs. ambientales.
- Niveles individuales vs. efectos tóxicos observados.

Algunos niveles basales del analito son potencialmente altos en no expuestos. Por ejemplo, se han encontrado niveles basales de fenol urinario, que van desde 5 a 42 mg/L, por lo que algunos resultados proveen sólo un estimado de la exposición.

- Para muchas sustancias no se dispone de IBE y por ende, de LTB.
- El IBE puede no ser específico y su nivel puede que no esté relacionado con la dosis absorbida.
- Es imprescindible el conocimiento de una buena “historia ocupacional” y el examen clínico donde se determine el estado fisiológico y salud del trabajador y se tengan en cuenta los factores que influyen en la respuesta tóxica. Hay una influencia grande de estas variables que pueden afectar los resultados del MB. Igualmente, la co-exposición a otros químicos en el lugar de trabajo puede interactuar con el metabolismo o unión de los químicos de interés, alterando la concentración del químico en el fluido corporal y la toxicidad en el órgano blanco.
- El MB evalúa exposición integrada, de todas las fuentes de exposición, incluyendo ocupacional y no-ocupacional, y en algunos casos, exposición de un segundo trabajo. Aunque esto se enumera como una desventaja desde el punto de vista de “quién es el responsable”, es una ventaja en términos de evaluación de riesgos potenciales a la salud.
- La falta de información en toxicocinética y toxicodinámica, exposición a mezclas, efectos adversos en humanos y falta de lineamientos para interpretación, son limitaciones serias. Estudios en animales son de ayuda, sin embargo, las relaciones dosis-respuesta difieren cuali y cuantitativamente entre especies de animales y entre éstos y humanos.

Muestras para monitoreo biológico

Aire alveolar

El aire alveolar es adecuado para solventes que son ligeramente solubles en sangre y son eliminados sin cambio. Estos solventes tienen un alto coeficiente de partición aire/sangre. Los niveles de solventes en el aire son bien correlacionados con el aire alveolar y son por lo tanto, bien correlacionados con la exposición. Ejemplo: tetracloroetileno y tricloroetano.

La ventilación alveolar y el contenido de grasas en el cuerpo influyen las mediciones de aire alveolar. Estas mediciones son muy variables para solventes con una vida media de eliminación corta, reflejando exposición solamente durante las últimas horas.

Las mediciones de aire alveolar para solventes con una vida media de eliminación larga pueden proveer estimados de exposición integrada en un período largo. Por ejemplo, el tetracloroetileno en un fin de la semana de trabajo, cuando se hace el muestreo, refleja exposición correspondiente a la semana entera.

Las mediciones de aire alveolar no son ampliamente usadas en nuestro medio, debido a la falta de experiencia con la técnica en el lugar de trabajo y a las dificultades para el transporte y almacenamiento de la muestra, desde el sitio de trabajo al laboratorio.

Sangre

El muestreo de sangre se considera invasivo, sin embargo, es comúnmente usado.

Los análisis de muestras de sangre se usan para solventes que son pobremente metabolizados y solubles en sangre. Los solventes con un bajo coeficiente de partición aire alveolar/sangre son más adecuados. La sangre es también adecuada para metales que se unen a las proteínas circulantes. Ejemplo: plomo en sangre.

Las mediciones de solventes como tal, en sangre, pueden proveer una mejor sensibilidad y especificidad que las mediciones de metabolitos urinarios y también las influyen el contenido de grasa corporal y la ventilación alveolar.

Orina

La orina es la muestra más común para monitoreo biológico (ejemplo: para metales y sus metabolitos). Las mediciones de metabolitos en muestras tomadas al final de la jornada de trabajo, a menudo reflejan exposición durante las ocho horas precedentes, y por lo tanto, son buenos indicadores de exposiciones por ocho horas o sea de la TWA.

La orina no es afectada ni por diferencias en la grasa corporal ni por ventilación, y generalmente refleja exposición durante el día de trabajo.

La principal desventaja de las mediciones de orina en una muestra puntual es la influencia de los volúmenes de orina altamente variables, debido a ingesta de fluidos, temperatura ambiente y nivel de trabajo. Una masa dada de metabolitos (1 mg) puede ser excretada en tan poco como 10 ml de orina (100 mg/L) o en 500 ml (2 mg/L). Por ello a menudo se usan las siguientes correcciones para la orina.

Gravedad específica

Es a menudo usada para corregir por volumen de orina. Las mediciones son simples de hacer y pueden ser

conducidas en el campo. Sin embargo, los resultados pueden ser confundidos si otros sólidos están presentes en la orina (proteínas). La corrección es inválida si la gravedad específica de la orina es menor a 1.010 g/L o es mayor a 1,03.

Corrección por creatinina

Es la forma más común de corrección. Requiere una determinación separada de creatinina en la muestra de orina. Ésta corrige para tamaño corporal y volumen de eliminación de la orina, ya que los resultados son expresados como un radio, entre la concentración medida y la concentración de creatinina. Es útil para sustancias excretadas por filtración glomerular que son la mayoría de los químicos, pero no pueden ser usadas para químicos que son excretados por filtración tubular pasiva (algunos solventes orgánicos como metanol). La corrección de creatinina no es independiente del flujo de orina. La corrección es inválida si la concentración de creatinina es menor a 0.5 g/L o mayor de 3 g/L.

$$C \text{ (peso/g creat.)} = \frac{\text{Conc. medida (peso/L)}}{\text{Conc. creat. g/L}}$$

La muestra de orina recolectada en un determinado tiempo expresada como la cantidad del químico o metabolito excretado por unidad de tiempo (recolección de orina en tiempo fijo), elimina la variación del volumen de orina, pero requiere una recolección que sea exacta en el tiempo. Las recolecciones específicas en un tiempo determinado son difíciles de obtener en sitios de trabajo y presentan posibilidades de contaminación cuando el analito es el químico al que el trabajador está expuesto. La muestra de orina determinada en el tiempo no es ampliamente usada.

Otras muestras

Pelos, uñas y dientes para metales, saliva, lágrimas y secreciones sebáceas. Sin embargo, estos son escasamente usados.

El MB puede ser un programa que es costoso pero puede tener éxito si lo hace personal calificado, para determinar la presencia de un problema potencial de sobre exposición. La detección de esa exposición, previa a la aparición de efectos adversos a la salud, puede ser de beneficio significativo para el empleado y para el empleador.

MONITOREO DE EFECTOS A LA SALUD (VIGILANCIA MÉDICA)

El diseño del programa de vigilancia, permitirá mantener un conocimiento actualizado del comportamiento de las enfermedades o condiciones de salud, en un área

laboral. Igualmente, establecer los factores determinantes en la aparición de estas enfermedades y accidentes, para formular medidas de control adecuadas, evaluando su efectividad a corto, mediano y largo plazo.

Se evalúa el riesgo midiendo el estado de salud de una población y la identificación de los sujetos con efectos adversos. La distinción de efectos adversos y no adversos no siempre es totalmente clara. La mayor diferencia es que el monitoreo de efectos no-adversos a la salud es preventivo y el monitoreo para efectos adversos no es preventivo y debe ser parte de un programa de vigilancia médica que envuelva tanto al monitoreo ambiental como al biológico.

En la práctica, los tres tipos de monitoreo se aplican simultáneamente. Por ejemplo: la exposición a mercurio inorgánico es monitoreada en el aire para prevenir efectos a la salud y para cumplir con estándares de reglamentación. El monitoreo biológico del mercurio en orina debe ser conducido para asegurar una baja captación de mercurio por todas las rutas de exposición. Finalmente, el monitoreo de cambios neuroconductuales o de la excreción de enzimas urinarias, puede ser conducido como parte de un programa de vigilancia médica para detectar cambios tempranos en sistema nervioso central o en riñón.

FACTORES QUE INCIDEN EN LA EXPRESIÓN DE EFECTOS ADVERSOS POR EXPOSICIÓN A SUSTANCIAS QUÍMICAS

Ambientales

Físicos

Temperatura, presión, humedad, radiaciones, altura.

Del individuo

Raza, genética, sexo, edad, salud, dieta (inductores enzimáticos).

Estilos de vida (hábitos tabáquico/alcohólico, pasatiempos, exposición a agentes de uso doméstico, medicación). Ejemplo: el alcohol interfiere en el metabolismo de solventes orgánicos como benceno, tolueno, tricloroetileno.

Grupos vulnerables (niños, embarazadas, ancianos).
Susceptibilidad.

Del agente químico

Propiedades fisicoquímicas. Forma física, estructura, presión de vapor, coeficiente de partición, vehículos (solventes), impurezas.

EJEMPLO DE INDICADORES BIOLÓGICOS DE EXPOSICIÓN (IBE) Y LÍMITES DE TOLERANCIA BIOLÓGICA (LTB).

SUSTANCIA	IBE	DIA/HORA/MUESTREO	LTB
Benceno	Fenol total-O Benceno-AE Benceno-S Ac. Mercaptúrico-O	Final jornada Retención 3-4 horas Prejornada Final jornada	50 mg/g Creat 0,12 ppm 0,1 mg/l 25 mg/g Creat
Monóxido de carbono	COHb – S CO en AE	Final jornada Final jornada	3,5% Hb 20 ppm
Plomo	Pb - S Pb - O ZPP – S	No crítico No crítico Después 1 mes exposición	50 mg/100 ml 150 mg/g Creat 250 g/100 ml eritrocitos o 100 mg/100 ml S
Mercurio Hg inorg.- S	Hg inorg.- O	Prejornada Final de jornada Fin de semana	35 mg/g Creat 15 mg/L
Fenol	Fenol total-O	Final jornada	250 mg/g Creat
Tolueno	Ac. hipúrico-O Tol – S	Final jornada (Últimas 4 h) Final jornada	2,5 mg/g Creat 1 mg/L

O=Orina; S= Sangre; AE= Aire exhalado

De la exposición

Fuente ambiental de exposición.

Vía de absorción humana.

Dosis, duración, frecuencia, concentración

Presencia de otras sustancias (interacciones)

BIBLIOGRAFÍA

- CASARETT Y DOULL'S Toxicology. Klaassen C.D.; Amdur, M.O y Doull J. MacMillan Publishing Co. New York, 1996.
- HENAO, SAMUEL; COREY, GERMÁN. Plaguicidas Organofosforados y Carbámicos. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. OPS/OMS.
- Nociones básicas de toxicología. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. OPS/OMS, 1985.
- DE TOLEDO, PAULO EDUARDO; DE FERNÍCOLA NILDA. Nociones generales de toxicología ocupacional. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. OPS/OMS, 1989.
- PEREIRA, MARÍA E.; NEFUSSI, NELSON. Aspectos Toxicológicos de agentes químicos. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. OPS/OMS, México, 1986.
- WILLIAMS, PHILLIP; L. BURSON, JAMES. Industrial Toxicology. Van Nostrand Reinhold. Co. New York.
- QUER-BROSA, S. Toxicología Industrial. Salvat Editores. Madrid, 1984.
- E. R. PLUNKETT. Manual de Toxicología Industrial. Ediciones Uranio S.A., España.
- Evaluación Epidemiológica de riesgos causados por agentes químicos ambientales. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. OPS/OMS. Editorial Limusa, 1988.
- Chemical hazards of the workplace. Proctor, N., Hughes, J. y Fischman, M., J.B. Lippincott Co. Philadelphia.
- Fundamentals of Industrial Toxicology. *Ann Arbor Science*. U.S.A. WILEY, JOHN; SONS. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. New York.
- Marcel Dekker, Inc. Product safety evaluation handbook. New York.
- ZENZ, CARL. Occupational Medicine. Principles and practical applications. Year book medical publishers Inc. Chicago. 1988.
- OLISHIFSK, J. Fundamentals of Industrial Hygiene. National Safety Council. U.S.A.
- Toxicología laboral básica. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo. Barcelona, 1989.
- Biological Monitoring. An Introduction. Shane S. Que Hee. Van Nostrand Reinhold. New York. 1993.
- Biological Monitoring of Metals. C. G. Elinder, L. Friberg, T. Kjellstrom, G. Nordberg, G. Oberdoerster. Editorial IPCS. Geneva, 1994.
- 1998 Threshold limit values for chemical substances and physical agents. ACGIH, Cincinnati, 1998.
- Guide to Occupational Exposure Values 1994. Editorial ACGIH, Cincinnati, 1994.
- Pesticides Assessment Guidelines Exposure: Reentry Protection Applicator Exposure Monitoring. Editorial E.P.A. Washington, 1984.
- Manual of Analytical Methods for The Analysis of Pesticides in Humans and Environmental Samples. Randall R. Watts. Editorial E.P.A. 1980.
- Methods for Biological Monitoring a Manual For Assessing Human Exposure to Hazardous Substances. Kneip J. Theodore and Crable John V. Editorial American Public Health Association. U.S.A. 1998.
- Biological Monitoring Methods for Industrial Chemicals. R. Baselt. Editorial Biomedical Publications. California, 1980.
- Biological Monitoring and Introduction. Shane S. Que Hee. Van Nostrand Reinhold. New York, 1993.

Camilo Uribe Granja M. D.

INTRODUCCIÓN

En nuestro medio dentro del tema de consumo de sustancias psicoactivas y la enfermedad adictiva, podemos considerar como mandatorio tratar el tema de el consumo de INHALABLES.

Esta costumbre que hasta hace poco tiempo la relegábamos a los niños de la calle “gamines” y a aquel otro grupo marginado de la sociedad conocido como “desechables”, la cual era realizada en forma clandestina en lugares oscuros, escondites o guaridas (en la ciudad de Bogotá bajo los puentes y en desagües) donde este núcleo de población marginada consumía por vía inhalatoria derivados hidrocarburos tales como la gasolina, thinner y sustancias pegantes (boxer) con el fin de experimentar los efectos de los mismos, especialmente aquel estado de hipoxia que conlleva a sensaciones placenteras, alucinaciones e ilusiones y tal vez a lo más deseado para ellos: la anorexia, con lo cual controlaban el hambre. El creciente fenómeno social y el cambio en el concepto de valores, han llevado en los últimos cinco años a aceptar el consumo de estas sustancias y a entenderlo como algo “normal” en estos grupos de población, hasta el punto en que ya se inhalan en público a cualquier hora, incluso en presencia de la autoridad; son parte de su patrón sociocultural e incluso se realizan obras de teatro como apología a este consumo.

Estos fenómenos han llevado a que actualmente el consumo y abuso de inhalables traspase las fronteras de los grupos marginados y cada vez observamos mayor número de casos de adicción en menores de edad y de clases socioeconómicas bajas, media baja y media.

En el transcurso de 1994 el incremento en el número de pacientes que ingresan a nuestros servicios de urgencias en la ciudad de Bogotá por efectos agudos de la inhalación de derivados hidrocarburos es creciente y alarmante y lo que es peor, muchas veces no orientamos adecuadamente el diagnóstico de enfermedad adictiva, sino que la atención se limita al manejo del cuadro agudo de toxicidad del oxígeno sin realizar un adecuado interrogatorio que

nos lleve al problema de fondo, generalmente son menores entre los 6 y 15 años de edad, hijos de padres trabajadores o madres solteras o abandonadas por su pareja, donde el hermano mayor está a cargo del cuidado de los hermanos menores. Éste experimenta que mediante la inhalación de gasolina hay una sensación de bienestar y saciedad de hambre, lo cual lo motiva para enseñar a sus hermanos menores a realizar el mismo procedimiento.

DERIVADOS HIDROCARBUROS

Los hidrocarburos son compuestos orgánicos formados por carbono e hidrógeno con enlaces simples, dobles o triples. En general se dividen así:

Hidrocarburos alifáticos, los cuales pueden ser saturados o insaturados. Los saturados que poseen enlaces simples son llamados alcanos y parafinas. Los de bajo peso molecular son el metano, etano, propano, butano (obtenidos de gas natural).

Los insaturados se dividen en alquenos, etilénicos (oleofinas), alquinos o acetilénicos.

Hidrocarburos cíclicos, dentro de los cuales encontramos los aromáticos (bencénicos) que contienen un anillo bencénico. Se obtienen por la destilación fraccionada de los crudos del petróleo y el alquitrán de hulla; dentro de ellos se encuentra el benceno, el tolueno, el xileno, el naftaleno y el antraceno.

Hidrocarburos acíclicos halogenados, formados por los nafténicos.

Hidrocarburos alifáticos

Saturados (oleofinas, alquenos)

Importante su estado físico: de C₂ a C₄ son gases y de C₅ a C₁₄ son líquidos. Sus principales compuestos son: metano, etano, propano, hexano, octano y heptano. El metano es débilmente anestésico. Como los elementos gaseosos empleados como combustibles se caracterizan por ser asfixiantes. Son inflamables y explosivos. Como

elementos líquidos son empleados como disolventes en el desengrase de piezas metálicas; son capaces de producir acción irritante sobre la piel, o bien, neumonitis química que puede conllevar a edema pulmonar hemorrágico o a fibrosis pulmonar presentándose el cuadro de insuficiencia respiratoria aguda (IRA).

Toxicidad: etano 100.000 ppm, etano 50.000 ppm, propano 50.000 ppm.

No saturados

Son de gran importancia industrial. Dentro de ellos encontramos el etileno, el butileno, el acetileno y el propileno. El acetileno es empleado en el combustible del soplete para soldadura y corte de metales. Toxicológicamente son depresores del SNC.

Toxicidad acetileno 5.000 ppm.

Hidrocarburos nafténicos

Son derivados de sustancias naturales, dentro de ellos se encuentra la gasolina, mezclados con parafinas, oleofinas, tetraetileno de plomo, cloro, soda cáustica y amoniaco (C5 C1).

Su toxicidad produce depresión del SNC, neumonitis química (por su baja tensión superficial), bronconeumonía, edema pulmonar agudo, bulas o rupturas alveolares, depresión del centro respiratorio, hepatotoxicidad que se manifiesta por hepatomegalia dolorosa, nefrotoxicidad (albominuria, proteinuria y hematuria).

También son empleados como disolventes de pinturas.

Por la vía inhalatoria ocurre una absorción sistémica eliminándose por la respiración a nivel renal conjugándose con el ácido glucurónico. En la fase aguda se puede producir cafolea, náuseas y visión borrosa.

Se emplea como combustible de estufas y vehículo de muchos plaguicidas (querosene y petróleo) (C12 C18). Su dosis letal en conejos es de 28,8 ml. Son grandes depresores del SNC. Producen la denominada embriaguez petrólica, estupor, coma, crisis convulsivas, irritación respiratoria y alteraciones sensitivas. El cuadro se acompaña de neumonitis química por acción directa de los vapores.

Hidrocarburos aromáticos cíclicos

Contiene en su molécula por lo menos un anillo bencénico. Son empleados en la síntesis de anilina, acelerantes y antioxidantes, en la industria de caucho, barnices, pulimentos, perfumes, insecticidas, fungicidas, plásticos, resinas derivadas del petróleo, pulimentos de suelos, explosivos, reveladores fotográficos y fabricación de licores. Se caracterizan por ser compuestos volátiles, se absorben al ser inhalados sus vapores, o también por vía dérmica y oral.

Todos producen metahemoglobinemia. Entre mayor número de átomos de carbono posean, mayor será su acción narcótica.

Benceno

Es obtenido por destilación del alquitrán de hulla y de los crudos del petróleo. Se encuentra mezclado con homólogos superiores como el metilbenceno o tolueno y dimetalbenceno o xileno, formando el benzol. Se emplea como carburante, reactivo químico, en la disolución del caucho. Se absorbe muy bien por vía respiratoria, se deposita en tejido adiposo, tejido celular subcutáneo, epiplón, tejido nervioso y médula ósea. Se elimina por respiración y por vía renal conjugándose con el ácido glucurónico.

Puede sufrir una acetilación formando ácido fenilmercaptúrico, el cual se elimina por vía renal. Esto desencadena deficiencia de azufre, carencia de glutatión, déficit de citocromos; es decir, dificulta el normal funcionamiento de los sistemas *redox*.

Tiene acción carioclástica y mitoclástica induciendo anomalías en la mitosis (en la metafase y anafase) e induce la formación de diploeritroblastos. Interfiere con el equilibrio de grupos sulfhidrilos.

Cuadro clínico. Inicialmente es excitador del SNC, posteriormente se presenta un efecto depresor con cefalea, astenia, adinamia, parestesias en manos y pies, disartria y vértigo.

Altera la hematopoyesis en diverso grado y forma; generalmente desencadena anemia aplásica normocrómica o ligeramente hipocrómica; leucopenia total acentuada en granulocitos, poliglobulia y leucocitosis pasajeras, granulopenia, alteración de la coagulación sanguínea, aumento de la fragilidad capilar (epístasis, gingivorragias, hematuria y melenas).

Cuando es ingerido produce cuadro tóxico agudo similar a la gasolina. Sensibiliza el miocardio a la acción de las catecolaminas, pudiendo desencadenar fibrilación ventricular.

Nitrobenceno y anilina

Con este grupo predominan las manifestaciones neurológicas como vértigo, cefalea, vómito, tinitus, parestesias en miembros inferiores, acompañado de dolor epigástrico, disnea, taquicardia, cianosis central y periférica, hepatomegalia e ictericia.

Hidrocarburos halogenados

Tetracloruro de carbono

Su fórmula química es CCL₄, peso molecular 153.82 y punto de ebullición de 76,5° C, es utilizado en extintores de incendios, dispersante de insecticidas, disolventes, lavado en seco y refrigeración. Deprime y lesiona casi todas las células del organismo. Intracelularmente se desdobra a compuestos más tóxicos. Produce daño a nivel hepático

provocando degeneración grasa y hepatomegalia, depresión cardíaca que induce arritmias ventriculares, lesiones del endotelio de vasos sanguíneos desencadenando petequias y hemorragias; a nivel renal ocasionan degeneración grasa de túbulos renales.

Gasolina

Disolvente derivado del petróleo. Es una mezcla de hidrocarburos parafínicos, oleofínicos, nafténicos y aromáticos de composición variable según su finalidad. Su punto de ebullición es de 20 a 100° C, dentro de las sustancias empleadas como aditivos tenemos el tetraetilo de plomo, aminofenol, fenilendiamina, entre otros. Aditivos colorantes derivados del azobenceno y antroquinonas las cuales pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad.

La fenilendiamina puede producir reacciones severas en la piel; su absorción puede desencadenar reacciones sistémicas, induciendo hemólisis. Si es ingerida se produce inicialmente una reacción bucofaringea náuseas, vómito y diarrea; posteriormente, tos, disnea, cianosis, neumonitis química, bronconeumonía, edema agudo de pulmón. Cefalea, visión borrosa, ataxia, trastornos del equilibrio, vértigo, debilidad, apatía y somnolencia; anorexia, temblores y neuropatías periféricas, alucinaciones y trastornos sensoriales.

Pegamentos (boxer)

Compuesto por hexano, gasolina, nitrato de celulosa, resina, tolueno y acetato de polivinilo. La inhalación intencionada ocasiona un estado psicológico anormal placentero.

La intoxicación aguda es precedida por una embriaguez barbitúrica o etílica. El cuadro inicial se caracteriza por euforia, hilaridad, alucinaciones visuales y auditivas, trastornos de la conducta, sensación de inestabilidad, lagrimeo, rinorrea, irritación de las vías respiratorias. Posteriormente se presenta un estado de depresión neurológica caracterizada por confusión, visión borrosa, diplopía, cefalea y pérdida del autocontrol, ataxia y disartria. Se puede presentar cuadro convulsivo e igualmente desencadenar arritmias cardíacas severas por el efecto sensibilizante del tolueno y sus derivados sobre el miocardio, por liberación aumentada de catecolaminas. Su inhalación crónica produce eritema perioral con escoriaciones, faringitis benzólica, metahemoglobinemia y leucocitosis. Trastornos gastrointestinales caracterizados por náuseas, vómitos, dolor abdominal, HVDA. Miopatías, alteraciones hidroelectrolíticas y síndrome hemolítico urémico. Neurológicamente se puede presentar una disfunción

multifocal progresiva del SNC y polineuropatías; psíquicamente se presentan alucinaciones e ilusiones, pudiendo desencadenar cuadros de tipo esquizoparanoides. Se han descrito embriopatías.

Generalidades de los inhalables

Los derivados aromáticos con anillo bencénico se depositan en tejido celular subcutáneo, médula y tejido nervioso, alteran el sistema Redox y producen un desequilibrio de los grupos sulfhidrilos.

Los cíclicos aromáticos producen inicialmente una fase de excitación del SNC y posteriormente depresión del SNC, alteran la hematopoyesis y son capaces de inducir fibrilación ventricular.

Los hidrocarburos que en mayor porcentaje se asocian a enfermedad adictiva en nuestro medio son la gasolina y los pegamentos (boxer).

Se absorben muy bien por vía inhalatoria aunque también producen efectos deletéreos por vía oral y dérmica.

Sobre piel son capaces de producir irritación e inducir hipersensibilidad. El contacto con estas sustancias produce rinorrea y lagrimeo.

Sobre el miocardio sensibilizan las catecolaminas favoreciendo la presentación de arritmias cardíacas y fibrilación ventricular.

A nivel del tracto respiratorio se presenta irritación de las vías aéreas, tos, disnea, cianosis, neumonitis química, bronconeumonía, epoc, bulas, ruptura alveolar, edema agudo de pulmón y fibrosis pulmonar.

Como consecuencia de la hipoxia crónica: atrofia cerebral cortical. Otros efectos neurológicos como neuropatías periféricas de predominio sensitivo.

TRATAMIENTO

En el consumo de inhalables como su nombre lo indica la vía de absorción del tóxico es la vía inhalatoria; por lo tanto primero será retirar al paciente de la exposición y buscar una adecuada aireación, mas no siempre oxigenación de inmediato, recordemos el efecto cianometahemoglobinizante de los derivados hidrocarburos; por lo tanto se aconseja la administración de sustancias desmetahemoglobinizantes; hemos tenido buena experiencia con el ácido ascórbico a dosis de 50 mg/kg de peso día. En caso de broncoespasmo e irritación importante del tracto respiratorio empleamos hidrocortisona 200 mg IV y broncodilatador nebulizado (terbutalina). Manejo general del paciente, adecuado soporte ventilatorio, estudio de lesión sobre órganos blanco y aclara el diagnóstico de enfermedad adictiva.

BIBLIOGRAFÍA

- GOLDFRANK'S. Toxicologic Emergencies. 4^a edition, 1990.
GISBERT, J.A. Medicina Legal y Toxicología. 4^a edición, 1991.
GOSSEL/BRICKED. Principles of clinical toxicology. 3^a Edition, 1994.
CASARETT and DOULLS. Toxicology. 3^a ed., 1980.
MARQUIS, A. Guide to General Toxicology. 2^a ed., 1989.
DRAISBACH. Toxicología Clínica. 6^a ed., 1988.
LE DOU, Occupational Medecine, 1990.
PLENKETT. Manual de Toxicología Industrial. Tomo 12, 1978.
BROSSE. Toxicología Industrial. 1990.
WALLACE, A. Principles and Methods of Toxicology. 3^a ed., 1994.

Unidad XIII

LABORATORIO

Muestras para análisis de toxicología

Elsa Heredia de Córdoba

RECOLECCIÓN Y ENVÍO AL LABORATORIO

La recolección adecuada de las muestras para análisis toxicológico es importante para obtener un informe confiable del análisis, el cual va a afirmar o negar la presencia de un tóxico y por ende la posibilidad de intoxicación.

Pero existe algo más que el aspecto de la confirmación o negación de un diagnóstico clínico certero o equívoco, es casi constante la relación de los aspectos legales con la totalidad de los casos aun en los sucesos que parecen ser inocentes intoxicaciones accidentales. Es importante entonces, llamar la atención sobre la seriedad y seguridad que se debe tener al considerar la posibilidad de acción penal, cuando se va a hacer la toma y envío de las muestras para tales fines.

El químico analista y legista debe tener conocimiento de la acción, metabolismo, excreción de los diferentes tóxicos, ya que ello le servirá de ayuda para dirigir e interpretar con mayor claridad y eficiencia los análisis, puesto que los problemas que se presentan son muy numerosos y las muestras muy variadas.

Entre los diversos tipos de especímenes que pueden llegar al laboratorio de toxicología tenemos: sangre, orina, saliva, contenido gástrico, tejidos de diferentes órganos (hígado, riñón, cerebro, uñas, cabello, etc.), alimentos, bebidas, envases, cigarrillos, vegetales, medicamentos y restos de vestidos en los cuales se sospeche que se ha derramado algún elemento sospechoso de ser causante de la intoxicación.

Pero en otras ocasiones, la muestra procede de un ambiente que se sospecha contaminado, y en este caso la muestra puede ser aire, aguas tanto de estanques como de corrientes, fenómeno frecuente en esta época de abuso de plaguicidas, los cuales son arrojados a los manantiales, por ignorancia o por irresponsabilidad.

Los químicos nos damos cuenta de que en nuestra profesión de analistas en toxicología se debe estar preparado para recibir en el laboratorio sin restricciones las muestras que se envíen para análisis, y hacer lo posible por llegar a su completo estudio como sería lo deseable, aunque a veces por insuficiente dotación de nuestros sitios de trabajo, ello no es posible; ante dicho obstáculo el analista recurrirá a establecer los posibles contactos con entidades similares o mejor dotadas, con el fin de llegar al análisis deseado.

En relación con la toma de la muestra por parte del personal médico o paramédico, es necesario que se observen algunas precauciones con el fin de que el analista pueda obtener los resultados correctos y en el menor tiempo posible. Ello implica entonces, la advertencia de no agregar sustancias a la muestra que se va a estudiar, como es el caso en la toma de contenido gástrico, el cual es frecuentemente adicionado de líquidos de lavado gástrico, antes de obtener la muestra; esto como es lógico, puede alterar los resultados, retardar y complicar el análisis y aun permitir resultados falsos positivos o negativos.

MUESTRAS Y MODO DE OBTENERLAS

Sangre

Es una muestra de gran utilidad en la investigación de un sinnúmero de tóxicos. Se acostumbra adicionarle heparina, fluoruro de sodio, citrato de sodio, con el fin de prevenir distintos fenómenos que pueden ocurrir en su conservación.

Es muy importante colocar la muestra en refrigeración, a bajas temperaturas, lo cual permite una mejor conservación durante tiempo mayor.

La cantidad de sangre que se debe enviar depende del método de análisis; hoy se utilizan métodos de microtécnicas que requieren sólo 5 ml, pero en general se recomienda la obtención de aproximadamente 10 ml.

Si se trata de sangre para determinación de alcohol, la desinfección de la piel no debe hacerse con antisépticos alcohólicos, tintura de yodo o sustancias que tengan fracciones volátiles. La desinfección se debe hacer con agua jabonosa o con agua pura. En casos diferentes como determinación de plaguicidas, drogas en general o sustancias volátiles, no interfiere el hecho de la desinfección cutánea con alcohol.

Siempre que se tome la muestra de sangre debe tenerse cuidado de que ésta ocupe todo el recipiente sin que quede espacio entre la superficie de la muestra y la tapa del mismo, la cual a su vez debe estar bien asegurada para que por ningún motivo el frasco o recipiente pueda destaparse y derramar su contenido.

Orina

Es una muestra de muchísima utilidad en el laboratorio, puesto que es el vehículo de eliminación de gran cantidad de tóxicos.

La muestra puede ser ocasional, pero en aquellos casos en los cuales las sustancias poseen eliminación urinaria irregular (metales por ejemplo) se debe recolectar la orina de 24 horas; de la muestra recolectada se pueden obtener unos 150 ml representativos y mantenerla refrigerada hasta el momento de procesarla.

Contenido gástrico

Los restos de vómito del paciente pueden ser analizados; el residuo gástrico obtenido de la cavidad gástrica es quizá la muestra de mayor utilidad y más fácil de obtener; en caso de que ello no sea posible, el líquido de lavado gástrico puede suplir las muestras anteriores, dejando claro que la adición de sustancias puede dificultar la obtención de los resultados, complicar los procesos analíticos y retardar el dato final.

Llamamos la atención sobre el hecho de que en muestras biológicas en el contenido gástrico el tóxico se encuentra sin metabolizarse, pues no ha pasado a la circulación. Por ello debe entenderse que aunque su utilidad es indiscutible, los resultados no pueden reflejar el grado o profundidad de la intoxicación sufrida por el paciente.

Lavado y raspado de dedos

Cuando una persona se tiene como sospechosa de consumir tóxicos como la marihuana, se hace un lavado y raspado de los dedos con una lámina de portaobjetos o cualquier otro elemento similar.

El raspado se hace con cuidado y el lavado se debe efectuar con un solvente que actúe como extractor del principio activo, es por ejemplo el éter de petróleo.

Vísceras

Órganos como el hígado, el riñón y el cerebro son utilizados porque en ellos se encuentran frecuentemente acumulados tóxicos causantes de muerte; igualmente se analizan con frecuencia estómago e intestinos o su contenido.

ENVÍO DE MUESTRAS Y MANERA DE CONSERVARLAS

Las muestras no deben contener sustancias para conservarlas, pues las sustancias conservadoras pueden producir interferencia en los análisis. Si por algún motivo (traslado de las muestras del sitio de obtención a laboratorio distante, adición a la sangre de sustancias anticoagulantes etc.) se hace indispensable adicionar las muestras, debe indicarse en el rótulo de envase qué sustancia se adicionó.

Una de las mejores medidas para la conservación de la muestra es la refrigeración; en caso de no ser posible, colocar la muestra bien protegida con empaque adecuado y adicionar a su alrededor hielo.

Los envases y las tapas en los cuales se coloca la muestra deben estar adecuadamente lavados y quien tome la muestra debe estar seguro de que no existan sustancias contaminantes.

En algunas determinaciones de tóxicos, como son las de metales (Hg por ejemplo) los envases deben ser preparados por el laboratorio, debido a que ello requiere un lavado especial.

Los envases deben ser de boca ancha y tapa de rosca, así pueden taparse adecuadamente y no existe el riesgo de que parte del material se pierda debido a que se destapan, como es el caso de materiales que desprendan gases o que produzcan fermentación. El material puede ser de vidrio o de plástico.

Cada muestra debe ir colocada en su respectivo envase e identificada con una etiqueta en la cual conste el nombre del paciente, el tipo de muestra, si se adicionó alguna sustancia indicar cuál o cuáles; de esta manera se permite que el químico investigador realice los procesos adecuados y conozca las posibles interferencias en el análisis.

Es conveniente adicionar además en la identificación, el lugar de procedencia, la fecha y hora de su obtención, para valorar los resultados obtenidos y las posibles variaciones que el tiempo pueda ocasionar en la muestra.

Hoja de interconsulta. La muestra debe acompañarse de una hoja en la cual, además de los datos de identificación del paciente, edad, etc., se suministren los signos y síntomas más sobresalientes presentados por el

intoxicado; ello permite que el analista, además de los tóxicos solicitados, pueda sugerir o buscar, de acuerdo con el médico remitente, otras posibles sustancias; es de gran valor anotar, por lo tanto, la forma de localizar al remitente con el fin de establecer de común acuerdo con éste, otras posibilidades de análisis y a su vez para que el interesado reciba en el menor tiempo posible los resultados del análisis.

En las muestras en las cuales exista un interés judicial, deben prepararse y remitirse de acuerdo con las leyes emitidas por el gobierno del respectivo país.

Secreto profesional

Los resultados de los procesos de laboratorio, tanto los de carácter legal como los de análisis clínico, están sometidos al secreto profesional y las personas que violen dicha norma pueden ser sometidas a sanción de acuerdo con las leyes vigentes; la obligatoriedad del secreto cubre no sólo a los profesionales médicos, sino a todos los profesionales del área de la salud y a todas aquellas personas que aún sin ser profesionales tienen, en razón de su oficio, la posibilidad de conocer los resultados.

Muestras para análisis de laboratorio toxicológico

Suministramos a continuación el tipo de muestra que se requiere para estudio en el laboratorio de toxicología, advirtiéndole que dichas muestras y cantidades pueden variar de acuerdo con los métodos de análisis utilizados; los que acá suministramos son los que en la actualidad se emplean en nuestro laboratorio.

ANÁLISIS	MUESTRA
A.L.A.	Orina de 24 horas
ALCOHOLES ETÍLICO Y METÍLICO	Orina ocasional o sangre
AMITRIPTILINA	Orina ocasional o sangre
ARSÉNICO	Orina de 24 horas
ALCALOIDES	Orina ocasional o sangre
BARBITÚRICOS	Orina ocasional o sangre
CARBAMATOS	Contenido gástrico y sangre
COBRE	Suero
COLINESTERASAS	Sangre heparinizada
CIANURO	Contenido gástrico o sangre
CLORUROS	Contenido gástrico y sangre
CRESOLES	Contenido gástrico y sangre
FENOLES	Contenido gástrico y sangre
FENOTIZINAS	Orina ocasional
FOSFORADOS ORGÁNICOS	Contenido gástrico y sangre
HALOPERIDOL	Orina ocasional o sangre
HIDROCARBUROS	Contenido gástrico
IMIPRAMINA	Orina ocasional o sangre
LITIO	Suero
MERCURIO	Orina-24 h, cabello, uñas*
METALES	Orina de 24 horas
METACUALONA	Orina ocasional o sangre
MONÓXIDO DE CARBONO	Sangre - tubo seco
NITRITOS	Contenido gástrico y sangre
PARANITROFENOL	Orina ocasional
PARAQUAT	Orina ocasional
PIRETRINAS	Contenido gástrico
PLOMO	Sangre, orina*
SALICILATOS	Sangre, orina ocasional
SULFAS	Contenido gástrico, sangre
WARFARINA	Sangre, contenido gástrico
YODUROS	Contenido gástrico y sangre
ZPP (PROTOPORFIRINA ZINC)	Sangre + EDTA

(*) Recipiente preparado adecuadamente por el laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA

GUATELLI, M.A. Manual de Toxicología y Química Legal. 1970.
VALLEJO, M. del C. Manual de Análisis Químico y Toxicología, 1975.

REPETTO, M. Toxicología Fundamental. 2ª ed. Ed. Científico-Médica. Barcelona, 1988.

Pruebas rápidas para identificación de tóxicos

María del Carmen Vallejo Rosero

Las pruebas rápidas para identificación de algunos tóxicos se realizan en muestras de orina, contenido o lavado gástrico y en algunas ocasiones cuando se trata de tóxicos volátiles y gaseosos es necesaria la muestra de sangre.

El objetivo de realizar estas pruebas es de diagnóstico rápido como ayuda al médico en las urgencias clínicas por intoxicaciones, para el inicio del tratamiento específico. El resultado cualitativo no excluye la necesidad de realizar un examen confirmatorio con una técnica analítica cuantitativa o de mayor especificidad y sensibilidad.

PRUEBAS DIRECTAS EN ORINA Y SANGRE

Salicilatos

Prueba de cloruro férrico

Reactivos

- Cloruro férrico al 10%
- Ácido sulfúrico al 50 %

Procedimiento

A 1 ml de orina se agregan cinco gotas del reactivo de cloruro férrico. Si los salicilatos están presentes, aun a dosis bajas, aparecerá un color violeta. Si la coloración es rosada, la muestra puede contener fenotiazinas.

Confirmación

Añadir a la solución coloreada una gota de ácido sulfúrico. Si se trata de salicilatos la coloración violeta desaparece, intensificándose el color si se trata de fenotiazinas.

Prueba con el reactivo de trinder

Reactivo

Disolver con ayuda de calor, 4g de cloruro de mercurio en 85ml de agua, enfriar, añadir 12 ml de ácido clorhídrico 1N y 4g de nitrato férrico.

Procedimiento

A 1 ml de muestra, agregar cinco gotas del reactivo.

Interpretación

En presencia de salicilatos aparece un color violeta

Si la muestra es sangre, tomar 1 ml y agregar 5 ml del reactivo y centrifugar, en caso positivo el sobrenadante es color violeta.

Además de salicilatos esta prueba sirve para identificar paracetamol, ácido p-aminosalicílico, ácido gentísico (metabolito) y fenoles.

Fenotiazinas

Prueba con el reactivo FPN universal.

Reactivo

- Cloruro férrico al 5 %: 5ml.
- Ácido perclórico al 20%: 45ml
- Ácido nítrico al 50%: 50ml.

Procedimiento

A 1 ml de orina añadir cinco gotas del reactivo, observar el color inmediatamente, en algunos casos es necesario esperar varios minutos.

El color desarrollado va del rosa al violeta, dependiendo de la concentración de la droga. El resultado negativo elimina este grupo de drogas.

Thioridazina

Reactivos

- Cloruro férrico al 5%: 1 ml.
- Ácido sulfúrico al 30%: 49 ml.

Procedimiento

A 5 ml de orina agregar cinco gotas del reactivo. En caso positivo aparece un color verde azulado.

Imipramina

Reactivo

- Bicromato de potasio al 0,2 %: 25 ml.
- Ácido sulfúrico al 30%: 25 ml.
- Ácido perclórico al 20%: 25 ml.
- Ácido nítrico al 50%: 25 ml.

Procedimiento

A 1 ml de orina agregar cinco gotas del reactivo, en caso positivo aparece un color verde. La ingestión de 25 mg día da resultado positivo.

Compuestos halogenados

Hidrato de cloral, cloroformo, tricloroetileno, tetracloruro de carbono, cloranfenicol, D.D.T. y otros insecticidas organoclorados.

Reactivos

- Hidróxido de sodio o de potasio al 30%
- Piridina pura (destilada).

Procedimiento

Colocar en un tubo de ensayo 2 ml de orina, 2 ml de hidróxido de sodio, 2 ml de piridina y calentar en B. M. hirviendo por 10 minutos.

La presencia de color rosado a rojo indica la existencia de compuestos halogenados. Hay que tener en cuenta los falsos positivos. Se debe hacer paralelamente al ensayo un "blanco" de reactivos.

Benzodiacepinas

Clordiazepóxido, diazepam, nitrazepam, lorazepam, medazepam.

Reactivos

- Ácido clorhídrico concentrado.
- Nitrito de sodio al 1 % (preparación reciente)
- Sulfamato de amonio al 0,5 % (preparación reciente)

- Clorhidrato de naftiletildiamina al 0,5 % (preparación reciente).

Procedimiento

A 10 ml de orina agregar dos gotas de ácido clorhídrico (c) y mezclar. Agregar luego 1 ml de la solución de nitrito de sodio, mezclar y dejar en reposo durante cinco minutos. Añadir 1 ml de la solución de sulfamato de amonio y dejar en reposo cinco minutos, adicionar luego 1 ml de la solución de naftiletildiamina clorhidrato.

Un color rosa o violeta indica la presencia de este grupo de tranquilizantes.

Alcohol etílico

Reactivo

Disolver 4.262 g de bicromato de potasio en 100 ml de agua destilada, refrigerar y agregar 500 ml de ácido sulfúrico (c). Diluir a 1 litro de agua destilada.

Patrón de alcohol etílico al 2%: colocar 50 ml de agua destilada en un matraz volumétrico de 100 ml, agregar 2,53 ml de etanol absoluto. Completar el volumen con agua destilada.

Procedimiento

Agregar a dos tubos de ensayo 1 ml de reactivo. En uno de los tubos agregar 0,5 ml del patrón y en el otro 0,5 de la orina. El color pasa de amarillo a verde o azul de acuerdo con la concentración de etanol en la muestra. Hacer un blanco de 0,5 ml de orina negativa para alcohol.

Esta prueba puede efectuarse también en sangre, previa destilación en ella.

Alcohol metílico

Muestra. Sangre. No utilizar anticoagulantes tales como heparina o EDTA, ya que da positivo el ensayo.

Reactivos

- Ácido tricloroacético al 20%
- Permanganato de potasio 0,2 N
- Ácido sulfúrico (c)
- Ácido cromotrópico
- Bisulfito de sodio anhidro

Procedimiento

A 2 ml de sangre agregar 4 ml de ácido tricloroacético. Agitar bien para precipitar proteínas. Centrifugar a 3.500 rpm durante 10 minutos. Filtrar. Tomar 1 ml de filtrado claro y agregar cuatro gotas de permanganato. Dejar reposar cinco minutos. Decolorar el exceso del permanganato con unos cristales de bisulfito de sodio. Agregar unos pocos miligramos de ácido cromotrópico y

mezclar perfectamente. Agregar 2 ml de ácido sulfúrico (c) lentamente y por las paredes del tubo.

La aparición de un color violeta en la interfase indica la presencia de formaldehído, producto de la oxidación del metanol.

La determinación del metanol en muestras de orina y licores se hace previa destilación de la muestra.

Cianuros

Reactivos

- Papel de filtro impregnado con hidróxido de sodio al 2%.
- Ácido clorhídrico (c).

Procedimiento

Colocar en un erlenmeyer con tapa 20 ml de muestra, suspender una tira impregnada con hidróxido de sodio en el interior del recipiente. Calentar a 70 grados centígrados por 30 minutos. Retirar el papel y agregar sobre la zona expuesta cuatro gotas del reactivo del sulfato ferroso. Aparece en caso positivo un color o precipitado verde. Acidificar luego gota a gota con ácido clorhídrico, en presencia de ion cianuro aparece color o precipitado azul, en caso negativo aparece color amarillo.

Talio

Prueba con violeta de metilo o de los tres minutos:

Reactivos

- Ácido clorhídrico (c)
- Agua de bromo (2 ml de bromo líquido en 50 ml de agua destilada).
- Ácido sulfosalicílico al 20%
- Violeta de metilo al 0,2%

Procedimiento

Colocar en un tubo de centrifuga 2 ml de orina y seis gotas de ácido clorhídrico concentrado; mezclar. Agregar 10 gotas de agua de bromo, mezclar. Agregar 10 gotas de

ácido sulfosalicílico para decolorar el exceso de bromo. Adicionar dos gotas del colorante, mezclar bien. Añadir 4 ml de benceno, agitar bien y centrifugar a 3.500 rpm. por 10 minutos.

En presencia de talio aparece un color azul en la capa bencénica. La capa inferior adquiere un color verde, propio del colorante. Paralelo al anterior ensayo hacer un blanco utilizando una orina negativa.

Monóxido de carbono

Determinación de carboxihemoglobina.

Reactivo

Hidróxido de sodio al 10%

Procedimiento

Agregar a dos tubos de ensayo 5 ml de agua destilada. En uno de los tubos agregar cinco gotas de la muestra y en otro cinco gotas de sangre normal, agitar.

Añadir a cada uno de los tubos 0,5 ml de la solución de hidróxido de sodio y agitar.

La sangre normal obtiene un color castaño (formación de hematina alcalina), mientras que la sangre oxicarbonada permanece inalterable (color carminado). Este ensayo es positivo con una concentración de carboxihemoglobina desde 1%.

Tóxicos metahemoglobinizantes

Cloratos, nitratos, nitritos, benzocaína, acetanilida, fenacetina, paraaminofenol, nitrobenzeno, nitrofenol, nitroglicerina, azul de metileno, polifenoles, piridium, primaquina, sulfamidas.

Determinación de metahemoglobina:

- La coloración chocolate de la sangre es característica. – No debe cambiar después de pasarle aire por 10 minutos.
- Hacer una dilución de sangre 1:100, a una alícuota de 5 ml adicionar un cristal de cianuro de potasio en caso positivo el color inicial cambia a rojo normal.

BIBLIOGRAFÍA

SUNSHINE, I. Handbook of Analytical Toxicology. CRC. N.Y., 1969.
SIDNEY, KAYE. Handbook of Emergency Toxicology. Thomas, 3ª ed. Springfield, 1970.

LYNCH, MATHEW, et al. Métodos de laboratorio. Interamericana. México, 1972.
CLARKE, E.G.C. Isolation and identification of drug in organic fluids. London. The Pharmaceutical Press. London, 1969.

Análisis en toxicología forense

Fabio Mayorga Niño

TOXICOLOGÍA FORENSE

CONCEPTOS GENERALES

La ciencia forense no es otra cosa que la aplicación de la química y disciplinas afines a la ley. Pretende examinar las evidencias encontradas en la escena de un delito, para aportar las pruebas que un experto debe presentar ante un tribunal.

Entre las diversas prácticas instrumentales empleadas en el campo de la ciencia forense, particularmente en el análisis de compuestos químicos, las técnicas cromatográficas ocupan un lugar preponderante, sin detrimento de otras prácticas procedimientos de importancia. Considerando esos métodos cromatográficos, la cromatografía de gases (CG) y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se destacan, quizá, como las de mayor utilidad.

La toxicología forense, por otra parte, es la aplicación de la toxicología con propósitos legales. Se dedica, por ejemplo, al examen de especímenes tomados de un individuo fallecido, con el fin de detectar, identificar y cuantificar compuestos tóxicos o sus metabolitos en el cadáver, con lo cual ayudará a esclarecer la causa de su muerte. Dentro de dichos compuestos tóxicos se consideran el alcohol, otras drogas de abuso, medicamentos, plaguicidas, disolventes, etcétera.

Las muestras biológicas en toxicología forense incluyen sangre, orina, riñón, cerebro, hígado, bilis, contenidos gástricos, intestino, bazo y, más recientemente, cabello, uñas, saliva, sudor, pulmón y huesos. Últimamente se han preferido para muchos procedimientos el análisis de cabello y, en menor grado, de uñas, ya que allí permanecen por más tiempo las drogas, lo cual hace a tales muestras más útiles para la detección a largo término de dichas sustancias.

Es importante resaltar que el análisis cromatográfico en toxicología forense implica una cuidadosa toma y preparación de muestras, así como la selección

de un banco de patrones que servirán de referencia para la confrontación de los resultados obtenidos en las técnicas de cromatografía en capa fina (ccf), CG y HPLC.

PRINCIPALES TÉCNICAS DE ANÁLISIS EN TOXICOLOGÍA FORENSE

En el caso de la toxicología forense, como en el de la química en general, se puede hablar de dos tipos amplios de análisis: cualitativo y cuantitativo. El primero permite conocer cuáles son los tóxicos presentes en una muestra biológica, y el segundo informa acerca de las concentraciones en que se encuentran tales sustancias en los comportamientos biológicos, dato de particular importancia si se tiene en cuenta que en muchas ocasiones el efecto es proporcional a la dosis administrada del compuesto en mención.

Métodos de análisis cualitativo

Existen algunos métodos de análisis cuyo objetivo es informar cuáles compuestos o tipos de compuestos están comprometidos en un caso particular de intoxicación. Esta forma de análisis se conoce con el nombre de análisis cualitativo. Generalmente, el análisis cualitativo es sólo un procedimiento previo en el proceso de identificación del tóxico, ya que es común y a menudo necesario, conocer la concentración en que éste se encuentra presente, propósito que se logra con técnicas más sofisticadas.

Entre los métodos de análisis cualitativo más utilizados se encuentran la ccf y algunas pruebas químicas características de ciertos tipos de compuestos, grupos funcionales o iones metálicos.

Cromatografía en capa fina

Sobre una placa de vidrio o, más modernamente, una lámina fina de metal maleable e inerte frente a los disolventes comúnmente utilizados, se extiende una película

delgada de un sólido absorbente, tal como alúmina o sílica gel, sobre la cual se atraparán los compuestos por analizar. Estas placas o cromatofolios se venden comercialmente.

A una altura de aproximadamente un centímetro por encima del borde inferior de la placa se aplica con un capilar fino la muestra previamente extraída y preparada. Luego se coloca la placa o cromatofolio en una cámara cromatográfica ya ambientada con el medio eluyente, constituido por el disolvente o mezcla de disolventes que han de separar la muestra que probablemente contiene el principio activo que se sospecha responsable de la intoxicación, en forma que la superficie del líquido quede por debajo del punto de aplicación. Una vez el líquido asciende y arrastra los componentes de la mezcla en cuestión, se separan los constituyentes a manera de manchas de formas a veces irregulares, otras regulares, sugiriendo éstas últimas un compuesto puro. En muchas ocasiones se requiere de agentes reveladores especializados para poder visualizar las manchas. Por comparación de los R_f de cada uno de los compuestos separados con los de patrones corridos en idénticas condiciones, se puede identificar la sustancia de la cual se sospecha responsabilidad en la intoxicación. Con este resultado previo, si se considera necesario, se procede a emplear técnicas de análisis cuantitativo como CG, HPLC o espectrofotometría.

La ccf es una técnica especialmente útil en el análisis de insecticidas organofosforados, carbamatos, organoclorados, anticoagulantes cumarínicos, barbitúricos, benzodiazepinas, imipramina, fenotiazinas, etc.

Métodos químicos

Ver el capítulo pruebas rápidas para identificación de tóxicos.

Métodos de análisis cuantitativo

El avance de la ciencia ha llevado al desarrollo de técnicas instrumentales más precisas, rápidas y fehacientes, que permiten realizar no sólo un análisis cualitativo sino también cuantitativo de una muestra determinada. Técnicas como CG, HPLC y espectrofotometría son a menudo utilizadas en el campo de la toxicología forense para sus requerimientos analíticos cuantitativos.

A continuación haremos algunos comentarios sobre CG y HPLC, que se erigen como las más usuales de estas técnicas modernas.

Cromatografía de gases

Esta técnica constituye una herramienta útil y versátil tanto en el análisis cualitativo como cuantitativo de diferentes tipos de tóxicos en fluidos y tejidos biológicos. Son candidatos a ser analizados por CG los compuestos volátiles o fácilmente derivatizables a productos rela-

tivamente volátiles, cuyo peso molecular no exceda de 500. Entre éstos se encuentran drogas de abuso, etanol y otros alcoholes, agentes volátiles, plaguicidas utilizados en agricultura, disolventes (tolueno, gasolina, benceno, etc.), muchas veces inhalados por los niños de la calle), fármacos o sus metabolitos, etc. Existen en la actualidad patrones cromatográficos de gases contra los cuales comparar los datos obtenidos en un análisis, con el propósito de determinar la presencia de un compuesto dado.

El dato característico para cada sustancia en la determinación cualitativa es el tiempo de retención y el resultado cuantitativo se obtiene de la integración del área bajo la curva de cada pico, dado en los equipos modernos por información computarizada del propio aparato.

En general, antes de realizar un análisis cromatográfico o de otro tipo en toxicología forense, se debe proceder a un pretratamiento a manera de preparación de la muestra, que pretende extraer de la matriz biológica el compuesto por analizar y aislarlo de sustancias que dificultan el procedimiento, tales como proteínas, así como ajustar el pH y la fuerza iónica para permitir eficiencias de extracción óptimas.

Aunque, como se dijo, este pretratamiento es útil para todo tipo de análisis, lo comentaremos aquí por ser ésta una de las técnicas más empleadas. Este proceso abarca una primera etapa de dilución de la muestra (plasma, suero, orina, etc.). Los tejidos, por su parte, son tratados para precipitación de proteínas o digestión enzimática. Compuestos como la morfina, que muchas veces suelen encontrarse conjugados, deben someterse a hidrólisis enzimática, como parte del pretratamiento necesario. Posteriormente, la droga se extrae de la matriz biológica mediante procedimientos de extracción líquido-líquido o extracción en fase sólida. Estos métodos deben optimizarse para lograr un máximo de recuperación de cada compuesto en particular. Algunos factores que afectan la recuperación de una droga, son los siguientes:

- Selección de la droga.
- pH de la muestra.
- Propiedades y volumen del disolvente.
- Propiedades y volumen del eluyente.
- pH y tipo del buffer.

Drogas de abuso

Una vez la muestra ha sido debidamente extraída, el análisis se comienza con una prueba de radioinmunoensayo o puede abarcar técnicas cromatográficas.

En el caso de la CG se acostumbra actualmente utilizar columnas capilares de sílica fundida, gracias a su gran eficiencia de separación, poder de resolución y sensibilidad. Se han recomendado columnas SE-30 u OV-1 como fase estacionaria. Los detectores más usuales son: detector de ionización de llama (FID),

detector de fósforo-nitrógeno (NPD) y detector de espectrometría de masas.

Cuando se requiere confirmar un resultado cromatográfico o no existe un patrón con tiempo de retención contra el cual comparar, se puede emplear CG acoplada a espectrometría de masas (CG/EM), con lo cual el compuesto puede ser identificado por una persona debidamente entrenada.

Las anfetaminas

Constituyen, quizás, el grupo de estimulantes del SNC más abusados y, por tanto, a menudo se encuentran en análisis toxicológicos. Generalmente estos compuestos pueden identificarse empleando columnas capilares con temperaturas de horno relativamente bajas (150°C) y FID. Este detector, sin embargo, registra muchos compuestos que pueden molestar en la identificación de los productos de interés. El empleo de NPD aumenta la especificidad y, así, disminuye el número de picos registrados; esto es especialmente útil en caso de que se requiera un análisis de muestras biológicas que contienen un bajo nivel de anfetaminas. Si se considera necesario, pueden derivatizarse las anfetaminas, empleando ácido trifluoroacético o, mejor aún, transformándolos en derivados tricloroacetil. Recientemente se ha empleado el método de CG/espectroscopia IR con transformada de fourier para la identificación de anfetaminas a nivel de picogramos.

Los barbitúricos

Acostumbran convertirse a sus N, N1-dimetilderivados para obtener mejores cromatogramas. Suelen emplearse columnas empacadas y columnas capilares.

Las benzodiazepinas

Frecuentemente prescritas como ansiolíticos, son, por lo mismo, drogas de cierto nivel de abuso. Su detección se hace principalmente en orina, ya que allí los niveles son superiores a los de plasma. Estos compuestos normalmente se excretan como glucurónidos y requieren hidrólisis ácida o enzimática, lo cual produce la correspondiente benzofenona, que se identifica por CG/EM. A partir de la benzofenona se puede, generalmente, deducir la benzodiazepina de origen. Sin embargo, algunas benzodiazepinas producen la misma benzofenona, lo que impide identificar con certeza el compuesto inicial. En tales casos, la benzodiazepina se convierte a su trimetilsilil derivado. El detector de captura de electrones (ECD) ha resultado especialmente útil en el análisis de este grupo de compuestos.

Compuestos como los *Aines* (antiinflamatorios no esteroides), entre los que se encuentran el ácido acetilsalicílico, ibuprofén, indometacina y otros, y el acetaminofén, son frecuentemente detectados en toxicología forense. El

análisis por CG de estos compuestos requiere, preferiblemente, la formación previa del correspondiente metil derivado empleando CH_3I y K_2CO_3 .

El alcohol etílico

Y otros agentes volátiles son fácilmente analizados por CG. A menudo resulta necesario realizar un examen de alcohol en sangre de un individuo que conduce un vehículo, con el fin de apoyar una investigación acerca de los factores contribuyentes de un accidente. Se hace indispensable conocer la concentración de alcohol en sangre no sólo en personas que han consumido únicamente esta droga, sino cuando se ha comprobado la presencia de otros depresores del SNC, ya que el efecto depresor del alcohol se potencia con el de otras drogas también depresoras, tales como barbitúricos, benzodiazepinas, etc.

En el análisis cromatográfico de gases para el etanol se pueden emplear detectores como FID, de masas y de conductividad térmica (TCD), y fases polares empleadas con columnas empacadas. Estas fases comúnmente empleadas pueden ser Porapak Q/S, Carbomax 20 M y Carbomax 20 M sobre Carbopak B.

En algunos casos deben ejecutarse maniobras previas, tales como destilación, precipitación de proteínas o extracción con disolventes para separar el etanol.

Entre los agentes volátiles que algunas veces son tema de análisis forense por CG se encuentran monóxido de carbono, querosene, enflurano, metanol, propano, tolueno y otros.

Cromatografía líquida de alta presión (HPLC)

Pese a que la cromatografía de gases es mucho más versátil que la HPLC, esta última se constituye en una herramienta fundamental cuando se trata de analizar sustancias no volátiles o de elevado peso molecular. Compuestos iónicos como aminoácidos, sales inorgánicas, ácidos inorgánicos no derivatizados, polímeros, hidrocarburos polinucleares, productos naturales, productos termolábiles como vitaminas, pesticidas, esteroides, plastificantes, drogas y fármacos, son fácilmente detectables por HPLC.

Un ejemplo claro de la aplicación de HPLC en toxicología forense es la determinación de insecticidas, causa frecuente de intoxicaciones. El tratamiento previo de la muestra que ha de someterse a HPLC es similar al descrito para el caso de la CG.

Los detectores más usuales en HPLC son los de índice de refracción, de luz ultravioleta y de fluorescencia. De éstos, el detector de luz ultravioleta se erige, quizá, como el más utilizado en el trabajo de análisis bioquímico y toxicológico, ya que muchos de los compuestos de interés en estos terrenos absorben intensamente en la región ultravioleta (254 o 280 n.m.).

BIBLIOGRAFÍA

- GOB, R., et al. Modern Practice of Gas Chromatography, Tercera Edición, John-Wiley and Sons. N.Y., 1995.
- MCDONALD, P.A.; GONGH, T.A. Analitical Methods in Forensic Chemistry, Matt Ho (Ed.), Ellis Horwood, Chichester, UK, 1990.
- GONGH, T.A. The Analisis of Drug Abuse, Wiley-Interacience, NY, 1992.
- Toxicological and Forensic Applications of Chromatography, E.J. Cone and Z. Deyl (Ed), Elsevier, N.Y, 1992.
- CLARK, C.C. Analitical Methods in Forensic Chemistry, Matt Ho (Ed). Ellis Horwood, Chichester, UK, 1990.
- CHEN X-M, FRANKE, J.P. and DEZUM, Forensic Sci. Rev. 4 (92), 147 (1992).
- COX, R.A.; CRIFASI, J.A., et al, J. Anal. Toxicol, 13, 224 (1989).
- PARK, J., et. al. J. Anal. Toxicol., 14,66 (1990).
- BONIE, J.L., et at. J. Anal. Toxicol, 13,326 (1989).
- KINTZ, P., et al. Forensic Sci. Int., 40 (2), 153 (1989).

Unidad XIV

ANEXOS

Anexo

de productos comerciales

NOTA:

La lista que incluimos en este anexo, trata de ser útil al médico en el momento de la emergencia toxicológica, no es un listado oficial de ninguno de los laboratorios, y los componentes pueden variar en los productos, un

producto puede tener varios componentes activos, elegimos el que nos parece de mayor riesgo toxicológico. Los nombres que encontramos repetidos están señalados con (*) y anotamos la composición que encontramos de cada uno de ellos.

