

# Neurotoxicología de plaguicidas prevalentes en la región Andina Colombiana

*Gabriel David Pinilla-Monsalve<sup>1</sup>  
Edgar Fabián Manrique-Hernández<sup>1</sup>  
Andrea Johana Caballero-Carvajal<sup>1</sup>  
Esmeralda Gómez-Rodríguez<sup>2</sup>  
Ludwing Ricardo Marín- Hernández<sup>2</sup>  
Álvaro Portilla-Portilla<sup>3</sup>  
Jairo Alonso Sierra-Avendaño<sup>3</sup>  
Henry Jesús Prieto-Serrano<sup>4</sup>  
Diego Ferney Oviedo-Pastrana<sup>4</sup>  
Nelson Gamboa-Tolosa<sup>5</sup>*

<sup>1</sup> Estudiante de IV año de Medicina UIS. Miembro de la Sociedad Estudiantil de Investigación Médica SEIMED-UIS. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

<sup>2</sup> Estudiante de III año de Medicina UIS. Miembro de la Sociedad Estudiantil de Investigación Médica SEIMED-UIS. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

<sup>3</sup> Médico Interno. Miembro de la Sociedad Estudiantil de Investigación Médica SEIMED-UIS. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

<sup>4</sup> Estudiante de V año de Medicina UIS. Miembro de la Sociedad Estudiantil de Investigación Médica SEIMED-UIS. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

<sup>5</sup> Médico Farmacólogo y Toxicólogo Clínico. Profesor Asociado. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

Correspondencia: Dr. Nelson Gamboa. Cra 32 # 29-31. Bucaramanga. Santander. Colombia. Teléfono: 6455693.  
Correo electrónico: nelgamto@uis.edu.co

## RESUMEN

**Introducción:** según la Organización Mundial de la Salud, hay tres millones de casos al año por intoxicaciones con plaguicidas, de estas, una décima parte son letales. La mayoría de estas intoxicaciones ocurren en países del tercer mundo, a pesar que menos de un quinto de los plaguicidas disponibles son usados en estas regiones. **Objetivo:** describir la sintomatología clínica de las intoxicaciones por plaguicidas neurotóxicos prevalentes en la región Andina colombiana. **Materiales y Métodos:** se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos como Medline (PubMed), Scielo y Latindex desde marzo a diciembre de 2013. Debido al objetivo de la presente revisión, los descriptores estrictamente utilizados fueron: mancozeb, profanofos, carbofurán, cymoxanil y parathion. La búsqueda obtenida comprendió aproximadamente 700 artículos, de los cuales fueron seleccionados 72 de acuerdo a los criterios de inclusión previamente definidos. **Resultados:** los efectos más prevalentes inducidos por los pesticidas estudiados son alteraciones en la salivación, lagrimeo, trastornos de la micción y la defecación, emesis, broncorrea, broncoespasmo, bradicardia, etc. Sin embargo, según el pesticida, existen implicaciones particulares ya sea de tipo endocrino, inmunológico o neoplásico. **Conclusión:** las manifestaciones clínicas de la toxicidad aguda se dan por un exceso de estimulación colinérgica, sin embargo es relevante continuar investigando la fisiopatología molecular de su intoxicación. MÉD.UIS. 2014;27(3):57-67.

**Palabras clave:** Compuestos Organofosforados. Ecotoxicología. Manifestaciones Neurológicas. Plaguicidas. Salud Ambiental

## Neurotoxicology of prevalent pesticides in Colombian Andean region

### ABSTRACT

**Introduction:** according to the World Health Organization, there are three million cases per year related to pesticide poisoning, of these, one-tenth are lethal. Most of these poisonings occur in third-world countries, even when there are less than a fifth of them available in these regions. **Objective:** to describe clinical symptoms of poisoning caused by prevalent neurotoxic pesticides in Colombian Andes. **Materials and Methods:** a systematic review was performed in databases such as Medline (PubMed), SciELO and Latindex from March to December 2013. Descriptors used were mancozeb, profanofos, carbofuran, parathion and cymoxanil. The review obtained 700 articles from which 72 were selected according to the inclusion criteria previously defined. **Results:** the effects induced by these pesticides are changes in salivation, lacrimation, abnormal urination and defecation, emesis, broncorrea, bronchospasm, bradycardia, etc. However, according to the pesticide, there are particular implications either endocrine, immune or neoplastic. **Conclusion:** clinical manifestations of acute toxicity occur by excessive cholinergic stimulation. However, it is important to continue researching the molecular pathophysiology of this kind of intoxications. MÉD.UIS. 2014;27(3):57-67.

**Keywords:** Organophosphorus Compounds. Ecotoxicology. Neurologic Manifestations. Pesticides. Environmental Health.

---

**¿Cómo citar este artículo?:** Pinilla-Monsalve GD, Manrique-Hernández EF, Caballero-Carvajal AJ, Gómez-Rodríguez E, Marín- Hernández LR, Portilla-Portilla A, et al. Neurotoxicología de Plaguicidas Prevalentes en la Región Andina Colombiana. MÉD.UIS. 2014;27(3):57-67.

---

### INTRODUCCIÓN

La OMS considera que existen tres millones de casos al año de intoxicaciones por plaguicidas, de los cuáles el 10% corresponde a casos letales<sup>1</sup>. La mayoría de las intoxicaciones por plaguicidas del tipo carbamatos, organofosforados y organoclorados corresponden a los países del tercer mundo, aun cuando menos del 20% de los plaguicidas mundiales, son usados en estas naciones<sup>2</sup>. En consecuencia, dichas intoxicaciones por plaguicidas transgreden los planes de beneficios de los sistemas de salud e inducen sobrecostos en estructuras administrativas financieramente enfermas<sup>3</sup>.

La prevalencia del efecto neurotóxico inducido por inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) como los carbamatos, es la principal causa de muerte por intoxicación en el mundo (200 000 por año)<sup>1,2</sup>. En latinoamérica, hasta el 65% de las intoxicaciones por plaguicidas resultan de ingestas voluntarias relacionadas con trastornos psiquiátricos<sup>4</sup>. Sin embargo, existen poblaciones como la uruguaya, en la que se ha detectado una mayor prevalencia de intoxicaciones accidentales con carbamatos y una menor de intentos de suicidio<sup>5</sup>. En Colombia, se han reportado tres intoxicaciones masivas de tipo accidental con plaguicidas en los municipios de Chiquinquirá (500 personas), Pasto (300 personas) y Puerto López (190 personas); sin embargo, de acuerdo a investigadores del Instituto Nacional de Salud, Colombia no cuenta con un sistema óptimo de registro de estos eventos<sup>6</sup>.

Los plaguicidas son los componentes principales de productos que incluyen abonos químicos del tipo NPK (compuestos principalmente por nitrógeno, fósforo y potasio), herbicidas como el glifosato y paraquat, e insecticidas o fungicidas a base de organofosforados, carbamatos u organoclorados. Si bien el uso de los organofosforados ha disminuido en los últimos 20 años debido al desarrollo de los carbamatos<sup>7</sup>, estos plaguicidas se usan para el control de plagas y mejoría de los cultivos. En contraposición, sus efectos benéficos se solapan con los efectos tóxicos que pueden acarrear para quien los manipula.

