

ANTECEDENTES

Plaguicidas

Se denomina plaguicida a cualquier sustancia o mezcla de sustancias de carácter orgánico o inorgánico, que está destinada a combatir insectos, ácaros, roedores y otras especies indeseables de plantas y animales que son perjudiciales para el hombre o que interfieren de cualquier otra forma en la elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, producción de alimentos, productos agrícolas, madera y productos de madera o alimentos para animales, también aquellos que pueden usarse para combatir insectos u otras plagas en o sobre sus cuerpos. El término plaguicida incluye los siguientes tipos de sustancias: reguladores del crecimiento de las plantas, defoliantes, desecantes, agentes para reducir la densidad de la fruta, agentes para evitar la caída prematura de la fruta y sustancias aplicadas a los cultivos antes o después de la cosecha, para proteger el producto contra el deterioro, durante el almacenamiento y transporte. Todos los plaguicidas poseen un alto grado de toxicidad para algunos organismos vivos, de otro modo no tendrían uso práctico, pero en ocasiones dañan a los seres humanos, pues el organismo blanco al que está dirigido puede poseer sistemas fisiológicos o bioquímicos similares a los organismos que no se desea atacar (CICOPLAFEST, 2004; Córdova, 2001).

Historia del desarrollo de los plaguicidas

La introducción en el uso de los plaguicidas se señala a principios del siglo pasado, y se pueden distinguir tres fases en su desarrollo histórico. La primera marca el descubrimiento, accidental o experimental, de la acción plaguicida de algunos compuestos como el azufre, los arseniatos, el sulfato de cobre, etc. Es una época de avances lentos.

La segunda fase presenta un desarrollo más rápido, y tiene su punto de partida en 1922, año en que en Holanda se introduce el uso de los aceites insecticidas. Durante este período se descubre la acción del pelitre y la rotenona.

La tercera fase se inicia con el descubrimiento de las propiedades insecticidas del Dicloro Difenil Tricloroetano (DDT), realizado por Müller en 1940; en ella se suceden con rapidez los descubrimientos de nuevos plaguicidas, y se desarrollan las bases científicas de investigaciones posteriores.

El DDT había sido sintetizado y descrito químicamente a finales del siglo pasado, pero sus propiedades insecticidas no eran todavía conocidas. El primer éxito del DDT fué su efectividad contra los piojos, transmisores del tifus exantemático que atacaba a los soldados en los campos de batalla de Italia durante la Segunda Guerra Mundial. El descubrimiento de esas propiedades abrió el camino a la búsqueda de productos semejantes de acción potente, desembocando en la actual época de los plaguicidas orgánicos, en la que los descubrimientos fructíferos se suceden rápidamente.

Tras el descubrimiento de la acción insecticida del DDT en Suiza, se descubrió simultáneamente en Francia e Inglaterra la del HCH

(hexaclorociclohexano); algunos años después, Schrader sintetizaba en Alemania los primeros insecticidas organofosforados y se descubría su acción sistémica.

Actualmente se buscan nuevos insecticidas, más específicos, basados en el conocimiento de la fisiología y bioquímica de los insectos; ello puede ser el comienzo de una nueva época en la historia de su desarrollo (Primo, Y. & Carrasco, J., 1986).

En México se han usado plaguicidas agrícolas desde fines del Siglo XIX; hasta mediados del siglo pasado se utilizaban cerca de 40 compuestos de tipo botánico o inorgánico, entre estos, arseniato de plomo, aceto-arseniato de cobre (Verde de París) y una mezcla de sulfato de cobre y cal conocida como Caldo de Bordelés. La aplicación intensiva de plaguicidas sintéticos se inició en el país hacia 1948, con la introducción del DDT y, posteriormente, de otros plaguicidas organoclorados. Después se agregaron diversos organofosforados, carbamatos y una gran variedad de herbicidas y fungicidas, todo lo cual estuvo relacionado con la llegada de la Revolución Verde, que México fué uno de los primeros países en adoptar (Albert, 2005).

Materia activa y formulación

El producto activo plaguicida es obtenido por la industria química con un grado de pureza variable, en general entre el 75 y el 98%, según los casos, siendo el resto impurezas de su fabricación. Este producto, llamado técnicamente puro, no es apto casi en ningún caso para su empleo agrícola, y debe acondicionarse antes en una formulación. Esta contiene la materia activa o producto técnicamente

puro, más o menos diluido en un soporte sólido o en un disolvente líquido, y sustancias auxiliares que mejoran su acción. Estas formulaciones pueden aplicarse de forma directa o dispersas en agua. El desarrollo de un nuevo plaguicida requiere amplios estudios sobre las propiedades físicas, químicas y toxicológicas, así como su acción plaguicida, tanto en el laboratorio como en el campo (Primo *et al.*, 1986).

Clasificación

Los plaguicidas se clasifican de acuerdo a una gran variedad de criterios; según los organismos que controlan, su concentración, su modo de acción, su composición química, la presentación de sus formulaciones comerciales y el uso al que se destinan. Sin embargo, es conveniente recordar que, por definición, todos los plaguicidas son sustancias tóxicas diseñadas para interferir o modificar mecanismos fisiológicos fundamentales de los insectos que también son compartidos por otros animales, incluido el hombre, y que en determinadas circunstancias pueden provocarle la muerte, estas se emplean para eliminar insectos, ácaros, hongos, roedores, caracoles, gusanos, etc. Según los organismos que controlan se agrupan en: Insecticidas, fungicidas, herbicidas, nematocidas, acaricidas, roenticidas, bactericidas y antibióticos. Las mayores categorías son; insecticidas, fungicidas y herbicidas (Martínez, 2004; RAP-AL, 2009). La Tabla 1 resume las principales clasificaciones de los plaguicidas.

Tabla 1. Clasificación de los plaguicidas

De acuerdo al organismo que controla	Insecticidas, fungicidas, herbicidas, nematocidas, rodenticidas, acaricidas, avicidas, entre otros.
Por su composición química	Inorgánico, orgánico, hidrocarburos, organoclorados, organofosforados, carbamatos.
Por su forma de acción	Inmediata, residual
Por su forma de aplicación	Fumigantes, adhesivos, polvos.
Por su forma de penetración	Digestivos, respiratorios, tegumentarios, deshidratantes.
Por su formulación	Puros, rocíos, aerosoles, suspensiones, polvos, emulsiones.

Fuente: González, 2008

Evaluación de Exposición a Plaguicidas

En los últimos 20 años se incrementó el uso de plaguicidas en los países en desarrollo, tanto a nivel agrícola como en campañas de salud pública, incremento que se acompaña de uso inadecuado, de desconocimiento de daños a la salud y de la falta de investigaciones sobre sus efectos. La población económicamente activa del sector agrario, tiene mayor exposición, dado que utiliza el 85% de estos productos.

Se ha demostrado que la exposición a plaguicidas produce intoxicaciones agudas (IAP). Reportándose para países asiáticos entre 1'500,000 y 2'000,000 de casos. Según estimaciones anuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a nivel mundial, en la década de los ochenta se presentaron un millón de casos graves no intencionales, de estos el 70% ocurrió por exposición laboral. Para la década de los noventa se reportaron de dos a cinco millones de envenenamiento. En países subdesarrollados ascienden a 25 millones los casos de IAP ocupacionales al año. La incidencia de intoxicaciones por plaguicidas, frecuentes en estos países, se ha duplicado en los últimos 10 años y por cada caso de intoxicación detectado existen tres o cuatro casos no denunciados. Para los países más pequeños de América Latina, se refieren de mil a dos mil intoxicaciones anuales; señalando que más del 50% se presentan en países menos desarrollados y el 3% corresponde a trabajadores agrícolas expuestos (Hernández, M., Jiménez, C. & Jiménez, A., Arceo, M. 2007).

Intoxicaciones por plaguicidas en México.