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
2,4-D	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
2,4-D AMINA	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
2,4-D AMINA UNIEK	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
2,4-D AZAMINA	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
2,4-D ESTER	2,4-D Éster	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
2,4-D ESTER UNIEK	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO AMINA	Herbicida
2,4-D HELMANINE	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
2,4-D-AMINA 4	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO AMINA	Herbicida
2,4-DB	2,4-DB	FENOXIBUTIRICO	Herbicida
250-CE	Triadimenol	TRIAZOL	Fungicida
30-TN	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
4-AP	4-Aminopiridina	COMPUESTO PIRIDINICO	Avicida
5 ROSES	Azufre	AZUFRE	Fungicida
75-WDG	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
A7-VAPAM	Metam Sódico	MONOMETIL DITIO CARBAMATO-Na	Fungicida
AADOBROM	Dibromuro de Etileno	DIBROMURO DE ETILENO	Fumigante
AAHERBA-2,4-D	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AAPROTEC	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
AASTAR	Flucitrinato	PIRETROIDE	Insecticida
AATAACK	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
AATERRA	Etridiazol	TRIAZOL	Fungicida
AATOX	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
AATREX	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
AAVOLEX	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
AAZDIENO	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
ABAC	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
ABAMECTIN	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
ABAMECTINA TECNICO	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
ABAMEK	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
ABAMEX	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
ABAT	Temefós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ABATE	Temefós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ABATEX	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
ABATHION	Temefós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ABAVIT	Procloraz	DERIVADO DEL IMIDAZOL	Fungicida
ABERTHIC	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
ABOL	Primicarb	CARBAMATO	Insecticida
ABOLISH	Tiobencarb	TIOCARBAMICO	Herbicida
ABONO COMPLEJO	N + P + K + Ca	MICROELEMENTOS	Fertilizante
ABONO NITROGENADO	Elementos nitrogenados	SUPLEMENTO NITROGENADO	Fertilizante
ABONO QUIMICO	Elementos nitrogenados	SUPLEMENTO NITROGENADO	Fertilizante
ABONO SIMPLE	N + Ca	MICROELEMENTOS	Fertilizante
ABOUND	Azoxistrobin	ETROBIRULINAS <i>Strobilurus tenace</i>	Fungicida
AC 217	Hidrametilón	TRIFLUOMETIL-AMINOHIDRAZONA	Insecticida
AC 222705	Flucitrinato	PIRETROIDE	Insecticida
AC 22293	Imazametabenz metil	IMIDAZOLINONA	Herbicida
AC 252214	Imazaquin	IMIDAZOLINONA	Herbicida
AC 252925	Imazapir	IMIDAZOLINONA	Herbicida
AC 263499	Imazetapir	IMIDAZOLINONA	Herbicida
AC 5223	Dodine	ACETATO DE DODECILGUANIDINA	Fungicida y Bactericida
AC 8911	Forate	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AC 92100	Terbufós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AC 92553	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
AC FORMULA 90	Difacinona	DIFACINONA	Rodenticida
AC-163222	Imazapic	IMIDAZOLINONA	Herbicida
AC300	Hidrametilón	TRIFLUOMETIL-AMINOHIDRAZONA	Insecticida
AC-323140	Ciclosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
ACADEMIC	Cymoxanil + Mancozeb	ACETIMIDA + DITIOCARBAMATO	Fungicida compuesto
ACADREX	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
ACAR (*)	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ACAR (*)	Cihexaestán	CIHXAESTAN	Acaricida
ACARABEN	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
ACARABENE	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ACARAC	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
ACARBEN	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ACARCID	Cihexaestán	CIHEXAESTAN	Acaricida
ACARCID	Dicofol + Tetradifón	H. CLORADO + TETRACLORFENIL SULFONA	Acaricida
ACARED	Dicofol	H. CLORADO	Acaricida
ACARELTE	Dinobutón	DINITROFENOL	Acaricida y Fungicida
ACARELTE 40	Dinobutón	DINITROFENOL	Acaricida
ACARELTE 4-50	Dinobutón + Azufre	DINITROFENOL + AZUFRE	Acaricida
ACARELTE FORTE	Dinobutón + Tetradifón	TETRACLOROFENIL SULFONA + DINITROF	Acaricida
ACARFEN	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANO CLORADO	Insecticida
ACARFIT	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANO CLORADO	Insecticida
ACARFLO	Cihexaestán	CIHEXAESTAN	Acaricida
ACARICHEM	Dinobutón	DINITROFENOL	Acaricida y Fungicida
ACARICIDA	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANO CLORADO	Insecticida
ACARIN	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANO CLORADO	Insecticida
ACARIN T	Dicofol + Tetradifón	H. CLORADO + TETRACLORFENIL SULFONA	Acaricida
ACARION	Dicofol + Dimetoato	H. CLORADO + ORGANOFOSFORADO	Acaricida
ACARISTAN	Cihexaestán	CIHEXAESTAN	Acaricida
ACARISTIN	Cihexaestán	CIHEXAESTAN	Acaricida
ACARISTOP	Clorfentezín	DERIVADO DE TETRAZINA	Acaricida
ACARITA	Propargita	ORGANO SULFURADO	Miticida
ACARITHION	Carbofenotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACARKEY	Dicofol + Tetradifón	H. CLORADO + TETRACLORFENIL SULFONA	Acaricida
ACARLTE 4-1	Dinobutón + Tetradifón	DINITROFENOL + TETRACLOROFENILSULFONA	Acaricida
ACAROIL	Dicofol + Tetradifón	H. CLORADO + TETRACLORFENIL SULFONA	Acaricida
ACAROTEC	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ACAROZIL	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ACARPLAN	Cihexaestán	CIHEXAESTAN	Acaricida
ACARPOLV	Dicofol + Tetradifón	H. CLORADO + TETRACLORFENIL SULFONA	Acaricida
ACARSIVAM	Dicofol + Tetradifón	H. CLORADO + TETRACLORFENIL SULFONA	Acaricida
ACARTHANE	Dicofol + Dinocap	H. CLORADO + DINITROFENILO	Insecticida-Acaricida
ACARTOP	Cihexaestán + Dicofol	H. CLORADO + CIHEXAESTAN	Insecticida
ACARTOTAL	Dicofol + Tetradifón	H. CLORADO + TETRACLORFENIL SULFONA	Acaricida
ACARVIN	Tetradifón	TETRACLOROFENIL SULFONA	Acaricida
ACATOX	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANO CLORADO	Insecticida
ACCEL	Giberelinas	GIBERELINAS	Regulador de crecimiento vegetal
ACCELERATE	Endotal	ACIDO DICARBOXILICO	Herbicida
ACCENT	Nicosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
ACCESS	Picloram	COMPUESTO PIRIDINICO	Herbicida
ACCLAIM	Fenoxaprop Etil	FENOXIACETICO	Herbicida
ACCO SULFUR	Azufre	AZUFE	Fungicida
ACCOTAB	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
ACCOTHION	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACE	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
ACEBER	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACEFAL	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Acaricida
ACEFAN	Metilazinfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
ACEFATE	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACEFATO	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACEFTO FERSOL	Acetoclor	ACETAMIDA	Herbicida
ACEGA INVIERNO	Aceite de invierno	HIDROCARBURO	Insecticida
ACEITE	Aceite mineral	HIDROCARBURO	Coadyuvante
ACEITE AGRICOLA	Aceite mineral	HIDROCARBURO	Coadyuvante
ACEITE AMARILO	Aceite de invierno + DNOC	HIDROCARBURO	Insecticida
ACEITE BLANCO	Aceite de verano	ACEITE DE VERANO	Insecticida
ACEITE DE NIM	Semilla de Nim	SEMILLA DE NIM	Insecticida
ACEITE DOW	Aceite mineral	HIDROCARBURO	Coadyuvante
ACEITE EMULSIVO	Aceite de verano	HIDROCARBURO	Insecticida
ACEITE GLEX	Aceite mineral	HIDROCARBURO	Coadyuvante
ACEITE MINERAL	Aceite mineral	HIDROCARBURO	Laxante
ACEITE MISCIBLE	Aceite de verano	HIDROCARBURO	Insecticida
ACEMIN R	Aceite mineral	HIDROCARBURO	Coadyuvante
ACEMUR	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACENIT	Acetoclor	ACETAMIDA	Herbicida
ACEPHATE	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACEPLAN	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACERON	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACESUL	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACETAFLOR	Acetoclor	ACETAMIDA	Herbicida
ACETATO DE COBRE	Acetato de Cobre	ACETATO DE COBRE	Fungicida
ACETAX	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACETINT	Acetoclor	ACETAMIDA	Herbicida
ACETION INVIERNO	Aceite de invierno + Etión	HIDROCARBURO + ORG. FOSFORADO	Insecticida
ACETOCHLOR	Acetoclor	ACETAMIDA	Herbicida
ACETON VERANO	Aceite de verano + Etión	HIDROCARBURO + ORG. FOSFORADO	Insecticida
ACHIEVE	Tralkoxidim	TRALKOXIDIM	Herbicida
ACIBAN	Clorpirifós etil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACIBATE	Temefós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACIBELTE	Azufre + Cipermetrina	AZUFRE + PIRETROIDE	Fungicida-Insecticida
ACIDAZIM	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
ACIDKAP	Acidos cítricos + tartárico + fumárico	ACIDIFICANTE	Acidificante Veterinario
ACIDLEMON	Acidos Orgánicos	ACIDOS ORGANICOS	Aditivo
ACIDO 2,4-D	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
ACIDO CIANHIDRICO	Cianuro	CIANURO	Uso industrial
ACIDO FOSFORICO	Fósforo	FOSFORO	Fertilizante
ACIDO FOSFOROSO	Acido Fosforoso	SUPLEMENTO FOSFORADO	Fertilizante
ACIDO GIBERELICO GA3	Acido Giberélico	GIBERELINA A3 HORMONA VEGETAL	Regulador de crecimiento vegetal
ACIDO OXAMIDICO	Oxamil	CARBAMATO	Insecticida
ACIDO PROPIONICO	Acido Propiónico	ACIDO PROPANOICO	Antifúngico
ACIDO PRUSICO	Cianuro	CIANURO	Uso industrial
ACIERTO	Metamitron	TRIAZINONA	Herbicida
ACIFLUORFEN	Acifluorfen	ETER DIFENOLICO	Herbicida
ACIFON	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACIFUORFEN	Acifluorfen	ETER DIFENOLICO	Herbicida
ACIGIB	Acido Giberélico	HORMONA VEGETAL	Regulador de crecimiento vegetal
ACIMAL	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACINATE	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
ACITHION	Etión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACITOX	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ACIVAP	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACIVET	Acido fosfórico + clorhídrico + poliglicol	DETERGENTE ACIDO	Detergente Veterinario

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
ACIZAL	Azufre	AZUFRE	Fungicida
ACIZOL	Triadimefón	TRIAZOL	Fungicida
ACME	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
ACOIDAL	Azufre	AZUFE	Fungicida
ACORD	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ACOTOX BHC	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ACPHATE	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACREX	Dinobutón + Tetradifón	DINITROFENOL + TETRACLOROFENILSULFONA	Acaricida-Insecticida
ACRICID	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
ACRILOFUME	Acrinitrilo	CIAOETILENO	Fumigante
ACRITET	Acrinitrilo	CIAOETILENO	Fumigante
ACROBAT	Dimetomorf + Mancozeb	DITIOCARBAMICO + MORFOLINA	Fungicida
ACROBAT MZ	Dimetomorf + Mancozeb	DITIOCARBAMICO + MORFOLINA	Fungicida
ACROBE	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
ACROTECT	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
ACRYLON	Acrinitrilo	CIAOETILENO	Fumigante
ACTAR	Paraquat	BIPIRIDIL	Herbicida
ACTARA	Tiametoxam	NICOTINOIDE	Insecticida
ACTELLIC	Primifós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACTELLIFOG	Primifós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACTEPAC	Primifós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ACTI-AID	Ciclohexamida	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Fungicida
ACTIDION	Ciclohexamida	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Fungicida
ACTI-DIONE	Ciclohexamida	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Fungicida
ACTIDON	Ciclohexamida	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Fungicida
ACTIMOL	Yoduro	YODURO	Antimicótico
ACTINITE	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ACTISPRAY	Ciclohexamida	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Fungicida
ACTIVATOR	Alquil polioxi-etileno-eter	POLIOXIETILENO-ETER-ALQUIL	Emulsionante
ACTIVOL	Acido Giberélico	GIBERELINA A3 HORMONA VEGETAL	Regulador Crecimiento
ACTOSIN	Clorfacinona	CLORFACINONA	Rodenticida
ACTRIL	Ioxinil octanoato + 2,4-D	BENZONITRIL + FENOXIACETICO	Herbicida
ACTRIL DS 10 + 60	Ioxinil + 2,4-D	BENZONITRIL + FENOXIACETICO	Herbicida
ACTRILAWN	Ioxinil	BENZONITRIL	Herbicida
ACUALINEA	Acroleína	ACROLEINA	Fumigante
ACYLON	Metalaxil	ANILIDA	Fungicida
ADACUS	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ADAGIO	Bentazón	DERIVADO DIAZINICO	Herbicida
ADH-384	Parafina	PARAFINA	Coadyuvante
ADHERIL	Alquil poliglicol	POLIGLICOL	Coadyuvante
ADION	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ADIOS	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
ADISON	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ADMIRE	Imidacloprid	CLORO-NICOTIL	Insecticida
ADOL	Lenacilo	URACILO	Herbicida
ADRET	Amidosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
ADVANCE	Fluroxipir + 2,4-D	DERIV. PIRIDINICO + FENOXIACETICO	Herbicida
ADVOCIN	Floxacin	FLOXACIN	Antibiótico Veterinario
AE F-130060	Mesofulfurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
AEF-130360	Formamsulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
AEROTHENE	Cloroformo	CLOROFORMO	Fumigante
AEROTHENE MM	Cloruro de metileno	CLORURO DE METILENO	Fumigante
AFALON	Linurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
AFATEN	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AFESIN	Monolinurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
AFFIRM	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
AFICIDA ZENECA	Primicarb	CARBAMATO	Insecticida
AFIDAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
AFIDIM	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AFIDOX	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AFIDREX	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AFIMOR	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AFITHION	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AFlix	Formotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AFLOVET	Alcanfor + mentol + salicilato + trementina	ANTIFLOGISTICO	Antiflogístico Veterinario
AFNOR	Clorfacinone	CLORFACINONA	Rodenticida
AFORMI	Cacodilato de sodio	ARSENICAL ORGANICO	Insecticida
AFRACID	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
AFRACLOR	Clortolurón	DERIVADO UREA	Herbicida
AFRATHION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AFRAZULCO	Azufe + Cobre	AZUFRE + COBRE	Fungicida
AFRICIDA	Primicarb	CARBAMATO	Insecticida
AFRIPON	Azufe	AZUFRE	Fungicida
AFRISECT	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
AFROCAP	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
AFROCOBRE	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
AFROIL AMARILLO	Aceite de invierno + DNOC	DINITROCRESOL	Insecticida
AFROLINA	DNOC	DINITROCRESOL	Insecticida
AFROLINDE	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
AFROSAN	Dinocap	DINITROFENILO	Fungicida
AFUGAN	Pirazofós	ORGANOFOSFORADO	Larvicida y Fungicida
AGALLO	Cloruro de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
AGALLOL	Cloruro de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
AGCO MXL	2,4-Fenoxiacético	FENOXIACETICO	Herbicida
AGENT 60	Cihexaestán	CIHXAESTAN	Acaricida
AGENT-48	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGENTE DEFOLIANTE DEF	Butifós	ORGANOFOSFORADO	Herbicida
AGENTE DEFOLIANTE ORTO	Butifós	ORGANOFOSFORADO	Herbicida
AGER AZIMETIL	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGERDIMETOATO	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGIL	Quizalofop.etil	COMPUESTO FENOXI	Herbicida
AGITA	Tiametoxam	NICOTINOIDE	Insecticida
AGNITOX	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
AGRAL	Alkil aril poliéter alcohol	ALCOHOLES	Coadyuvante
AGRAMET	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
AGRAMINA	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AGRAÑA	Dicofol + Tetradifón	H. CLORADO + TETRACLORFENIL SULFONA	Acaricida
AGRAVET	Aceites	ACEITES	Insecticida biológico
AGRAZIFE	K + Acidos grasos	K + ACIDOS GRASOS	Insecticida
AGRAZINA	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
AGRECINA	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
AGRECOZIN	Maneb + Cobre	DITIOCARBAMATO DE Mn + COBRE	Fungicida
AGREEN	Pirasulfurón etil	SULFONIL UREA	Herbicida
AGRENOCAP	Dinocap	DINITROFENILO	Fungicida y Acaricida
AGREPT	Estreptomycinina	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Antibiótico
AGRESOR	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGRESTER	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AGREX	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
AGREX-L10	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
AGREX-L-2	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
AGREX-R-3	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGREX-TK	Dicofol + Tetradifón	H. CLORADO + TETRACLORFENIL SULFONA	Acaricida
AGREZUFRE	Azufre	AZUFRE	Fungicida
AGRI	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
AGRIAN	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGRI BEN	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AGRICARBOFURAN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
AGRICEFATO	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGRICHEM	Aldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
AGRICIDE	Toxafeno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
AGRICOLA	Azufre	AZUFRE	Fungicida
AGRIDAN	Fosmet	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGRIDIAZINON	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGRIDIP	Coumafós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGRILAXIL	Metalaxil	ANILIDA	Fungicida
AGRIMEC	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
AGRIMET	Forate	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGRI-MICIN	Estreptomina	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Antibiótico
AGRIMICINA	Estreptomina + Oxitetraciclina	ESTREPTOM. + OXITETRACICL.	Bactericida
AGRIMINS	N + P + Ca + Mg + S + Br + Cu + Mo + Cl	MICROELEMENTOS	Fertilizante
AGRI-MYCIN	Estreptomina	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Antibiótico
AGRIIMYCU	Estreptomina	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Antibiótico
AGRINATE	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
AGRINE	Endrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
AGRISIMAZINA	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
AGRISPON	Moléculas orgánicas e inorg.	MOLECULAS ORG. E INORG.	Regulador fisiológico
AGRISTIN	Cihexaestán	CIHEXAESTAN	Acaricida
AGRITELF	Aceite mineral	ACEITE MINERAL	Coadyuvante
AGRITIN	Cihexaestán	CIHEXAESTAN	Acaricida
AGRITION	Etión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGRITOLURON	Clortolurón	DERIVADO UREA	Herbicida
AGRITOX	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
AGRITRICLORFON	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGRIVIN	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
AGRIXON	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGRIZEB	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
AGRO CUP	Hidróxido de Cobre	COBRE	Fungicida
AGRO FUM	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
AGRO MAT	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGROACEITE	Aceite de verano	HIDROCARBUROS	Insecticida
AGROAMINA	2,4-D Amina	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AGROATRAZINA	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
AGROBAC	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
AGROBORDELES	Sulfato cupro-calcico	COBRE + CALCIO	Fungicida
AGROBUFFER	Acido Citrico + Fosfato de Sodio	CITRICO + SODIO + EDTA	Coadyuvante
AGROCAPT	Captán	PTALIMIDA	Fungicida
AGROCAR	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
AGROCER	MCPA ácido	FENOXIACETICO	Herbicida
AGROCID	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
AGROCIT	Benzimidazol	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
AGROCLOR	Butacloro	ACETANILIDA	Herbicida
AGROCOB	Oxícloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
AGROCUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
AGRODIN	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGRODYNE	Yodo + Polietoxi	YODO + POLIETOXI.	Fungicida
AGROFIX	Alcoholes y Fenoles	ALCOHOLES + FENOLES	Coadyuvante
AGROFOLIAR	N + P + K + Ca + Mg + Z + Cu + Fe + S +	MICROELEMENTOS	Fertilizante

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
AGROFOS	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGROFURAN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
AGROIL	Extractos Vegetales	REPELENTES VEGETALES	Repelentes
AGRO-K	P + K	MICROELEMENTOS	Fertilizante
AGROLAN	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
AGROMART +	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANCOZEB			
AGROMET	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGROMETAZO	Metam Sódico	MONOMETILDITIOCARBAMATO-Na	Fungicida
AGROMETHRIN	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGROMETOX	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGROMIFOS	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGRON	Clorfenvifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGRO-O-GAS	Bromuro de Metilo	BROMURO METILO	Fumigante
AGRO-PA	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
AGROPER	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
AGROPROPANIL	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
AGROQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
AGRORAM	Oxícloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
AGROSAN	Fenilacetato de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
AGROSATO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
AGROSULFAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
AGROTAN	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AGROTEC	Captol	DERIVADO IMIDICO	Fungicida
AGROTHION	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGRO TIN	Alcohol polivinílico + monilfenol	ALCOHOLES	Coadyuvante
AGROTOX	Oxícloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
AGROX	Captán	PTALIMIDA	Fungicida
AGROXONE	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
AGROZIM	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
AGROZINON	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGROZIRAM	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
AGROZONE	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
AGROZUL	Azufre	AZUFRE	Fungicida
AGRY GENT PLUS	Gentamicina + Cloroxitet	GENTAMICINA	Antibiótico
AGSCO	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
AGSCO MXL	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
AGSINPHOS	Fosfuro de zinc	FOSFURO DE ZINC	Rodenticida
AGTOXIN	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
AGUARRAS	Trementina	HIDROCARBURO	Limpiador
AGUFAST	Deltametrina + DDVP	PIRETROIDE + ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AGUTRIN	Deltametrina + Tetrametrina	PIRETROIDES	Insecticida
AIB	Acido Indolbutirico	INDOLBUTIRICO	Regulador de crecimiento
AIMCOCYPER	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
AIMCOXYSTOX	Oxidemetón metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AIMCOZIM	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
AIMOCRON	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AIMSAN	Fentoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AIMTHANE	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AJAX	Hiposulfito de Na + tensioact.	HIPOSULFITO DE Na -DETERGENTE	Uso doméstico
AK 20	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
AK-47	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
AKAR	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
AKARITOX	Tetradifón	TRICLOROFENIL.SUL.	Acaricida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
AKSO CHEMIE	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO	
MANEB		DE Mn	Fungicida
AKTIKON	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
AKTINIT	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
AKZO CHEMIE			
MANCOZEB	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
AL 100 TS	Mono oleato de sorbitán etc.	SORBITAN	Coadyuvante
ALACHLOR	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
ALACLOR NUDOX	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
ALACLOR TECNICO	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
ALACRAM	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ALAGAM	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
ALAGREX	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
ALAMO	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
ALANAP	Naptalam	NAPTALAM	Herbicida
ALANAP-L	Naptalam	NAPTALAM	Herbicida
ALANEX	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
ALANOX	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
ALAR	Daminozide	AC. DIMETILAMINOSUCCINAMICO	Regulador de crecimiento
ALARM	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
ALA-SCEPT	Imazaquin	IMIDAOL	Herbicida
ALATEX	Dalapón	DICLOROPROPIONICO ACIDO	Herbicida
ALAZINE	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ALBELDA	Aceite de verano	ACEITE DE VERANO	Insecticida
ALBENDACIN	Albendazol + sulfato de cobalto	ANTIPARASITARIO	Antiparasitario Veterinario
ALBETE-N	Microelementos	MICROELEMENTOS	Suplemento nutricional
ALBOLINEUM	Aceite de verano	ACEITE DE VERANO	Insecticida
ALCANCE	Alfa cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ALCANFOR	Naftaleno	NAFTALENO	Producto Industrial
ALCAUDON	Linurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
ALCIOR	Clorotalonil	TETRACLOROIISOFTALONITRILO	Fungicida
ALCOCIM	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
ALCOCIN	Cobre + Zineb	COBRE + DITIOCARBAMICO	Fungicida
ALCOCOBRE	Oxicloruro de Cobre + Folpet	COBRE + DERV. CARBOXIMIDA	Fungicida
ALCODAZIM	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
ALCOFOL	Nitrogeno + microelementos	MICROELEMENTOS	Fertilizante
ALCOFOL MAGNESIO	Nitrógeno + Magnesio	MICROELEMENTOS	Fertilizante
ALCOMET	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ALCONATE	Molinate	TIOCARBAMICO	Herbicida
ALCONEB	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
ALCOQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
ALCOR	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
ALCOSIN	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
ALCOTON	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Acaricida
ALDEBARAN	Cipermetrina + Metomilo	CARBAMATO + PIRETROIDE	Insecticida
ALDERSTEN	Aldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ALDICARB	Aldicarb	CARBAMATO	Insecticida
ALDICARB	Aldicarb	CARBAMATO	Insecticida
ALDICERBE	Aldicarb	CARBAMATO	Insecticida
ALDOCIT	Aldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ALDREC	Aldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ALDREX	Aldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ALDRIMUL	Aldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ALDRIN	Aldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ALDRINE	Aldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ALDROSOL	Aldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
ALECY	Mercaptotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ALEFLOX	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
ALERTE	Fosetil	TRITIL FOSFONATO DE ALUMINIO	Fungicida
ALERVEC	Difenhidramina	DIFENHIDRAMINA	Antihistamínico Veterinario
ALFA	Azufre	AZUFRE	Fungicida
ALFA POINT	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ALFA-3	Acido fénico + óxido de zinc	AC.FENICO + ZINC	Desinfectante Veterinario
ALFABIOS	a-Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ALFACIPERMETRINA			
AGRICOLA	a-Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ALFACITAN	a-Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ALFACROM	Azametifós + Z 9 Tricosene	ORGANOFOSFORADO + ATRAYENTE SEXUAL	Insecticida
ALFAMAT	a-Cloralosa	CLORALOSA	Rodenticida
ALFAMAX	a-Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ALFA-NAFTYLTIO-MOCOVINA	Naftiltiúrea	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
ALFA-NAPHTHO-THIOUREA	Naftiltiúrea	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
ALFA-NAPHTHYL-TIUREA	Naftiltiúrea	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
ALFA-NAPHTHYLTIO-CARBAMIDE	Naftiltiúrea	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
ALFANJE	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
ALFATION	Alfametrina	PIRETROIDE	Insecticida
ALFATRIN	a-Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ALFATRIN POUR-ON	Alfametrina	PIRETROIDE	Insecticida
ALFIL	Fosetil	TRITIL FOSFONATO DE ALUMINIO	Fungicida
ALFOC	Captán	PTALIMIDA	Fungicida
ALFOMBRIL	Detergente	DETERGENTE	Uso Doméstico
ALFURAN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
ALGODONERO	Paratión-metil + Malatión	ORGANOFOSFORADOS	Insecticida
ALGRAN	Aldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ALIADO	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ALIADO CTL	Clorotalonil + Cimoxanil	FTALONITRILO + DITIOCARBAMATO	Fungicida
ALIETE	Fosetil	TRITIL FOSFONATO DE ALUMINIO	Fungicida
ALIETTE	Fosetil	TRITIL FOSFONATO DE ALUMINIO	Fungicida
ALIG	Azadactin	TETRANORTRITERPENOIDES	Insecticida
ALIGN	Azadactin	TETRANORTRITERPENOIDES	Insecticida
ALIMET	Metaldehído	METALDEHIDO	Molusquicida
ALIROX	S-Etil dipropil tiocarbamato	TIOCARBAMICO	Herbicida
ALISAN	Diclorán	DICLORONITROANILINA	Fungicida
ALJADEN	Setoxidim	CICLOHEXANEDIONA	Herbicida
ALKRON	Partión etílico	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ALLERON	Partión etílico	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ALLETHRIN	Aletrina	PIRETROIDE	Insecticida
ALLEVIATE	Aletrina	PIRETROIDE	Insecticida
ALLIE	Metsulfurón metil	SULFONILUREA	Herbicida
ALLOXOL-S	Setoxidim	CICLOHEXANEDIONA	Herbicida
ALLTOX	Toxafeno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ALLY	Metsulfurón metil	SULFONILUREA	Herbicida
ALMCONZEB	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
ALODRIN RB	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
ALOMIDE	Cloruro Benzalconio Iodoxamida	AMONIO CUATERNARIO + IODOXAMINA	Antiséptico
ALON	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
ALPHA CYPERMETRINA	a-Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ALPHACOR	a-Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
ALPHA-DIBROMOETANO	ETB	ETILEN DIBROMO METANO	Fumigante
ALPHAGUARD	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ALPHAKIL	a-Cloralosa	CLORALOSA	Rodenticida
ALPHAMAX	a-Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ALPHAMIE	Paratión etílico	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ALPHOS	Fosmet	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AL-PHOS	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
ALRATO	Naftiltoúrea	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
ALSYSTIN	Triflururón	BENZOFENIL UREA	Insecticida
ALTERNIL	Clorotaloni + Oxido cuproso	FTALONITRILO + COBRE	Fungicida
ALTEZA	Glifosato + Imazetapir	FOSFONOMETILGLICINA + IMIDAZOLONA	Herbicida
ALTIMA	Fluazinam	PIRIDINA	Fungicida
ALTO	Cyproconazol	IMIDAZOLICO	Fungicida
ALTO COMBI	Carbendazim + Ciproconazol	IMIDAZOLICO + CIPROCONAZOL	Fungicida
ALTOSID	Metopreno	ACCION HORMONAL	Insecticida
ALTOSID	Aldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ALTOXID	Metopreno	ACCION HORMONAL	Insecticida
ALTRAN PESADO	2,4-D	DICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
ALUMACONAT	Tributilin	OXIDO DE BUTILESTANO	Fungicida
ALUMINUM PHOSPHITE	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
ALUTAL	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
ALVIT	Dieldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
AMATIN	Hexacloro benceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
AMAZE	Fenamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AMBER	Trisulfurón	DERIVADO UREICO	Herbicida
AMBIBEN	Clorambén	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
AMBIVAL	Linurón + Trifluralina	DINITROANILINA + UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
AMBOX	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
AMBROCID	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
AMBUSH	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
AMCIDE	Sulfamidato de amonio	SULFAMIDATO DE AMONIO	Herbicida
AMCOTHENE	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AMDON	Picloram	COMPUESTO PIRIDINICO	Herbicida
AMDR	Hidrametilón	TRIFLUOMETIL-AMINOHIDRAZONA	Insecticida
AMEPHYT	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
AMEPHYT	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
AMERIBROM	Bromuro de Metilo	BROMURO METILO	Fumigante
AMERIBROM			Insecticida
AMERICAN CYANID			
3911	Forato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AMEROL	Amitrol	TRIAZOL	Herbicida
AMETREX	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
AMETRINA	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
AMETROL	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
AMETRYN	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
AMETRYNE	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
AMIBEN	Clorambén	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
AMICIDE	Sulfamidato de amonio	SULFAMIDATO DE AMONIO	Herbicida
AMICOFOL	Aminoácidos	MICROELEMENTOS	Fertilizante
AMICOFOL COMPLEJO	Aminoácidos + microelementos	MICROELEMENTOS	Fertilizante
A-MICSUR -Ca-PLUS	Microelementos	MICROELEMENTOS	Suplemento nutricional
A-MICSUR	Microelementos	MICROELEMENTOS	Suplemento nutricional
A-MICSUR-Mg	Microelementos	MICROELEMENTOS	Suplemento nutricional
AMIDOR	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AMIDOSULFATE	Sulfamidato de amonio	SULFAMIDATO DE AMONIO	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
AMIDOX	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AMID-THIN	Naftalenacetamida	NAFTALENACETAMIDA	Regulador de crecimiento
AMIGAN	Ametrina + Terbutrina	TRIAZINAS	Herbicida
AMIGO	Linurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
AMINA	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AMINA 2,4,5-T	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
AMINA 2,4-D	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AMINA 6-OMA	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AMINA AGROGEN	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AMINA-480	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AMINA-600	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AMINEX	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AMINO-4-PYRIDINE	4-Aminopiridina	COMPUESTO PIRIDINICO	Avicida
AMINOL	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AMINOPYRIDINA-4	4-Aminopiridina	COMPUESTO PIRIDINICO	Avicida
AMINOROC 6	2,4-D AMINA	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AMINO-TRIZOLE	Amitrol	TRIAZOL	Herbicida
AMINOZIDE	Daminozide	AC. DIMETILAMINOSUCCINAMICO	Regulador de crecimiento
AMIPLAN	Amitraz + Cipermetrina	FORMAMIDINA + PIRETROIDE	Insecticida
AMIRAL	Triadimefón	TRIAZOL	Fungicida
AMIROX	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AMISTAR	Azoxystrobina	AZOXYSTROBINA	Fungicida
AMITRAZ	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
AMITRAZE	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
AMITREX	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
AMITROL	Amitrol	TRIAZOL	Herbicida
AMITROLE	Amitrol	TRIAZOL	Herbicida
AMIZINA	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
AMIZINE	Amitrol	TRIAZOL	Herbicida
AMIZOL	Amitrol	TRIAZOL	Herbicida
AMMATE	Sulfamidato de amonio	SULFAMIDATO DE AMONIO	Herbicida
AMMATE X-NI	Sulfamidato de amonio	SULFAMIDATO DE AMONIO	Herbicida
AMMO	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
AMMONIUM	Sulfamidato de amonio	SULFAMIDATO DE AMONIO	Herbicida
SULFAMATE	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AMOXONE	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AMPICOL	Ampicilina	AMPICILINA	Antibiótico veterinario
AMPLITRIM	Piretroide	PIRETROIDE	Insecticida
AMPROLENE	Oxido de Etileno	OXIDO DE ETILENO	Fumigante
AMS	Sulfamidato de amonio	SULFAMIDATO DE AMONIO	Herbicida
AMSOL	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
AMUSH	Aldicarb	CARBAMATO	Insecticida
ANACROT	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ANADUR	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ANAFUR	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
ANALOR	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ANAPHOS	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ANAQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
ANASEF	Aceite parafinico	ACEITE PARAFINICO	Insecticida
ANATER	Terbufós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ANATRAZINA	Triazina	TRIAZINA	Herbicida
ANATRINA	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ANDRO	Hidrametilón		Rodenticida
ANELDA	Butilato	TIOCARBAMATO	Herbicida
ANELDA PLUS	Butilato	TIOCARBAMATO	Herbicida
ANELDAZIM	Butilato	TIOCARBAMATO	Herbicida
ANELIROX	Butilato	TIOCARBAMATO	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
ANFLAGEC	Mentol + alcanfor + guayacol + salicilato metilo	ANTIFLOGISTICO	Antiflogístico Veterinario
ANHIDRIDO			
DIOTIOCARBONICO	Disulfuro de Carbono	DISULFURO DE CARBONO	Fumigante
ANIKIL	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
ANIKILAMINA	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
ANITEN ARROZ	Flurenol + MCPA.etc	MORFACTINAS + FENOXIACETICO	Herbicida
ANITEN M	Flurenol + MCPA.etc	MORFACTINAS + FENOXIACETICO	Herbicida
ANOCRON	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ANOFEX	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ANPROLENE	Oxido de Etileno	OXIDO DE ETILENO	Fumigante
ANSAR	MSMA	ARSENICAL	Herbicida
ANTENE	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
ANTHIOMIX	Formotión + Fenitrotión	ORGANOFOSFORADOS	Insecticida
ANTHION	Formotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ANTHON	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ANTICARIE	Hexaclorobenceno	HIDOCARBURRO ORGANOCOLORADO	Fungicida
ANTHOMIGAS	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ANTILIMACOS	Metaldehido	METALDEHIDO	Molusquicida
ANTILIMACOS G	Metaldehido	METALDEHIDO	Fitoregulador
ANTIMILACE	Metaldehido	METALDEHIDO	Molusquicida
ANTIMITA	Naftaleno	NAFTALENO	Prod.indust.
ANTIMONIN	Dinitrocresol	DINITROCRESOL	Herbicida
ANTRACOL	Propineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
ANTU	a-Naftilurea	NAFTILUREA	Rodenticida
ANTURAT	Naftiltioureá	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
ANVIL	Hexaconazol	TRIAZOL	Fungicida
APACHE (*)	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
APACHE (*)	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
APACHLOR	Clorfenivós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
APACOL	Clorfenivós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
APADODINE	Dodine	ACETATO DE DODECILGUANIDINA	Fungicida y Bactericida
APADRIN	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
APARAP	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
APARASIN	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
APAVAP	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
APAVINPHOS	Mevinfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
APEX	Metprene	HORMONAL	Insecticida
APHITIRIA	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
APHOX	Primicarb	CARBAMATO	Insecticida
APHOX	Primicarb	CARBAMATO	Insecticida
APISTAN	Fluvalinato	PIRETROIDE	Insecticida
APL-LUSTER	Tiabendazol	BENCIMIDAZOLICO	Fungicida
APOLLO	Clofentezine	TETRAZIDA	Acaricida
APOLO	Clofentezine	TETRAZIDA	Acaricida
APORMETRIN	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
APORTHION	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
APPA	Fosmet	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
APPLAUD	Buprofenzim	THIADIAZINAS	Insecticida
APRISA	Clorfacinona	CLORFACINONA	Rodenticida
APROCARB	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
APRON	Metalxil	ANILIDA	Fungicida
APRONOX	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
AQ-10	Ampelomyces quisqualis	Ampelomyces quisqualis	Fungicida biológico
AQUACIDE	Diquat	BIPIRIDILO	Herbicida
AQUAKILL	Diquat	BIPIRIDILO	Herbicida
AQUA-KLEEN	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AQUA-KLEEN	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AQUAK-OTHRINE	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
AQUALIN	Acroleína	ACROLEINA	Fumigante
AQUANITE	Cloropicrina	NITROCLOROMETANO	Fumigante

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
AQUAPY	Extracto de piretro + Butóxido de Piperonilo	PIRETRINAS	Insecticida
AQUATHOL	Endotal	ACIDO DICARBOXILICO	Herbicida
AQUATIN	Cloruro de fenil estaño	ESTAÑO	Fungicida
AQUA-VEX	Fenoxaprop Etil	FENOXIACETICO	Herbicida
AQUAZINE	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
ARABELEX	Acido Giberélico	GIBERELINA A3 HORMONA VEGETAL	Regulador Fisiológico
ARACAN	Cihexaestan + Tetradifón	CIHEXAESTAN + SULFONA	Acaricida
ARACAN EXTRA	Cihexaestán	CIHEXAESTAN	Acaricida
ARACNOL	Dicofol + Tetradifón	H. CLORADO + TETRACLORFENIL SULFONA	Acaricida
ARAFLOREX	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
ARAGRAN	Terbufós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ARAÑOL	Dicofol + Tetradifón	H. CLORADO + TETRACLORFENIL SULFONA	Acaricida
ARAOIL	Aceite de verano + Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ARAPAM	Metam Sódico	MONOMETILDITIOCARBAMATO-Na	Fungicida
ARASAN	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
ARASULFAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ARATANE	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANO CLORADO	Insecticida
ARATION	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ARBATENE	Metiram	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
ARBEX	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
ARBINEX	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ARBODAN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
ARBOTECT	Tiabendazol	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
ARBUSTOL	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
ARCADO	Carpropamida	CARPROPAMIDA	Fungicida
ARCO	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ARELON	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
ARELON	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
ARESIN	Linurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
ARETAN	Cloruro de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
ARETHION	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ARETTIR	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
ARGEZIN	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ARGILA EXPANDIDA	Barro	BARRO	Substrato
ARGOSVIN	Carbanil	CARBAMATO	Insecticida
ARICORON	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ARIEL	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
ARIOTOX	Metaldehido	METALDEHIDO	Molusquicida
ARIUS	Quinoxifén	QUINOXIFEN	Fungicida
ARMADOR	2,4-D AMINA	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
ARMETIL	Metalxil + Oxicloruro de Cu	ANILIDA + COBRE	Fungicida
ARMEX	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
AROMIN	Ambientador	AMBIENTADOR	Uso doméstico
ARPIX	Linurón + Trifluralina	DINITROANILINA + UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
ARPON (*)	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ARPON (*)	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
ARPROCARB	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
ARRASA	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
ARRASIL	Fluoroacetato de Na	FLUOROACETATO DE SODIO	Rodenticida
ARRASOLO	Molinate	TIOCARBAMICO	Herbicida
ARRAT	Trifosulfurón + Dicamba	UREICO + BENZOICO	Herbicida
ARRRESIN	Linurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
ARREX	Fosfuro de zinc	FOSFURO DE ZINC	Rodenticida
ARRIERAFIN	Primitós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ARRIERO	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ARRIVO	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ARROSOLO	Propanil + Molinate	ANILIDA + TIOCARBAMICO	Herbicida
ARROSOLO PROFICOL	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
ARROZ NOX	Propanil + Molinato	ANILIDA + TIOCARBAMICO	Herbicida
ARROZIN	Anilofós	DITIOFOSFATO	Herbicida
ARSAN	Acido Cacodílico	ARSENICAL	Herbicida
ARSENAL	Imazetapir	IMIDAZOLINONA	Herbicida
ARSENIPRON	Arsenito sódico	ARSENICO	Fungicida
ARTHANE	Dinocap	DINITROFENILO	Fungicida y Acaricida
ARTHROMBINE-K	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
ARTILLERO	2,4,D + 2,4DP + Dicamba	FENOXIACETICO	Herbicida
ARVEST	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFONICO	Herbicida
AS	Azufre	AZUFRE	Fungicida
AS-50	Estreptomycinina	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Antibiótico
ASANA	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
ASANA XL	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
ASATAF	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ASCEND	Fipronil	FENIL PIRAZOLICO	Insecticida
ASCURIT	Procloraz	DERIVADO DEL IMIDAZOL	Fungicida
ASPARGITE	Propargita	ORGANO SULFURADO	Mitocida
ASPID	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ASPON	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ASPOR	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
ASPOR	Ditiocarbamato	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Zn	Fungicida
ASSADON	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
ASSAULT	Imazapir	IMIDAZOLINONA	Herbicida
ASSERT	Imazametabenz metil	IMIDAZOLINONA	Herbicida
ASSIST	Aceite mineral	ACEITE MINERAL	Coadyuvante
ASSURE	Quizalofop etil	COMPUESTO FENOXI	Herbicida
ASTRO	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ASUFRAM	Azufre	AZUFRE	Fertilizante
ASULOX	Asulam	SULFONIL CARBAMATO METILICO	Herbicida
ASUNTHOL	Coumafós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ASUNTOL	Coumafós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ATABRON	Clorfluazurón	BENZOUREA	Insecticida
ATA-DIURON	Diurón + Aminotrizol	AMINOTRIAZOL + DIMETIL UREA	Herbicida
ATAGARD	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ATAKE	Clorpirifós + Dimetoato	ORGANOFOSFORADOS	Insecticida
ATAMETHRIN	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ATARON	Diurón + Aminotrizol	AMINOTRIAZOL + DIMETIL UREA	Herbicida
ATAURON	Diurón + Aminotrizol	AMINOTRIAZOL + DIMETIL UREA	Herbicida
ATAZINAX	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATERBUTOX	Atrazina + Terbutrina	TRIAZINAS	Herbicida
ATHADO	Atrazina + Terbumetona	TRIAZINAS	Herbicida
ATHADO INVIERNO	Terbumetona + terbutilazina	TRIAZINA	Herbicida
ATHADO LIQUIDO	Terbumetona + terbutilazina	TRIAZINA	Herbicida
ATHADO SUPER	Glifosato + Terbutilazina	FOSFONOMETILGLICINA	Herbicida
ATHADO VERANO	Terbumetona	TRIAZINA	Herbicida
ATHADO-49	Terbutrina	TRIAZINA	Herbicida
ATHRIN	Lamda Cialotrina	PIRETROIDE	Insecticida y Acaricida
ATILA	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
ATILLAN	Fentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ATIZON	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
ATLACIDE	Clorato de Sodio	CLORATO DE SODIO	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
ATOMIC	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ATOR	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Acaricida
ATOUT	Flutriafol	FLUTRIAFOL	Fungicida
ATOXAN	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
ATRACOL TRIPLE	Cimoxanil + Cu + Propineb	ANILIDA + COBRE + DITIOCARBAMICO	Fungicida
ATRAFAF	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRALAQ	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRAMET COMBI	Atrazina + Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRAMEX	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRANEX	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRANEZ	Triazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRAPAC	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRAPEN	Atrazina + Pendimetalin	TRIAZINA + DINITROANILINA	Herbicida
ATRASINE	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRATAF	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRATOL	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRATONE	Atrazina	S-TRIAZINA	Herbicida
ATRAYTLONE	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRAZIN	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRAZINA	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRAZINA	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRAZINA AGROGEN	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRAZINA COLJAP	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRAZINA FERSAGRO	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRAZINA INVESE	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRAZINA MAGAN	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRAZINA PROFICOL	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRAZINA SIPCAM	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRAZINE	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATRED	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ATTA MIREX	Sulfuramida	SULFURAMIDA	Insecticida
ATTAMIX	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ATTATOX	Cyflutrina	PIRETROIDE	Insecticida
ATTILTOX	Fentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ATTIVAR	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
ATTREX	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
AUBEN	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
AUGE	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AUGUR	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
AULES	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
AURIGAL	Ioxynll	BENZONITRILLO	Herbicida
AURO UNGÜENTO	Mentol + alcanfor + guayacol + salicilato metilo	ANTIFLOGISTICO	Antiflogístico Veterinario
AUROCH	Ioxynll	BENZONITRILLO	Herbicida
AUROIL	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AUROUND	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
AURUS	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AURUSOL	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AUSATO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
AUTAN CLASSIC	Dietil toluamida	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AVADEX	Triallate	TIOCARBAMATO	Herbicida
AVADEX WM	Triallate	TIOCARBAMATO	Herbicida
AVANCE	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
AVANON	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
AVAUNT	Indoxacarb	CARBAMATO	Insecticida
AVERMECTIN Bia	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
AVERMECTINA	Abamectinas B1A + B1B	ABAMECTINA	Insecticida
AVICOL	Pentacloroni-trobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
AVID	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
AVIOCAFFARO	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
AVISO	Metirán + Cymoxanil	DERIV.UREICO + DITIOCARBAMATO	Fungicida mezcla
AVITROL	4-Aminopiridina	COMPUESTO PIRIDINICO	Avicida
AVITROLAND	4-Aminopiridina	COMPUESTO PIRIDINICO	Avicida
AVIXIM	Tensioactivos aniónicos	TENSIOACTIVOS	Detergente
AVIXIN	Detergente	DETERGENTE	Uso doméstico
AVOID	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
AXION	Tensioactivos	TENSIOACTIVOS	Detergente
AXYMOR CU	Metalaxil + Oxicloruro de Cu	ANILIDA + COBRE	Fungicida
AZ34	Derivado Arsenical	ARSENICAL	Fungicida
AZAC	Terbucarb	CARBAMATO	Herbicida
AZADIENO	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
AZADIRACHTIN	Azadirachtin	TETRANORTRITERPENOIDES	Insecticida
AZADON	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
AZAK	Terbucarb	CARBAMATO	Herbicida
AZAMINA 2,4-D	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
AZATIN	Azadirachtin	TETRANORTRITERPENOIDES	Insecticida
AZATRINA	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
AZIFENE	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AZIFOS	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AZIMET	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AZIMIL	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AZIMUTH	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AZIN	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AZINCAT	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AZINFOL	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AZINFOS METIL	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AZINOTOX	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
AZINOX	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
AZINPHOS-METIL	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AZINUGEC	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AZITION	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AZOBAC	<i>Azobacter vinelandii</i> + <i>Azospirillum</i>	PREPARADO BACTERIANO	Bioestimulante
AZOCOR	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AZOCORD	Monocrotofós + Cipermetrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDES	Insecticida
AZODRIN	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AZOLAN	Amitrol	TRIAZOL	Herbicida
AZOLANE	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AZOLE	Amitrol	TRIAZOL	Herbicida
AZOLEX	Aminotriazol + Diurón	UREICO + AMINOTRIAZOL	Herbicida
AZOMARK	Monocrotofós + Fenvalerato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AZONFENE	Fosalona	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AZOTE	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
AZOTOX	Demeton	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
AZOXISTROBIN	Azoxistrobin	ETROBIRULINAS <i>Strobilurus tenace</i>	Fungicida
AZTEC	Triazamato	TRIAZAMATO	Insecticida
AZUCARERO	Ametrina + Atrazina	ATRAZINA + TRIAZINA	Herbicida
AZUCO	Azufre Elemental	AZUFRE	Fungicida
AZUFEGA	Azufre	AZUFRE	Fungicida
AZUFER	Azufre Elemental	AZUFRE	Fungicida
AZUFLOW	Azufre Elemental	AZUFRE	Fungicida
AZUFLOWABLE	Azufre Elemental	AZUFRE	Fungicida
AZUFRAL	Azufre Elemental	AZUFRE	Fungicida
AZUFRE	Azufre Elemental	AZUFRE	Fungicida
AZUFRE BELPRON	Azufre	AZUFRE	Azufre
AZUFRIL	Azufre	AZUFRE	Fungicida
AZUL DE METILENO	Clorhidrato de tetrametiltionina	TETRAMETILTIONINA	Antiséptico

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
AZUMO	Azufre	AZUFRE	Fungicida
AZUPEC	Azufre	AZUFRE	Fungicida
AZURRO	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
B- 995	Daminozide	AC. DIMETILAMINOSUCCINAMICO	Regulador de crecimiento
B- NINE	Daminozide	AC. DIMETILAMINOSUCCINAMICO	Regulador de crecimiento
B.1.	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
B-1.776	Butifós	ORGANOFOSFORADO	Herbicida
BAAM	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
BABOGLEX	Metaldehído	METALDEHIDO	Molusquicida
BABOSIN	Meta-acetaldehído	META-ACETALDEHIDO	Molusquicida
BACILLUS THURINGIENSIS	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
BACK FLAG			
MATAINSECTOS			
RASTREROS	Propoxur + Diclorvós	CARBAMATO + ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BACK PAK	Seudomonas fluorescens	<i>Seudomonas fluorescens</i>	Fungicida
BACOXIN	Dióxido de cloro	DIOXIDO DE CLORO	Bactericida
BACTEC BERMAN	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
BACTHUR	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
BACTIMOS	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
BACTINOL PL			
CONCENT	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BACTIS	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
BACTIVEC	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida
BACTOSID K	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
BACTOSPEINE	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
BACTUR	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
BAFOS	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAFOX DDVP	DDVP	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAGAGIN	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BAGALOL	Cloruro de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
BAHIA 23129	Tiometón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAIT	Metaldehído	METALDEHIDO	Molusquicida
BAITHION	Foxim	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAKAR	Dicofol	H.CLORADO	Acaricida
BALA	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
BALAN	Benfluralina	FLUODINITROTOLUIDINA	Herbicida
BALAZO	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BALAZON	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
BALEAR	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
BALFIN	Benfluralina	FLUODINITROTOLUIDINA	Herbicida
BALWAN	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAMBOLERO (antes relámpago)	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAMBUCO	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAMMA-BHC	BHC	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
BANARET	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
BANDITO	Butacloro + Propanil	ACETANILIDA	Herbicida
BANEX	Dicamba	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
BANFEL	Dicamba	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
BANGALD	Aldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
BAN-HOE	Lenacilo	URACILO	Herbicida
BANKIT	Azoxystrobina	AZOXYSTROBINA	Fungicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
BANLENE	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
BANNER	Propiconazol	TRIAZOLICO	Fungicida
BANOL	Propamocarb	CARBAMICO	Fungicida
BANOLE	Aceite mineral	ACEITE MINERAL PARAFINICO	Coadyuvante
BANOX	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
BANTROL	Ioxynil	BENZONITRILLO	Herbicida
BANTU	a-Naftilurea	NAFTILUREA	Rodenticida
BANVEL	Dicamba + 2,4-D	COMPUESTO BENZOICO + FENOXIACET.	Herbicida
BANVEL CST	Dicamba	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
BANVEL D	Dicamba	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
BANVEL MASTER	Dicamba + MCPA	BENZOICO + FENOXIACETICO	Herbicida
BANVEL S	Dicamba	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
BANVEL XG	Dicamba	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
BANZAI	Lindano	HIDROCARBURO CLORADO	Insecticida
BAÑOL	Amitraz	FORMAMIDINA	Acaricida
BARAN	Fluoroacetamida	COMPUESTO FLUORADO	Rodenticida
BARBAN	Clorocarbanilato	CARBANILATO	Herbicida
BARRAGE	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
BARRICADE	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
BARRIER	Diclorobenil	BENZONITRILLO	Herbicida
BAS 119H	Pirazón	CLORIDAZON	Herbicida
BAS 351H	Bentazón	DERIVADO DIAZINICO	Herbicida
BAS 352F	Vinclozolin	DICARBOXAMIDA	Fungicida
BAS 525H	Tritosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
BAS 9052H	Sethoxidim	CICLOHEXANEDIONA	Herbicida
BASAGRAN M	Bentazón + MCPA	DERIV. DIAZINICO + FENOXIACETICO	Herbicida
BASAKLOR	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
BASAMAIS	Bentazón	DERIVADO DIAZINICO	Insecticida
BASAMID	Dazomet	DERIV. DE TIODIZINA	Desinfectante suelo
BASANITE	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
BASATHRIN	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
BASF DB	2,4-DB	FENOXIBUTIRICO	Herbicida
BASF-MANEB	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
BASFOLIAR COMBI	MgO + Mn + Fe + Cu + Zn + B +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
BASFOLIAR LIQUIDO	N + P + K + MgO + Fe + Mn +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
BASICAP	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
BASINEX P	Dalapón	DICLOROPROPIONICO ACIDO	Herbicida
BASSIANIL	<i>Beauveria bassiana</i>	<i>Beauveria bassiana</i>	Insecticida microbial
BASTA	Glufosinato de Amonio	AMINOACIDOS	Herbicida
BASUDIN	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BATALLA	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
BATASAN	Fenil Estaño	ESTAÑO	Fungicida
BATAZO (*)	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
BATAZO 4 (*)	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BATCH	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BATON	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
BATOSPEINE	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
BATTALION	Halosulfurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
BATURAD	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida
BAVISTIN	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BAXIDIN	Clorhexidina	CLORHEXIDINA	Antiséptico veterinario
BAXIN MANOS	Tensioactivo	TENSIOACTIVOS	Detergente
BAXIN MANOS	Jabón + tensioactivos	JABON + TENSIOACTIVOS	Jabón germicida
BAXIN PISOS	Detergente	DETERGENTE	Detergente

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
BAXIN PISOS	Jabón + tensioactivos	JABON + TENSIOACTIVOS	Jabón germicida
BAY 17147	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAY 18436	Demetón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAY 21	Coumafós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAY 25/154	Demetón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAY 29493	Fentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAY 30130	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
BAY 41831	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAY 68138	Fenamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAY 70143	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
BAY 9010	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
BAY 9027	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAY 94337	Metribuzín	TRIAZINONA	Herbicida
BAY DIC 1468	Metribuzín	TRIAZINONA	Herbicida
BAY DRW 1139	Metamitrón	TRIAZINONA	Herbicida
BAY MEB 6447	Triadimefón	TRIAZOL	Fungicida
BAY MEG	Triazol	TRIAZOL	Fungicida
BAY MKH 3586	Amicarbazone	TRIAZOLINONA	Herbicida
BAY S 276	Disulfotón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAYCID	Fentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAYCIDE	Fentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAYCOR	Bitertanol	BITERTANOL	Fungicida
BAYER 23129	Tiometón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAYER 39007	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
BAYFIDAN	Triadimenol	TRIAZOL	Fungicida
BAYGON	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
BAYGON	ATOMIZABLE 1 + 1	Propoxur + Diclorvós	FOSFORADOS + CARBAMATO
BAYGON AZUL	Transflutrín + Ciflutrín	PIRETROIDES	Insecticida
BAYGON CAJA CEBO	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAYGON	CASA Y JARDIN	Cipermetrina	PIRETROIDE
BAYGON CEBO	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
BAYGON CHIP NOCHE	Transflutrín	PIRETROIDE	Insecticida
BAYGON	ECO MAX AZUL	K-aothrina	PIRETROIDE
BAYGON	ECO MAX VERDE	Gamexano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO
BAYGON ELECTRICO	Aletrina	PIRETROIDE	Insecticida
BAYGON ESPUMA	Ciflutrina	PIRETROIDE	Insecticida
BAYGON GENIUS	Bioaletrina	PIRETROIDE	Insecticida
BAYGON LIQUIDO	Propoxur + D.D.V.P.	CARBAMATO + ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAYGON MASTER	Transflutrina	PIRETROIDE	Insecticida
BAYGON PLAQUITAS	Pinamin	PIRETROIDE	Insecticida
BAYGON POLVO	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
BAYGON	RESIDUAL SPRAY	Propoxur + Diclorvós	CARBAMATO + ORGANOFOSFORADO
BAYGON	SPRAY RESIDUAL	Ciflutrina + Diclovós	PIRETROIDE + ORGANOFOSFORADO
BAYGON SPRAY	VERDE ULTRA	Ciflutrina + Diclovós	PIRETROIDE + ORGANOFOSFORADO
BAYGON	SPRAY VOLADOR	Ciflutrina + Diclovós	PIRETROIDE + ORGANOFOSFORADO
BAYGON VOLADOR	Ciflutrina + Transflutrina	PIRETROIDES	Insecticida
BAYLETON	Triadimefón	TRIAZOL	Fungicida
BAYMIX	Coumafós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAYTAN	Triadimenol	TRIADIMENOL	Fungicida
BAYTEX	Fentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAYTHION	Foxim	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BAYTHROID	Metamidofós + Cyfluytrín	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
BAYTOX	Fentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
BAYTROID	Ciflutrina	PIRETROIDE	Insecticida
BAYTROIDE	Beta Ciflutrina	PIRETROIDE	Insecticida
BCM	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BD	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
BEACON	Primisulfurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
BEISBOL	Carbonatos + Fosfatos aniónicos	CARBONATOS + FOSFATOS	Uso doméstico
BELGRAN	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
BELLOTION	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BELMARK	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
BELPROIL INVIERNO	Aceite de invierno	ACEITE DE INVIERNO	Insecticida
BELPROIL MP3	Aceite de invierno + paratión	ACEITE DE INVIERNO	Insecticida
BELPROIL VERANO	Aceite de verano	ACEITE DE VERANO	Insecticida
BELPRON	Mancozeb	DITIOCARBAMATO	Fungicida
BELPRON 10	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
BELPRON 16	Oxicloruro de cobre	COBRE	Fungicida
BELPRON 37-5-15	Oxicloruro de cobre + Zineb	COBRE + DITIOCARBAMICO	Fungicida
BELPRON 40-LA	Maneb	DITIOCARBAMATO	Fungicida
BELPRON 80	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
BELPRON 90	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
BELPRON 98,5	Azufre	AZUFRE	Azufre
BELPRON C-10	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
BELPRON C-50	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
BELPRON ESPECIAL	Azufre	AZUFRE	Azufre
BELPRON F-10	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
BELPRON F-50	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
BELPRON LA	Lindano + Maneb	CLORADO + DITIOCARBAMICO	Fungicida
BELPRON M-10	Maneb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
BELPRON M-80	Maneb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
BELPRON T-80	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
BELT	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
BELTASUR 30-16	Folpet + Oxicloruro de cobre	DERIV. CARBOXIMIDA + COBRE	Fungicida
BELTASUR 50	Oxicloruro de cobre	OXICLORURO DE COBRE	Fungicida
BELTASUR EXTRA	Zineb + Oxicloruro de cobre	DITIOCARBAMICO + COBRE	Fungicida
BELTRAZINA	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
BENATEC	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
BENDAX	Febendazol	FEBENDAZOL	Antiparasitario
BENDEX	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BENDIOCARB	Beniodi carb	CARBAMATO	Insecticida
BENDIOXIDE	Bentazón	DERIVADO DIAZINICO	Herbicida
BENEFIN	Benfluralina	FLUODINITROTOLUIDINA	Herbicida
BENESAN	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
BENEX	Benzimidazol	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BENEXANE	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
BENEZ	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BENFOS	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BEN-GAY	Salicilato de Metilo	SALICILATO DE METILO	Rubefaciente personal
BENHEXACHLOR	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
BENLATE	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BENOAGRO	Benzimidazol	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BENOCARB	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
BENOCHEM	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BENOCOR	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BENOFUN	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BENOMILO	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BENOMYL	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BENPOINT	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BENOPRON	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BENOR	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
BENOSAN	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BENOX	Bromomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BENPOINT	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BENSULIDE	Bensulide	ORGANOFOSFORADO	Insect.-fung.
BENSUMEC	Fosforoditioato	ORGANOFOSFORADO	Herb. Insect.-fung.
BENTAZON	Bentazón	DERIVADO DIAZINICO	Herbicida
BENTAZONE	Bentazón	DERIVADO DIAZINICO	Herbicida
BENT-CURE	Hexaclorobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
BENT-NO-MORE	Hexaclorobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
BENZAPOS	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BENZAN	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
BENZENE			
HEXACHLORIDE	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
BENZILAN	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
BENZILAN	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
BENZINFORM	Tetracloruro de Carbono	TETRACLORURO DE CARBONO	Fumigante
BENZOATO DE			
EMAMECTINA	Avermectina	AVERMECTINA	Insecticida
BENZOPOS	Fosalona	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BENZOL	Benceno	HIDROCARBURO AROMATICO	Disolvente
BENZPHOS	Fosalona	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BENZULFIDE	Bensulide	ORGANOFOSFORADO	Herb. Insect.-fung.
BEOSIT	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
BERELEX	Acido Giberélico	GIBERELINA A3 HORMONA VEGETAL	Regulador Fisiológico
BERLINER	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
BESTER	Clorpirifós + Piretroide	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
BESTOX	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
BETA - BAYTROIDE	Beta-Ciflutrina	PIRETROIDE	Insecticida
BETA BAYTROID	B-Ciflutrina	PIRETROIDE	Insecticida
BETA-BAYTROIDE	Beta Ciflutrina	PIRETROIDE	Insecticida
BETA-DIBROMOETANO	ETB	ETILEN DIBROMO METANO	Fumigante
BETADINE	Yodo polivinilpirro lidona	YODO	Desinfectante veterinario
BETAM	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BETAMEC	Bensulide	ORGANOFOSFORADO	Herb. Insect.-fung.
BETAN	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BETANAL	Desmedifán	FENILCARBAMATO	Herbicida
BETANAL NEOTEC	Fenmedifán	FENMEDIFAN	Herbicida
BETANEX	Desmedifán	FENILCARBAMATO	Herbicida
BETANOL L	Quinosol	SULFATO DOBLE DE POTASIO	Fungicida
BETAPOST	Fenmedifán	FENMEDIFAN	Herbicida
BETASAN	Bensulide	ORGANOFOSFORADO	Herbicida e insecticida
BETOSIP	Fenmedifán	FENMEDIFAN	Herbicida
BETOSIP SUPER	Fenmedifán + Desmedifán	FENMEDIFAN	Herbicida
BETOZON	Cloridazona	CLORIDAZONA	Herbicida
BEXTON	Proaclor	DERIVADO DE PIRIDILICO	Herbicida
BEXTONIL	Propanil + Triclopyr	ACETANILIDA + PIRIDILICO	Herbicida
BEZIL	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
B-F-3	Fenil Benzol + compl. Alquil	ANTIBACTERIAL	doméstico
BH 2,4-D	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
BH-2,4-DP	2,4-DB	FENOXIBUTIRICO	Herbicida
BHC	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
BH-MCPA	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
BH-MECROPOP	Mecoprop	FENOXIPROPIONICO	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
BI 58	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BIALOR	Cyproconazol	CYPROCONAZOL	Fungicida
BIANCO	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
BIARBINEX	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
BICE PACK	Atrazina + Metolaclo	ANILIDA + TRIAZINA	Herbicida
BICEP	Metolaclo	TOLUIDINICO-ACETAMIDA	Herbicida
BIDRIN	Dicrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BIFENTHRIN	Bifentrín	PIRETROIDE	Insecticida
BIFENTHRINE	Bifentrín	PIRETROIDE	Insecticida
BIFEX	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
BIFLEX	Bifentrín	PIRETROIDE	Insecticida
BIFONE	Alacloro + Atrazina	ANILIDA + TRIAZINA	Herbicida
BIM	Triciclazol	BENZOTRIAZOL	Fungicida
BINNER	Shampoo	SURFACTANTES	Uso doméstico
BIOALLETHRINE	Aletrina	PIRETROIDE	Insecticida
BIOBIT	Captán	PTHALIMIDA	Fungicida
BIOCAPTAN	Captán	PTHALIMIDA	Fungicida
BIOCHEM	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BIOCIDE	Acroleína	ACROLEINA	Fumigante
BIOCLEAN	Tributyltin	TRIALQUILICO DE ESTAÑO	Fungicida
BIOFED	Epibrasinólido	EPIBRASINOLIDO	Regulador fisiológico
BIOFOL	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BIOFOS	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BIOGIB	Acido Giberélico	GIBERELINA A3 HORMONA VEGETAL	Regulador fisiológico
BIOLEP	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Nematicida
BIOMOR	<i>Bacillus lentimorbus</i>	<i>Bacillus Lentimorbus y thuringiensis</i>	Nematicida
BIONEEM	Aceite de Neem	ACEITE DE Azadirachta indica	Insecticida
BIOPASTOS	N+ P2 O5 + K+ Mg + S + B	MICROELEMENTOS	Fertilizante
BIOPLANT	Aril polietoxietanol	POLIETOXIETANOL	Coadyuvante
BIOQUAT	Cloruro de amonio	AMONIO CUATERNARIO	Desinfectante Veterinario
BIOQUIN	Quinolato de Cobre	COBRE	Fungicida
BIORAT	Salmonella	SALMONELLA	Rodenticida
BIORESMETHRIN	Bioresmethrin	PIRETROIDE	Insecticida
BIOSIS	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BIOSTAR	Acido Giberélico	GIBERELINA A3 HORMONA VEGETAL	Regulador fisiológico
BIOSTAT	<i>Paecilomices lilacinus</i>	<i>Paecilomices lilacinus</i>	biológico
BIOSTRONG	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
BIOSULFAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
BIOTHION	Temefós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BIOTRAP	Feromona	FEROMONA	Insecticida
BIOTROL	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
BIOVELOXAN	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
BIOZIME	Cytozime	MICROELEMENTOS	Regulador fisiológico
BIRLANE	Clorfenvinfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BITAM	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
BITAM FLOW	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
BITAN	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
BITHION	Temefós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BITOX	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
BITRAM	Pendimetalina	DINITROANILINA	Herbicida
BL 1480	Metán sodio	ISOTIOCIANATO	Insecticida
BLA-S	Blasticidin-s	<i>Streptomyces griseohomogens</i>	Fungicida
BLACK FLAG	Tetrametrina + Diclovós + Cipermetrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDES	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
BLACK FLAG ANT R. KILLER	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
BLACK FLAG ENDER S.	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
BLACK FLAG FLYING INSECT KILLER	Tetrametrina	PIRETROIDE	Insecticida
BLACK FLAG MAT.			
CUCAR. CHIR. RAST	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
BLACK FLAG MULTIACCION	Tetrametrina + Diclovós + Cipermetrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDES	Insecticida
BLACK FLAG MULTIACCION LIQUIDO	Resmetrina	PIRETROIDE	Insecticida
BLADAN M	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BLADE	Oxamil	CARBAMATO	Insecticida
BLADEX	Cinacina	TRIAZINA	Herbicida
BLAKJAK	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BLANCOL	Surfactantes	SURFACTANTES	Detergente doméstico
BLANCOX	Hiposulfito de Sodio	HIPOSULFITO DE SODIO	Uso doméstico
BLA-S-MP	Blasticidin	BLASTICIDIN	Antibiótico
BLASTER	Microelemntos	MICROELEMENTOS	Fertilizante
BLATT	2,4-D + MCPA	FENOXIACETICOS	Herbicida
BLATTANEX GEL	Imidacloprid	NITROGUANIDINA	Cucarachicida
BLATTANEX-N	Propoxur + Cyfluthrin	CARBAMATO + PIRETROIDE	Insecticida
BLAZER	Acifluofén	ETER DIFENOLICO	Herbicida
BLELMARK	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
BLESTER	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BLEX	Primifós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BLINK	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BLITZ	Fipronil	FENIL PIRAZOL	Insecticida
BLOK	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
BLOQUE	Fosetil AI + Mancozeb	TRITIL FOSFONATO DE AI + DITIOCARB.	Insecticida
BLOTIC	Propentamfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BLUE COPPERAS	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
BLUE DIAMOND	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
BLUE MASTER	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BLUE SHIELD	Hidróxido de cobre	COBRE	Fungicida
BLUE VIKING	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
BLUE VITRIOL	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
BLUESTONE	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
BM-2	Bromuro de Metilo	BROMURO METILO	Fumigante Insecticida
BMC	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BMP 114	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
BMP 123	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
B-NINE WG	Daminozide	AC. DIMETILAMINOSUCCINAMICO	Regulador de crecimiento
BNP-20	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
BOA	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
BOESIT	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
BOFONE	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
BOGARD	Difenoconazole	IMIDAZOL	Fungicida
BOLD	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
BOLD-3	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
BOLERO	Tiobencarb	TIOCARBAMICO	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
BOLFO	Carbamato	CARBAMATO	Insecticida Veterinario
BOLFO PLUS	Proposur + Ciflutrina	CARBAMATO + PIRETROIDE	Insecticida
BOLIDO	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BOLLS-EYE	Acido Cacodílico	ARSENICAL	Herbicida
BOLSTAR	Sulprofós	SULPRAFOS	Insecticida
BOMINAL	Hidrobenczonitrilo	NITRILO	Herbicida
BOND	Copolimeros + Alcohol	ALCOHOLES + POLIMEROS	Coadyuvante
BONDER-SUPER	Cianocrilato	CIANOCRILATO	Pegante
BONGO	Butacloro	ACETANILIDA	Herbicida
BONKER	Ametrina + Terbutrina	TRIAZINAS	Herbicida
BONSUL (*)	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
BONSUL (*)	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
BOOS	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
BOOT HILL	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
BOQ 5812315	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
BORAX	Borax	ACIDO BORICO	Cucarachicida
BORAXITA	Boro	BORO	Fertilizante
BORAZ	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BORDEAUX MIXTURE	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
BORDERMASTER	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
BOREA	Bromacil	COMPUESTO URACILO	Herbicida
BOREKIL	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
BORER-TOX	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
BORO M.F.	Boro	BORO	Fertilizante
BOROCIL	Bromacil	COMPUESTO URACILO	Herbicida
BOROGRAN	Boro	BORO	Fertilizante
BOROLIN	Picloram	COMPUESTO PIRIDINICO	Herbicida
BOROLIQ	Boro	BORO	Fertilizante
BOROMAX	Boro	BORO	Fertilizante
BOROSOL	Boro	BORO	Fertilizante
BOROTIM	Pentaclorofenato y Clorofenoles	CLOROFENOLES	Fungicida
BOROZINCO	Boro + S + Zn + Cu	MICROELEMENTOS	Fertilizante
BORTAC	Boro	BORO	Fertilizante
BOSS	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
BOTRAN	Diclorán	DICLORONITROANILINA	Fungicida
BOTRILEX	Pentacloroni-trobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
BOTRIZZIN	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
BOULLIE BORDELAISE	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
BOVENZOL	Albendazol	ALBENDAZOL	Antihelmítico Veterinario
BOVINOS	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BOVITRAZ	Amitraz	TRIAZAPENTADIENO	Garrapaticida Veterinario
BOVIZOL	Tiabendazol	BENCIMIDAZOLICO	Fungicida
BRABANT	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
BRANDIS	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
BRANDONIL	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILO	Fungicida
BRASSICOL	Pentacloroni-trobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
BRAVO	Clorotalonil + Azufre	FTALONITRILO + AZUFRE	Fungicida
BRAVONIL	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILO	Fungicida
BREAK	Trisiloxano poliéter	TRISILOXANO POLIETER	Coadyuvante
BREMA	Maneb + Trifenilacetato	DITIOCARBAMICO + TRIFENILACETATO	Fungicida
BRESTAN	Fenil Estaño	ESTAÑO	Fungicida
BRESTANID	Fenil Estaño	ESTAÑO	Fungicida
BRIFUR	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
BRIGADE	Fentin Hidróxido	ESTAÑO	Fungicida
BRILHA FOLHA	Aceites y silicona	SILICONA Y ACEITES	Embellecedor vegetales

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
BRILMAX	Cera	CERAS	Uso doméstico
BRIMOPRESS	Cloruro Benzalconio + Brimonidina	AMONIO CUATERNARIO + BRIMONIDINA	Antiséptico
BRIMSTONE	Azufre Elemental	AZUFRE	Fungicida
BRIOSO	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
BRIPOXUR	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
BRITEN	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BROADSIDE	Acido Cacodílico	ARSENICAL	Herbicida
BROADSTRIKE	Flumetsulam	TRIAZOLOPIRIMIDINAS	Herbicida
BROCANIL	<i>Beauveria bassiana</i>	BEAUVERIA BASSIANA	Agente Microbiano
BROCAVEC	<i>Beauveria bassiana</i>	BEAUVERIA BASSIANA	Agente Microbiano
BROCODE	Dicloruro de etileno	DICLORURO DE ETILENO	Fumigante
BRODAL	Diffufenicán	ANILIDA	Herbicida
BRODAN	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BRODIFACUM	Brodifacum	BRODIFACUM	Rodenticida
BRODIONE	Iprodione + Bromoconazole	DICARBOXAMIDA + IMIDAZOL	Fungicida
BROGDEX-549-F	Tiabendazol	BENCIMIDAZOLICO	Fungicida
BROLLY	Triforina	DERIVADO PIPERAZINICO	Fungicida
BROMACIL	Bromacil	COMPUESTO URACILO	Herbicida
BROMADIOLONA	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
BROMADIOLONE	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
BROMAPOINT	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
BROMAX	Bromacil	COMPUESTO URACILO	Herbicida
BROMAZIL	Imazalil	DERIVADO IMIDAZOL	Fungicida
BROMEFLOR	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFÓNICO	Herbicida
BROMET	Bromuro de Metilo	BROMURO DE METILO	Insecticida
BROMEX	Naled	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BROMHUIL	Naled	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BROMILEN	Bromuro de Metilo	BROMURO METILO	Fumigante Insecticida
BROMINAL	Bromoxinil	NITRILO	Herbicida
BROMINEX	Bromoxinil	NITRILO	Herbicida
BROMOFUME	Dibromuro de Etileno	DIBROMURO DE ETILENO	Fumigante
BROMOFUME	ETB	ETILEN DIBROMO METANO	Fumigante
BROM-O-GAS	Bromuro de Metilo	BROMURO METILO	Fumigante Insecticida
BROMOMETHANE	Bromuro de Metilo	BROMURO METILO	Fumigante Insecticida
BROMONE	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
BROMOPIC	Bromuro de Metilo	BROMURO DE METILO	Fumigante
BROM-O-SOL	Bromuro de Metilo	BROMURO DE METILO	Fumigante Insecticida
BROMOTRIL	Bromoxinil	NITRILO	Herbicida
BROMOXYNIL	Bromoxinil	NITRILO	Herbicida
BROMURO DE METILO	Bromuro de Metilo	TRICLONITROMETANO	Fumigante
BRONATE	Bromoxinil	NITRILO	Herbicida
BRONCO	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
BROOT	Trimetacarb	CARBAMATO	Insecticida
BRUSH	Tebutiurón	UREA SUSTITUIDA	Herbicida
BRUSH-BULLET	Tebutiurón	UREA SUSTITUIDA	Herbicida
BRUSH-KILLER	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
BRUSH-OFF	Metsulfurón metil	SULFONILUREA	Herbicida
BRUSH-RHAP	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
BRUS-TOX	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
BSC COPPER			
FUNGICIDE	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
BUCKLE	Triallate	TIOCARBAMATO	Herbicida
BUCTRIL	Bromoxinil	NITRILO	Herbicida
BUENO	MSMA	ARSENICAL	Herbicida
BUFFER	Fosfatos y Tergito	FOSFATOS Y TERGITO	Coadyuvante