El objetivo principal de los pesticidas consiste en prevenir, controlar o destruir la acción de organismos o microorganismos que afectan los intereses humanos. Uno de los grupos toxicológicos de mayor importancia corresponde a los inhibidores de la AChE, los cuáles afectan el equilibrio bioquímico en la placa neural<sup>8</sup>. Dichos plaguicidas se unen a la enzima AChE, enzima que puede ser inhibida de manera reversible o irreversible, conllevando a una acumulación de acetilcolina, la cual es la responsable de las manifestaciones clínicas de la intoxicación. Esta unión del organofosforado con la enzima, se hace irreversible una vez el complejo envejece lo que causa resistencia a los antidotos, que para estos casos son las oximas<sup>7</sup>. Los carbamatos tienen una rápida absorción y son inhibidores transitorios de la AChE, causan una toxicidad orgánica más corta que la producida por los organofosforados, pero la mortalidad suele ser semejante<sup>8</sup>.

Por lo anterior, ante la llegada de un paciente al servicio de urgencias con signos y síntomas de intoxicación aguda, el clínico no debe olvidar la sintomatología particular caracterizada por cefalea, prurito, diarrea, fatiga, náuseas, vómito, sensación vertiginosa, tos, disnea o rinorrea. La velocidad de aparición de las manifestaciones clínicas de toxicidad depende de la vía de exposición y varía desde tres horas, si es por vía respiratoria o por ingestión, hasta 12 horas cuando se da por exposición cutánea. Además, uno de los factores determinantes que precipita una intoxicación es el grado de liposolubilidad del agente, esta variable puede prolongar el tiempo de inicio del cuadro clínico<sup>9</sup>.

La mortalidad secundaria a intoxicación por estos agentes llega hasta un 10% en el ámbito mundial<sup>4-10</sup>. Las exposiciones accidentales, agrícolas y la ingestión intencional son las causas más frecuentes de esta intoxicación<sup>4,10-1</sup>. Otras etiologías menos frecuentes son el consumo de alimentos contaminados por organofosforados como frutas, harina, aceite de cocina o el uso de ropa contaminada<sup>11-2</sup>. Los organofosforados y los carbamatos poseen diferentes estructuras químicas; sin embargo, ambos al ser inhalados, ingeridos o al entrar en contacto con la dermis, causan síndromes colinérgicos severos con manifestaciones clínicas y tratamiento similares<sup>11</sup>.

Debido a las implicaciones clínicas y fisiopatológicas de intoxicación por pesticidas, es de vital importancia identificar las características propias de cada uno de los tóxicos, cuya prevalencia es de mayor uso en la región Andina colombiana (alrededor del 80% de los plaguicidas usados). En su orden se destacan organofosforados, carbamatos, organoclorados y piretroides<sup>13-5</sup>. En relación a plaguicidas específicos se destacan mancozeb (ditiocarbamato), propenofos (organofosforado), carbofurán (carbamato), cymoxanil (cianoacetamida) y paratión (organofosforado)<sup>16</sup>. El objetivo de esta revisión es describir las manifestaciones clínicas de las intoxicaciones por plaguicidas neurotóxicos que se presentan en la región Andina colombiana.

### **MATERIALES Y MÉTODOS**

La presente es una revisión sistemática basada en las bases de datos Medline (PubMed), Scielo y Latindex, efectuada desde principios de marzo hasta finales de diciembre de 2013. Debido al objetivo de la presente revisión, los descriptores estrictamente utilizados fueron: mancozeb, profanofos, carbofurán, cymoxanil y paratión. La búsqueda obtenida

comprendió aproximadamente 700 artículos, de los cuáles fueron seleccionados 72 tras aplicar metodología bola de nieve (snowballing), debido a un alto porcentaje de artículos no relacionados con los objetivos de la presente revisión o cuyo énfasis se centraba en el efecto sobre microorganismos o plantas.

Se implementó como único filtro el idioma inglés y español. Los criterios de inclusión principales fueron aquellos artículos publicados desde 1990 hasta el 2013, que describieran las principales implicaciones de los pesticidas en humanos o en modelos animales de aplicación biomédica. Se excluyeron aquellos artículos que no diferenciaron la sintomatología específica de cada uno de los plaguicidas sin discriminar por probables sesgos. Las manifestaciones clínicas generales, fueron sintetizadas con base a los artículos encontrados y sus referencias.

### **RESULTADOS**

A través de la búsqueda sistemática en bases de datos latinoamericanas, se identificaron algunos artículos que estudiaban los tóxicos más prevalentes en los departamentos de Boyacá y Santander. Dichos tóxicos se describen en los siguientes apartados.

#### **Manifestaciones Clínicas Generales**

Las manifestaciones clínicas de la toxicidad aguda se dan por un exceso de estimulación colinérgica<sup>9</sup>, y corresponden a signos y síntomas como salivación, lagrimeo, micción, defecación, emesis gástrica, broncorrea, broncoespasmo, bradicardia<sup>9,17</sup>. Sin embargo, estos hallazgos solo abarcan los síntomas producidos por el compromiso de los receptores muscarínicos. El compromiso de receptores nicotínicos se evidencia al observar fasciculaciones, debilidad muscular y parálisis por estimulación excesiva de la placa neuromuscular por acumulación de acetilcolina.

La mortalidad por esta intoxicación se debe a la falla respiratoria que resulta de la combinación entre diversos factores como la depresión del sistema nervioso central, la debilidad neuromuscular, el aumento de las secreciones respiratorias y la broncoconstricción o incluso el colapso cardiovascular<sup>18</sup>. De otro lado, las personas que sobreviven a la intoxicación pueden permanecer con alteraciones neurocognitivas como trastornos

de la memoria y manifestaciones parkinsonianas<sup>17</sup>. Tras la intoxicación aguda, entre 24 y 96 horas posteriores, se puede presentar el denominado síndrome intermedio, que consiste en alteraciones neurológicas caracterizadas por disminución de reflejos flexores, anomalías de pares craneales de predominio visual, debilidad de musculatura proximal e insuficiencia respiratoria<sup>19</sup>. Los riesgos de presentar este síndrome se han relacionado con la liposolubilidad del tóxico y con la inadecuada dosis de oximas en los intentos por neutralizar la intoxicación<sup>19</sup>.

### Mancozeb (Ditiocarbamato)

Esta sustancia es una mezcla de 20% de manganeso, 2,55% de zinc y 77,5% de fungicida tipo etilen-bis-ditiocarbamato<sup>20</sup>. Los productos de degradación del mancozeb son dependientes del pH e incluyen etilentiourea (ETU), etilenurea y 5,6-dihidro-3H-imidazo-[2,1-C]-1, 2,4 dithiazole 3-thione<sup>21</sup>. Mancozeb es ampliamente usado en la agricultura para controlar una gran variedad de infecciones fúngicas de vegetales y plantas ornamentales. Es aplicado a las plantas y al suelo después de haber sido mezclado con agua, forma una delgada película en las plantas y penetra en las capas superiores del suelo con una vida media activa de uno a siete días, dependiendo de las condiciones del clima<sup>22</sup>.

Además, forma parte de la lista de plaguicidas con solicitudes de prohibición y de severa restricción publicada por el Observatorio Latinoamericano de Conflictos Ambientales. Allí también se presenta la clasificación de toxicidad aguda tipo IV (ligeramente tóxico), con una dosis letal oral de 6 250 mg/kg de peso y cutánea de 12 500 mg/kg de peso<sup>23</sup>. En Colombia, según la Resolución 9913 del 6 de diciembre de 1993 expedida por el Ministerio de Salud, se prohíbe la importación, producción, formulación, comercialización, manejo, uso y aplicación de los fungicidas maneb, zineb y sus compuestos relacionados<sup>24</sup>. De estos productos ditiocarbamatos aún se utiliza mancozeb.