Según fuentes oficiales las intoxicaciones por plaguicidas en México se elevaron de 2,175 hasta 7,822 intoxicados en el período de 1990-1994, y, desde entonces, han descendido hasta registrarse 5,642 casos en 1999, y poco más de 2,100 casos en el 2001; sin embargo, se estima que las cifras reales de intoxicados pueden ser de 5 hasta 50 veces más, si tomamos en cuenta el grado de subregistro que se alcanza en Centroamérica y en Brasil. No todos los intoxicados acuden al médico, reciben un diagnóstico adecuado o son reportados a las autoridades de salud. Los estados donde se presentan el mayor número de casos registrados a nivel nacional en los últimos años son: Jalisco, Nayarit, Michoacán, Morelos, Chiapas, Sinaloa, Baja California y Veracruz; y el período de edad donde se produce el mayor número de intoxicaciones es de los 25 a los 44 años. Según la Dirección de Sistemas de Información en Salud de la Secretaría de Salud, el número de muertes ocasionadas por plaguicidas alcanzaron los 349 casos en 1999 y 291 en el año 2000.

Las estadísticas epidemiológicas de la Secretaría de Salud no especifican el tipo de plaguicida causante de la intoxicación, aunque se sabe que la mayoría son insecticidas organofosforados o carbamatos; tampoco el registro distingue las intoxicaciones agudas de las crónicas. En la práctica, los médicos no reciben un entrenamiento que les permita diagnosticar que ciertas enfermedades se deben a una exposición crónica a los plaguicidas. El médico debe realizar un estudio epidemiológico del caso y anexarlo a la hoja de registro en cada intoxicación pero no todas las intoxicaciones se registran (Bejarano, 2002).

En México según el Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE), las IAP han mostrado una tendencia ascendente reportándose 3,849 casos para el año 2003, cifra que se incrementó a 3,902 para el 2005. En México el panorama de impacto ambiental y de salud pública creado para el uso de plaguicidas es crítico, sin embargo existen pocos datos sobre la epidemiología de las IAP y sobre las condiciones en que se utilizan estas sustancias, que en el caso de la exposición ocupacional se debe considerar la coexistencia de condiciones sociolaborales que advierten sobre el riesgo de exposición, como es la falta de conocimiento y de consciencia de los problemas que conlleva su aplicación, así como la inadecuada legislación y normatividad vigente, la que se enfoca a normar el registro y la comercialización (Hernández, *et al.*, 2007; Altamirano, *et al.* 2004).

Actualmente las regiones con mayor uso de plaguicidas son: Sinaloa, Chiapas, Veracruz, Jalisco-Nayarit-Colima, Sonora-Baja California, Tamaulipas, Michoacán, Tabasco, Estado de México y Puebla-Oaxaca. Se calcula que en ellas se aplica el 80% del total de plaguicidas usados en el país lo que comprueba que el uso de plaguicidas tiene una fuerte concentración en algunas regiones y cultivos (Albert, 2005).

En las zonas noroeste y centro (Sinaloa, Sonora, Chihuahua, Baja California, Guanajuato y Jalisco) se consumen cantidades importantes de plaguicidas de todo tipo para producir granos y una gran variedad de hortalizas de exportación, entre ellas, tomate, cucurbitáceas y chile. Por su parte, en las zonas cañeras se aplican grandes cantidades de herbicidas e insecticidas, las zonas de plátano consumen principalmente fungicidas y en la zona de Villa Guerrero, en el

Estado de México, se utilizan cantidades importantes de diversos plaguicidas para la producción de flores, mientras para el maíz se aplican sobre todo herbicidas. En este momento se puede afirmar que prácticamente no hay un agricultor en México que no use uno o más tipos de plaguicidas, usualmente en un contexto de falta de asesoría técnica y de medidas de protección insuficientes, inadecuadas, o nulas.

No hay datos claros sobre la cantidad de plaguicidas que se usa actualmente en el país, pero hace unos 6 años se decía que se consumían alrededor de 50,000 toneladas anuales de ingrediente activo. El valor actual del mercado se calcula que está entre 400 y 600 millones de dólares US, si bien es posible que este valor subestime la realidad (Albert, 2005).

La actividad en la que el consumo de plaguicidas es mayor es la agricultura. Las cosechas se ven afectas por una gran diversidad de plagas así como por la competencia de malas hierbas. Además, la introducción por el agricultor de especies nuevas más productivas genera desequilibrios ecológicos que tienen como consecuencia la proliferación de plagas debidas a la desaparición de predadores naturales. El sector agrícola es considerado como el grupo poblacional con más alto riesgo de exposición a estos contaminantes tóxicos, como consecuencia de la elevada importancia que ha ido adquiriendo en los países desarrollados el uso de insecticidas, molusquicidas, bactericidas, herbicidas y fumigantes. La mayor parte de los plaguicidas en el mercado mundial son organofosforados (Pitarch, 2001; Bejarano, 2002).

Plaguicidas en el Sur de Sonora. Valenzuela (2000) reporta que los organofosforados fueron el grupo de plaguicidas más utilizado en los cultivos en el Valle del Yaqui, durante el ciclo de 1993-1995. Además reporta que para las

comunidades agrícolas de esta zona correspondiente a Quetchehueca dentro de los plaguicidas más comunes en muestras de agua potable que se detectaron se encuentra el paratión metílico; mientras que para Pueblo Yaqui además de paratión metílico se encontró también malatión.

Para el año de 1998 se reporta que existe contaminación por plaguicidas por su uso excesivo, en los Valles del Yaqui y Mayo, además que hay un elevado riesgo en la salud de los trabajadores del campo ya que un estudio realizado en estos Valles, demostró que el 38% de los mismos recibió cursos de capacitación para la utilización de los plaguicidas y el 62% restante no recibió ningún curso. En ese mismo año se detectaron químicos prohibidos en el Valle del Mayo. Estos causan intoxicaciones y leucemia, en el campo se detectó un uso inadecuado de los envases que contienen residuos de plaguicidas (Valenzuela, 2000).

Efectos relacionados por la exposición a plaguicidas en el Sur de Sonora. Las principales enfermedades asociadas con el empleo de plaguicidas en el sur de Sonora, como lo muestra la Tabla 2 son: leucemia aguda debido al aumento de leucocitos (glóbulos blancos) en la sangre, los síntomas que presenta esta enfermedad son infecciones severas, sangrado activo, crecimiento de bazo e hígado, crecimiento de ganglios y anemia.

Otras enfermedades asociadas por el uso de agroquímicos es la aplasia medular esta se caracteriza porque el organismo deja de producir células propias de la sangre a nivel de la médula ósea, los síntomas que se presentan son anemia, plaquetas bajas, sangrado e infecciones severas. El linfoma de Hodgkin son tumores con efectos de crecimiento de los ganglios y tumores primarios en ganglios, huesos, hígado y riñones (Valenzuela, 2000).

Tabla 2. Principales enfermedades relacionadas con el empleo de plaguicidas en el sur de Sonora entre 1995-1999

Enfermedades	Casos/Año	Efectos	Costo/Tratamiento en México
Leucemia Aguda	60	Anemia	100,000 pesos
		Infecciones severas	70-120,000 Dlls.
		Sangrado activo	(trasplante)
		Crecimiento de bazo e hígado	
		Crecimiento de ganglios	
Aplasia Medular	15	Anemia	500,000 pesos
		Plaquetas bajas	220-500,000 Dlls.
		Sangrado severo	(trasplante)
		Infecciones severas	
Linfoma no Hodgkin	70-100	Crecimiento de los ganglios	100,000 pesos
			30- 120,000 Dlls.
		Tumores primarios	(trasplante)

Fuente: Valenzuela, 2000

Efectos Crónicos en la Salud Causados por los Plaguicidas

Las exposiciones continuas a plaguicidas pueden provocar la aparición de efectos crónicos. Los efectos crónicos generalmente toman tiempo en desarrollarse y se producen cuando una persona está expuesta en forma repetida a pequeñas cantidades de plaguicida durante un tiempo prolongado.