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
BUFFER X PROFICOL	Fosfatos y Nonilfenol	FOSFATOS Y NONILFENOL	Coadyuvante
BUGGY	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
BUGGY BAX	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
BUGMASTER	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
BUGYL	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
BUHACH	Piretrina	PIRETROIDE	Insecticida
BULDOCK	B-Ciflutrina	PIRETROIDE	Insecticida
BULLDOCK	Beta Ciflutrina	PIRETROIDE	Insecticida
BULLET(*)	Tebutiurón	UREA SUSTITUIDA	Herbicida
BULLET(*)	Anhidrido fosfórico + + CaO	ANIDRIDO FOSFORICO + CaO	Hormonal
BUMA	Metam Sódico	MONOMETILDITIOCARBAMATO-Na	Fungicida
BUMETRAN	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
BUMPER	Propiconazol	TRIAZOLICO	Fungicida
BUSAN	Metam Sódico	MONOMETILDITIOCARBAMATO-Na	Fungicida
BUSAN 1020	Metam Sódico	MONOMETILDITIOCARBAMATO-Na	Fungicida
BUSHWACKER	Tebutiurón	UREA SUSTITUIDA	Herbicida
BUTACLOR	Butacloro	ACETANILIDA	Herbicida
BUTACLOR RAYO 60	Butacloro	ACETANILIDA	Herbicida
BUTACLOR TECNICO	Butacloro	ACETANILIDA	Herbicida
BUTANOX	Butacloro	ACETANILIDA	Herbicida
BUTAPHENE	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
BUTARROZ	Butacloro	ACETANILIDA	Herbicida
BUTAZINOL	Fenilbutazona	FENILBUTAZONA	Antiinflamatorio veterinario
BUTIFOS	Butifós	ORGANOFOSFORADO	Herbicida
BUTIL ESTER TECNICO	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
BUTILATE	Butylato	TIOCARBAMICO	Herbicida
BUTILGLICOLICO	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
BUTIPHOS	Butifós	ORGANOFOSFORADO	Herbicida
BUTIREX	2,4-DB	FENOXIBUTIRICO	Herbicida
BUTIRICO	2,4-DB	FENOXIBUTIRICO	Herbicida
BUTOFLIN	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
BUTOSS	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
BUTOX	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
BUTOXON	2,4-DB	FENOXIBUTIRICO	Herbicida
BUTOXONE	2,4-DB	FENOXIBUTIRICO	Herbicida
BUTYCAR	2,4-DB	FENOXIBUTIRICO	Herbicida
BUTYLATE	Butilato	TIOCARBAMATO	Herbicida
BUTYRAC	2,4-DB	FENOXIBUTIRICO	Herbicida
BW-21-Z	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
B-W-A-C-T	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
BYE BYE	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
C-2059	Fluometurón	UREA	Herbicida
CA 92553	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
CABATEL	Pamoato de Pirantel	PAMOATO DE PIRANTEL	Antihelmintico veterinario
CABOXIDE	Oxido de Etileno	OXIDO DE ETILENO	Fumigante
CACIQUE	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
CACODYLIC ACID	Acido Cacodilico	ARSENICAL	Herbicida
CADAN	Carboxín	ANILIDA	Fungicida
CADDY	Cloruro de Cadmio	CADMIO	Fungicida
CADMINATE	Cadmio	CADMIO	Fungicida
CADRE	Imazapic	IMIDAZOLINONA	Herbicida
CAID	Clorfacinone	CLORFACINONE	Rodenticida
CALCIPRON	Microelementos	MICROELEMENTOS	Suplemento nutricional
CALCYANIDE	Cianuro de Calcio	CIANURO DE CALCIO	Uso industrial
CALDAM	Cartap	CARBAMICO	Insecticida
CALDERCOL	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
CALDO BORDELES	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
CALDO-CU	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
CALDON (*)	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
CALDON (*)	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
CALIBER (*)	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
CALIBER (*)	2,4-DB	FENOXIABUTIRICO	Herbicida
CALIDAN	Prodione + Carbendazim	DICARBOXAMIDA + BENZIMIDA-ZOLICO	Fungicida mezcla
CALIDAN S.C	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CALIXIN	Tridemorf	MORFOLINA	Fungicida
CALOCHLOR	Bicloruro de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
CAMAPHEX	Hexaclorociclohexano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CAMBILENE	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
CAMPEON * (liquido)	Fluoroacetato de Na	FLUOROACETATO DE SODIO	Rodenticida
CAMPEON * (sólido)	Warfarina	WARFARINA	Raticida
CAMPHOCHLOR	Toxafeno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CAMPOCRON	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CAMPODIN	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CAMPOGRAN	Bentazón	DERIVADO DIAZINICO	Herbicida
CAMPOKILL	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CAMPOSAN	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFONICO	Herbicida
CAMPOVAN	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CAMPUZ	Cymoxanil + Mancozeb	ACETIMIDA + DITIOCARBAMATO	Fungicida
CANADIEN	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
CANATOX	Cinara + Colina	CINARA + COLINA	Hepatoprotector veterinario
CANDELA	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
CANDELA SUPER	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
CANDEX	Asulam + Atrazina	TRIAZINA + SULFONIL CARBAMATO	Herbicida
CANFENO CLORADO	Toxafeno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CANNON	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
CANOPY	Metribuzina + Clorimurón	TRIAZINONA + CLORIMURON	Herbicida
CAN-TROL	MCPB	FENOXIBUTIRICO	Herbicida
CANVAS	Tifensulfurón	SULFONILUREA	Herbicida
CAÑA	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
CANERO	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
CAÑERO SUPER	Ametrina + Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
CAPAROL	Prometrina	TRIAZINA	Herbicida
CAPFOS	Fonofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CAPRANE	Dinocap	DINITROFENILO	Fungicida y Acaricida
CAPROLIN	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
CAPRONIL	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
CAPRYL	Dinocap	DINITROFENILO	Fungicida y Acaricida
CAPSARIL	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
CAPSATHION	Partatión metilico	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CAPSATREX	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CAPTAF	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
CAPTAFOL	Captafol	CARBOXIMIDA	Fungicida
CAPTAL	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
CAPTAN	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
CAPTAN DUST	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
CAPTAN TECNICO	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
CAPTANEX	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
CAPTEC	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
CAPTOFOL	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
CAPTOL	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
CAPTONEX	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
CAPTOX	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
CAPTURE	Bifentrín	PIRETROIDE	Insecticida
CARAGARD	Terbumetón	TRIAZINA	Herbicida
CARAMBA	Metconazole	IMIDAZOL	Fungicida
CARBACIDE	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
CARBACRYL	Acrilonitrilo	CIANOETILENO	Fumigante
CARBAMATE	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
CARBAMEC	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
CARBAMIC ACID	Butilato	TIOCARBAMATO	Herbicida
CARBAMINE	Metilcarbamat	CARBAMATO	Insecticida
CARBAMOTHOIC ACID	Triallate	TIOCARBAMATO	Herbicida
CARBAMULT	Promecarb	CARBAMATO	Insecticida
CARBANOLATE	Aldicarb	CARBAMATO	Insecticida
CARBARIL	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
CARBARYL	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
CARBASOL	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
CARBATENE	Metiram	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
CARBAZINC	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
CARBBOPHOS	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CARBEN	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CARBENCROP	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CARBENDACROP	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CARBENDAZIM	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
FEDEARROZ	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CARBENDAZIM			
DUPONT	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CARBENDAZIM POINT	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CARBENDAZIM UNIEK	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CARBENDOR	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CARBENFLOABLE	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CARBICRON	Diclotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CARBIN (*)	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CARBIN (*)	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
CARBOCOP	Carbonato de Cobre	COBRE	Fungicida
CARBODAN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
CARBOFLO	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
CARBOFLUORFEN	Acifluorfen	ETER DIFENOLICO	Herbicida
CARBOFURAN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
CARBOFURANO	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
CARBOPHENOTHION	Carbofenotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CARBOSAN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
CARBOSIP	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
CARBOTER	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
CARBOTOX	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
CARBOXIN	Carboxin	ANILIDA	Fungicida
CARPPRPSO	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
CARBYNE	Barbán	CARBANILATO	Herbicida
CARDAN	Cartap		Insecticida
CAREX	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CARFENE	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CARGUFLUORFEN	Eter dofemólico	ETER DIFENOLICO	Herbicida
CARITEX	Hexacloro benceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
CARPENE	Dodine	ACETATO DE DODECILGUANIDINA	Fungicida y bactericida
CARPINCOL	Vinilo	VINILO	Pegante
CARRIER	Aceite de Soya	ACEITE	Coadyuvante
CARRIER PORTADOR	Ac. Carboxílico + Glicérido	AC. CARBOXILICO + GLICERIDO	Coadyuvante
CARTHION	Fósforoditioato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CARTOTAL	Dicofol + Tetradifón	H. ORGANO CLORADO + SULFONA	Insecticida
CARTOX	Oxido de Etileno	OXIDO DE ETILENO	Fumigante
CARTUCHOS	Azufre +		
FUMIGENOS	Comburentes	AZUFRE	Fumigante
CARYNE	Barbán	CARBONILATO	Herbicida
CARZIM	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CARZOL	Formetanato	FORMETANATO	Insecticida
CASA VERDE RAIZ	Microelementos	MICROELEMENTOS	Fertilizante
CASCABEL	Ametrina + Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
CASCABEL -M-	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
CASCADE	Flufenoxurón	ACIL UREA	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
CASCADE D.C.	Flufenoxuron	ACIL UREA	Insecticida
CASCOFLEX	Alquitran + Aceites	ALQUITRAN + ACEITES	Ungüento Veterinario
CASORON	Diclorobenil	BENZONITRILO	Herbicida
CASRN 78-48-8	Merfós óxido	ORGANOFOSFORADO	Defoliante
CASTIX	Crimidina	PIRIMIDINA CLORATADA	Rodenticida
CASTIX-KORRELS	Crimidina	PIRIMIDINA CLORATADA	Rodenticida
CAT IN BAG	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
CATOMBE	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
CAURFIX	Oxícloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
CAZADOR (*)	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CAZADOR (*)	Fipronil	FENIL PIRAZOL	Insecticida
CAZADOR (*)	Avermectina	ABAMECTINA	Insecticida
CCN 52	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CEAVEX	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CEBATION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CEBICID	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
CEBIMET	Carbaril + Paratión	CARBAMATO + ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CEBIOPEST	Beauveria bassiana	BEAUVERIA BASSIANA	Bioinsumo
CEBITOX GB	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
CEBO ANTILIMACOS	Metaldehído	METALDEHIDO	Fitoregulador
CEBO DE LA RATA	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
CEDAR PROPANIL	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
CEFATO	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CEFIRO	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
CEKIUTON	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
CEKU B.C.	Hexaclorobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
CEKUBARYL	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
CEKUCAP	Dinocap	DINITROFENILO	Fungicida y Acaricida
CEKUDAZIM	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CEKUDIFOL	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CEKUDINE	Dodina	GUANIDINA	Fungicida
CEKUETION	Etión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CEKUFON	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CEKUGIB	Acido Giberélico	GIBERELINA A3 HORMONA VEGETAL	Regulador Fisiológico
CEKUMETA	Metaldehído	METALDEHIDO	Molusquicida
CEKUMETHION	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CEKUMETRIN	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CEKUMIDOFOS	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CEKUPROPANIL	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
CEKUQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
CEKURAT	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
CEKUSAN	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CEKUSIL	Acetato de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
CEKUSIMA	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
CEKUTHOATE	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CEKUTON	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CEKUTRAZ	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
CEKUTROTION	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CEKUZINA	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
CEKUZINE-T	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
CEKUZINON	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CELATHION	Clortofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CELATOX DPT	CMPP	ACIDO PROPIONICO	Herbicida
CELATRIN	Fosetil + Cipermetrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida mezcla
CELA-W-524	Triforina	DERIVADO PIPERAZINICO	Fungicida
CELEST	Fludioxonil	FLUDIOXONIL	Fungicida
CELFUME	Bromuro de Metilo	BROMURO DE METILO	Fumigante
CELLUTEC	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CELMER	Acetato de Mercurio	MERCURIO	Fungicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
CELMIDE	ETB	ETILEN DIBROMO METANO	Fumigante
CELPHIDE	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
CELPHOS	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
CELTA	Clorfacinone	CLORFACINONE	Rodenticida
CELTHION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CELTIC	Quinclorac	QUINOLENCARBOXILICO	Herbicida
CEMIDOP	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CENOL GARDEN DUST	Rotenona	ROTENOIDE	Insecticida botánico
CENTION	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
CENTRITECH	Hexaflumurón	BENZOIL FENIL UREA	Insecticida
CENTURION	Cletodim	CLICLOHEXANEDIONA	Herbicida
CERASOL	Cera	CERA	Uso doméstico
CERBAMIC ACID	Carbámico	CARBAMICO	Herbicida
CERCOBIN	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CERCOBIN OD	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CERESAN	Cloruro de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
CERESOL	Acetato de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
CERESOL	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CERKO	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
CERONE	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFONICO	Herbicida
CERONE - PREP 720 E	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFONICO	Herbicida
CERPHOS	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CERTAN	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
CERTROL	Bromoxinil	NITRILO	Herbicida
CERTROL DS	2,4-D + Toxynil octandato	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
CESAREX	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CETHION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CGA 136872	Primisulfurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
CGA 152005	Prosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
CGA-131036	Trisulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
CGA-142464	Cinosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
CGA-24705	Metolacolor	TOLUIDINICO-ACETAMIDA	Herbicida
CGA-277476	Oxasulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
CGA-279233	Pirifitalid	PIRIMIDINILTOBENZOATO	Herbicida
CGA-362622	Trifloxisulfurón-sodio	SULFONIL UREA	Herbicida
CGAA 136872	Primisulfurón metil	UREA SUSTITUIDA	Herbicida
CHALLENGER	Nicosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
CHAMAN	Lamdacilotrína + Metomilo	PIRETROIDE + CARBAMATO	Insecticida
CHAMP	Hidróxido Cúprico	COBRE	Fungicida
CHAMPION	Hidróxido Cúprico	COBRE	Fungicida
CHAMPION SPECIAL	Cu + S + Mancozeb	DITIOCARBAMICO + COBRE + S	Fungicida
CHAP	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
CHARGE	Cialotrína	PIRETROIDE	Insecticida
CHEALLENGER	Metsulfurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
CHECK- MATE PBW	<i>Gossypure</i>	FEROMONA	Insecticida
CHECK-MATE	Acido Cacodilico	ARSENICAL	Herbicida
CHEKMATE	Setoxidim	CICLOHEXANEDIONA	Herbicida
CHEK-MATE	Feromona	FEROMONA	Insecticida
CHEM	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
CHEM ZINEB	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
CHEMAGRO	Butifós	ORGANOFOSFORADO	Herbicida
CHEMATHOATE	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CHEMATHOATO	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CHEMATION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CHEM-FISH	Rotenona	ROTENOIDE	Insecticida botánico
CHEMFORM	Metoxiclor	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CHEMICARB	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CHEMICLOR	Alacloro	ANILIDA	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
CHEMISPOR	Mancozeb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
CHEM-MITE	Rotenona	ROTENOIDE	Insecticida botánico
CHEMOX	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
CHEMPAR	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
CHEMPION	Hidróxido de Cobre	COBRE	Fungicida
CHEMRAT	Pindone	PINDONE	Rodenticida
CHEM-RICE	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
CHEMSECT	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
CHEMSECT DNBP	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
CHEM-TOL	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
CHEM-ZINEB	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
CHERGE	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CHEYENNE	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
CHEYENNE	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
CHILDION EXTRA	Dicofol + Tetradifón	H. CLORADO + TETRACLORFENIL SULFONA	Acaricida
CHIMAC	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
CHIMAC DIAZO	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CHIMAC DVP	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CHIMAC ENDO	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CHIMAC FOL	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
CHIMAC L 200	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CHIMAC OXY	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
CHIMAC -PAR-H	Paratión etílico	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CHIMAC-PAR-M	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CHIMAC-ZIM	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
CHIMICLOR	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
CHIMIGOR	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CHINOFUR	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
CHINOIN FUNDOZOL	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CHIOFUR	Metil Carbamato	CARBAMATO	Insecticida
CHIPCO	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFÓNICO	Herbicida
CHIPCO - CHOICE	Fipronil	FENIL PIRAZOLICO	Insecticida
CHIPCO 26019	Iprodione	DICARBOXAMIDA	Fungicida
CHIPCO ALIETTE	Fosetil	TRITIL FOSFONATO DE ALUMINIO	Fungicida
CHIPCO FOREL PREP	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFÓNICO	Herbicida
CHIPCO FOREL PRO	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFÓNICO	Herbicida
CHIPCO TURF	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
CHIPTOX	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
CHLON	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
CHLOR KIL	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CHLORAMBEN	Clorambén	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
CHLORAMBENE	Clorambén	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
CHLORBENZILAT	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CHLORCYRIN	Clorpirifós + Cipermetrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
CHLORDANE	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CHLORDECON	Clordecone	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CHLORDRITE	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CHLORIDAN	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CHLORIDAZON	Pirazón	CLORIDAZON	Herbicida
CHLORO	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CHLOROBEN	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CHLOROBENZILATE	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CHLOROFET	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CHLOROFOS	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CHLOROPHEN	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
CHLOROPHENOTHANE	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CHLOROPHOS	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CHLORO-PIC	Cloropicrina	NITROCLOROMETANO	Fumigante
CHLOR-O-PIC	Cloropicrina	NITROCLOROMETANO	Fumigante
CHLOROPICRIN	Cloropicrina	NITROCLOROMETANO	Fumigante
CHLOROPHTHYT	Clortolurón	DERIVADO UREA	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
CHLOROTHALONIL	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
CHLOROTHENE	Cloroformo	CLOROFORMO	Fumigante
CHLOROXONE	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
CHLORPHOS	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CHLORPYRIFOS			
AGROGEN	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CHLORPYRIFOS MT	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CHLORTAL-DIMETHYL	DCPA	COMPUESTO PTALATO	Herbicida
CHLORTHAL	DCPA	COMPUESTO PTALATO	Herbicida
CHLORTHIEPIN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CHLORTOX	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CHORUS	Ciprodinil	ANILINOPIRIMIDINA	Fungicida
CHREVRON RE 12420	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CHROMOZIM	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
CHRYSANTHEMUN	Piretrum	PIRETROIDE	Insecticida
CHRYSON	Resmetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CHURCH	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CIALOTALONIL	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
CIANURO	Cianuro	CIANURO	Uso industrial
CIANURO NEGRO	Cianuro de Calcio	CIANURO DE CALCIO	Uso industrial
CIBA-2059	Fluometurón	UREA	Herbicida
CIBE EXTRACT	Rotenona	ROTEÑOIDE	Insecticida botánico
CIBELTE	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CICATRIZANTE	Clorpirifós + Oxicloruro Cu	ORGANOFOSFORADO + COBRE	Cicatrizante
CICATRIZANTE	Clorpirifós + Oxicloruro Cu + ANA	ORGANOFOSFORADO + COBRE	Cicatrizante
CICLO DROP	Metalaxil	ANILIDA	Fungicida
CICLODAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CICLON 600	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CICLOSOM	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CIDEMUL	Fentoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CIDIAL	Fentoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CIDO	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
CIFER	Fenitrotión + Cipermetrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Acaricida
CIGARAL	Imidacloprid	CLORO-NICOTIL	Insecticida
CIHEXANUT	Cihexaestán	CIHEXAESTAN	Acaricida
CILCORD	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CILDON	Fosfamidón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CIMARRON	Nicosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
CIMET LE	Metomilo + Cipermetrina	CARBAMATO + PIRETROIDE	Acaricida
CINERARIAEFOLIUM	<i>Chrysanthemum</i>	PIRETROIDE	Insecticida
CIODRIN	Crotoxiós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CIPER QL	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CIPERMAX CIPER	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CIPERMETRINA	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CIPERMEX	a-Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CIPERMIN	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CIPERNOVA	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CIPERPOINT	Cipermetrina	PIRETROIDE	insecticida
CIPERTION	Etión + Cipermetrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
CIPERTO	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CIPERTRIN	Cipermetrina	PIRETROIDE	insecticida
CIPERTROL	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CIROMEX	Cyromazina	TRIAZINICO	Insecticida
CIRTAN	Cipermetrina	PIRETROIDE	Acaricida
CISLIN	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
CITAN	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CITATION	Cyromazina	TRIAZINICO	Insecticida
CITOWETT	Poliglicol	POLIGLICOL	Coadyuvante

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
CITRINAL	Acidos: cítrico + fumárico + láctico + etc.	ACIDOS ORGANICOS	Acidificante veterinario
CITRIPLAN	Corpirifós + Endosulfán	ORGANOFOSFORADO + H.C. CLORADO	Insecticida
CITROEMULSION	Aceite mineral + Hidrocarburos	ACEITE MINERAL + HIDROCARBUROS	Insecticida
CITROLINA	Aceite mineral	ACEITE DE VERANO	Insecticida
CITROLIV	Aceite mineral	ACEITE	Insecticida
CITRUS OIL	Aceite de naranja	ACEITE DE NARANJA	Usos múltiples
CL-263222	Imazapic	IMIDAZOLINONA	Herbicida
CLABESATO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
CLANEX	Propamida	BENZAMIDA	Herbicida
CLANKER	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CLAP	Fipronil	FENIL PIRAZOL	Insecticida
CLAROSAN	Terbutrin	TRIAZINA	Herbicida
CLARTEX	Metaldehído	METALDEHIDO	Molusquicida
CLASS	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CLASS MCPA	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
CLASSIC	Clorimurón etil	SULFONIL UREA	Herbicida
CLASSIC (*)	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CLASSIC (*)	Clorimurón	SULFONIL UREA	Herbicida
CLASSIC ARROZ	Clorimurón	SULFONIL UREA	Herbicida
CLEAN CROP			
MALATION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CLEANSWEEP	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
CLEOPHOS	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
CLIFTON	Azufre Elemental	AZUFRE	Fungicida
CLIFTON CMPP	Mecoprop	FENOXIPROPIONICO	Herbicida
CLINCHER	Cyhalofop	CYHALOFOP	Herbicida
CLOMITANE	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
CLORAN	Clortolurón	DERIVADO UREA	Herbicida
CLORDANO	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CLORDECONA	Clordecona	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CLORDEONE	Clordecone	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CLORFACINONA	Clorfacinona	CLORFACINONA	Rodenticida
CLORHID.			
OXITETRACICLINA	Oxitetraciclina	OXITETRACICLINA	Fungicida
CLORHUIL	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CLORIDAZONA	Cloridazona	CLORIDAZONA	Herbicida
CLORIFOS	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CLORIMEX	Clorotalonil	FTALONITRILLO	Fungicida
CLORITAN	Clortolurón	DERIVADO UREA	Herbicida
CLOROBENZILATO	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CLOROFORMO	Triclorometano	HIDROCARBURO HALOGENADO	Disolvente
CLORONEB	Cloroneb	BENCENO SUSTITUIDO	Fungicida
CLOROPICRIN	Cloropicrina	NITROCLOROMETANO	Fumigante
CLOROPOL	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
CLOROTALONIL	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
CLOROTEX	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
CLOROX	Hiclorito de Sodio	HIPOCLORITO	Uso doméstico
CLORPIRICOL	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CLORPIRIFOS	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CLORPIRIFOS			
ECIFONPA	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CLORTOCAFFARO	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
CLORTOKEM	Clortolurón	DERIVADO UREA	Herbicida
CLORTOPEN	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
CLORTOR	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CLORTOSIP	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
CLORUIL	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
CLORURO DE BENZALCONIO	Cloruro de Benzalconio	CLORURO DE BENZALCONIO	Desinfectante
CLOSAMISOL	Levamisol + Closantel	LEVAMISOL + CLOSANTEL	Antiparasitario
CLOVITOX PLUS	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
CMDP	Mevinfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CME 151 WL 127294	Dimetomorf	MORFOLINA	Fungicida
CNC	Naftalenato de Cobre	COBRE	Fungicida
COACOBRE	Oxido de Cobre	COBRE	Fungicida
COADYUVANTE BAYER	Aceite mineral	HIDROCARBURO	Coadyuvante
COBERTHANE	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
COBOX	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
COBRA	Lactofén	DIFENIL ETER	Herbicida
COBRE KEY	Cobre	COBRE	Fungicida
COBRE NORDOX	Oxido Cuproso	COBRE	Fungicida
COBRE SANDOZ	Oxido de Cobre	COBRE	Fungicida
COBRE T.N.	Cobre tetraminonitrato	COBRE	Fungicida
COBRE Y CAL	Cobre + CaOH	COBRE + CaOH	Fungicida
COBRETHANE	Mancozeb + Cymoxanil	ETILEN DITIOCARBAMICO + ACETIMIDA	Fungicida
COBRETHANE	Mancozeb + Cu + Fe	ETILEN DITIOCARBAMATO + Cu + Fe	Fungicida
COBRETHANE			
OXITHANE	Mancozeb + Cu + Fe	ETILEN DITIOCARBAMATO + Cu + Fe	Fungicida
COBREX	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
COBUTOX	2,4-DB	FENOXIBUTIRICO	Herbicida
COC	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
COCHIBIOL	Aceite de soya	ACEITE DE SOYA	Coadyuvante
CODIFIT OIL	Aceite de verano	ACEITE DE VERANO	Insecticida
CODLEMONE	Feromona	FEROMONA	Insecticida
CODLURE	Feromona	FEROMONA	Insecticida
COLECALCIFEROL	Colecalciferol	VITAMINA D3	Rodenticida
COLIMYL	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
COLON	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
COLON	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
COLOSO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
COLPROPANIL	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
COLT VEGFRU	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
COMANCHE	Diurón + Hexazinona	UREICO + HEXAZINONA	Herbicida
COMANDO	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida
COMBAT (*)	Fipronil	FENIL PIRAZOLICO	Insecticida
COMBAT (*)	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
COMBATE	Hidrametilnón	TRIFLUOMETIL-AMINOHIDRAZONA	Insecticida
COMBATRAN	Picloram + 2,4-D	COMP. PIRIDINICO + FENOXIACETICO	Herbicida
COMBI	Ametrina + Triazina	TRIAZINA	Herbicida
COMBI- MAGAN	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
COMBINE (*)	Tebutiurón	UREA SUSTITUIDA	Herbicida
COMBINE (*)	Bromoxinil	NITRILO	Herbicida
COMBO	Piclorán	PIRIDINICO	Herbicida
COMBO LURE	Rynchophorol	FEROMONA	Feromona
COMET	Pyraclostrobin	ESTROBILURINA	Fungicida
COMITE R	Propargita	ORGANO SULFURADO	Miticida
COMMANCHE	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
COMMAND	Clomazone	DIMETILISOXASOLIDONE	Herbicida
COMMANDO	Fosfuro de zinc	FOSFURO DE ZINC	Rodenticida
COMMODORE	Cialotrina	PIRETROIDE	Insecticida
COMMPLLOT	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
COMORAN SUPRA	Azufre	AZUFRE	Fungicida
COMPA	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
COMPITOX	Mecoprop	FENOXIPROPIONICO	Herbicida
COMPLETO	Tensioactivos	TENSIOACTIVOS	Limpiador
COMPLY	Fenoxicarb	CARBAMATO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
COMPOUN 1080	Fluoroacetato de Sodio	FLUOROACETATO DE SODIO	Rodenticida
COMPOUND 732	Terbacil	URACIL SUSTITUIDO	Herbicida
COMPUESTO 1080	Fluoroacetato de Sodio	FLUOROACETATO DE SODIO	Rodenticida
COMPUESTO 1081	Fluoroacetamida	COMPUESTO FLUORADO	Rodenticida
COMPUESTO 338	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CONCENTRATE	Ergocalciferol	ERGOCALCIFEROL	Rodenticida
CONCORD	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CONDIFLOR	Imidacloprid	CLORO-NICOTIL	Insecticida
CONDIFOR	Imidacloprid	CLORO-NICOTIL	Insecticida
CONFIDOR SUPRA	Imidacloprid + B-Ciflutrina	CLORO-NICOTIL + PIRETROIDE	Insecticida
CONFIRM	Tebufenocide	BENZOHIDRACINA	Insecticida
CONFIRM-2F	Tebufenocide	BENZOHIDRACINA	Insecticida
CONIDIA WG	<i>Beuveria bassiana</i>	BEUVERIA BASIANA	Insecticida biológico
CONOGARD	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CONQUEST	Imazetapir	IMIDAZOLINONA	Herbicida
CONSULT	Hexaflumurón	BENZOIL UREA	Insecticida
CONSULT 100	Hexaflumurón	BENZOIL UREA	Insecticida
CONTAC FORTE	Etofumesato	BENZOFURANIL	Herbicida
CONTAIN	Imazapir	IMIDAZOL	Fungicida
CONTRAC	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
CONTRAC PELLETS	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
CONTRA-INSECT	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CONTRASTE	Flutolanil	FLUTOLANIL	Fungicida
CONTRAVEN	Terbufós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CONTRAX-D	Difacinona	DIFACINONA	Rodenticida
CONTRAX-P	Pindone	PINDONE	Rodenticida
CONTRAX-W	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
CONTROL	Clorotalonil + Azufre	FTALONITRILO + AZUFRE	Fungicida
CONTROL-S	Azufre + Clorotalonil	AZUFRE + CLOROTALONIL	Fungicida mezcla
CONTUR	Cyflutrina	PIRETROIDE	Insecticida
CONVOY (*)	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
CONVOY (*)	Diazinón + Cipermetrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
CONVOY 225	Diazinón + Cipermetrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida mezcla
COOPER	Resmetrina	PIRETROIDE	Insecticida
COOPER UVERSOL	Nafalenato de Cobre	COBRE	Fungicida
COOPERTRYL	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
COPEX	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CO-OP-HEXA	Hexacloro benceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
COOPXIL	Metalaxil	ANILIDA	Fungicida
COPER PRO	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
COPILLOT	Quizalofop-p-etil	COMPUESTO FENOXI	Herbicida
COPPER FLOW	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
COPPER NORDOX	Oxido de Cobre	COBRE	Fungicida
COPPER PRO	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
COPPER SANDOZ	Oxido de Cobre	COBRE	Fungicida
COPPER SULFATE	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
COPPO	Naftalenato de Cobre	COBRE	Fungicida
COPRANTOL	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
CO-RAL	Coumafós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CORASIL	2,4-DP	FENOXIACETICO	Herbicida
CO-RAX	Cumarina	CUMARINA	Rodenticida
COREY (*)	Naled	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
COREY (*)	Azufre	AZUFRE	Fungicida
COREYSAN	Captán	PTHALIMIDA	Fungicida
CORNITE	Propargita	ORGANO SULFURADO	Miticida
CORNOX	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
CORNOX PLUS	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
CORNOX RK	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
CORODANE	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
COROTHION	Paratión etílico	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
COROZATE	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
CORREO	Acido Oleico	ACIDO OLEICO	Coadyuvante
CORSAIR	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CORSARIO	Diazinón + Cipermetrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
COSAN	Azufre	AZUFRE	Fungicida
COSAN T	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
COSAVET	Azufre	AZUFRE	Fungicida
COSMO OIL 101	Aceite mineral	ACEITE MINERAL	Coadyuvante
COSMO-AGUAS	Citratos + EDTatos	CITRATOS + EDTATOS	Regulador de pH
COSMOCEL(*)	Oleato de Cobre	COBRE	Fungicida
COSMOCEL(*)	EDTA: N+P ₂ O ₅ + K ₂ O ₃ +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
COSMO-FLUX 411F	ALCOHOLES	ALCOHOLES	Coadyuvante
COSMO-FOLIAR	EDTA:N+P ₂ O ₅ +K ₂ O+	MICROELEMENTOS	Fertilizante
COSMO-IN-D	Alcoholes	ALCOHOLES	Coadyuvante
COSMO-OIL	Aceites parafínicos	ACEITES	Coadyuvante
COSMO-QUEL	EDTA DE: Fe + Mn + Zn + Ca	EDTA MICROELEMENTOS	Fertilizante
COSMO-QUEL-BORO	Boro	MICROELEMENTO	Fertilizante
COSMO-R-14-8-19	EDTA:N+P ₂ O ₅ + K ₂ O + CaO	MICROELEMENTOS	Fertilizante
COSMO-SORB	Copolimero de Poliacrilamida	POLYACRILAMIDA	Acondiciona- dor de suelo
COSMOSUL	Azufre	AZUFRE	Fungicida
COTA CUATRO	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
COTACUATRO	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
COTAFITO	Paratión etil	ORGANOFOSFORADO	Acaricida
COTAGAN	Paratión etil + Lindano	ORGANOFOSFORADO + CLORADO	Acaricida
COTAN	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
COTANIL	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
COTION	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
COTNION	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
COTORAC DOBLE	Dicofol + Tetradifón	H. CLORADO + TETRACLORFENIL SULFONA	Acaricida
COTORAN	Fluometurón	UREA	Herbicida
COTREX	Fluometurón	UREA	Herbicida
COTTON AIDE HC	Acido Cacodílico	ARSENICAL	Herbicida
COTTONE	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
COTTONEX	Fluometurón	UREICO	Herbicida
COUMACHLORE	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
COUMADIN	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
COUMAFENE	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
COUMAPHOS	Coumafós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
COUMARFURYL	Fumarín	FUMARIN	Rodenticida
COUNTER	Terbufós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
COUNTOUR	Imazetapir	IMIDAZOLINONA	Herbicida
COV-R-TOX	Cumarina	CUMARINA	Rodenticida
COXIDANTE	Azufre + Permanganato	AZUFRE	Azufre
COYOTE	Amítraz	FORMAMIDINA	Acaricida
CP 23426	Triallate	TIOCARBAMATO	Herbicida
CP BASIC SULFATE	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
CRACKDOWN	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
CRAIN-FLOW	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CRAMONOL	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
CRATER	Asulam + Diurón	SULFONIL CARBAMATO + DIMETIL UREA	Herbicida
CRAZY	Cianocrilatos	CIANOCRILATOS	Uso domés- tico-pegante

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
CRECER	EDTA:N+P ₂ O ₅ +K ₂ O+	MICROELEMENTOS	Fertilizante
CRECIMAG	N+NgO+S	MICROELEMENTOS	Fertilizante
CRESOPINOL	Aceite de Pino	ACEITE DE PINO	Uso doméstico
CRESUS	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
CRIMIDIN	Primidina	PRIMIDINA CLORADA	Rodenticida
CRIMITOX	Primidina	PRIMIDINA CLORADA	Rodenticida
CRIPATAN	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
CRISABONO	Nitrógeno total	NITROGENO	Fertilizante
CRISALAMINA	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
CRISALIN	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
CRISAMINA	2,4-D amina	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
CRISASUFRE	Azufre	AZUFRE	Fungicida
CRISATINA	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
CRISATRINA	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
CRISATRINA COMBI	Ametrina + Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
CRISAZINA	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
CRISAZINE	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
CRISAZUFRE	Sulfuro	AZUFRE	Fungicida
CRISAZUFRE	Azufre	AZUFRE	Fungicida
(ANTES) SULFLOX	Azufre	AZUFRE	Fungicida
CRISCOBRE	Oxícloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
CRISFOLANTAN	Captafol	CARBOXIMIDA	Fungicida
CRISFOLATAN	Captafol	CARBOXIMIDA	Fungicida
CRISFURAN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
CRISHER	Butacloro	ACETANILIDA	Herbicida
CRISMANEX	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
CRIS-MANEX	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
CRISODIN	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CRISODRIN	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CRISOFOFOS	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CRISQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
CRISTAL	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
CRISTAL PROPANIL	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
CRISTOFURAN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
CRISULFAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CRISURON	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
CRITTAN	Dodine	CARBOXIMIDA	Fungicida
CRIZAZINA	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
CROP RIDER	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
CROP STAR	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
CROPAMINA	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
CROPPINISHER	Nitrofenol + Acido Fosfórico	MICROELEMENTOS	Fertilizante
CROSSBOW	Triclopyr	DERIVADO PIRIDILICO	Herbicida
CROSSER	Picloram	COMPUESTO PIRIDINICO	Herbicida
CROSSFIRE	Resmetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CROSSMAN 'S			
FLY CAKE	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CROSSOUT	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
CROTOFOS	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CROTONATE	Dinocap	DINITROFENILO	Fungicida y Acaricida
CROTONOX	Carbendazim	DERIV. BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CROTOS	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CROTOTHANE	Dinocap	DINITROFENILO	Fungicida y Acaricida
CRPSTAR	Alacloro	ANILINA	Herbicida
CRUNCH	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
CRUSHER	Butacloro	ACETANILIDA	Herbicida
CRUZ AZUL	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CRYPTOGIL	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
CRYSABAMET	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
CRYSMARON	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
CRYSMECTIN	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
CRYSTAL ACTI-MITES	Farnesol + nerodilol	FEROMONA	Acaricida
CRYSTAL CIPERTOX	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CRYSTAL CLORPIRIFOS	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CRYSTAL DIURON	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
CRYSTAL FUNGI-BACT	Cloruro de Bensalconio	BENZALCONIO	Bactericida
CRYSTAL GLIFOSATO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
CRYSTAL METAMIDOFOS	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CRYSTAL MONOCROTOFOS	Monocrotófós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CRYSTAL PARAQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
CRYSTAL PENDI	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
CRYSTAL PENDIMETALIN	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
CRYSTAL PROPANIL	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
CRYZUFRE	Azufre	AZUFRE	Fungicida
CUATE	Eter alil alquil polialcano	POLIALCANO	Coadyuvante
CUBELTE	Oxícloruro de cobre	COBRE	Fungicida
CUBEROL	Rotenona	ROTENOIDE	Insecticida botánico
CUCARACHAS TRAP	Feromonas	FEROMONAS	Cucarachicida
CUCARACHICIDA			
PREMASA	Sales de Boro	BORO	Cucarachicida
CUCAXAN	Abamectina	ABAMECTINA	Cucarachicida
CUDGEL	Fonofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CUDROX	Hidróxido de cobre	COBRE	Fungicida
CUFOSATO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
CUFURAN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
CUIDADOR	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CUIDROX	Hidróxido de cobre	COBRE	Fungicida
CUIPERMAR	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CUMACLOL	Cumarina	CUMARINA	Rodenticida
CUMAFENO	Cumarina	CUMARINA	Rodenticida
CUMAN	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
CUMARAX	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
CUMARINA	Cumarina	CUMARINA	Rodenticida
CUMATETRALILO	Cumarina	CUMARINA	Rodenticida
CUMIFLEECI	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
CUNAPSO	Naftalenato de Cobre	COBRE	Fungicida
CUNILATE-2472	Quinolato de Cobre	COBRE	Fungicida
CUNOFF	Piretroide	PIRETROIDE	Insecticida
CUPERHIDRO	Hidróxido de cobre	COBRE	Fungicida
CUPERQUIM	Oxícloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
CUPER-QUIM	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
CUPERQUIMM	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
CUPERTRON	Oxícloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
CUPEX	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
CUPEX RESIDUAL	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
CUPEX VAPORIZADOR	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
CUPINCIDA	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CUPODUL	Oxido Cuproso	COBRE	Fungicida
CUPOX	Oxícloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
CUPPER-COUNT	Carbonato de Cobre	COBRE	Fungicida
CUPRAMAR	Oxícloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
CUPRAVIT	Oxícloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
CUPRAVIT HIDRO	Hidróxido de cobre	COBRE	Fungicida
CUPRENE	Oxícloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
CUPRENOX	Oxícloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
CUPRIMICIN	Estreptomina	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Antibiótico

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
CUPRIMICINA	Oxitetraciclina	TETRACICLINA	Fungicida antibiótico
CUPRINOL	Naftalenato de Cobre	COBRE	Fungicida
CUPRO DIMY	Cobre	COBRE	Fungicida
CUPROAMINA	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
CUPROCAFFARO	Oxícloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
CUPROCOP	Oxido de Cobre	COBRE	Fungicida
CUPROESTER	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
CUPROFIX	Mancozeb + Caldo Bodelés	DITIOCARBAMICO + COBRE	Fungicida
CUPROKYL	Oxícloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
CUPROMETIL	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CUPROMIN	Carbonato de Cobre	COBRE	Fungicida
CUPROQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
CUPROSAN	Mancozeb + Cobre	DITIOCARBAMICO + COBRE	Fungicida
CUPROSSINA	Oxícloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
CUPROTHEX	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
CUPROVINOL	Oxícloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
CUPROX	Oxido de Cobre	COBRE	Fungicida
CUPROXI	Oxícloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
CUPROZATE	Oxícloruro de Cobre + zimoxanil + ZIMOXANIL	(OXICLORURO DE COBRE) COBRE + ZIMOXANIL	Fungicida mezcla
CUPROZATE/	Cymoxanil +		
CUPROCUM	Oxícloruro de Cobre	ACETIMIDA + COBRE	Fungicida
CURACARB	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CURACRON	Profenofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CURACRON	Profenofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SELECTRON	Profenofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CURACRON ULVAIR	Profenofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CURADOR	Cymoxanil + Mancozeb	ACETIMIDA + DITIOCARBAMATO	Fungicida compuesto
CURAFOS	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CURALANCHA	Cymoxanil + Mancozeb	ACETIMIDA + DITIOCARBAMATO	Fungicida compuesto
CURAMIL	Pirazofós	ORGANOFOSFORADO	Larvicida y Fungicida
CURAP	Naftalenato de Cobre	COBRE	Fungicida
CURATER	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
CURATHANE	Cymoxanil + Mancozeb	CYMOXANIL + MANCOZEB	Fungicida
CURDH	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CUREX FLEA DUSTER	Rotenona	ROTENONA	Insecticida botánico
CURITAN	Dodine	ACETATO DE DODECILGUANIDINA	Fungicida y Bactericida
CURMEX	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
CURTHANE	Mancozeb + Metalaxil	DITIOCARBAMATO + ANILIDA	Fungicida
CURTHANE	Mancozeb + Metalaxil	DITIOCARBAMATO + ANILIDA	Fungicida
CURZATE	Cymoxanil + Mancozeb	ACETIMIDA + DITIOCARBAMATO	Fungicida compuesto
CURZEB	Cymoxanil + Mancozeb	ACETIMIDA + DITIOCARBAMATO	Fungicida compuesto
CUTTER GOLD	Ciflutrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYANUGAS	Cianuro de Calcio	CIANURO DE CALCIO	Uso industrial
CYANURE DE CALCIUM	Cianuro de Calcio	CIANURO DE CALCIO	Uso industrial
CYAZIN	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
CYBOLT	Flucitrínato	PIRETROIDE	Insecticida
CYCLODAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CYCLON	Cianuro de Hidrógeno	ACIDO CIANHIDRICO	Fumigante
CYCLONE	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
CYCLODAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
CYCO	Oxícloruro de Cobre + Zimoxanil	COBRE + ZIMOXANIL	Fungicida mezcla
CYCOCEL	Clormequat + Colina	CLORMEQUAT + COLINA	Regulador

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
			crecimiento
CYCOSIN	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
CYFEN	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CYFLUTHRIN	Flucitrinato	PIRETROIDE	Insecticida
CYGON	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CYGNON	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CYLENCE	Ciflutrin	PIRETROIDE	Insecticida
CYMBAZ	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYMBUSH	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYMOGRIZEB CM-8	Mancozeb + Cymoxanil	DITIOCARBAMATO + ACETIMIDA	Fungicida compuesto
CYMOXANIL	Cimoxanil	ACETIMIDA	Fungicida
CYMOXANIL + MANCOZEB	Cymoxanil + Mancozeb	ACETIMIDA + DITIOCARBAMATO	Fungicida compuesto
CYMOZATE	Cymoxanil + Mancozeb	ACETIMIDA + DITIOCARBAMATO	Fungicida compuesto
CYMPERATOR	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYNAZINE	Cynacina	TRIAZINA	Herbicida
CYNOFF	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYNOGAN	Bromacil	COMPUESTO URACILO	Herbicida
CYPERCOPAL	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYPERGUARD	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYPERHARD TECH	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYPERKILL	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYPERMAR	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYPERMAY	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYPERMETHRIN	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYPERMETRINA	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYPERMEX	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYPERMON	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYPERPLAN	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYPERSAN	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYERSUL	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYERSUN	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYPERTEX	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYPERVEL	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYPONA	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CYPORIN	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYPREX	Dodine	ACETATO DE DODECILGUANIDINA	Fungicida y bactericida
CYREN	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CYRUX	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYTEL	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CYTEX	Cytozime	MICROELEMENTOS	Regulador fisiológico
CYTHION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
CYTHRINE	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
CYTOKIN	Citoquinina	CITOQUININA-HORMONA-VEGETAL	Fructificante
CYTOZIME	N + P ₂ O ₅ + K ₂ O + MgO + S + Fe +	MICROELEMENTOS	Regulador fisiológico
CYTOZYME FOLIAR	Cytozime	MICROELEMENTOS	Regulador fisiológico
CYTOZYME SEMILLA	Cytozime	MICROELEMENTOS	Regulador fisiológico
CYTROL	Amitrol	TRIAZOL	Herbicida
D 1221	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
D.D.V.P.	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
D.M.S.O.	Dimetilsulfóxido	DIMETILSULFOXIDO	Tópico Veterinario
D50	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
DAC 893	DCPA	COMPUESTO PTALATO	Herbicida
DACAPO	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
DACONA	Proteínas hidrolizadas	PROTEINAS HIDROLIZADAS	Fertilizante
DACONATE	MSMA	ARSENICAL	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
DACONIL	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
DACONIL 2787 S	Clorotalonil + Azufre	FTALONITRILLO + AZUFRE	Fungicida
DACONIL S	Clorotalonil + Azufre	FTALONITRILLO + AZUFRE	Fungicida
DACONIL ULTREX	Clorotalonil + Azufre	FTALONITRILLO + AZUFRE	Fungicida
DACTHAL	DCPA	COMPUESTO PTALATO	Herbicida
DACTHALOR	DCPA	COMPUESTO PTALATO	Herbicida
DADASUL	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DADELO	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DAFENE	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DAGADIP	Carbofenotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DAILON	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
DAKAR	Bromacilo + Diuron	DIMETIL UREA	Herbicida
DAKOTA	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
DALACIDE	Dalapón	DICLOROPROPIONICO ACIDO	Herbicida
DALAPON	Dalapón	DICLOROPROPIONICO ACIDO	Herbicida
DALAPON Na	Dalapón	DICLOROPROPIONICO ACIDO	Herbicida
DALAPON SODIO	Dalapón	DICLOROPROPIONICO ACIDO	Herbicida
DALCIDE	Dalapón	DICLOROPROPIONICO ACIDO	Herbicida
DALE	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DALF	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DALLA	Fenitrotión + Cipermetrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
D-ALLETHRIN	Aletrina	PIRETROIDE	Insecticida
DALMATION INSECT	Piretroide	PIRETROIDE	Insecticida
DAM	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
D-AMIN	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
DAMINOZIDE	Daminozide	AC. DIMETILAMINOSUCCINAMICO	Regulador de crecimiento
DANATHION	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DANEX	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DANICUT	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
DANIS	Hidróxido de cobre	COBRE	Fungicida
DANOL	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DAPACRYL	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
DAPHENE	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DAPPEL	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
DARING	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DART	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
DASKOR	Clorpirifós + Cipermetrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
DASUL	Nicosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
DAW SODIUM TCA	TCA	ACIDO TRICLOROACETICO	Herbicida
DAXTRON	Bentazón	DERIVADO DIAZINICO	Herbicida
DAZIDE	Daminozide	AC. DIMETILAMINOSUCCINAMICO	Regulador de crecimiento
DAZODE	Daminozide	AC. DIMETILAMINOSUCCINAMICO	Regulador de crecimiento
DAZZEL	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DBCP	DICLOROPROPANO	DICLOROPROPANO	Fumigante
DBE	ETB	ETILEN DIBROMO METANO	Fumigante
DCA	DCA	DICLORO ACETICO	Herbicida
D-CISALLETHRIN	Aletrina	PIRETROIDE	Insecticida
DCNA	Diclorán	DICLORONITROANILINA	Fungicida
D-CON	Brodifacum	WARFARINICO	Rodenticida
DCPA	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
DCPC	Dinocap	DINITROFENILO	Fungicida y Acaricida
DD	Dicloropropeno	DICLOROPROPENO	Fumigante
DDT	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DDVP	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DE 498	Flumetsulam	TRIAZOLOPIRIMIDINAS	Herbicida
DE 511	Metosulam	TRIAZOLOPIRIMIDINAS	Herbicida
DE-570	Florasulam	TRIAZOLOPIRIMIDINAS	Herbicida
DE-638	Penosulam	TRIAZOLOPIRIMIDINAS	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
DEAL	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
DEATH	Estricnina	ESTRICNINA	Rodenticida
DEBROUSSAILLANT (*)	Dichlorprop	FENOXIACETICO	Herbicida
DEBROUSSAILLANT (*)	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
DEBUCOL	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DECABANE	Diclorobenil	BENZONITRILO	Herbicida
DECABAZ	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
DECACLORO	Decacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DECAMETHRIN	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
DECAMINE	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
DECCOZIL	Imazalil	DERIVADO IMIDAZOL	Fungicida
DECEMTHION	Fosmet	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DECEMTION	Fosmet	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DECHLORANE	Sulfuramida	SULFURAMIDA	Insecticida
DECIS	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
DECIS BEST	Clorpirifós + Deltametrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
DECIS DAN	Endosulfán + Deltametrina	H. CLORADO + PIRETROIDE	Insecticida
DECIS TAB	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
DECIS-5	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
DECISBEST	Clorpirifós + Deltametrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
DECISDAN	Endosulfán + Deltametrina	H. CLORADO + PIRETROIDE	Insecticida
DECIS-PRIME	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
DECISQUICK	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
DECO-20S	Tiabendazol	BENCIIMIDAZOLICO	Fungicida
DECOFOL	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DECREE	Fenhexamida	HIDROXIANILIDA	Fungicida
DED WEED	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
DEDELO	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DEDEVAP	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DEDIVANE	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DEDT WEED	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
DED-WEED	Dalapón	DICLOROPROPIONICO ACIDO	Herbicida
DEETEL	Jabón + Surfactantes	JABON + SURFACTANTES	Detergente doméstico
DEF	Tribufós	ORGANOFOSFORADO	Defoliante
DEFEND	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DE-FEND	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DEFENSA	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
DEFOL	Clorato de Sodio	CLORATO DE SODIO	Herbicida
DE-FOL-ATE	Clorato de Sodio	CLORATO DE SODIO	Herbicida
DEFOLIT	Thidiazurón	FENIL UREA	Herbicida
DEFTOR	Metoxurón	DERIVADO UREICO	Herbicida
DEGESCH MAGTOXIN	Fosfuro de Magnesio	FOSFURO DE MAGNESIO	Protector de semillas
DEGESH PLATE	Fosfuro de Magnesio	FOSFURO DE MAGNESIO	Protector de semillas
DE-GREEN	Butifós	ORGANOFOSFORADO	Herbicida
DEGSCH PHOSTOXIN	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
DEKRYLIL	Dinitrocresol	DINITROCRESOL	Herbicida
DELAN	Dithianón	QUINONA	Fungicida
DELFOS	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DELICIA	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
DELMATION INSECT	Piretroide	PIRETROIDE	Insecticida
DELPHIS	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
DELSENE	Carbendazim-Mancozeb	DER. BENZIMIDAZOLICO + DITIOCARB.	Fungicida
DELTA	Clorfacinone	CLORFACINONE	Rodenticida
DELTA-COAT-AD	Metalaxil	ANILIDA	Fungicida
DELTAFLOR	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
DELTAFOG	Deltametrina + Butóxido de piperonilo	PIRETROIDE	Insecticida
DELTAKILL	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
DELTAMETHRIN	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
DELTAMETRINA	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
DELTAPHOS	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
DELTAPLAN	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
DELTA-PLUS	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
DELTEX	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
DELTRAC	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
DELTRARIN	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
DEMAND	Cialotrina	PIRETROIDE	Insecticida
DEMAPON	Metil naptil carbamato	CARBAMATO	Insecticida
DEMETON-S-METHYL	Demetón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DEMON	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
DEMOS NF	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DEMTON-S-METHYL	Demetón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DENAPON	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
DENAPONT	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
DENARIN	Triforina	DERIVADO PIPERAZINICO	Fungicida
DENCRE	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DENKARIN GRAINS	Fosfuro de zinc	FOSFURO DE ZINC	Rodenticida
DENKAVEPON	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DENTIFARM	Clorhexidina + aloe	CLORHEXIDINA + ALOE	Crema dental veterinaria
DEOCIDOL	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DEP	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DEPE	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
DE-PESTER			
INSECT STRIP	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DEPILEX	Hidróxido de Calcio	HIDROXIDO DE CALCIO	Depilador uso personal
DEPON	Fenoxaprop etil	FENOXIACETICO	Herbicida
DE-RAT	Ergocalciferol	ERGOCALCIFEROL	Rodenticida
DERATOL	Ergocalciferol	ERGOCALCIFEROL	Rodenticida
DERBUS	Terbufós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DERBY	Imazetapir	IMIDAZOLINONA	Herbicida
DERFOS	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DERHALL	Terbufós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DERMATON	Clofenvífos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DEROSAL	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
DERRIBAN	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DERRIBE	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DERRIBENTE	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DERRIN	Rotenona	ROTENOIDE	Insecticida botánico
DERRINGER	Resmetrina	PIRETROIDE	Insecticida
DERROTA	Bromacil	COMPUESTO URACILO	Herbicida
DESAMANCHADOR	Solventes + Tensoactivos	SOLVENTES + TENSOACTIVOS	Uso doméstico
DESENGRASANTE	Solventes + Tensoactivos	SOLVENTES + TENSOACTIVOS	Uso doméstico
DESHERBANT			
LEGUMES	Linurón	UREA SUSTITUIDA	Herbicida
DES-I-CATE	Endotal	ACIDO DICARBOXILICO	Herbicida
DESICOIL	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
DESIGNER	Copolímero de latex	COPOLIMERO DE LATEX	Coadyuvante
DESMANCHADOR			Uso doméstico
LAVALIN	Enzimas	ENZIMAS	doméstico
DESMEL	Propiconazol	TRIAZOLICO	Fungicida
DESORMONE	2,4-DP	FENOXIACETICO	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
DESSIN	Dinobutón	DINITROFENOL	Acaricida y fungicida
DESTRUXIN	<i>Metarhizium anisopliae</i>	<i>Metarhizium anisopliae</i>	Insecticida microbial
DESYERBAL	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
DESYERBAL COMBI	Atrazina + Terbutrina	TRIAZINAS	Herbicida
DESYERBE	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
DETAL	Dinicroresol	DINITROCREOL	Herbicida
DETHDIET	Escila roja	ESCILA ROJA	Rodenticida
DETHMOR	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
DETHNEL	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
DETI	Surfactante	SURFACTANTE	Detergente
DETIAFOS	Fosfuro de magnesio	FOSFURO DE MAGNESIO	Fumigante
DETI-A-GAS	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
DETEL	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
DETMORE	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
DETRANS	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
DETRUXIN	<i>Metarhizium anisopliae</i>	<i>METARHIZIUM ANISOLIAE</i>	Agente Microbiano
DEVICARB	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
DEVICOPPER	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
DEVICYPHER	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
DEVIDAN	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DEVIFENVALERATE	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
DEVIGON	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DEVIKOL	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DEVIPON	Dalapón	DICLOROPROPIONICO ACIDO	Herbicida
DEVISTIN	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
DEVISULFAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DEVISULFOR	Azufre	AZUFRE	Fungicida
DEVISULPHAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DEVITHION	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DEVIZEB	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
DEVIZEB	Ditioicarbamato	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Zn	Fungicida
DEVIRINOL	Napropamida	BENZAMIDA	Herbicida
DEX-FLOR	<i>Bacillus cereus</i>	BACILLUS CEREUS	Aditivo
DEXTRONE	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
DEXTRUSIN	<i>Metarhizium anisopliae</i>	<i>METARHIZIUM ANISOPLIAE</i>	Insecticida
DEXURON	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
DHANULUX	Quinalfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DHANUSAN	Pentoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DHANVAN	Clorpirifós	ORGANO FOSFORADO	Insecticida
DHAR	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
DHIMEFO	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
DHIOFIXAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DIABLO ROJO	Soda cáustica	SODA CAUSTICA	Destapador de tuberías
DIABOLO	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIACAN	Metopreno	ACCION HORMONAL	Insecticida
DIACAP	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIACUR	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIAFURAN VEGFRU	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
DIAGRAN	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIAL LE	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIAME	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIANAT	Dicamba	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
DIANEX	Metopreno	ACCION HORMONAL	Insecticida
DIANON	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIAPADRIN	Dicrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIASISTOX	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIATER	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
DIATERR-FOS	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIATOX	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
DIAZAJET	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIAZATOL	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIAZIKEY	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIAZINON	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIAZINON MAGAN EC	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIAZITOL	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIAZOL	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIAZONIL	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIAZUDIN	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIBETA	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida
DIBRAN	Naled	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIBROM	Naled	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIBROME	Dibromuro de Etileno	DIBROMURO DE ETILENO	Fumigante
DIBROMIDE	Dibromuro de Etileno	DIBROMURO DE ETILENO	Fumigante
DIBROMOETHANE	ETB	ETILEN DIBROMO METANO	Fumigante
DIBUTOX	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
DICAMBA	Dicamba	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
DICAP	Dinocap	DINITROFENILO	Fungicida y Acaricida
DICARBAM	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
DICARON	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANO CLORADO	Insecticida
DICARZOL	Dicarzol	FORMETONATO	Acaricida
DICAZIN	Dicamba	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
DICHLORVOS	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DICLAN	Clorotalonil	TETRACLOROISOFALONITRILLO	Fungicida
DICLOCLAR	Diclosulam	TRIAZOLOPIRIMIDINAS	Herbicida
DICLOFOP-METHYL	Diclofop-metil	FENOXIACETICO	Herbicida
DICLOROBENZILATO	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DICLORVAC	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DICLORVOS	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DICOFEN	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DICOFOL	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANO CLORADO	Insecticida
DICOKELT	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANO CLORADO	Insecticida
DICOMITE	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANO CLORADO	Insecticida
DICOPURT	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
DICOTOX	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
DICRON	Dicrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DICROTOPHOS	Dicrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DICURAM	Clortolurón	DERIVADO UREA	Herbicida
DICUSAT M	Clorfacinona	CLORFACINONA	Rodenticida
DIDIMAC	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DIDIVANE	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIELATHION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIELDREX	Dieldrín	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DIELDRIN	Dieldrín	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DIELDRITE	Dieldrín	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DIELMOTH	Dieldrín	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DIENOCHLOR	Dieldrín	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DIETHION	Etió	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIFACIN	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
DIFACINONA	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
DIFADOL	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DIFAX	Dicloropropeno	DICLOROPROPENO	Fumigante
DIFENACUM	Cumarina	CUMARINA	Rodenticida
DIFENTHOS	Temefós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIFLUBENZURON	Diflubenzurón	BENZOFENIL UREA	Insecticida
DIFOCOL	Difocol	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DIFOL	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANO CLORADO	Insecticida
DIFOLATAN	Captafol	CARBOXIMIDA	Fungicida
DIFONATE	Fonofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIFONATUL	Fonofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIFOS	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIFOSAN	Captafol	CARBOXIMIDA	Fungicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
DIFOTERINE	Anfotérico	PRODUCTO ANFOTERICO	Descontaminante químico
DIGERMIN	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
DIGMAR	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DIKAMIN	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
DIKAR	Dinocap + Mancozeb	DITIOCARBAMATO + DINITROFENILO	Fungicida
DIKOFOL	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DIKONIRT	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
DILIC	Acido Cacodilico	ARSENICAL	Herbicida
DILICE	Coumafos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DILSTAN	Dieldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DILUQ	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIANIN A	Cloruro de benzalconio	BENZALCONIO	Desinfectante
DIMATATE	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIMATE 267	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIMECRON	Fosfamidón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIMEPAC	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIMEPHENTHOATE	Fentoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIMET	Fosforditioato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIMETHION	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIMETHOAT TECH	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIMETHOATE	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIMETHOMORPH	Dimetomorf	MORFOLINA	Fungicida
DIMETHON	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIMETHOPGEN	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIMETHOXY-DT	Metoxiclor	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DIMETHYL PARATHION	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIMETHYLARSINIC ACID	Acido Cacodilico	ARSENICAL	Herbicida
DIMETILAMINA	2,4-D amina	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
DIMETOATO	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIMETOR	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIMETOX	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIMETRI	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIMEZEB	Dimetomorf + Mancozeb	MORFOLINA + DITIOCARBAMATO	Fungicida
DIMEZYL	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIMILIN	Diflubenzurón	BENZOFENIL UREA	Insecticida
DIMIMAC	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DIMY INSECTICIDA	DDVP	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIMYGRASS	N + P + K	MICROELEMENTOS	Fertilizante
DINEX	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DINITRALL	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
DINITRO	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
DINITRO GENERAL	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
DINITRO KILLER	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
DINITROBUTYL-PHENOL	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
DINITROL	Dinitrocresol	DINITROCRESOL	Herbicida
DINOCAP	Dinocap	DINITROFENILO	Fungicida
DINOCIDE	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DINOFEN	Dinobutón	DINITROFENOL	Acaricida y Fungicida
DINOKEY	Dinocap	DINITROFENILO	Fungicida
DINOSEB	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
DINOTERB	Dinoterb	NITRODERIVADO	Herbicida
DINOTERBON	Dinoterb	NITRODERIVADO	Herbicida
DINOX	Aldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DINOXOL	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
DIODAGREX	Dodina	GUANIDINA	Fungicida
DI-ON	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
DIPARTAT	Paraquat	BIPIRIDILIO	Herbicida
DIPAZIN	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
DIPEL	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
DIPEL L PLUS	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
DIPHACIN	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
DIPHACINE	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
DIPHACINONE	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
DIPHENACIN	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
DIPHENADIONE	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
DIPHER	Ditiocarbamato	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Zn	Fungicida
DIPHONATE	Difonate	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIPHOTERINE	Anfotérico	PRODUCTO ANFOTERICO	Descontaminante químico
DIPOFENE	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIPSOL	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIPTAN	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIPTEREX	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIPHTHAL	Triallate	TIOCARBAMATO	Herbicida
DIQUAT	Diquat	BIPIRIDILIO	Herbicida
DIQUAT DIBROMIDE	Diquat	BIPIRIDILIO	Herbicida
DIR	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
DIRAX	Naftiltiouréa	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
DIRECTO	Propilenglicol	PROPILEN-GLICOL	Coadyuvante
DIRIMAL	Oryzalin	DINITROANILINA	Herbicida
DISAN	Bensulide	ORGANOFOSFORADO	Herbicida e insecticida
DISCON Z	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
DISPARO	Clorpirifós + Cipermetrina	ORGANO FOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
DISSECCANTE			
CAFFARO	Paraquat	BIPIRIDILIO	Herbicida
DISULFOTON	Disulfotón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DISULTEX	Disulfotón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DISYSTON	Disulfotón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DISYSTOX	Fosforditioato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DITANE	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
DITHANE	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
DITHANE M-45	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
DITHANE O.S	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
DITHANE-ULTRA	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
DITHANNE 60 OF	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
DITHIODEMETON	Disulfotón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DITHIOMETASYSTOX	Tiometon	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DITHIOMETHON	Tiometon	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DITHIOMETON	Tiometon	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DITHIOSYSTOX	Disulfotón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DITIOZIN	Ditiocarbamato	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Zn	Fungicida
DITIVER	Dodina	GUANIDINA	Fungicida
DITOX	Diurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
DITRAC	Indandiona	INDANDIONA	Rodenticida
DITRANIL	Diclorán	DICLORONITROANILINA	Fungicida
DI-TRAPEX	Metilisocianato + Dicloropropeno	METILISOCIANATO + DICLOROPROPENO	Desinfectante del suelo
DITRIFON	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DITROSOL	Dinitrocresol	DINITROCRESOL	Herbicida
DIUMAR	Diurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
DIUMATE	Diurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
DIUREX	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
DIUREX	Diurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
DIUROL	Amitrol	TRIAZOL	Herbicida
DIUROLAQ	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
DIURON	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
DIVAP VEGFRU	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DIVIPAN	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
DIXAN	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
DIXAN	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
D-LIMONENE	Aceite de naranja	ACEITE DE NARANJA	Usos multiples
DLP-787	Pririminilo	PRIRIMINILO	Rodenticida
DMA	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
DMDT	Metoxiclor	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DMDT	Metoxiclor	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DMPT	DMPT	DITIOCARBAMICO	Insecticida
DMS	Demetón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DMTP	Fentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DNBP	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
DNC	Dinitrocresol	DINITROCRESOL	Herbicida
DNOC	Dinitrocresol	DINITROCRESOL	Herbicida
DNOPC	Dinocap	DINITROFENILO	Fungicida y Acaricida
DOAT	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DOBLE	Acifluorfen	ETER DIFENOLICO	Herbicida
DOCO MOUSE CEREAL	Estricnina	ESTRICNINA	Rodenticida
DOCOFEN	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DODINE	Dodine	ACETATO DE DODECILGUANIDINA	Fungicida y Bactericida
DOJOPICRIN	Cloropicrina	NITROCLOROMETANO	Insecticida y Fumigante
DOKIRIN	Quinolato de Cobre	COBRE	Fungicida
DOLOCHLOR	Cloropicrina	NITROCLOROMETANO	Insecticida y Fumigante
DOLUQ	Dodina	GUANIDINA	Fungicida
DOMAIN	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
DOMINEX	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
DOOM	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DOP	Iprodione	DICARBOXAMIDA	Fungicida
DORAC	Urea substituida	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
DORAMECTIN	Avermectina	AVERMECTINA	Acaricida
DORDON' AMINE	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
DORINE	Esbiothrina + But. piperonilo	PIRETROIDE	Insecticida
DORLONE	Dicloropropeno	DICLOROPROPENO	Fumigante
DORMEX	Cianamida	CIANAMIDA	Regulador de crecimiento
DORMONE	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
DORSAN	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DORUPLANT	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
DORUTOX	Dieldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DOS BANG	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DOSANEX	Metoxurón	DERIVADO UREICO	Herbicida
DOSER	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DOSFLO	Metoxurón	DERIVADO UREICO	Herbicida
DOTAN	Clormefós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DOUBLE R	Imazail	DERIVADO IMIDAZOL	Fungicida
DOUBLE-M	Metoxiclor	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DOW GENERAL	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
DOW SELECTIVE			
WEED KILLER	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
DOWCHLOR	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DOWCIDE	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
DOWCO	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DOWCO 453 EE	Haloxifop	PIRIDINA	Herbicida
DOWFAX	Fenol	FENOL	Coadyuvante
DOWFUME	Tetracloruro de carbono	TETRACLORURO DE CARBONO	Fumigante
DOWPON	Dalapón	DICLOROPROPIONICO ACIDO	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
DOXI-10	Doxiciclina	DOXICICLINA	Antibiótico-veterinario aves
DOXIL	Metalaxil	ANILIDA	Fungicida
DOXISUL	Doxicilina + Sulfametoxip.	DOXICICLINA + SULFA	Antibiótico-veterinario-porcino
DPA	Dalapón	DICLOROPROPIONICO ACIDO	Herbicida
DPC	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
DPX 1410	Oxamil	CARBAMATO	Insecticida
DPX 3674	Hexazinone	TRIAZINA	Herbicida
DPX 5648	Sulfumeturón	SULFONIL UREA	Herbicida
DPX-KE459	Flupirsulfurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
DPX.M6316	Thifensulfuron metil	SULFONIL UREA	Herbicida
DPX.PE350	Pirithiobac sodio	PIRIMIDINILTIOBENZOATO	Herbicida
DPX-2504	Metribuzin	TRIAZINONA	Herbicida
DPX-3674	Hexazinona	TRIAZINONA	Herbicida
DPX-66037	Triflursulfurón-methyl	SULFONIL UREA	Herbicida
DPX-A7881	Etametsulfurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
DPX-A8947	Azimsulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
DPX-E-9636	Rimsulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
DPX-F5384	Bensulfurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
DPX-F6025	Clorimurón etil	SULFONIL UREA	Herbicida
DPX-L5300	Tribenurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
DPX-T6376	Metsufurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
DPX-V 9360	Nicosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
DPX-W41189	Clorsulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
DRAGNET	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
DRAGO (*)	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
DRAGO (*)	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
DRAGOCSON	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
DRAGOMAT	Permetrina + Tetrametrina-Aletrina	PIRETROIDE	Insecticida
DRAGON (*)	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
DRAGON (*)	Cipermetrina + Tetrametrina	PIRETROIDE	Insecticida
DRAGON	Permetrina + Tetrametrina-A	PIRETROIDE	Insecticida
DRAGON ROJO	Soda cáustica	SODA CAUSTICA	Destapador de tuberías
DRAT	Clorfacinona	CLORFACINONA	Rodenticida
DRAWINOL	Dinobutón	DINITROFENOL	Acaricida y Fungicida
DRENEX PROP-JOB	Propanil	ACETANILIDA	Herbicida
DRESS	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DRESSIN	Propamocarb	CARBAMICO	Fungicida
DREX FLO	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
DREXEL AMETRINA	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
DREXEL ATRAZINA	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
DREXEL CAPTAN	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
DREXEL CAPTAN	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
DREXEL CARBARIL	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
DREXEL DIAZINON	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DREXEL GLIFOSATO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
DREXEL LINURON	Linurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
DREXEL SIMAZINE	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
DRI	Aceite mineral	ACEITE MINERAL	Coadyuvante
DRIFALIN	Metomilo + Cipermetrina	CARBAMATO + PIRETROIDE	Insecticida
DRINAFOG	Endrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DRINOX	Heptacoloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DRIVE	Vinclozolin	DICARBOXAMIDA	Fungicida
DROPAVEN	Propanilo	ANILIDA	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
DROP-LEAF	Clorato de Sodio	CLORATO DE SODIO	Herbicida
DROPP	Diffubenzurón	BENZOFENIL UREA	Insecticida
DRUPINA	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
DRUPINE	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
DS FRUMAX-DS	Cumarina	CUMARINA	Rodenticida
DTHNEL	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
DU 112307	Diffubenzurón	BENZOFENIL UREA	Insecticida
DUAL	Metolaclor	ACETAMIDA	Herbicida
DUAL GOLD	S-Metolaclor	ACETANILIDA	Herbicida
DUALOR	Metolaclor	TOLUIDINICO-ACETAMIDA	Herbicida
DUBLEX	2,4-DB	FENOXIBUTIRICO	Herbicida
DUCLORVAN	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DUETT	Carbendazim + Epoxiconazol	DERIV. BENZIMIDAZOLICO + TIAZOL	Fungicida
DUO-KILL	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DUOROTOX	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
DUPHAR	Tetradifón	TETRACLOROFENIL SULFONA	Acaricida
DUPHAR	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
DUPLOSAN COMBI	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
DUPOCSA PROPANIL	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
DUPONT 1179	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
DUPONT 634	Lenacilo	URACILO	Herbicida
DUPONT 976	Bromacilo	URACILO	Herbicida
DUPONT			
HERBICIDE 732	Terbacil	URACIL SUSTITUIDO	Herbicida
DUPOSOL	Cloramina	CLORAMINA	Desinfectante veterinario
DURAPHOS	Mevinfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DURATOX	Demetón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DURAVOS	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DURSBAN	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DURSBAN FOG AEROSOL	Clorpirifós + Cipermetrina + DVP	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
DURSBAN PLUS	Clorpirifós + Cipermetrina.	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
DURSBAN PRO	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DURTOK	2,4-D + 2,4-DP + Dicamba	FENOXIACETICOS + BENZOICO	Herbicida
DURTOK AMINA 270	2,4-D + Dicamba	FENOXIACETICO + BENZOICO	Herbicida
DURTOX	Fosforoditioato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DUSTER	Rotenona	ROTENONA	Insecticida botánico
DUSTING SULFOR	Azufre	AZUFRE	Fungicida
DUTCH	Dicloruro de Etileno	DICLORURO DE ETILENO	Fumigante
DUTER	Fenil Estaño	ESTAÑO	Fungicida
DU-TER	Fenil Estaño	ESTAÑO	Fungicida
DUVASTER	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
DUVASTER SUPRA	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
DVIP	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DW3418	Cynacina	TRIAZINA	Herbicida
DWELL	Etridiazol	TRIAZOL	Fungicida
DYCAM	Metilcarbamato	CARBAMATO	Insecticida
DYCARB	Bendiocarb	CARBAMATO	Insecticida
DYCLOMEC	Diclorobenil	BENZONITRILO	Herbicida
DYFONATE	Fonofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DYLOS	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DYLOX (*)	Tetradifón	TETRACLOROFENIL SULFONA	Acaricida
DYLOX (*)	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DYMEC	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
DYMETHOXY DT	Metoxiclor	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
DYNAM	Oxasulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
DYNAMEC	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
DYNAMYTE	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
DYNONE	Propamocarb	CARBAMICO	Fungicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
DYPHONATE	Fonofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DYREX	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
DYTOP	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
DYZOL	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
E 3314	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
E 601	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
E.D.B.	Dibromuro de Etileno	DIBROMURO DE ETILENO	Fumigante
EARTHICIDE	Pentacloronitro-benceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
EASY OF	Sulfato de Sodio + Benceno etc.	DESENGRASANTE	doméstico
EBDC	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
EBICID	Tiometón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ECB	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ECCHO	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILO	Fungicida
ECHELON	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ECHO	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILO	Fungicida
ECIAMINA	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
ECIMETRINA	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ECLIPSE	Metosulam	TRIAZOLOPIRIMIDINAS	Herbicida
ECO	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILO	Fungicida
ECOPRO	Temefós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ECOTECH BIO	<i>B. thuringiensis</i> var. <i>Kurstaki</i>	BACILOS THURINGIENSIS	Plaguicida biológico
ECOTECH-PRO	<i>B. thuringiensis</i> var. <i>Kurstaki</i>	BACILOS THURINGIENSIS	Plaguicida biológico
ECPRO	Fosforotioato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ECTIBAN	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ECTODEX	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
ECTOLINE	Fipronil	FENIL PIRAZOLICO	Insecticida
ECTORAL	Fenclorfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ECTRIN	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
E-D BEE	Dibromuro de Etileno	DIBROMURO DE ETILENO	Fumigante
EDABROM	Dibromuro de Etileno	DIBROMURO DE ETILENO	Fumigante
EDB	ETB	ETILEN DIBROMO METANO	Fumigante
EDB-85	ETB	ETILEN DIBROMO METANO	Fumigante
EDC	Dicloruro de Etileno	DICLORURO DE ETILENO	Fumigante
EDIFENFOS TECNICO	Edifenfós	ORGANOFOSFORADO	Fungicida
EDIFENPHOS	Edifenfós	ORGANOFOSFORADO	Fungicida
EDRIZAN	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
EEP	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
ELECTRINA	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
EFFUSAN	Dinitrocresol	DINITROCRESOL	Herbicida
EFITAX	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
EFTETREX	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
EFUZIN	Dodine	ACETATO DE DODECILGUANIDINA	Fungicida y Bactericida
EKATIN	Tiometón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
EKATINE	Tiometón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
EKOMAG	MgO + S	MICROELEMENTOS	Fertilizante
EKOXINC	Zn + S	MICROELEMENTOS	Fertilizante
EKSMIN	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
EKTAFOS	Diclotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
EL- 119	Oryzalin	DINITROANILINA	Herbicida
EL 4049	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
EL INDIO	Desmanchador	HIPOCLORITO DE SODIO	Uso doméstico
EL-103	Tebutiurón	UREA SUSTITUIDA	Herbicida
ELACRON	Monocrotófos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ELANCOLAN	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
ELASTREL	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ELECTRIC	Esencias	HIDROCARB. VOLÁTILES	Ambientador
ELEMENTAL	Microelementos	MICROELEMENTOS	Fertilizante foliar