Los efectos adversos del mancozeb en humanos no han sido muy estudiados. Se ha encontrado que los ditiocarbamatos están implicados en neurotoxicidad dopaminérgica y en disfunción mitocondrial en roedores y humanos, resultando en déficit motor y en última instancia enfermedad de Parkinson<sup>22</sup>. Además, se ha observado que pueden ser absorbidos

por el organismo a través de la piel, membranas mucosas y el tracto gastrointestinal y respiratorio.<sup>21</sup>

Los resultados de un estudio de la OMS 1988 en un suelo mostraron que mancozeb es inmediatamente degradado por microorganismos del suelo, liberando átomos de etileno C en forma de dióxido de carbono. La vida media en suelo a una concentración de 20 mg/kg fue de 50 días y a 10 mg/kg fue de 90 días. La velocidad estuvo influenciada por el nivel de oxígeno, humedad, temperatura, sensibilización orgánica y pH<sup>21</sup>. En un estudio realizado en la Universidad de Milán<sup>25</sup> (2006), se estableció un modelo *in vitro* para estudiar los efectos de mancozeb y su principal metabolito ETU, inducidos por liberación del TNF- $\alpha$ . La línea celular promielocítica usada en este estudio fue THP-1. Las células fueron tratadas con elevadas concentraciones de mancozeb o ETU en tiempos diferentes. Se observó una disminución en la liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) tras el tratamiento con mancozeb probablemente asociado a un evento pretranscripcional. Se demostró que la funcionalidad de mancozeb como pro oxidante causa inhibición directa de la activación de NF- $\kappa$ B (factor nuclear potenciador de cadenas ligeras kappa), el cual causa un decremento de la producción del TNF- $\alpha$  en monocitos<sup>25</sup>.

Respecto a la absorción del mancozeb, se reportó un estudio realizado por comisiones adjuntas a la OMS a finales del siglo pasado, en el cual ratas fueron tratadas a través de una sonda gástrica con 20 mg de <sup>14</sup>C-mancozeb por día durante siete días (aproximada a 100 mg/kg). Las ratas murieron un día después de la última dosis y se midió la radiactividad en excreciones y órganos: en excrementos 71%, órganos 16%, y tejidos 0,31%, piel 0,96% de la radiactividad total detectada<sup>21</sup>. El hecho de que la mayor parte de la radioactividad fuera detectada en las heces, indica que mancozeb fue pobremente absorbido por el tracto gastrointestinal. Se ha encontrado que tras una exposición aguda de 24 horas, mancozeb produce pérdidas celulares en el mesencéfalo específicamente en las células dopaminérgicas y gabaérgicas<sup>20</sup>, debido a que la dopamina es altamente vulnerable<sup>21</sup>. También tiene la capacidad para producir estrés oxidativo y causar destrucción selectiva de la sustancia nigra<sup>26</sup>. Al incrementar las concentraciones de mancozeb se presenta disfunción conductual adicional, notablemente en la conducta mediada por serotonina, pero sin daño estructural neuronal serotoninérgico<sup>21</sup>.

El mecanismo de daño neuronal asociado con exposición a mancozeb se exploró adicionalmente determinando el rol que estas especies reactivas a oxígeno jugaban en la toxicidad y se concluyó que la generación de especies reactivas de oxígeno estaba asociada con los efectos neurotóxicos anteriormente mencionados, en células mesencefálicas después de la exposición a mancozeb<sup>20</sup>. Los fungicidas que contienen manganeso han sido asociados con condiciones neurovegetativas como la enfermedad de Parkinson<sup>22</sup>. De manera congruente con el compromiso neurológico anteriormente comentado, ratas tratadas con ditiocarbamatos, mostraron signos de depresión, adinamia, disminución del tono, perturbaciones en coordinación, paresias y parálisis de las extremidades combinados con debilidad general, falta de apetito y postración<sup>21</sup>. La anterior sintomatología se consideró dosis dependiente<sup>21</sup>.

En un estudio realizado en la Universidad de los Andes, en Mérida, Venezuela (2005), cuyo objetivo fue analizar los efectos a la exposición prenatal de los pesticidas paraquat (dipiridilo) y mancozeb en el desarrollo de la transmisión sináptica en la corteza cerebelosa de ratones<sup>26</sup>, se encontraron reducciones significativas en los niveles de los neurotransmisores glutamato y aspartato. Los resultados demostraron que la exposición prenatal a cada uno o a la combinación de ambos pesticidas causó cambios en la cronología de sinaptogénesis en la corteza cerebelosa y afección severa en la transmisión sináptica<sup>26</sup>. En este estudio se llegó a la conclusión de que exposiciones producidas durante el desarrollo del cerebelo pueden dar lugar a alteraciones neuroanatómicas y funcionales que se manifiestan como síntomas clínicos relacionados con el sistema motor, tales como ataxia, temblores, hipoactividad y déficits en el aprendizaje, lo cual se asocia con la contribución de mancozeb a la degeneración de células vulnerables por interrupción de sus sistemas antioxidantes. Adicionalmente, mancozeb produce alteración endocrina y se ha demostrado que genera efectos toxicológicos significantes en la glándula tiroidea en ratas<sup>26</sup>.

Respecto a la exposición por inhalación de mancozeb, en un experimento con ratas los pesticidas fueron dados en la forma de aerosoles dispersos, con 95% de partículas de polvo (mancozeb: 80% de pureza) aplicando seis días por semana en un periodo de cuatro meses a concentraciones de 135 mg/m<sup>3</sup>. Tras el periodo esperado, se notó irritación local de la mucosa de la parte superior del tracto respiratorio<sup>21</sup>.

Aún más, en algunos estudios realizados a finales del siglo pasado e inicios del presente por la OMS sobre el efecto del fungicida en la vida prenatal, mancozeb fue administrado a ratas con una dosis de 1320 mg/kg en el día 11 de gestación. A dosis altas se observaron incrementos en las malformaciones<sup>21</sup>. En el estudio realizado por Paro *et al* (2012)<sup>26</sup>, se encontró que mancozeb afecta a las células somáticas de los folículos ováricos de mamíferos mediante la inducción de un estado premaligno, y tal daño se produce en la misma medida, tanto en ratones como en seres humanos. Estos resultados corroboran aún el concepto de que mancozeb debe ser considerado como un tóxico para la reproducción<sup>27</sup>.

### Profenofos (Organofosforado)

El profenofos ([RS]-O-4-bromo-2-clorofenil O-etil S-propilfosforato) es un pesticida organofosforado de uso agrícola, utilizado como acaricida y principalmente como insecticida en cultivos de algodón, maíz, patata, hortalizas, tabaco, entre otros<sup>28,29</sup>. Su mecanismo de acción es el bloqueo de la enzima AChE interrumpiendo la transmisión de impulsos entre las células nerviosas<sup>30</sup>. Es un plaguicida poco persistente que posee una vida media en condiciones aeróbicas y anaeróbicas de dos y tres días, respectivamente<sup>28</sup>. Al ser liberado en el aire, sus vapores reaccionan con radicales hidroxilo, sin embargo, estas fracciones son removidas del aire al ser precipitadas por la lluvia y el polvo. En los suelos su movilidad es baja y es eliminado rápidamente por hidrólisis química en condiciones alcalinas y por biodegradación<sup>28</sup>. En organismos marinos su toxicidad varía de alta a extremadamente alta, encontrando varios episodios de mortandad de estos organismos después de la aplicación de este plaguicida bajo condiciones recomendadas<sup>28</sup>.