Los efectos crónicos de los plaguicidas incluyen cáncer, daño cerebral, daño al sistema nervioso, daño al hígado, defectos de nacimiento, esterilidad, abortos espontáneos, alteraciones hormonales, y afectación del sistema inmunológico.

El hecho de estar expuesto a plaguicidas que causen cáncer o malformaciones, no quiere decir que inmediatamente se desarrollen estas enfermedades, aunque tiene mayor posibilidad de contraerlas en comparación con quien no esté expuesto.

También hay que considerar que otras sustancias químicas pueden provocar estos efectos crónicos.

Afectación crónica o retardada del sistema nervioso

Los insecticidas organofosforados y carbamatos son neurotóxicos, pues afectan de manera inmediata el sistema nervioso. Además, estos y otros plaguicidas pueden causar problemas crónicos y/o retardados en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico de animales y humanos. Generalmente, las secuelas crónicas se presentan después de estar en contacto

con plaguicidas durante algunos meses o años, aunque haya sido en concentraciones muy bajas y aunque no hubiese casos de envenenamiento inmediatos, o bien pueden ser consecuencia crónica de un envenenamiento moderado o severo.

Ciertos insecticidas organofosforados han causado lo que se conoce como una polineuropatía retardada que se manifiesta en debilidad, movimiento tembloroso y paso inseguro (ataxia), parálisis de las extremidades, pérdida de reflejos y disturbios sensoriales; estos síntomas pueden persistir durante semanas o años, y pueden presentarse cinco semanas después de una intoxicación aguda.

En otros casos puede ocurrir el llamado síndrome intermedio de 24 a 96 horas después de una intoxicación aguda de organofosforados, con síntomas similares a la polineuropatía retardada: con debilidad muscular principalmente fácil, del cuello y de los músculos proximales de las extremidades, y en ocasiones parálisis de los nervios craneales; los compuestos más comunes causantes de este síndrome son los insecticidas paratión metílico, fenitión y dimetoato.

Muchos plaguicidas son capaces de penetrar la barrera cerebral mientras que otros pueden tener efectos indirectos en el cerebro, al alterar el suministro de oxígeno, nutrientes, hormonas o neurotransmisores. Estudios epidemiológicos han mostrado que pacientes envenenados por plaguicidas OF y carbamatos pueden experimentar secuelas neuropsiquiátricas, incluso años después de ocurrida la exposición, tales como dificultades con la memoria, falta de concentración. Estas secuelas solo se detectan con exámenes neuropsicológicos. Otros casos reportan las persistencias de dolores de cabeza, visión nublada, debilidad muscular, depresión, irritabilidad y desarrollo a la intolerancia a olores químicos específicos.

La exposición crónica a ciertos plaguicidas OF también se ha asociado con la llamada enfermedad de Parkinson. Esta enfermedad afecta los ganglios basales del cerebro y se presenta en personas de edad madura y ancianas; se caracteriza por temblor en las manos que puede extenderse a las piernas, rigidez y dificultad en realizar movimientos espontáneos como sostener una taza (Bejarano, 2002).

Plaguicidas y cáncer

El cáncer es una enfermedad que se expresa en el crecimiento de un tumor maligno, es decir, un crecimiento anormal, desordenado y potencialmente ilimitado de las células de un tejido o un órgano. También se le conoce como neoplasia maligno y puede llevar a la muerte del paciente.

En México el cáncer es la segunda causa del muerte entre la población (después de las afecciones del corazón) que llegaban a 52,681 defunciones registradas en 1998. Entre 1950 y 1980, las muertes por cáncer se incrementaron 68%. Se calcula que en nuestro país se presentan entre 50 y 80 casos de cáncer por cada 100 mil habitantes. El índice de mortandad es más alto en mujeres que en hombres; siendo la causa principal de defunción entre las mujeres el cáncer cérvico-uterino. La población mayor de 30 años es la más propensa a padecer cáncer, aunque también se puede presentar en niños.

Las sustancias que provocan cáncer se les conoce como carcinógenas o cancerígenas. El tiempo que tarda en desarrollarse un cáncer depende del tipo de cáncer y la edad de la persona. En adultos toma de 10 a 15 años o más. En niños

toma mucho menos. Algunas clases de cáncer comienzan a desarrollarse incluso antes de nacer, cuando el niño se encuentra dentro de la madre.

Hay tres mecanismos por medio de los cuales los plaguicidas contribuyen a la generación de cáncer: a) causando efectos genotóxicos, es decir, cambios directos en el material genético o ADN; b) siendo promotores del cáncer, causando la fijación y proliferación de grupos de células anormales. Este proceso puede incluir efectos hormonales que pudieran estimular la sensibilidad en ciertas células a los carcinógenos, y c) debilitando el sistema inmunológico en la vigilancia que el cuerpo realiza de sustancias invasoras carcinógenas. No todos los plaguicidas provocan cáncer aunque un solo plaguicida puede desarrollar más de un mecanismo que genera esta enfermedad (Bejarano, 2002; Argemi, F., Cianni, N. & Porta, A., 2005).

Las tres líneas más importantes de evidencia que relacionan ciertos tipos de cáncer con exposición a plaguicidas son los estudios de cultivo de células en laboratorio, que demuestran los cambios en los cromosomas o estrógenos; los estudios en los animales de laboratorio y los estudios epidemiológicos en poblaciones humanas.

Es difícil probar en humanos una relación causal directa entre un plaguicida específico y un tipo de cáncer, ya que son diversas las sustancias cancerígenas a las que estamos expuestos en nuestra vida, trabajo, ocupación o lugar de residencia; sin embargo, hay diversos estudios epidemiológicos ocupacionales en agricultores, trabajadores industriales, en residentes o consumidores, en los cuales se ha probado cierta relación entre diversos tipos de cáncer y la exposición a plaguicidas. Entre los cánceres relacionados se encuentran: melanoma, linfoma

no-Hodgkin, leucemia, cáncer en la piel, en el cerebro, el páncreas, próstata, colon, en los riñones, mieloma múltiple, cáncer en el esófago, en el estómago, en los pulmones, vesícula, testículos e hígado, entre otros.

La Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) está en proceso de clasificar los plaguicidas según puedan o no causar cáncer. La clasificación se basa en estudios con animales de laboratorio y hasta el momento ha evaluado 250 plaguicidas. Doce plaguicidas de mayor uso en Estados Unidos están clasificados por la EPA como posibles o probables carcinógenos (atrazina, metolaclor, metam sodio, dicloropropeno, cianazina, pendimetalin, trifluralina, acetoclor, clorotalonil, mancozeb, fluometuron y paration), con un uso anual de poco más de 190 mil toneladas, la mayoría de los cuales están autorizados también en México.

Estudios epidemiológicos han encontrado relación entre el incremento de la exposición a cuatro plaguicidas frecuentemente usados (atrazina, 2,4-D, glifosato y diazion), con un incremento en el riesgo de contraer cáncer (no-Hodgkin, linfoma de ovario, cáncer de pecho, cáncer cerebral y leucemia). Todos ellos herbicidas e insecticidas autorizados en México.

En México están autorizados 75 plaguicidas conocidos o sospechosos de causar cáncer en humanos, que han sido identificados por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer, por la EPA, o por la unión Europea (Bejarano, 2002; Pérez, 2007).

Efectos reproductivos y anomalías fetales causados por plaguicidas

Los plaguicidas pueden causar una serie de problemas reproductivos: desde la muerte del feto, malformaciones, abortos espontáneos, bajo peso de los infantes al nacer, retardo en el crecimiento fetal, alteraciones en sus cromosomas, reducción del tiempo de lactancia y contaminación de la leche materna.

Si es mujer y está embarazada, los plaguicidas pueden penetrar su piel, llegar a la sangre y por medio de esta atravesar la placenta y llegar al feto. Se ha comprobado que ciertos plaguicidas son capaces de producir malformaciones permanentes o alteraciones en el desarrollo del feto. Las sustancias químicas que causan defectos de nacimiento durante el desarrollo prenatal se llaman teratogénicas.