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
ELENA	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
ELEVATE	Fenhexamida	HIDROXIANILIDA	Fungicida
ELF SUMSPRAY	Aceite mineral	ACEITE MINERAL	Coadyuvante
ELGETOL	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
ELIM	Rimsulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
ELITE (*)	Ditiocarbamato	CARBAMATO	Insecticida
ELITE (*)	Tebuconazol	TRIAZOL	Fungicida
ELITE (*)	Imazetapir + Pendimetalin	IMIDAZOLINA + DINITROANILIDA	Herbicida
ELOCROP	Azufre	AZUFRE	Fungicida
ELOSAL	Azufre	AZUFRE	Fungicida
ELSAN	Fentoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ELTRA	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
EMAMECTINA			
BENZOATO	Avermectina	AVERMECTINA	Insecticida
EMBAFUEM			
FUMIGRAN	Bromuro de Metilo	BROMURO DE METILO	Fumigante
EMBAFUME	Bromuro de Metilo	BROMURO DE METILO	Fumigante
			Insecticida
EMBOSCADA	Permetrina	PIRETROIDE	insecticida
EMBOTOX	2,4-DB	FENOXIBUTIRICO	Herbicida
EMBUTONE	2,4-DB	FENOXIBUTIRICO	Herbicida
EMBUTOX	2,4-DB	FENOXIBUTIRICO	Herbicida
EMIBEN	Acido diclorobenzoico	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
EMISAN	Cloruro de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
EMMATON	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
EMMATOS	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
EMPAL	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
EMPIRE	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
EMULGATOR	Poliglicol	POLIGLICOL	Coadyuvante
EMULSAMINE BK	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
EMULSAMINE E-3	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
ENDOCOL	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENDOCIDE	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENDOCLOL LE	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENDOFAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENDOMIL	Endosulfán + Metomilo	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENDOPAK	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENDOS	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENDOSAN	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
ENDOSOL	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENDOSULFAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENDOTHALL	Endotal	ACIDO DICARBOXILICO	Herbicida
ENDOTOR	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENDREX	Endrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENDRICAL	Endrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENDRICOL	Endrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENDRIN	Endrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENDRINE	Endrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENDRINET	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENDYL	Carbofentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ENFOS	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENMARK	Oxifluorfen	DIFENOLICO	Herbicida
ENOVIT METHYL	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
ENOZIN	Ditiocarbamato	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Zn	Fungicida
ENPAR	Endrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENRAIZADOR	Acido Naftolén acético	AC. NAFTOLEN ACETICO	Regulador fisiológico
ENSODIL	Dieldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENT 1506	Metoxiclor	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENT 22374	Mevinfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ENT 25671	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
ENT 27093	Aldicarb	CARBAMATO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
ENT 27164	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
ENT 29054	Diiflubenzurón	BENZOFENIL UREA	Insecticida
ENT 54	Acrilonitrilo	CIANOETILENO	Fumigante
ENTEX	Fentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ENTHAXCLOR	Hexaclorociclohexano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENTRY	Bentazón	DERIVADO DIAZINICO	Herbicida
ENVEL	Endrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ENVERT	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
ENVERT-T	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
ENVOY	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
ENXOFRE	Azufre	AZUFRE	Acaricida
E-O.BEE	Dibromuro de Etileno	DIBROMURO DE ETILENO	Fumigante
EP-30	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
EPROFIL	Tiabendazol	BENCIMIDAZOLICO	Fungicida
EPTAM	EPTC	TIOCARBAMICO	Herbicida
EPTC	EPTC	TIOCARBAMICO	Herbicida
EQUATION	Mancozeb + Famoxadona	DITIOCARBAMICO	Fungicida
EQUINO-AID	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
EQUIP	Foramsulfurón	UREICO	Herbicida
EQUIP PLUS	Forasulfurón	SULFONILUREA	Herbicida
EQUITDAZIM	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
EQUITY	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
EQUIVET	Triclorfón +	ORGANOFOSFORADO +	Antiparasitario
COMPUESTO	Alfabendazol	ALBENDAZOL	veterinario
EQUIZDE	Tiabendazol	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
EQUUS	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
EQVALAN	Ivermectina	IVERMECTINA	Antiparasitario veterinario
ERADEX	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ERADICANE	EPTC	TIOCARBAMICO	Herbicida
ERADICANE EXTRA	EPTC	TIOCARBAMICO	Herbicida
ERAZE	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
ERBAN	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
ERBIKILL	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
ERBISec	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
ERGOS	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ERGOSTIM	AATC	DERIV. DE LA A-CISTEINA	Bioestimulnte
ERGOTIM	AATC	DERIV. DE LA A-CISTEINA	Bioestimulnte
ERICINE	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFONICO	Herbicida
ERRADICANE	EPTC + Dicloroacetamida	TIOCARBAMICO + DICLOROACET.	Herbicida
ERRANCA	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
ERTEFON	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ERUSAN	Fentoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ESACLOROBENZENE	Hexacloro benceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
ESBIOTHRIN	Aletrina	PIRETROIDE	Insecticida
ESCABIO	Deltametrina	PIRETROIDE	Acaricida uso humano
ESCAMEX	Ciflutrina	PIRETROIDE	Insecticida
ESCILA ROJA	Escila roja	ESCILA ROJA	Rodenticida
ESCORT (*)	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
ESCORT (*)	Metsufurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
ESCYADRON	Butaclor	ACETANILIDA	Herbicida
ESFENVALERATE	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
ESGRAM	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
ESPECIFICO	Fenoles	FENOLES	Insecticida
ESPIRALES			
ANTIZANCUDO	d-Aletrina	PIRETROIDE	Insecticida
ESTAMINE	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
ESTASOL	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
ESTELAR (*)	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
ESTELAR 480	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
ESTER 2 ETIL			
HEXILICO 2,4-D	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
ESTER 25	Paraoxón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ESTER OMA	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
ESTER OMA E.C.	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
ESTER PROFICOL	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
ESTERCO DE FRANGO	Microelementos	MICROELEMENTOS	Fertilizante
ESTERCOR	2,4-DB	FENOXIBUTIRICO	Herbicida
ESTERICIDE	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
ESTERMILO	Carbendazina	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
ESTERMIKE	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
ESTEROC	2,4-D ester	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
ESTERON 50 D	2,4-D ester + Piclorán	DICLORO FENOXIACETICO + PIRIDINICO	Herbicida
ESTERON MATA			
ARBUSTOS	Piclorán	PIRIDINICO	Herbicida
ESTERON(*)	2,4-D-ácido	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
ESTERON(*)	2,4-D ester	FENOXIACETICO	Herbicida
ESTERONE CUATRO	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
ESTERPAC	2,4-D ester	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
ESTRAGO	Brodifacoum	BRODIFACUOM	Rodenticida
ESTREPTOMICINA	Estreptomicina	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Antibiótico
ESTRESOL	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ESTRIBO	Picloram	COMPUESTO PIRIDINICO	Herbicida
ESTRICNINA	Estricnina	ESTRICNINA	Rodenticida
ESTRON 245	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
ESTRON BRUSH	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
ESTRONE	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
ESTROPEA-FRIN	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
ESTUPENDO-CAIS	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
ET	Triclopyr	DERIVADO PIRIDILICO	Herbicida
ETALENE	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ETAN	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ETAZOL	Etridiazol	TRIAZOL	Fungicida
ETHANOX	Etión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ETHAZOL	Etridiazol	TRIAZOL	Fungicida
ETHEPHON	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFONICO	Herbicida
ETHEREL	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFONICO	Herbicida
ETHEVERSE	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFONICO	Herbicida
ETHIOL	Etión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ETHION OIL	Etión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ETHIOSUL	Etión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ETHOTAF	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFONICO	Herbicida
ETHREL	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFONICO	Herbicida
ETHYL N	Butilato	TIOCARBAMATO	Herbicida
ETHYLENE DIBROMIDE	ETB	ETILEN DIBROMO METANO	Fumigante
ETHYLENE			
DITHIOCARBAMATO	Zineb	DITHIOCARBAMICO	Fungicida
ETIACEITE BLANCO	Aceite mineral	HIDROCARBURO	Insecticida
ETICOL	Paraoxón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ETILON	Paratión etílico	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ETILUQ	Etión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ETIOL	Etión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ETOC	Praletina	PIRETROIDE	Insecticida
ETOX	Oxido de Etileno	OXIDO DE ETILENO	Fumigante
ETRHEL	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFONICO	Herbicida
ETROFOLAN	Isoprocarb	CARBAMATO	Insecticida
ETROLENE	Fenclorófós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
EUPAREN	Diclofluuanid	SULFAMIDA	Fungicida
EVIGRAS	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
EVIK	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
EVISECT	Thiocyclam-Hidrogenoxalato	DERIV. AC. OXALICO	Insecticida
EX BORER	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
EXAGAMA	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
EXATHIOS	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
EXCALIBER	Cialotrina	PIRETROIDE	Insecticida
EXCEED	Prosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
EXCEL	Fenoxaprop etil	FENOXIACETICO	Herbicida
EXCEL SUPER	Fenoxaprop etil	FENOXIACETICO	Herbicida
EXO-DIELDRIN	Dieldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
EXONIFLOWABLE	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
EXOTHERM	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
EXPAND	Sethoxidim	CICLOHEXANEDIONA	Herbicida
EXPERT	Oxasulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
EXPORSAN	Bensulide	ORGANOFOSFORADO	Herbicida e insecticida
EXPRESS	Tribenurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
EXTODEX	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
EXTRAVON	Octil fenol etoxilado	FENOL	Coadyuvante
EZ NOX	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
EZENOAN	Dinocap	DINITROFENILO	Fungicida y Acaricida
E-Z OFF D	Butífos	ORGANOFOSFORADO	Herbicida
F. DIMY ORQUIDEA	Microelementos	MICROELEMENTOS	Fertilizante
F.A.S.T.	Ceras	CERAS	Brillador
FABULOSO	Detergente	TENSOACTIVOS ANIONICOS	Uso doméstico
FACET	Quinclorac	QUINOLENCARBOXILICO	Herbicida
FAENA	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
FAIFANONE	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FALL	Clorato de Sodio	CLORATO DE SODIO	Herbicida
FALLOWMASTER	Dicamba	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
FALSTRIN	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
FALTAN	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
FAMARIN	Cumarina	CUMARINA	Rodenticida
FAMOSO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
FAMOSO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
FANTO PLUS	Cipermetrina + Clorpirifós	PIRETROIDE + ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FARAON	Endosulfán + Cipermetrina	H.CLORADO + PIRETROIDE	Insecticida
FAR-GO	Triallate	TIOCARBAMATO	Herbicida
FARMANEB	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
FARMAROX	EPTC	TIOCARBAMICO	Herbicida
FARMCO	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
FARMCO DIURON	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
FARMON ALDRIN	Aldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
FARTOX	Pentacloronitro-benceno	NITRODERIVADO	Fungicida
FAS NOX	Quinclorac	QUINOLENCARBOXILICO	Herbicida
FASTAC	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
FASTPHOS	Fosforo de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
FEBRILTOS	Dipirona + Dextrometorfano + etc.	DIPIRONA + DEXTROMETORFANO	Antipir.-antitusivo-veterinario
FECUNDAL	Imazalil	DERIVADO IMIDAZOL	Fungicida
FEDEAMINA	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
FEDESTER	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
FELINO	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
FELTEX	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
FEMIDE	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
FEN-ALL	Acido tricloro benzoico	BENZOICO	Herbicida
FENAMIN	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
FENAMIPHOS	Fenamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FENARIMOL	Fenarimol	PIRIMIDIL CARBINOL	Fungicida
FENATROL	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
FENBAZ	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
FENBUZOL	Fenilbutazona	FENILBUTAZONA	Analgésico Veterinario
FENCE RIDE	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
FENCHLORPHOS	Fenclofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FENDONA	Alfa - Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
FENFEN	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FEN-FEN	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
FENILAN	Dicofol + Tetradifón	H. CLORADO + TETRACLORFENIL SULFONA	Acaricida
FENISX	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
FENITHION	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FENITOX	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FENITROTHION	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FENKILL	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
FENNOTOX	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
FENOCIL	Bromacil	URACILO	Insecticida
FENOLANE	Fenvalerato + Clorfenvinfós	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
FENOM	Profenofós + Piretroide	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
FENOTHION	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FENOX	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
FENOXAPROP	Fenoxaprop Etil	FENOXIACETICO	Herbicida
FENOXYCARB	Fenoxicarb	CARBAMATO	Insecticida
FENOXYL	Nitrofenol	NITROFENOL	Herbicida
FENPROPAR	Propargita	ORGANO SULFURADO	Miticida
FENRIO VEGFRU	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
FENSTAN	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FENTAN	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
FENTHION	Fentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FENTIL	Fentoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FENTION	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FENTON	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
FENTO-PEN	Fentoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FENVAL	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
FENVALERATO	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
FENZIMIN	Microelemntos	MICROELEMENTOS	Fertilizante
FER KETHION	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FERBAM	Ferbam	DIMETILDITIOCARBAMATO	Fungicida
FERBERK	Ferbam	DIMETILDITIOCARBAMATO	Fungicida
FERIPASTOS	N + P ₂ O ₅ + K ₂ O + MgO + S + B	MICROELEMENTOS	Fertilizante
FERKETHION	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FERMEX	Primifós etil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FERMIDE	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
FERMIMINE	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
FERMOXONE	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
FERNASAN	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
FERNESTA	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
FERNOS	Primicarb	CARBAMATO	Insecticida
FEROMEX	Tecia slanivoraferomona	Feromona	Insecticida
FEROZ	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
FERRIAMICIDON	Sulfuramida	SULFURAMIDA	Insecticida
FERSACRON	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FERTI	N + P ₂ O ₅ + K ₂ O + MgO + S	MICROELEMENTOS	Fertilizante
FERTICAFETO	N + P ₂ O ₅ + K ₂ O + CaO + MgO...	MICROELEMENTOS	Fertilizante
FERTICAÑA	P ₂ O ₅ + K ₂ O + S + CaO + MgO...	MICROELEMENTOS	Fertilizante
FERTIFORMULADOS	Microelemntos	MICROELEMENTOS	Fertilizante
FERTILIZANTE	Aceites y silicona	SUPLEMENTO PARA HOJAS	Fertilizante

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
FERTILIZANTE	Nitrógeno + Minerales	SUPLEMENTO NITROGENADO	Fertilizante
ORQUIDEA	N + P ₂ O ₅ + K ₂ O	MICROELEMENTOS	Fertilizante
FERTILON	N + P ₂ O ₅ + K ₂ O + MgO + S	MICROELEMENTOS	Fertilizante
FERTIPAPA COLANTA	N + P ₂ O ₅ + K ₂ O + MgO + S	MICROELEMENTOS	Fertilizante
FERTIPRADERAS	N + P ₂ O ₅ + K ₂ O + MgO + S	MICROELEMENTOS	Fertilizante
FERTOXY	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
FERTOXIN	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
FERVINAL	Sethoxidim	CICLOHEXANEDIONA	Herbicida
FERXINE	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
FESDAN	Fosmet	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FETILON	N + P ₂ O ₅ + K ₂ O +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
FEUSTAN	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FICAM	Bendiocarb	CARBAMATO	Insecticida
FICAM	Bendiocarb	CARBAMATO	Insecticida
FIERA	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FILEX	Propamocarb	CARBAMICO	Fungicida
FILITOX	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FILOP	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
FIMGITROL	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
FINAL	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
FINALE	Glufosinato de Amonio	AMINOACIDOS	Herbicida
FINAVEN	Difenzquat	DIFENZOQUAT	Herbicida
FINCA ACTRIL	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FINCA VERDIL	Fentoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FINCUC	Insecticida vegetal	INSECTICIDA VEGETAL (?)	Cucarachicida
FINGIZEB	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
FINISH	Etefón + Ciclanilida	ACIDO CLOR ETIL FOSFONICO	Herbicida
FIODINA	Dodina	GUANIDINA	Fungicida
FIOMETA	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FIPOL	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
FIRMOTOX	Piretroide	PIRETROIDE	Insecticida
FIRST RATE	Cloransulam metil	TRIAZOLOPIRIMIDINAS	Herbicida
FISAM	Bendiocarb	CARBAMATO	Insecticida
FISH TOX	Rotenona	ROTENOIDE	Insecticida botánico
FISONS B25	Barbán	CARBANILATO	Herbicida
FITACLORO	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
FITO AMINA	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
FITO ESTER	2,4-D ester	FENOXIACETICO	Herbicida
FITODITH	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
FITOKLOR	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FITOMIL	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
FITOPRON	Fosfonato potásico	FOSFONATO POTASICO	Fungicida
FITORAZ	Propineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
FITOTERRA	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FIXH TOX	Rotenona	ROTENONA	Insecticida botánico
FLAME PLUS	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
FLASH (*)	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FLASH (*)	Picloram	COMPUESTO PIRIDINICO	Herbicida
FLAVYLAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
FLAWAS	Azufre	AZUFRE	Fungicida
FLAZD PENTA	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
FLEA	Rotenona	ROTENONA	Insecticida botánico
FLEA FOG	Deltametrina + Methoprene	PIRETROIDE	Insecticida
FLECTRON	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
FLEE	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
FLEX	Fomesafén	NITRODERIVADO	Herbicida
FLEXIUM	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
FLIGENE	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
FLO TIN	Tributil Estaño	TRIALQUILICO DE ESTAÑO	Fungicida
FLO-ARAGONESA	Lenacilo	URACILO	Herbicida
FLO-MET	Fluometurón	UREA	Herbicida
FLONEX	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
FLOP	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
FLO-PRO-IMZ	Imazalil	DERIVADO IMIDAZOL	Fungicida
FLO-PRO-MC	Metoxiclor	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
FLORALIA	$N + P_2O_5 + K_2O$	MICROELEMENTOS	Fertilizante
FLORALIA FOLLAJE	N + N	MICROELEMENTOS	Fertilizante
FLORAMAG	$P_2O_5 + MgO + S$	MICROELEMENTOS	Fertilizante
FLORAMITE	Bifenazate	HIDRAZINA DEL AC. CARBOXILICO	Miticida
FLORDIMEX	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFONICO	Herbicida
FLORDIMEX T-EXTRA	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFONICO	Herbicida
FLORDOX	Norfloxacin + Doxiciclina	NORFLOXACINA + DICLOXACINA	Antibiótico veterinario
FLOREL	Microelemntos	MICROELEMENTOS	Fertilizante
FLOTZRINE	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
FLOWABLE	Hidróxido de cobre	COBRE	Fungicida
FLOWNEB	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
FLOXAMOX	Norfloxacin + Doxiciclina	NORFLOXACINA + DICLOXACINA	Antibiótico veterinario
FLOZINEB	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
FLUAZIFOP-P-BUTYL	Fluazifop-p-butyl	COMPUESTO FENOXICO	Herbicida
FLUCITRINATE	Flucitrinato	PIRETROIDE	Insecticida
FLUCLASIN	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
FLUCYTHRINATE	Flucitrinato	PIRETROIDE	Insecticida
FLUMANZEB	Mancozeb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
FLUOMETURON	Fluometurón	UREICO	Herbicida
FLUOROACETAMIDA	Fluoroacetamida	COMPUESTO FLUORADO	Rodenticida
FLUORURO DE SODIO	Fluoruro de Sodio	COMPUESTO FLUORADO	Rodenticida
FLURAN	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
FLURAN-480	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
FLURENE	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
FLUTAN	Captán	PTHALIMIDA	Fungicida
FLUTOZENO	Pentacloronitro-benceno	NITRODERIVADO	Fungicida
FLUVALIN	Fluvalinato	PIRETROIDE	Insecticida
FLUVALINATE	Fluvalinato	PIRETROIDE	Insecticida
FLY FIGHTER	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FLY KILLER D	Naled	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FLY-BATE	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FLY-DIE	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FLYTEK	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
FLYTHION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FLYTOX MATA	Tetrametrina +		
HORMIGA	Cifnotrina	PIRETROIDES	Insecticida
FLYTOX			
MATA RASTREROS	Fenotrin + Aletrín	PIRETROIDES	Insecticida
FLYTOX			
MATA VOLADORES	Fenotrin + Aletrín	PIRETROIDES	Insecticida
FMC 17370	Resmetrina	PIRETROIDE	Insecticida
FMC 2070	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
FMC 33297	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
FMC 5462	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
FMC 54800	Bifentrin	PIRETROIDE	Insecticida
FMC 9044	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
FOCUS	Haloxifop-p-metil	PIRIDINA	Herbicida
FOFAMIN A	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
FOLAR	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
FOLAR 460	Terbutilazina + Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA + TRIAZINA	Herbicida
FOLBEX	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
FOLCID	Captafol	CARBOXIMIDA	Fungicida
FOLCORD	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
FOLEY	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOLEYTROIDE	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
FOLIAR BAYER	Urea	UREA	Fertilizante
FOLICAL	Calcio	CALCIO	Suplemento
FOLICUR	Tebuconazol	TRIAZOL	Fungicida
FOLIDOL	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOLIDOL-M	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOLIMAT	Ometoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOLIMATE	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOLINASA	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOLI-R-FOS	Acido Fosforoso	FOSFORO	Fungicida
FOLITHION	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOLITHION-			
GORGJICIDA	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOLNIT	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
FOLOSAN	Pentacloronitro-benceno	NITRODERIVADO	Insecticida
FOLPAN	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
FOLPEL	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
FOLPET	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
FOLPETFLOWABLE	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
FOLPEX	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
FOLPEX FORTE	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
FOLVEL	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOMAC	Pentacloronitro-benceno	NITRODERIVADO	Fungicida
FONCAR	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
FONGARID	Furalaxil	DERIV DE FENILAMINDA	Fungicida
FONOFOS	Fonofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FONTLINE	Fipronil	FENIL PIRAZOLICO	Insecticida
FORAMAG	$P_2O_5 + MgO + S$	MICROELEMENTOS	Fertilizante
FORATER	Terbufós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FORATER FC	Terbufós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FORATO	Forato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FORATOX VEGFRU	Forato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FORAY	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
FORCE	Tefluralina	TEFLURALINA	Insecticida
FORDEX	Acidos Orgánicos	ACIDOS ORGANICOS	Acidificante veterinario
FORE	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
FOREDEX	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
FORESITE	Oxadiazón	OXADIAZON	Herbicida
FORESTAL	Imazapir	IMIDAZOLINONA	Herbicida
FORESYTE FLO	Oxadiazón	OXADIAZON	Herbicida
FORLATE	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
FORLIN	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
FOR-MAL	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FORMALINA	Formaldehido	FORMALDEHIDO	Fumigante
FORMICAL	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
FORMIDANE	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
FORMIDOR	Fipronil	FENIL PIRAZOLICO	Insecticida
FORMIDOR			
HORMIGUICIDA	Fipronil	FENIL PIRAZOL	Insecticida
FORMIQUIL	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
FORMITOX			
HORMIGUICIDA	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FORMITROL-N	Lidocaína	ANESTESICO LOCAL	Uso personal
FORMOTHION	Formotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FORMULA 40	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
FORMULA-100	Fosfomicina	FOSFOMICINA	Antibiótico veterinario

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
FORNET	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FORRON	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
FORST-U-46	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
FORTEX	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
FORTROL	Cynacina	TRIAZINA	Herbicida
FORTUNE	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
FORTURF	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
FORUM	Dimetomorf + Folpet	CARBOXAMIDA + MORFOLINA	Fungicida
FORZA (*)	Metsulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
FORZA (*)	Microelementos	MICROELEMENTOS	Fertilizante
FOSATO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
FOS-CAIGA	Butifós	ORGANOFOSFORADO	Herbicida
FOSCAM	Fosfina	FOSFURO	insecticida
FOSCHLOR	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOSDAN	Fosmet	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOSDRIN	Mevinfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOSETIL	Fosetil	TRITIL FOSFONATO DE ALUMINIO	Fungicida
FOSFACEL	N + P ₂ O ₅	MICROELEMENTOS	Fertilizante
FOSFACOL	Paraoxón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOSFACRON	Fosfamidón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOSFAMAG	Fosfuro de Hidrógeno	FOSFAMINA	Insecticida
FOSFAMIDON	Fosfamidón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOSFAMIN	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
FOSFERNO M50	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOSFIN DRAGON	Fosfuro de zinc	FOSFURO DE ZINC	Rodenticida
FOSFINA	Fosfina	FOSFURO DE ZINC	Fumigante
FOSFORHUIL	Mevinfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOSFORO	Fósforo elemental	FOSFORO ELEMENTAL	Rodenticida
FOSFORO FOLIAR	P ₂ O ₅ + Estabilizantes	MICROELEMENTOS	Fertilizante
FOSFUME	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
FOSFURO DE ALUMINIO	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
FOSFURO DE MAGNESIO	Fosfuro de Magnesio	FOSFURO DE MAGNESIO	Fumigante
FOSFURO DE ZINC	Fosfuro de zinc	FOSFURO DE ZINC	Rodenticida
FOS-GALL A	Butifós	ORGANOFOSFORADO	Herbicida
FOSLETE	Fosmet	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOSMAZINA	Glifosato + Simazina	FOSFONOMETILGLICINA + TRIAZINA	Herbicida
FOSMETAN	Fosmet	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOSMITE VEGFRU	Etión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOSPRON	Microelementos	MICROELEMENTOS	Suplemento nutricional
FOSTAN	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOSTION MM	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOSTOAT	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FOSTONIC	Fosetil	TRITIL FOSFONATO DE ALUMINIO	Fungicida
FOXANIL	Cymoxanil + Mancozeb	ACETIMIDA + DITIOCARBAMATO	compuesto
FOXPRO	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
FOXTO	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
FOZZY	Fosetil	TRITIL FOSFONATO DE ALUMINIO	Fungicida
FRAGAHTI	Detergente	TENSOACTIVOS CATIONICOS	Uso doméstico
FRAMED	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
FRATOL	Fluoroacetato de Sodio	FLUOROACETATO DE SODIO	Rodenticida
FREON	Cloruro de Metileno	CLORURO DE METILENO	Fumigante
FRESHGARD	Imazalil	DERIVADO IMIDAZOL	Fungicida
FROLIM	Detergente	DETERGENTE	Uso doméstico
FRONTIER	Dimethenamida	ACETAMIDA	Herbicida
FRONTLINE	Fipronil	FENILPIRAZOLE	Insecticida
FROTEX CREMA	Acidos Palmítico, Estearico etc	DETERGENTE	Uso doméstico

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
FROTEX DETERGENTE	Tensioactivo	TENSIOACTIVO ANIONICO	Detergente
FROWNIDE	Fluazinam	PIRIDINA	Fungicida
FRUITDO	Quinolato de Cobre	COBRE	Fungicida
FRUITONE	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
FRUMIDOR	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
FRUMIN AL	Disulfotón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FRUTELEF I	Aceite mineral	ACEITE MINERAL	Coadyuvante
FTALAN	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
FUCHING JUIR	Flucitrínato	PIRETROIDE	Insecticida
FUCIRAM	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
FUEGO	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
FUENTES DE NITROGENO	Nitrógeno	NITROGENO	Fertilizante
FUETE	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
FUGITAN	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
FUKLASIN	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
FULGOR	Benfuracab	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FULIMAT	Omatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FULL-MINA 4	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
FULMI RATAS	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
FUMARIL	Coumafuril	COUMAFURIL	Rodenticida
FUMARIN	Fumarín	FUMARIN	Rodenticida
FUMASOL	Fumarín	FUMARIN	Rodenticida
FUMI-CEL	Fosfuro de Magnesio	FOSFURO DE MAGNESIO	Fumigante
FUMIGRAIN	Acrlonitrilo	CIANOETILENO	Fumigante
FUMINO	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
FUMIPHOS	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
FUMI-STRIP	Fosfuro de Magnesio	FOSFURO DE MAGNESIO	Fumigante
FUMITOXIN	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
FUMIXAN	Propoxur + Cipermetrina	CARBAMATO + PIRETROIDE	Insecticida
FUMO-GAS	ETB	ETILEN DIBROMO METANO	Fumigante
FUNCAP	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
FUNCLOLAZ	Procloraz	DERIVADO DEL IMIDAZOL	Fungicida
FUNCOZEB	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
FUNDAS PARA BANANO	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FUNDAZOL	Benzimidazol	IMIDAZOL	Fungicida
FUNG BACTER	Amonio cuaternario	AMONIO CUATERNARIO	Fungicida
FUNGAFLOR	Imazalil	DERIVADO IMIDAZOL	Fungicida
FUNGASTOP	Citríco + Glicerol	CITRICOS + GLICEROL	Fungicida
FUNGAZIL	Imazalil	DERIVADO IMIDAZOL	Fungicida
FUNGCHEX	Cloruro de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
FUNGI BAC	Fosfito de Zinc	FOSFITO DE ZINC	Estimulante horm. vegetal
FUNGI-BAC 222	Cloruro de Benzalconio	AMONIO CUATERNARIO	Antiséptico
FUNGICEL	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
FUNGICIDA ECOLOGICO	Azufre	AZUFRE	Fungicida
FUNGICLOR	Pentacloronitro-benceno	NITRODERIVADO	Fungicida
FUNGIDICE 1991	Benzimidazol	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
FUNGIFEN	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
FUNGIMAN	Ditiocarbamato	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
FUNGIMICIN	Oxitetraciclina	OXITETRACICLINA	Fungicida
FUNGINEX	Triforina	DERIVADO PIPERAZINICO	Fungicida
FUNGIS KHAN	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
FUNGISAN	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
FUNGISTEMIC	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
FUNGISTOX	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
FUNGITEX	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
FUNGITROL	Tributilin	OXIDO DE BUTILESTANO	Fungicida
FUNGITROL 11	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
FUNGIZEB	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
FUNGLAK	Mancozeb + Oxido cuproso	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO + Cu	Fungicida
FUNGO	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
FUNGO-PLEX	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
FUNGOSTOP	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
FUNKIL	Tetracloptolida	REPELENTE	Insecticida
FUNNEL TRAP	Feromonas	FEROMONAS	Insecticida
FUNOMYL	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
FUNSEB	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
FUORAKIL	Fluoroacetamida	COMPUESTO FLUORADO	Rodenticida
FURA - LIMOR S.C	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
FURACARB	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
FURADAN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
FURADEX	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
FURALIMOR	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
FURA-LIMOR	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
FURASUL	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
FURASUN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
FURATOL	Fluoroacetato de Sodio	FLUOROACETATO DE SODIO	Rodenticida
FURAZIN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
FURIA	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
FURKAIN	Mancozeb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
FURKAIN	Cobre + Mancozeb	COBRE + DITIOCARBAMICO	Fungicida
FURORE	Fenoxaprop Etil	COMPUESTO FENOXICO	Herbicida
FURSEM	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
FUSILADE	Fluazifop-P-butil	COMPUESTO FENOXICO	Herbicida
FUSILADE DX	Fluazifop-P-butil	COMPUESTO FENOXICO	Herbicida
FUSILADE FIVE	Fluazifop-P-butil	COMPUESTO FENOXICO	Herbicida
FUSILADE II	Fluazifop-P-butil	COMPUESTO FENOXICO	Herbicida
FUSILADE SUPER	Fluazifop-P-butil	COMPUESTO FENOXICO	Herbicida
FUSION	Fluazifop-P-butil	COMPUESTO FENOXICO	Herbicida
FUSSOL	Fluoroacetamida	FLUOROACETAMIDA	Rodenticida
FUSTOL MASSO	Propiconazol	TRIAZOLICO	Fungicida
FUTBOL	Metalaxil	ANILIDA	Fungicida
FUTUR	Tiodicarb + Microelementos	DITIOCARBAMATO	Insecticida
FUTURA (*)	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
FUTURA (*)	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
FUTURO SEMEVIN	Tiodicarb	CARBAMATO	Insecticida
FW-730	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
FW-734	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
FYFANON	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
FYRAN	Sulfamidato de Amonio	SULFAMIDATO DE AMONIO	Herbicida
FYTOLAN	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
G 34162	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
G-27692	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
G-2G-23133	Coumaclor	COUMACLOR	Rodenticida
G-30027	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
G-30028	Propazina	TRIAZINA	Herbicida
G-314161	Prometrín	TRIAZINA	Herbicida
G-31435	Prometón	TRIAZINA	Herbicida
G-32911	Simetrina	TRIAZINA	Herbicida
G-34162	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
GADISAN	Linurón + Trifluralina	DINITROANILINA + UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
GALANT	Haloxifop	PIRIDINA	Herbicida
GALANT PLUS	Haloxifop	PIRIDINA	Herbicida
GALAXY(*)	Acifluorfen	ETER DIFENOLICO	Herbicida
GALAXY(*)	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
GALBEN	Mancozeb-Benalaxyl	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
GALBEN MZ	Mancozeb-Benalaxyl	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
GALGOFAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GALIGAN	Oxifluorfen	NITRODERIVADO	Herbicida
GALLANT	Haloxifop	PIRIDINA	Herbicida
GALLOGAMA	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GALLOTOX	Fenil acetato de Hg + Amonio	MERCURIO + AMONIO	Fungicida
GALLUP	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GALOPE	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
GALTAC	Benazolin	CLOROACETATO DE BENAZOLIN	Herbicida
GALTER	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
GAMABENCENO®	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
GAMAPHEX	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GAMASAN	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GAMEXANE	Gamexano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GAMIT	Clomazone	DIMETILISOXASOLIDONE	Herbicida
GAMMA MEAN	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GAMMA-AMINOPYRIDINE	4-Aminopiridina	COMPUESTO PIRIDINICO	Avicida
GAMMA-BHC	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GAMMACOL	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GAMMA-COL	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GAMMA-HCH	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GAMMEX	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GAMMEXANE	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GAMO	Fenoxaprop Etil + Diclofop	FENOXIACETICO	Herbicida
GAMOAN - FLO	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GAMONIL	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
GAMPHEX	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GANADERO	N + P ₂ O ₅ + K ₂ O + CaO +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
GANAZOLE	Albendazol	ALBENDAZOL	Antiparasitario Veterinario
GANMOTAN	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GANSTER	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
GARBASOL	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
GARBI	Anhidrido fosfórico + Aminoácidos	ANHIDRIDO FOSFORICO + AMINOACIDOS	Hormonal
GARD	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
GARDENTOX	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
GARDOPRIM	Simetrina	TRIAZINA	Herbicida
GARIAL	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
GARLIC BARRIER	Extracto de ajo	EXTRACTO DE AJO <i>Allium sativum</i>	Repelente
GARLIC GARD	Aceite de ajo	ACEITE DE AJO	Insecticida biológico
GARLIC OIL	Aceite Gárlico	ACEITE GARLICO	Antibacteriano y antifúngico
GARLON	Triclorpir + Fluroxipir	COMP. PIRIDILICO + FENOXIACETICO	Herbicida
GARLON	Triclopyr + 2,4-D	COMP. PIRIDILICO + FENOXIACETICO	Herbicida
GARLON			
MATA ARBUSTOS	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
GARNITAN	Linurón	UREA SUSTITUIDA	Herbicida
GARRA (*)	Brodifacoum	BRODIFACUOM	Rodenticida
GARRA (*)	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
GARRAFOX	Organofosforado	ORGANOFOSFORADO	Insecticida Veterinario
GARRAMOS	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
GARRATHION	Carbofenotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

Nota: El Gamabenceno® registrado en Colombia por Laboratorio Bussie, como insecticida (perjudicial o escabida) curiosamente no es GAMABENCENO sino que su principio activo es PER-METREINA, un piretroide, según el comunicado del Director de Vigilancia y Control S.G.S.S.S. El producto Gamabenceno plus conserva el nombre mediante autorización del invima al otorgarle el registro sanitario.