Según la OMS, el profenofos se encuentra clasificado dentro del grupo II, moderadamente tóxico y en el sistema *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals* como categoría 4 (nocivo en caso de ingestión y en contacto con la piel); posee un DL<sub>50</sub> de 358 mg/kg de peso<sup>30</sup>. Puede ser absorbido por inhalación, ingestión o por vía dérmica<sup>31</sup>. Entre los síntomas de intoxicación aguda se refiere sialorrea, diaforesis, cefaleas, náuseas, sacudidas musculares, calambres, ataxia, visión borrosa, epifora, calambres abdominales, diarrea y malestar en el pecho<sup>26</sup>.

Un estudio realizado por Lakew *et al.* (1998) en Etiopía, África, con 81 trabajadores de control de

plagas demostró que el 16% y el 40% de los trabajadores tenían niveles de colinesterasa plasmática y colinesterasa eritrocítica respectivamente, por debajo del 50% de los valores de preexposición ( $p < 0,05$ )<sup>32</sup>. Prabhavathy et al. (2006) realizaron ensayos *in vitro* utilizando linfocitos a partir de muestras de sangre periférica de donantes humanos sanos tratadas con concentraciones subletales de profenofos y encontraron que estas concentraciones producían aberraciones cromosómicas y rupturas de cromátides en placas que se encontraban en estado de metafase ( $p < 0,01$ )<sup>33</sup>. Los resultados anteriores concuerdan con lo encontrado por los mismos autores en 2006, cuyos resultados indican que el profenofos induce apoptosis y necrosis en linfocitos de sangre periférica ( $p < 0,001$ )<sup>34</sup>, y con lo observado por Lu et al (2013) cuyos resultados indican que el profenofos reduce la viabilidad celular e induce daños en el ADN en células PC12<sup>35</sup>. Moustafa et al. (2007) encontraron que el profenofos genera destrucción y degeneración testicular, cambios edematosos en los túbulos seminíferos, espermatogonias vacuoladas y células de Leydig más alargadas en ratas<sup>36</sup>.

En los listados de registros de venta de plaguicidas químicos de uso agrícola y registros nacionales del (ICA) Instituto Colombiano Agropecuario se registran cinco compuestos comerciales que contienen profenofos como principio activo: profenocron, awake, fulminator, lancero y curacron; de estos, fulminator se produce en Colombia y es una mezcla de profenofos más cipermetrina<sup>37</sup>. En el estudio realizado por Cardenas et al. (2008)<sup>38</sup> estudiaron el uso de plaguicidas inhibidores de AChE en 11 localidades de Colombia desde 2002 hasta 2005, observando que los plaguicidas más usados por los trabajadores del sector agrícola son los organofosforados, con un total de 34 143 pesticidas. De estos, el 58,6% se encontraban en el listado de plaguicidas de uso restringido por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (US Environmental Protection Agency - EPA) y entre estos el 5,5% correspondían a profenofos.

En un estudio de determinación de la presencia de plaguicidas organofosforados en vegetales producidos en Colombia y vendidos en el mercado local de Bucaramanga, Santander, se encontró una alta contaminación de los alimentos especialmente por plaguicidas como el clorpirifos y el profenofos, presentes prácticamente en la totalidad de las muestras; además, se evidenció el uso indiscriminado de plaguicidas puesto que en el 57% de los casos se

evidenciaron muestras con cinco o más residuos. También se observó que el profenofos presente en la mayoría de las muestras, estaba en concentraciones superiores al límite máximo residual o a 500 ppm, en el 51% de los casos<sup>39</sup>.

### Carbofuran (Carbamato)

El carbofurano (2,3-dihidro-2,2-dimetilbenzofuran-7-il-metilcarbamato) es un pesticida persistente derivado del ácido carbámico usado como acaricida, nematocida y principalmente como insecticida para el control de las plagas de cultivos de soja (*Glycinemax*), patata (*Solanumtuberosum*) y maíz (*Zea mays*). Se considera un insecticida sistémico ya que se distribuye a los vasos, tallos y hojas de la planta pero no a sus frutos<sup>40</sup>. Según la Red de Acción en Plaguicidas y sus Alternativas para América Latina, el carbofurano está prohibido en Europa y Canadá desde 2008<sup>40</sup>, mientras que en Estados Unidos, donde el 45% de las mujeres afroamericanas tiene niveles detectables en plasma<sup>41</sup>, se encuentra desde el 2009 en proceso de prohibición total por la EPA<sup>42</sup>.

Lo anterior se fundamenta en diversos antecedentes de intoxicación por carbofurano como el que sucedió en Fesno County, California en julio de 1998, donde 40 granjeros presentaron síntomas tales como rinorrea, náuseas, cefalea, incontinencia urinaria, prurito y eritema. Las pruebas toxicológicas realizadas evidenciaron presencia de metabolitos del carbofurano en orina y niveles normales de la AChE en los glóbulos rojos<sup>43</sup>. En el año 2000, fueron reportados 113 casos mortales en Senegal, donde los principales síntomas fueron dolor torácico, disnea y edema en miembros inferiores<sup>44</sup>. En Colombia, el documento oficial del ICA, en relación a las restricciones, prohibiciones y suspensión de registros de plaguicidas de uso agrícola en Colombia, no incluye al carbofurano como prohibido o sujeto a advertencia alguna<sup>45</sup>. Según la EPA, el carbofurano puede ser absorbido por inhalación, ingestión, vía dérmica u ocular, presentando un riesgo de intoxicación aguda por exposición especialmente en niños de uno a dos años<sup>40</sup>. Se han reportado casos de envenenamiento humano por exposición ocupacional incluso tras seguir medidas estrictas de protección<sup>40</sup>.

Para la OMS, el carbofurano pertenece al grupo I (dosis letal 50 de 5-50mg/kg-1)<sup>46</sup>, señalado como altamente peligroso mientras que es extremadamente tóxico si hay ingestión directa o indirecta por persistencia en

restos de alimentos. Su vida media biológica en ratas es de 5,2 horas y la reducción de la actividad de la AChE puede llegar hasta el 79% según lo publicado por Zhang en el 2007<sup>47</sup>. Los signos y síntomas de toxicidad aguda incluyen eritema<sup>48</sup> y otros dependientes de la vía de exposición como asfixia, vómitos, náuseas, sialorrea, gastralgia, diarrea, diaforesis, epífora, diplopía y miosis; mientras que en concentraciones aún más altas pueden generar estrés oxidativo que se manifiesta con espasmo muscular, necrosis aguda muscular y subarticular; según lo expresado por Milatovic en el 2006<sup>49</sup> y paro respiratorio precedido por edema pulmonar. Los productores y distribuidores sugieren que en personas expuestas con bajo nivel de colinesterasa basal o hepatopatía se puede empeorar el estado por el carbofurano<sup>40</sup>.

Estudios realizados en la Universidad Nacional de Taiwán, han reflejado la potencial genotoxicidad del carbofurano por medio de pruebas de *Salmonella* positivas para cadenas de aminoácidos específicas<sup>50</sup>. Contrario a lo anterior, en Iowa, Estados Unidos, el estudio de 49 877 granjeros con licencia para fumigar con carbofurano, no presentó asociación con cáncer de pulmón o alguna otra neoplasia maligna<sup>41</sup>. La exposición crónica prenatal en ratas al carbofurano durante los siete a 21 días de gestación, inhibe la neurogénesis hipocámpal sin afectar la cerebelosa, al disminuir la proliferación celular bromodeoxiuridínica, el número de factores de transcripción como SOX-2, la proteína ácida gliofibrilar, RNAm para nestina, neuroregulina y neurogenina, además de la fosforilación de la histona H3 y aumentando los niveles de la caspasa 3<sup>51</sup>.