Algunos de los defectos de nacimiento asociados con la exposición a plaguicidas, reportados en investigaciones epidemiológicas incluyen:

- Labio y paladar hendidos: con un doble riesgo si la exposición fue el primer trimestre.
- Defectos del pene: que es de 3 a 4 veces más frecuente cuando la exposición es a plaguicidas usando en el jardín o en el trabajo, y más del doble con la exposición a plaguicidas domésticos, especialmente si se aplican por servicios de erradicación.
- Malformaciones cardiovasculares, especialmente problemas de retorno venoso pulmonar.

- Espina bífida: el recién nacido tiene parte de la médula espinal y las membranas se pueden ver en la espalda del niño, ya que la columna vertebral está abierta.
- Hidrocefalia: el bebé nace con una cabeza muy grande por estar llena de una cantidad mayor de líquido cefalorraquídeo, que se forma en el cerebro. Alteraciones que se presentan de dos a tres veces más cuando existe una exposición doméstica y agrícola.
- Criptorquidia: los testículos no descienden al escroto y se encuentran dentro del cuerpo del varón, puede provocar un tumor canceroso o infertilidad si no se atiende en el primer año de vida.
- Hipospadia: Malformación en la que la uretra forma un canal y no un tubo en la parte interior del pene. Los niños deben operarse para evitar deformaciones del pene y lograr una reproducción normal.

Durante los primeros 3 meses del embarazo se pueden producir malformaciones o defectos de nacimiento más graves. Al final de los 3 meses han empezado a desarrollarse todos los órganos del bebé y algunos como el corazón, casi han terminado de formarse, mientras que otros como el cerebro y los pulmones lo harán después del nacimiento.

Se sabe o sospecha que muchos de los plaguicidas causan abortos espontáneos en animales de laboratorio y en mujeres embarazadas. Los plaguicidas que matan al embrión (de la concepción al final de la octava semana), se llaman embriotóxicos; y los que provocan la muerte del feto (desde la novena semana hasta el nacimiento) se llaman fetotóxicos.

Algunos plaguicidas son mutagénicos, es decir, pueden romper o alterar el material genético constituido por el ADN, que determina las características de todos los organismos vivos, afectando a su descendencia. Los plaguicidas pueden afectar un solo gen, o a un grupo de estos, o provocar la pérdida de una parte de un cromosoma. Las mutaciones pueden dar origen a deformidades congénitas y cáncer.

En México hay 19 plaguicidas autorizados que alteran el desarrollo embrionario y causan daño reproductivo (Bejarano, 2002; Argemi, *et al.* 2005).

Afectación a la fertilidad

Por experimentos con animales se ha comprobado que ciertos plaguicidas como algunos insecticidas organoclorados, OF, carbamatos y piretroides, así como fungicidas y herbicidas, producen infertilidad, la que probablemente también se presenta en seres humanos.

La mayoría de las pruebas desarrolladas para identificar alteraciones en la fertilidad se han realizado en animales: ratas, ratones, conejos, borregos, perros, aves y peces. Los efectos documentados en aves son formación de testículos atrofiados, pequeños o de forma anormal. Los efectos en ratas son aumento de espermatozoides anormales, disminución de movilidad, reducción de la producción de esperma e interferencia con el metabolismo de la testosterona, o tumores en las células Leyding que la producen.

En México están autorizados 48 plaguicidas que interrumpen la formación de espermatozoides y la secreción de hormonas masculinas, según pruebas con animales (Bejarano, 2002; Pérez, 2007).

Normatividad de Plaguicidas

Es importante una regulación eficaz para el uso de sustancias como los plaguicidas, que, aunque resultan de gran ayuda para el combate de plagas domésticas y agrícolas, son capaces de provocar daños al ambiente y a la salud de la población si estas no son utilizadas de forma segura. Por ello, es necesaria la gestión integral de los plaguicidas en todos los niveles (mundial, nacional, estatal y local) desde su producción hasta su disposición final con el fin de mantener un control y evitar mayores riesgos (Cejudo, 2009).

Normatividad de los plaguicidas en México

En América Latina existen leyes que norman el registro, el uso y, en algunos casos, prohíben el uso de los plaguicidas. Sin embargo, la realidad es que a pesar de este gran número de leyes y normas, la comercialización y libre uso de sustancias prohibidas continúa.

La regulación de los plaguicidas en México es llevada a cabo por diversas dependencias federales, así, el transporte de estas sustancias es regulado por la SCT (Secretaría de Comunicaciones y Transportes), el impacto al medio ambiente por la SEMARNAT (Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales), la eficacia biológica de los productos para uso agrícola por la SAGARPA (Secretaría de Agricultura y Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación) y los productos sanitarios por la SSA (Secretaría de Salud).

En México, los dos cuerpos normativos más importantes que rigen las sustancias y productos químicos son la Ley General de Salud y el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de control sanitario y de actividades, establecimientos, productos y servicios que, en conjunto estipulan las definiciones de plaguicidas, fertilizantes y sustancias tóxicas, establecen un régimen de registro, licencia y permiso para plaguicidas, fertilizantes y sustancias tóxicas, además de proveer normas para el etiquetado de sustancias químicas.

La forma en la que se distribuyen las competencias en materia de gestión de los plaguicidas refleja las características del ciclo de vida de los mismos, por lo cual existen autoridades que regulan y controlan con mayor énfasis algunos aspectos, sin embargo, los límites de cada autoridad no han sido claramente establecidos en algunos casos y en otros existen traslapes para algunas de las fases del ciclo de vida de estas sustancias (Cejudo, 2009).

Insecticidas

Hay cuatro grandes grupos de insecticidas: los organofosforados, los carbamatos, los organoclorados y los piretroides. Los organofosforados y los carbamatos actúan por un mecanismo similar, la inhibición de la acetilcolinesterasa, los organoclorados interfieren con el sistema de transporte iónico transmembranal de las células del SNC, mientras que los piretroides, con mayor uso en el ambiente doméstico, actúan selectivamente sobre los canales del Sodio. Los organofosforados han sido utilizados como armas químicas y en atentados terroristas (Metro de Tokio). Los organoclorados son de uso muy

restringido por su larga vida de eliminación en el ser humano y en el medio ambiente. Muchos de estos productos han causado intoxicaciones epidémicas, sobre todo por contaminación alimentaria (Martínez, 2004).

Todos estos compuestos pueden absorberse a través de la piel, pulmones y tubo digestivo. Las intoxicaciones mas graves han sido descritas tras la ingesta por vía oral. En la Tabla 3 se muestran los insecticidas de mayor consumo en nuestro país.

Tabla 3. Insecticidas con mayor consumo en México

Insecticida	Volumen (tons)
Paratión Metílico	1,741
Metamidofos	1,109
Clorpirifos	929
Endosulfán	469
Carbofuran	332

Fuente: Bejarano, 2002

Persistencia de los insecticidas en el ambiente

Se define como la capacidad que poseen los plaguicidas para retener sus características físicas, químicas y funcionales en el medio en el cual son transportados o distribuidos por un período limitado después de su emisión. Los plaguicidas que persisten más tiempo en el ambiente, tienen mayor probabilidad de interacción con los diversos elementos que conforman los ecosistemas. Si su vida media y su persistencia es mayor a la frecuencia con la que se aplican, los plaguicidas tienden a acumularse tanto en suelos como en biota (Salazar, 2004).

Los compuestos organofosforados son sustancias poco persistentes en el ambiente, por lo que sus efectos sobre él se observan fundamentalmente a corto plazo, es el grupo de insecticidas más grande y versátil en uso en la época presente, son efectivos contra insectos y arácnidos por contacto, ingestión o acción fumigante. En la Tabla 4 se describe la clasificación de plaguicidas según su persistencia (Badii, *et al.* 2008).

