

## 5. MEDIDAS MEDICO-PREVENTIVAS EN LA UTILIZACION DE PESTICIDAS

Enrique Guerrero M \*

En su búsqueda por mejor producción agrícola, más alimentos, mayor rendimiento en productos vegetales de uso industrial, en fin de mayor producción en las actividades del campo, el hombre ha encontrado competidores respetables en otras especies vivas que utilizaron como medio nutritivo las plantas útiles y sus frutos. Especialmente nocivos son los insectos y sus larvas, los moluscos, roedores y algunas formas vegetales de vida-malezas y hongos, que se constituyen en plagas para el agricultor y para sus cultivos.

Para la lucha contra estas plagas el hombre viene empleando de tiempo atrás diversidad de sustancias altamente tóxicas denominadas plaguicidas o pesticidas que le han ayudado a aumentar su producción. Y no solo en el sector económico son de utilidad estos productos sino que también se le usa amplia y efectivamente en salud pública para eliminar vectores de enfermedades transmisibles (tifus, malaria, etc.). Sin embargo su utilización ha conllevado la aparición de problemas de diversa índole que preocupan a las autoridades agrícolas y sanitarias de todo el mundo. En efecto a la par que los plaguicidas son tóxicos para las especies que se desea combatir también lo son para el hombre y los animales útiles. Aniquilan así mismo insectos benéficos tales como las abejas y muy especialmente los depredadores normales de los insectos dañinos causando una descomposición en el equilibrio biológico que la naturaleza ha creado para evitar el excesivo predominio de ciertas especies. Bien conocidas son por nosotros los peligros que entraña para la salud y la vida de muchos nuestros compatriotas el uso indiscriminado e inadecuado de insecticidas altamente tóxicos.

Los expertos en ciencias naturales, biológicos, entomólogos, agrónomos, etc. están a su vez bien enterados de los problemas que causan la lucha química al romper el equilibrio natural entre las distintas especies y obligar al hombre al uso de los insecticidas, ya que una vez usados éstos, nos veremos forzados a seguir usándolos casi indefinidamente.

Según una publicación del Departamento de Agricultura citada por Fleming, el 75% de los seres vivos son insectos, su aparición sobre la tierra procede en más de 200 millones de años a la del homo sapiens y éste a pesar de la intensa lucha química que adelanta contra ellos no ha podido erradicar una sola especie.

---

\* Médico. Director Sanidad Ambiental INPES.

En nuestro país se viene incrementando continuamente la aplicación de plaguicidas en forma inadecuada y son ya incontables las intoxicaciones mortales que se les atribuyen. No disponemos aún de una estadística nacional valedera para los casos de envenenamiento, pero un indicador indirecto de manera como se magnifica este problema puede estar representado en las cifras de importación de insecticidas terminados y materias primas en los últimos años. Según un informe preliminar de CEPAL/FAO 1956, sobre "El uso de Pesticidas en Colombia" en donde se anota un crecimiento en la importación de plaguicidas terminados 5.8 millones de kilos en 1954 a 14.2 millones en 1961. Las importaciones de materia prima para formulaciones ha variado de 209.000 kilogramos en 1954 a 4'845.000 kilogramos en 1963. El consumo nacional en 1954 ascendía a 8'164.100 kilos de pesticidas terminados.

- 5.1. Criterios de Toxicidad. Desde el punto de vista médico la bondad de un insecticida estriba en su alta efectividad para los insectos y baja toxicidad para los mamíferos; entre mayor sea el margen entre la dosis efectiva (contra insectos) y la dosis tóxica (para el hombre) mayor será la seguridad que brinde. El problema es pues en cierta forma análogo al de las drogas.

La tradicional frase: "todo es veneno y nada es veneno" ilustra muy adecuadamente las dificultades que se encuentran para juzgar la toxicidad de una sustancia cualquiera. En realidad los efectos tóxicos dependen de una diversidad de factores inherentes al agente mismo, al ambiente y al huésped que introducen numerosas variables en la labor de calificar la peligrosidad de un compuesto. Conviene recordar algunos de los más importantes de estos factores:

- a) Propiedades físico-químicas de la sustancia
- b) Cantidad o dosis
- c) Tiempo de exposición
- d) Vía de ingreso al organismo
- e) Selectividad sistemática e importancia de los órganos afectados
- f) Mecanismos de detoxificación y eliminación empleados por el organismo.
- g) Susceptibilidad individual
- h) Estado anterior de salud y grado de actividad del huésped

Dada la multiplicidad de los elementos de juicio a considerar, se ha tratado de simplificar el problema buscando una forma simple de expresar la toxicidad, para lo cual se emplea el valor Dosis Letal 50, (DL 50).

La DL 50 es, una estimación estadística de la dosis mínima necesaria para matar el 50% de un grupo de animales bajo condiciones determinadas de experimentación y se la define como "La mínima cantidad que su-

ministrada en una sola dosis mata el 50% de un grupo de por lo menos 10 animales de laboratorio en condiciones específicas de experimentación y sometidas a observación durante un mínimo de 15 días después de la administración. Se expresa en unidades de peso (mgrs.gram.) por kilo de animal especificando la vía de administración, la especie y el sexo.