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
GARRATRAX	Amitraz	TRIAZAPENTADIENO	Garrapaticida Veterinario
GARRATRAZ	Amitraz	TRIAZAPENTADIENO	Insecticida
GARVOX	Bendiocarb	CARBAMATO	Insecticida
GASAPRIM	Triazina	TRIAZINA	Herbicida
GASAREX	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GASOLINA	Hidrocarburo	HIDROCARBURO	Combustible
GASTIM	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
GASTION	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
GASTOXIM	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
GASTOXIN	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
GAUCHO	Imidacloprid	CLORO-NICOTIL	Insecticida
GDA	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
GEARPHOS	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
GEBUTOX	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
GEIGY 30028	Propazina	TRIAZINA	Herbicida
GEIGY 388	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GENATE	Butilato	TIOCARBAMICO	Herbicida
GENEP	EPTC	TIOCARBAMICO	Herbicida
GENEP PLUS	EPTC	TIOCARBAMICO	Herbicida
GENERACION	Difthialone	DIFTHIALONE	Rodenticida
GENERATIR	Azufre	AZUFRE	Fungicida
GENITOX	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GENPEST	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
GEOMET	Forate	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
GEONTER	Terbacil	URACIL SUSTITUIDO	Herbicida
GERMATE	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GERMINOX	Acidos Humínicos	ACIDOS HUMINICOS	Fertilizante
GERMOSEPT	Cloruro Benzalconio + Alc. Benzílico	AMONIO CUATERNARIO + ALC. BENZ.	Antiséptico
GESAGARD	Prometrina	TRIAZINA	Herbicida
GESAMIL	Propazina	TRIAZINA	Herbicida
GESAPAX	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
GESAPINT	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GESAPOL	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GESAPON	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GESAPRIM	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
GESAPRIM NUEVE	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
GESAPRIN	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
GESAROL	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GESATOP	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
GESFID	Mevinfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
GESGARD	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
GESTAMIN	Atrazina	S-TRIAZINA	Herbicida
GEXANE	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GEXAREX	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GIBERELINA KA	Acido Giberélico	GIBERELINA A3 HORMONA VEGETAL	Regulador fisiológico
GIBERLUQ	Acido Giberélico	GIBERELINA A3 HORMONA VEGETAL	Regulador fisiológico
GIBGRO	Acido Giberélico	GIBERELINA A3 HORMONA VEGETAL	Regulador fisiológico
GIBREL	Acido Giberélico	GIBERELINA A3 HORMONA VEGETAL	Regulador fisiológico
GIFFEX	Triazina	TRIAZINA	Herbicida
GILMECTIN	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
GIMA	Acido Giberélico	FITO HORMONA	Fitorregulador
GLADE	Aromas	AMBIENTADOR	Ambientador
GLADIADOR (*)	Metiocarb	CARBAMATO	Insecticida
GLADIADOR (*)	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
GLADIUM	Etoxisulfurón	SULFONILUREA	Herbicida
GLASS-K	Fosfito	FOSFORO	Fungicida
GLASS-Mg	P-MgO	FOSFORO + Mg	Fungicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
GLASS-PRO	Alcoholes + Glicoles	ALCOHOLES + GLICOLES	Uso doméstico
GLEAN	Clorsulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
GLEX-M	Mercaptotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
GLIALKA	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLIFOED	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLIFOGARDE	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLIFOIN	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLIFOLAQ	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLIFOMAT	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLIFOMAX	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLIFONOX	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLIFONOX BIO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLIFOREY	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLIFOSAN	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLIFOSATE	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLIFOSATO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLIFOSOL	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLILUQ	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLIPHOSATE	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLISOMPA	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLISTAR	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLITAN	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLITEX	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLUCOXAN	Abamectina	ABAMECTINA	Cucarachicida
GLUTAFARM	Glutaldehido	GLUTALDEHIDO	Desinfectante veterinario
GLYCEL	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLYCOL BROMIDE	ETB	ETILEN DIBROMO METANO	Fumigante
GLYFOCOR	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLYFOS	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLYFOSAN	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLYMOR	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLYPHOGAN	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLYPHOGAN	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLYPHOS	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLYPHOSATE	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLYPHOSUL	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLYPHOTOX	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLYSATE	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GLYTEX	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GNATROL	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
GOAL	Oxifluorfen	NITRODERIVADO	Herbicida
GO-GO-SAN	Pendimetalín	DINITROANILINA	Herbicida
GOKIET	Praletín + Cifenotrin	PIRETROIDES	Insecticida
GOLD CREST	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
GOLD CREST C-100	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GOLDE DEW	Azufre	AZUFRE	Fungicida
GOLDENLEAF	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TOBACCO			
GOLDQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
GOLIATH	Fipronil	FENIL PIRAZOL	Insecticida
GOLIATH CARTUCHO	Fipronil	FENIL PIRAZOL	Insecticida
GOLTIX	Metamitrón	TRIAZINONA	Herbicida
GOPHA-RID	Fosfuro de zinc	FOSFURO DE ZINC	Rodenticida
GORDON 'S	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
GORDON 'S AMINE	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
GORDON 'S MECOMEC	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
GORGOJICIDA-			
FOLITION	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
GORPHOS	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Insecticida
GOVERN	Fenbuconazole	IMIDAZOL	Fungicida
GOWAN	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
GOWAN			
CIPERMETRINA	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
GOWAN MANCOZEB	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
GOWAN			
METAMIDOFOS	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
GOWAN METOMIL	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
GOWAN PERMETRINA	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
GRACIDE	2,4-D Amina	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
GRAIN GUARD	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
GRAMAFIN	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
GRAMAZINE	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
GRAMEVIN	Dalapón	DICLOROPROPIONICO ACIDO	Herbicida
GRAMINON	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
GRAMIXEL	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
GRAMMOXONE	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
GRAMOCIL	Paraquat+Diurón	BIPIRIDILO + DIMETIL UREA	Herbicida
GRAMONOL	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
GRAMONOX	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
GRAMOXONE	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
GRAMOXONE EXTRA	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
GRAMOXONE SUPER	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
GRAMURON	Paraquat+Diurón	BIPIRIDILO + DIMETIL UREA	Herbicida
GRAN QUICK TOX	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
GRAND	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
GRANDSTAND	Triclopyr	DERIVADO PIRIDILICO	Herbicida
GRANERIL	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
GRANERO	Hexaclorobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
GRANIT	Bromuconazole	IMIDAZOL	Fungicida
GRANOW NW	Hexaclorobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
GRANOZOL	Hexaclorobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
GRANSTAR	Tribenurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
GRANT	Bromuconazole	IMIDAZOL	Fungicida
GRANUDIN	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
GRANUREX	Neburón	UREICO	Herbicida
GRANUTOX	Forate	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
GRAP	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
GRASIDIM	Setoximin	OXIMINDERIVADO	Herbicida
GRASLAN	Tebuturón	UREA SUSTITUIDA	Herbicida
GRASSATE	Nicosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
GRATIL	Amidosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
GRAZON	Piclorán +	PIRIDINICO + SULFONIL UREA	Herbicida
	Metsulfurón		
GREEN CROSS	Rotenona	ROTENOIDE	Insecticida botánico
GREEN-DAISEN-M			
GREEN-DAISEN-M	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
GRENADE	Cialotrina	PIRETROIDE	Insecticida
GRESAPAX	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
GRIFFEX	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
GRIFFIN MANEX	Ditiocarbamato	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
GRILLO CHOICE	Fipronil	FENIL PIRAZOLICO	Insecticida
GRISELESF	<i>Bacillus sphaericus</i>	<i>Bacillus sphaericus</i>	Insecticida
GRIZEB	Ditiocarbamato	DITIOCARBAMATO	Fungicida
GROLAN PATAFOL	Ofurace + Mancozeb	DITIOCARBAMATO + ANILIDA	Fungicidas
GROLAN WP	Ofurace + Mancozeb	DITIOCARBAMATO + ANILIDA	Fungicidas
GROMAZ	Madurmicina + nicarbazina	MADURAMICINA + NICARBAZINA	Anticoccidial veterinario
GROPPER	Metsulfurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
GROSSO	Clorpirifós etil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
GROUND-UP	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GROWAM PARAQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
GROWAN	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
GROWAN			
DIMETOATO	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
GROWAN			
ENDOSULFAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GROWAN PARAQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
GRUNDIER ARBENZOL	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
GS 14260	Terbutryn	TRIAZINA	Herbicida
GS-13529	Simetrina	TRIAZINA	Herbicida
GUANTE	Setoxidim	CICLOHEXANEDIONA	Herbicida
GUARDIAN	Acetoclor	ACETAMIDA	Herbicida
GUAZATINE	Guazatine	ALIFATICO DE NITROGENO	Fungicida + repelente de aves
GUERRERO			
GUERRERO	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
GUESAPON	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GUESAROL	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
GUILLIVER	Azimsulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
GUSAFAN PM	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
GUSATHION	Azinfos metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
GUSTAFSON	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
GUSTAFSON-LSP	Tiabendazol	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
GUSVAN	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
GUTHION	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
GYBON	Simetrina	TRIAZINA	Herbicida
GYCEL	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
GYRON	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HACHE UNO SUPER	Fluazifop	COMPUESTO FENOXI	Herbicida
HAIPEN	Captafol	CARBOXIMIDA	Fungicida
HAITIN	Fenil Estaño	ESTAÑO	Fungicida
HALIZAN	Metaldehído	METALDEHIDO	Molusquicida
HALLMARK	Cialotrina	PIRETROIDE	Insecticida
HALMARK	Esfenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
HALOXYFOP	Haloxifop	PIRIDINA	Herbicida
HALOXYFOP			
HALOXYFOP	Haloxifop	PIRIDINA	Herbicida
HALTOX	Bromuro de Metilo	BROMURO DE METILO	Fumigante Insecticida
HAMIDOP			
HAMIDOP	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
HAMIVEL	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
HAMMER	Imazetapir	IMIDAZOLINONA	Herbicida
HARMONY	Thifensulfuron metil	SULFONIL UREA	Herbicida
HARNESS	Acetoclor	ACETAMIDA	Herbicida
HARPIC- ACTIVO	Hidróxido de Sodio	HIDROXIDO DE SODIO	Uso doméstico
HARPIC-ANTIHONGOS			
HARPIC-ANTIHONGOS	Hipoclorito de sodio	HIPOCLORITO DE SODIO	Uso doméstico
HARPON			
HARPON	Zoxamida + Cymoxanil	ZOXAMIDA + ACETAMIDA	Fungicida
HARVADE 2	Dimetifin	DIMETIFIN-DEFOLIANTE	Herbicida
HARVEST-AID	Clorato de Sodio	CLORATO DE SODIO	Herbicida
HAVOC	Brodifacoum	BRODIFACUOM	Rodenticida
HAWK	Cumarina	CUMARINA	Rodenticida
HAXAVIN	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
HCB	Hexaclorobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
HCB VALAGRO	Hexaclorobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
HCH	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HEDMAL	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
HEDONAL	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
HEL-FIRE	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
HELIOCAR	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HELMISTIN	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
HELMOBEN	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
HELMOFOS	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
HELMONIL	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
HEOD	Dieldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HEPTACHLOR	Heptaclo	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
HEPTACLOR	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HEPTACLORANE	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HEPTACOLORO	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HEPTAGRAN	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HEPTAGRAN	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HEPTAMUL	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HEPTASOL	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HEPTOX	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HEPTOX VEGFRU	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HERALD	Fenpropatrina	PIRETROIDE	Insecticida
HERBA GLEX	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
HERBADOX	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
HERBAGRO	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
HERBALAN	2,4-D + 2,4-DP	FENOXIACETICOS	Herbicida
HERBALT	Neburón	UREICO	Herbicida
HERBAMINA	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
HERBATOX (*)	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
HERBATOX (*)	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
HERBAX	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
HERBAXON	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
HERBAXONE	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
HERBEC	Tebutiurón	UREA SUSTITUIDA	Herbicida
HERBIAMINA	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
HERBIC	Tebutiurón	UREA SUSTITUIDA	Herbicida
HERBICIDA C			
PROBELTE	MCPA + 2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
HERBI-D480	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
HERBIDAL	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
HERBIDON	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
HERBIDON CB	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
HERBIESTER	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
HERBIFEN	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
HERBIFEN AMINA	2,4-D amina	DICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
HERBIFEN SUPER	2,4-D ester	DICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
HERBIFLAN	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
HERBIFLURIN	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
HERBIGLIFO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
HERBIPAK	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
HERBIPOL (*)	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
HERBIPOL (*)	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
HERBIPOL GLIFOSATO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
HERBIPROPOANIN	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
HERBIQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
HERB-NEAT	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
HERBOGIL	Dinoterb	NITRODERIVADO	Herbicida
HERBOLEX	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
HERBOX	Fenoxipolietoxietanol	FENOXIPOLIETOXIETANOL	Coadyuvante
HERBOXONE	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
HERBURON	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
HERCON-GRANDLURE	Grandlure o Gyp-lure	DERV. DE LYMANTRIA-FEROMONA	Insecticida
HERCULES	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
HERGAZINA	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
HERKOL	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
HERMENON	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
HERMENON EXTRA	MCPA	FENOXIACETICOS	Herbicida
HEXA C.B.	Hexaclorobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
HEXACHLORIDE	Hexaclorociclohexano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HEXACHLORO-BENZENE	Hexaclorobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
HEXACHLORO-CYCLOHEXANE	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HEXACZINONE	Hexaczinone	TRIAZINA	Herbicida
HEXADRIN	Endrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HEXAHERB	Ferbam	DIMETILDITIOCARBAMATO	Fungicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
HEXAFLUORINE	Anfotérico	PRODUCTO ANFOTERICO	Descontaminante químico
HEXASIR	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
HEXASUL	Sulfuro	AZUFRE	Fungicida
HEXASULFAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HEXATHANE	Ditiocarbamato	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Zn	Fungicida
HEXATHION	Carbofenotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
HEXATHIR	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
HEXATION	Carbofenotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
HEXAVIN	Carbanil	CARBAMATO	Insecticida
HEXAZINONE	Hexaczinone	TRIAZINA	Herbicida
HEXYCLAN	Hexaclorociclohexano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HIBAR-X	Bromacilo	URACILO	Herbicida
HI-DEERATOL	Ergocalciferol	ERGOCALCIFEROL	Rodenticida
HI-DEP	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
HIDROCOB 77	Hidróxido de Cobre	COBRE	Fungicida
HIDROCOMPLEX	Olaquinox	ESTIMULANTE DE FLORA	Antibiótico veterinario
HIDROCU PH	Hidróxido de Cobre	COBRE	Fungicida
HIDRO-CU-DF	Hidróxido de Cobre	COBRE	Fungicida
HIDROFLOW	Hidróxido de Cobre	COBRE	Fungicida
HIDROFLOWABLE	Hidróxido de Cobre	COBRE	Fungicida
HIDROMET-FLO	Hidróxido de Cobre	COBRE	Fungicida
HIDROMEX	Hidróxido de Cobre	COBRE	Fungicida
HIDROPLUS	Hidróxido de Cobre	COBRE	Fungicida
HIDROQUIN	Hidróxido de Cobre	COBRE	Fungicida
HIDRO-S	Hidróxido de Cobre	COBRE	Fungicida
HIDROSOL	Microelementos	MICROELEMENTOS	Fertilizante
HIDROTHAL - 191	Acido Pthalico	DICARBOXILICO	Herbicida
HIDROTHAL - 47	Acido Pthalico	DICARBOXILICO	Herbicida
HIDROTHOL	Acido Pthalico	DICARBOXILICO	Herbicida
HIDROXI PROAN	Microelementos	MICROELEMENTOS	Suplemento nutricional
HIDROXICUB	Hidróxido de Cobre	COBRE	Fungicida
HIDROXIDO DE COBRE	Hidróxido de Cobre	COBRE	Fungicida
HIDROXI-FLUABLE	Hidróxido de Cobre	COBRE	Fungicida
HIDROXIL PLUS	Hidróxido de Cobre	COBRE	Fungicida
HIELOXIL PM	Metalaxil + Mancozeb	ANILIDA +	Fungicida
HIERBAESTER	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
HIERBAMINA	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
HIGALCOTON	Fluometurón	UREA	Herbicida
HIGALMETOX	Metoxiclor	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HIGIENEX	Cipermetrina	PIRETROIDE	Acaricida uso humano
HIGTALFON	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
HILCRON	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
HILDAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HILDIT	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HILFOL	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HILMALA	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
HILTHION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
HINOSAN	Edinfenfos	ORGANOFOSFORADO	Fungicida
HIPERKILL	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
HIPPOTAL	Mebendazol	MEBENDAZOL	Antihelmíntico veterinario
HISBATUR	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
HIVERTOX	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
HIZAROCIN	Ciclohexamida	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Fungicida
HOE 002784	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
HOE 095404	Etoxisulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
HOE 2671	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HOE.75032	Amidosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
HOEGRASS	Diclofop-metil	CLOROFENOXI	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
HOE-GRASS	Diclofop-metil	CLOROFENOXI	Herbicida
HOELON	Diclofop-metil	CLOROFENOXI	Herbicida
HOMMOTUO	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
HONCHO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
HONG NIEN	Acetato de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
HORIZON	Fluazifop-P-butil	COMPUESTO FENOXI	Herbicida
HORKIL	Deltametrina	PIRETOIDE	Insecticida
HORMICID	Fentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
HORMIGOL	Naled	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
HORMINEX 400	2,4-D ester	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
HORMINEX 720	2, 4 -D amina	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
HORMOAGRO	Acido naftalenacético (ANA)	NAFTALENACETICO	Regulador fisiológico
HORMOPRIN	A.N.A.	AUXIMA	Fitoregulador
HORTA	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
HORTAG	Aldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HOSTACID	Triazofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
HOSTATHION	Triazofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
HUILEUX	Toxafeno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
HUMUS	Microelementos	MICROELEMENTOS	Fertilizante
HUNGAZIN	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
HUNTER	Mercaptotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
HURACAN	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
HUSSAR	Iodosulfurón	UREICO	Herbicida
HYCOP	Hidróxido de cobre	COBRE	Fungicida
HYDRAM	Molinate	TIOCARBAMICO	Herbicida
HYDRAMETHYLNON	Hidrametilón	TRIFLUOMETIL-AMINOHIDRAZONA	Insecticida
HYDRO FLOW	Hidróxido de cobre	COBRE	Fungicida
HYDRO PRO	Hidróxido de cobre	COBRE	Fungicida
HYDROMAG	MgO	OXIDO DE MAGNESIO	Fertilizante
HYDROMET	Hidróxido de Cobre	COBRE	Fungicida
HYDROTHAL	Endotal	ACIDO DICARBOXILICO	Herbicida
HYLMOL	Etión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
HYPERKILL	Cipermetrina	PIRETOIDE	Insecticida
HYVAR X	Bromacil	COMPUESTO URACILO	Herbicida
I-CON	Brodifacoum	BRODIFACUOM	Rodenticida
ICON	Lamdacialotrina	PIRETOIDE	Insecticida
ICONO	Brodifacoum	BRODIFACUOM	Rodenticida
IGRAN	Terbutrina	TRIAZINA	Herbicida
IGRATER	Terbutrina	TRIAZINA	Herbicida
IKURIN	Sulfamidato de amonio	SULFAMIDATO DE AMONIO	Herbicida
ILLOXAN	Diclofop-metil	CLOROFENOXI	Herbicida
ILOXAN	Diclofop-metil	CLOROFENOXI	Herbicida
IMAGE	Imazaquin	IMIDAZOLINONA	Herbicida
IMAVEROL	Imazalil	DERIVADO IMIDAZOL	Fungicida
IMAZALIL	Imazalil	DERIVADO IMIDAZOL	Fungicida
IMAZAQUIN	Imazaquin	IMIDAOL	Herbicida
IMAZETHAPYR	Imazetapir	IMIDAZOLINONA	Herbicida
IMAZILAQ	Imazalil	DERIVADO IMIDAZOL	Fungicida
IMIDACLOPRID	Imidacloprid	CLORO-NICOTIL	Insecticida
IMIDAN	Fosmet	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
IMIDON	Fosmet	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
IMIDOR	Imidacloprid	CLORO-NICOTIL	Insecticida
IMPALA	Imazalil	DERIVADO IMIDAZOL	Fungicida
IMPERATOR	Permetrina	PIRETOIDE	Insecticida
IMPIDE	Sales potásicas de ácidos grasos	SALES POTASICAS DE ACIDOS GRASOS	Insecticida
INACLOR	Clorpirifós etil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
INAKOR	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
INCCO	Valone	VALONE	Rodenticida
INDANDIONA	Indandiona	INDANDIONA	Rodenticida
INDAR	Fenbuconazole	IMIDAZOL	Fungicida
INDIO (*)	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
INDIO (*)			Uso
BLANQUEADOR	Hiposulfito de sodio	HIPOSULFITO DE SODIO	doméstico
INDOTHIRIN	Permetrina	PIRETOIDE	Insecticida
INEX-A	Alcoholes	ALCOHOLES	Coadyuvante
INIA 82,4	Azinfoz metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
INICARB	Butocarboxim	CARBAMATO	Insecticida
INIMECTIN	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
INISAN	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
INITHION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
INMUTAN	Derivado Arsenical	ARSENICAL	Fungicida
INNOVAT	Fosmet	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
INQUIPORT ATRAZIN	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
INQUIRON FLOW	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
INSECT KILLER	Ciclopropano carboxilato	PIRETOIDE	Insecticida
INSECT POWDER	Piretroide	PIRETOIDE	Insecticida
INSECTICIDA			
COMEJEN FUMIGAX	Primifós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
INSECTICIDA DIMY	DDVP	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
INSECTICIDA KEY	Aceite de verano	ACEITE DE VERANO	Insecticida
INSECTIN	Endrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
INSECTLACK	Dieldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
INSECTOPHENE	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
INSECTO-SOLO	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
INSECTRINA	Cipermetrina	PIRETOIDE	Insecticida
INSEGAR	Fenoxicarb	CARBAMATO	Insecticida
INSTYST-D	Disulfotón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
INTER 2,4-D	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
INTERCAPTAN	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
INTERCEPT	Bacterias saprófitas	BACTERIAS SAPROFITAS	Fungicida biológico
INTERCIDE TMP	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
INTERCROTOS	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
INTERFURAN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
INTERMENB	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
INTERMICIN	Estreptomicina	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Antibiótico
INTERMICINA	Oxitetraciclina	OXITETRACICLINA	Fungicida
INTER-PCNB	Pentacloronitro-benceno	NITRODERIVADO	Fungicida
INTERTHIRAM	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
INTOX 8	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
INTRATHION	Tiometón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
INTREPID	Metoxifenozide	DIACILDRAZINA	Insecticida
INTROBAN	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida
INVERTON	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
INVICTO	Imidacloprid + Cialotrina	CLORONICOTIL + PIRETOIDE	Insecticida
INVISI-GARD	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
IONIX	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
IOTRIL	Ioxynll	BENZONITRILO	Herbicida
IOTRILEX	Ioxynll	BENZONITRILO	Herbicida
IP-50	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
IPANER	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
IPERSAN	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
IP-FLO	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
IPPON	Iprodione	DICARBOXAMIDA	Fungicida
IPRACOL	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
IPRODIONE	Iprodione	DICARBOXAMIDA	Fungicida
IR-IR-GO-GO-SAN	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
ISATHRINE	Resmetrina	PIRETOIDE	Insecticida
ISCOBROME D	Dibromuro de Etileno	DIBROMURO DE ETILENO	Fumigante
ISCOTHANE	Dinocap	DINITROFENILO	Fungicida y Acaricida
ISHI METRIN	Piretroide	PIRETOIDE	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
ISHI SULFAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ISHIPRON	Cloarfluazurón	BENZILUREA	Insecticida
ISHISULFAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ISOBULT ESTER TEC.	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
ISOCIL	Bromacil	COMPUESTO URACILO	Herbicida
ISO-CORNOX	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
ISOCOTHAN	Dinocap	DINITROFENILO	Fungicida y Acaricida
ISODRIN EPOXIDE	Endrín	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ISOFPENHOS	Fenamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ISOGARD	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
ISOGUARD	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
ISOMERO	Fenoxaprop etil	FENOXIACETICO	Herbicida
ISOMETRIN	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ISOPAR-V	Aceite parafínico y ciclopafácicos	ACEITES PARAFINICOS	Coadyuvante
ISOPROTURON	Isoproturón	UREICO	Herbicida
ISOTOX	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ISOTRAC	Valone	VALONE	Rodenticida
ISOVAL	Valone	VALONE	Rodenticida
ITALO	Clorpirifós etil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
IVERMECTIN	Avermectina	AVERMECTINA	Acaricida
IVOMEC	Ivermectina	IVERMECTINA	Antiparasitario veterinario
IVOSIT	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
IVUCICLINA	Penicilina + Estreptomicina	PENICILINA + ESTREPTOMICINA	Antibiótico
IVUCREM	Furacina + Carbamida	FURACINA + CARBAMIDA	Uso Veterinario
IVUCREM-A	Furacina + Carbamida + Bennocaina	FURACINA + CARBAMIDA + BENZOCAINA	Uso Veterinario
IVUFLY	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
IVUFOS	F + Mg + Mn..	MICROELEMENTOS	Fertilizante
IVUGAS	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
IVUKILL	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
IVUMECTIN	Ivermectin	IVERMECTINA	Antiparasitario
IXODEX	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
JACUTIN	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
JADE	Imidacloprid	CLORO-NICOTIL	Insecticida
JAQUE	Metamidofós + Cialotrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
JAQUE ROD.	Brodifacoum + Bitrex (Benzoato de denatonio)	RODENTICIDA	Rodenticida
JARDIGON	Ciflutrina	PIRETROIDE	Insecticida
JARDINERO SHELL	Cipermetrina + Tetrametrina	PIRETROIDES	Insecticida
JAVELIN	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
JAZZ	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
JOLT	Etoprofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida Nematicida
JOSEOL	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
JURNAL	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
JURY	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
JUWEL	Kresoxim methyl + epoxiconazole	KRESOXIM + EPICONAZOL	Fungicida
K III	Dinitrocresol	DINITROCRESOL	Herbicida
K IV	Dinitrocresol	DINITROCRESOL	Herbicida
K.S.I.	Sales de Potasio	SALES DE POTASIO	Acaricida
KABAT	Metopreno	HORMONAL	Insecticida
KADETT VEGFRU	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KAFIL	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
KAFIR	Acido Ariloxialcanoico	FENOTIOL	Herbicida
KAIZEN	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KALACH	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
KALEIT	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KALIGREEN	Bicarbonato de K	BICARBONATO DE POTASIO	Fungicida
KALIUM	N + K	MICROELEMENTOS	Fertilizante
KANAK	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
KANTZ			
DE LA MATANZA	Naftiltiúrea	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
KAP	Fentoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KAPTAN	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
KARAMATE	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
KARATE	L-Cialotrina	PIRETROIDE	Insecticida
KARATE ZEON CS	Cialotrina	PIRETROIDE	Insecticida
KARATHANE	Dinocap	DINITROFENILO	Fungicida y Acaricida
KARBAM	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
KARBASPRAY	Carbanil	CARBAMATO	Insecticida
KARBATION	Metam Sódico	MONOMETILDITIOCARBAMATO-Na	Fungicida
KARBOFOS	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KARBOPHOS	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KAREN	Ciclohexamida	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Fungicida
KARMEX	Diurón + Metsulfurón	DIMETIL UREA	Herbicida
KARPEX	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
KASU	Kasugamicina	<i>Streptomyces kasugaensis</i>	Fungicida y Bactericida
KASUMIN	Kasugamicina	<i>Streptomyces kasugaensis</i>	Fungicida
KASUMIN-P	Kasugamicina + Fosdifén	<i>Streptomyces kasugaensis</i>	Fungicida mezcla
KATANA	Flazulfurón	UREICO	Herbicida
KATOR	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
KATROCET	Azimsulfurón	METILSULFURON	Herbicida
KATROCET COMBI	Azimsulfurón	METILSULFURON	Herbicida
KATROCET MIX	Azimsulfurón	METILSULFURON	Herbicida
KAYAFUME	Bromuro de Metilo	BROMURO DE METILO	Fumigante
KAYAK	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
KAYAZINON	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KAYAZOL	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KAYTAR ACT	Soda cáustica + silicona etc.	SODA CAUSTICA + CILOCONA + ETC.	Coadyuvante
KELTANE	Dicofol	H. CLORADO	Acaricida
KELTED	Dicofol + Tetradifón	H. CLORADO + TETRACLORFENIL SULFONA	Acaricida
KELTHANE	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANO CLORADO	Insecticida
KEMADOR	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
KEMAZAN	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
KEMDAZIM	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
KEMIKA	Carboxín	ANILIDA	Fungicida
KEMIKAR	Carboxín	ANILIDA	Fungicida
KEMOLATE	Fosmet	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KEMURI	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KEMUSHI	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KENAFURAN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
KENAPON	Dalapón	DICLOROPROPIONICO ACIDO	Herbicida
KENITRAL	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
KENOFOL	Captafol	CARBOXIMIDA	Fungicida
KENOPEL	Guazatine	ALIFATICO DE NITROGENO	Fungicida + Repelente de aves
KENOX-WEED	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
KENYATOX VERDE	Piretro	PIRETRO NATURAL	Insecticida
KEPONE	Clordecona	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
KERB	Propizamida	BENZAMIDA	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
KERB FLO	Propizamida	BENZAMIDA	Herbicida
KERBATOX	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
KERBOFOS	Organofosforado	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KERBOSEP	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
KESSET	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
KESTREL	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
KETOFEN	Ketofeno	KETOFENO	Antiinflamatorio veterinario
KEY AMARILLO	DNOC + Aceite de invierno	DINITROCRESOL	Insecticida
KEY AZUFRE	Azufre	AZUFRE	Fungicida
KEYAZIL	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KEYCORC	Sulfuro de carbono	SULFURO DE CARBONO	Insecticida fumigante
KEYDANE	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
KEYRAM	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
KEYTHION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KEYVIN	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
KEYZIN	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
KF-32	Ftalida	FTALIMIDA	Fungicida
KH	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
KH-7	Fosfatos + Tensoactivos	FOSFATOS + TENSOACTIVOS	Uso doméstico
KHATAU ACEPHATE	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KHATAU			
CHLORPIRIFOS	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KHATAU CYP	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
KHATAU DIGOR	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KHATAU DIVOS	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KHATAU ENDO	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
KHATAU ETHION	Etió	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KHATAU FEN	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
KHATAU LUCAZEB	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
KHATAU MIDON	Fosfamidón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KHATAU MONO	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KIDAN LFA 2043	Iprodione	DICARBOXAMIDA	Fungicida
KIFUNG	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
KIH-2023	Bispiribac-Na	PIRIMIDINILTOBENZOATO	Herbicida
KIH-6127	Piriminobac metil	PIRIMIDINILTOBENZOATO	Herbicida
KILDIP	2,4-DP	FENOXIACETICO	Fungicida
KILEX	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
KILEX LINDANE	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
KILEX PARATHION	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KILI-FLY	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KILJABI GOLD	Piribenzoxim	PIRIMIDINILTOBENZOATO	Herbicida
KILL KANTZ	a-Naftilurea	NAFTILUREA	Rodenticida
KILL PHOS	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
KILLER PREMIUM	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
KILLING SYRUP	Scilliroside	GLUCOSIDO BOTANICO	Rodenticida
KILL-KILLER	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
KILL-KO	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
KILL-KO-RAT	Fumarín	FUMARIN	Rodenticida
KILL-PHOS	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
KILOSEB	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
KILPROP	Mecprop	FENOXIACETICO	Herbicida
KILSEM	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
KILTRON	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KILVAL	Vamidotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KIMATIO	Azufre	AZUFRE	Fungicida
KIPSIN	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
KISVAX	Carboxín	ANILIDA	Fungicida
KITAZIN	Iprobenfós	ORGANOFOSFORADO	Fungicida
KITINEX	Diflubenzurón	BENZOFENIL UREA	Insecticida
KITRON	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
KIWI LUSTR 277	Diclorán	DICLORONITROANILINA	Fungicida
KLARTAN	Fluvalinato	PIRETROIDE	Insecticida
KLERAT	Brodifacouma	BRODIFACUOMA	Rodenticida
KLERAT BB	Cumarina	CUMARINA	Rodenticida
KLERAT BLOQUE.	Brodifacouma + Bitrex (Benzoato de denatonio)	BRODIFACUOMA + BITREX	Rodenticida
KLERAT GB	Cumarina	CUMARINA	Rodenticida
KLIFOS	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
KLIPROP	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
KLOBEN	Neburón	UREICO	Herbicida
KLOFOS	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KLWIL-KIL	Estricnina	ESTRICNINA	Rodenticida
KNOCKER	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KNOCKMATE	Ferbam	DIMETILDITIOCARBAMATO	Fungicida
KNOX OUT	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KNOX-WEED	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
KOBAN	Etridiazol	TRIAZOL	Fungicida
K'OBOL	Deltametrina + But. de piperonilo	PIRETROIDE	Insecticida
K-OBOL F	Fenitrotión + Deltametrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
KOBU	Pentacloronitro-benceno	NITRODERIVADO	Fungicida
KOBUTOL	Pentacloronitro-benceno	NITRODERIVADO	Fungicida
KOCIDE	Hidróxido de cobre	COBRE	Fungicida
KOLTAR	Oxifluorfen	NITRODERIVADO	Herbicida
KOMBI	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
KONESTA	TCA	ACIDO TRICLOROACETICO	Herbicida
KONK	Piretroides	PIRETROIDES	Insecticida
KOP HIDROXIDE 5	Hidróxido de cobre	COBRE	Fungicida
KOPFUME	ETB	ETILEN DIBROMO METANO	Fumigante
KOP-MITE	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
KOPSOL	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
KOP-THION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KORIL	Bromoxinil	NITRILO	Herbicida
KORILINE	Bromoxinil	NITRILO	Herbicida
KORLAN	Fenclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KORSO	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
KOTEK	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
K-OTEK	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
K-OTHRIN	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
K'OTHRINA	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
K-OTRINE	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
KOUMAFURTEL	Fumarín	FUMARIN	Rodenticida
K-PIN	Picloram	COMPUESTO PIRIDINICO	Herbicida
KRISID	Naftiltiúrea	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
KRISID PI	Naftiltiúrea	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
KRISMA	Trifloxisulfurón + Ametrina	UREICO + TRIAZINA	Herbicida
KROTILINE	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
KROVAR	Bromacil + Diurón	COMPUESTO URACILO + DIMETIL UREA	Herbicida
KRUMKIL	Fumarín	FUMARIN	Rodenticida
KRUMKIL DDD	Fumarín	FUMARIN	Rodenticida
KRYSID	a-Naftilurea	NAFTILUREA	Rodenticida
KRYSOL	Tiodicarb	CARBAMATO	Insecticida
KT 22	Dicofol + Tetradifón	H. CLORADO + TETRACLORFENIL SULFONA	Acaricida
KUHLMANN	Dibromuro de Etileno	DIBROMURO DE ETILENO	Fumigante
KUIK	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
KUMULUS	Azufre	AZUFRE	Fungicida
KUPER	Hidróxido de cobre	COBRE	Fungicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
KURON-M	2,4-D + Piclorán	FENOXIACETICO + PIRIDINICO	Herbicida
KUROSAL	Fenoxaprop	FENOXIACETICO	Herbicida
KUSATOL	Clorato de Sodio	CLORATO DE SODIO	Herbicida
KVD	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
KVK	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
KWELL (antiguo)	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
KWELL (nuevo)	Permetrina	PIRETROIDE	Acaricida uso humano
KYLAR	Daminozide	AC. DIMETILAMINOSUCCINAMICO	Regulador de crecimiento
KYNADRIN	Dieldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
KYPCHLOR	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
KYPFARIN	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
KYPFOS	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
KYPMAN	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
KYPMAN	Ditio carbamato	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
KYPSIN	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
KYRO RAT	Brodifacuum	BRODIFACUOM	Rodenticida
L' FUME	Fosforo de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
L-36352	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
LA GUERRERA	Tensioactivos	TENSIOACTIVOS	Detergente
LABOR	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
LABOR 360	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
LACAMET	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LACTOFEN	Lactofén	DIFENIL ETER	Herbicida
LADOB	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
LAFAM	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
LAFAR	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
LAKAFOS	Praletrín + Isoxatión	PRALETRÍN + ISOXATION	Insecticida
LAM-91	Clorfacinone	CLORFACINONE	Rodenticida
LAMA	Nicosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
LAMBDA			
CYHALOTHRIN	Cialotrina	PIRETROIDE	Insecticida
LANCERO	Profenofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LANCHATE	Cymoxanil + Mancozeb	ACETIMIDA + DITIOCARBAMATO	Fungicida compuesto
LANCHERO	Metalaxil + Oxicloruro de cobre	ANILIDA + COBRE	Fungicida compuesto
LANDMASTER	Glifosat + 2,4-D	N-FOSFONOMETIL GLICINA + 2,4-D	Herbicida
LANEX	Fluometurón	UREICO	Herbicida
LANIRAT	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
LANNATE	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
LANOX	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
LANZETA	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LARAMI	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LARIAT	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
LARIMI	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LARMINAR	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	Fungicida biológico
LARVICIDE	Metaldehido	METALDEHIDO	Molusquicida
LARVIN	Tiodicarb	CARBAMATO	Insecticida
LARVITOX RB	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LARVO B.T.	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Inseticida
LARVOS	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LASEB	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
LASER	Cyflutrina	PIRETROIDE	Insecticida
LASSER AMINA	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
LASSER ESTER	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
LASSO	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
LATAROL B	Hidroxibenzonitrilo	NITRILO	Herbicida
LATIGO	Clorpirifós + Cipermetrina	ORGANO FOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
LATIGO BLOQUE	Bromadiolona	ANTICOAGULANTE	Raticida
LATIGO GRANO	Bromadiolona	ANTICOAGULANTE	Rodenticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
LAUTOL	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
LAVALIN	Desmanchador + enzimas	HIPOCLORITO DE SODIO	Uso doméstico
DESMANCHADOR	Detergente + enzimas	JABONES + ENZIMAS	Uso doméstico
LAVALIN	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
DETERGENTE	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LAWN-KEEP	Alaclor	ANILINA	Herbicida
LAZER	Alaclor	ANILINA	Herbicida
LAZO	Bentazón	DERIVADO DIAZINICO	Herbicida
LAZOEK	Clorato de Sodio	CLORATO DE SODIO	Herbicida
LEADER	Fentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LEAFEX	Fentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LEBAYCID	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
LEBAYCID	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LEGUMEX	Ometoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LEIVASOM	Ometoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LEMAK	Ometoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LE-MAT	Lenacilo	URACILO	Herbicida
LENACILO	Lenacilo	URACILO	Herbicida
LENACILO FLOW	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
LENDAGRAM	2,4-DP	FENOXIACETICO	Herbicida
LENTEMUL	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LENTREK	Quizalofop-etil	FENOXIACETICO	Herbicida
LEOPARD	Clorfacinona	CLORFACINONA	Rodenticida
LEPIT	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
LEPTOX	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LETHALAIRE	Carbofentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LETHOX	Fosforditioato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LEVAYCID	Metribuzín	TRIAZINONA	Herbicida
LEXONE	Flupirsulfurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
LEXUS MLILENIUM	Flupirsulfurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
LEXUS XPE	Piribenzoxim	PIRIMIDINILIOBENZOATO	Herbicida
LGC-40863	Glufosinato de Amonio	AMINOACIDOS	Herbicida
LIBERTY	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
LIDER	Imazapir	IMIDAZOLINONA	Herbicida
LIGHTNING	Metaldehido	METALDEHIDO	Molusquicida
LIMATOX	Brodifacuum	BRODIFACUOM	Rodenticida
LIM-N8	Detergente	TENSOACTIVOS CATIONICOS	Uso doméstico
LIMPIADOR	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
LIMPIAMAIZ	Hipoclorito de sodio	HIPOCLORITO DE SODIO	Uso doméstico
LIMPIDO	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
LINDAFOR	Lindano	HIDROCARBURO CLORADO	Insecticida
LINDAFOR	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
LINDAGRNOX	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
LINDANE	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
LINDANO	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
LINDANO LOCION	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
LINDASUN	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
LINDATERRA	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
LINDATOX	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
LINDAX	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
LINDEB-FLOW	Lindano + Maneb	H. CLORADO + DITIOCARBAMATO	Fungicida
LINE RIDER	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
LINEX	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
LINOLEATO DE COBRE	Linoleato de Cobre	COBRE	Fungicida
LINOROX	Linurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
LINOXONE MCPA	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
LINTOX	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
LINTROL	Linurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
LINURAC	Linurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
LINUREX	Linurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
LINURON	Linurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
LINURON FLO	Linurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
LIPAN	Dinitrocresol	DINITROCRESOL	Herbicida
LIPHADIONE	Clorfacinona	CLORFACINONA	Rodenticida
LIPHDIONE	Clorfacinone	CLORFACINONE	Rodenticida
LIQUATOX	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
LIQUATOX	Difacinona	DIFACINONA	Rodenticida
LIQUEPHENE	Acetato de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
LIQUID SULFUR	Azufre	AZUFRE	Fungicida
LIRO-2,4-D	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
LIRONOX	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
LIROPON	Dalapón	DICLOROPROPIONICO ACIDO	Herbicida
LIROPREM	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
LITAROL	Bromoxinil	NITRILO	Herbicida
LM-91	Clorfacinona	CLORFACINONA	Rodenticida
LODACO	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
LODACOL	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
LOGIC	Fenoxicarb	CARBAMATO	Insecticida
LOGICO	Quizalofop-p-tefuril	FENOXIACETICO	Herbicida
LOGRAN	Trisulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
LOMBRISTOP	Tiabendazol	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
LONACOL	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
LONDRAX	Bensulfurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
LONOCOL	Ditiocarbamato	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
LONTREL	Clopiralida	CLORPIRALIDA	Herbicida
LONTRIM	Clopiralida + 2,4-D amina	CLORPIRALIDA + FENOXIACETICO	Herbicida
LOPHDIONE	Clorfacinone	CLORFACINONE	Rodenticida
LOREXANE	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
LOROX	Linurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
LORSBAN	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LORSBAN POLYETIL-D	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LSR	Ditiocarbamato	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
LUCADRIN	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LUCADRYN	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LUCAFLOW	Azufre	AZUFRE	Fungicida
LUCAMET	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LUCAMETRINA	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
LUCAMINA	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
LUCANAL	Naled	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LUCANIT	<i>Rhizobium japonicum</i>	<i>RHIZOBIUM JAPONICUM</i>	Inoculante
LUCANTE	Terbufós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LUCAPHOS	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LUAPTAN	Capitán	PHTHALIMIDA	Fungicida
LUAPYR	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LUCAQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
LUCASOIL	Terbufós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LUCASULFAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
LUCATER	Terbufós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LUCATHION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LUCAVEX	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LUCAZEB	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
LUCENIT	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
LUKABANA	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LUKAFLOW	Azufre	AZUFRE	Fungicida
LUKAFUM	Metam Sódico	MONOMETILDITIOCARBAMATO-Na	Fungicida
LUKESTER	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
LUPARA	Mercaptotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LUQMOLLANT	Nonil-fenol-oxietileno	FENOL	Mojante
LUQPIRIFOS	Clorpirifós etil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LUQSACEL	Clormequat	HORMONAL	Herbicida
LUQSAFATO	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LUQSATHION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
LUQSATRIN	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
LUQSOL	Aceite de verano	ACEITE DE VERANO	Insecticida
LUQSULFAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
LUQTOMILO	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
LUQZINON	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LURAT	Fumarín	FUMARIN	Rodenticida
LUTRION	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LUXAN	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
LUXISTELM	Tiometón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
LUZATE	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
LUZIL	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
LV 400	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
LYNX	Tebuconazol	TRIAZOL	Fungicida
LYPOR	Temefós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
M&B 10064	Bromoxinil	NITRILO	Herbicida
M.T.F.	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
M-81	Tiometón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MACHETAZO	2,4-D amina	FENOXIACETICO	Herbicida
MACHETE (*)	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
MACHETE (*)	Butacloro	ACETANILIDA	Herbicida
MACROTHION	Paratión + Monocrotofós	ORGANOFOSFORADOS	Insecticida
MADEROL CONCENT	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
MADISON	Pentaclorofenol	CLOROFENOXIACETICO	Fungicida
MAESTRAL	Vinilo	VINILO	Pegante
MAFU	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MAG-DISC	Fosfuro de Magnesio	FOSFURO DE MAGNESIO	Fumigante
MAGGOT-KILLER	Toxafeno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
MA-GIB	Acido Giberélico	GIBERELINA A3 HORMONA VEGETAL	Regulador fisiológico
MAGIBER WP	Acido Giberélico	GIBERELINA A3 HORMONA VEGETAL	Regulador fisiológico
MAGIC	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MAGISTER	Clomazone	DIMETILISOXASOLIDONE	Herbicida
MAGNACIDE	Acroleína	ACROLEINA	Fumigante
MAGNAPHOS	Fosfuro de Magnesio	FOSFURO DE MAGNESIO	Fumigante
MAGNATE	Imazalil sulfato	DERIVADO IMIDAZOL	Fungicida
MAGNATE SULFATO	Imazalil	DERIVADO IMIDAZOL	Fungicida
MAGNUM	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MAGNUS (*)	Ditiocarbamato	DITIOCARBAMATO	Fungicida
MAGNUS (*)	Haloxifop	PIRIDINA	Herbicida
MAGTOXIN	Fosfuro de magnesio	FOSFURO DE MAGNESIO	Fumigante
MAHATZ	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
MAHUIL	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MAITAC	Amitraz	TRIAZAPENTADIENO	Insecticida
MAIZATRIN	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
MAIZERO	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MAIZIRAL	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
MAIZOX	EPTC	TIOCARBAMICO	Herbicida
MAK	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
MAKI	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
MAKIO	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
MAKTION	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MALACHITE	Carbonato de Cobre	COBRE	Fungicida
MALAMAR	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MALASMY	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MALASUN	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MALATE	Metoxiclor	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
MALATHANE	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MALATHION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MALATHIOZOO	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MALATHYNE	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MALATION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
MALATOX	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MALATRACK	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MALDISON	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MALERBANE	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
MALERBANE GIAVONI	Molinat	TIOCARBAMICO	Herbicida
MALERMAIS	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
MALEVO	Cialotrina	PIRETROIDE	Insecticida
MALEXIAN	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MALEZAFIN	2,4-D + 2,4-DP	FENOXIACETICOS	Herbicida
MALGAS	Oxido de Etileno	OXIDO DE ETILENO	Fumigante
MALIX	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
MALIXOL	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MALPHELE	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MALPHOS	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MALPREX	Acetato de Guanidina	ACETATO SUSTITUIDO	Fungicida Bactericida
MALSPRAY	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MALTOX	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MAMBA	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
MAN	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANAZEB QUIMOR	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANCO	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANCOFOL	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANCOLJAP	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANCOSOL	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANCOTAM	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANCOZAN	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
MANCOZATE	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANCOZEB	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANCOZIN	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANCOZIN	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANCOZOL	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANCU	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANEBA	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
MANESAN	Ditioarbamato	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
MANEX	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
MANEX	Ditioarbamato	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
MANFLOWABLE	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANGRICEN	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANKEY	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
MANKOCIDE	Hidroxido de Cu + Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO + Cu	Fungicida
MANOGIL	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
MANON	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
MANSEB	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANSION	Cera de Carnauba	CERAS	Uso doméstico
MANSOL	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
MANTO	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANZATE	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANZEB	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANZI	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
MANZICARB	Mancozeb	DITIOCARBAMATO	Fungicida
MANZIN	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MAPOSOL	Metam Sódico	MONOMETILDITIOCARBAMATO -Na	Fungicida
MARATHON	Imidacloprid	CLORO-NICOTIL	Insecticida
MARD-DRAM	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
MAR-FRIN	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
MARK	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MARLATE	Metoxiclor	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
MARMAN	2,4-D amina	DICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
MARSHAL	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
MARVEL	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
MARVES	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
MARVEX	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MARVEZ	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MASARROZ	Propanil + Pendimetalin	ANILIDA + DINITROANILINA	Herbicida
MASOTEN	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MASSOCIDE FUM	Fenitrotión + Piperonilo	ORGANOFOSFORADO + PIPERONILO	Insecticida
MASSOCIDE PLUS	Fenitrotión + Fenotrin	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MASSOCIDE S-NP	Fenitrotión + Tetrametrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
MASSOMATIC	Piretrina + Piperonilo	PIRETROIDE	Insecticida
MASSORAT	Difenacuom	ATICOAGULANTE	Rodenticida
MASTIN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
MATA ARBUSTOS			
ESTERON	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
MATA COMEJEN	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
MATA INSECTOS	Acido. B. Deti Carbamul (sic)	CARBAMATO	Rodenticida
MATA MATO	Glifosato	FOSFONOMETILGLICINA	Herbicida
MATA RATA			
GUAYAQUIL (NUEVO)	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
MATABABOSA	Metaldehido	METALDEHIDO	Molusquicida
MATACU	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MATADOR	Tebuconazol + tridiamenol	IMIDAZOL	Fungicida
MATAGUS	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
MATAGUSANOS	No definido	NO DEFINIDO	Insecticida
MATAHOR GLEX	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MATA-KO	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
MATAMOX	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MATANCHA	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
MATAPICRIN	Cloropicrina	NITROCLOROMETANO	Insecticida
MATAQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
MATARRATAS	Fluoroacetato		
GUAYAQUIL (*)	de Sodio	FUOROACETATO DE SODIO	Rodenticida
MATARRATAS			
GUAYAQUIL (*) PELETS	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
MATASIETE	Talio	TALIO SULFATO	Rodenticida
MATE	Ioxynll	BENZONITRILO	Herbicida
MATEX RODENTICIDA	Difacinona	DIFACINONA	Rodenticida
MATHASAN	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
MATIKUS	Brodifacoum	BRODIFACUOM	Rodenticida
MATTAFOX	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MAUSE BLUES	Fumarín	FUMARIN	Rodenticida
MAUSER	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
MAVRIK	Fluvalinato	PIRETROIDE	Insecticida
MAVRIK AQUA FLOW	Fluvalinato	PIRETROIDE	Insecticida
MAXFORCE	Fipronil	FENIL PIRAZOLICO	Insecticida
MAXFORCE JERINGA	Hidrametilinona	FENIL PIRAZOLICO	Insecticida
MAXIFOL	Folpet + Malaxil	DERIV. CARBOXIMIDA + ANILIDA	Fungicida
MAXIL	Mancozeb + Metalaxil	DITIOCARBAMATO + ANILIDA	Fungicida
MAXIM XL	Fludioxonil + Metalaxil	ANILIDA + FLUDIOXONIL	Fungicida
MAXIMUN	Fumoxidin	FLUMOXIDIN	Fungicida
MAXIPON	Pentaclorofenol	CLOROFENOXIACETICO	Fungicida
MAXITAN	Mancozeb + Metalaxil	ETILENDITIOCARBAMATO + ANILIDA	Fungicida
MAX-KILL	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
MAYCLENE	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
MB	Bromuro de Metilo	BROMURO DE METILO	Fumigante
MB-2878	2,4-DB	FENOXIBUTIRICO	Herbicida
MBOCA	Metileno-bis-ortoanilina	METILENOBIS-ORTO ANINILA	Sintético industrial
MC 2188	Clormefós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MCP	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
MCPA	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
MCPP	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
M-DIPHAR	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
ME	Bromuro de Metilo	BROMURO DE METILO	Fumigante Insecticida
MEB	Ditiocarbamato	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
MEBATRYNE	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
MEBr	Bromuro de Metilo	BROMURO DE METILO	Fumigante Insecticida
MECARMIL	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
MECHARSEMON	Colecalciferol	VITAMINA D3	Rodenticida
MECOMIN-D	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
MECOPAR	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
MECOPEX	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
MECOPROP	Mecoprop	FENOXIPROPIONICO	Herbicida
MEDIBEN	Dicamba	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
MEDIFOS	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MEDISEPT	Cloruro Benzalconio + Clorhexidina	AMONIO CUATERNARIO + CLORHEXIDINA	Antiséptico
MEFANAC	Dicamba	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
MEFISTO	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MEGA-D	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
MEGAPAX	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
MEGAPRIM	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
MEGAROX	Fluoracetamida	FLUORACETAMIDA	Rodenticida
MELDAME	Coumafós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MELERBANE	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
MELPREX	Dodine	ACETATO DE DODECILGUANIDINA	Fungicida y Bactericida
MELTAFUN	Dodemorf	DODEMORF	Fungicida
MELTATOX	Dodemorf	DODEMORF	Fungicida
MEMA	Acetato de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
MEMILENE	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
MEMOR	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MENDRIN	Endrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
MENESAN	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
MENIPHOS	Mevinfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MENITE	Mevinfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MEP	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MEPATHION	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MEPHANAC	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
MEPHIS	Dibromo Etano	DIBROMO ETANO	Fumigante
MEPRO	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
MERCAPTAPHOS	Fentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MERCAPTOTHION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MERCAPTOTIOT	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MERCASIN	Prometrina	TRIAZINA	Herbicida
MERCURAM	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
MERGAM-MA	Acetato de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
MERIDAN	Imazamox	IMIDAZOLINONA	Herbicida
MERIT	Bromoxinil	NITRILO	Herbicida
MERPAPOL	Captafol	DERIVADO IMIDICO	Fungicida
MERPAL	Oxido de Etileno	OXIDO DE ETILENO	Fumigante
MERPAN	Captán	PTHALIMIDA	Fungicida
MERSMA	Acetato de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
MERSOLITE	Acetato de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
MERTECT	Tiabendazol	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
MERVON	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
MESAMATE	MSMA	ARSENICAL	Herbicida
MESOMILE	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
MESURAN SUSPENC	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
MESUROL	Metiocarb	CARBAMATO	Insecticida
MESUROL	Metiocarb	CARBAMATO	Insecticida
MATABABOSA	Metiocarb	CARBAMATO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
META	Metaldehído	METALDEHIDO	Molusquicida
META LURE	Rhynchophorol	HORMONA SEXUAL	Feromona
METABANE	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METABROMO	Bromuro de Metilo	BROMURO DE METILO	Fumigante
METACID	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
METACIDE	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METACID-ST	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
METAFOR	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METAFOS	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
META-ISOSYSTOX	Demetón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METALAXIL MZ	Metalaxil + Mancozeb	ANILIDA + ETILENDITIOCARBAMATO	Fungicida
METALAXYL	Metalaxil	ANILIDA	Fungicida
METALDEHYDE	Metaldehído	METALDEHIDO	Molusquicida
METAM	Metam Sódico	MONOMETILDITIOCARBAMATO-Na	Fungicida
METAMBANE	Dicamba	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
METAMIDOFOS	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METAPHOS	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METAPICRIN	Cloropicrina	NITROCLOROMETANO	Insecticida y Fumigante
METAREX	Metaldehído	METALDEHIDO	Molusquicida
METASAN	Mancozeb + Melaxil	ANILIDA + ETILENDITIOCARBAMATO	Fungicida
METASON	Metaldehído	METALDEHIDO	Molusquicida
METASUL	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METASYSTOX	Demetón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METATHION	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METATILON	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METAXA	Metalaxil	ANILIDA	Fungicida
METAXISTOX	Oxidemetón metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METAXON	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
METENAL	Metaldehído	METALDEHIDO	Molusquicida
METERO	Captán	PTHALIMIDA	Fungicida
METHAMIDOPHOS	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METHAN	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METHAVIN	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
METHIDATHION	Metidatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METHION	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METHOFAN	Endosulfán + Metomilo	H.CLORADO + CARBAMATO	Insecticida
METHOGAS	Bromuro de Metilo	BROMURO DE METILO	Fumigante Insecticida
METH-O-GAS	Bromuro de Metilo	BROMURO METILO	Fumigante Insecticida
METHOMEX	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
METHOMYL	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
METHOPRENE	Metopreno	ACCION HORMONAL	Insecticida
METHOXYCHLOR	Metoxiclor	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
METHOXYCHLORE	Metoxiclor	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
METHOXY-DDT	Metoxil + DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
METHOXYL	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
METHYL BROMIDE	Bromuro de Metilo	BROMURO DE METILO	Fumigante Insecticida
METHYL CYCOSAN	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
METHYL GUTHION	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METHYL PARATHION	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METHYL VIOLGEN	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
METHYL-GUTHION	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METHYLNITROPHOS	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METIDATHION	Metidatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METIDATION	Metidatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METIL MERCURIO	Metil Mercurio	MERCURIO ORGANICO	Fungicida
METIL PARATHION	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METILDIENE	Metam Sódico	MONOMETILDITIOCARBAMATO-Na	Fungicida
METILPARATION	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METILTRIAZOTIOT	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
METIRAM	Metiram	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
METOFAN FORTE	Metomilo + Endosulfán	CARBAMATO + HIDR. CLORADO	Insecticida compuesto
METOZHAN	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
METOLACHLOR	Metolaclor	TOLUIDINICO-ACETAMIDA	Herbicida
METOLAGAN	Metoxiclor	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
METOMIL	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
METOPRON	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
METOXI DDT	Metoxiclor	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
METOXONE	MCPP	FENOXIACETICO	Herbicida
METRALLA	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METRIBUZIN	Metribuzin	TRIAZINONA	Herbicida
METRIFONATE	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METRIFOS	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METRIN	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
METRIPHONATE	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METRON	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METSULFURON	Metsulfurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
METSULFURON 60 TREMI	Metsulfurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
METSULFURON-METHYL	Metsulfurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
METTAFOX	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
METURON	Fluometurón	UREICO	Herbicida
MEVIDRIN	Mevinfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MEVINOX	Mevinfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MEVINPHOS	Mevinfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MEVRIKAQUA FLOW	Valinato	PIRETROIDE	Insecticida
MEXTROL	Ioxnilil	BENZONITRILLO	Herbicida
MEZCLAFIX	Hydrocarbons		
	Parafinicos	HIDROCARBUROS PARAFINICOS	Coadyuvante
MEZCLAFIX OBEX/	Hydrocarbons		
PEGA-FIX	Parafinicos	HIDROCARBUROS PARAFINICOS	Coadyuvante
MEZENE	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
MEZOTOX	Nitrofen	DIFENIL ETHER	Herbicida
MG-07	Proglinacine-etil	TRIAZINA	Herbicida
MG-60	Eglinacina-etil	TRIAZINA	Herbicida
MICODEX	Acidos Orgánicos	ACIDOS ORGANICOS	Antifúngico de alimentos vet.
MICOFUNG	Acidos Orgánicos	ACIDOS ORGANICOS	Antifúngico de alimentos vet.
MICOLOR	Jabón + Surfactantes	JABON + SURFACTANTES	Detergente doméstico
MICOMITE	Diffubenzurón	BENZOFENIL UREA	Insecticida
MICORRIZAS	Micorrizas	HONGO	Fertilizante
MICOSIN	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
MICOSPLAG	<i>P. lillacinus</i> + <i>B. b.</i> + <i>M. a</i>	<i>P. lillacinus</i> + <i>B. b.</i> + <i>M. a</i>	Insecticida
			Biológico
MICRITHION	Azufre	AZUFRE	Fungicida
MICRO DDT	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
MICRO FEED ARROZ	NH ₄ + NO + (CO(NH ₂) ₂) + P ₂ O ₅ +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
MICRO FEED CRUCIFERAS	NH ₄ + NO + (CO(NH ₂) ₂) + P ₂ O ₅ +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
MICRO FEED HORTALIZAS	NH ₄ + NO + (CO(NH ₂) ₂) + P ₂ O ₅ +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
MICRO FEED LEGUMINOSAS	NH ₄ + NO + (CO(NH ₂) ₂) + P ₂ O ₅ +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
MICRO FEED LILIACEAS	NH ₄ + NO + (CO(NH ₂) ₂) + P ₂ O ₅ +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
MICRO FEED SOLANACEAS	NH ₄ + NO + (CO(NH ₂) ₂) + P ₂ O ₅ +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
MICRO.TECH	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
MICROAZUFRE	Azufre	AZUFRE	Fungicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
MICROCOLJAP RADICULAR	N + S + CaO + MgOCu + Zn + B +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
MICROFOLIAR	N + P2O5 + K2O + Ca + MgO +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
MICROMAGNESIO	MgO	MICROELEMENTO	Fertilizante
MICROMAN	Mn	MICROELEMENTO	Fertilizante
MICROMATES	MgO + Zn + B + S + Zn + Cu + B +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
MICROMITE	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MICRONFOS	N + P2O5 + CaO + Ca + MgO +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
MICROPEARLS	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
MICROTHIOL	Azufre	AZUFRE	Fungicida
MICROZINC	Zn + S	SULFATO DE ZINC	Fertilizante
MICROZUL	Clorfacinona	CLORFACINONA	Rodenticida
MICUATE	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MIDAK	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MIDAS	Diticarbamato	DITIOCARBAMICO	Fungicida
MIDAS W.G.	Mancozeb + Fanixadone	DITIOCARBAMICO	Fungicida compuesto
MIDOX	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
MIFATOX	Demeton	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MIFLO	Cihexaestán + Tetradifón	CIHEXAESTAN + SULFONA	Acaricida
MIGHTIKILL	Propargita	ORGANO SULFURADO	Miticida
MIGHTKILL	Propargita	ORGANO SULFURADO	Miticida
MIKAL	Fosetil + folpet	TRITIL FOSFONATO DE ALUMINIO	Fungicida compuesto
MILAGRO	Nicosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
MILBAM	Ziram	DIMETILTITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
MILBEKNOCK	Milvemycin	MILVEMYCIN	Acaricida
MILBEMECTIN	Milvemycin	MILVEMYCIN	Acaricida
MILDANE	Dinocap	DINITROFENILO	Fungicida y Acaricida
MILDEX	Dinocap	DINITROFENILO	Fungicida y Acaricida
MILDOTHANE	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
MILLER UN SET	Fenoxaprop	FENOXIACETICO	Herbicida
MILLER ´S FUMIGRAIN	Acrlonitrilo	CIAOETILENO	Fumigante
MILLOR	Metalaxil + Mancozeb	ANILIDA + DITIOCARBAMATO	Fungicida compuesto
MILO PRO	Propacine	TRIAZINA	Herbicida
MILOCEP	Propazina	TRIAZINA	Herbicida
MILOGARD	Propazina	TRIAZINA	Herbicida
MILO-PRO	Propazina	TRIAZINA	Herbicida
MILSANA (*)	Reynoutria sachalinensis	Reynoutria sachalinensis	Fungicida biológico
MILSANA (*)	Oxido de zinc	OXIDO DE ZINC	Portector pasta
MILZAN	Cimoxanil + Mancozeb	DERIV. UREA + DITIOCARBAMATO	Fungicida compuesto
MIMIC	Tebufenozide	DIAZILIDRAZINA-HORMONAL	Insecticida
MIMIC 2 F	Tebufenozide	DIAZILIDRAZINA-HORMONAL	Insecticida
MINTACOL	Paraoxón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MINTEZOL	Tiabendazol	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
MINZOLUM	Tiabendazol	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
MIOTISAL- A	Paraoxón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MIRACLE	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
MIRAGE	Procloraz	DERIVADO DEL IMIDAZOL	Fungicida
MIRAGE	Haloxfop-p-metil	PIRIDINA	Herbicida
MIREX	Decacloro	HIROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
MISECT	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
MISIL	Dicamba + Metsulfurón	BENZOICO + SULFONILUREA	Herbicida
MISSILE	Pirazofós	ORGANOFOSFORADO	Larvicida y Fungicida
MISTRAL	Nicosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
MITAC	Amtraz	FORMAMIDINA	Insecticida
MITACID	Cihexaestán	CIHEXAESTAN	Acaricida
MITIGAN	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANO CLORADO	Insecticida
MITISAN	Amtraz	FORMAMIDINA	Insecticida
MITVEEX	Cihexaestán	CIHEXAESTAN	Acaricida
MITOXUR	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
MITROL-G-ST	Pentaclorofenato de sodio	PENTACLOROFENATO DE SODIO	Herbicida
MIXEL	Alcohol alkil.aril	ALCOHOLES	Coadyuvante
MIXEL TOP	Alcohol alkil.aril	ALCOHOLES	Coadyuvante
MK.936	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
MOCAP	Etoprofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MODOWN	Bifenox	NITROFENIL ETER	Herbicida
MOFISAL	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
MOJANTE PROBELTE	Polietilenglicol	POLIETILENGLICOL	Fitoregulator
MOLE	Estricnina	ESTRICNINA	Rodenticida
MOLE MED	Aceite de ricino	ACEITE DE RICINO	Repelente
MOLIBDATO DE SODIO	Mo	MOLIPDATO DE SODIO	Fertilizante
MOLINAM	Molinate	TIOCARBAMICO	Herbicida
MOLINAN	Molinate	TIOCARBAMICO	Herbicida
MOLINATE	Molinate	TIOCARBAMICO	Herbicida
MOLINATO	Molinate	TIOCARBAMICO	Herbicida
MOLINEX	Molinate	TIOCARBAMICO	Herbicida
MOLIROX	Molinate	TIOCARBAMICO	Herbicida
MOLLENDOOD	Estricnina	ESTRICNINA	Rodenticida
MOLTO (NA)	Propiconazol	TRIAZOLICO	Fungicida
MOLUX 6 GB	Metaldehído	METALDEHIDO	Molusquicida
MON-0139	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
MON-37500	Sulfosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
MONCEREN	Pencicurón	FENIL UREA	Fungicida
MONCIDE	Acido Cacodilico	ARSENICAL	Herbicida
MONCUT	Flutalonil	FLUTALONIL	Fungicida
MONDOWN	Bifenox	NITROFENIL ETER	Herbicida
MONITHION	Paratión + Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MONITOR	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MONITOR PROFICOL	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MONITOR TOMEN	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MONOCIL	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MONOCRON	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MONOCROTOFOS	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MONOCROTOPHOS	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MONODRIN	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MONOETILENGLICOL	Monoetilenglicol	ETILEN GLICOL	Solvente
MONOLEX	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MONOOL	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MONOPHOS	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MONOSAN	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
MONOSANO	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MONOSUL	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MONOTAL	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MONOUEPEL	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MONTANA	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
MONTAR	Acido Cacodilico	ARSENICAL	Herbicida
MONUREX	Monurón	UREICO	Herbicida
MONURON	Monurón	UREICO	Herbicida
MORIX	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MOROCIDE	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
MORROCID	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
MORTERO	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MOSKADE	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
MOSPILAN	Acetamiprid	ACETAMIPRIDE	Insecticida
MOTEDIN	Dodina	GUANIDINA	Fungicida
MOTH SNUB D	Dieldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
MOTIVEL	Nicosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
MOTOMCO	Valone	VALONE	Rodenticida
MOTOX	Toxafeno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
MOUSE BLUES	Fumarín	FUMARIN	Rodenticida
MOUSE OUT	Clorfacinona	CLORFACINONA	Rodenticida
MOUSE-NOTS	Estricnina	ESTRICNINA	Rodenticida
MOUSE-RID	Estricnina	ESTRICNINA	Rodenticida
MOUSE-TOX	Estricnina	ESTRICNINA	Rodenticida
MOXIDECTIN	Milvermycin	MILVERMYCIN	Acaricida
MOXIE	Metoxiclor	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
MOXONE	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
MTD	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MTPAR	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MULE DEATH	Estricnina	ESTRICNINA	Rodenticida
MULTAMAT	Bendiocarb	CARBAMATO	Insecticida
MULTIMET	Bendiocarb	CARBAMATO	Insecticida
MULTITOX	Endrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
MURALLA	Ioxinil	BENZONITRILO	Herbicida
MURIDET	Acido inorgánico y tensioactivos	ACIDO INORG. + TENSIOACTIVOS	Detergente
MURIOL	Clorfacinone	CLORFACINONE	Rodenticida
MURITAN	Colecalciferol	VITAMINA D3	Rodenticida
MURPHY	Aldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
MUSAL LIQUIDO	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
MUSCATOX	Coumafós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
MUSTANG	Zetacipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
MUSTER	Etametsulfurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
MVP	Endotoxina <i>Delta Bacillus Thug</i>	ENDOTOXINA <i>Delta Bacillus Thug</i>	Agente microbiano
MYCOBAC	<i>Trichoderma lignorum</i>	<i>Trichoderma lignorum</i>	Agente microbiano
MYCOZOL	Tiabendazol	BENCIMIDAZOLICO	Fungicida
N-2790	Fonofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NA TA	TCA	ACIDO TRICLOROACETICO	Herbicida
NA-2765	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
NAA-800	NAA sal potásica	NAA SAL POTASICA	Regulador de crecimiento
NABASAN	NABAN	ETILEN(BIS)DITIIOCARBAMATO	Fungicida
NABU	Setoxidim	CICLOHEXANEDIONA	Herbicida
NAC	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
NADIR	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NAFTENO	Naftaleno	NAFTALENO	Fumigante
NAFTILICO-THIOHARNSTOFF	Naftiltiouréa	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
NAFTILICO-THIOUREE	Naftiltiouréa	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
NAFTIL-TIOUREA	Naftiltiouréa	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
NAFTYLTHIOUREUM	Naftiltiouréa	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
NAFUSAKU	Acido a-Naftalénico	ACIDO NAFTALENICO	Fitoregulator
NALED	Naled	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NALKIL	Bromacil	COMPUETO URACILO	Herbicida
NAMEKIL	Metaldehído	METALDEHIDO	Molusquicida
NANKOR	Fenclorifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NAPCLOR	Pentaclorfenato de sodio	PENTACLOROFENATO DE SODIO	Herbicida
NAPHTOX	Naftiltiouréa	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
NAPROGUAR	Propamida	BENZAMIDA	Herbicida
NAPHTALENYL-THIOUREA	Naftiltiouréa	NAFTILTIOUREA	Rodenticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
NARAMYCIN	Ciclohexamida	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Fungicida
NARKOTIL	Cloruro de Metileno	CLORURO DE METILENO	Fumigante
NASACRON	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NASADAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
NASAQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
NASATRINA	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
NASATUATO	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NATAL	TCA	ACIDO TRICLOROACETICO	Herbicida
NATIVO	<i>Bauveria bassiana</i>	BAUVERIA BASIANA	Insecticida microbial
NATUR GRO R-50	Ryania	RYANIA <i>Ryania speciosa</i>	Insecticida botánico
NATUR GRO			Insecticida
TRIPLE PLUS	Ryania	RYANIA <i>Ryania speciosa</i>	botánico
NATURALIS	<i>Bauveria bassiana</i>	BAUVERIA BASIANA	Insecticida microbial
NAVAJO	2,4-D-amina	FENOXIACETICO	Herbicida
NAVIGATE	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
N-C-	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
N-C-250	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
NC-311	Pirasulfurón etil	SULFONIL UREA	Herbicida
NCI-C60163	Bicloruro de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
N-DIISOBUTYLTHIO-CARBAMATE	Butilato	TIOCARBAMICO	Herbicida
NEBUREX	Neburón	UREICO	Herbicida
NEBURL	Neburón	UREICO	Herbicida
NECATORINA	Tetracloruro de carbono	TETRACLORURO DE CARBONO	Fumigante
NEDAX	Hexaclorociclohexano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
NEEM A OIL	Aceite de Neem	ACEITE DE NEEM	Insecticida
NEEM KNOCK	Azadirachtina	TERPENOIDES <i>Azadirachta indica</i>	Bioplaguicida
NEEM OIL	Aceite de Neem	ACEITE DE NEEM	Insecticida
NEEM X	Azadirachtina	TERPENOIDES <i>Azadirachta indica</i>	Bioplaguicida
NEEMIX	Azadirachtina	TERPENOIDES <i>Azadirachta indica</i>	Bioplaguicida
NEEM-OIL	Azadirachtina	TERPENOIDES <i>Azadirachta indica</i>	Bioplaguicida
NEGASHUNT	Coumafos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NEGUVON	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NEMACLOR	Dibromuro de Etileno	DIBROMURO DE ETILENO	Fumigante
NEMACUR	Fenamifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NEMAFAX	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
NEMAFENE	D-D-mixtura	DICLOROPROPANO	Fumigante
NEMAFUME	Dibromocloropropano	DIBROMOCLOROPROPANO	Fumigante
NEMANAX	Dibromocloropropano	DIBROMOCLOROPROPANO	Fumigante
NEMAPAN	Tiabendazol	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
NEMASET	Dibromocloropropano	DIBROMOCLOROPROPANO	Fumigante
NEMASOL	Metam Sódico	MONOMETILDITIOCARBAMATO-Na	Fungicida
NEMATOCIDE	Dibromocloropropano	DIBROMOCLOROPROPANO	Fumigante
NEMEX	Dibromocloropropano	DIBROMOCLOROPROPANO	Fumigante
NEMISPOR	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
NEMISPOT	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
NEMOX	Cloropirrina	NITROCLOROMETANO	Insecticida y Fumigante
NENDRIN	Endrín	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
NEOBAN	Barbán	CARBANILATO	Herbicida
NEOCID	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
NEOCOL	Neomicina + Colistina	NEOMICINA + COLISTINA	Antibiótico veterinario
NEOCYCLOHEXAMIDA	Ciclohexamida	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Fungicida
NEO-PYRAMIN	Tetrametrina	PIRETROIDE	Insecticida
NEORAM	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
NEORON	Bromopropilato	BROMOPROPILATO	Acaricida
NEOSOREXA	Difenacuom	DIFENACUOM	Rodenticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
NEOTRX	Aluminio + Neomicina	ALUMINIO + NEOMICINA	Cicatrizante veterinario
NEPHIS	ETB	ETILEN DIBROMO METANO	Fumigante
NEPHOCARP	Fosforoditioato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NEREB	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
NERISECT	Thiocyclam	THIOCYCLAM HIDROGENOXALATO	Insecticida
NERVURE	Quizalofop.etil	FENOXIACETICO	Herbicida
NESPOR	Ditiocarbamato	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
NETAGRONE	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
NEW BT	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida
NEW KOTOL	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
NEW MECTIN	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
NEWBT	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida
NEWCAP	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
NEWGIBB	Acido Giberélico	GIBERELINA A3 HORMONA VEGETAL	Regulador fisiológico
NEWKILL	Metsulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
NEWSPOR	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
NEX	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
NEXAGAN	Bromofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NEXION	Bromofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NEXTRIL	Norfloxacin	NORFLOXACINA	Antibiótico veterinario
NEZITEC	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
N-FLOW-D	Cloroneb	BENCENO SUSTITUIDO	Fungicida
NIA 9044	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
NIA 9102	Metiram	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
NIAGRA 5006	Diclorobenil	BENZONITRILLO	Herbicida
NIAGRA 9044	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
NIAGRATHOL	Endotal	ACIDO DICARBOXILICO	Herbicida
NIALATE	Etió	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NIBAM	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
NICLOFEN	Nitrofén	DIFENIL ETER	Herbicida
NICON LQ	Citríco	EXTRACTO CITRICO	Bactericida
NICON PQ	Citríco	EXTRACTO CITRICO	Bactericida
NICOSULFURON	Nicosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
NIEVE	Jabón + Surfactantes	JABON + SURFACTANTES	Detergente doméstico
NIFEREX	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NIKOS	Florasulam	SULFONIL UREA	Herbicida
NIM-ACEITE-TORTA	Semilla de Nim	SEMILLA DE NIM	Insecticida
NIMBUS	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
NIMITEX	Temefós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NIMITOX	Temefós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NIMROD T	Triforina	DERIVADO PIPERAZINICO	Fungicida
NINJA (*)	Cialotrina	PIRETROIDE	Insecticida
NINJA (*)	Soda	SODA	Limpia hornos
NIOMIL	Bendiocarb	CARBAMATO	Insecticida
NIP	Nitrofén	DIFENILETER	Herbicida
NIPSAN	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NIRAN	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
NISSHIN	Nicosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
NITRADOR	Dinitrocresol	DINITROCRESOL	Herbicida
NITRAPHEN	Nitrofén	DIFENILETER	Herbicida
NITRATO DE CALCIO	N + CaO	MICROELEMENTOS	Fertilizante
NITRATO DE MAGNESIO	N + MgO	MICROELEMENTOS	Fertilizante
NITRATO DE POTASIO	N + K ₂ O	MICROELEMENTOS	Fertilizante
NITROFEN	Nitrofén	ETER DIFENIL	Herbicida
NITROFENE	Nitrofén	ETER DIFENIL	Herbicida
NITROFOSKA AZUL	N + PO + KO + MgO + S + CaO +	MICROELEMENTOS	Fertilizante