Tabla 4. Clasificación de los Plaguicidas según su persistencia

Vida Media	Clase	Ejemplos
0-12 Semanas	No persistentes	Malatión Clordano
Más de 6 meses en agua	Persistentes	Toxafeno DDT
Más de 20 años	Permanentes	Arsenicales Mercuriales

Fuente: CICOPLAFEST, 2004

Tipos de intoxicación

El tipo de intoxicación más frecuente es la ocupacional. Dentro de este rubro se incluyen las que ocurren por trabajar sin el equipo de protección adecuado, trabajar en contra del viento y otros.

Le sigue en frecuencia la intoxicación accidental, tanto en niños como en adultos y jóvenes en general procedentes del medio rural. Este tipo de intoxicaciones ocurre por guardar los productos en forma inadecuada o en lugares accesibles a los niños y por su mal manejo. En último lugar se encuentran las intoxicaciones intencionales o suicidas.

El tiempo entre la exposición y aparición de los síntomas varía con la vía de entrada, la dosis absorbida y el tipo de organofosforado. El intervalo varía entre los primeros minutos (15 a 30) si la dosis fué muy alta y por vía oral, hasta las primeras 24h si fué por vía dérmica. En el caso de la vía oral, los síntomas gastrointestinales pueden deberse al solvente que forma parte de la formulación (Martínez, 2004).

Manifestaciones clínicas

Al inhibir la acción de la colinesterasa por efecto de los organofosforados, la acetilcolina queda libre y, en cuanto alcanza límites no tolerados, provoca descoordinación de los impulsos nerviosos, conduciendo a movimientos desordenados, que finalmente desembocan en la muerte, no sin antes manifestarse en tres síndromes:

Síndrome Muscarínico. La sintomatología suele iniciar en 30m a 6h después de la exposición al producto químico, misma que puede ocurrir por inhalación, ingestión o contacto con la piel. Los síntomas incluyen visión borrosa, náuseas, vómito, diarrea, incontinencia urinaria, sudoración, sialorrea, rinorrea, lagrimeo y secreciones bronquiales abundantes; característicamente hay miosis acentuada.

Síndrome Nicotínico. La sintomatología se manifiesta por opresión torácica, calambres de los músculos abdominales y de las extremidades, temblores, debilidad extrema, bradicardia, y otros trastornos del ritmo cardíaco (bloqueo).

Síndrome Neurológico Central. Los síntomas pueden iniciar con cefalea, mareos y ataxia. En las intoxicaciones severas se observa conducta psicótica, pérdida brusca de la consciencia y convulsiones. La muerte sobreviene por depresión respiratoria, edema pulmonar o bradicardia extrema. Dada la gravedad de la intoxicación que estos plaguicidas ocasionan es de suma importancia tener en cuenta que el diagnóstico debe ser clínico y no esperar a obtener resultados de laboratorio. El examen de laboratorio básico es la determinación de la actividad de

la colinesterasa eritrocítica y plasmática; un descenso del 25% o más de la actividad enzimática es evidencia de absorción excesiva de un plaguicida organofosforado. La Tabla 5 muestra los plaguicidas clasificados por su peligrosidad según la OMS (Martínez, 2004; Nogué, S. & Sanz, G., 2001; Barco *et al.*, 2008, Cortés, P., 2008).

Tabla 5. Clasificación de los plaguicidas conforme a su peligrosidad según la OMS.

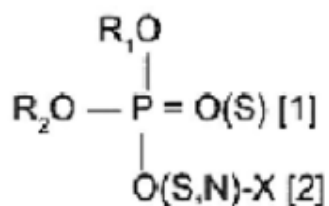
Clase	Peligrosidad	DL ₅₀ para rata, mg/kg de peso corporal			
		Vía Oral		Vía Dérmica	
		Sólidos	Líquidos	Sólidos	Líquidos
Ia	Extremadamente peligroso	5 ó menos	20 ó menos	10 ó menos	40 ó menos
Ib	Altamente peligroso	5- 50	20- 200	10- 100	40- 400
II	Moderadamente peligroso	50- 500	200-2000	100- 1000	400- 4000
III	Ligeramente peligroso	> 500	> 2000	> 1000	> 4000

Fuente: Albert, 1997

Características de los Insecticidas Organofosforados

Son un amplio grupo de compuestos químicos de síntesis, y de complejidad estructural variable que desde el punto de vista químico son ésteres del ácido fosfórico y de sus derivados; su característica farmacológica común y fundamental radica en su gran afinidad de combinarse con cierto tipo de esterasas con la consecuencia de su inactivación, principalmente de la enzima colinesterasa, cuya reacción de inhibición es irreversible. Se descomponen con mayor facilidad y son menos persistentes en el ambiente que los organoclorados, si bien son más peligrosos para el ser humano debido a que tienen un alto grado de toxicidad (Martínez, 2004; RAP-AL, 2009).

La fórmula estructural general de estos compuestos se puede representar de la siguiente manera:



Son ésteres de ácido del fosfórico, donde R_1 y R_2 son radicales alquilo, generalmente $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$. X es característico de cada compuesto contribuye de forma importante a sus propiedades. Dependiendo de los átomos que se encuentren en la posición [1] y [2] el compuesto recibe diferente denominación, las cuales se pueden resumir en la Tabla 6.

Tabla No. 6. Denominación de los Organofosforados según sus sustituyentes

R_1 y R_2	Radicales alquilo $-\text{CH}_3$ ó $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
X	Característico de cada compuesto
[1] O Oxones	[2] O Fosfatos [2] S Tiolatos [2] N Fosforoamidatos
[1] S Tiones	[2] O Tionatos [2] S Tiolotionatos

Fuente: González, 2008

Los tiones son los más tóxicos, ya que atraviesan fácilmente las barreras biológicas, y dentro del organismo se convierten en oxones por acción de las enzimas microsomaes del hígado, las cuales son fuertes inhibidoras de las colinesterasas y otras esterasas. En la Figura 1 se muestran las estructuras básicas de los organofosforados, mientras que en la Figura 2 se muestran las estructuras químicas de los organofosforados más comunes.