Tratándose de una expresión simplificada deben tenerse especiales precauciones en la interpretación de la DL 50 para evitar conclusiones erróneas:

1. Es necesario recordar que la peligrosidad de una sustancia, depende más del uso que se le dé y de la forma como se emplee que de su toxicidad intrínseca.

En la práctica es frecuente observar que productos no muy venenosos fácilmente accesibles al público y manejados con descuido causan más problemas e intoxicaciones que productos muy tóxicos cuya reconocida nocividad obliga a los usuarios a asumir grandes precauciones en su manejo.

2. Las DL 50 son valores obtenidos a partir de experimentación animal y no pueden explorarse directamente al hombre por las amplias variaciones de susceptibilidad entre las especies.
3. La dosis L 50 se emplea para expresar toxicidad aguda y no proporciona ninguna información sobre los efectos acumulativos, subagudos o crónicos del compuesto.

A pesar de las anteriores limitaciones los valores DL 50 permiten hacer comparaciones objetivas sobre la nocividad de los distintos compuestos que nos interesan y son muy útiles para establecer categorías de toxicidad que autoricen a establecer normas preventivas más estrictas para los productos de mayor actividad. Con base en los valores letales 50 el Ministerio de Salud Pública ha fijado mediante Resolución las siguientes categorías para plaguicidas: (cuadro No.1).

A manera de guía muy aproximada para convertir en medidas corrientes las DL 50 para estimar las probables dosis mortales en adultos, Hayes presenta las siguientes equivalencias:

DL 50 ORAL EN ANIMALES DE EXPERIMENTACION Mgs./Kg.	DOSIS MORTAL PROBABLE PARA UN HOMBRE ADULTO
- 5	Pocas gotas
5 a 50	Hasta una cucharadita
50 a 500	1 - 2 cucharadas
500 a 5.000	1 onza a medio kilo
5.000 a 15.000	Medio kilo a 1 kilo

## CUADRO No. 1

## CLASIFICACION DE TOXICIDAD DL 50

Clase de Toxicidad	D O S I S L E T A L 50		
	Oral mgs/Kg.	Inhalación P.P.M. (x)	Cutánea mgs/Kg.
CATEGORIA I	$DL_{50} \leq 50$	$DL_{50} \leq 200$	$DL_{50} \leq 200$
CATEGORIA II	$50 < DL_{50} \leq 500$	$200 < DL_{50} \leq 2.000$	$200 < DL_{50} \leq 2.000$
CATEGORIA III	$DL_{50} \geq 500$	$DL_{50} > 2.000$	$DL_{50} > 2.000$

(x) = P.P.M. = Partes Por Millón.

5. 2. Fuentes de Exposición. Todo contacto, sea o no de carácter ocupacional con pesticidas es causa potencial de intoxicaciones.

En el campo ocupacional se presenta el riesgo en fabricaciones, formulación, envase, transporte, venta y uso agrícola o sanitario de estos productos. Las ocupaciones más frecuentemente comprometidas además de los obreros de fábricas y empacadoras son : estimadores, cargueros, pilotos de fumigación, agricultores, fumigadores de tierra, cosecheros, jardineros, trabajadores de depósitos de semillas, trabajadores de salud pública en lucha contra insectos y roedores, operarios en tratamientos de maderas, agrónomos, veterinarios, etc.

Las oportunidades de intoxicaciones no ocupacionales son tan extensas que prácticamente toda la población general puede estar expuesta al riesgo en un cúmulo de circunstancias dependientes del uso creciente de estas sustancias tanto en el sector agrícola como en el urbano y doméstico.

- 5.3. Clasificación. De acuerdo con la sistematización ya presentada a ustedes en conferencias anteriores, los plaguicidas según su uso se clasifican en : insecticidas, rodenticidas, fungicidas y herbicidas. Cada uno de ellos se subdivide según su estructura química en orgánicos e inorgánicos. Teniendo en cuenta la multiplicidad de productos -más de 400 registrados hasta ahora para uso agrícola en el país- solo se intentará en esta ocasión una corta revisión de los grupos más caracterizados y de mayor uso entre nosotros.

#### 5.4. Insecticidas

##### 5.4.1 Insecticidas Orgánicos

Según su composición química se consideran : Organo-fosforados; carbamatos; Hidrocarburos clorados y derivados vegetales.

##### a) Insecticidas Organo-Fosforados :

Son ésteres de los ácidos fosfórico, tiofosfórico y ditiofosfórico. En la mayoría de los casos dos de los enlaces del átomo de fósforo están ocupados por grupos metoxi o etoxi, el tercer enlace con el oxígeno en el ácido fosfórico es reemplazado por un enlace coordinado con azufre en los derivados tio. El cuarto enlace del fósforo donde se efectúa la sustitución, tiene gran importancia ya que las propiedades químicas y farmacológicas del compuesto dependerán del grupo substitutivo que lo ocupe.