Baligar en el 2002 encontró que en ratas hembra se aumentó la cantidad de folículos atrésicos sin disminución del tamaño uterino asociado probablemente a un desequilibrio hormonal en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario<sup>52</sup>. En contraposición, Beard (1998) encontró que la exposición prenatal y posnatal en visones macho, generó disminución de los niveles de tiroxina e hiperplasia en las células intersticiales testiculares sin afectación de la glándula suprarrenal<sup>53</sup>. McDanielet al. En el 2007<sup>54</sup>, identificaron los efectos agudos de 0,75 mg/kg de carbofurano al 2,5% en acetona, sobre la inhibición de la AChE 15 minutos después de la administración oral en ratas. Sus resultados sugieren que la ingesta de la dosis mínima usada genera una drástica disminución de la AChE en el tejido cerebral pero no en los eritrocitos. En general, se produjo una disminución del 40% en los niveles generales de AChE, con una disminución

en la actividad motora del 60%. Específicamente, los niveles tóxicos del plaguicida han sido registrados en corteza piriforme, amígdala e hipocampo donde una inhibición de la fosforilación oxidativa asociada a hiperactividad cerebral se traduce en depleción significativa del ATP<sup>49</sup>.

A su vez, hay muerte neuronal que se produce como efecto de la acumulación intracelular de calcio por estimulación de receptores no NMDA (N-metil-D-aspartato) y producción de radicales libres de oxígeno, acompañada de hidrólisis de fosfatidilcolina. La sobreestimulación colinérgica genera a su vez activación de neuronas glutamatérgicas, cuyo neurotransmisor, por medio de receptores NMDA, induce la liberación de óxido nítrico, el cual actúa como neurotóxico en la degeneración neuronal al interactuar con el radical superóxido, formando superóxido nítrico. A nivel citológico, se observan alteraciones en mitocondria, plasmalema, citoesqueleto, entre otros<sup>49</sup>. A nivel mesenquimal se ha identificado que el carbofurano afecta las células madres, inhibiendo la diferenciación osteogénica<sup>55</sup> e induciendo pancreatitis aguda con formación de pseudoquistes<sup>56</sup>. A diferencia de otros carbamatos como carbamyl o baygon, carbofurano no mostró diferencia con el grupo control en el tratamiento quimioterapéutico del carcinoma escamocelular de piel<sup>57</sup>. La DL50 de este tóxico ha mostrado en ratas una notable disminución de la lipoproteína de alta densidad, con un aumento significativo de las lipoproteínas de baja y muy baja densidad, colesterol total y triglicéridos según lo señalado por Devendra en el 2009<sup>58</sup>.

### Cymoxanil (Cianoacetamida)

El cymoxanil (L-[2-ciano-2-metoxiiminoacetil]-3-etiluo) es un fungicida sistémico y de contacto, preventivo, curativo posinfección, erradicante y con acción traslaminar<sup>59-62</sup>. Debido a su composición, esta sustancia a dosis bajas (20 veces menor que la de fungicidas clásicos), penetra con mayor facilidad la planta por vía sistémica (acropétala, traslaminar y de contacto) siendo efectivo contra la mayoría de hongos del orden de los Peronosporales, responsables de causar las royas blancas y los mildiús en las plantas. El cymoxanil controla la actividad del mildiú destruyendo de forma selectiva el micelio del hongo en la superficie de las hojas en el momento de la incubación, impidiendo la germinación de las esporas que podrían ocasionar lesiones y pérdidas en el cultivo<sup>61,62</sup>.

Además de impedir la germinación de esporas, el cymoxanil emplea otros mecanismos de acción dentro de las cuales se incluyen la inhibición de la síntesis del ARN, respiración micelial con la que destruye el micelio del hongo durante su período de incubación lo que no permite que se originen daños o lesiones nuevas, alteración de la permeabilidad de la membrana celular y reducción de la esporulación<sup>62-63</sup>. Una de las mayores ventajas de este fungicida consiste en que su actividad no se extiende más de seis días, degradándose en el suelo de forma rápida tanto en condiciones aerobias como anaerobias, lo que reduce de forma importante el riesgo de contaminación. Sin embargo, de acuerdo con las condiciones del suelo su vida media puede extenderse hasta los 25 días<sup>59</sup>.

El cymoxanil actualmente se acompaña en las presentaciones comerciales de numerosos fungicidas como el mancozeb, famoxadona, metiram y zoxamide, con el objetivo de dificultar la aparición de razas resistentes, aumentar su actividad preventiva y su efectividad sobre algún patógeno en particular. Estas presentaciones son frecuentemente empleadas en cultivos de calabacita, calabaza, cucurbitáceas, tomate, lechuga, melón, patata, pepino, rosal, sandía, tabaco y tomate de cáscara, mostrando mayor actividad contra el mildiu de la cebolla (*Peronospora destructor*), mildiu de lechuga, acelga y otras hortícolas como cenicienta vellosa de la lechuga (*Bremialactuae*) y mildiu del rosal (*Peronosporasparsa*)<sup>64</sup>. La combinación particularmente empleada en el cultivo de patata es cobre más mancozeb y cymoxanil, cuyo nombre comercial es *Facym Curtine*<sup>64</sup> o *Dk-Zate*<sup>65</sup>.

Estudios realizados en ratones demuestran que este fungicida no presenta toxicidad aguda por vía oral, respiratoria o dérmica. En este mismo estudio (1999) publicado por la Oficina de Prevención y Protección Ambiental de Pesticidas y Sustancias Tóxicas de los Estados Unidos (*United States Office of Prevention, Pesticides Environmental Protection and Toxic Substances*), se citan valores de toxicidad oral subcrónica para ratones de 8,25 mg/kg/día, neurotoxicidad oral subcrónica en ratas de 47,6 mg/kg/día, toxicidad dérmica de 28 días con 1000 mg/kg/día, carcinogenicidad 4,08 mg/kg/día, por lo que fue clasificado como un carcinógeno improbable<sup>62</sup>. Las cifras para el desarrollo de neurotoxicidad en ratas fueron 224 mg/kg/día. Los principales hallazgos fueron degeneración de la mielina del nervio ciático, hiperactividad, agresividad que podría relacionarse

con la irritabilidad reportada en los resultados del actual estudio (10,17%) y disminución del encéfalo en ambos sexos. No se encontraron evidencias de anomalías en el desarrollo de fetos de madres expuestas a la sustancia<sup>62</sup>.

En un estudio realizado por la EPA (2011), se concluyó que los residuos de cymoxanil en el agua potable, considerados junto con otras fuentes de exposición, no generan niveles inaceptables que puedan poner en riesgo la salud humana<sup>62</sup>. El cymoxanil es excretado la mayor parte en orina y en menor medida en las heces. Su metabolismo implica la hidrólisis del fungicida, degradación de la glicina y posterior conjugación del glucurónido<sup>62</sup>. Se ha descrito que la tolerancia de acuerdo con los residuos hallados en las patatas corresponde a 0,05 ppm. La EPA ha determinado que actualmente no se han descubierto metabolitos de importancia toxicológica y se planea realizar estudios que evalúen el riesgo por acumulación<sup>62</sup>.