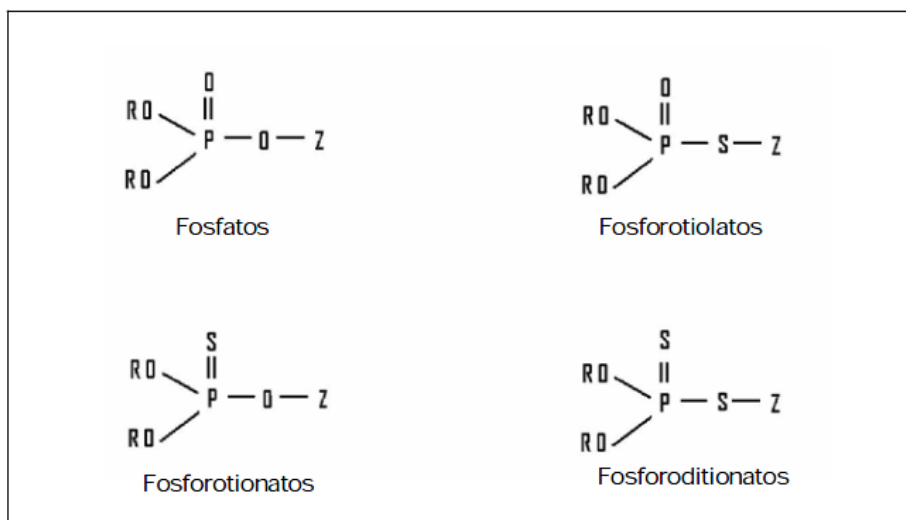


Figura 1. Estructura básica de los Organofosforados

Fuente: González, 2008

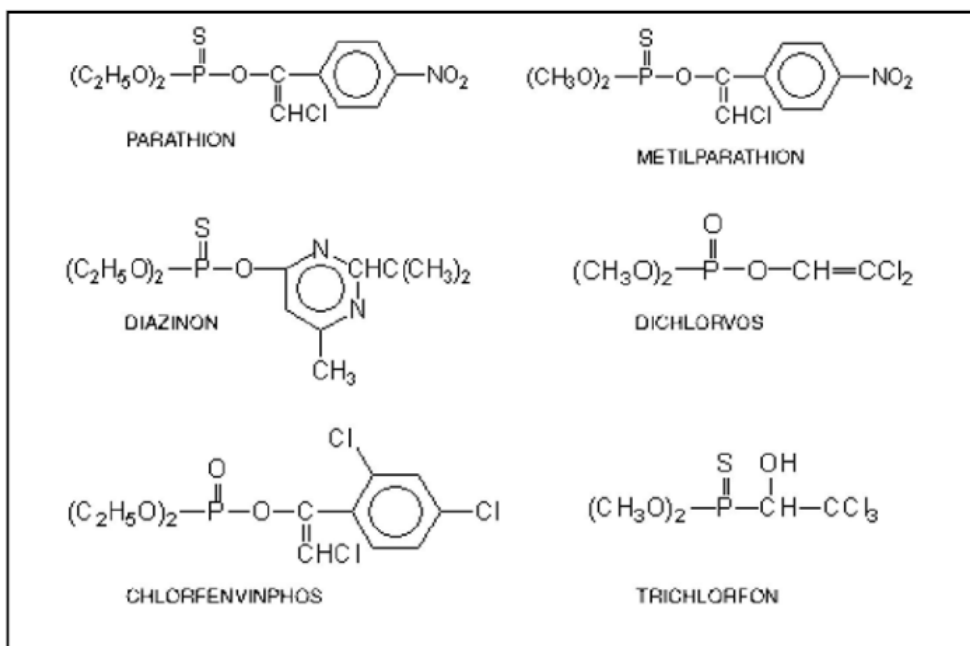


Figura 2. Estructura química de los Organofosforados más comunes

Fuente: González, 2008

Según Reigart & James, (1999, citado en García, 2004), los oxofosforados (enlaces $P=O$) son fuertemente inhibidores, mientras que los tiofosforados ($P=S$) no son fuertemente inhibidores y necesitan de una biotransformación a la forma oxo para actuar como inhibidores.

Como menciona Lacorte *et al.*, (1995 citado en García 2004) estos ésteres fosforados, como cualquier otro éster, se hidrolizan en mayor o menor proporción, dependiendo de su estructura química. La porción fosfato, tio o ditiofosfato de la molécula le imparte algo de polaridad y por lo tanto, tienen diferentes grados de liposolubilidad. Su volatilidad es muy variable, se pueden presentar como líquidos o sólidos, pero la mayoría de ellos vienen en forma de líquidos volátiles; dicha volatilidad se aumenta con la temperatura disminuyendo su acción residual al disiparse fácilmente en el ambiente. Esta propiedad de volatilizarse es muy importante desde el punto de vista toxicológico, pues debido a esto la vía de ingreso más rápida al organismo es la respiratoria. Son fácilmente hidrolizados tanto en el ambiente como en medios biológicos.

Martínez, (2004) describe que la vida media de los organofosforados y sus productos de biotransformación es relativamente corta (horas a días). Su biotransformación se hace mediante enzimas oxidasas, hidrolasas y transferasas, principalmente hepáticas. La eliminación tiene lugar por la orina y en menor cantidad por heces y el aire expelido.

Son biodegradables y no se acumulan en el organismo presentan problemas especiales debido a que cuando algunos organofosforados se combinan se producen efectos como sinergia, potenciación e inhibición de la detoxificación, como en el caso del malatión. En la Tabla 7 se describen las

propiedades fisicoquímicas de los insecticidas Organoclorados y Organofosforados (Martínez, 2004).

Tabla 7. Propiedades Fisicoquímicas de los Insecticidas Organofosforados y Organoclorados.

Propiedad	Organofosforado	Organoclorado
Estabilidad	Muy baja	Alta
Persistencia	Baja	Alta
Efecto bioacumulativo	No posee	Muy Alto
Toxicidad aguda	Alta	Baja
Solubilidad en agua	Alta	Baja
Hidrofobicidad	Bajo	Alto
Costo	Alto	Bajo
Selectividad	Alta	Baja

Fuente: Giannuzzi, 2010

Clasificación

De acuerdo con la categoría toxicológica, los organofosforados pueden clasificarse en distintas categorías:

Categoría I: dicotofos, DDVT (Vapona), paratión etílico, metamidofos, metilazinfos, monocrotofos, ometoato, quinalfos, fenamifos, clorfenvinfos.

Categoría II: diazinón, dimetoato, fentión, metidatión, paratión metílico, triclorfón, etión, clorpirifos, fenitrotión y otros.

Categoría III: mercaptotión o malatión.

La mayor parte de estos productos pertenece a las categorías I y II, es decir, a las de mayor toxicidad. Es necesario tomar en cuenta que hay otros factores que modifican la toxicidad de dichos productos, como los solventes usados en las formulaciones, la vía de absorción, las temperaturas elevadas, el tiempo prolongado de almacenamiento, con el riesgo de que los productos se degraden a metabolitos más activos o que aparezcan impurezas (Bejarano, 2002).

Fisiología del impulso nervioso

La transmisión neuromuscular forma parte de un sistema un tanto complicado que involucra el movimiento de los músculos voluntarios. El sistema está controlado por la corteza cerebral, lo cual involucra mecanismos tanto conscientes como inconscientes. Están presentes importantes sistemas de modulación y relevo para el movimiento muscular, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, constituidos por fibras ascendentes y descendentes (Booij, 1988).

La acetilcolina fué el primer neurotransmisor caracterizado tanto en el Sistema Nervioso Periférico (SNP) como en el Sistema Nervioso Central (SNC), de los mamíferos. La acetilcolina se sintetiza a partir de la Colina y de la Acetil CoA, en una reacción catalizada por la colina acetiltransferasa (CAT) y existen mecanismos que regulan de manera precisa su síntesis y liberación. La mayor parte de este neurotransmisor se localiza en el citoplasma, mientras que solo una pequeña parte se encuentra en las vesículas de la terminal nerviosa (Flores, M. & Segura, J., 2005).

Cuando una onda de despolarización llega a la terminal del nervio motor, ocurre la entrada de calcio, a través de los canales de calcio que son sensibles a voltaje. Este calcio sirve de puente entre los espacios existentes entre las vesículas de acetilcolina, y las zonas activas de la membrana presináptica, provocando la fusión de ambas. Es entonces cuando la acetilcolina de las vesículas es liberada hacia el espacio sináptico y difunde hacia la membrana postsináptica y se une a los receptores de acetilcolina. Esto a su vez inicia el proceso que conduce a la contracción muscular (Booij, 1988).

Acetilcolinesterasa. Es una enzima de tipo esterasa que hidroliza la acetilcolina rompiéndola en dos moléculas, liberando los propios precursores de su síntesis, es decir, acetato y colina; y que también hidroliza otros ésteres acéticos. Es la responsable de la rápida hidrolización de este neurotransmisor en el espacio sináptico. La hidrólisis de la acetilcolina se cumple en el organismo en tres etapas: llevándose a cabo en un tiempo no mayor a 1 milisegundo (ms). Los productos de la hidrolización son recaptados por la terminal nerviosa para

resintetizar acetilcolina. La Figura 3 muestra el enlace de la acetilcolina en el centro activo de la acetilcolinesterasa y la catálisis que tiene lugar (Booij, 1988).