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
NITROFOSKA	N + P ₂ O ₅ + K ₂ O + MgO +		
PERFEKT	S + CaO +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
NITROGENO FOLIAR	N + Estabilizante	MICROELEMENTOS	Fertilizante
NITROPONE	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
NITROPONE C	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
NITROX	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NITROXYME	Citoquinina + N + P ₂ O ₅ + K ₂ O	MICROELEMENTOS	Fertilizante
NIVRAL	Tiodicarb	CARBAMATO	Insecticida
NO BUNT	Hexaclorobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
NOBLETE	Diclorán	DICLORONITROANILINA	Fungicida
NOCILON	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
NODUX	Amitráz	FORMAMIDINA	Insecticida
NOFAR	Brodifacum	BRODIFACUOM	Rodenticida
NOGAT	Fósforo	FOSFORO ELEMENTAL	Rodenticida
NOGOS	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NOMATE PBW	Gossypure	FEROMONA	Insecticida
NOMERSAN	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
NOMINE	Bispiribac-Na	PIRIMIDINILIOBENZOATO	Herbicida
NOMINEE	Bispiribac sódico	PIRIMIDINILIOBENZOATO	Herbicida
NOMINEE	Bispiribac-Na	PIRIMIDINILIOBENZOATO	Herbicida
NOMOLITA	Teflubenzurón	UREICO	Insecticida
NOMOLT	Teflubenzurón	BENZOIL UREA	Insecticida
NOMOLTA	Teflubenzurón	UREICO	Insecticida
NON-12000	Halosulfurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
NO-PEST	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NO-PEST STRIPS	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NOPHOCARP	Carbentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NOPION	Permetrina	PIRETROIDE	Acaricida uso humano
NOPOCIDE	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILIO	Fungicida
NORDOX	Oxido de Cobre	COBRE	Fungicida
NOREX	Cloroxurón	FENIL UREA	Herbicida
NORIT	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
NORMATHION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NOROSAC	Diclorobenil	NITRILIO	Herbicida
NORTRAM	Etofumesato	BENZOFURANIL	Herbicida
NORUBEN	Neburón	UREICO	Herbicida
NORUNIL	Linurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
NOTRAC BOX	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
NOVABAC	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
NOVADIMETOATO	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NOVAPRIM	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
NOVASUFRE	Azufre	AZUFRE	Fungicida
NOVATHION	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NOVAZEB	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
NOVIAGAM	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
NOVLATE	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
NOVO BIOBIT	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida
NOVOCAPTAN	Captán	PTHALIMIDA	Fungicida
NOVOPAX	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
NOWEED	Pyrasulfurón	SULFONIL UREA	Insecticida
NOX	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
NOX D	Propanilo + 2,4-D	ANILIDA + FENOXIACETICO	Herbicida
NOX MCP	Propanilo + MCPA	FENOXIACETICO + ANILIDA	Herbicida
NOXFIRE	Rotenona <i>Barbasco</i>	ROTENONA	Insecticida
NOXPIRIN	Acetaminofén	ANALGÉSICO ACETAMINOFÉN	Uso personal
NP-55	Sethoxidim	CICLOHEXANEDIONA	Herbicida
NRC 910	Iprodione	DICARBOXAMIDA	Fungicida
NRDC 104	Resmetrina	PIRETROIDE	Insecticida
NRDC 143	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
NRDC 149	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
NRDC 161	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
N-TOX	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
NUBAIT	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
NU-BAIT-IL	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
NUCIDOL	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NUCULATE	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
NUDRIN	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
NU-FILM	Pinolene	PINOLENE	Coadyuvante
NUFOS	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NURATRON	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NURELLE	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
NUTRASUELO	K ₂ O + CaO + MgO + S + B + Cu +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
NUTRICOLJAP	N + P ₂ O ₅ + K ₂ O + S + CaO +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
NUTRIFLORALIA	Microelementos	MICROELEMENTOS	Fertilizante
NUTRIFOLIAR	N + P ₂ O ₅ + K ₂ O + MgO + S +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
NUTRIFOLLAJE	N + Diuret	MICROELEMENTOS	Fertilizante
NUTRI-LEAF	N + K + Fe + etc..	MICROELEMENTOS	Fertilizante
NUTRIMINS	N + MgO + S + Zn + Fe + Mn + Cu +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
NUVACRON	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NUVALEX	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NUVAN	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NUVANOL	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
NU-ZONE	Imazalil	DERIVADO IMIDAZOL	Fungicida
OATAX	Barbán	CARBANILATO	Herbicida
OCTACHLOR	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
OCTACOLOR	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
OCTALENE	Aldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
OCTALOX	Dieldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
OCTAVE	Procloraz	DERIVADO DEL IMIDAZOL	Fungicida
ODRAM	Molinate	TIOCARBAMICO	Herbicida
OFF REPELENTE	Dietiltoluamida	DIETILTOLUAMIDA	Insecticida
OFIRMOTOX	Piretroide	PIRETROIDE	Insecticida
OFTANOL	Fenamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
OFUNACK	Piridafentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
OFURACE	Ofurace	ANILIDA	Fungicida
OK- 622	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
OK-1166	Flazasulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
OKO	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
OKTANEX	Endrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
OKU	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
OLEO NORDOX	Oxido de Cobre	COBRE	Fungicida
OLEOCUIVRE	Oxido de Cobre	COBRE	Fungicida
OLEOGESAPRIM	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
OLEO-LUTION	Fenitrotión + Aceite de verano	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
OLEOPARATHION	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
OLEO-ZINON	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
OLIMPO	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
OLITREF	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
OLPISAN	Pentacloronitro-benceno	NITRODERIVADO	Fungicida
OMEGA	Procloraz	DERIVADO DEL IMIDAZOL	Fungicida
OMEX 3X	N + P ₂ O ₅ + K ₂ O + MgO + Fe + Mn + Cu + Zn + B + Co + Mo (Microelementos = Fertilizante)	MICROELEMENTOS	Fertilizante
OMEX BIO	Microelementos + vit. etc	MICROELEMENTOS + VIT.ETC..	Fertilizante
OMITE	Propargita	ORGANO SULFURADO	Miticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
OMNIZOLE	Tiabendazol	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
OMPA	Schradán	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
OMS 0321	Cialotrina	PIRETROIDE	Insecticida
OMS 16	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
OMS 1804	Diffubenzurón	BENZOFENIL UREA	Insecticida
OMS 2007	Flucitrinato	PIRETROIDE	Insecticida
OMS 3024	Bifentrín	PIRETROIDE	Insecticida
OMS 33	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
OMS 466	Metoxiclor	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
OMS 771	Aldicarb	CARBAMATO	Insecticida
ONCOL	Benfuracarb	CARBAMATO	Insecticida
ONDUTY	Imazapir	IMIDAZOLINONA	Herbicida
ONECIDE	Fluazifop	COMPUESTO FENOXI	Herbicida
ONSHOT	Glifosato + Imaquin	FOSFONOMETIL GLICIN + IMAQUIN	Herbicida
OPAL	Epoxiconazol	IMIDAZOL	Fungicida
OPERA	Epoxiconazol + Pyraclostrobin	IMIDAZOL + PYRACLOSTROBIN	Fungicida
OPORTUNE	Buprofenzín	TIADIAZINONA	Insecticida
OPTICA DP	2,4-DP	FENOXIACETICO	Herbicida
OPUS	Epoxiconazol	IMIDAZOL	Fungicida
ORAGEL FORTE	Cloruro Benzalcón + Benzocaina	AMONIO CUATERNARIO + BENZOCAINA	Antiséptico
ORANGE OIL	Aceite de naranja	ACEITE DE NARANJA	Usos multiples
ORBIT	Propiconazol	TRIAZOLICO	Fungicida
ORBIT 50 PS	Nereistoxinas	NEREISTOXINAS	Insecticida
OR-CAL	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ORCAL-ZIRAM	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
ORCHEX 692	Aceite mineral	ACEITE MINERAL	Coadyuvante
ORCHEX 796	Aceite mineral	ACEITE MINERAL	Coadyuvante
ORDRAM	Molinat	TIOCARBAMICO	Fungicida
ORIOUS	Tubocanazole	IMIDAZOL	Fungicida
ORNALIN	Vinclozolin	DICARBOXAMIDA	Fungicida
ORNAMEC	Fluazifop-P-butyl	COMPUESTO FENOXI	Herbicida
ORNAMENTAL			
WEEDER	Clorambén	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
ORNAMITE	Propargita	ORGANO SULFURADO	Miticida
ORNITE	Propargita	ORGANO SULFURADO	Miticida
ORQUIDEA-DIMY	Microelementos	MICROELEMENTOS	Fertilizante
ORTHENE	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ORTHO 12420	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ORTHO DIQUAT	Diquat	BIPIRIDILO	Herbicida
ORTHO			
METALDEHYDE	Metaldehído	METALDEHIDO	Molusquicida
ORTHO PARAQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
ORTHO PHOSPHATE	Butifós	ORGANOFOSFORADO	Herbicida
ORTHO WEED	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
ORTHOCIDE	Captán	PTHALIMIDA	Fungicida
ORTHO-KLOR	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ORTHOPHALTAN	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
ORTHOPHOS	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ORTHORALTAN	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
ORTRAN	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ORTRIL	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ORYSA	Cyclosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
ORYZALIN	Oryzalin	DINITROANILINA	Herbicida
ORYZIN	Iprobenfós	ORGANOFOSFORADO	Fungicida
OS-2046	Mevinfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
OSADO	Clorotalonil	TETRACLOROISOTLONITRILLO	Fungicida
OSAUQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
OSI REPELENTE	Dietiltoluidamida	DIETILTOLUAMIDA	Insecticida
OSTRIA 5-GR	Metalaxil	ANILIDA	Fungicida
OTHENE	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
OTILAN	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
OTRIA 25	Triadimefón	TRIAZOL	Fungicida
OTRIA-PLUS	Mancozeb + metalaxil	DITIOCARBAMATO + ANILIDA	Fungicida
OUST	Sulfometurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
OUST WEED KILLER	Sulfometurón	SULFONIL UREA	Herbicida
OUTFLANK	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
OVACIDE	Tetradifón + Dicofo	TETRACLOROFENIL SULFONA	Acaricida
OVASYN	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
OVERTOP	Imazetapir	IMIDAZOLINONA	Herbicida
OVIDREX	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
OXALIN	Carboxín	ANILIDA	Fungicida
OXAMIL	Oxmil	CARBAMATO	Insecticida
OXAMIMIDIC ACID	Oxmil	CARBAMATO	Insecticida
OXAMYL	Oxmil	CARBAMATO	Insecticida
OXATIN	Carboxín	ANILIDA	Fungicida
O-X-D	Fenoxaprop	FENOXIACETICO	Herbicida
OXICEL	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
OXICLOR	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
OXICLORAL	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
OXICLORURO DE COBRE	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
OXICOB	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
OXICOB MIX AZUL	Mancozeb + Oxicloruro de Cobre	COBRE + DITIOCARBAMATO	Fungicida
OXICRON	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
OXICU	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
OXICUP	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
OXI-DEX	Acidos Grasos	ACIDOS GRASOS	Aditivo Antioxidante
OXIDO CUPROSO	Oxido de Cobre	COBRE	Fungicida
OXIDO DE MERFOS	Butifós	ORGANOFOSFORADO	Herbicida
OXITILENO	Oxietileno	OXITILENO	Fumigante
OXIFLOWABLE	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
OXIFUME	Oxido de Etileno	OXIDO DE ETILENO	Fumigante
OXIMET	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
OXIMET-FLO	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
OXIPLUS	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
OXIPOL	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
OXIQUIM	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
OXITETRACICLINA	Oxitetraciclina	OXITETRACICLINA	Fungicida y Antibiótico
OXIVEL	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
OXYFLUORFEN	Oxifluorfen	NITRODERIVADO	Herbicida
OXYTRIL	Ioxynil	BENZONITRILLO	Herbicida
P.C.O.	Difacinona	DIFACINONA	Rodenticida
P.M.P.	Valone	VALONE	Rodenticida
P.P.O.DDT	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
PACET	Quinclorac	QUINOLENCARBOXILICO	Herbicida
PACRITE	Imazalil	DERIVADO IMIDAZOL	Fungicida
PADAN	Cartap	CARBAMICO	Fungicida
PAGEANT	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PAKHARAN	Fluometurón	UREA	Herbicida
PAL MAIZ	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PALGRANO	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PALMAROL (*)	Endrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
PALMAROL (*)	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
PALNTGARD	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
PALSATOX	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PAMEX	MCPA amida	FENOXIACETICO	Herbicida
P-AMINOPIRIDINA	4-Aminopiridina	COMPUESTO PIRIDINICO	Avicida
PAMONA	Propiconazol	TRIAZOLICO	Fungicida
PANAM	Carbaryl	CARBAMATO	Insecticida
PANDA	Clorpirifós etil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PANDAZIM	Carbendazim	DER. BENZIMIDAZOLICO	Fungicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
PANOCTINE	Guazatine	ALIFATICO DE NITROGENO	Fungicida + Repelente de aves
PANOGEN	Acetato de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
PANORA	Dieldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
PANORAM D-31	Dieldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
PANRON	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
PANSOIL	Etridiazol	TRIAZOL	Fungicida
PANTERA	Quizalofop.etil	COMPUESTO FENOXI	Herbicida
PANTHION	Etil Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PANTOX	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
PANTULIN	Triazina	TRIAZINA	Herbicida
PANWARTIN	Warfarian	WARFARINA	Rodenticida
PANZER	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
PAP	Fentoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PAPTHION	Fentoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PARACAKES	Pindone	INDANDIONA	Rodenticida
PARACIDE	P-diclorobenzeno	DICLORO BENZENO	Fumigante
PARAETIL	Paratión etílico	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PARAKEY	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PARALUQ	Partión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PARAMAR	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PARAMET	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PARAMETHYL	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PARAPHOS	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PARAQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
PARAQUONE	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
PARASUL	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PARATAF	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PARATEX	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
PARATHENE	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PARATHION	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PARATHION METHYL	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PARATHION METILICO	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PARATION	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PARATION METILICO	Partión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PARATOX	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PARAWET	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PARAXONE SUPER	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
PARAZATE	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
PARAZIN	Paratión + Azinfós	ORGANOFOSFORADOS	Insecticida
PARDI	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
PARDNER	Bromoxinil	NITRIL	Herbicida
PARED	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
PARKAKES	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
PARMEX	Iprodiona	DICARBOXAMIDA	Fungicida
PAROIL	Paratión metil + aceite	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PAROL	Aceite mineral	ACEITE MINERAL	Coadyuvante
PAROLI	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
PARTNER	Imazaquin	IMIDAZOL	Herbicida
PARTRON M	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PARZAT	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
PARZATE	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
PASSPORT	Imazetapir	IMIDAZOLINONA	Herbicida
PASTA CAFFARO	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
PATAP	Cartap	CARBAMICO	Insecticida
PATEREX	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PATHCLEAR	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
PATHFINDER	Triclopyr	DERIVADO PIRIDILICO	Herbicida
PATHWAY	Picloram	COMPUESTO PIRIDINICO	Herbicida
PATO	Formaldehido	FORMALDEHIDO	Uso doméstico
PATORAN	Metobromurón	FENIL UREA	Herbicida
PATRIOT	Imazetapir	IMIDAZOLINONA	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
PATROL	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
PATROLE	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PATTONEX	Metobromurón	FENIL UREA	Herbicida
PAUSHAFEN	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
PAUSHAMYN	Estreptomicina	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Antibiótico
PAUSHAZIM	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
PAUSULFA	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
PAYLOAD	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PAY-OFF	Flucitrinato	PIRETROIDE	Insecticida
PAYZE	Cynacina	TRIAZINA	Herbicida
PCNB	Pentacloronitro-benceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
PCP	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PCQ	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
PD5	Mevinfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PDQ	MCPB	FENOXIBUTIRICO	Herbicida
PEACK-PACK	Dicamba + Prosulfurón	BENZOICO +	Herbicida
PEAK	Prosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
PEARMISAN	Acetato de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
PEDEVAP	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PEENCOZEB	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
PEENFLO	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
PEENFLUID	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
PEGAL	Fenoles	FENOLES	Coadyuvante
PELLIZCO	Nitrofén	DIFENIL ETER	Herbicida
PENCHLORAL	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PENCHLOROL	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PENCIOFIL	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PENCOTHION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PENDIMETALIN	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
PENDIMETHALIN	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
PENDULUM	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
PENETRATOR	Aceite de parafina + ac.grasos	ACEITE DE PARAFINA	Coadyuvante
PENNAMINE	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
PENNANT	Metolaclor	TOLUIDINICO-ACETAMIDA	Herbicida
PENNCAP-M	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PENNCAPTHRIN	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PENNSTYL	Cihexaestán	CIHXAESTAN	Acaricida
PENOXALIN	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
PENTA	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PENTA PLUS	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PENTAC	Dienoclor	ORGANO CLORADO	Insecticida
PENTAC ACQUAFLOW	Dienoclor	ORGANO CLORADO	Insecticida
PENTACHLORAL	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PENTACHLORIN	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
PENTACHLORO-NITROBENZENE	PCNB Quintozeno	PENTACLOROBENCENO	Fungicida
PENTACHLORO-PHENOL	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PENTACLOR	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PENTACLOROFENOL	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PENTACON	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PENTA-DRAGON	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PENTAGEN	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PENTAHYDRATE	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
PENTA-KILL	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PENTANOL	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PENTA-PLUS	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PENTA-POL	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PENTA-PRESERVATIVE	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PENTA-READY	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PENTARK	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
PENTASOL	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PENTA-WR	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PENTHACLORIN	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
PENWAR	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
PENZUL	Azufre	AZUFRE	Fungicida
PERBAZ	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PERBUTEX	Terbutalina	TRIAZINA	Herbicida
PERCHLOROBENZENE	Hexaclorobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
PERFEKTHION	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PERFEKTHION	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PERFEKTION	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PERFLAN	Tebuturón	UREA SUSTITUIDA	Herbicida
PERIGEN	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PERMACIDE	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Insecticida y Fungicida
PERMAGARD	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Insecticida y Fungicida
PERMAKILL	Organofosforado + Piretroide	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
PERMANONE	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PERMASAN	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Insecticida y Fungicida
PERMASEC	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PERMASECT	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PERMATOX	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Herbicida
PERM-E-8	Naftalenato de Cobre	COBRE	Fungicida
PERMELIN	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
PERMETAZO	Dieldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
PERMETHRIN	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PERMETRINA	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PERMEX	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PERMISE	Imidacloprid	CLORO-NICOTIL	Insecticida
PERMIT	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PERMITE	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Insecticida y Fungicida
PERSECT	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PERSIST	Mancozeb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
PERSYST	Demeton	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PERTAN	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PERTHANE	Etilán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
PERTHRINE	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PERTOX	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PERVEL	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PESTEX	Dieldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
PESTMASTER	Dibromuro de Etileno	DIBROMURO DE ETILENO	Fumigante
PESTOX	Schradán	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PESTROY	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PHALTAN	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
PHANTOM	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PHARORID	Metopreno	ACCION HORMONAL	Insecticida
PHASE	Mezcla de ácidos grasos	ACIDOS GRASOS	Coadyuvante
PHASER	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
PHASER	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
PHC	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
PHENACIDE	Toxafeno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
PHENAMIPHOS	Fenamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PHENATOX	Toxafeno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
PHENDAL	Fentoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PHENOSTAT	Fenil Estaño	ESTAÑO	Fungicida
PHENOTAN	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
PHENOXYLENE PLUS	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
PHENOXYLENE	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
PHENTHOATE	Fentoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
PHENTINOACETATE	Fenil Estaño	ESTAÑO	Fungicida
PHIX	Acetato de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
PHNOTHANE	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
PHOENIX	Estricnina	ESTRICNINA	Rodenticida
PHORACIDE	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PHORATE	Forate	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PHORTOX	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
PHOSALONE	Fosalona	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PHOSCHLOR	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PHOSDRIN	Mevinfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PHOSFENE	Mevinfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PHOSFUME	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
PHOSGAS	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Insecticida
PHOSKILL	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PHOSKYL	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PHOSMET	Fosmet	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PHOSPHACOL	Paraoxón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PHOSPHINE GAS	Fosfine	FOSFINE	Fumigante
PHOS-POINT	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PHOSRON	Fosfamidón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PHOS-SUL	Fosfamidón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PHOSTEK	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
PHOSTOXIN	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
PHOSVIN	Fosfuro de zinc	FOSFURO DE ZINC	Rodenticida
PHOSVIT	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PHOSVITE	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PHTHALTAN	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
PHYTAR	Acido Cacodilico	ARSENICAL	Herbicida
PHYTOCAPE	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
PHYTON	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
PHYTON LYNX	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
PHYTOX	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
PIBELTE	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PIC-CHLOR	Cloropirina	NITROCLOROMETANO	Insecticida
PICFUME	Cloropirina	NITROCLOROMETANO	Insecticida
PICLORAM	Picloram	COMPUESTO PIRIDINICO	Herbicida
PICRIDE	Cloropirina	NITROCLOROMETANO	Insecticida
PICTYL	Fenoxicarb	CARBAMATO	Insecticida
PID	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
PIED PIPER			
MOUSE SEED	Estricnina	ESTRICNINA	Rodenticida
PIELIK	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
PILARBEN	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
PILARCRO	Fosfamidón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PILARDRIN	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PILARFOS	Terbufós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PILARFURAN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
PILARGON	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
PILARICH	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
PILARMATE	Metomil	CARBAMATO	Insecticida
PILARON	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PILARSATO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
PILARSATO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
PILLAROUND	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
PILARSTIN	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
PILARTEX	Fentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PILARTHENE	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PILARZO	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
PILLARBEN	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
PILLARDRIN	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PILARFURON	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
PILARGON	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
PILARMATE	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
PILARON	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
PILLAROUND	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
PILLAROUND	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
PILLARQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
PILLARSTIN	Carbendazim	DER. BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
PILLARTAN	Captafol	CARBOXIMIDA	Fungicida
PILLARTHENE	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PILLARZONE	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
PILOT SUPER	Quizalofop.etil	COMPUESTO FENOXI	Herbicida
PIMAGRAM	Metolaclor	TOLUIDINICO-ACETAMIDA	Herbicida
PIN UP	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
PINACLE	Thifensulfuron metil	SULFONIL UREA	Herbicida
PINDOFOS	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PINDONA	Pindona	PINDONA	Rodenticida
PINETREL	Alquitrán de pino	ALQUITRAN	Cicatrizante Veterinario
PINHO	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
PINKEYE	Quetofeno	QUETOFENO	Antibiótico y antiinfl. vet.
PINO	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Insecticida y Fungicida
PINQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
PINSATO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
PINUP	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
PIN-UP	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
PIOTOX	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida uso personal
PIPICAN	Amoniaco	AMONIACO 22%	Uso doméstico
PIRENE	Picloram	COMPUESTO PIRIDINICO	Herbicida
PIRESIN	Aletrina	PIRETROIDE	Insecticida
PIRESTAR	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PIRETROL	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PIRIDANE	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PIRIFÓS	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PIRIMICARB	Primicarb	CARBAMATO	Insecticida
PIRIMOR	Primicarb	CARBAMATO	Insecticida
PIRINE	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PIRINEX	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PIRITAN	Clorpirifós + Dimetoato	ORGANOFOSFORADOS	Insecticida
PIRITOATE	Clorpirifós + Dimetoato	ORGANOFOSFORADOS	Insecticida
PISON	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PITEZIN	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
PITON	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
PIVACIN	Pindone	INDANDIONA	Rodenticida
PIVAL	Pindone	INDANDIONA	Rodenticida
PIVALDIONA	Pindone	INDANDIONA	Rodenticida
PIVALIN	Pindone	INDANDIONA	Rodenticida
PIVALYN	Pindone	INDANDIONA	Rodenticida
PIVAN	Pindone	INDANDIONA	Rodenticida
PIVAN-PARKEKES	Pindone	INDANDIONA	Rodenticida
PIVOT	Imazetapir	IMIDAZOLINONA	Herbicida
PIX SL	Gibberelina	GIBBERELINA	Regulador fisiológico
PKHF	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Insecticida y Fungicida
PL-285	Cloropreno	CLOROPRENO	Pegante
PLACAS DEGESH	Fosfuro de Magnesio	FOSFURO DE MAGNESIO	Fumigante
PLACE-PAX	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
PLAFIN	d-Aletrina	PIRETROIDE	Insecticida
PLAFIN MAT	Praletrina	PIRETROIDE	Insecticida
PLAGATOS PLACAS	d-Aletrina	PIRETROIDE	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
PLAGATOX			
ANTIZANCUDO	d-Aletrina	PIRETROIDE	Insecticida
PLAGUI META	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PLAGUI-DAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
PLAGUI-DIAZINON	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PLAGUI-DIM	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PLAGUI-FOL	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PLAGUI-TION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PLANOTOX	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
PLANTDRIN	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PLANTGARD	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
PLANTIFRUTAL	Microelemntos	MICROELEMENTOS	Fertilizante
PLANTOMYCIN	Estreptomina	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Antibiótico
PLANTONIT	Terbutrín	TRIAZINA	Herbicida
PLANTULIN	Propazina	TRIAZINA	Herbicida
PLASMA NEEM	Aceite de Neem	ACEITE DE NEEM	Insecticida
PLAZO	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
PLEGE	Bentazón	DERIVADO DIAZINICO	Herbicida
PLENETE ASTER	Hexaconazol	TRIAZOL	Fungicida
PLENUM	Picloram	COMPUESTO PIRIDINICO	Herbicida
PLUGINS	Aromas	ESENCIAS	Ambientador
PLURAFAC	Alcoholes	ALCOHOLES	Coadyuvante
PLYDOX	Terbufós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PMAS	Acetato de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
PMC	Fosmet	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
POAST	Sethoxidim	CICLOHEXANEDIONA	Herbicida
POAST ULTRA	Sethoxidim	CICLOHEXANEDIONA	Herbicida
PODER	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
PODEXAL SUPER	Hexaconazol	HEXACONAZOL	Fungicida
PODIUM	Quizalofop-p-etil + Cletodim	COMPUESTO FENOXICO + CICLOHEX.	Herbicida
POINT IMAZALIL	Imazalil	DERIVADO IMIDAZOL	Fungicida
POINTER	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
POINT-PERMETRIN	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
POL - MAT	Cipermetrina + Diclorvós	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
POL-CHAWASTOX	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
POLE-LIFE	Metam Sódico	MONOMETILDITIOCARBAMATO-Na	Fungicida
POL-FUNABEN	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
POLICAR	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
POLICE	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
POLIVAL	Tiabendazol	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
POLKA	Endosulfán + Cialotrina	H.CLORADO + PIRETROIDE	Insecticida
POL-KUPRITOX	Oxícloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
POLLUX	Fosfuro de zinc	FOSFURO DE ZINC	Rodenticida
POLO	Difenitituron	TIUREA	Insecticida y Acaricida
POL-PIELIK	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
POL-SULKOL	Azufre	AZUFRE	Fungicida
POL-UN	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Insecticida y Fungicida
POLVO CUPRICO	Cobre	COBRE	Fungicida
POLYBEN	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
POLYMAN	Ditiocarbamato	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
POLYMEC	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
POLYMONE	2,4-DP	FENOXIACETICO	Herbicida
POLYRAM	Metiram	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
POLYRAM-COMBI	Metiram	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
POLYRAM-ULTRA	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
POLYRAM-Z	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
POLYRAN DF	Metiram	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
POLYTHION	Azufre	AZUFRE	Fungicida
POLYTHRIN	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
POLYTRIN	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
POMARSOL	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
POMARSOL Z FORTE	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
PONDMASER	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
PORACIDO L	Acido giberélico	GIBERELINA A3 HORMONA VEGETAL	Fitoregulador
PORPACLOR-48	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
PORTER	Aceite mineral + Emulsificantes Aceite mineral; Emulsificantes; Sulfonic.	ACEITE MINERAL + EMULSIFICANTES	Coadyuvante
POST	Azoxystrobina	AZOXYSTROBINA	Fungicida
POSTA	Tifensulfurón	SULFONILUREA	Herbicida
POTENZOL	Adherente	ADHERENTE	Coadyuvante
POTRERON	Piclorán + 2,4 D	PIRIDINICO + FENOXIACETICO	Herbicida
POTRO	Butacloro	ACETANILIDA	Herbicida
POUNCE	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
POWER	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
PP 005	Fluazifop	FENOXICO	Herbicida
PP 062	Primicarb	CARBAMATO	Insecticida
PP 321	Cialotrina	PIRETROIDE	Insecticida
PP 383	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PP 557	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PP005	Fluazifop.P-butil	COMPUESTO FENOXICO	Herbicida
PP-581	Brodifacoum	BRODIFACUOM	Rodenticida
PPG-844	Lactofén	DIFENIL ETER	Herbicida
PQ-8	Quinolato de Cobre	COBRE	Fungicida
PRABENE	Terbutrina	TRIAZINA	Herbicida
PRALLE	Imiprotina	PIRETROIDE	Insecticida
PRAMEX	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PRAMITOL	Prometón	TRIAZINA	Herbicida
PRATT	Oxamil	CARBAMATO	Insecticida
PRATT OXAMYL	Oxamil	CARBAMATO	Insecticida
PREBANE	Terbutrina	TRIAZINA	Herbicida
PRECOR	Metopreno	ACCION HORMONAL	Insecticida
PREFIX D	Diclorobenil	BENZONITRILO	Herbicida
PRELUDE	Procloraz	DERIVADO DEL IMIDAZOL	Fungicida
PREMALIN	Linurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
PREMASA			
CUCARACHICIDA	Sales de Boro	BORO	Cucarachicida
PREMERGE	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
PREMIER	Imidacloprid	CLORO-NICOTIL	Insecticida
PREMIS	Fluconazol	IMIDAZOL	Fungicida
PREMIS FLO	Triticonazole	IMIDAZOL	Fungicida
PREMISE	Imidacloprid	CLORO-NICOTIL	Insecticida
PREMISE GEL	Imidacloprid	CLORO-NICOTIL	Insecticida
PREMIUM	a-Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PREMIUM SUMITHION	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PRENFISH	Cítrico	EXTRACTO CITRICO	Bactericida
PRENTOX	Diclorvós + Metoxiclor	ORG. FOSFORADO + HID.CLORADO	Insecticida
PRENTOX CARBAMATE	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
PRENTOX FENTHION	Fentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PRENTOX MALATHION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PREP	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFONICO	Herbicida
PRERKILL	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PRE-SAN	Bensulide	ORGANOFOSFORADO	Herb. Insect. fung.
PRE-SINTOL	Organo-Cúprico	COBRE	Fungicida
PRESSTO	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
PREVAIL	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PREVENT	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
PREVENTOL	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Insecticida y Fungicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
PREVEX	Propamocarb	CARBAMICO	Fungicida
PREVICUR	Propamocarb	CARBAMICO	Fungicida
PREVICUR-N	Propamocarb	CARBAMICO	Fungicida
PRIDE	Formaldehído + Ceras	LUSTRADOR DE SUPERFICIES	Uso doméstico
PRIDEX	Formaldehído + polioxano	FORMALDEHIDO	Uso doméstico
PRIGLONE	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
PRILTOX	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Insecticida y Fungicida
PRIMAGRAN	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
PRIMASE	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
PRIMATOL	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
PRIMATOL Q	Prometrina	TRIAZINA	Herbicida
PRIMATOL-M	Terbutilazina	TRIAZINA	Herbicida
PRIMATOL-P	Propazina	TRIAZINA	Herbicida
PRIMATOL-S	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
PRIMETRIN	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PRIMICID	Primifós etil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PRIMISULFURON-			
METHYL	Primisulfurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
PRIMOR	Primicarb	CARBAMATO	Insecticida
PRIMOTEC	Primifós etil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PRIMUS	Florasulam	TRIAZOLOPIRIMIDINAS	Herbicida
PRINCEP	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
PRISM	Primisulfurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
PRITOX	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Insecticida y Fungicida
PROAN 7-21-7	Microelementos	MICROELEMENTOS	Suplemento nutricional
PROAN OLIVO 11-8-30	Microelementos	MICROELEMENTOS	Suplemento nutricional
PROAN REMOLACA	Microelementos	MICROELEMENTOS	Suplemento nutricional
PROAN-EPECIAL	Microelementos	MICROELEMENTOS	Suplemento nutricional
PROBEL 3-60	Dicofol + Azufre	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Acaricida
PROBEL DOBLE	Tetradifón	TETRACLOROFENIL SULFONA	Acaricida
PROBEL G-20	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Acaricida
PROBEL MP	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PROBEL R-3	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PROBEL S-50	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PROBELCUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
PROBELTE 3-1	Dicofol + Tetradifón	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Acaricida
PROBELTE 40	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PROBELTHION 30-4	Lindano + Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PROBELTHION 47	Etión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PROCEL	Cloromecuat	HORMONA VEGETAL	Fitoregulador
PROCER M-40	MPCA	FENOXIACETICO	Herbicida
PROCIPER	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PROCORRECTOR	Zin + Nn	MICROELEMENTOS	Suplemento nutricional
PROCUPRICO	Azufre + cobre	AZUFRE	Azufre
PRODARAM	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
PRODAZIM	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
PRODIGIO	Aclonifén	NITROFENIL ETER	Herbicida
PRODIMENOL	Triadimenol	TRIAZOL	Fungicida
PRODIPT	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PRODUCTO QUIM. 109	Naftiltiúrea	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
PRODUMAG	K2O + MgO + S	MICROELEMENTOS	Fertilizante
PROFAZ	Azufre	AZUFRE	Fungicida
PROFEN	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
PROFENOFOS	Profenofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PROFITOX	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
PROFIURON	Diurón	UREA SUTITUIDA	Herbicida
PRO-FLORA	Bacilos + sales	BACILOS + SALES	Regul. digest. veterinario
PROFOS	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PROFOS 40	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Acaricida
PROFUME	Bromuro de Metilo	BROMURO DE METILO	Fumigante Insecticida
PROFUNG HARINAS	Acético, propiónico, fórmico, formaldehído	ACIDOS ORGANICOS	Antifúngico preservativo
PROFUNG TENSA	Acido Propiónico	ACIDO PROPANOICO	Fungicida
PROGIBB	Acido Giberélico	GIBERELINA A3 HORMONA VEGETAL	Regulador fisiológico
PRO-GIBB	Acido Giberélico	GIBERELINA A3 HORMONA VEGETAL	Regulador fisiológico
PRO-GIBB-PLUS	Acido Giberélico	GIBERELINA A3 HORMONA VEGETAL	Regulador fisiológico
PROGRO	Carboxín + Thiram	ANILIDA + THIRAM	Fungicida Mezcla
PRO-GRO	Carboxín + Thiram	ANILIDA + PTHALIMIDA	Fungicida
PROHORTICOLA	Azufre	AZUFRE	Fungicida
PROKARBOL	Dinicroresol	DINITROCRESOL	Herbicida
PROLATE	Fosmet	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PROLEX	Propaclor	ANILIDA	Herbicida
PROMAR	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
PROMESS	Mancozeb + Metalaxil	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
PROMET	Furatiocarb	TRIAZINA	Herbicida
PROMETREX	Prometrina	TRIAZINA	Herbicida
PROMETRINA	Prometrina	TRIAZINA	Herbicida
PROMETRYN	Prometrina	TRIAZINA	Herbicida
PROMODEX-PREMI	Olaquinox	ESTIMULANTE DE FLORA	Digestivo veterinario
PROMPT	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PROMYL	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
PRONAMIDE	Propizamida	BENZAMIDA	Herbicida
PRONDANE	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
PRONONE	Hexazinone	TRIAZINA	Herbicida
PRONTO (*)	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PRONTO (*)	Metosulam	TRIAZOLOPIRIMIDINAS	Herbicida
PROP	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
PROPACET	Quinclorac	QUINOLENOCARBOXILICO	Herbicida
PROPACLOL DOBLE	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
PROPADOX	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
PROPAFLOW	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
PROPAL	MCPP	FENOXIACETICO	Herbicida
PROPAMAX	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
PROPAMOCARB 722	Propamocarb	CARBAMICO	Fungicida
PROPANAC	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
PROPANEX	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
PROPANIL	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
PROPANILO	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
PROPANIN	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
PROPANOL	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
PROPARGITE	Propargita	ORGANO SULFURADO	Mitocida
PROPARRIZ	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
PROPASINT	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
PROPATOX	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
PROPABEL	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
PROPAX	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
PROPAZIN	Propazina	TRIAZINA	Herbicida
PROPazine	Propazina	TRIAZINA	Herbicida
PROPENAL	Acroleína	ACROLEINA	Fumigante
PROPETAMPHOS	Propetamfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PROPHOS	Etoprofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
PROPICONAZOLE	Propiconazol	TRIAZOLICO	Fungicida
PROPICC	Propiconazol	TRIAZOLICO	Fungicida
PROFIL	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
PROPILAQ	Propiconazol	TRIAZOLICO	Fungicida
PROPINEX	Propazina	TRIAZINA	Herbicida
PROPION	Propionato de Amonio	PROPIONATO DE AMONIO	Atifúngico preservativo
PROPIZAMIDE	Propizamida	BENZAMIDA	Herbicida
PROPIZOLE	Propiconazol	TRIAZOLICO	Fungicida
PROP-JOB	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
PROPLANT	Propamocarb	CARBAMICO	Fungicida
PROPOGON	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
PROPOXAN	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
PROPOXUR	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
PROPROTOX	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
PROPURON	Neburón	UREICO	Herbicida
PROPYON	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
PROPYZAMIDE	Pronamide	BENZAMIDA	Herbicida
PROREX	Aceite mineral	ACEITE MINERAL	Lubricante
PROSIN	Carbaril	DITIOCARBAMICO	Insecticida
PROSMET	Fosmet	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PROSPECTO	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PROSPER	Piriminobac metil	PIRIMIDINILTOBENZOATO	Herbicida
PROTEC	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
PROTECTOR	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
PROTEGINAL	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PROTIPLAN	Clorpirifós + Endosulfán	ORGANOFOSFORADO + H.C. CLORADO	Insecticida
PROTODAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
PROTOFOS	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PROTOSAN	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
PROTOX	Detergente	PIRETROIDE	Insecticida
PROTUGAN	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
PROTURON	Linurón	UREA SUTITUIDA	Herbicida
PROVADO	Imidacloprid	CLORO-NICOTIL	Insecticida
PROVENCE	Isosazol	ISOXAZOL	Herbicida
PROWL	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
PROX	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
PROXINEX	Triazina	TRIAZINA	Herbicida
PROXOL	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PROZINEX	Propazina	TRIAZINA	Herbicida
PROZINON	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PROZYCAR	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
PRYFON	Fenamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PT-110	Piretroide	PIRETROIDE	Insecticida
PTRIMATOL	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
PUGIL	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRIL	Fungicida
PULL-UP	Clorpirifós + Endosulfán	ORGANOFOSFORADO + CLORADO	Insecticida
PULSAR	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PULVEX	Permetrina	PIRETROIDE	Jabón insecticida
PUMA	Fenoxaprop etil	FENOXIACETICO	Herbicida
PUMA	Fenoxaprop Etil	FENOXIACETICO	Herbicida
PUNCH	Flusilazol	DERIVADO CONAZOL	Fungicida
PUNISH	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PUNTO	Propineb + Oxicloruro de Cu	DITIOCARBAMICO + COBRE	Fungicida
PUNTOMATIC	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
PURALIN	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
PURIVEL	Metoxurón	DERIVADO UREICO	Herbicida
PURSUIT	Imazetapir	IMIDAZOLINONA	Herbicida
PYANCHOR	Piribenzoxim	PIRIMIDINILTOBENZOATO	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
PYCHLOREX	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PYDRIN	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
PYNAMIN	Aletrina	PIRETROIDE	Insecticida
PYNOSECT	Resmetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PYRADEX	Resmetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PYRAMIN	Cloridazón	CLORIDAZON	Herbicida
PYRENEX	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PYRESIN	Aletrina	PIRETROIDE	Insecticida
PYREXCEL	Aletrina	PIRETROIDE	Insecticida
PYRIBAN	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PYRICOR	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PYRICRON	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PYRIMETHA	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
PYRINEX	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PYRINOX PLUS	Clorpirifós + Cipermetrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
PYRITILENE	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
PYROCIDIDE	Aletrina	PIRETROIDE	Insecticida
QAMLIM	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
QI. AGRI	Saponinas	SAPONINAS	Nematicida
QUARCK	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
QUARTZ	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
QUE SIGUE EL POLVO	Clorfacinona	CLORFACINONA	Rodenticida
QUELETOX	Fentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
QUELLADA	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
QUIAZINFOS	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
QUICK	Clorfacinone	CLORFACINONE	Rodenticida
QUICK TOX	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
QUICKFUME	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
QUICKPHOS	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
QUI-DIM	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
QUILAN	Benfluralina	FLURODINITROTOLUIDINA	Herbicida
QUINCLORAC	Quinclorac	QUINOLENCARBOXILICO	Herbicida
QUINDIAL	Fentoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
QUINOX	Colecalciferol	VITAMINA D3	Rodenticida
QUINTOXENE	Pentacloronitro- benceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
QUIT	Clorfacinona	CLORFACINONA	Rodenticida
QUIZALOFOP-P-ETHYL	Quizalofop.etil	COMPUESTO FENOXI	Herbicida
R.P METHIL	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
R.P. METIL	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
R-1303	Carbofentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
R1910	Butilato	TIOCARBAMICO	Herbicida
R-4461	Fosforoditioato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
R-50	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
RABCID	Ftalida	FTALIMIDA	Fungicida
RACET	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RACUMIN	Coumatetrilil	COUMATETRALIL	Rodenticida
RACUMIN CEBO	Coumatetrilil	CUMARINA	Rodenticida
RACUMIN LIQUIDO	Coumatetrilil	CUMARINA	Rodenticida
RACUMIN POLVO	Coumatetrilil	CUMARINA	Rodenticida
RACUMIS	Cumarina	CUMARINA	Rodenticida
RADAPON	Dalapón	DICLOROPROPIONICO ACIDO	Herbicida
RADEX	Paraquat	BIPIRIDILIO	Herbicida
RADICAL	Anhidrido fosfórico + Aminoácidos	ANIDRIDO FOSFORICO + AMINOACIDOS	Hormonal
RAFAGA	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RAI FLYING	Resmetrina	PIRETROIDE	Insecticida
RAID	Tetrametrina	PIRETROIDE	Insecticida
RAID 45 NOCHES	Esbiotrina	PIRETROIDE	Insecticida
RAID CASA JARDIN	Tetrametrina + Permetrina	PIRETROIDES	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
RAID ELECTRICO	Pynamin + Piperonilo	PIRETROIDES	Insecticida
RAID ELECTRICO			
TABLETAS	Transflutrina	PIRETROIDE	Insecticida
RAID			
EXTERMINADOR	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RAID GOLD	Cipermetrina + imiprotina	PIRETROIDE	Insecticida
RAID JARDIN	Tetrametrina	PIRETROIDE	Insecticid
RAID MATA			
ZANCUDOS	Tetrametrina	PIRETROIDE	Insecticida
RAID MAX	Propoxur + Tetrametrina	CARBAMATO + PIRETROIDE	Insecticida
RAID PASTILLAS	Esbiotrina + Piperonilo	PIRETROIDE	Insecticida
RAID ZANCUDOS	Bioaletrina + Tetrametrina	PIRETROIDES	Insecticida
RAK CAROZOS	Z8/E8-dodece- nilacetato	FERORMONA	Insecticida
RAK POMACEAS	E-8-E-10-Dode- cadienol	FEROMONA	Insecticida
RAKUMIS	Cumarina	CUMARINA	Rodenticida
RALCHLOR	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
RALOTHRUN	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
RAMBLER	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
RAMBO (*)	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
RAMBO (*)	Triclopyr	DERIVADO PIRIDILICO	Herbicida
RAMIK	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
RAMIKGREEN FELINO	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
RAMIX PELETS	Difacinona	DIFACINONA	Rodenticida
RAMORTAL	Brodifacouma	BRODIFACUOM	Rodenticida
RAMORTAL BLOQUES	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
RAMORTAL			
GRANULOS	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
RAMORTAL LIQUIDO	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
RAMPAGE	Colecalciferol	VITAMINA D3	Rodenticida
RAMPAR	Glifosato + MCPA	N-FOSFONOMETIL GLICINA + FENOXIAC.	Herbicida
RAMPART	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
RAMROD	Propaclor	ANILIDA	Herbicida
RAMUCIDE	Clorfacinona	CLORFACINONA	Rodenticida
RAMUCIDE	Clorfacinone	CLORFACINONA	Rodenticida
RANDOX	CCAA	ALIDOCLOL	Herbicida
RANGER	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
RANGO (*)	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
RANGO GR (*)	Quizalofop-p-tefutil	FENOXIACETICO	Herbicida
RANKING	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
RAPID	Primicarb	CARBAMATO	Insecticida
RAPIDO	Clorfacinona	CLORFACINONA	Rodenticida
RAPIDOS	Primicarb	CARBAMATO	Insecticida
RAPID-X	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RAPLEB	Propamida	BENZAMIDA	Herbicida
RAPSON	Profenofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RAPTOR	Imazamox	IMIDAZOLINONA	Herbicida
RASAYANSULFAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
RASTOP	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
RASTOP PELLETS	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
RAT & NIYSE BKYES II	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
RAT BAIT	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
RAT KILLER	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
RATAFIN	Fumarín	FUMARIN	Rodenticida
RATAK	Difenacum	DIFENACUM	Rodenticida
RATAK ESTUPENDO	Brodifacoum	BRODIFACUOM	Rodenticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
RATAK PLUS	Cumarina	CUMARINA	Rodenticida
RATAQUILL	Indandiona	INDANDIONA	Rodenticida
RATAQUILL SB	Cumarina	CUMARINA	Rodenticida
RATARDOR	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILIO	Fungicida
RATA-TU	Naftiltiúrea	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
RATA-UNO-MANERA	Fumarín	FUMARIN	Rodenticida
RAT-A-WAY	Fumarín	FUMARIN	Rodenticida
RATBANE 1080	Fluoroacetato de sodio	FLUOROACETATO DE SODIO	Rodenticida
RATEX	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
RATICATE	Norbromide	NORBROMIDE	Rodenticida
RATICIDA IBYS	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
RATICIN	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
RATILAN	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
RATIMUS	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
RATINDAM	Indandiona	INDANDIONA	Rodenticida
RATINDAN	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
RATISIN	Dicumarol	DICUMAROL	Rodenticida
RAT-KILLER	Pririminilo	PRIRIMINILO	Rodenticida
RAT-O-CIDE	Scilliroside	GLUCOSIDO BOTANICO	Rodenticida
RATOL	Fosfuro de zinc	FOSFURO DE ZINC	Rodenticida
RATOMET	Clorfacinona	CLORFACINONA	Rodenticida
RATOMET	Clorfacinone	CLORFACINONE	Rodenticida
RATOREX	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
RATOX	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
RATOXIN	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
RATTAQUILL S.B.	Bromadiolona	BRODIFACUOM	Rodenticida
RATTLER	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
RATTRACK	Naftiltiúrea	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
RAT-TRAK	a-Naftilurea	NAFTILUREA	Rodenticida
RATTUNAL	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
RAUDO	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
RAVIAC	Clorfacinona	CLORFACINONA	Rodenticida
RAVYON	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
RAX	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
RAXIL	Tebuconazole	IMIDAZOL	Fungicida
RAXYL	Tebuconazol	IMIDAZOL	Fungicida
RAYO (*)	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RAYO (*)	Butacloro	ACETANILIDA	Herbicida
RAYVON	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
RAZZ	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
RE 4355	Naled	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
READ-E-CATE 25	Acido Cacodilico	ARSENICAL	Herbicida
REBELATE	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RECLAIM	Tebutiurón	UREA SUSTITUIDA	Herbicida
RECOP	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
RECTOR	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RED BALL	Azufre	AZUFRE	Fungicida
RED SHIELD	Dieldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
RED SQUILL	Scilliroside	GLUCOSIDO BOTANICO	Rodenticida
REDDON	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
REDDOX	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
REDEEM	Triclopyr	DERIVADO PIRIDILICO	Herbicida
REDTOP	Feromonas	FEROMONAS	Insecticida
REDUCOL	Yoduro + Aceites	YODURO + ACEITES	Antiséptico veterinario
REFLEX	Fomesafén	NITRODERIVADO	Herbicida
REGALIS	prohexadiona Ca	PROHEXADIONA CALCIO	Regulador de crecimiento
REGASAN	Diclorán	DICLORONITROANILINA	Fungicida
REGENT	Fipronil	FENIL PIRAZOLICO	Insecticida
REGIO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
REGISDRIN	Mevinfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
REGLONE	Diquat	BIPIRIDILO	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
REGLOX	Diquat	BIPIRIDILO	Herbicida
RELAMPAGO			
«bambolero»	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RELAY	Acetoclor	ACETAMIDA	Herbicida
RELDAN	Clorpirifós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RELDAN PLUS	Clorpirifós + Deltametrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
RELDAN-E	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RELEVO	Imidacloprid	CLORO-NICOTIL	Insecticida
RELY	Triclopyr	DERIVADO PIRIDILICO	Herbicida
REMANSAN	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
REMASAN	Ditiocarbamato	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
REMEDY	Triclopyr	DERIVADO PIRIDILICO	Herbicida
REPHON	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFONICO	Herbicida
RESCATE	Acetamiprid	ACETAMIPRIDE	Insecticida
RESCUE	Naptalam	NAPTALAM	Herbicida
RESELECT	Propanil	ANILIDA	Herbicida
RESIN STRIP	Diclorvós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RESINATO DE COBRE	Resinato de Cobre	COBRE	Fungicida
RESISAN	Diclorán	DICLORONITROANILINA	Fungicida
RESISTOX	Coumafós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RESMETHRIN	Resmetrina	PIRETROIDE	Insecticida
RESOLVE	Imazetapir	IMIDAZOLINONA	Herbicida
RESPIRATORIO	Eritromicina + Sulfas	ERITROMICINA + SULFAS	Antibiótico veterinario-porcino
RESPOND	Resmetrina	PIRETROIDE	Insecticida
RESPONSAR	b-Cyflutrína	PIRETROIDE	Insecticida
RES-Q	Hexaclorobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
REVENGE	Dalapón	DICLOROPROPIONICO ACIDO	Herbicida
REWARD	Diquat	BIPIRIDILO	Herbicida
REXIFILM	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
RH- 6201	Acifluorfen	ETER DIFENOLICO	Herbicida
RH-2915	Oxifluorfen	NITRODERIVADO	Herbicida
RH-315 RAPIER	Propamida	BENZAMIDA	Herbicida
RH-787	Pririminilo	PRIRIMINILO	Rodenticida
RHODAX	Fosetil + Mancozeb	TIOCARBAMICO + FOSFONATO AL.	Fungicida mezcla
RHODEN	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
RHODIACIDE	Etión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RHODIACLOR	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
RHODIASAN EXPRESS	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
RHODIEANEBE	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
RHODITOX	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RHODOCIDE	Etión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RHOMENE	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
RHOMETYL-P	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RHONECRON	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RHONETRIN	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
RHONOX	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
RHONSTAR	Oxadiazón	OXADIAZON	Herbicida
RHYNCO-LURE	Feromona sexual	FEROMONA	Feromona sexual
RHYZOLENC	Iprodine	DICARBOXAMIDA	Fungicida
RICORD	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
RICYPER	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
RIDALL	Fosfuro de zinc	FOSFURO DE ZINC	Rodenticida
RIDODUR	Mancozeb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
RIDOMIC	Mancozeb	DITIOCARBAMATO	Fungicida
RIDOMIL	Mancozeb + Metalaxil	DITIOCARBAMICO + ANILIDA	Fungicida
COM PLETO MZ			
RIDOMIL GOLD MZ	Mancozeb + Metalaxil	DITIOCARBAMICO + ANILIDA	Fungicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
RIDOMIL GOLD	Metalaxil + Mancozeb	DITIOCARBAMATO + ANILIDA	Fungicida
RIDONATE	Clorotalonil	TETRACLOROIISOFTALONITRILLO	Fungicida
RIFLE	Primisulfurón metil	UREA SUSTITUIDA	Herbicida
RIGOR	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RIK	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
RIMI-101	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RIMOSIDIN	Estreptomicina	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Antibiótico
RINDER	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
RINDEX	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
RION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RIOZEB	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
RIPAR	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RIPCORD	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
RIPENTHOL	Endotal	ACIDO DICARBOXILICO	Herbicida
RISELECT	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
RITIRAM	Tiram + Carbendazim	DITIOCARBAMICO	Fungicida
RITIRAM CARB	Tiram + Carbendazim	DITIOCARBAMICO	Fungicida
RITIRAM PLUS	Tiram + Lindano	DITIOCARBAMICO + H. CLORADO	Curasemilla
RITIRAM PLUS ELE	Tiram + Lindano	DITIOCARBAMICO + H. CLORADO	Curasemilla
RIVAL(*)	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
RIVAL(*)	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
RIVAL(*)	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
RIVAL-N	Simazina + Glifosato	FOSFONOMETILGLICINA +	Herbicida
RIVONEX	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
RIZ	Detergente	DETERGENTE-VIDRIOS	Detergente
RIZOCARB	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
RIZOLEX	Tolcofós	ORGANOFOSFORADO	Fungicida
RIZOSPRAY	Rizospray	RIZOSPRAY	Activador
ROBENDAZIM	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
ROBIOL	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ROBOT	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ROCHLOR	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ROCIO BLANCO	Aceite mineral	HIDROCARBURO	Insecticida
ROCIO SHELL	Aceite mineral	HIDROCARBURO	Insecticida
ROCIO L	Aceite mineral	HIDROCARBURO	Insecticida
ROCIOSPRAY	Compuesto inorganico	COMPUESTO INORGANICO	Insecticida
ROCK	Feromona	FEROMONA	Insecticida
ROCKET	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
RODAK	Brodifacuom	BRODIFACUOM	Rodenticida
RODAMINE	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
RODASOL	Aletrina	PIRETROIDE	Insecticida
RODASOL			
CUCARACHICIDA	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
RODASOL JARDIN	Tetrametrina	PIRETROIDE	Insecticida
RODASOL SIN OLOR	Bioaletrina	PIRETROIDE	Insecticida
RODAZIM	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
RODENE	Scilliroside	GLUCOSIDO BOTANICO	Rodenticida
RODENT CAKE	Indandiona	INDANDIONA	Rodenticida
RODENT PELLETS	Fosfuro de zinc	FOSFURO DE ZINC	Rodenticida
RODENTICIDE AG	Fosfuro de zinc	FOSFURO DE ZINC	Rodenticida
RODENTIN	Clorfacinona	CLORFACINONA	Rodenticida
RODEO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
RODEX*	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
RO-DEX*	Estricnina	ESTRICNINA	Rodenticida
RODILLON PELLETS	Difetialiona	DIFETIALIONA	Rodenticida
RODILON	Difetialiona	DIFETIALIONA	Rodenticida
RODILON BLOCK			
PARAFINICO	Difetialiona	DIFETIALIONA	Rodenticida
RODILON			
MINIBLOQUE	Difetialiona	DIFETIALIONA	Rodenticida
RODILON PELLETS	Difetialiona	DIFETIALIONA	Rodenticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
RODINE (*)	Scilliroside	GLUCOSIDO BOTANICO	Rodenticida
RODINE (*)	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
RODOCIDE	Etión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ROEDOR	Fosfuro de zinc	FOSFURO DE ZINC	Rodenticida
ROETHYL-P	Paration	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ROFON	Triadimefón	TRIAZOL	Fungicida
ROGODAN	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ROGODIAL	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ROGONAY	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ROGOR	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ROHOMENE	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
ROKENYL	Isoxaben	ISOXABEN	Herbicida
ROMAN VITRIOL	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
ROMECTIN	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
ROMETA	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ROMETAN	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ROMETHOATE	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ROMICARB	Primicarb	CARBAMATO	Insecticida
RONAMID	Propamida	BENZAMIDA	Herbicida
RONDO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
RONDO M	Glifosato + MCPA	FOSFONOMETILGLICINA + FENOXIAC.	Herbicida
RONDUP	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
RONECRON	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RONILAN	Vinclozolin	DICARBOXAMIDA	Fungicida
RONSTAR	Oxadiazón	OXADIAZOL	Herbicida
RONSTAR FLO			
FORESYTE FLO	Oxadiazón	OXADIAZOL	Herbicida
RONUND UP	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
ROPHOSATE	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
ROSAR	Ametrina + Terbutrina	TRIAZINAS	Herbicida
ROSEROL	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
ROSEX	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
ROTACIDE	Rotenona	BARBASCO	Insecticida botánico
ROTATE	Bendiocarb	CARBAMATO	Insecticida
ROTONONE	Rotenona	BARBASCO	Insecticida botánico
RO-TEN-PLUS	Rotenona + Ciermetrina	PIRETROIDE + ROTENONA	Insecticida
ROTETA	Tetradifón	TETRACLOROFENIL SULFONA	Acaricida
ROTHION	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ROTRAZ	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
ROUND UP	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
ROUT	Bromacil	COMPUETO URACILO	Herbicida
ROVRAL	Iprodione	DICARBOXAMIDA	Fungicida
ROXION	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ROYAL	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
ROYAL MH-30	Hidralazida maleica	HIDRALAZIDA	Regulador fisiológico
ROYALTAC-M	Alcoholes grasos	ALCOHOLES GRASOS	Regulador fisiológico
ROZAMONTE	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
ROZOL	Clorfacinone	CLORFACINONE	Rodenticida
RP 11974	Fosalona	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RPH	Tiabendazol	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
RP-THION	Etión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RTU-PCNB	Pentacloronitro-benceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
RU 22974	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
RUBIGAN	Captafol	PHTHALIMIDA	Fungicida
RUBITOX	Fosalona	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RUFAST	Acrinatrina	PIRETROIDE	Acaricida
RUFAST AVANCE	Acrinatrina	PIRETROIDE	Acaricida
RUGBY	Cadusafós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
RUGBY APACHE	Cadusafós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
RUKSEAM	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
RUMASOL	Fumarín	FUMARINA	Rodenticida
RUMBA	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
RUMBLE	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
RUONOX	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
RYAN	Ryania	RYANIA <i>Ryania speciosa</i>	Insecticida botánico
RYANIA	Ryania	RYANIA <i>Ryania speciosa</i>	Insecticida botánico
RYANICIDE	Ryania	RYANIA <i>Ryania speciosa</i>	Insecticida botánico
RYCELAN	Oryzalin	DINITROANILINA	Herbicida
RYLCA	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
RYMEIN	Oxifluorfen	NITRODERIVADO	Herbicida
RYZELAM	Oryzalin	DINITROANILINA	Herbicida
RYZELON	Oryzalin	DINITROANILINA	Herbicida
RYZ-UP	Acido Giberélico	GIBERELINA A3 HORMONA VEGETAL	Regulador fisiológico
S 10145	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
S 1752	Fentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
S-1	Cloropicrina	NITROCLOROMETANO	Insecticida y Fumigante
S-69000	Formotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SAAT CHAMBUQUE	Ditiocarbamato	DITIOCARBAMATO	Fungicida
SABADILLA	Alcaloides de Sabadill	<i>Schoenoxaulon officinate</i>	Insecticida biológico
SABER	Cialotrina	PIRETROIDE	Insecticida
SABLE	Glifosato + MCPA	FOSFONOMETILGLICINA + FENOXIAC.	Herbicida
SABLE CE	Propanilo + Butaclor	ANILIDA + BUTACLOR	Herbicida
SABRE	Bromoxinil	NITRILLO	Herbicida
SABSOIR	Captolil	PTHALIMIDA	Fungicida
SACEMID	Acetoclor	ACETAMIDA	Herbicida
SACOEZB	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
SADH	Daminozide	AC. DIMETILAMINOSUCCINAMICO	Regulador de crecimiento
SAFARI (*)	Triflusalurón-methyl	SULFONIL UREA	Herbicida
SAFARI (*)	Propilen glicol	GLICOL	Coadyuvante
SAFEGUARD	Jabón antibacterial	JABON	Uso doméstico
SAFERSOK-BT	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
SAFIDON	Fosmet	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SAFROTI	Propentamfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SAGA	Tralometrina	PIRETROIDE	Insecticida
SAGAZ	Cialotrina	PIRETROIDE	Insecticida
SAGOL-C-22	Oleato de Cobre	COBRE	Fungicida
SAKKIMOL	Molinat	TIOCARBAMICO	Herbicida
SAL-160	Flazasulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
SALFAMATE	Sulfamidato de amonio	SULFAMIDATO DE AMONIO	Herbicida
SALUT	Dimetoato + Clorpirifós	ORGANOFOSFORADOS	Insecticida
SALUTHION	Dimatoato + Clorpirifós	ORGANOFOSFORADOS	Insecticida
SALVO	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
SALZBURG VITRIOL	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
SAMURAI	Cialotrina	PIRETROIDE	Insecticida
SAN 230	Tiometón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SAN 2441	Formotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SAN 69131	Formotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SANACARB	Aldicarb	CARBAMATO	Insecticida
SANALUM	Asulam	SULFONIL CARBAMATO METILICO	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
SANAPHEN	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
SANAQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
SANASEED	Estricnina	ESTRICNINA	Rodenticida
SANATHRIN	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
SANAZIL	Imazail	DERIVADO IMIDAZOL	Fungicida
SANAZINA	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
SANAZINE	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
SANAZOLE	Propiconazol	IMIDAZOL	Fungicida
SANCHLOR	Alacloro	ANILIDA	Herbicida
SANCOPAX	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
SANCOREX	Metribuzin	TRIAZINONA	Herbicida
SANDOFAN	Oxadixil + Mancozeb	DITIOCARBAMATO + ANILIDA	Fungicida mezcla
SANDOFAN F	Oxadixil + Folpet	FENILAMIDA + CARBOXAMIDA	Fungicida mezcla
SANDOWETT	Poliglicol	GLICOL	Coadyuvante
SANEB	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
SANFOL	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
SANGLIFO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
SANHUYUM	Dibromuro de Etileno	DIBROMURO DE ETILENO	Fumigante
SANICLOR	Pentacloronitro-benceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
SANIFUME	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
SANITHION	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SANMARTON	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
SANMITE	Pyridaben	PYRIDABEN (SIN CLASIFICAR)	Acaricida
SANOCIDE	Hexaclorobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
SANOL	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
SANOXYNIL	Bromoxinil	NITRILLO	Herbicida
SANQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
SANSON	Nicosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
SANSPOR	Captafol	CARBOXIMIDA	Fungicida
SANTAR-SM	Captafol	CARBOXIMIDA	Fungicida
SANTOBRITE	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
SANTOPHEN	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
SANURON	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
SANVALERATE	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
SANVEX	Carboxín	ANILIDA	Fungicida
SAPHATE	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SAPROL	Triforina	DERIVADO PIPERAZINICO	Fungicida
SARCLEX	Linurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
SARCLINE	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
SAROLEX	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SATHOMYL	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
SATURN	Tiobencarb	TIOCARBAMICO	Herbicida
SATURNO	Tiobencarb	TIOCARBAMICO	Herbicida
SATURNO +	Tiobencarb + Propanilo	TIOCARBAMICO + ANILIDA	Herbicida
PROPANIL	Propanilo	FENOXIACETICO	Herbicida
SAVAGE	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
SAVIAR	Clorfacinona	CLORFACINONA	Rodenticida
SAVIOUR	Ciclosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
SC DE STARYCIDE	Triflururón	BENZOLUREA	Insecticida
SCALA	Pyrimetani	DERIVADO DE PIRIMIDINA	Fungicida
SCEPTER	Imazaquin	IMIDAOL	Herbicida
SCILLIROSIDE	Scilliroside	GLUCOSIDO BATANICO	Rodenticida
SCORE	Difenoconazol	IMIDAZOL	Fungicida
SCORPION	Flumetsulam	TRIAZOLOPIRIMIDINAS	Herbicida
SCOTTS			
PROTURF-K-O-G	Dicamba	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
SCOURGE	Resmetrina	PIRETROIDE	Insecticida
SCOUT	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SCOUT-PROTURF	Dicamba	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
SCOUT-X-TRA	Tralometrina	PIRETROIDE	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
SCREEN	Flurazol	FLURAZOL	Protector de semillas
SCRUBMASTER	Tebutiurón	UREA SUSTITUIDA	Herbicida
SD 14999	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
SECTAGON	Metam Sódico	MONOMETILDITIOCARBAMATO-Na	Fungicida
SEDT F	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
SEDURON	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
SEED- GUARD	Quinalato de Cobre	COBRE	Fungicida
SEED SHIELD	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
SEED SHIELD MANEB	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
SEEDOS	Bendiocarb	CARBAMATO	Insecticida
SEEDOX	Bendiocarb	CARBAMATO	Insecticida
SEEDRIN	Aldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
SEEDTOX	Acetato de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
SELAECTIN	Avermectina	AVERMECTINA	Acaricida
SELECT	Cletodim	CICLOHEXANEDIONA	Herbicida
SELECTONE D	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
SELECTYL	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
SELENE	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
SELENE FORTE	Fenitrotión + Cipermetrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDES	Insecticida
SELINON	Dinicroresol	DINITROCREOL	Herbicida
SELLAPRO	Quinosol	SULFATO DOBLE DE POTASIO	Fungicida
SELLAR	Fluometurón	UREA	Herbicida
SELOXONE	Naled	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SEMERON	Desmetrina	TRIAZINA	Herbicida
SEMEVIN	Tiodicarb	CARBAMATO	Curasemilla
SEMPRA	Halosulfurón	UREICO	Herbicida
SENATE	Metribuzin	TRIAZINONA	Herbicida
SENCOR	Metribuzin	TRIAZINONA	Herbicida
SENCORAL	Metribuzin	TRIAZINONA	Herbicida
SENCOREX	Metribuzin	TRIAZINONA	Herbicida
SENDRA	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
SENDRA	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
SENSEI	Imidacloprid	COLORO-NICOTIL	Insecticida
SENTINEL	L-Cialotrina	PIRETROIDE	Insecticida
SEPAGUS	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SEPERCRON	Clorfenfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SEPICAP	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
SEPIZIN	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SEPTENE	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
SERAPHOS	Propentamfós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SERI	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
SERITOX	2,4-DP	FENOXIACETICO	Herbicida
SERVIMOL	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
SERVIN	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
SETHOXYDIM	Sethoxidim	CICLOHEXANEDIONA	Herbicida
SETOFF	Cinosulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
SETRETE	Acetato de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
SEVIDOL	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
SEVIGOR	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SEVIN	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
SEVINOX	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
S-FENVALERATO	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
SHAMPOO BURBUJAS	Aloe + Texapón	ALOE + TEXAPON	Shampoo veterinario
SHAMROX	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
SHEATHMAR	Validamicin	VALIDAMICIN	Fungicida
SHELL DIELDRIN	Dieldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
SHELLTOX	Diclorvos + Cipermetrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
SHELLTOX	Diclorvos +		
MATACUCARACHAS			
SHELLTOX	Diclorvos +		
MATAVOLADORES	Tetrametrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
SHERIFF	Quizalofop.etil	COMPUESTO FENOXI	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
SHERMAN	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SHERPA	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
SHERPAR	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
SHIBAGEN	Flazasulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
SHIELDTOX	Diclorvos + Tetrametrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
SHIMMER-EX	Fenil acetato de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
SHOOTER	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SHOOTER PLUS	Clorpirifós + Cipermetrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
SHORTSTOP	EPTC	TIOCARBAMICO	Herbicida
SHOWDOWN	Triallate	TIOCARBAMATO	Herbicida
SHOXIN	Norbromide	NORBROMIDE	Rodenticida
SIBATITO	Imasulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
SICO	Difenoconazol	CONAZOL	Fungicida
SICOTAN	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
SIERRA	Fenotiol + Propanil	ANILIDA	Herbicida
SIGMA	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
SIGNAL	Azufre	AZUFRE	Fungicida
SIGUIENDO EL POLVO	Valone	VALONE	Rodenticida
SILICATO DE COBRE	Silicato de Cobre	COBRE	Fungicida
SILICON	Dimetilsilicona	SILICONA	Pegante
SILICONA	Silicona	SILICONA	Pegante
SILMINE	Scilliroside	GLUCOSIDO BATANICO	Rodenticida
SILMURIN	Scilliroside	GLUCOSIDO BATANICO	Rodenticida
SILOSAN	Primifós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SILO-SAN	Primifós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SILVA	Tierra azul + Amoníaco	AMONIACO	Brilla metales
SILVACUR COMBI	Tebuconazol + Triadimenol	IMIDAZOL + TRIAZOL	Fungicida
SILVANOL	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
SILVESTER	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
SILVICIDE	Sulfamidato de Amonio	SULFAMIDATO DE AMONIO	Herbicida
SILVISAR	Acido Cacodilico	ARSENICAL	Herbicida
SIMADDEX	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
SIMAPRON	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
SIMATOL	Simazina + Glifosato	n-FOSFONOMETIL GLICINA + TRIAZINA	Herbicida
SIMATYLONE	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
SIMAZAT	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
SIMAZINA	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
SIMAZINE	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
SIMAZOL DOBLE	Aminotrizol	AMINOTRIAZOL	Herbicida
SIMPAR	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
SIMPLE GREEN	Acido Acético	ACIDO ACETICO	Uso domést.
SIM-TROL	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
SINASIL AS	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
SINBAR	Terbacil	URACIL SUSTITUIDO	Herbicida
SINCOCIN	Extractos vegetales	EXTRACTOS VEGETALES	Nematicida Vegetal
SINERGIPRON	Hierro + EDTA	MICROELEMENTOS	Suplemento nutricional
SINFLURAN	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
SINGANEX	Pirazofós	ORGANOFOSFORADO	Larvicida y Fungicida
SINGAP	Amitraz	FORMAMIDINA	Acaricida
SINID	Rotenona	BARBASCO	Insecticida botánico
SINITUHO	Pentaclorofenol	PENTAFLOROFENOL	Fungicida
SINOX	Dinicroresol	DINITROCREOL	Herbicida
SINOX GENERAL	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
SINURON	Linurón	UREA SUSTITUIDA	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
SIPAXOL	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
SIPCAPLANT	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
SIPCASAN	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
SIPCAVIT	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
SIPERIN	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
SIPERTRIN	Beta-cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
SIRIUS	Piratsulfurón etil	SULFONIL UREA	Herbicida
SISCROP	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SISTA	Sellador (?)	SELLADOR (?)	Pegante
SISTAN	Metam Sódico	MONOMETILDITIOCARBAMATO-Na	Fungicida
SISTEMIN	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SISTOATO	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
STUI	Metsulfurón	UREICO	Herbicida
SKEEN	Bacillus thuringiensis	Bacillus thuringiensis	Insecticida biológico
SKIP	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
SKOL	Etoxisulfurón	DERIV. UREICO	Herbicida
SKUL	Sulfato de cobre	COBRE	Fungicida
SLAM	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
SLAYMOR	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
SLIMCIDE	Acroleína	ACROLEINA	Fumigante
SLUG DEATH	Metaldehído	METALDEHIDO	Molusquicida
SLUG PELLETS	Metaldehído	METALDEHIDO	Molusquicida
SLUG TOX	Metaldehído	METALDEHIDO	Molusquicida
SLUGIT PELLET	Metaldehído	METALDEHIDO	Molusquicida
SMEESANA	Naftiltiúrea	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
SMFA	Fluoroacetato de Sodio	FLUOROACETATO DE SODIO	Rodenticida
SMIT-GO	Hexaclorobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
SMOKES-STRIPS	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
SNIECITOS	Hexaclorobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
SNIP GRANULADO	Azametifós + Z9 tricosene	ORGANOFOSFORADO + ATRAYENTE SEXUAL	Insecticida
S02	Azufre	AZUFRE	Fungicida
S02 PAD	Bióxido de Azufre	AZUFRE	Fumigante
SOCAR SL	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
SODIUM CHLORATE	Clorato de Sodio	CLORATO DE SODIO	Herbicida
SOFLAN	Jabón + ácidos grasos	JABON + ACIDOS GRASOS	Suavizante doméstico
SOFRENE	Azufre	AZUFRE	Acaricida y Fungicida
SOFRIL	Azufre	AZUFRE	Fungicida
SOGACRON	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SOILBROM	Dibromuro de Etileno	DIBROMURO DE ETILENO	Fumigante
SOILFUME	ETB	ETILEN DIBROMO METANO	Fumigante
SOIL-PREP	Metam Sódico	MONOMETILDITIOCARBAMATO-Na	Fungicida
SOLACOL	Validamicina	DERIV. <i>Streptomyces hygroscopicus</i>	Fungicida Antibiótico
SOLAESTHIN	Cloruro de metileno	CLORURO DE METILENO	Fumigante
SOLAGLIFOS	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
SOLASAN	Metam Sódico	MONOMETILDITIOCARBAMATO-Na	Fungicida
SOLAZEB	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
SOLFAC	Cyflutrina	PIRETROIDE	Insecticida
SOLFARIN	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
SOLGARD	Primifós etil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SOLMETHINE	Cloruro de metileno	CLORURO DE METILENO	Fumigante
SOLU FEED	NH ₄ + P ₂ O ₅ + B + Zn + Fe + Mn + Cu + Mo	(MICROELEMENTOS) MICROELEMENTOS	Fertilizante
SOLUGLAUCIT	Paraoxón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SOL-U-GRO	Microelementos	MICROELEMENTOS	Fertilizante
SOLUTION	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
SOLVATAN	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
SOLVIGRAM	Disulfotón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
SOLVIREX	Disulfotón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SOLVIX	Azufre	AZUFRE	Fungicida
SOMETAM	Metam Sódico	MONOMETILDITIOCARBAMATO-Na	Fungicida
SOMIO	a-Cloralosa	CLORALOSA	Rodenticida
SOMONIC	Metidación	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SOMONIL	Metidación	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SONALEN	Ethalfuralina	ETAFLURALINA	Herbicida
SONIC	Quizalofop-p-etil	COMPUESTO FENOXICO	Herbicida
SOPRANEBE	Ditiocarbamato	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
SOPRATHION	Partión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SOPROCIDE	Hexaclorociclohexano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
SORENE	Captán	PTHALIMIDA	Fungicida
SOREXA-MAS	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
SOREXA-PLUS	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
SOVEREING	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
SOVERING	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
SPADA	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
SPB- 1382	Resmetrina	PIRETROIDE	Insecticida
SPECIAL ELECTRIC	Azufre	AZUFRE	Fungicida
SPECTRACIDE	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SPENDOS	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
SPHERE	Cyproconazole + Trifloxistrobin	IMIDAZOL	Fungicida
SPIKA	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
SPIKE	Tebutiurón	UREA SUSTITUIDA	Herbicida
SPIN-25	Clorimurón etil	SULFONILUREA	Herbicida
SPIN-AID	Fenmedifán	FENMEDIFAN	Herbicida
SPINCID	Dicofol	HIDROCARBURO ORGANO CLORADO	Insecticida
SPINTOR	Spinosad	<i>Saccharopolyspora</i>	Insecticida
SPLENDOR	Detergente	DETERGENTE	Uso domést.
SPOCK	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
SPOD-X	Insecticida biológico	INSECTICIDA BIOLOGICO	Bioplaguicida
SPOLACID	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
SPONTOX	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
SPORTAK	Procloraz	DERIVADO DEL IMIDAZOL	Fungicida
SPORTGON	Procloraz	DERIVADO DEL IMIDAZOL	Fungicida
SPORTRETE	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
SPOT KILLER	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
SPOTRETE	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
SPOTTON	Fentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SPRAKIL	Tebutiurón	UREA SUSTITUIDA	Herbicida
SPRAY OIL	Aceite mineral	ACEITE MINERAL	Coadyuvante
SPRAYTEX	Aceite mineral	ACEITE MINERAL	Coadyuvante
SPRITEX	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SPRITZ HORMIN	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
SPRITZ PULVER	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
SPUR	Fluvalinato	PIRETROIDE	Insecticida
SQUADRON	Imazaquín	IMIDAZOL	Herbicida
STAM	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
STAMFOS	Propanilo + Piperofós	ANILIDA	Herbicida
STAM-M-4	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
STAMPEDE	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
STAMPIR	Propanilo + Triclopír	ANILIDA + PIRIDINICO	Herbicida
STANDOUT	Imazetapir + Glifosato	IMIDAZOLINONA + N-FOSFONOMETILG.	Herbicida
STANOX	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
STANPEDE	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
STANZA	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
STAPLE	Pirritobac sodio	PIRIMIDINILTOBENZATO	Herbicida
STARANE	Fluoroxypyr + Metsulfurón	DERIV. PIRIDINICO + UREICO	Herbicida
STARFIRE	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
STARICE	Quizalofop-p-etil	COMPUESTO FENOXICO	Herbicida
STARYCIDE	Triflururón	BENZOIL UREA	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
STATSMAN	2,4-D	FENOXIACETICO	Herbicida
STATHION	Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
STAUFFER N 2790	Fonofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
STAUFFER-R1	Butilato	TIOCARBAMICO	Herbicida
STELADONE	CLORFENVIFOS	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
STERIGAS	Oxido de Etileno	OXIDO DE ETILENO	Fumigante
STEROXIDE	Oxido de Etileno	OXIDO DE ETILENO	Fumigante
STEWARD	Hexaclorociclohexano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
STOCKADE	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
STOMP	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
STONE	Polimeros	POLIMEROS	Uso Sellador
STORE	Polimeros	POLIMEROS	Sellador
STORITE	Tiabendazol	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
STORM	Flocoumafén	FLOCUMAFEN	Rodenticida
STORM RATICIDA	Flocoumafén	ANTICOAGULANTE	Raticida
STRATAGEM	Flocoumafén	FLOCUMAFEN	Rodenticida
STREL	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
STREPTOMICINA	Estreptomicina	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Antibiótico
STREPTOMYCIN	Estreptomicina	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Antibiótico
STREUNEX	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
STRIKE	Propiconazol	TRIAZOLICO	Fungicida
STRIKE 158,4	Triazamato + cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
STRINGER	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
STROBANE-T	Toxafeno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
STRONG	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
STRYCINOS	Estricnina	ESTRICNINA	Rodenticida
SU SEGURO CARPIDOR	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
SUBDUE	Metalaxil	ANILIDA	Fungicida
SUBITEX	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
SUBLIMADO			
CORROSIVO	Cloruro de Mercurio	MERCURIO	Antiséptico
SUCLOR	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SUCOTAN	Fenitrotión + Lindano	ORGANOFOSFORADO + H.COLORADO	Insecticida
SUFACOB	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
SUFLOW	Azufre	AZUFRE	Fungicida
SUFOS	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SUFURO DE COBRE	Sulfuro de Cobre y Potasio	COBRE + POTASIO	Fungicida
SUGAR	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFONICO	Herbicida
SUGASUL	Azufre	AZUFRE	Fungicida
SUKARINA	Azadirachtin	EXTRACTO DE NEEM	Insecticida
SULBAN	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SULBENZ	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
SUL-CIDE	Azufre	AZUFRE	Fungicida
SULCOBRE	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
SULCOX	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
SULEREX	Metoxurón	DERIVADO UREICO	Herbicida
SULFA	Azufre	AZUFRE	Fungicida
SULFACOB	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
SULFAMATE	Sulfamato de Amonio	SULFAMATO DE AMONIO	Herbicida
SULFAMIN	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
SULFAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
SULFANES	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
SULFAPLANT 720	Azufre	AZUFRE	Fungicida
SULFAPRON	Azufre	AZUFRE	Fungicida
SULFARIL	Carbanil	CARBAMATO	Insecticida
SULFATO DE ALUMINIO- AMONIO	Alumbre	ALUMINIO	Fungicida
SULFATO DE CADMIO	Sulfato de Cadmio	CADMIO	Fungicida
SULFATO DE COBRE	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
SULFATO DE ESTREPTOMICINA	Estreptomicina	DERIV. <i>Streptomyces griseus</i>	Fungicida
SULFATO DE HIERRO	Sulfato de Hierro	HIERRO	Fertilizante