Al igual que con los demás fungicidas, para la manipulación del cymoxanil y sus formas comerciales se deben tener algunas precauciones, dentro de ellas no comer, beber ni fumar durante la manipulación, mezcla y aplicación del producto; usar ropa de protección durante la manipulación, mezcla, aplicación; terminada esta se debe lavar con abundante agua y jabón y cambiarse de ropa. Además, se debe mantener el producto alejado de los niños y animales domésticos, no almacenar ni transportar junto con alimentos, medicinas, bebidas, forrajes ni semillas; conservar el producto en su envase original, etiquetado y cerrado, y realizar la aplicación siguiendo la dirección del viento<sup>65</sup>. En caso de intoxicación se debe buscar asistencia médica, si hay contacto con los ojos lavarlos con abundante agua fresca y si el contacto fue con la piel lavarse con abundante agua y jabón<sup>65</sup>.

### Paratión (Organofosforado)

El paratión (ácido fosforotioico, O, O-dimetilo-[4-nitrofenil] éster) es un plaguicida organofosforado inhibidor de AChE que afecta a los sistemas nerviosos central y periférico y produce depresión cardíaca y respiratoria. Su aspecto es blanco amarillento con olor a ajo. Se usa como pesticida en soluciones líquidas con xileno o como una mezcla de polvo que se puede mojar<sup>66</sup>. Se utiliza contra los insectos picadores y succionadores que se encuentran principalmente en los cultivos de fruta, cereales, verduras, vid, ornamentas y hortalizas. Está en la lista

de sustancias peligrosas por diversas asociaciones internacionales entre las que se encuentra la EPA. Sus principales nombres comerciales son Bladan, EthylParathion, Folidol, Fosferno, Niran, Thiophos<sup>66-8</sup>. En humanos la intoxicación puede darse a través de la ingesta, inhalación o exposición dérmica. Se absorbe a través de la piel, las membranas mucosas y por vía oral. El paratión absorbido se metaboliza rápidamente a paraoxón y su mecanismo de acción es inhibir irreversiblemente la AChE e interrumpir el funcionamiento normal del sistema nervioso central<sup>69-70</sup>.

La sintomatología relacionada con la intoxicación es dolor de cabeza, desvanecimiento seguido de visión borrosa, transpiración, desórdenes gastrointestinales como diarrea y estreñimiento, temblores, falta de aire, convulsiones, pérdida del conocimiento, parálisis pulmonar y finalmente paro cardíaco. Estos síntomas aparecen con el transcurso de varias horas; también se presentan alteraciones hematológicas que incluyen hipercoagulabilidad, disminución del tiempo de protrombina y decremento del factor VII de la coagulación<sup>70</sup>. En Colombia, según la Resolución 2471 de 1991 del ICA “se restringe los usos de paratión, únicamente a plagas de algodón y pastos tecnificados y del metilparathion únicamente a plagas del algodón y arroz tecnificado”<sup>45</sup>.

Esta sustancia se incluye en el procedimiento de restricción del ICA por su clasificación como gravemente peligrosa y por la preocupación que suscitan sus efectos sobre la salud humana en las condiciones de empleo existente en los países en desarrollo<sup>71</sup>. Según la organización no gubernamental, *Pesticide Action Network*, paratión es uno de los pesticidas más peligrosos y lo refiere también como un “mal agente químico”. Tan solo en los Estados Unidos más de 650 trabajadores agrícolas han sido envenenados desde 1966, de los cuales 100 han muerto<sup>68</sup>. En los países subdesarrollados, mayor número de personas han sufrido intoxicaciones fatales y no fatales.

La OMS, el *Pesticide Action Network* y numerosas organizaciones ecologistas proponen una prohibición general y global. Su uso está prohibido o restringido en 23 países y su importación es ilegal en un total de 50 países<sup>68</sup>. El antagonista más común y muy específico es la atropina (sintomático), en dosis de hasta 100mg al día. Debido a que la atropina también puede ser tóxica, se recomienda pequeñas dosis repetidas con frecuencia. Si se detecta intoxicación humana

temprana y el tratamiento es rápido, las muertes son poco frecuentes<sup>71</sup>. La neuropatía periférica, incluyendo parálisis, se reconoce como secuela tardía después de la recuperación de la intoxicación aguda. El paratión se ha utilizado en suicidios, por esta razón, la mayoría de las formulaciones contienen un colorante azul para proporcionar advertencia<sup>72</sup>.

## CONCLUSIÓN

Las manifestaciones clínicas y efectos más frecuentes de mancozeb es la predisposición tumoral, trastornos psiquiátricos, enfermedad de Parkinson, ataxia, temblores, disfunción tiroidea y ovárica, para el plaguicida profenofos se incluyen la linfocitopenia y destrucción y degeneración testicular. En el caso del carbofurán se destacan la disnea, angina de pecho, edema de miembros inferiores, necrosis muscular y subarticular, edema pulmonar, paro respiratorio, trastornos mnésicos, hipotiroidismo, hiperplasia testicular, disminución de la acción osteoblástica y pancreatitis aguda. Para el cymoxanil se encontró neuropatía periférica ciática, irritabilidad, agresividad e hiperactividad; y por último para el paratión se destaca la depresión cardíaca y respiratoria e hipercoagulabilidad por disminución del factor VIII de la coagulación, ya que a pesar de las prohibiciones, siguen siendo pesticidas prevalentes en nuestra población.

En consecuencia, los pesticidas revisados en la literatura producen de manera prevalente efectos relacionados con su mecanismo fisiopatológico por lo que para cada tóxico existe un componente particular de la revisión por sistemas: neuropsiquiátrico (mancozeb, profenofos, carbofurán, cymoxanil), andrológico (profenofos y carbofurán), ginecológico (mancozeb), hematológico (profenofos y paratión), endocrinológico (mancozeb y carbofurán), cardiorespiratorio (carbofurán y paratión) y osteomusculoarticular (carbofurán). Sin embargo, debido a la ausencia de diversa literatura al respecto, es necesario la promoción de políticas y proyectos que permitan el desarrollo de líneas de investigación relacionadas con este tópico toxicológico.

## AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Nelson Gamboa Toloza, Médico y Cirujano Farmacólogo y Toxicólogo Clínico, por su dedicación en la enseñanza de la toxicología en la Universidad Industrial de Santander.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización Mundial de la Salud. Consecuencias sanitarias del empleo de plaguicidas en la agricultura. Ginecoba: OMS; 1992.
- García JE. Intoxicaciones agudas con plaguicidas: costos humanos y económicos. *Rev Panam Salud Pública*. 1998;4(6):383-7.
- Rawl DF, Roscoe V, Krakalovich T, Hanson C. N-methyl carbamate concentrations and dietary intake estimates for apple and grape juices available on the retail market in Canada. *Food Addit Contam*. 2004;21(6):555-83.
- Eddleston M, Phillips R. Self poisoning with pesticides. *BMJ*. 2004;328(7430):42-4.
- Pose D, De Ben S, Defino N, Burger M. Intoxicación aguda por organofosforados. Factores de Riesgo. *Rev Med Uruguay*. 2000;16:5-13.
- Idrovo AJ. Vigilancia de las intoxicaciones con plaguicidas en Colombia. *Rev Salud Pública*. 2000;2(1):36-46.
- Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, Klein-Schwartz W, Youniss J, Rose SR et al. 2002 annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*. 2003;21(5):353-421.
- Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *QJM*. 2002;95(5):275-83
- Rotenberg M, Shefi M, Dany S, Dore I, Tirosh M, Almog S. Differentiation between organophosphate and carbamate poisoning. *Clin Chim Acta*. 1995;234(1-2):11-21.
- Eddleston M, Eyer P, Worek F, Mohamed F, Senarathna L, von Meyer L, et al. Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective cohort study. *Lancet*. 2005;366(9495):1452-9.
- Eyer P. The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning. *Toxicol Rev*. 2003;22(3):165-90.
- Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, Klein-Schwartz W, Youniss J, Rose SR, et al. 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*. 2003;21(5):353-421.
- Wu ML, Deng JF, Tsai WJ, Ger J, Wong SS, Li HP. Food poisoning due to methamidophos-contaminated vegetables. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001;39(4):333-6.
- Vesga BE, Sepúlveda J, Figueroa C, Cardenas M, Gamboa N, Vesga E, et al. Intoxicación por Plaguicidas en la ESE Hospital Ramón González Valencia. *Acta Med Colomb*. 2000;25:286.
- Navas SE, Vesga BE. Niveles de Colinesterasa Plasmática en una Población con Exposición Directa a Plaguicidas en el Área Rural del Municipio de Ocaña, Norte Santander [Tesis]. Bucaramnga: Universidad Industrial de Santander, 2010.
- Castellanos W, Figueroa C. Intoxicación Aguda por Inhibidores de la Colinesterasa en el Hospital Universitario de Santander, Julio de 2006 a Diciembre de 2007. [Tesis]. Bucaramnga: Universidad Industrial de Santander, 2009.
- Portilla A, Pinilla G, Caballero J, Gomez E, Marín L, Manrique E, et al. Prevalencia de signos y síntomas asociados a la exposición directa a plaguicidas neurotóxicos en una población rural Colombiana en 2013. *MÉD. UIS*. 2014;27(2):47-9.
- Arima H, Sobue K, So M, Morishima T, Ando H, Katsuya H. Transient and reversible parkinsonism after acute organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41(1):67-70.
- Asari Y, Kamijyo Y, Soma K. Changes in the hemodynamic state of patients with acute lethal organophosphate poisoning. *Vet Hum Toxicol*. 2004;46(1):5-9.
- Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *N Engl J Med*. 1987;316(13):761-3.
- World Health Organization. International Programme on Chemical Safety, Task Group on Environmental Health Criteria for Dithiocarbamate Pesticides, Ethylenethiourea and Propylenethiourea: a general introduction. Geneva: WHO; 1988.
- Harrison A, Chou E, Gray JM, Pokyrwka NJ, Raley-Susman KM. Mancozeb-induced behavioral deficits precede structural neural degeneration. *Neurotoxicology*. 2013;34:74-81. 23. Observatorio Latinoamericano de Conflictos Ambientales. Plaguicidas con solicitudes de prohibición y de severa restricción. Chile: OLCAs; 1999.
- Ministerio de la Protección Social. Resolución número 9913 de 1993 (Dic 6,1993). Bogotá, Colombia. Consultado el 14 de Julio de 2013. Disponible en: <http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd38/Colombia/R9913-93.pdf>.
- Corsini E, Viviani B, Birindelli S, Gilardi F, Torri A, Codecà I, et al. Molecular mechanisms underlying mancozeb-induced inhibition of TNF-alpha production. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006;212(2):89-98.
- Miranda-Contreras L, Dávila-Ovalles R, Benítez-Díaz P, Peña-Contreras Z, Palacios-Prü E. Effects of prenatal paraquat and mancozeb exposure on amino acid synaptic transmission in developing mouse cerebellar cortex. *Brain Res Dev*. 2005;160(1):19-27.
- Paro R, Tiboni GM, Buccione R, Rossi G, Cellini V, Canipari R, et al. The fungicide mancozeb induces toxic effects on mammalian granulosa cells. *ToxicolApplPharmacol.Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;260(2):155-61.
- Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático de México. Ficha técnica del profenofos. México: INECC.
- Instituto Regional de Estudios de Sustancias Tóxicas. Plaguicidas de Centroamérica. Ficha técnica del profenofos. Costa Rica: Universidad Nacional Heredia.
- World Health Organization. The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2009. Stuttgart: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2010.
- Syngenta Agro S.A. Información de seguridad del curacron. México: Syngenta.
- Lakew K, Mekonnen Y. The health status of northern Omo State Farm workers exposed to chlorpyrifos and profenofos. *Ethioph Med J*. 1998;36(3):175-84.
- Prabhavathy Das G, Pasha Shaik A, Jamil K. Cytotoxicity and genotoxicity induced by the pesticide profenofos on cultured human peripheral blood lymphocytes. *Drug Chem Toxicol*. 2006;29(3):313-22.
- Das GP, Shaik AP, Jamil K. Estimation of apoptosis and necrosis caused by pesticides in vitro on human lymphocytes using DNA diffusion assay. *Drug Chem Toxicol*. 2006;29(2):147-56.
- Lu X, Yu C. Enantiomer-specific profenofos-induced cytotoxicity and DNA damage mediated by oxidative stress in rat adrenal pheochromocytoma (PC12) cells. *J Appl Toxicol*. 2014;34(2):166-75.
- Moustafa GG, Ibrahim ZS, Hashimoto Y, Alkelch AM, Sakamoto KQ, Ishizuka M, et al. Testicular toxicity of profenofos in matured male rats. *Arch Toxicol*. 2007;81(12):875-81.
- Instituto Colombiano Agropecuario. Regulación y control de plaguicidas químicos en Colombia. Citado el 15 de Julio de 2013. Disponible en: <http://www.ica.gov.co/Areas/Agricola/Servicios/Regulacion-y-Control-de-Plaguicidas-Quimicos.aspx>.
- Murcia AM, Stashenko E. Determinación de plaguicidas organofosforados en vegetales producidos en Colombia. *Agro Sur*. 2008;36(2):71-81.
- Cárdenas O, Silva E, Ortiz JE. The use of acetylcholinesterase inhibitors pesticides in eleven local health institutions, Colombia, 2002-2005. *Biomédica*. 2010;30(1):95-106.
- Red de Acción de Plaguicidas y sus alternativas para América Latina. Ficha técnica del Carbofurano. Citado el 19 de agosto de 2013. Disponible en: [http://www.rap-al.org/articulos\\_files/Carbofurano\\_Enlace\\_83.pdf](http://www.rap-al.org/articulos_files/Carbofurano_Enlace_83.pdf).
- Bonner MR, Lee WJ, Sandler DP, Hoppin JA, Dosemeci M, Alavanja MC. Occupational exposure to carbofuran and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*. 2005;113(3):285-9.
- United States Environmental Protection Agency. CarbofuranCancellationProcess.Carbofuran Cancellation Process. 2009. Consultado el 8 de julio de 2013. Disponible en: [http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/carbofuran/carbofuran\\_noic.htm](http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/carbofuran/carbofuran_noic.htm).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Farm worker illness following exposure to carbofuran and other pesticides--Fresno County California, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48(6):113-6. Errata appears en: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48(9):195.
- Gomes Do Espirito Santo ME, Marrama L, Ndiaye K, Coly M, Faye O. Investigation of deaths in an area of groundnut plantations