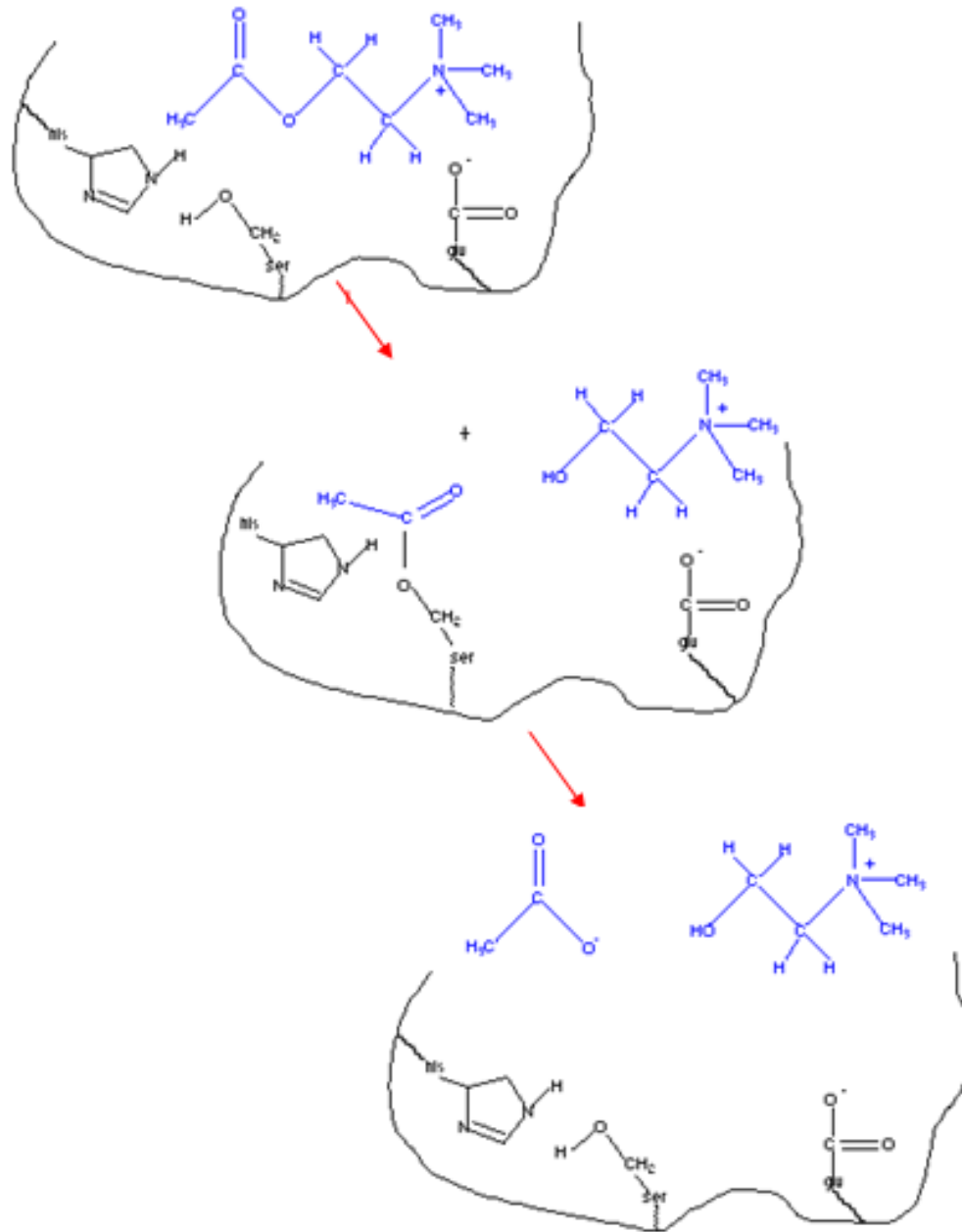


Figura 3. Reacción de la Acetilcolina con la enzima Acetilcolinesterasa

Fuente: Wasilewski, 2000

Se representa el enlace de la acetilcolina en el centro activo de la acetilcolinesterasa. Las cadenas laterales de aminoácidos juegan un papel importante en la formación del complejo enzima-sustrato y más directamente en el proceso catalítico. El primer paso en una reacción catalizada por cualquier enzima es el enlace del sustrato al centro activo de la enzima, lo cual está facilitado por las interacciones entre el sustrato y las cadenas laterales amino-acilo de la enzima. Además de la implicación de los residuos de aminoácidos en la formación del complejo enzima-sustrato, se encuentran los relacionados más directamente con la catálisis. Nótese que los residuos de serina están localizados en el centro activo. Su grupo nucleófilo hidroxilo reacciona con el carbono del grupo acilo de la acetilcolina. La serina es acetilada y la colina abandona el grupo. Las enzimas, como catalizadores, no se consumen durante el curso de la reacción; y pueden ser regenerados antes de que la reacción se complete. El residuo de serina acetilada debe ser hidrolizada antes de que la reacción se complete, siendo la enzima capaz de catalizar una nueva reacción. Como resultado de la hidrólisis del residuo de serina acetilado, se forma acetato. Una vez que la colina y el acetato se separan del centro activo, la enzima es capaz de enlazarse con más sustrato y repetir la catálisis de la reacción (Wasilewski,2000).

Mecanismo de acción de los insecticidas organofosforados

Los insecticidas ingresan por vía dérmica, respiratoria, digestiva y conjuntiva. Cuando el ingrediente activo se disuelve en solvente orgánico, la absorción del producto a través de la piel se facilita. La vía dérmica se relaciona con un alto porcentaje de intoxicaciones.

Los organofosforados son inhibidores irreversibles de varias esterasas. El primer efecto bioquímico asociado con la toxicidad de los organofosforados es la inhibición de la acetilcolinesterasa. En el sistema nervioso existe una proteína que tiene una actividad enzimática esteárica cuando esta es fosforilada por el plaguicida, se convierte en lo que se conoce como esterasa neurotóxica, causante de la neuropatía retardada.

Para que los insecticidas actúen satisfactoriamente deben penetrar en las plagas a través de tres formas básicas: por contacto, por ingestión, o por inhalación. En el primer caso, el tóxico debe penetrar a través de la cutícula del insecto y atravesar la quitina, por lo que el producto debe poseer buenas propiedades lipofílicas. Cuando se da por ingestión, el veneno debe ser ingerido y llevado hasta el aparato digestivo.

Los que actúan por inhalación penetran casi exclusivamente por los espiráculos, distribuyéndose a través de la tráquea y los alvéolos a los diferentes órganos.

Al penetrar en el organismo de los insectos o de los animales de sangre caliente, los organofosforados actúan sobre el sistema nervioso central, alterando el proceso normal de impulsos que está asociado con la relación colinesterasa-

acetilcolina. El impulso nervioso ocasionado por un agente externo se convierte en movimiento muscular por intermedio de la acetilcolina, que es la que estimula al músculo a efectuar movimientos, por lo tanto, la acetilcolina actúa como transmisor químico de mensajes que se convierten en movimientos o acciones (Martínez, 2004).

Los insecticidas organofosforados son sustancias que interactúan con la enzima inhibiendo su actividad. Los organofosfatos son inhibidores irreversibles que reaccionan con el centro activo del residuo de serina manteniéndose ligados a ella. El grupo nucleófilo hidroxilo del residuo de la serina, localizado en el centro activo de la acetilcolinesterasa, reacciona con el fósforo del organofosfato mediante un enlace covalente. A continuación en la Figura 4 se representa la reacción de inhibición entre los organofosforados y la acetilcolinesterasa, donde ocurre la formación del enlace entre el organofosfato y el residuo de serina en el centro activo de la acetilcolinesterasa, dando lugar a la llamada enzima fosforilada sumamente estable; es decir, no se hidroliza o lo hace muy lentamente, por lo que se necesitan días, semanas o meses para que la enzima se regenere por sus vías normales (Sánchez & Salceda, 2008; Wasilewski, 2000).