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
SULFATO DE MAGNESIO	Sulfato de Magnesio	MAGNESIO	Fertilizante
SULFATO DE MANGANESO	Sulfato de Manganeso	MAGANESO	Fertilizante
SULFATO DE TALIO	Sulfato de Talio	TALIO	Rodenticida
SULFATO DE ZINC	Sulfato de Zinc	ZINC	Fertilizante
SULFENIMIDE	Captoil	PTHALIMIDA	Fungicida
SULFEX	Azufre	AZUFRE	Fungicida
SULFIRAM	Sulfiram	SULFIRAM	Acaricida
SULFLAN	Orysaín	DINITROANILINA	Herbicida
SULFLOX	Sulfuro	AZUFRE	Fungicida
SULFLOX 720 F	Azufre	AZUFRE	Fungicida
SULFLOX CRISAZUFRE	Azufre	AZUFRE	Fungicida
SULFO BLACK B	Dinitrofenol	DINITROFENOL	Herbicida
SULFO ZINC	Sulfato de Zinc	ZINC	Microelemen.
SULFOCALCIO	Polisulfuro de cal	SULFURO DE CAL	Insecticida
SULFOCAPTAN	Captán + Azufre	PTALIDAMIDA + AZUFRE	Fungicida
SULFOLUC	Azufre	AZUFRE	Fungicida
SULFOLUQ	Polisulfuro de Cal	POLISULFURO DE CAL	Insecticida
SULFOMETURON-			
METHYL	Fluorometurón	SULFONIL UREA	Herbicida
SULFONIL	Metsulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
SULFOX	Azufre	AZUFRE	Fungicida
SULFOZIM	Oxici. de Cobre + Zineb + Maneb	COBRE + TIOCARBAMATO	Fungicida
SULFUFLUX	Azufre	AZUFRE	Fungicida
SULFUR	Azufre	AZUFRE	Fungicida
SULFUR DIOXIDE	Dioxido de azufre	DIOXIDO DE AZUFRE	Fumigante
SULFURYL FLUORIDE	Gas sulfuro	GAS SULFURO	Insecticida
SULGEN	Dodine	ACETATO DE DODECILGUANIDINA	Fungicida y Bactericida
SULMATHION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SULOX	Asulam	SULFONIL CARBAMATO METILICO	Herbicida
SULPHOTOX	Azufre	AZUFRE	Fungicida
SULTAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
SULTRICOB	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
SULTRON	Azufre	AZUFRE	Fungicida
SUMAL	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SUMANONE	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SUMERIN	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
SUMI ALPHA	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
SUMI ALPHA PLUS	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SUMI-8	Diniconazol	IMIDAZOL	Fungicida
SUMI-ALFA	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
SUMIALPA	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
SUMIBAS	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SUMICALL	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SUMICIDAN	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
SUMICIDIN	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
SUMICON	Fenitrotión + Fenvalerato	PIRETROIDE + ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SUMIDON	Fosfamidón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SUMIFLY	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
SUMIGLIFO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
SUMIPOWER	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
SUMITCK	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
SUMITHION	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SUMITICK	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
SUMITOX	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SUN-BUGGER	Resmetrina	PIRETROIDE	Insecticida
SUNCIDE	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
SUNCROTAPHOS	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SUNDAPHOS	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SUNFIRE	Clorfenapir	PIRROLICO	Acaricida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
SUNFURAN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
SUNMERIN	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
SUNOMYL	Benomilo	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
SUNOP	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
SUNSPRAY ULTRAFINE	Aceite mineral	ACEITE MINERAL	Coadyuvante
SUNTHIOLAN	Isoprotiolano	ISOPROTIOLOANO	Fungicida
SUNTOL	Coumafós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SUNUP	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
SUNUP	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
SUNVALE	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
SUP´ OPERATES	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
SUPADIEL	Dieldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
SUPARE-WHAM	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
SUPER	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
SUPER ASECHO			
BLOQUES	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
SUPER ASECHO			
GRANOS	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
SUPER ASECHO			
PELLETS	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
SUPER BONDER	Cianocrilato	CIANOCRILATO	Pegante
SUPER CAID	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
SUPER CRYL	Cianocrilatos	CIANOCRILATOS	Uso domést.-pegante
SUPER D WEEDONE	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
SUPER D WEEDONE	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
SUPER FLUABLE	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
SUPER HIERBAMINA	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
SUPER NOX	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
SUPER OIL	Aceite mineral	ACEITE MINERAL	Coadyuvante
SUPER SAVOL	Aceite mineral	ACEITE MINERAL	Coadyuvante
SUPER TIN	Fenil Estaño	ESTAÑO	Fungicida
SUPERABONO	Microelemntos	MICROELEMENTOS	Fertilizante
SUPERBRUSH	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
SUPER-CAIS	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
SUPERCAMPEON	Warfarian	WARFARINA	Rodencia
SUPERCON MTD	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SUPERCOPUR	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
SUPERKILLER	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
SUPERMAN	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
SUPERMETRINA	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
SUPERMONTANA	Pentaclorofenol	CLOROFENOXIACETICO	Fungicida
SUPERNOX	Propanil	ACETANILIDA	Herbicida
SUPERORMONE	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
SUPERQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
SUPERR-MIXY	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
SUPERSEVTOX	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
SUPER-SUL-WDG	Azufre	AZUFRE	Fungicida
SUPERT-T	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
SUPEX	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
SUPONA	Clorfenvífos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SUPRACID	Metidation	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SUPRACIDE	Metidation	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SUPRACIDIN	Metidation	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SUPRATTEX	Metidation	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SUPRATHION	Metidation	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SURCOPUR	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
SURECIDE	Cianofenós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SURFATRON	Alcohol alkil.aril	ALCOHOLES	Coadyuvante
SURFLAN	Orizalina	DINITROANILINA	Herbicida
SURPASS	Vernolate	TIOCARBAMATO	Herbicida
SURPAZZ	Acetoclor	ACETAMIDA	Herbicida
SURPUR	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
SUSVIN	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
SUTAN	Builato	TIOCARBAMATO	Herbicida
SUTAZINE	Atrazina + Butilato	TRIAZINA + TIOCARBAMATO	Herbicida
SUTENE	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
SUZU	Fenil Estaño	ESTAÑO	Fungicida
SWAT	Bomil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SWEBATE	Temefós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SWEEP	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
SWIPE	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SYGAN	Cymoxanil	ACETIMIDA	Fungicida
SYLLIT	Dodine	ACETATO DE DODECILGUANIDINA	Fungicida y Bactericida
SYLVICOR	Acido Cacodilico	ARSENICAL	Herbicida
SYM-DIBROMOETHANE	ETB	ETILEN DIBROMO METANO	Fumigante
SYNCLO	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
SYNFUME	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
SYNKER	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
SYNKLO	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
SYN-KLOR	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
SYNTHRINN	Resmetrina	PIRETROIDE	Insecticida
SYNTOX	Resmetrina	PIRETROIDE	Insecticida
SYPHAL	Cymoxanil	ACETIMIDA	Fungicida
SYSTHANE FORTE	Miclobutanil	MICLOBUTANIL	Fungicida
SYSTOATE	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SYSTOX	Demetón-s-metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SYTAM	Schradán	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
SYTOX	Bromuro de Metilo	BROMURO METILO	Fumigante Insecticida
TABLEGEL	Neomicina + sulfas + tetrac.	SULFAS + NEOM.TETRAC.	Antibiótico veterinario
TACKLE	Acifluorfen sódico	ETER DIFENOLICO	Herbicida
TACKLER	Acifluorfen	ETER DIFENOLICO	Herbicida
TACSAQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
TACSATION	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TAFETHION	Etión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TAFGOR	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TAG	Diquat	BIPIRIDILO	Herbicida
TAG HL 331	Acetato de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
TAIREL	Mancozeb + Benalaxil	DITIOCARBAMICO	Fungicida
TAKEOFF	Imasulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
TAKTIC	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
TALAN	Dinobutón	DINITROFENOL	Acaricida y Fungicida
TALCORD	Permetrina	PIRETROIDE	Insecticida
TALIO	Talio	TALIO	Rodenticida
TALION	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
TALODEX	Fentión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TALON	Brodifacouma	BRODIFACUOMA	Rodenticida
TALONE	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILO	Fungicida
TALONIL	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILO	Fungicida
TALO-SINT	Organo-Cúprico	COBRE	Fungicida
TALOX	Dieldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TALSTAR	Bifentrin	PIRETROIDE	Insecticida
TAM	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TAMANOS	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TAMANOX	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TAMAR	Fluazifop	COMPUESTO FENOXICO	Herbicida
TAMARON	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TAMBO	Profenofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TAMIDEX	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TANEX	Fenmedifán	FENMEDIFAN	Herbicida
TANILO	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
TANONE	Fentoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TANTOR	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
TANTUM	Bencidamina	BENCIDAMINA	Antiinflam. veterinario
TANZINE	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
TAPERON	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TAPETI	Tensoactivos	TENSOACTIVOS	Multiusos Hogar
TAP-PIZ	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
TAR CANPHOR	Naftaleno	NAFTALENO	Producto Industrial
TARGA	Quizalofop-p-etil	COMPUESTO FENOXICO	Herbicida
TARGA D	Quizalofop-p-etil	COMPUESTO FENOXICO	Herbicida
TARGA SUPER	Quizalofop-p-etil	COMPUESTO FENOXICO	Herbicida
TAROT	Triadimenol	TRIAZOL	Fungicida
TARTAN	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
TAR-TU	a-Naftilurea	NAFTILUREA	Rodenticida
TASK	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
TASPA	Triazol + Difenconazol	IMIDAZOL	Fungicida
TATTOO	Bendiocarb	CARBAMATO	Insecticida
TATTOO M	Propanocarb + Mancozeb	CARBAMICO	Fungicida mezcla
TATU	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TATUCITO	Aldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TAUFLUVALINATE	Fluvalinato	PIRETROIDE	Insecticida
TAURO	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TB LAQ	Tiabendazol	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
TBT	Tributilin	OXIDO DE BUTILESTANO	Fungicida
TBZ	Tiabendazol	BENCIMIDAZOLICO	Fungicida
TC 164 AEROSOL	Piretrina + Butóxido de piperonilo	PIRETROIDE + PIPERONILO	Insecticida
TCA	TCA	ACIDO TRICLOROACETICO	Herbicida
TCBA	Ac. Triclorobenzoico	AC. BENZOICO	Herbicida
TDTC TECHNICAL	Triallate	TIOCARBAMATO	Herbicida
TEBULAN	Dodine	ACETATO DE DODECILGUANIDINA	Fungicida y Bactericida
TEBUSAN	Tebutiurón	UREA SUSTITUIDA	Herbicida
TEBUTHIURON	Tebutiurón	UREA SUSTITUIDA	Herbicida
TECANE	TCA	ACIDO TRICLOROACETICO	Herbicida
TECH-TMTD	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
TECNOMIL	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
TECNOMYL	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
TECOZEB	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
TECOZIM	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
TECTO	Tiabendazol	BENCIMIDAZOLICO	Fungicida
TEDANE	Dicofol + Tetradifón	H. CLORADO + TETRACLORFENIL SULFONA	Acaricida
TEDION	Tetradifón	TETRACLOROFENIL SULFONA	Acaricida
TEGRAM	Tiram + Tiabendazol	DITIOCARBAMICO + BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
TEISCO	Azufre	AZUFRE	Fungicida
TEKNAR	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
TEKWAISA	Paration	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TELAR	Clorsulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
TELDOR COMBI	Tebuconazol + Fenhexamid	TRIZOL	Fungicida
TELFON	Linurón	UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
TELL	Primisulfurón metil	SULFONIL UREA	Herbicida
TELMIN	Mebazol	MEBENDAZOL	Antihelmíntico veterinario
TELONE	Dicloropropeno + Cloropirina	DICLORO PROPENO	Fumigante
TELVAR	Monurón	UREICO	Herbicida
TEMEFOS	Temefós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
TEMEGUARD	Temefós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TEMEPHOS	Temefós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TEMIDE	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TEMIK	Aldicarb	CARBAMATO	Insecticida
TEMINATER	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
TEMPO	Cyflutrina	PIRETROIDE	Insecticida
TEMUS	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
TENAZ	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
TENDER	Etofumesato	BENZOFURANIL	Herbicida
TENDEX	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
TENDIN V-18	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
TENORAN	Clortolurón	DERIVADO UREA	Herbicida
TENSIOVAC	Alquil fenol	ALQUIL FENOL	Coadyuvante
TENSOIL	Detergente	DETERGENTE	Detergente
TER-1-TROL	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
TERBACIL	Terbacil	URACIL SUSTITUIDO	Herbicida
TERBOROX	Terbufós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TERBUFOX	Terbufós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TERBUGRAN	Terbufós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TERBUMONT	Terbufós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TERBUNOX	Terbufós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TERBUTALINA	Terbutrina	TRIAZINA	Herbicida
TERBUTAN	Terbutrina	TRIAZINA	Herbicida
TERBUTOL	Terbucarb	CARBAMATO	Herbicida
TERBUTREX	Terbutrina	TRIAZINA	Herbicida
TERBUTRINE	Terbutrina	TRIAZINA	Herbicida
TERBUTRYN	Terbutrina	TRIAZINA	Herbicida
TERBUWEST	Terbufós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TERCYL	Carbanil	CARBAMATO	Insecticida
TERLKENE	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
TERMEX	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TERMIDAN	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TERMIDE	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TERMIDOR	Fipronil	FENIL PIRAZOLICO	Insecticida
TERMIL	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
TERMINATOR			
CARBOROSI	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
TERMISEAL	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TERMITOX	Dieldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TERMIXAN	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Raticida
TERRA	Oxitetraciclina	OXITETRACICLINA	Fungicida
TERRA SYTAM	Schradán	ORGANOFOSFORADO	Insecticida-Fungicida
TERRACLO	Pentacloronitro-benceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
TERRAFUM	Pentacloronitro-benceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
TERRAFURAN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
TERRAGUARD	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TERRAIN	Endosulfán + Azufre	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO + AZUFRE	Insecticida
TERRALON	Oxitetraciclina	OXITETRACICLINA	Antibiótico veterinario
TERRAMICINA	Oxitetraciclina	OXITETRACICLINA	Fungicida
TERRANE	Cloroneb	BENCENO SUSTITUIDO	Fungicida
TERRATHION	Forate	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TERRAZAN	Pentacloronitro-benceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
TERRAZOLE	Etridiazol	TRIAZOL	Fungicida
TERRKLENE	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
TERR-O-GAS	Bromuro de Metilo	BROMURO DE METILO	Fumigante
TERSAN	Tiram	DITIOCARBAMICO	Insecticida-Fungicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
TERSAN 1991	Benzimidazol	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
TESAN	Ditiocarbamato	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
TESS	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
TETRABION	Tetraciclina	TETRACICLINA	Antibiótico veterinario
TETRADOG	Tetraciclina	TETRACICLINA	Antibiótico veterinario
TETRADUR	Tetraciclina	TETRACICLINA	Antibiótico veterinario
TETRAF	Tetradifón	TETRACLOROFENIL SULFONA	Acaricida
TETRAGIL	Hexaclorobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
TETRAGRIPIFFA	Vacuna influenza	VACUNA INFLUENZA	Vacuna veterinaria
TETRANACTIN	Tetranactin	DERIV. LACTONA	Acaricida
TETRAPOM	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
T-GA	Oxido de Etileno	OXIDO DE ETILENO	Fumigante
TH-913	Imasulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
THALIO	Talio	TALIO	Rodenticida
THALONEX	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
THAT	Azufre	AZUFRE	Fungicida
THEMANITAR	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
THIABEN	Tiabendazol	BENCIMIDAZOLICO	Fungicida
THIABENDAZOLE	Tiabendazol	BENCIMIDAZOLICO	Fungicida
THIANOSAN	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
THIBENDAZOLE	Tiabendazol	BENCIMIDAZOLICO	Fungicida
THIBENZOLE	Tiabendazol	BENCIMIDAZOLICO	Fungicida
THIFOR	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
THI-LOR	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
THIMENOX	Forate	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
THIMET	Forate	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
THIMUL	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
THINSEC	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
THIOBEL	Carboxín	ANILIDA	Fungicida
THIOCKNOCK	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
THIODAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
THIODEMETON	Disulfotón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
THIODREX	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
THIOFOR	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
THIOLUX	Azufre	AZUFRE	Fungicida
THIOMETHION	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
THIOMETON	Tiometón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
THIOMNET	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
THION	Azufre	AZUFRE	Fungicida
THIONATE	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
THIONE	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
THIONEX	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
THIONIC	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
THIONIL	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
THIONIL	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
THIONYL	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
THIOPAL	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
THIOPAN	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
THIOPHOS	Paration	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
THIOPON	Paratión + Endosulfán	ORGANOFOSFORADO + CLORADO	Insecticida
THIOSAN	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
THIOSUL	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
THIOSULFAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
THIOTEX	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
THIOUREA			
ALFANATILICO	Naftiltioureá	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
THIOUREA			
ALFANAPTYL	Naftiltioureá	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
THIO-VAC	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
THIOVEL	Cartap	CARBAMICO	Insecticida
THIOVIT	Azufre	AZUFRE	Fungicida
THIOXAMIL	Oxamil	CARBAMATO	Insecticida
THIOXAMYL	Oxamil	CARBAMATO	Insecticida
THIPEL	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
THIRAM	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
THIRAMAD	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
THIRAME	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
THIRASAN	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
THIS	Azufre	AZUFRE	Fungicida
THISTROL	MCPB	FENOXIBUTIRICO	Herbicida
THIURAD	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
THIURAM	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
THIURAMIN	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
THIURAMYL	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
THODORON	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
THOMSON 'S	Pentacloronitro-benceno	NITRODERIVADO	Fungicida
THOR	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
THOREX	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
THOXAPHENE	Toxafeno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
THRUDE	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
THUNDER	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
THURANE	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida
THURICIDE	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus turingiensis</i>	Insecticida biológico
THURIGEN	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus turingiensis</i>	Insecticida
THYLATE	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
THYLPAR	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TIABENDAZOL	Tiabendazol	BENCIMIDAZOLICO	Fungicida
TIBURON	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
TIEMPO	Temefós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TIEZENE	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
TIGURON	Fonofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TILCAREX	Pentacloronitro-benceno	NITRODERIVADO	Fungicida
TILETION	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
TILETOLE	Pentacloronitro-benceno	NITRODERIVADO	Fungicida
TILLER	Fenoxaprop + MCPA + 2,4-D	FENOXAPROP + FENOXIACETICOS	Herbicida
TILT	Propiconazol	TRIAZOLICO	Fungicida
TIMBERFUME	Cloropicrina	NITROCLOROMETANO	Insecticida y Fumigante
TIMBERLUX	Derivado Arsenical	ARSENICAL	Fungicida
TIMET	Forate	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TIMSEN	Amonio cuaternario	AMONIO CUATERNARIO	Fungicida
TINEOLA BISELLIELLA	Feromona	FEROMONA	Insecticida
TINESTAN	Fenil Estaño	ESTAÑO	Fungicida
TINMATE	Fenil Estaño	ESTAÑO	Fungicida
TINSAN	Tributilin	OXIDO DE BUTILESTAÑO	Fungicida
TIODAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TIOFANATO METIL	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
TIOFOL	Thiofanato + Folpet	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
TIOLENE	Sulfuro	AZUFRE	Fungicida
TIONELE	Sulfuro	AZUFRE	Fungicida
TIOTAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TIOVIT	Azufre	AZUFRE	Fungicida
TIPPON	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
TIRAD	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
TIRAME	Dimetiltiocarbamato	DIMETILTIOCARBAMATO	Fungicida
TIRAMPA	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
TIRANO	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
TIRAPPA	Disulfuro de tratrametiltiuram	CARBAMICO	Fungicida
TIRO M-8	Cymoxanil + Mancozeb	ACETIMIDA + DITIOCARBAMICO	Fungicida compuesto
TITAN	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
TITT	Propiconazol	TRIAZOLICO	Fungicida
TITUS	Rimsulfurón	UREICO	Herbicida
TIURAM	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
TIURAMYL	Disulfuro de tetrametiltiuram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
TIURANTE	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
TIZA CHINA	Boro + Piretroide	BORO + PIRETROIDE	Insecticida
TL 341	Acrlonitrilo	CIANOETILENO	Fumigante
TL 869	Fluoroacetato de Sodio	FLUOROACETATO DE SODIO	Rodenticida
TMP	Feromona + Malatión	ORGANOFOSFORADO + FEROMONA	Insecticida atrayente
TMT	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
TMTC	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
TMTD	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
TMTD 50 BORCHES	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
TMTDS	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
TODO EN UNO	N + P ₂ O ₅ + K ₂ O + CaO + MgO +	MICROELEMENTOS + FITOHORMONA	Fertilizante
TOGAR	2,4-D + Triclopyr	COMP. PIRIDILICO + FENOXIACETICO	Herbicida
TOGRAN	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TOK	Nitrofen	DIFENIL ETER	Herbicida
TOKKOM	Nitrofen	DIFENILETER	Herbicida
TOLKAN	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
TOLUENO	Tolueno	HIDROCARBURO AROMATICO	Disolvente
TOLUOL	Tolueno	HIDROCARBURO AROMATICO	Disolvente
TOLURANE	Clortolurón	DERIVADO UREA	Herbicida
TOLUREX	Clortolurón	DERIVADO UREA	Herbicida
TOLURON	Clortolurón	DERIVADO UREA	Herbicida
TOMARIN	Fumarín	FUMARIN	Rodenticida
TOMBA	Primicarb	CARBAMATO	Insecticida
TOMCAT	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
TOMCATO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
TOMILO	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
TOMILON	Fluometurón	UREA	Herbicida
TOMILON H-	Flumeturón	UREICO	Herbicida
TOMOGAN (*)	Fluoracetamida	COMPUESTO FLUORADO	Rodenticida
TOMOGAN (*)	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
TOMORIN	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
TOOL 'S	Azufre	AZUFRE	Fungicida
TOP	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
TOP SUL	Azufre	AZUFRE	Fungicida
TOPANEX	Glifosato + Diurón + S	UREA + FOSFONOMETILGLICINA + S	Herbicida
TOPAS	Penconazol	CONAZOL	Fungicida
TOPAX	Penconazol	CONAZOL	Fungicida
TOPAZ	Penconazol	CONAZOL	Fungicida
TOPAZENE	Penconazol	CONAZOL	Fungicida
TOP-COP	Azufre + Cobre	AZUFRE + COBRE	Fungicida
TOP-FOM-WOMER	Tiabendazol	BENCIMIDAZOLICO	Fungicida
TOP-HAND	Acetoclor	ACETAMIDA	Herbicida
TOPICHLOR	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TOPICLOR	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TOPITOX	Clorfacinone	CLORFACINONA	Rodenticida
TOPLINE	Amítaz	FORMAMIDINA	Insecticida
TOPMEGEN	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
TOPS	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
TOPSIN	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
TOPSPOT	Fipronil	FENIL PIRAZOLICO	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
TOP-SUL	Azufre	AZUFRE	Fungicida
TOPTOX	Clorfacinone	CLORFACINONA	Rodenticida
TOPZOL RAT BAIT	Scilliroside	GLUCOSIDO BOTANICO	Rodenticida
TORAM	Picloram + 2,4-D	COMP. PIRIDINICO + FENOXIACETICO	Herbicida
TORANT	Bifentrin + Clorfentenzine	PIRETROIDE + FORMAMIDINA	Insecticida
TORAZINE	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
TORBELLINO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
TORCH	Bromoxynil	NITRILO	Herbicida
TORDON	Piclorán + 2,4-D	COMP. PIRIDINICO + FENOXIACETICO	Herbicida
TORDON 24 K	Piclorán	COMP. PIRIDINICO	Herbicida
TORDON-D-	2,4-D + Piclorán	DICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
TORMENTA	Flocoumafén	FLOCUMAFEN	Rodenticida
TORMONA	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
TORNADO	Piclorán + 2,4-D	FENOXIACETICO + PIRIDINICO	Herbicida
TORPEDO	Diquat	BIPIRIDILO	Herbicida
TORQUE	Fenbutatinoxido	OXIDO DE FENBUTATIN	Acaricida
TORTA DE NIM	Semilla de Nim	SEMILLA DE NIM	Insecticida
TORTA DEL ROEDOR	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
TORUS (*)	Fenoxicarb	CARBAMATO	Insecticida
TORUS (*)	2,4-DB + Fomesafén	FENOXIACETEICO	Herbicida
TOTAL	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TOTALENE	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TOTAZINA	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
TOTERBANE	Diurón	DIAMETIL UREA	Herbicida
TOTRIL	Ioxynil	BENZONITRILO	Herbicida
TOTTAL	N + P ₂ O ₅ + K ₂ O + MgO + S +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
TOUCHDOWN	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
TOXA-CAR	Clorobenzilato	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TOXADRIN	Aldrin	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TOXADUST	Toxafeno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TOXAFENO	Toxafeno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TOXAKIL	Toxafeno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TOXASPR	Toxafeno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TOXER	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
TOX-HID	Cumarina	CUMARINA	Rodenticida
TOXICHLOR	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TOXIDEX	Micotoxina + silicato de Ca-Al	MICOTOXINA	Antibiótico veterinario
TOXIDIAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TOXIMOL	Metaldehido	METALDEHIDO	Molusquicida
TOXITION	Paratión metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TOX-OCULTADO	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
TOXON	Metomilo	CARBAMATO	Insecticida
TOXON-63	Toxafeno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TOX-R	Rotenona	ROTENOIDES	Insecticida botánico
TOXYNIL	Toxynil	DIHIDROBENZONITRILO	Herbicida
TPTA	Tributilin	OXIDO DE BUTILESTAÑO	Fungicida
TPTH	Tributilin	OXIDO DE BUTILESTAÑO	Fungicida
TPTOH	Tributilin	OXIDO DE BUTILESTAÑO	Fungicida
TR-10	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
TRAC	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
TRACER	Spinosad	<i>Saccharopolyspora</i>	Insecticida
TRACKER	Tralometrina	PIRETROIDE	Insecticida
TRACKING POWDER	Valone	VALONE	Rodenticida
TRADEX	Fosmet	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TRALATE	Tralometrina	PIRETROIDE	Insecticida
TRALEX	Tralometrina	PIRETROIDE	Insecticida
TRAMAT	Etofumesato	ETOFUMESATO	Herbicida
TRAMETAN	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
TRANS-ALLETHRIN	Aletrina	PIRETROIDE	Insecticida
TRANSAMINE	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
TRANSQUAT	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
TRAPEX	Isocianato de metilo	ISOCIANATO DE METILO	Fumigante
TRAPPER	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TRATAN	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
TREBON	Etofenprox	ESTER AROMATICO	Insecticida
TREE-MIST	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TREFANOCIDE	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
TREFFER	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
TREFICON	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
TREFLAN	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
TREFLAN	Acetoclor + Atrazina + Diclormid	TRIFLURALINA	Herbicida
TREHOLD	Acido naftalenacético	ACIDO NAFTALEN ACETICO	Regulador fisiológico
TRETOX	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
TREVANIL	Clorotalonil	FTALONITRILO	Fungicida
TREVICUR	Propamocarb	CARBAMICO	Fungicida
TRI-4	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
TRI-6	Lindano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TRIACETANE F198	Tributilin	OXIDO DE BUTILESTAÑO	Fungicida
TRIADIMEFON	Triadimefón	TRIAZOL	Fungicida
TRIAFLOW	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
TRIALATE	Triallate	TIOCARBAMATO	Herbicida
TRIAMINE-II	Mecoprop	FENOXIPROPIONICO	Herbicida
TRIANGLE	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
TRIASOL	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
TRITATIX	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
TRITATOX	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
TRIAZID	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
TRIBAC	Acido tricloro benzoico	ACIDO TRICLORO BENZOICO	Herbicida
TRIBACTUR	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
TRIBACU	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
TRI-BAN	Pindone	PINDONE	Rodenticida
TRI-BASIC COPPER			
SULFATE	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
TRI-BROM	Bromuro de Metilo	BROMURO DE METILO	Fumigante
TRIBUNIL	Metabenzotiazurón	DERIVADO UREICO	Herbicida
TRIBUTE	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
TRIBUTON	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
TRIBUTYL TIN	Tributilin	OXIDO DE BUTILESTAÑO	Fungicida
TRICAMAN	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
TRICARBAMIX	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
TRICARBLO Z C	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
TRICARBOL	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
TRICARNAM	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
TRICEL	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TRI-CHLOR	Cloropicrina	NITROCLOROMETANO	Insecticida y Fumigante
TRICHLORFON	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TRICHLOROPHENE	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TRICHLOROPHON	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TRICHLORTOX	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TRICHOGRAMMA	Avispas	AVISPAS	Insecticida biológico
TRICLOPYR	Triclopyr	DERIVADO PIRIDILICO	Herbicida
TRI-CLOR	Cloropicrina	NITROCLOROMETANO	Insecticida y Fumigante
TRICLORFON	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TRICLORKEY	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TRICLOROETILENO	Tricloroetileno	HIDROCARBURO HALOGENADO	Disolvente y Anestésico
TRICOBRE DRAGON	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
TRICODEX	<i>Trichoderma harzianum</i>	<i>Trichoderma harzianum</i>	Fungicida biológico
TRI-CON	Bromuro de Metilo	BROMURO DE METILO	Fumigante
TRICORAL	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TRICUPROXI B/V	Cobre + Maneb + Zineb	COBRE + DITIOCARBAMATOS	Fungicida
TRIDANE	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
TRIDENTE	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TRIDEX	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
TRI-ENDOTHALL	Endotal	ACIDO DICARBOXILICO	Herbicida
TRIESTER-II	Mecoprop	FENOXIPROPIONICO	Herbicida
TRIFIRINE	Triforina	DERIVADO PIPERAZINICO	Fungicida
TRIFLURALIN	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
TRIFLURALINA	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
TRIFLUREX	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
TRIFLUREX TRIM	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
TRIFLUREX TRUST	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
TRIFLURON	Trifluralina + Linurón	DINITROANILINA + UREA SUBSTITUIDA	Herbicida
TRIFMINE	Trifumizol	CONAZOL	Fungicida
TRIFOIDE	Dinicroresol	DINITROCRESOL	Herbicida
TRIFOL	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
TRIFORINE	Triforina	DERIVADO PIPERAZINICO	Fungicida
TRIFORINE DC	Triforina	DERIVADO PIPERAZINICO	Fungicida
TRIFOSBAN	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TRIFOSIX	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TRIFOTOX C	Monocrotofos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TRIFRINA	DNOC	DINITROCRESOL	Insecticida
TRIFSAN	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
TRIFULALIN	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
TRIFUSOL	Pentacloronitro-benceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
TRIGARD	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
TRIGRAM	Pentacloronitro-benceno	NITRODERIVADO	Fungicida
TRIGUNGOL WDG	Ferbam	DIMETILDITIOCARBAMATO	Fungicida
TRI-INTERDCCION	Pindone	PINDONE	Rodenticida
TRILIN	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
TRI-LUXAN	Dimatoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TRIMANGOL	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
TRIMANGOL	Ditiocarbamato	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
TRIMANOC	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
TRIMATON	Metam Sódico	MONOMETILDITIOCARBAMATO- Na	Fungicida
TRIMEC	Mecoprop	FENOXIPROPIONICO	Herbicida
TRIMEC.ENCOR3E	Mecoprop	FENOXIPROPIONICO	Herbicida
TRIMET	Sulfato de Cobre	COBRE	Fungicida
TRIMETION	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TRIMILTOX	Mancozeb + Cobre	ETILENDITIOCARBAMATO + COBRE	Fungicida
TRIMITOX	Mancozeb	DITIOCARBAMICO + COBRE	Fungicida
TRINATOX-D	Ametrina + 2,4-D	TRIAZINA + DICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
TRINEX	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TRIO LPU	Metsulfurón	SULFONIL UREA	Herbicida
TRIONA	Aceite mineral	ACEITE MINERAL	Insecticida
TRI-PCNB	Pentacloronitro-benceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
TRIPERDEX	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
TRIPLE 14-14-14	N + P2O5 + K2O + MgO + CaO + S	MICROELEMENTOS	Fertilizante
TRIPLE GREEN	N + F + P	MICROELEMENTOS	Fertilizante
TRIPLE TIN	Fenil Estaño	ESTAÑO	Fungicida
TRIPLET	Mecoprop	FENOXIPROPIONICO	Herbicida
TRIPOMOL	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
TRIPPOWER	Mecoprop	FENOXIPROPIONICO	Herbicida
TRIQUINTAM	Pentacloronitro-benceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
TRIION	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TRISAN(*)	Trichoderma harzianum	<i>Trichoderma harzianum</i>	Fungicida biológico
TRISAN(*)	Pentacloronitrobenzoceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
TRISCABOL	Ziram	DIMETILDIITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
TRI-SCEPT	Imazaquin	IMIDAOL	Herbicida
TRISTAN	Ziram	DIMETILDIITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
TRITEX-EXTRA	Sethoxidim	CICLOHEXANEDIONA	Herbicida
TRITHION	Carbofenotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TRITISAN	Pentacloronitrobenzoceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
TRITOTROL	Zineb	DIITIOCARBAMICO	Fungicida
TRIUMPHCARD	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
TRIUNPHCARD	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
TRIVERDAX	Trifluralina	DINITROANILINA	Herbicida
TRIZILIN	Nitrofen	DIFENIL ETER	Herbicida
TRIZIMAN D	Mancozeb	ETILEN (BIS) DIITIOCARBAMATO	Fungicida
TRIMIXAN	Bromadiolona	BROMADIOLONA	Rodenticida
TRINZINE	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
TROCARNAM	Naftil metil Carbamato	CARBAMATO	insecticida
TROJE	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TROLENE	Fenclorofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TROOPER	Dicamba	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
TROPHY	Acetoclor + Atrazina + Diclorimid	TRIFLURALINA	Herbicida
TROPOTOX	MCPB	FENOXIBUTIRICO	Herbicida
TROPOTOX PLUS	MCPB /MCPA	FENOXIBUTIRICO + FENOXIACETICO	Herbicida
TROTIL	Ioxinil	BENZONITRIL	Herbicida
TROTIS	Pencycurón	FENIL UREA	Fungicida
TROUNCE	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TROVADOR	Lamdaclotrina	PIRETROIDE	Insecticida
TROY BT	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
TRUBAN	Etridiazol	TRIAZOL	Fungicida
TRUDEMORF	Tridemorf	MORFOLINA	Fungicida
TRUENO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
TRUFF BRITE	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRIL	Fungicida
TRUFFCIDE	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRIL	Fungicida
TRUPER EC	Picloram + fluroxipir	COMPUESTO PIRIDINICO	Herbicida
TRUST	Dinitroanilina	DINITRO ANILINA	Herbicida
TRYSBEN	Acido triclorobenzoico	ACIDO TRICLOROBENZOICO	Herbicida
TSM	Metiltiofanato	BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
TUADS	Tiram	DIITIOCARBAMICO	Fungicida
TUBERGRAN	Pentacloronitrobenzoceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
TUBO MATA			Insecticida
PICUDO (TMP)	Feromona + Malatión	ORGANOFOSFORADO + FEROMONA	atrayente
TUBOTHANE	Maneb	ETILEN(BIS)DIITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
TUBOTIN	Fenil Estaño	ESTAÑO	Fungicida
TUDY	Amtraz	FORMAMIDINA	Insecticida
TUGAL	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TUGEN	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
TUGON	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TULIPAN	Pentacloronitrobenzoceno	NITRODERIVADO	Fungicida
TULISAN	Tiram	DIITIOCARBAMICO	Fungicida
TUMBLEAF	Clorato de Sodio	CLORATO DE SODIO	Herbicida
TUNDA	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
TUPERSAN	Sidurón	UREICO	Herbicida
TURBAN	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
TURCAM	Bendiocarb	CARBAMATO	Insecticida
TURFCIDE	Pentacloronitrobenzoceno	NITRODERIVADO	Fungicida
TURFLON	Triclopyr	DERIVADO PIRIDILICO	Herbicida
TURILAV	<i>Bacillus thuringiensis-kurstak</i>	<i>Bacillus thuringiensis-kurstak</i>	Insecticida microbiana
TURONEX	Isoproturón	FENIL UREA	Herbicida
TURPLEX	Azadirachtin	TETRAORTRITERPENOID	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
TUSSILEX	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
TUTOR	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
TUTOR	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
TWEX	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
TWIN	Acetoclor + Atrazina	ACETAIDA + TRIAZINA	Herbicida
TYCAP	Fonofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
TYLLANEX	Terbutilazina	TRIAZINICO	Herbicida
TYPHOON	Fluazifop	FENOXICO	Herbicida
TYPIC	Alfapirimetrina	PIRETROIDE	Insecticida
U 46 KV	Mecoprop + 2,4-D	FENOXIPROPIONICO	Herbicida
U-46	Mecoprop + 2,4-D	FENOXIPROPIONICO	Herbicida
U46-720	2,4-D Amina	FENOXIACETICO	Herbicida
U46-780	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
U-46-M	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
U-5043	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
U-5227	Naftiltiúrea	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
UARDIN	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
UC 21149	Aldicarb	CARBAMATO	Insecticida
UCETAM	Metam Sódico	MONOMETILDIITIOCARBAMATO-Na	Fungicida
UHRACIDE	Metidatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ULTIM	Nicosulfuron + Rimsulfurón	UREICOS	Herbicida
ULTRA	Metidation	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ULTRA BLAZER	Acifluorfen	ETER DIFENOLICO	Herbicida
ULTRA FLOURISH	Mefenoxam	MEFENOXAM	Fungicida
ULTRA FRAP	Brodifacoum	BRODIFACUOM	Rodenticida
ULTRA PACK	Acetoclor + Atrazina	ACETAMIDA + TRIAZINA	Herbicida
ULTRACIDE	Metidatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ULTRACIDIN	Metidatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ULTRAFRESH	Tributilin	OXIDO DE BUTILESTANO	Fungicida
UMBETHION	Coumatós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
UMECRON	Fosfamidón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
UMIREX-S	Sulfuramida	SULFURAMIDA	Insecticida
UNDARROZ	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
UNDAZIM	Carbendazim	DERIVADO BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
UNDEN	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
UNDENE	Propoxur	CARBAMATO	Insecticida
UNICROP DNBP	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
UNICROP MANEB	Maneb	ETILEN(BIS)DIITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
UNIDRON	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
UNIEX AMINA 2,4-D	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
UNIEX ESTER 2,4-D	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
UNIFLOW	Azufre	AZUFRE	Fungicida
UNIFOS	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
UNIFUME	Dibromuro de Etileno	DIBROMURO DE ETILENO	Fumigante
UNION CARBIDE 7744	Carbanil	CARBAMATO	Insecticida
UNIPON	Dalapón	DICLOROPROPIONICO ACIDO	Herbicida
UNISAN	Acetato de Mercurio	MERCURIO	Fungicida
UNITOX	Clorfenvífos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
UPBEET	Triflusalurón-methyl	SULFONIL UREA	Herbicida
UPTAKE	Metosulam	TRIAZOLOPIRIMIDINAS	Herbicida
UPTAKE HIERRO	Ácido húmico + Hierro	HIERRO	Fertilizante
UPTAKE HP	Ácido húmico + Fulvico	HIERRO	Fertilizante
URAGAN	Bromacil	COMPUESTO URACILO	Herbicida
UREA	Nitrógeno total	UREA	Fertilizante
UR-FOS	N + P + K + Mg + Fe + Cu + Mn + etc..	MICROELEMENTOS	Fertilizante
URONAL	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
URONMATE	Fluometurón	UREICO	Herbicida
UROX	Monurón	UREICO	Herbicida
UROX B	Bromacil	COMPUESTO URACILO	Herbicida
UROX HX	Bromacil	COMPUESTO URACILO	Herbicida
USAF EK-P-5976	Naftiltiúrea	NAFTILTIOUREA	Rodenticida
USTAAD	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
UTHANE	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
VACATE	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
VACOMIL	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
VACOR	Pririminilo	PRIRIMINILO	Rodenticida
VACRON	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VAGABUNDEO	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
VALAGRO	Hexaclorobenceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
VALAXON	Foxim	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VALIDACIN	Validamicina	DERIV. <i>Streptomyces hygroscopicus</i>	Fungicida Antibiótico
VALIDAMYCIN	Validamicina	DERIV. <i>Streptomyces hygroscopicus</i>	Fungicida Antibiótico
VALIDAMYCIN A	Validamicina	DERIV. <i>Streptomyces hygroscopicus</i>	Fungicida Antibiótico
VALIMON	Validamicina	DERIV. <i>Streptomyces hygroscopicus</i>	Fungicida Antibiótico
VANCIDE 89	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
VANCIDE-MZ-96	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
VANCIDE-TM	Tiram	DITIOCARBAMICO	Fungicida
VANDODINE	Dodine	ACETATO DE DODECILGUANIDINA	Fungicida y Bactericida
VANISECT	Carbaril	CARBAMATO	Insecticida
VANTAGE	Sethoxidim	CICLOHEXANEDIONA	Herbicida
VANTAL	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
VANZAR	Lenacilo	URACILO	Herbicida
VAP MALATHION	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VAPAM	Metam Sódico	MONOMETILDITIOCARBAMATO-Na	Fungicida
VAPCOTHION	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
VAPCOZIN	Amitraz	FORMAMIDINA	Insecticida
VAPE MATE	Praletrina	PIRETROIDE	Insecticida
VAPNICIDE	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VAPOCIDIN	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
VAPONA	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VAPONITE	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VAPORETTE BAR	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VARIKILL	Fenoxicarb	CARBAMICO-INHIB. DE QUITINA	Insecticida
VARTOX	TCA	ACIDO TRICLOROACETICO	Herbicida
VECTAL	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
VECTOBAC	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
VECTOKILL	Deltametrina	PIRETROIDE	Insecticida
VECTOLEX	<i>Bacillus sphaericus</i>	<i>Bacillus sphaericus</i>	Insecticida
VECTRIN	Resmetrina	PIRETROIDE	Insecticida
VEGETOX	Carboxín	ANILIDA	Fungicida
VEGETROLE	Diquat	BIPIRIDILO	Herbicida
VEG-FFRU-SATURN	Tiobencarb	TIOCARBAMICO	Herbicida
VEGFU COLT	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
VEGFU DIAFURAN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
VEGFU DIVAP	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VEGFU FENRIO	Fenvalerato	PIRETROIDE	Insecticida
VEGFU FORATOX	Forato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VEGFU FOSMITE	Etión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VEGFU HEPTOX	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
VEGFU KADETT	Monocrotofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VEGFU KLOFOS	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VEGFU MALATOX	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VEGFU THIOTOX	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
VEGIBEN	Clorambén	COMPUESTO BENZOICO	Herbicida
VEKTOR	<i>Entomophthora virulenta</i>	<i>ENTOMOPHTORA VIRULENTA</i>	Insecticida microbial
VELARGO	Hexacloro benceno	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Fungicida
VELBAN	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VELDOSULFAN	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
VELFOSATO	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
VELFURAN	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
VELONIL 2787	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRILLO	Fungicida
VELOXAN	DDVP + Cipermetrina	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
VELPAR	Hexazinona + Diurón	TRIAZINA + UREICO	Herbicida
VELSICAL	Endrín	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
VELSICOL-104	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
VELSICOL 104	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
VELSICOL 1068	Clordano	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
VELSIDOL	Diazinón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VELSOL	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VELSUL	Azufre	AZUFRE	Fungicida
VELTIN	Tiometón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VENAM	Tiocarbamato	TIOCARBAMICO	Herbicida
VENCEWEED	2,4-DB	FENOXIABUTIRICO	Herbicida
VENCEWEED AMINA	2,4-DB	FENOXIABUTIRICO	Herbicida
VENCEWEED EXTRA	2,4-DB	FENOXIABUTIRICO	Herbicida
VENCIDE 89	Captán	PHTHALIMIDA	Fungicida
VENDODINE	Dodine	ACETATO DE DODECILGUANIDINA	Fungicida y Bactericida
VENTAC	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
VENTAGE	Sethoxidim	CICLOHEXANEDIONA	Herbicida
VENTOX	Acrilnitrilo	CIANOETILENO	Fumigante
VENTURE	Fluazifop-p-butyl	COMPUESTO FENOXICO	Herbicida
VENTUROL	Dodine	ACETATO DE DODECILGUANIDINA	Fungicida y Bactericida
VENZAR	Lenacilo	URACILO	Herbicida
VERANERO	Mancozeb + Metalaxil	DITIOCARBAMATO + ANILIDA	Fungicida
VERDICAN	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VERDICT	Haloxyfop	PIRIDINA	Herbicida
VERDIPOR	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VERDISOL	Diclorvos	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VERDOR	Microelemntos	MICROELEMENTOS	Fertilizante
VERDUGO	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VERDUGUITO	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VERGEMASTER	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
VERISAN	Iprodione	DICARBOXAMIDA	Fungicida
VERLAQ	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
VERMEX	Ricobendazol	ALBENDAZOL	Antiparasitario
VERMICIDE	Triclorfón	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VERMIDE	Heptacloro	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
VERMITEC	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
VERNAM	Vernolate	TIOCARBAMICO	Herbicida
VERNOLATE	Vernolate	TIOCARBAMICO	Herbicida
VERRUGUICIDA	Arseniato monosódico	ARSENIATO	Verrugicida veterinario
VERTAC	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
VERTAC DINITRO WEED	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
VERTAC SELECTIVE	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
VERTHION	Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VERTIMEC	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
VERTISOL	<i>Verticillium lecanii</i>	<i>VERTICILLIUM LECANII</i>	Insecticida microbial
VERTON	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
VETERINA	Fenoles	FENOLES	Nuchicida
VETERON	Metamidofós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VEIRON	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
VEXTER	Clorpirifós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VEZIR	Imazetapir	IMIDAZOLINONA	Herbicida
VI-CAD	Cloruro de cadmio	CADMIO	Fungicida
VICOL	Tributilin	OXIDO DE BUTILESTANO	Fungicida
VICOR	N + P2O5 + K2O + MgO + etc..	MICROELEMENTOS	Fertilizante
VICTORY	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
VIDON	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
VIGILANTE	Diffubenzurón	BENZOFENIL UREA	Insecticida
VIKANE	Sulfuryl fluoride	GAS SULFURO	Fumigante
VIKOL	Tributilin	OXIDO DE BUTIL ESTAÑO	Fungicida
VINCIT FLO	Flutriafol	FLUTRIAFOL	Fungicida
VINCLOZOLIN	Vinclozolin	DICARBOXAMIDA	Fungicida
VINICOL	Folpet	DERIV. CARBOXIMIDA	Fungicida
VIOZONE	Fenclorófós	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VIPER	Imazamox	IMIDAZOLINONA	Herbicida
VISADO AGROSER	Clorotalonil	TETRACLOROISOFTALONITRIL	Fungicida
VISION	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
VISKO-RHALP	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
VISOR	Tiazopyr	PIRIDINA	Herbicida
VITACOB	Hidróxido de cobre	COBRE	Fungicida
VITAL	Acefato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VITAMADERA	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
VITAVAX	Carboxim + Tiram	ANILIDA + PTHALIMIDA	Fungicida
VITEX	Dimetoato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VITHION	Etión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VITIGRAN	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
VITIGRAN AZUL	Oxicloruro de Cobre	COBRE	Fungicida
VITRA FLOW	Cobre	COBRE	Fungicida
VIVATAX	Carboxim	CARBOXIM	Fungicida
VOLAK	Brodifacoum	BRODIFACUOM	Rodenticida
VOLANTON	Foxim	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VOLATON DP	Foxim	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VOLCAN	Hidróxido de Cu+ Cymoxanil	COBRE + ACETAMIDA compuesto	Fungicida
VOLID	Brodifacoum	BRODIFACUOM	Rodenticida
VOLPHOR	Forato	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
VOLTILAC	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
VONDAC	Maneb	ETILEN(BIS)DITIOCARBAMATO DE Mn	Fungicida
VONDCAPTAN	Captán	PTHALIMIDA	Fungicida
VONDOCARB(*)	Carbendazim	DERIV. BENZIMIDAZOLICO	Fungicida
VONDOCARB(*)	Mancozeb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
VONDODINE	Dodine	ACETATO DE DODECILGUANIDINA	Fungicida y Bactericida
VONDOZEB	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
VONDURON	Diurón	DIMETIL UREA	Herbicida
VORLAN	Vinclozolin	DICARBOXAMIDA	Fungicida
VORLEX	Metil isotiocianato	METILISOTIOCIANATO	Fumigante
VORONIT SPEZIAL	Pentacloronitrobenzeno	NITRODERIVADO	Fungicida
VPM	Metam Sódico	MONOMETILDITIOCARBAMATO-Na	Fungicida
VULCANO	Flucarbazone	FLUCARBAZONE	Herbicida
VYDATE	Oxamil	CARBAMATO	Insecticida Acaricida
W 12	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
W-49	Crimidina	PIRIMIDINA CLORATADA	Rodenticida
WARBLE POWDER	Rotenona	ROTENONA	Insecticida botánico
WARF	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
WARFARAT	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
WARFARIN	Cumarina	CUMARINA	Rodenticida
WARFARINA	Cumarina	CUMARINA	Rodenticida
WARFATODO	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
WARFICIDE	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
WARRIOR T	Cialotrina	PIRETROIDE	Insecticida
WAY-UP	Pendimetalin	DINITROANILINA	Herbicida
WBA-8119	Brodifacoum	BRODIFACUOM	Rodenticida
WEATHER BLOK	Brodifacoum	BRODIFACUOM	Rodenticida
WEATHER PLUS	Brodifacoum	BRODIFACUOM	Rodenticida
WEED BE GONE	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
WEED KILLER	Dinoseb	COMPUESTO FENOLICO	Herbicida
WEED.RHAP	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
WEED-AG-BAR	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
WEEDAR	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
WEEDATUL	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
WEEDAZOL	Amitrol	TRIAZOL	Herbicida
WEED-B-GON	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
WEEDAR	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
WEEDEX	Simazina	TRIAZINA	Herbicida
WEEDZ	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
WEEDING MEC	Tetrametrina + Fenitrotión	ORGANOFOSFORADO + PIRETROIDE	Insecticida
WEEDMASTER SL	Dicamba + 2,4-D	FENOXIACETICO + BENZOICO	Herbicida
WEEDNONE	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
WEEDOFF	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
WEEDOL	Paraquat	BIPIRIDILO	Herbicida
WEEDONE	2,4,5-T	TRICLOROFENOXIACETICO	Herbicida
WEED-RHAP	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
WEEDSEADS	Pentaclorofenato de Sodio	PENTACLOROFENATO DE SODIO	Herbicida
WEEDSEPT	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
WEED-TOX	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
WEEDTRINE -II	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
WEEDTRINE-D	Diquat	BIPIRIDILO	Herbicida
WEEDTROL	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
WEEVILCIDE	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
WET LOOK	Polímeros	POLIMEROS	Uso Sellador
WETTABLE	Azufre	AZUFRE	Fungicida
WETASUL	Azufre	AZUFRE	Fungicida
WHAM DF	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
WHAM EZ	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
WHAMI	Propanilo	ANILIDA	Herbicida
WHEATCIENE	Barbán	CARBANILATO	Herbicida
WHIP S	Fenoxapop-p-etil	FENOXICARBOXILICO	Herbicida
WHITFFLIL	Triclorfón + Oxibendazol	ORGANOFOSFORADO + BENDAZOL	Acaricida
WHITMIRE	Resmetrina	PIRETROIDE	Insecticida
WINGTIP	Clorpirifós + Endosulfán	ORGANOFOSFORADO + CLORAD	Insecticida
WINNER 41	Glifosato	N-FOSFONOMETIL GLICINA	Herbicida
WIPEOUT	Hidrametilón	TRIFLUOMETIL-AMINOHIDRAZONA	Insecticida
WIPP	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
WIPP EXP	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
WITOX	EPTC	TIOCARBAMICO	Herbicida
WL 19805	Cynacina	TRIAZINA	Herbicida
WL-127294	Dimetomorf	MORFOLINA	Fungicida
WOLFATOX	Metil Paratión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
WOLMAN CCA	Arseniato de Cobre	COBRE	Fungicida
WONDER BAR	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
WONUK	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
WOODTEAT	Pentaclorofenol	PENTACLOROFENOL	Fungicida
WOOLITE	Detergente	SALES ACIDO SULFONICO + TENSIOAC.	Uso doméstico
WUXAL	N + CaO + MgO + S + B + Co +	MICROELEMENTOS	Fertilizante
X-638177	Penosulam	TRIAZOLOPIRIMIDINAS	Herbicida
XDE-564	Diclosulam	TRIAZOLOPIRIMIDINAS	Herbicida
XDE-565	Cloransulam metil	TRIAZOLOPIRIMIDINAS	Herbicida
XDE-638	Penosulam	TRIAZOLOPIRIMIDINAS	Herbicida
XEN TARI W.D.G.	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
XEN-TARI	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Insecticida biológico
XIFOS	Azinfós metil	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
XILAMON	Cyflutrina	PIRETROIDE	Insecticida inmunizante

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
XILENO	Xileno	XILOL	Disolvente
XIP	Cloruro de Mepiquat	DIMETILPIPERIDINIUM	Regulador de crecimiento
XL	Policloropreno	POLICLOROPRENO	Uso domést. pegante
XR-638	Penosulam	TRIAZOLOPIRIMIDINAS	Herbicida
X-SIMPAX	Ametrina	TRIAZINA	Herbicida
X-SIPRIM	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
XTRAGO	Etefón	ACIDO CLOR ETIL FOSFONICO	Herbicida
YALAN	Molinate	TIOCARBAMICO	Herbicida
YALTOX	Carbofurán	CARBAMATO	Insecticida
YANCOCK	Fluoroacetamida	COMPUESTO FLUORADO	Rodenticida
YARDEX	Fluvalinato	PIRETROIDE	Insecticida
YASODION R	Difacinona	INDANDIONA	Rodenticida
YASOKNOCK	Fluoroacetato de Sodio	FLUOROACETATO DE SODIO	Rodenticida
YELLOW CUPROCIDE	Oxido de Cobre	COBRE	Fungicida
YERBISOL	2,4-D	DICLORO FENOXIACETICO	Herbicida
YODOVAC	Iodine	YODO	Antiséptico
YPF	Aceite mineral	ACEITE MINERAL	Coadyuvante
YUKAMATE	Dimepiperato	DIMAPIPERATO	Herbicida
Z.A.Z.	Hipoclorito de sodio	HIPOCLORITO DE SODIO	Uso doméstico
Z-78	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
ZALCOM	Aamonio Cuaternario	AMONIO CUATERNARIO	Desinfectante
ZATEST	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
ZAZ	Hipoclorito	HIPOCLORITO	Blanqueador uso domésti.
ZC SPRAY	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
ZEAPOS	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ZEAZIN	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ZEAZINE	Atrazina	TRIAZINA	Herbicida
ZEBOTOX	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
ZEBRA	Endosulfán	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ZEDESA	Fosfuro de aluminio	FOSFURO DE ALUMINIO	Fumigante
ZEIDANE	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ZELAN	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
ZELIO (ANTIGUO)	Talio sulfato	TALIO SULFATO	Rodenticida
ZELIO (NUEVO)	Colecalciferol	VITAMINA D3	Rodenticida
ZELLEK	Haloxifop	PIRIDINA	Herbicida
ZEPHYR	Abamectina	ABAMECTINA	Insecticida
ZERDANE	DDT	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ZERLATE	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida

NOMBRE COMERCIAL	CONTIENE	GRUPO	USO FRECUENTE
ZERO	Lamdacialotrina	PIRETROIDE	Insecticida
ZERO QK	Metarhizum anisoplia	Metarhizum anisopliae - hongo	Cucarachicida
ZERO TOLERANCE	Peróxido de Hidrógeno	AGUA OXIGENADA	Antiséptico
ZEST	Jabón	JABON	Uso doméstico
ZETALGON	Endrín	HIDROCARBURO ORGANOCOLORADO	Insecticida
ZHELAN	MCPA	FENOXIACETICO	Herbicida
ZIDEN	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
ZIMAN DITHANE	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
ZIMANEB	Mancozeb	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
ZIMATE	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
ZINACOB	Zn + S + B + Cu	MICROELEMENTOS	Fertilizante
ZINC METIRAM	Metiram	ETILEN (BIS) DITIOCARBAMATO	Fungicida
ZINC PHOSPHIDE	Fosfuro de zinc	FOSFURO DE ZINC	Rodenticida
ZINCKARBAMETE	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
ZINCIMATE	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
ZINCPHOS	Zn + Fósforo	MICROELEMENTOS	Fertilizante
ZINC-TOX	Fosfuro de zinc	FOSFURO DE ZINC	Rodenticida
ZINEB	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
ZINESOL	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
ZINNEB	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
ZINOSAN	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
ZINQUEL	Zinc + Azufre	ZINC + AZUFRE	Fertilizante
ZIPAK	Biventrín + Amitraz	PIRETROIDE + FORMAMIDINA	Insecticida
ZIPPER	Cipermetrina	PIRETROIDE	Insecticida
ZIRAM	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
ZIRAMVIS	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
ZIRASAM	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
ZIRBECK	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
ZIREX	Zineb	DITIOCARBAMICO	Fungicida
ZIRIDE	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
ZITHIOL	Malatión	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ZITOX	Ziram	DIMETILDITIOCARBAMATO DE ZINC	Fungicida
ZOLONE	Fosalona	ORGANOFOSFORADO	Insecticida
ZONA 21908	Bentazón	DERIVADO DIAZINICO	Herbicida
ZOOCOUMARIN	Warfarina	WARFARINA	Rodenticida
ZOON	Bentazón	DERIVADO DIAZINICO	Herbicida
ZP	Fosfuro de zinc	FOSFURO DE ZINC	Rodenticida
ZP RODEN BAIT	Fosfuro de zinc	FOSFURO DE ZINC	Rodenticida
ZR-515	Metopren	HORMONAL	Insecticida
ZYPPER	Ciomezona	DIMETILISOXASOLIDONE	Herbicida

BIBLIOGRAFIA DEL ANEXO

EXTOX Noreste T:

<http://ace.ace.orst.edu/info/extoxnet/pips/carbophe.htm>: 20/06/2003

BARBERÁ CLAUDIO Pesticidas Agrícolas IV ed. Omega, Barcelona, 1989

CATALOGO: AVENTIS

CATALOGO: BASF

CATALOGO: CHEMIPLANT

CATALOGO: CYANAMID

CATALOGO: DOW AGRO

CATALOGO: MAGAN

CATALOGO: NIDERA

CATALOGO: NOVARTIS

CATALOGO: MAGRONORT:

<http://www.agronort.com>

VADEMECUM: SERGANADEROS

DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES AGROQUIMICAS-PLM-XII edición-Bogotá - Colombia 2002

DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES VETERINARIAS-PLM-VI ED. 1996 Bogotá - Colombia.

PRODUCTOS VETERINARIOS:

VIASALUS:

HIBERTRAC:

<http://ibertrac.com/SENTRItech/cst/sentritech.html>

QUÍMICA LUCAVA S.A:

<http://grupolucava.com/home.php>:02/03/2003

<http://www.esp.ag.dupont.com/Downloads/Msds/Venzar.pdf>:04/02/2003

<http://www.ramblizo.com/web/productos/>:04/02/2003

THE PESTICIDE MANAGEMENT EDUCATION PROGRAMAT CORNELL UNIVERSITY

MINISTÉRIO DO AGRICULTURA, DO DESENVOLVIMENTO RURAL E DAS PESCAS

LUCKOW V.. Detection of the herbicide ioxynil in biological material by TLC

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENTOMOLOGIA

DCI 100

CORNELL UNIVERSITY

<http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/fumigant/index.html>: 05/02/2003

<http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/index.html> : 05/02/2003

CAFFARINI, PATRICIA MONICA. Estudio de referencia alimentaria y efectos subletales del insecticida Timetoxam en la Hormiga Cortadora *Acromyrmex lundii*

<http://www.pestproducts.com/rodenticides.htm>: 12/02/2003

MINISTRY OF AGRICULTURE AND FOOD. ONTARIO

AGRONOMOS DE COLOMBIA

NIOSH

<http://www.cdc.gov/niosh> 02/25/2003

UNINET

<http://www.uninet.edu/tratado/c100705.html>: 02/25/2003

ALCOTAN S.A

<http://www.alcotan-lab.com/>: 02/26/2003

EPA

INSECTICIDAS Y ACARICIDAS

<http://www.redagraria.com/sanidad/sanidad%20vegetal/agroquimicos/productos/insecticidas.html>:03/03/2003

INVEA

<http://www.invea.com/Productos/agro.htm#HH>: 03/03/2003

LERIDA UNION QUIMICA

<http://www.luqsa.com/>: 03/03/2003

HORMONALES

VIASALUS

DU PONT

<http://www.dupont.com.mx/agricolas/trackercomp.html>: 12/03/2003

<http://jabonesydetergentes.tripod.com/>:14/03/2003

CAYLA

MEDLINE

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002777.htm>: 14/03/2003

CURRENT CURRENT INTELLIGENCE BULLETIN 25

ANIMAL DISEASE DIAGNOSTIC LAB.

RECURSOS EDUCATIVOS DE QUIMICA ORGANICA

<http://www.ugr.es/~quiorred/qog/compuestos/naftaleno/ficha.htm>: 04/04/2003

AGROREPRRAIN

TECNICAL INFORMATION

<http://ces.iisc.ernet.in/energy/HC270799/HDL/ENV/envsp/Vol335.htm>: 04/04/2003

EXTOXNET

<http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/extoxnet/TIB/tradename-index.html>: 08/04/2003

VAVLIB

BASF

http://www.basf.de/en/produkte/gesundheit/pflanzen/products/basamid/?id=V00-*E2PqFG**bsf400:08/04/2003

http://www.basf.de/en/produkte/gesundheit/pflanzen/products/basamid/precautions/?id=*F2PqFG**bsf500#Use:08/04/2003

BAYER

<http://www.bayercropscience.cl/mtds/mospilan.pdf>: 22/06/2003

<http://www.viarural.com.ar/viarural.com.ar/insumosagropecuarios/agricolas/agroquimicos/bayer/brodal/default.htm> :26/06/2003

BAYTAN

CHEMICAL PROFILE

<http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/insect-mite/propetamphos-zetacyperm/trimethacarb/insect-prof-trimethacarb.html> :08/04/2003

UNIVERSITY OF FLORIDA

ANIMAL DISEASE DIAGNOSTIC LAB.

<http://translate.google.com/translate?hl=es&sl=en&u=http://www.addl.purdue.edu/&prev=search%3Fq%3DADDL%26hl%3Des%26lr%3D%26ie%3DUTF-8>: 09/04/2003

SOHES

BAYER CROPCIENCE

MINISTERIO DA AGRICULTURA

NOSH

INCHEM

<http://www.inchem.org/documents/hsg/hsg/hsg041.htm> :14/04/2003

PENTOL

DU PONT IBERICA

<http://www.esp.ag.dupont.com/Downloads/Msds/Glean.pdf>: 14/04/2003

PREMASA

GLACOXAN

AGRISEEK

AGROIMPULSO

AMERICAN SOCIETY OF PLANT BIOLOGISTS

COMPENDIUM OF PESTICIDE COMMON NAMES

UNEP

<http://www.unep.or.jp/ietc/Publications/techpublications/TechPub-4/izumi2-5.asp>:12/05/2003

ATSDR

http://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts45.pdf: 23/02/2003

INFO

RED NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE ESPAÑA

AGRICULTURAL RESEACH SERVICE

CORNELL UNIVERSITY

<http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/insect-mite/ddt-famphur/ethylan/insect-prof-ethylan.html>: 26/06/2003

UNEP

<http://www.unep.or.jp/ietc/Publications/techpublications/TechPub-4/izumi2-5.asp>: 25/05/2003

DOW AGROSCIENCES

<http://www.dowagro.com/au/prod/herb.htm>: 26/05/2003

AGRONORT

MARIO SILVA G ET AL

ARAGRO

FLAMPROP

AGRONORT

QUIMICA DEM

<http://www.quimicadem.com.ar> 05/06/2003

SERV SAN- LINHA DIMY

IPCS

CODEX ALIMENTARIUS

GLEBA

AMGROW

C & P PRESS

TERRALIA

<http://www.terralia.com/revista4/pagina14.htm>: 09/06/2003

MINISTERIO DE AGRICULTURA Y GANADERIA-ECUADOR

THE CHEMISTRY STORE

<http://www.chemistrystore.com/index.html>: 13/06/2003

CHEMCONSERVE

<http://www.chemistrystore.com/index.html>: 13/06/2003

INDICE DE ADITIVOS

FERTICA - EL SALVADOR

<http://www.fertica.com>14/06/2003

CHEMICAL DATA

PRODUCTOS NICARAGUA

HALEY JE.

NEW ZEALAND FOREST

IODINE

LEGISLACION COSTA RICA

CHEMIA SPA

<http://www.chemia.it/home.cfm>? 17/06/2003

DGPC

COMPENDIUM OF PESTICIDE COMMON NAMES

FAO

<http://www.fao.org/docrep/W8141E/w8141e0v.htm>: 20/06/2003

PAN

http://www.pesticideinfo.org/Detail_Chemical.jsp?Rec_Id=PC103: 21/06/2003

TELETOX

CRYSTAL CHEMICAL:

<http://www.crystal-chemical.com/mezclafi.htm>: 21/06/2003

AVENTIS

RENDON V., MAURICIO

BIOPESTICIDAS

CERTIS

ELMUNDOSALUD.COM

<http://elmundosalud.elmundo.es/elmundosalud/2003/03/25/pediatrica/1048610460.html>: 26/06/2003

BIOPESTICIDAS

ALBRIGHT D.

MEDLINE

ADAM

UNIVERSIDAD CHILE

AGRONORT

PEST CONTROL

<http://www.doyourownpestcontrol.com/fipronil.htm>: 27/06/2003

SAFETY SOURCE FOR PEST MANAGEMENT

SERGANADEROS

LA FLORIDA CHEMICAL COMPANY

PHYSICHEM

ATSDR

http://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts153.pdf: 01/07/2003

IPCS

http://training.itcilo.it/actrav_cdrom2/es/osh/ic/1912249.htm: 01/07/2003

UNIVERSITY OF MINESOTA

EPA

SIPCAM

CARMONA Y SABIDO:

http://www.carmonaysabido.com/version_espanol/hm/productosweb_esp.htm: 07/07/2003

FAO

MASSÓ

UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTOS

EAGROTECNICAS

<http://www.agrotecnica.com/Publicaciones/vademecum/amino.asp>: 08/07/2003

CORNELL U.

ZOE

<http://www.zoetecnocampo.com/Documentos/Neem/neem01.htm>: 13/07/2003

SYNGENTA:

http://www.syngenta-agro.ch/franz/pdf/neoron_250_f.pdf: 13/07/2003

LEGAMBIENTE

AFAMIN GHANA

WEED SCIENCE

AGROVADMECUM

<http://www.infoagro.com/agrovademecum/>: 18/07/2993

PESTICIDES NEWS

SPECTRUM LABORATORIES:

<http://www.speclab.com/compound/c116290.htm>: 21/07/2993

INCHEM

www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0747.htm: 21/07/2003

INDIRIZZO

CIAO

GPA

NRDC

SUMIDEA S.A.