- in Casamance, South of Senegal after exposure to Carbofuran, Thiram and Benomyl. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2002;12(5):381-8.
45. Instituto Colombiano Agropecuario (ICA). Subgerencia de protección y regulación agrícola. Restricciones, prohibiciones y suspensión de registros de plaguicidas de uso agrícola en Colombia. 2005. Consultado el 18 de agosto de 2013. Disponible en: <http://www.ica.gov.co/getdoc/b2e5ff99-bd80-45e8-aa7a-e55f0b5b42dc/plaguicidas-prohibidos.aspx>.
  46. Thundiyil JG, Stober J, Besbelli N, Pronczuk J. Acute pesticide poisoning: a proposed classification tool. *Bull World Health Organ*. 2008;86(3):205-9.
  47. Zhang X, Tsang AM, Okino MS, Power FW, Knaak JB, Harrison LS, et al. A physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic model for carbofuran in Sprague-Dawley rats using the exposure-related dose-estimating model. *Toxicol Sci*. 2007;100(2):345-59.
  48. Gammon DW, Liu Z, Becker JM. Carbofuran occupational dermal toxicity, exposure and risk assessment. *Pest Manag Sci*. 2012;68(3):362-70.
  49. Milatovic D, Gupta RC, Aschner M. Anticholinesterase toxicity and oxidative stress. *ScientificWorldJournal*. 2006;6:295-310.
  50. Hour TC, Chen L, Lin JK. Comparative investigation on the mutagenicities of organophosphate, phthalimide, pyrethroid and carbamate insecticides by the Ames and lactam tests. *Mutagenesis*. 1998;13(2):157-66.
  51. Mishra D, Tiwari SK, Agarwal S, Sharma VP, Chaturvedi RK. Prenatal carbofuran exposure inhibits hippocampal neurogenesis and causes learning and memory deficits in offspring. *Toxicol Sci*. 2012;127(1):84-100.
  52. Baligar PN, Kaliwal BB. Reproductive toxicity of carbofuran to the female mice: effects on estrous cycle and follicles. *Ind Health*. 2002;40(4):345-52.
  53. Beard AP, Rawlings NC. Reproductive effects in mink (*MustelavisonMustela vison*) exposed to the pesticides Lindane, Carbofuran and Pentachlorophenol in a multigeneration study. *J ReprodFertilReprod Fertil*. 1998;113(1):95-104.
  54. McDaniel KL, Padilla S, Marshall RS, Phillips PM, Podhorniak L, Qian Y, et al. Comparison of acute neurobehavioral and cholinesterase inhibitory effects of N-methylcarbamates in rat. *Toxicol Sci*. 2007;98(2):552-60.
  55. Hoogduijn MJ, Rakonczay Z, Genever PG. The effects of anticholinergic insecticides on human mesenchymal stem cells. *Toxicol Sci*. 2006;94(2):342-50.
  56. Rizos E, Liberopoulos E, Kosta P, Efremidis S, Elisaf M. Carbofuran-induced acute pancreatitis. *JOP*. 2004;5(1):44-7.
  57. Amanullah M, Hari BY. Evaluation of carbamate insecticides as chemotherapeutic agents for cancer. *Indian J Cancer*. 2011;48(1):74-9.
  58. Rai DK, Rai PK, Gupta A, Watal G, Sharma B. Cartap and carbofuran induced alterations in serum lipid profile of Wistar rats. *Indian J Clin Biochem*. 2009;24(2):198-201.
  59. Terralia [Internet]. Cymoxanil. Citado el 22 de Julio de 2013. Disponible en: [http://www.terralia.com/agroquimicos\\_de\\_mexico/index.php?proceso=registro&numero=5170&base=2012](http://www.terralia.com/agroquimicos_de_mexico/index.php?proceso=registro&numero=5170&base=2012).
  60. Agrosiembra.com Agricultura Avanzada. Curzate M-72 WP. Citado el 22 de Julio de 2013. Disponible en: [http://www.agrosiembra.com/nc=curzate\\_M-72\\_WP-58](http://www.agrosiembra.com/nc=curzate_M-72_WP-58).
  61. Helm. CyrizateCymoxanilCyrizate Cymoxanil + Mancozeb. Fungicida sistémico y de contacto. Manual técnico. Naucalpan: Helm de México. p. 2-6. Disponible en: [http://www.helmmexico.com/es/marketing/pdf/manualtecnico/M\\_Cyrizate.pdf](http://www.helmmexico.com/es/marketing/pdf/manualtecnico/M_Cyrizate.pdf).
  62. United States Environmental Protection Agency. Pesticide fact sheets. Pesticides environmental protection and toxic substances. Disponible en: [http://www.epa.gov/pesticides/factsheets/chemical\\_fs.htm](http://www.epa.gov/pesticides/factsheets/chemical_fs.htm).
  63. Agri-s-EC. Respectbul fungicidas. Mancozeb 64% más cymoxanil 8% WP. [Citado el 22 de Julio de 2013]. Disponible en: [http://www.agrisc.com/portal/index.php?option=com\\_content&view=article&id=54:respectbul&catid=39:fungicidas&Itemid=62](http://www.agrisc.com/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=54:respectbul&catid=39:fungicidas&Itemid=62)
  64. Silvestre Protección vegetal. Ficha Técnica Curtine-V. Lima: Silvestre Perú S.A.C. Disponible en: [http://www.gruposilvestre.com.pe/ArchivosProducto/GS\\_PV\\_C\\_017.pdf](http://www.gruposilvestre.com.pe/ArchivosProducto/GS_PV_C_017.pdf). [Página Web]
  65. DK Drokasa Perú. Ficha técnica DK-Zate (Cymoxanil 8% + mancozeb 64%). Citado el 22 de Julio de 2013. Disponible en: [http://www.drokasa.com.pe/une\\_agro/ficha\\_tecnica/Ft-DK-ZATE.pdf](http://www.drokasa.com.pe/une_agro/ficha_tecnica/Ft-DK-ZATE.pdf).
  66. Centro Nacional de Producción Más Limpia de El Salvador (CNPML). Ficha de datos de seguridad de materiales. MetilparatiónMetil paratión 500 g/L CE. Citado el 30 de Agosto de 2013. Disponible en: [http://www.cnpml.org.sv/SAICM/public/documentos/HojasDeSeguridad/Hoja\\_de\\_Seguridad\\_del\\_Paration\\_Metil.pdf](http://www.cnpml.org.sv/SAICM/public/documentos/HojasDeSeguridad/Hoja_de_Seguridad_del_Paration_Metil.pdf).
  67. Departamento de Salud y Servicios para Personas Mayores de New Jersey. Hoja informativa sobre sustancias peligrosas. MetilparatiónMetil paratión. Disponible en: <http://nj.gov/health/eoh/rtkweb/documents/fs/1283sp.pdf>.
  68. Baird C. *Environmental Chemistry*. 2a ed. New York: Reverte; 2001.
  69. WebAcademia. Paratión, paratión-metilo, historia, propiedades de manejo, síntesis industrial, aplicaciones, actividad insecticida, degradación, seguridad, las propuestas para prohibir. [Citado el 28 de Agosto de 2013]. Disponible en: [http://centrodeartigos.com/articulos-informativos/article\\_76090.html](http://centrodeartigos.com/articulos-informativos/article_76090.html).
  70. Hoffmann U, Papendorf T. Organophosphate poisonings with parathion and dimethoate. *Intensive Care Med*. 2006;32(3):464-8.
  71. Instituto Colombiano Agropecuario (ICA). Subgerencia de protección y regulación agrícola. Restricciones, prohibiciones y suspensión de registros de plaguicidas de uso agrícola en Colombia. 2005. [Citado el 18 de agosto de 2013]. Disponible en: <http://www.ica.gov.co/getdoc/b2e5ff99-bd80-45e8-aa7a-e55f0b5b42dc/plaguicidas-prohibidos.aspx>.
  72. Documento de orientación para la toma de decisiones sobre la aplicación del procedimiento de ICP a plaguicidas sumamente peligrosos para la salud humana en las condiciones de empleo existentes en los países en desarrollo. Paratión-metilo. 1997. Disponible en: [http://www.pic.int/Portals/5/DGDs/DGD\\_Metil%20paration\\_ES.pdf](http://www.pic.int/Portals/5/DGDs/DGD_Metil%20paration_ES.pdf).