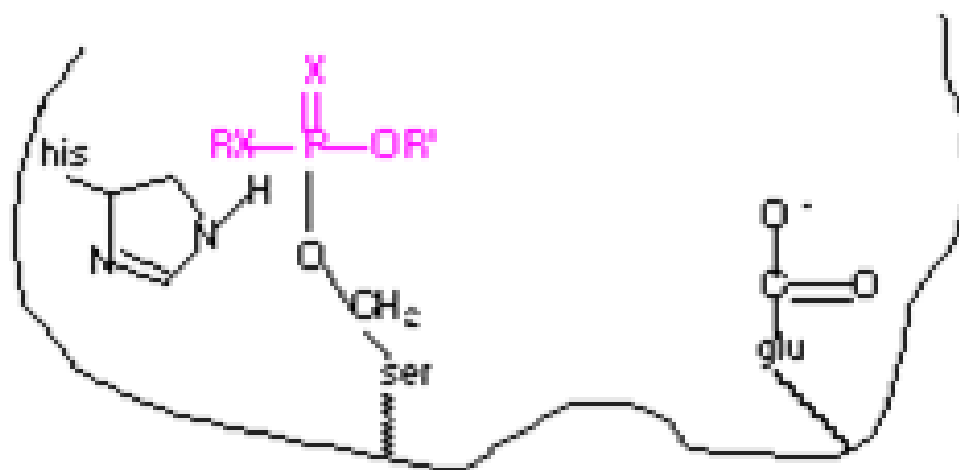
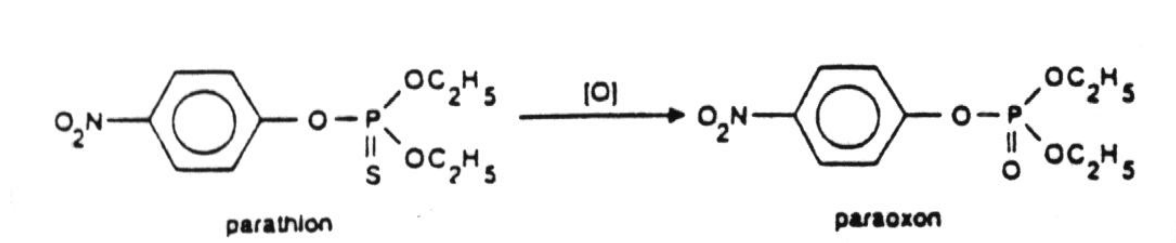


Figura 4. Inhibición de la enzima acetilcolinesterasa por los insecticidas organofosforados

Fuente: Wasilewski, 2000

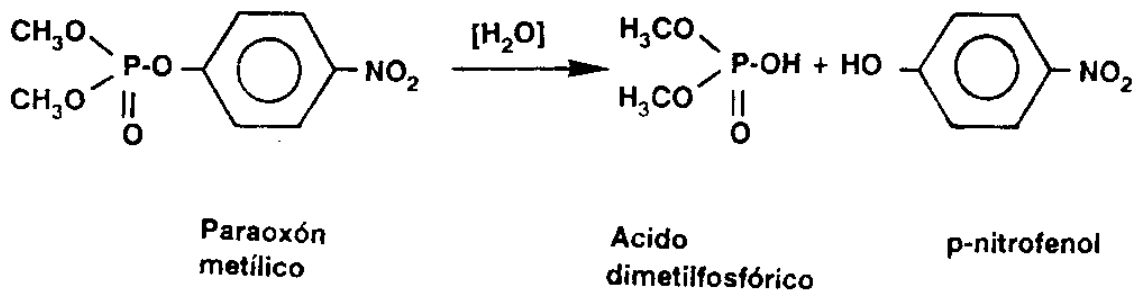
Una vez que los insecticidas organofosforados han ingresado al organismo, pueden ser metabolizados sufriendo algún tipo de reacciones como se describen a continuación.

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 básico es la transformación del paratión en paraoxón.



Este éster ha sido usado mundialmente como alternativa para sustituir al DDT y otros plaguicidas organoclorados. Lamentablemente este plaguicida presenta el inconveniente que no se degrada rápidamente en aguas naturales. A 20°C y pH 7.4 el paratión tiene una vida media hidrolítica de 180 días y su metabolito tóxico, paraoxón, tiene una vida media similar de 144 días, lo mismo sucede con el dimetoato, fenitrotión, malatión, etc.

Reacciones de detoxificación. Son reacciones hidrolíticas mediante las cuales hay rompimiento del enlace éster del fósforo, produciéndose sustancias de menor toxicidad y mayor solubilidad, lo que facilita su eliminación del organismo.



Aún cuando los plaguicidas han sido desarrollados para producir efectos tóxicos en las plagas a las que combaten y a pesar de que esos efectos pueden también llegar a producirse en organismos vivos no blanco de su acción, esta última posibilidad solo tendrá lugar si la exposición de dichos organismos alcanza los niveles suficientes para que se produzca el efecto tóxico (García, 2004).

Reacciones de Conjugación. Se forman compuestos de fácil excreción al reaccionar estos insecticidas, ya sea que han sufrido anteriormente metabolismo (oxidación, hidrólisis) o que no lo hayan sufrido, con sustancias naturales presentes en el organismo como el ácido glucurónico, sulfúrico, etc. (Martínez, M. & Pérez, G., 2004).

Normalmente, la acetilcolina se produce en las terminaciones nerviosas y como es un tóxico muy fuerte, su acumulación produce la muerte, de ahí que en cuanto ha transmitido su mensaje está destinada a ser destruida por la enzima colinesterasa, que la descompone en ácido acético y colina (Martínez, 2004).

Toxicidad

Los organofosforados son un grupo de productos muy amplio que difiere en su estructura química, toxicidad y período de latencia en el comienzo de los síntomas. Este período de latencia es variable por el producto en sí o por otros hechos. El período de latencia también depende de la vía de absorción, del grado de exposición, de la liposolubilidad, de la afinidad por el sitio activo de la colinesterasa, de la toxicidad propia del producto, de la concentración del principio activo, de la dosis absorbida y del solvente. Hay además variaciones con la especie animal. En el ser humano hay variaciones con la edad; el niño pequeño es más sensible a los organofosforados. También influye la temperatura ambiental, la forma de utilización del producto, el estado de nutrición del paciente afectado y las condiciones de almacenamiento del producto (Martínez, 2004).

La enzima acetilcolinesterasa es imprescindible para el control normal de transmisión de los impulsos nerviosos que van desde las fibras nerviosas hasta las células musculares y glandulares y, también hacia otras células nerviosas en los ganglios autónomos y en el cerebro. Antes de que se manifiesten signos y síntomas de envenenamiento debe inactivarse una proporción de la enzima tisular por la fosforilación. Cuando la dosis es suficiente, la pérdida de la función enzimática permite la acumulación de la acetilcolina (Ac) la sustancia que transmite el impulso en las uniones colinérgicas neuroefectoras (efectos muscarínicos), en las uniones mioneurales del esqueleto y de los ganglios autónomos (efectos nicotínicos) y en el cerebro. Una concentración alta de Ac en las uniones colinérgicas nerviosas en el músculo liso y las células glandulares

causa contracción del músculo y secreción, respectivamente. En las uniones músculo-esqueléticas, el exceso de Ac puede ser excitatorio, causando espasmos musculares, pero también puede debilitarse o paralizar la célula, despolarizando la placa terminal. Altas concentraciones de Ac en el cerebro causan alteraciones sensoriales y de comportamiento, incoordinación y depresión de la función motora. La depresión respiratoria y el edema pulmonar son las causas usuales de la muerte en el envenenamiento por organofosforados (Valenzuela, 2000). En la Tabla 8 se muestra la toxicidad oral aguda de los plaguicidas organofosforados.

Tabla 8. Toxicidad oral aguda de insecticidas organofosforados

Producto	DL₅₀ (mg/kg de rata)	Producto	DL₅₀(mg/kg de rata)
TEPP	1-2	Clorpirifós	82-245
Diemefox	1-5	Fentión	255-740
Forato	1-5	Dimetoato	250-500
Disulfotón	2-12	Naled	250-430
Mevinfós	4-7	Triclorfón	430-630
Paratión etílico	7	Fenitrotión	250-740
Fonofós	8-16	Malatión	885-2800
Azinfós metílico	11-16	Temefós	1000-13000
Monocrotofós	18-21	Foxim	1891-2077
Paratión metílico	25-50	Clorfoxim	> 2500
Dicrofós	16-150	Stirofós	4000-5000
Diazinón	66-200		

Fuente: Ponce, 2006