<http://www.sumidea.com.ar/agroquimicos.htm>: 22/07/2003

SUYAN AGROCHEMICAL GROUP

L. BAÑARES

KEY

CEBA

<http://www.ceba.com.co/basicfarm.htm>: 24/09/2003

DOWAGRO

MINISTERIO DE AGRICULTURA Y GANADERIA-ECUADOR

Índice de materias

2,3,6,ATB ver fenoxibenzoicos: 173
2,4,5,T: 173
2,4-D: 212

A

Abamectina: 188
- Mecanismo: 189
- Productos comerciales: 188
- Sintomatología: 189
- Toxicidad: 188
- Tratamiento: 189
Abejas: 673, 678
- Reacciones: 679
- Recomendaciones: 682
- Tratamientos: 681
Absorción por la piel: 58
Acatisia: 428
Accidente ofídico: 643, 870
- Alergia al antígeno: 655
- Composición química: 644
- Enzimas: 644,645
- Epidemiología: 643
- Glándula venenosa: 644
- hemorraginas: 645
- Mecanismo: 644
- Sintomatología: 647
- Torniquete: 655
- Toxinas: 644
- Tratamiento: 650
- Veneno bothrópico: 646,870
- Veneno crotálico: 646,870
- Veneno lachésico: 646
- Veneno micruros: 646
- Veneno pelámico: 870
- Enfermedad del suero: 656
- Sistema piggy-back: 652
Accidentes químicos: 825
- Antídotos: 833
- Atención en el hospital: 829
- Atención en el sitio: 828
- Clasificación: 825
- Descontaminación: 837
- Equipos de protección: 832
- Grupos: 840
- Inventario: 831
- Organización: 830
- Primeras acciones: 835
- Protección: 838

- Triage: 836
- Centros de información: 830

Aceites : 196
- Cristal: 332
- de Invierno: 196
- de Neem: 196
- de Nirvana: 501
- de Verano: 196
- Mineral: 332
- no Absorbibles: 328

Aceites y esencias: 196

Acetaclor: 196

Acetaldehído: 467

Acetamida: 203

Acetamiprid: 192,193

Acetanilidas: 196

Ácido: 875

- Antranílico: 389
- Benzóico: 201
- Clorhídrico: 734
- Dimercaptosuccínico: 79
- Fluorhídrico: 309
- Fórmico: 81
- Giberélico: 212
- Nalidixico: 396
- Propiónico: 388
- Salicílico: 76
- Trihidroxámico: 78
- Valproico: 415

Ácidos y bases: 58

Acidosis metabólica: 95

Acifluorfen: 199

Acroleína: 208

Acronitrilo: 208

Acumulación de los tóxicos: 58,60

Adsorbentes: 178

Adicción: 517

Aerosoles: 55

AG3: 212

Affaire des poisons: 7

Agenda 21: 113,114,234

Agentes químicos bélicos: 280

- Agente Naranja: 128,212,213,287
- Asfixiantes: 278
- Clasificación: 278
- Definición: 278
- Difosgeno: 286
- Emetizantes: 279
- Equipo de protección: 279

- Fosgeno: 285
- Gas Mostaza: 283
- Gases Nerviosos: 278
- Historia: 277
- Instalaciones: 280
- Irritantes: 27
- Lacrimógenos: 278,286
- Mostaza Nitrogenada: 285
- Nerviosos: 280
- Neurotóxicos: 273,275
- Novichok: 283
- Olores: 279
- Precursor: 278
- Sanguíneos: 278
- Sofocantes: 278
- Sustancia: 278
- Tratados internacionales: 279
- Triage: 279
- Vesicantes: 282
- VX: 282

Agonista: 72

- Competitivo: 72
- Fisiológico: 72
- Irreversible: 72
- No competitivo: 72
- Químico: 72
- Reversible: 72

Agrícola George: 9

Agricultura y uso de elementos: 157

Agripina: 5

Agua albuminosa: 78

- Toffana: 6

Aines y embarazo: 446

Álcalis: 896,898

Alcaloides pirrolizidínicos: 638

- Senecio: 438
- Tratamiento: 439

Alcohol etílico:

80,81,311,459,460,461,473,474

- Acciones: 461
- Acetaldehído: 467
- cronicidad: 463
- Diagnóstico: 468
- Efectos sistémicos: 470
- Enfermedad de Marchifava-Bignami: 463
- Epidemiología: 460
- Grados de alcoholemia: 462
- Laboratorio: 469, 927
- Presentaciones: 460

- Propiedades: 468
- Síndrome de abstinencia: 463
- Sintomatología aguda: 463
- Toxicidad: 460
- Tratamiento: 464
- Alcohol metílico: 88, 472**
 - Características: 472
 - Intoxicación profesional: 472
 - Intoxicación: 473
 - Laboratorio: 927
 - Sintomatología: 473, 479
 - Toxicidad: 479
 - Toxicocinética: 473, 479, 480
 - Tratamiento: 474
 - Usos: 472
- Aldehído fórmico: 81
- Aldicarb: 236
- Aldomet: 448
- Alexipharmaka: 4
- Alfa-metil-dopa: 448
- Alquenos: 917
- Alquilantes: 359
- Alucinógenos: 4, 5
- Amalgama ver mercurio: 300
- Amanita phalloides: 5
- Amapola: 567
- Aminipiridina: 127
- Amtracina ver amitraz: 162
- Amitraz : 162**
 - Mecanismo: 163
 - Productos comerciales: 162
 - Propiedades: 162
 - Sintomatología: 163
 - Toxicidad: 163
 - Tratamiento: 163
 - Yoimbina: 164
- Amitrol: 129, 236
- Amonitas: 5
- Analgésicos: 96, 383**
 - no Narcóticos: 383
 - y Embarazo: 446
- Análisis en toxicología forense: 929**
 - Análisis cuantitativo: 929
 - Cromatografía de capa: 929
 - Cromatografía de gases: 930
 - Cromatografía líquida: (HPLC): 931
- Técnicas: 929
- Análisis específica y general: 33
- Andrés Posada: 13
- Andrómaco: 6
- Anestésicos: 448
- Anfetaminas: 518, 930
- Anfibios - peces - ciguatera: 697**
 - Anémonas: 706
 - Anthozoa: 705
 - Cnidarios: 704
 - Cubozoa: 705
 - Escombrotismo: 701
 - Ictioacantotoxismo: 702
 - Ictiotoxismo: 700
 - Medusa: 715
 - Medusa: 715
 - Moluscos: 707
 - Órgano ponzoñoso: 697
 - Peces: 699
 - Pez bagre: 703
 - Pez barbudo: 703
 - Pez caribe: 704
 - Pez escorpión: 703
- Pez payara: 704
- Pez piedra: 703, 717
- Pez piraña: 704
- Pez sapo: 703
- Syohozoa: 705
- Anfitrite: 3
- Anfóteros: 27
- Antidepresivos Efectos cardíacos: 420
- Animales ponzoñoso: 687**
 - Araña parda: 688
 - Araña violín: 688
 - Araña marrón: 688
 - Escorpionismo: 690
 - Tarántula: 688
- Ansolyse: 449
- Antabuse (disulfiram): 81, 175, 468, 493**
 - Antagonistas: 81
 - Antiácido: 78
 - Antiarritmias: 449
 - Antibacterianos: 96
- Antibióticos Intoxicación: 391**
 - Ácido nalidixico: 396
 - Aminoglucósidos: 391
 - Betalactámicos: 392
 - Ciprofloxacina: 396
 - Clindamicina: 399
 - Cloranfenicol: 399
 - Macrólidos: 393
 - Neurotoxicidad: 398
 - Ofloxacina: 397
 - Penicilina: 400
 - Tetraciclinas: 398
 - Quinonas: 395
 - Sulfamidas: 400
 - Trimetoprim: 394
 - Vancomicina: 397
- Anticancerígenos: 96
- Anticoagulantes: 377**
 - Indandionas: 378
 - Interacción: 378
 - Productos comerciales: 379, 380
- Situaciones: 378
- Tratamiento: 379
- Warfarina: 381
- Anticol: 393
- Anticonvulsivantes: 413**
 - Ácido valproico: 415
 - Benzodiacepinas: 415
 - Carbamazepina: 414
 - Etosuximida: 415
 - Felbamato: 416
 - Fenitoína: 414
 - Fenobarbital: 413
 - Lamotrigina: 416
 - Vigabatrina: 416
 - y embarazo: 447
- Antidepresivos: 96, 418**
 - Fisopatología: 419
 - Sintomatología: 420
 - Tratamiento: 420
 - Tricíclicos: 77
- Antídotos: 75**
 - Ácido dimercaptosuccínico: 79
 - Adsorción: 75
 - Agua albuminosa: 78
 - Antagonista: 75
 - Antialcalinos: 78
 - Antiácidos: 78
- Antitoxinas: 81
- Antropina: 81
- Azul de metileno: 82
- BAL: 79
- Bicarbonato de Na: 82
- Borra de café: 77
- Calcitonina: 82
- Carbón activado: 76
- Carbón superactivado: 76
- Clasificación: 75
- Competitivo: 81
- Desferroxamina: 78
- Difenhidramina: 82
- EDTA: 80
- Enzimáticos: 81
- Inmunológicos: 81
- Mecanismos: 81
- Nuevos compuestos: 77
- Oxidantes: 78
- Papilla de leche: 78
- Penicilamina: 80
- Quelantes: 78
- Reactivadores: 81
- Soluciones: 78
- Sueros antivenenos: 81
- Tierra Fuller: 77
- Vitamina B6: 82
- Vitamina K: 82
- Antieméticos y embarazo: 449
- Antiguo testamento: 5
- Antihistamínicos: 525
- Antiinflamatorios: 378
- Antimetabolitos: 359
- Antineoplásicos: 97
- Antiparasitarios: 451
- Antipiréticos: 383
- Antitiroideos: 450
- Antitoxinas: 81
- Antituberculosos: 403**
 - Etambutol: 407
 - Ethionamida: 407
 - Isoniacida: 82, 403
 - Pirazinamida: 406
 - Rifampicina: 406
- Antú: 319.
- Aplicación segura de plaguicidas: 16, 217**
 - Circuitos cerrados: 220
 - Elección: 221
 - Envases: 218
 - Equipos y técnicas: 219
 - Formulación: 217
 - Normas: 218
- Apodora: 4
- Apomorfina: 27
- ARA: 449
- Arañas: 689
 - de los Platanales: 689
 - Marrón: 688
 - Mono: 689
 - Pajarera: 689
 - Parda: 688
 - Pollera: 689
 - Violín: 688
 - Viuda negra: 688
- Arbusow: 11
- Arilhexilaminas: 514
- Árnica: 638
- Arritmias cardíacas: 99
- Arsenicales: 361

Arsénico: 8, 9, 10, 11, **303**, 320, 337

- Biotransformación: 308
- Excreción: 305
- Fuentes: 303
- Indicadores biológicos: 305
- Intoxicación: 303
- Mecanismo: 304
- Sintomatología: 305
- Tolerancia: 305
- Toxicocinética: 304
- Tratamiento: 306
- Usos: 303

Artrópodos: 660

- Abejas: 673
- Arañas: 662
- Epidemiología: 661
- Escorpiones: 671
- Generalidades: 660
- Latrodectus: 668
- Loxosceles: 663
- Phoneutria: 666

Asbestos: 760

- Cancer: 764
- Mortalidad: 765
- Propiedades y usos: 760
- Tratamiento: 766

Astragalus: 353

Atelectasia: 92

Atrazina: 200

Atropina: 78, 81, 82, 99, 149

Autoinyector suizo: 281

Aversán: 493

Avicidas: 127

Ayahuasa: 21

Azadirachta indica: 197

Azimsulfurón: 198

Azinfos metil: 236

Aztromicina: 394

Azoxistrobin: 203

Aztreonam: 392

- Farmacocinética: 392

- Toxicidad: 392

- Tratamiento: 392

Azúcar de Saturno: 337

Azufre y derivados: 202, 210

Azul de metileno: 82

Azul de Prusia: 316

B*Bacillus thuringiensis*: 189

- Toxicidad: 189
- Sintomatología: 189
- Productos comerciales: 189
- Tratamiento: 189

BAL: 11, 79, 321, 443

Banisteriopsis: 21

Baño corporal: 153

Barbitúricos: 422, 545, 866

- Fisiopatología: 422
- Muerte definición: 424
- Sintomatología: 423
- Toxicidad: 423
- Tratamiento: 424

Barrera hematoencefálica: 61

Barrera placentaria: 61

Basuco: 537, 545, 866

- Sintomatología: 540
- Tratamiento: 541

Batracotoxina: 662

b-b- dimetilcisteína ver penicilamina

b-bloqueadores: 186

Benadryl: 82

Benazolin: 202

Benceno: 361

Benomil: 230

Benzamidas: 426

Benzisoxazol: 426

Benzodicepinas: 321, 523, 555, 879, 931

Bernardo Ramazzini: 10

Betalactámicos: 392

BHC: 122

Biblia sagrada: 5

Bicarbonato de sodio: 16, 77, 152

Biodisponibilidad: 228

Bioética y Toxicología: 36

- Bioética y ecología: 42
- Principio de autonomía: 37
- Principio de beneficencia: 37
- Relación médico-paciente: 37
- Sigilo médico: 40
- Suicidio: 41

Biotransformación de tóxicos: 61

Bipirilidos: 127

- Mecanismo: 128

- Propiedades: 127

- Toxicidad: 128

Bipirilidos ver paraquat

Bisinosis y bagazosis: 768

Bladán: 139

Blancos moleculares: 70

Bloqueadores enzimáticos: 81

Bolsas solubles: 221

Borgias: 8

Borra de café: 77, 157

Borrachero: 524, 603

Botulismo: 813

BrCH-3 ver Bromuro de metileno

Brinvillier: 7, 9

Bromacil 197

- Química: 197

- Sitomatología: 197

- Tratamiento: 198

Bromuro de hexametionio: 449

Bromuro de metileno: 130, 236

Broncoaspiración: 91

Buka-buka: 613

Burundanga: 595, 603

Butaclor: 196

Butifós: 197, 211

Butirofenónas: 426

C

Caapi: 20

Cacao sabanero: 524

Cadmio: 90

Cafeína: 448

Calcio: 61, 78

Calcitonina: 82

Cancerígenos: 348, 501, 815, 816

Cantarella: 8

Captán: 206, 236

Captfol: 236

Carbamatos: 121, 124, 154

- Absorción: 154

- Alergias: 155

- Estructura: 155

- Fungicidas: 154

- Herbicidas: 154

- Química: 155

- Sintomatología: 155

- Tratamiento: 155

Carbámicos: 174

- Ditiocarbamatos: 175

- Sintomatología: 175

- Tiocarbamatos: 175

- Tratamiento: 175

Carbaryl: 236

Carbofur{an}: 236

Carbolinas: 21

Carbón : 77

- activado: 76, 77, 153

- superactivado: 76

Carcinogénesis: 207, 321

Cardiovasculares-fármacos: 92

Carlos VIII: 8

Cartap: 166

- Mecanismo: 166

- Química: 166

- Sintomatología: 166

- Tratamiento: 166

Catalina de Médicis: 7

Catalina Deshayes: 7

Catársis: 890, 896

Catárticos: 29, 153, 823

- y embarazo: 446

- Salino: 186

Catavenenos: 5

Categoría tóxica: 24, 25

Cáustico: 894

Cefalosporinas: 392

Celsus: 6

Centros de toxicología: 20

Chambre de poisons: 9

Cianuro (AC): 130, 207, 363, 366

- Accidentes mundiales: 367

- Efectos residuales: 368

- Fisiopatología: 367

- Sintomatología: 368

- Toxicidad: 367

- Tratamiento: 369

- Usos: 366

Cianogénicos: 363

Ciclohexano ver hidrocarburos clorados

Cicuta: 4, 5

Ciguatera: 684, 700, 719

Citotoxinas: 812

Citromicina: 394

Clasificación carcinogénesis: 107

Clasificación de toxicidad: 105

- Evaluación: 106

- Información básica: 106

- Mutagénesis: 106

- Procedimiento: 106

- Pruebas de toxicidad: 106

Claude Bernard: 10

Clement VII: 8

Clement XVI: 8

Cleopatra: 5

Clinadamicina: 399

- Farmacocinética: 400

- Toxicidad: 400

Cloranfenicol: 399

- Farmacocinética: 359, 399, 452

- Toxicidad: 399

Cloratos: 200, 213, 362

Clorbencide: 134
 Clordano: 134
 Clorfenson: 134
Cloro y compuestos clorados: 733
 - Ácido clorhídrico: 735
 - Cloratos: 735
 - Hipoclorito: 735
 - Propiedades: 733
 - Sintomatología: 733
 - Toxicidad: 733
 - Tratamiento: 735
 Clorofenoles: 125
 Clorofenoxiacético ver MCPA
 Clorometano: 200
 Cloroneb: 199
 Cloronicotinas ver cloronicotinoides
 Cloropicrina: 208
 Clorotalonil: 199
 Clorpromazina: 90, 179
 Cloruros: 78
 - Calcio: 78
 - Ferrico: 386
 - Metileno: 206
 - Sodio: 78
 Co-60: 27
 Cobre: 125
 Cobalto: 10
Cocaína base: 545
 - Comercio: 546
 - Patología: 546
Cocaína: 514, 537, 864, 877
 - Acciones: 539
 - Mezclas: 517
 - Sintomatología: 540
 - Toxicidad: 539
 - Tratamiento: 541
 Chora: 516
 Codeína: 521
 Código internacional (FAO): 114, 234
 Colchicina: 186
Colecalciferol: 32, 322, 381
 - Diagnósticos diferenciales: 382
 - Mecanismos: 381
 - Sintomatología: 381
 - Toxicidad: 381
 - Tratamiento: 382
 Colesterol: 816
 Cólico de Devonshire: 342
 Cólico de Plomo: 337
 Colinesterasas: 141
 Colorante mineral ver Arsénico
 Coma depressé: 45
 Coma: 88
Complicaciones del paciente intoxicado: 88, 821
 - Actitud del personal: 821
 - Arritmias cardíacas: 92
 - Atelectasia: 92
 - Broncoaspiración: 91
 - Coma: 88
 - Convulsiones: 90
 - Dificultad respiratoria: 90
 - Insuficiencia cardíaca: 92
 - Insuficiencia renal: 94
 - Lavado gástrico: 822
 - Metabólicas: 94
 - Neurológicas: 88
 - Paro cardíaco: 93
 - Respiratorias: 90

 - Shock: 93
 - Sonda nasogástrica: 822
 - Propiedades del tóxico: 822
 Compuesto 1080: 322
 Compuestos nitrogenados: 175
 Concentración letal: 25
 Conrado de Nápoles: 8
 Convención Biological and Toxic: 274
 Convención Chemical: 274
 Convenio OIT: 114, 234
 Convenio de América del sur: 559
 Convenio de Basilea: 234
 Convulsiones: 90
 Corticoides: 450
 Crack: 518
 Cremas desmanchadoras: 296
 Cristóforo: 8
Cromo: 10, 346
 - Exposición laboral: 347
 - Mecanismo: 448
 - Producción: 346
 - Propiedades: 346
 - Toxicidad: 447
 - Usos: 346
 Crótalus: 12
 Cs 137: 27
 Cumarina: 129
 Cuprumine: 83
 Curare: 10, 12
 Cyclosarín: 282
 Cyhexatin: 236

D

DDE: 133, 190
 DDT: 11, 190
 De morbis artificum: 10
 De remediis venenorum: 8
 Deberes del estado: 17
 Decisión de comunidad Andina: 114
 Decreto 1172 de 1989: 11, 190
 Decreto 1188 de 1974: 560
 Decreto 121 de 1976: 561
 Decreto 1443 de 2004: 233
 Decreto 1609 de 2002: 232
 Decreto 1843 de 1991: 24
 Decreto 305 de 1988: 231
 Decreto 3213 de 2003: 233
 Decreto 502 de 2003: 233
 Decreto 614 de 1984: 232
 Decreto 704 de 1986: 231
 Delirio: 89
 Demetón metil: 237
 Derechos de los médicos: 17
 Derechos de los usuarios: 17
 Derechos y deberes: 17
Dermatosis ocupacionales: 770
 - Alergenos: 771
 - Cáncer cutáneo: 773
 - Causas: 770
 - Dermatitis de contacto: 770
 - Problemas ocupacionales: 773
 Derivados del indol: 388
 - Sintomatología: 388
 - Tratamiento: 388
 Descontaminación: 886
 Descubrimiento de América: 8
 Desferoxamina: 78, 442
 - Embriotoxicidad: 79
 Desición Andina 436: 233
 Dextropropoxifeno: 522
Diagnóstico: 31
 - Anamnesis: 31
 - Criterios: 32
 - de Muerte: 44
 - Diferencial: 33
 - Exploración Física: 32
 - Factores: 31
 - Interpretación de resultados: 34
 - Pruebas específicas: 34
 - Pruebas de toxicología: 34
 - Sospecha: 32
Diálisis y Hemoperfusión: 97, 474
 - Agroquímicos: 97
 - Alcoholes: 96
 - Analgésicos: 96
 - Antibacterianos: 96
 - Antibacterianos: 96
 - Antidepresivos: 96
 - Antirreumáticos: 96
 - Barbitúricos: 96
 - Cardiovascular-drogas: 97
 - Gases: 97
 - Gastrointestinal: 97
 - Hipnóticos: 96
 - Metales: 97
 - Peritoneal: 98
 - Solventes: 97
 Diazepam: 90, 447
 Diazoxide: 449
 Dibenzodiazepinas: 426
 Dicamba: 173
 - Productos comerciales: 173
 - Química: 173
 - Teratogénesis: 173
 - Toxicidad: 173
 - Tratamiento: 174
 Diclorán: 199
 Diclorobenceno: 211
 Diclorvos: 147
 Dicofol: 237
 Dieldrin: 123, 134
 Dietilén glicol: 508
 Difenhidramina: 82, 144, 155
 Difenildicloro etano ver DDT
 Difenilhidatoína: 447
 Dificultad respiratoria: 90
 Difosgeno (DP): 286
 Difusión: 51, 52
Digitalícos: 11, 438, 450
 - Diagnóstico: 435
 - Sintomatología: 434
 - Tratamiento: 435
 Diguandinas: 204
 Dimercaprol: 11, 79
 Dimethenamida: 197, 211
 Dimetoato: 237
 Dinitroanilinas: 200
 Dinitro-orto-cresol: 175, 499
 Dioscórides: 4, 9
 Dióxido de azufre: 210
 Diphoterine: 27
 Diquat: 179, 875
 Discinesia: 428
 Distonias: 428
Disulfiram-Antabuse: 493
 - Dosis terapéuticas: 493
 - Laboratorio: 495

- Mecanismo: 495
- Reacción: 468
- Síndrome: 494
- Sintomatología: 495

Disulfotón: 237

Dithianón: 206

Ditiocarbamatos: 126, 175, 205, 875

Diuresis forzada: 85

- Dependiente de pH.: 85
- Dependiente de volumen: 85
- Indicadores: 85
- pKa.: 86
- Trampa iónica: 86
- Volumen de distribución: 85

Diurón: 237

DMS: 79

DMT: 21

DNOC: 175

Dobutamina: 164

Dobutex: 164

Dopamina: 164

Doping: 843

- Agentes dopantes: 845
- Aspectos legales: 849
- Control: 851
- Definición: 843
- Historia: 844

Dosis aguda: 24

Dosis letal: 26

Dosis respuesta: 111

Dosis tóxica: 24

Dosis personal: 558, 564

- Aspectos epimedológicos: 566
- Aspectos medicolegales: 566
- Aspectos normativos: 564
- Cocaína: 567
- Éxtasis: 568
- Roches: 568
- Rohypnol: 568
- Ruedas: 568

Dozo: 3

DP: 286

Drogas de diseño: 529

- Arilhexilaminas: 532
- Clasificación
- Opiáceos: 532

E

Eckos virusus: 12

Ecología: 42

EDTA: 80, 316, 344, 355, 443

Eficacia biológica: 222

Eliminación pulmonar: 64

Embriguez no alcohólica- medicoforense: 510

- Abuso de droga: 513
- Antihistamínicos: 525
- Barbitúricos: 522
- Benzodiazepinas: 523
- Cocaína: 514, 516
- codeína: 525
- Conceptos jurídicos: 512
- Conceptos médicos: 512
- Dependencia física: 512
- Dependencia psíquica: 512
- Dextropropoxifeno: 522
- Escopolamina: 524
- Inhalantes: 524

- LSD: 519

- Marihuana: 516

- Metacualona: 523

- Mezclas de sustancias: 518

- Morfina: 521

- Opio: 520

- Psilocibina: 520

- Síndrome de abstinencia: 513

- Tolerancia: 513

Embriotoxicidad: 79, 80

Emesis: 27

- Contraindicaciones: 27

- Estímulo de reflejo: 27

Eméticos: 4

Emetina: 10

Encefalopatía de wernike: 89

Endosulfán: 135, 237

Endrín: 123, 134

Enfermedad profesional- tóxicos: 741

- Clasificación de profesionalidad: 755
- Decreto 1832 de 1994: 739
- Diagnóstico: 750
- Examen físico: 754
- Exposición a químicos: 740
- Historia laboral: 751
- Resolución 2569 de 1994: 741
- Situaciones problemáticas: 754

Enfermedad de fer: 298

Enfermedad de los obreros: 337

Enfermedad de Marchiafava-Bignami: 463

Enfermedad de Minamata: 297

Enfermedad rosada: 298

Enfermería en toxicología: 883

- Catarsis: 886
- Cuidado de ojos: 886
- Dieta: 887
- Equipo de salud: 885
- Posición del paciente: 887
- Prevención: 887
- Primeros auxilios: 884
- Prueba de Allen: 886
- Rehabilitación: 887
- Sondas: 887
- Venoclisis: 886

Enrique VII: 8

Enterotoxinas: 812

Entrenamiento y manejo de riesgo: 113

Envenenamiento Bothrópico: 649

- Crotálico: 650, 652

- Elapídico: 650, 652

- Lachésico: 649

Enzimas: 71

Equilibrio acidobásico: 152

Eretismo mercurial: 298

Eritromicina: 393

- Farmaco cinética: 393

- Toxicidad: 393

- Tratamiento: 394

Escobrotoxismo: 701

Escopolamina: 595

- Administración delictuencial: 596
- Diagnóstico diferencial: 600
- Propiedades: 596
- Secuelas: 599
- Sintomatología: 598
- Tiempo de acción: 599
- Toxicocinética: 593
- Tratamiento: 594

Escorpionismo: 671, 690

Espinosinas : 166

Estabilidad: 228

Estaño: 190

- Química: 190

Estimulantes del SNC: 424

Estricnina: 13, 76, 593

- Diagnóstico diferencial: 594
- Química: 593
- Sintomatología: 593
- Toxicidad: 593
- Toxicocinética: 593
- Tratamiento: 594

Estrógenos: 448, 450

Estudios ambientales: 225

- de Residuos: 227

- de Toxicidad: 593

- en Agua: 225

- en Aire: 226

- en Suelo: 225

Estupefacientes: 4

Etambutol: 407

Etanol ver alcohol etílico: 83

Éter difenólicos: 199

Ethionamida: 409

Etilditiouram: 493

Etilefrina dosis: 164

Etilén glicol: 504

- Patología: 506

- Sintomatología: 506

- Tratamiento: 507

Etiltol: 493

Etosuximida: 415

Euphorbia: 12

Evacuación intestinal: 29

Evaluación de toxicidad: 106

Evaluación epidemiológica: 225

Evisectver nereistoxinas: 165

Exposición a químicos: 740

Exámen físico: 754

Exanguinotransfusión: 474

Exipiente: 228

Excreción biliar: 67

Excreción Urinaria: 66

Exlporaciones complementarias: 33

Extrapiramidalismo: 104

F

Fagocitosis: 53

Fármaco: 228

Farmacodependencia identificación pericial: 557

Farmacodependencia parenteral: 570

- Aspectos medicolegales: 557
- Aspectos socioeconómicos: 556
- Barbitúricos: 555
- Dosis personal: 558

Farmaco dependencia: 549

- Benzodiazepinas: 555
- Marihuana: 550
- Metacualona: 558
- Opiáceos: 554

Fármacos y embarazo: 445

- Analgésicos: 446
- Anestésicos: 448
- Antiarrítmicos: 449
- Anticoagulantes: 449
- Anticonvulsivantes: 447
- Antieméticos: 447

- Antimicrobianos: 452
 - Antineoplásicos: 451
 - Antiparasitarios: 451
 - Clomifene: 450
 - Corticoides: 450
 - Digitálicos: 450
 - Estimulantes: 448
 - Estrógenos: 450
 - Hipoglucemiantes: 448
 - Laxantes y catárticos: 446
 - Medicación cardiovascular: 449
 - Medicación renal: 449
 - Oxígeno: 451
 - Psicofarmacos: 446
 - Simpaticomiméticos: 450
 - Tiroideos: 450
 - Vitaminas: 446
 - Fase I presintética: 62, 64
 - Fase II sintética: 62, 63, 65
 - Felbamato: 419
 - Fenhexamida: 205
 - Fenil pirazol: 195
 - Fenil Úreas: 125
 - Fenitoína: 414
 - Fenmetracina: 447
 - Fenobarbital: 413, 447, 448
 - Fenol: 498**
 - Efectos crónicos: 499
 - Química: 598
 - Sintomatología: 498
 - Toxicidad: 498
 - Toxicocinética: 498
 - Tratamiento: 499
 - Fenotiazinas: 360, 426, 447, 600, 869
 - Diagnóstico diferencial: 429
 - Laboratorio: 427
 - Mecanismo: 427
 - Toxicocinética: 427
 - Tratamiento: 429
 - Fenoxiacéticos: 128, 171
 - 2,4,5 T: 128
 - 2,4 D: 128
 - Fiebre roja: 633
 - Fipronil: 194
 - Sintomatología: 194
 - Tratamiento: 194
 - Fitohormonas: 201
 - Fluimucil: 83
 - Flumazaenil: 82
 - Flúor y compuestos fluorados: 9, 308**
 - Ácido fluorhídrico: 309
 - Cronicidad: 309
 - Elemento: 308
 - Fuentes: 308
 - Propiedades: 308
 - Síntomas: 309
 - Toxicidad: 309
 - Toxicocinética: 309
 - Fluoracetato de sodio: 11, 310
 - Síntomas: 311
 - Tratamiento: 311
 - Fluoroquinolonas: 395
 - Folpet: 237
 - Foneutrismo: 668
 - Fonofos: 237
 - Formaldehído : 496**
 - Ph 496
 - Características: 496
 - Efectos crónicos: 497
 - Sinónimos: 496
 - Sintomatología: 496
 - Toxicidad: 496
 - Tratamiento: 497
 - Vías: 497
 - Formamidinas Amitraz: 162**
 - Formol: 497
 - Formulaciones: 227
 - Fosfamidón: 237
 - Fosfina: 210
 - Fosfonometilglicina: 174
 - Fosforados orgánicos: 11, 139**
 - Acciones residuales: 146
 - Anatomía patológica: 149
 - Anticonvulsivantes: 141
 - Atropina: 149
 - Baño corporal: 153
 - Bicarbonato de sodio: 152
 - Carbón activado: 153
 - Catárticos: 153
 - Clasificación: 142
 - Colinesterasas: 141
 - Diagnóstico: 145
 - Diagnóstico diferencial: 145
 - Difenhidramina: 151
 - Equilibrio ácido básico: 152
 - Feto: 147
 - Fungicidas: 154
 - Historia: 139
 - Importancia: 139
 - Laboratorio: 148
 - Mecanismo: 142
 - Metabolismo: 142
 - Meclopramida: 150
 - Neumonitis: 147
 - Pancreatitis: 147
 - Patología: 149
 - Polineuropatía: 145
 - Prevención: 156
 - Pronóstico: 146
 - Propiedades: 139
 - Reactivadores: 150
 - Recaída del 3er día: 144
 - Síndrome extrapiramidal
 - Síndromes: 143
 - Sintomatología: 143
 - Sistema nervioso central: 147
 - Toxicidad: 140
 - Transfusión de sangre: 153
 - Tratamiento: 149
 - Uobilinógeno: 147
 - Vías: 140
 - Fósforo: 77, 318, 327, 364**
 - Diagnósticos diferenciales: 332
 - Fases I II III IV: 330
 - Historia: 327
 - Intoxicación Crónica: 331
 - Límites laborales: 336
 - Mecanismos: 329
 - Propiedades: 328
 - Sintomatología: 330
 - Toxicidad: 329
 - Tratamiento: 332
 - Fosfuro de zinc: 129
 - Fosgeno: (CG): 288
 - Fosmet: 237
 - Fotosensibilización: 637
 - Framcois Magendie: 10
 - Friederich Woler: 10
 - Fumigantes: 130, 206
 - Bromuros: 130
 - Cianuros: 130
 - Fungicidas: 121, 125, 202
 - Arsenicales: 125, 203
 - Carbamato: 154
 - Clorofenoles: 126
 - Ditiocarbamatos: 126
 - Mercuriales: 125
 - Nitrofenoles: 126
 - Sales de cobre: 126
 - Furosemda: 187, 449
- G**
- GA: 281
 - Gaba-pentín: 416
 - Gas carbónico: 3
 - Gas mostaza: 284
 - Gas nervioso: 11, 140
 - Gas VX: 282
 - Gases: 55, 97, 98
 - Gases neurotóxicos- bélicos: 141, 273**
 - Características: 274
 - Acciones: 274
 - Antídoto: 273
 - Defensa química: 274
 - Dección: 274
 - Estuche de detección: 274
 - Primeros auxilios: 273
 - GB: 282
 - GD: 282
 - Genotoxicidad de plaguicidas: 239**
 - Efectos Cancerígenos: 247
 - Efectos mutagénicos: 246
 - Efectos teratogénicos: 249
 - En sistemas biológicos: 250
 - Interacción de los plaguicidas: 240
 - George Agricola: 9
 - Gerard Schrader: 11
 - Girolamo Mercuriale: 8
 - Glifosato: 174
 - Absorción: 174
 - Dosis: 174
 - Mecanismo: 174
 - Sintomatología: 174
 - Tratamiento: 174
 - Gluconato de calcio: 77
 - Glucósidos cardíacos: 321, 609
 - Glucósidos cianogénicos: 609, 811
 - Glutación: 8
 - Glutación-s-transferasa: 259
 - Gosipol: 816
 - Gramoxone: 176
 - Grieta del Parnaso: 3
 - Grilla: 516
 - GST: 259
 - Guazatine: 205
- H**
- Haloperidol: 90
 - Haloxón: 148
 - Harmia: 21
 - HCB: 133
 - HCH: 134
 - HCN ver cianuro
 - Helecho marranero: 362
 - Helecho Jergado: 7

Hemodíalisis: 186
 Hemoperfusión: 97
 - Analgésicos: 97
 - Antidepresivos: 97
 - Antineoplásicos: 97
 - Antirreumáticos: 97
 - Barbitúricos: 97
 - Drogas cardiovasculares: 97
 - Gases: 98
 - Hipnóticos: 97
 - Metales: 97
 - Solventes: 98
 Heparina: 449
 Heptacloro: 123, 134
 Hexano: 875
 Hierba de Jamestown: 523
 Hierba maloliente: 523
Herbicidas : 171
 - 2,4,5,T: 171
 - 2,4, D: 171
 - Absorción: 171
 - Carbamatos: 174
 - Distribución: 171
 - Eliminación: 172
 - Fenoxibenzoicos: 173
 - Fenoxibutíricos: 173
 - Fenoxipropiónicos: 173
 - Fosfometiglicina: 174
 - Metabolismo: 172
 - Paraquat: 176
 - Triazinas: 178
 Herbolada: 13
 Heroína: 521
 Hexaclorociclohexano ver HBC: 132
 Hexafluorine: 27
 Hidantoínas: 360
 Hidra de Lerna: 3
 Hidralacina: 449
 Hidrargirismo ver mercurio: 293
 Hidrazidas: 815
Hidrocarburos :725, 730
 - Acíclicos: 726
 - Alifáticos: 917
 - Aromáticos: 727
 - Cíclicos: 727
 - Líquidos: 726
 - Tetracloroetileno: 731
 - Triclorometano: 732
Hidrocarburos clorados cíclicos: 133
 - Anatomía patológica: 136
 - Clasificación: 133
 - Dienes: 134
 - Historia: 133
 - Indienes: 134
 - Intoxicación crónica: 137
 - Laboratorio: 137
 - Mecanismo: 135
 - Propiedades: 134, 135
 - Sintomatología: 136
 - Terpenos: 134
 - Toxicidad: 134, 136
 - Tratamiento: 136
Hidroquinona: 905
 - Características: 905
 - Cinética: 905
 - Laboratorio: 906
 - Productos comerciales: 905
 - Sinónimos: 905
 - Sintomatología: 905

 - Tratamiento: 906
 Hidroxianilinas: 205
 Hidroxido de Mg: 76
Hierro: 441
 - Laboratorio: 442
 - Sintomatología: 442
 - Toxicidad: 442
 - Toxicocinética: 441
 - Tratamiento: 443
 Hierba verde: 517
 HI-G: 281
 Hiperestat: 449
 Hiperprolactinemia: 428
 Hipnóticos: 97
 Hipócrates: 3
Hipoglucemiantes: 409, 480
 - Biguanidas: 409
 - Glibenclamida: 409
 - Inhibidores de la α -glucosidasa: 410
 - Merformín: 409
 - Repaglinida: 410
 - Sulfonilúreas: 409
 - Tiazolidindionas: 410
 - Tolbutamida: 409
 Hiposulfito de sodio: 78
Hippomane: 12
 Historia natural: 5
 Historia ocupacional: 752
 Historia Plantarum: 4
 Hn-3 ver mostaza nitrogenada: 285
 Hongos: 364
 Hongos americanos: 606
 Hostatox: 134
 Hoyos de cromo: 350

I

Iboprusén ver ácido propiónico: 388
 Ictiotoxismo: 700
 IDA: 112
 Idoxuridina: 452
 IECA: 449
 Imidacloprid: 129
 Imidazoles: 205
 Imipenem: 392
 Imipramina: 929
 Indandiona: 129
 Indígenas y tóxicos: 12
 Inducción enzimática: 65, 122
 Informe 714 Británico: 139
 Ingesta diaria admisible: 112
Inhalables: 917
 - Hidrocarburos: 917
 - Generalidades: 919
 - Tratamiento: 919
 Inhibidores de α -glucosidasa: 410
Inhibidores de colinesterasas: 139 ver
 Fosforados orgánicos
 - Anatomía patológica: 149
 - Bicarbonato de sodio: 152
 - Diagnóstico: 145
 - Diagnósticos diferenciales: 145
 - Dosis Tóxicas y letales: 140
 - Electrocardiograma: 147
 - Electroencefalograma: 147
 - Equilibrio ácido básico: 152
 - Esquema de tratamiento: 152
 - Historia: 139
 - Laboratorio: 148

 - Mecanismo: 142
 - Metabolismo: 142
 - Polineuropatía: 145
 - Propiedades: 139
 - Síndromes: 143
 - Sintomatología: 143
 - Toxicidad: 142
 - Tratamiento esquema: 149, 152
 - Vías: 140

Inhibidores de recaptación de serotonina (ISRS) :458

 - farmacocinética: 458
 - fisiopatología: 458
 - interacción: 459
 - reacciones adversas: 459
 - síndrome serotoninérgico: 459
 - tratamiento: 459

Inmunosupresores: 882

Insecticidas microbianos: 188

Insecticidas órgano sulfurados: 189

Intoxicación por cáusticos: 894

 - Alcalis: 896
 - Complicaciones: 900
 - Contacto dérmico: 895
 - Contacto ocular: 895
 - Epidemiología: 894
 - Fisiopatología: 895
 - Ingestión: 899
 - Tratamiento: 898, 900

Insecticidas organoclorados: 122

Insecticidas organofosforados: 124

Insecticidas: 121

Insuficiencia cardíaca: 92

Insuficiencia renal: 94

Intoxicaciones clasificación 21

 - Accidental: 24
 - Alimentaria: 22
 - Crónica: 24
 - Doping: 22
 - Endémicas: 21
 - Genéticas: 22
 - Homicidas: 22
 - Iatrogénicas: 22
 - Medicamentosas: 22
 - por ambiente contaminado: 22
 - Profesionales: 21
 - Sociales: 21
 - Subaguda
 - Suicidas: 22

Intoxicación en pediatría: 888

 - Centros de información: 892
 - Conducta: 890
 - Diagnóstico: 888
 - Etiología: 889
 - Evacuación gástrica: 890
 - Inhalación: 891

Investigación y registro de un plaguicida: 221

 - Eficacia biológica: 222
 - Estudios de toxicidad: 223
 - Estudios toxicológicos: 223
 - Evaluación epidemiológica: 225
 - Métodos de análisis: 227
 - Propiedades: 226
 - Residuos: 227

Isodrin: 133

Isoniazida: 82, 403

 - Farmacología: 404
 - Fisiopatología: 404

- Interacciones: 404
- Laboratorio: 405
- Mecanismo: 405
- Secuelas: 406
- Sintomatología: 405
- Tratamiento: 406

ISRS: 419, 455

J

Jardín botánico: 3
Jerónima Sprá: 6
Job: 5
Juana de Navarra: 8

K

K 027: 151
K 048: 151
K. Chen: 11

L

La voisine: 7
Laboratorio toxicológico: 148
Lafarge: 9
Lamotrigina: 416
Lasix: 459
Lavado gástrico: 10, 28, 185

- Sonda de Fouché: 28
- Tiempo: 29

Laxantes y embazo: 446
Leche papaila: 77
Lecons sur les effets: 10
Lecythis ollaria: 354
Legislación Colombiana: 220
Leptidopterismo y erucismo: 692

- Biología: 692
- Mecanismo: 693
- Sintomatología: 693
- Tratamiento: 694

Levítico: 5
Ley 09 ed 1979: 38
Ley 100 de 1993: 232
Ley 13 de 1974: 559
Ley 13 de 1980: 559
Ley 18 de 1991: 849
Ley 30 de 1986: 557, 559, 561
Ley 5595 de 2000: 565
Ley 66 de 1979: 559
Ley 822 de 2003: 233
Ley 9 de 1979: 233
Ley Cornelia: 7
Ley Julia: 7
Libro de proverbios: 5
Lidia Fougines: 7
Ligninas: 635
Lindano: 112, 237
Líneas de Meess: 321
Linurón: 237
Liposolubilidad: 51
Lito: 438

- Fisiopatología: 438
- Sintomatología: 438
- Tratamiento: 439

Locusta: 5
Lorfán: 447
LSD: 519
Lucrecia Borgia: 7

Luis XIII: 8
Lumbræris spp: 165

L

MAC: 24
Macrólidos: 393
Malatión: 237
Mancozeb: 205
Maneb: 127, 205
Manganeso: 80
Manzana espinosa: 523
Manzana del diablo: 523
Manzanillo: 12, 13
Marasmo carbólico: 499
Marea roja: 684

- Sintomatología: 684
- Tratamiento: 685

Margarita de Aubray: 7, 9
Marihuana: 516, 575

- Historia: 575
- Química: 576
- Sintomatología: 517
- Tolerancia y dependencia: 577
- Toxicidad Crónica: 578
- Toxicodinamia: 477

Matarratas Guayaquil: 310, 313, 380
Matasiete: 313
Mateo Orfila: 9
Máxima concentración admisible: 24
MCPA: 129
Mebendazol: 451
Mecanismos: 81

- Competitivos: 81
- Antagonistas: 81
- Bloqueadores: 81
- Reactivadores: 81
- Supletorios de carencia: 81

Mecanismos Neurotóxicos: 861

- Alcohol metílico: 862
- Basuco: 866
- Burundanga: 861
- Carbamatos: 864
- Carnes procesadas: 870
- Ciguatoxinas: 869
- Cocaína: 865
- Escoplanmina: 861
- Fenotiazinas: 869
- Heroína: 866
- Hongos: 870
- Intoxicación alimentaria: 869
- Mercurio: 868
- Ofidios: 870
- Organoclorados: 864
- Organofosforados: 863
- Plomo: 868
- Talio: 867

Meislich: 12
Melleril: 447
Membrana celular: 59
Mercuriales: 125
Mercurio: 9, 293

- Acrodinia: 298
- Cinética: 294
- Contaminación en Colombia: 301
- Distribución: 294
- Eliminación: 995
- Hidrargirismo: 293
- Mecanismo: 995

- Niveles: 299
- Recomendaciones: 300
- Sintomatología: 297
- Usos: 296

Mercurocromo ver mercurio: 297

Merhiolate: 297

Metabenzotiazurón: 197

Metacualona: 523

Metadona: 447, 521

Metadoxina: 333

Metaldehído: 195

- Química: 195

- Sintomatología: 195

- Teratogenicidad: 195

- Toxicidad: 195

- Tratamiento: 195

Metales: 97

Metamidofós: 237

Metanol: 472

- Fisiopatología: 473

- Intoxicación accidental: 473

- Intoxicación en el adulto: 473

- Intoxicación en el niño: 474

- Intoxicación profesional: 472

- Prevención: 475

- Sintomatología: 473

- Tratamiento: 474

- Usos: 472

Metanol- Intoxicación masiva: 477

- Características: 479

- Diagnósticos diferenciales: 481

- Hemodiálisis: 482

- Límites de exposición: 479

- Metanolemia: 486

- Niveles hemáticos: 481

- Recomendaciones: 488

- Tratamiento: 481

Metformín: 409

Metidación: 237

Metil paratión: 188

- Química: 188

- Sintomatología: 188

- Toxicidad: 188

- Tratamiento: 188

Metil pirazol: 83

Metoclopramida: 150

Método de mazo: 9

Metomil: 237

Metronidazol: 451

Mezclas antidotales: 5

Mezclas mitridáticas: 5

MIC ver isocianatos: 193

Microorganismos: 121

Miotoxinas: 646

Mipafox: 148

Mitología: 3

Moavitas: 5

Moiussan: 9

Molusquicidas: 195

Monoacetato de glicerilo: 311

Monoacetin: 311

Monocrotofós: 237

Monóxido de carbono: 90, 371

- Características: 371

- Fuentes contaminantes: 371

- Mecanismos: 372

- Sintomatología: 372

- Toxicidad: 372

- Tratamiento: 373

Morfina: 76, 431

- Diagnóstico diferencial: 432
- Diagnóstico: 432
- Síntomas: 431
- Toxicidad: 431
- Tratamiento: 432

Mostaza Nitrogenada (Hn-3): 285

MPAC: 212

Muerte Cerebral : 44

- Criterios: 45
- Documentación: 46
- Errores: 46
- Historia: 44
- Intoxicación aguda: 45
- Pruebas confirmatorias: 46

Muestras de laboratorio toxicológico: 923

- Contenido gástrico: 924
- Envío de muestras: 924
- Lavados de dedos: 924
- Orina: 924
- Sangre: 923
- Secreto profesional: 925
- Viseras: 224

Mujeres envenenadoras: 6

Mutagénesis: 107, 122

N

N-acetilcisteína: 82, 179

Naftaleno: 211

Naline: 447

N-alililmorfina: 447

Naloxona: 83, 433

Napoleón: 10

Neonicotinoides: 191

Nereistoxinas y Espinosinas: 165

- Mecanismo: 165
- Sintomatología
- Toxicidad: 165
- Tratamiento: 166

Neurolépticos: 426

- Fenotiazinas: 426
- Butirofenonas: 426
- Benzamidas: 426
- Dibenzodiazepinas: 426
- Tixantenos: 426
- Tienobenzodiazepinas: 426

Neurotoxicidad por antibióticos: 398

Neurotoxinas: 646, 812

Nicandro de Colofón: 4, 337

Nieblas: 55

Níquel: 10

Nieve: 516

Nitrilos: 175

Nitrobenceno: 501, 918

Nitrobenzól: 501

Nitrofen: 198

Nitrofenoles: 126

Noé: 5

NOEL: 112

Novobiocina: 452

O

Obidoxima: 83, 281

Ofloxacin: 397

Ojos de pájaro: 350

Oleofinas: 917

Olor aliáceo: 100

Ometoato: 237

Onocronosis carbólica: 499

Opio: 554

Órganoclorados : 122

- Inducción enzimática: 122
- Mecanismos: 123
- Metabolismo: 123
- Propiedades: 122
- Toxicidad: 123

Órganofosforados : 124

- Activación: 124
- Destoxificación: 124
- Fungicidas: 154
- herbicidas: 197
- Metabolismo: 124
- Prevención: 156
- Tratamiento: 155

Otros plaguicidas: 188

- microbianos: 188
- Organosulfurados: 189

Oro de Acapulco: 516

Oxalatos: 636

Oxicam: 389

Oxidantes: 78

Oxígeno: 451

Oximas: 81, 83

- K 027: 151

- K 048: 151

- Obidoxima: 150

- Prilidoxima: 150

Oxitioquinox: 238

P**Paciente intoxicado-problemas: 88**

- Acidosis metabólica: 95
- Arritmia: 92
- Atelectasia: 92
- Brocoaspiración: 91
- Complicaciones neurológicas: 88
- Complicaciones respiratorias: 90
- Convulsiones: 90
- Delirio: 89
- En coma: 88
- Insuficiencia cardíaca: 92
- Insuficiencia renal: 94
- Paro cardíaco: 93
- Potasio sérico: 95
- Problemas: 88

Papaver: 3

Papiledema: 77, 78

Papiro de Ebers: 3

Papiro de Hearst: 3

Paracelso: 4, 8

Paraminofenol: 362, 387

- Fisiopatología: 388

- Laboratorio: 388

- Sintomatología: 388

- Toxicidad: 388

- Tratamiento: 388

Paraoxón : 146

Paraquat: 176, 182

- Absorción: 176
- Ambiente hipóxico: 179
- Anatomía patológica: 178
- Bloqueadores: 186
- Clorpromazina: 179
- Contacto crónico: 178
- Descomposición: 184
- Esteroides: 179
- Exposición: 183

- Generalidades: 182
- Incompatibilidad: 184
- Inmunosupresores: 179
- Intoxicación aguda: 185
- Introducción: 182
- Laboratorio: 183
- Lavado Gástrico: 185
- Mecanismo: 183, 184, 185
- Nombres comerciales: 183
- Sintomatología: 177
- Toxicidad: 177
- Trasplante pulmonar: 179
- Tratamiento: 178

Paraquat Nuevo enfoque terapéutico: 182

- Oxígeno: 186
- Patología: 178
- Productos comerciales: 183
- Pronóstico: 187
- Propiedades: 183
- Química: 183
- Reactividad: 183
- Terapia farmacológica: 186
- Tratamiento: 186
- Uso: 182
- Vías: 184
- Vitaminas Cy E: 186

Paullma cururu: 12

Paratión: 188, 237

Parkinsonismo tóxico: 873

- Alcohol metílico: 875
- Compuestos cíclicos: 874
- Ditiocarbamatos: 875
- Hidroxidopamina: 874
- Metales: 875
- MPTP: 878
- N - hexano: 874
- Oxígeno: 875
- Paraquat: 875

Paro cardíaco: 93

Pastel del Perú: 554

Paul Muller: 11

Peces: 713

- Lesiones por mordedura: 718
- Lesiones por picadura: 715
- Pez araña 703
- Pez Bagre: 703
- Pez Cabrachos: 717
- Pez Caribe: 704
- Pez Escorpión: 703
- Pez Payara: 704
- Pez Piedra: 703
- Pez piraña: 704
- Pez Sapo: 703

Pegamentos: 919

Pendimetalin: 200

Penicilamina: 81

- Embriotoxicidad: 81

- Farmacocinética: 401

- Toxicidad: 401

Penicilinas: 401

Pentaclorofenol: 238

Perfumes florentinos: 7

Perico: 516

Permanganato de Potasio: 903

Petrolo líquido: 333

Ph en diuresis: 85

Phenestix: 386

Pie equino: 342

Piernas tiezas 613

Pietro de Albano: 8

Pignocitosis: 53

Pío III: 8

Pirazinamida: 406

Pirazol- metil: 83

Pirazolona: 360

Plaguicidas - química: 121

- Altamente tóxicos: 131
- Arsénico: 129
- Carbamatos: 124
- Clasificación: 121
- Extremadamente tóxicos: 130
- Fumigantes: 129
- Fungicidas: 125
- Herbicidas: 127
- Inorgánicos: 121
- Orgánicos: 121
- Organosintéticos: 121

Plaguicidas y ecosistema: 267

- Agroquímicos: 269
- Agua: 271
- Hombre: 270
- Relaciones: 268

Plantas tóxicas al ganado bovino: 624

- Alfalfa: 624
- Algarrobo: 626
- Bledo: 636
- Caña de azúcar: 626
- Cansa viejo: 626
- Cianogenéticas: 620
- Coles: 627
- Colinabos: 627
- Dormidera: 633
- Fenoles: 635
- Fique: 626
- Helecho marranero: 625
- Helecho: 622
- Heno: 624
- Higuierilla: 626
- Kikuyo: 624, 636
- Lengua de vaca: 636
- Ligninas: 635
- Maíz: 264
- Mataganado: 626
- Matarrón: 626
- Mindaca: 626
- Mostaza: 627
- Nabos: 627
- Nitritos y nitratos: 621
- Oxalatos: 636
- Palatabilidad: 624
- Pangola: 636
- Pasto Argentina: 626
- Pasto estrella: 626
- Pasto horqueta: 633
- Pasto india: 624
- Pasto Sudán: 626
- Pata de tórtola: 633
- Piñón de oreja: 633
- Sorgo: 624
- Taninos: 635
- Toxicidad: 624
- Tratamiento: 632
- Trébol: 624
- Tronador: 608
- Verbena: 633

Plantas tóxicas en veterinaria: 620

Plantas tóxicas: 602

- Almendro: 609
- Alverjas: 605
- Aminas: 607

- Azuceno de la Habana: 608
- Bencenuco: 608
- Bien me sabe: 604
- Borrachero: 603
- Borraja: 638
- Burundanga: 603
- Cacao sabanero: 603
- Campana amarilla: 638
- Cariaquito: 609
- Cascabelito: 638
- Castañeto: 608
- Catapes: 608
- Ceiba: 608
- Cerebrina: 608
- Chamico: 603
- Chilinchín: 638
- Chircaspi: 604
- Chumbimbo: 609
- Cianogenéticas: 626
- Ciruelo: 609
- Cojones de fraile: 608
- Comfrey: 639
- Coprina: 607
- Corona de esquinas: 608
- Cucaracho: 608
- Dermatitis: 770
- Escopolamina: 603
- Espuela de caballero: 604
- Flor de navidad: 608
- Francesina: 604
- Glucoproteínas: 607
- Glucósidos cardíacos: 608
- Glucósidos cianogenéticos: 608
- Guachecito: 638
- Habas: 605
- Hiedra: 609
- Hierba mora: 604
- Higuierillo: 607
- Hongos americanos: 606
- Hongos: 605
- Irritantes gastrointestinales: 606
- Isin: 609
- Jaboncillo: 609
- Lino: 609
- Mal casada: 608
- Manzanillo: 608
- Moño: 608
- Musacrina: 606
- Muscimol: 606
- Nacadero: 608
- Nerifolina: 608
- Niño muerto: 608
- Pajarito: 604
- Papa: 604
- Paraíso: 609
- Pedro Hernandez: 608
- Péptidos: 609
- Quebra ojo: 608
- Ricina: 607
- Saucó: 609
- Solanáceas: 604
- Sumaque: 608
- Tango: 609
- Thevetina: 608
- Venenos protoplasmáticos: 605
- Venturosa: 609
- Yuca brava: 608
- Yuca común: 608
- Zanango: 604

Plinio: 4

Plomo: 337

- Animales: 343
- Balas y balines: 338
- Bioacumulación: 340
- Características: 338
- Diagnóstico diferencial: 344
- Fuentes: 338
- Hematopoyesis: 343
- Historia: 337
- Indicadores biológicos: 340
- Recien nacido: 343
- Rx: 344
- Sintomatología: 341
- Toxicocinética: 340
- Tratamiento: 344
- Vigilancia: 344
- ZPP: 341

PNUMA: 114, 234

Pócima: 8

Podofilina: 451

Polietilén glicol: 508

Polineuropatía retardada: 145, 148

Polvos de sucesión: 337

Polvos: 55

Posición del paciente: 29

Potasio sérico: 95

Pralidoxima: 81

Preludín: 447

Primaquina: 451

Primeros auxilios: 26

Primetamina: 451

Pirimidona: 414

Procloraz: 205

Programa PNUMA: 234

Prohibición de plaguicidas: 236, 237, 238

Prometacina: 447

Propanil: 129

Propanolol: 179, 420

Propargita: 190

Propilén glicol: 508

Propoxur: 154

Protocolo de Ginebra: 278, 287

Protopam: 83

Protoporfirina Zinc: 341

Prueba Allen: 890

Prueba de Forrest: 429

Pruebas de toxicidad: 106

Prueba rápidas: 926

- Alcohol etílico: 927
- Alcohol metílico: 927
- Benzodiacepinas: 927
- Cianuro: 928
- Compuestos halogenados: 927
- en orina y sangre: 926
- Fenotiazinas: 926
- Imipramina: 927
- Metahemoglobinizantes: 928
- Monóxido de carbono: 928
- Talio: 928
- Thioridazina: 927

Psicofármacos y embarazo: 446

Ptalimidas: 204

Pteridium quilinum: 362

Q

Quelantes: 78

- BAL: 79

- Desferroxamida: 78

- DMS 79

- Penicilamina: 80

Quelatos: 78
 Quinacrina: 361
 Quinidina: 449
 Quinina: 451
 Quinolonas: 395
 Quinonas: 206

R

Radiaciones ionizantes: 775

- Electromagnética: 775
- Interacción: 775
- Unidades: 776
- Lesiones: 777

Radiactividad: 779
 Radicales libres: 59
 Rammazini: 21
 Ranas: 698
Rana cocoi: 13, 557
 Rana Kro-Ko (dorada): 13
 Raspail: 9
Rayas: 702, 709
 Reactivadores de colinesterasas: 150
 Reactivo fpn: 429
 Receptores: 59, 70
 Reguladores fisiológicos: 201
 René Bianco: 8
 René de Maury: 10
 Repaglinida: 410
 Reserpina: 451
 Resolución 00099/200: 233
 Resolución 00138 de 1996: 232
 Resolución 00483 de 1999: 233
 Resolución 00484 de 1999: 233
 Resolución 00485 de 1999: 233
 Resolución 00486 de 1999: 233
 Resolución 00707 de 1999: 233
 Resolución 011 de 2001: 233
 Resolución 01559 de 1999: 233
 Resolución 01669 de 1997: 233
 Resolución 04166 de 1997: 233
 Resolución 1016 de 1989: 232
 Resolución 1042 de 1977: 230
 Resolución 1158 de 1958: 230
 Resolución 1311 de 2001: 233
 Resolución 1312 de 2001: 233
 Resolución 1837 de 2001: 233
 Resolución 1849 de 1985: 231
 Resolución 19408 de 1987: 231
 Resolución 2013 de 1986: 232
 Resolución 209 de 1978: 230
 Resolución 2156 de 1991: 231
 Resolución 2157 de 1991: 231
 Resolución 2158 de 1991: 231
 Resolución 2159 de 1991: 231
 Resolución 2189 de 1994: 231
 Resolución 2308 de 1990: 231
 Resolución 243 de 1992: 231
 Resolución 283 de 1996: 232
 Resolución 2857 de 1991: 231
 Resolución 29 de 1992: 231
 Resolución 2934 de 1996: 232
 Resolución 3028 de 1989: 231
 Resolución 3330 de 1996: 232
 Resolución 3663 de 1987: 231
 Resolución 3881 de 1996: 232
 Resolución 4286 de 1996: 232
 Resolución 447 de 1994: 231
 Resolución 5052 de 1989: 231

Resolución 531 de 1987: 231
 Resolución 712 de 1997: 232
 Resolución 723 de 1987: 231
 Resolución 724 de 1988: 231
 Resolución 749 de 1979: 231
 Resolución 874 de 1987: 231
 Resolución 891 de 1986: 231
 Resolución 922 de 1994: 231
 Resolución 925 de 1994: 231
 Resolución 926 de 1994: 231
 Resolución 927 de 1994: 231
 Resolución 928 de 1994: 231
 Resolución 929 de 1994: 231
 Resolución 930 de 1987: 232
 Resolución 930 de 1994: 231
 Resolución 931 de 1994: 231
 Resolución 9913 de 1993: 231
 Ribete de Burton: 342
 Ribete de Gilbert: 298
Riesgo: 24, 110

- Competencias: 115
- Dosis letal: 111
- Dosis respuesta: 111
- Entrenamiento y manejo: 113
- Evaluación de peligrosidad: 111
- Evaluación: 110
- Extrapolación de datos: 111
- Fundamentos éticos: 115
- Ingesta diaria admisible: 112
- Manejo: 112
- NOEL: 112
- Objetivos: 114
- Percepción: 112
- Programas: 112
- Tolerancia: 112

Rifampicina: 406

Risa sardónica: 593

Roches: 568

Rodenticidas: 121, 129

- Aluminio: 130
- Anticagulantes: 129
- Arsénico: 129
- Inorgánicos: 129
- Talio: 129
- Zinc: 130

Rodrigo Borgia: 8

Rohypnol: 568

Rudolf Peters: 11

Ruedas: 568

Ruido: 779

- Audiometría electrónica: 785
- Clasificación de las sorderas: 787
- Definición: 787
- Efectos del ruido: 788
- Exploración: 801
- Fisiología de la audición: 782
- Límites de exposición: 781
- Operaciones ruidosas: 800
- Población expuesta: 799
- Protectores: 804
- Reconocimientos: 795
- Unidades de medida: 780

Rynoutria: 206

S

S-adenosil-L-metionina: 333

Safrol: 815

Sales solubles: 78

Sales de bismuto: 362

Sales de cobre: 125

Sales de oro: 360

Salicilatos: 383

- Fisiopatología: 385
- Laboratorio: 385
- Sintomatología: 384
- Toxicidad: 383
- Toxicocinética: 384
- Tratamiento: 386

Sancte de Ardonis: 9

Sandarach: 320

Saturnismo ver plomo: 5, 6, 10, 337

Selenio: 352

- Diagnóstico: 355
- Mecanismo: 352
- Sintomatología: 354
- Toxicidad: 354
- Tratamiento: 355

Seleniuro: 353

Serpiente cascabel: 646

- Coral: 646

- Marina: 718

- Patoquilla: 646

- Verrugosa: 646

Seudo abdomen: 344

Shen-nung: 3

Shiguelosis: 815

Shock vasogénico: 92

Siete defensas: 4

Signo de los cuernos: 342

Síndromes: 99

- Anticolinérgico: 33
- Colinérgico: 33
- CS: 168
- de Abstinencia: 463
- de Demencia escopolamínica: 599
- de Dificultad respiratoria:
- de Guerra del Golfo: 142
- de Warfarina: 449
- de Niño gris: 452
- de Parkinson: 428
- de toxihemoglobina: 362
- del conejo: 429
- Depresivo: 33
- Extrapiramidal: 147
- Gastrointestinal: 314
- Gripal: 314
- Intermedio: 144
- Musarínico: 143
- Neurodermatológico: 314
- Neuroléptico maligno: 428
- Neurológico: 143
- Nicotínico: 143
- Simpaticomiméticos: 33
- T: 168

Sistema letal: 11

Sistema Piggy-Back: 652

Snifing: 567

Solaninas: 816

Soluciones yoduradas: 78

Solventes: 97, 98

Somán (GD): 11, 275, 282

Speed-ball: 518

Spinosad: 186

Sppn: 3

SSG: 142

Stas: 10

Strobane: 134
Strophantus: 12
Sueros antifídico: 81
Suicidio: 818
 Suicidios colectivos: 23
 Sulfahemoglobinizantes: 395
 Sulfamidas: 395
 Sulfas: 363
 Sulfato de cobre: 27
 Sulfato de magnesio: 83
 Sulfonilúreas: 409
 Supletorios de carencia: 82
 SWG: 142

T

Tabum (GA): 11, 151
 Talidomida: 451
Talio: 129, 313
 - Síndrome: 314
 - Sintomas: 314
 - Toxicidad: 314
 - Toxicocinética: 314
 - Tratamiento: 315
 Taninos: 635
 TCDD: 213
 TDT: 495
 Tebothirón: 198
 Telodrin: 134
 Teobromina: 816
 TEPP: 139
 Teratogenicidad: 122
 Teriaka: 4
 Tetracloro etileno: 731
 Tetracloruro de carbono: 730
 Tetradifón: 190
 Tetraetilpirofosfato ver TEPP:
 Tetrasul: 189
 THC ver Marihuana
 Theophrastus: 4
 Theturam: 493
 Thiuram: 238, 493
 Tiametoxam: 192
 Tiaxantenos: 426
 Tiazidas: 449
 Tienobenzodiazepinas: 426
 Tierra de Bentonita: 77, 83
 Tierra de Fuller o Bentonita: 77, 83, 185
 Tiocarbamatos: 154, 175
 Tiocianatos: 78
 Tiofanato: 238
 Tiroideos: 450
 TOCP: 140
 Toffana: 6
 Tolbutamida: 409
 Toxafeno: 123, 233
Toxicidad hepática: 854
 - Calcio: 854
 - Glutación: 857
 - Mecanismo : 859
 Tóxico: 19
 - Físico: 19
 - Químico: 19
Toxicocinética : 48
 - Absorción: 48
 - Absorción por piel: 57
 - Acumulación: 58
 - Barrera heatoencefálica: 61
 - Barrera placentaria: 61

 - Difusión facilitada: 52
 - Difusión: 51
 - Distribución: 58
 - Eliminación: 66
 - Etapas: 48
 - Fagocitosis: 53
 - Fases: 62
 - Gradiente: 51
 - Hidrólisis: 63
 - Inducción enzimática: 65
 - Liposolubilidad: 52
 - Membrana biológica: 49
 - Metabolismo: 61
 - Oxidación: 63
 - Reacciones químicas: 58
 - Reducción: 63
 - Sitios de acción: 59
 - Tamaño molecular: 51
 - Transporte activo: 52
 - Vías de absorción: 54
Toxicodinamia: 70
 - Agonista: 72
 - Antagonista: 72
 - Blancos moleculares: 70
 - Bombas: 71
 - Canales iónicos: 71
 - Concentración: 72
 - Enzimas: 71
 - Interacción: 71
 - Mecanismos: 70
 - Reacciones : 71
 - Receptores: 70
 - Selectividad: 73
 - Transportadores: 71
 - Variaciones de respuesta: 71
Toxicología reencuentro histórico de Colombia: 15
Toxicología de alimentos: 809
 - Alimentos y vegetales: 811
 - Alimentos y cancer: 815
 - Contaminación bacteriana: 812
Toxicología generalidades: 19
 - Campos: 12
 - Clínica: 18
 - Futuro: 18
 - Programas: 18
Toxicología ocupacional: 908
 - Conceptos: 909
 - Monitoreos: 911
 - Niveles de permisibles: 909
 - Riesgo: 908
 - Sustancia: 908
 - Toxicidad: 908
Tóxicos hematológicos: 359
 - Alquilantes: 359
 - Anticuagulantes: 363
 - Cianogenéticos: 363
 - Cianoheoglobinos: 363
 - Hemostasis: 359
 - Médula ósea: 359
 - Metathemoglobinizantes: 362
 - Radiaciones: 359
 - Sulfahemoglobinizantes: 362
 - Toxiheoglobina: 362
 - Poblaciones indígenas: 12
 TLV: 909
 Toxogonina: 83
 Trampa iónica: 86

Tranquel des planches: 10
 Transfusiones: 153
 Transplante hepático: 337
 Transporte activo: 52
Transporte intracorporal de sustancias ilícitas: 572
 - Historia: 572
 - Ingresos: 572
 - Rx: 573
 - Tratamiento: 573
 Tratado de Toxicología: 9
 Triazinas: 179, 200
 Tricloroetileno: 214
 Trimetadiona: 360
 Trimetoprim: 394
 TWA: 910

U

U-238: 27
 Upas: 12, 13
 Ureas: 10, 175, 214

V

V-soviético: 286
 Vacor: 320
 Valor límite: 24
 Vanadio: 80
 Vancomicina: 397
 Vapores: 55
 Veda: 3
 Veneno: 19
 Venoclisis: 29
 Versenato: 80
 Vías de absorción: 25, 54
 - Inhalatoria: 15, 55
 - Oral: 25, 55
 - Parenteral: 25
 Vicina: 816
 Victorio II: 8
 Vitamina B6: 82
 - C: 186, 446
 - E: 186
 - K: 82, 446
 Vitaminas y embarazo: 446
 Volumen de distribución: 85
 Vómito-contraindicaciones: 27
 Vómito en «copos de algodón»: 342
 VX-Agente: 282

W

Warfarínicos: 323
 Wilson: 12
 Yagué: 120
 Yesca: 516

Y

Yuca y neuropatías: 610

Z

Zelio: 313
 Zinc: 80
 Zineb: 126
 ZPP: 341



Foto 1. *Cicuta maculata*.



Foto 2. Empaque de sustancias no lícitas.



Foto 3. Empaque de sustancias no lícitas.



Foto 4. Caso de "mula" transportando droga.



Foto 5. Lesión por aplicación de carbamatos.



Foto 6. Mano inyectada con Baygón.



Foto 7. Intento de autoeliminación con mercurio.



Foto 8. Intento de autoeliminación con mercurio.



Foto 9. Rayos X. Ingestión de arsénico.

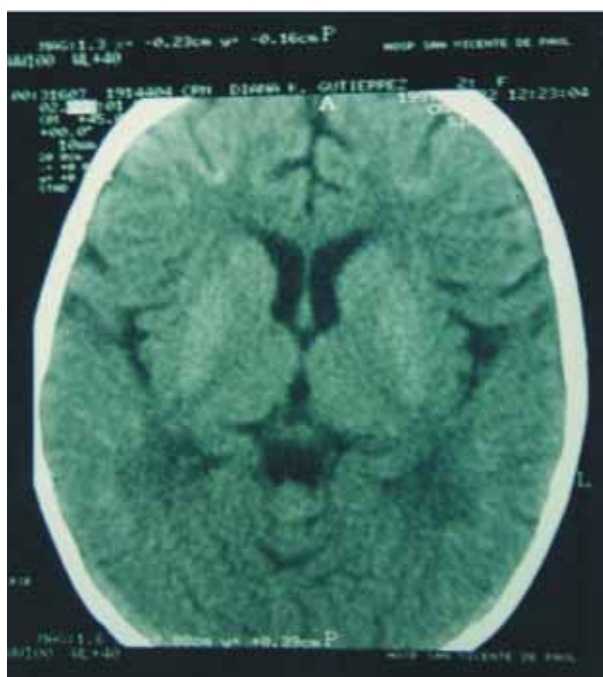


Foto 10. Escanografía de paciente pediátrica intoxicada por plomo.



Foto 11. Amapola.



Foto 12. Cannabis. Marihuana.



Foto 13. Transporte de sustancias ilícitas.



Foto 14. Dermatitis por inhibidores de colinesterasas



Foto 15. Borrachero o cacao sabanero.



Foto 16. *Brufellsia* sp. Francesina.



Foto 17. *Ipomea* spp. Batatillas.



Foto 18. Hongo *Amanita Moscaria*.



Foto 19. Hongo *Amanita muscaria*.



Foto 20. Higuierillo, ricino.



Foto 21. Corona de espinas.



Foto 22. Flor de Navidad o moño.



Foto 23. *Hippomane mancinella*. Manzanillo costeño.



Foto 24. *Hippomane mancinella*. Manzanillo costeño



Foto 25. *Digitalis* spp. Dedalera digital.



Foto 26. *Nerium oleander*. Azuceno de La Habana.



Foto 27. *Terminalia catappa*. Almendro.



Foto 28. *Lanata canescens tango*.



Foto 29. *Pteridium aquilinum*. Helecho marranero.



Foto 30. Hematuria vesical bovina.

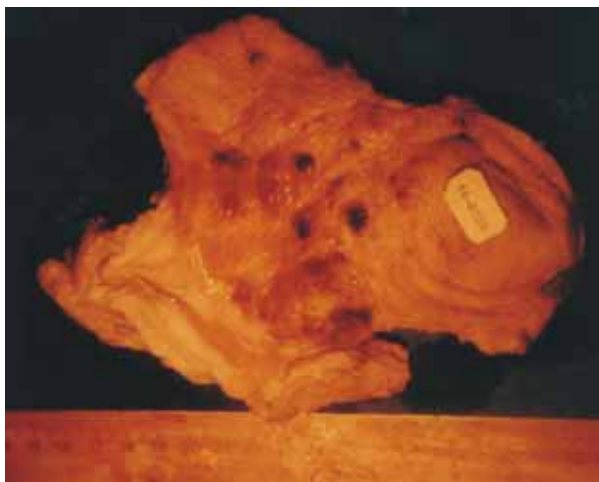


Foto 31. Hematuria vesical bovina.
Hemangiomas en vejiga.



Foto 32. Hematuria vesical bovina. Presencia
de manchas de sangre en el establo.



Foto 33. *Manihot sculenta* (yuca).
Posee glicósidos cianogenicos.



Foto 34. *Taenecium crucigerum* (mataganado).
Posee nitritos.



Foto 35. *Heliotropum indicum* L.
Verbena, rabo de alacrán.



Foto 36 *Panicum maximum*
(Pasto indio).



Foto 36. Envenenamiento
bothrópico.



Foto 37. *Asclepia curassavica*.
Algodoncillo.



Foto 38. Fotosensibilización por tréboles
T. repens y *T. pratense*.



Foto 39. Fotosensibilización por
B. decumbes.



Foto 40. *Taenecium exitiosum* (Mataganado).



Foto 41. *Lantana camara* L.



Foto 42. *Cassia tora* (*Senna occidentalis*).



Foto 43. Rana cicoi.



Foto 44. Morfología externa de una araña tarántula.



Foto 45. *Loxosceles* sp. Vista dorsal.



Foto 46. Loxoscelismo dermonecrótico causado por *Loxosceles recluse*.



Foto 47. *Phoneutria* sp. Vista dorsal.



Foto 48. Paciente picado por *Phoneutria* sp.



Foto 49. Viuda negra (*Latrodectus mactans*).



Foto 50. Viuda parda (*Latrodectus curacaviensis*).



Foto 51. Hembra *Centruroides margaritatus* con crías sobre el dorso.



Foto 52. Hembra de *Tityus furcula*.



Foto 53. Anémona.

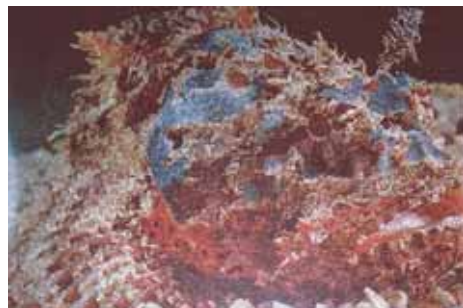


Foto 54. Pez piedra.