Vías de absorción : Los ésteres fosforados pueden penetrar al organismo por ingestión o a través de la piel intacta. La absorción transcutánea a pesar de ser lenta puede prolongarse por largo tiempo si no se efectúa un lavado minucioso de las partes impregnadas. La presencia de escoriaciones y dermatitis acelera grandemente la rata de ingreso y puede producir intoxicaciones severas que no se presentarían en casos de piel sana. Las mucosas y especialmente la conjuntiva ocular permiten una absorción más rápida y es posible observar efectos con solo salpicaduras en los ojos. En envenenamientos por vía digestiva las manifestaciones clínicas aparecen con gran rapidez, en tanto que por vía respiratoria, se demora varias horas.

Mecanismos de Acción : Normalmente para la transmisión de los impulsos nerviosos en numerosas estructuras (fibras parasimpáticas post-ganglionares, simpáticas pre-ganglionares, probablemente en la transmisión sináptica del Sistema Nervioso Central (S.N.C.) y en las placas neuromusculares de los músculos estriados), el organismo emplea un mediador químico : la acetilcolina, sustancia que estimula la sinapsis o directamente el órgano efector.

Una vez cumplida su misión la acetilcolina debe desaparecer para evitar una transmisión nerviosa continua. La destrucción del mediador químico se realiza mediante la acción de una enzima específica : la acetilcolina-esterasa que reacciona con el substrato (acetilcolina) produciendo una enzima acetilada y colina, posteriormente la enzima acetilada se disocia en unión acetato y enzima libre regenerada.

En este mecanismo normal interfieren los ésteres fosforados bloqueando la acción de la enzima por medio de una fosforilación de sus puntos activos impidiéndole así destruir la acetilcolina. El resultado es una acumulación progresiva de la acetilcolina, que se traduce en permanente estimulación de las estructuras efectoras (glándulas, músculos, nervios, etc.) con grave desequilibrio de la función nerviosa manifiesto por lo que se llama un cuadro colinérgico.

Niveles de Toxicidad : Aunque los ésteres fosforados son en general más tóxicos que los insecticidas hidrocarburos clorados, tiene una vida media mucho más corta y por lo tanto poco efecto residual, pues desaparecen por hidrólisis en pocos días o aún en semanas cuando se les deja en el medio natural.

Algunos organofosforados son inhibidores directos de la colinesterasa mientras otros no tienen esta propiedad y deben sufrir oxidación en el organismo a compuestos que si lo son, por lo que se les denomina inhibidores indirectos.

En el cuadro No. 2 se anotan las DL 50 orales de algunos de los más característicos insecticidas de este grupo.

**Clínica :** Las manifestaciones principales son : trastornos visuales, compromiso respiratorio, hiperactividad gastrointestinal y aumento de las secreciones mucosas y cutáneas. En el envenenamiento agudo, los síntomas se inician comúnmente alrededor de los 30 minutos y el cuadro está completamente establecido como máximo en 8 horas.

**Intoxicación Leve :** Falta de apetito, dolor de cabeza, mareos, debilidad muscular, ansiedad, temblor fino en lengua y párpados, miosis y visión nublada, (puede haber pupilas dilatadas).

**Intoxicación Moderada :** Náuseas, salivación, lacrimo, cólicos, vómito, sudoración profusa, pulso lento y temblores musculares.

**Intoxicación Severa :** Diarrea, pupila puntiforme no reactiva, edema pulmonar con dificultad respiratoria, cianosis, convulsiones, coma y bloqueo cardíaco.

Se han descrito efectos residuales producidos por el paration como secuelas de intoxicaciones severas y atribuidas a desmielinización : se trata de parálisis en las extremidades con pérdida de los reflejos tendinosos.

**Diagnóstico :** Debe considerarse positivamente la intoxicación por la inhibición de la acetil colinesterasa, por los órganos-fosforados puede ser irreversible, es decir, la enzima bloqueada pierde completamente su actividad y la función no se recupera hasta tanto no se regenere enzima nueva.

No siempre es este el caso, pues la enzima fosforilada se reactiva en mayor o menor grado y con mayor o menor rapidez dependiendo de la naturaleza química del insecticida fosforilante, por ejemplo la enzima inhibida por ésteres dimetil fosfóricos se reactiva espontáneamente con mayor rapidez que la inhibida por derivados dietilfosfóricos.

Conviene recordar que existe en el organismo otros ésteres de la colina distintos de la acerilcolina sin ninguna actividad nerviosa, que son hidrolizados por otro grupo de enzimas también llamadas colinesterasas, éstas son química y funcionalmente distintas de la acetilcolinesterasa y se los denomina pseudo colinesterasas.

La acerilcolinesterasa o colinesterasa verdadera se encuentra principalmente en el sistema nervioso (cerebro, nervios periféricos, ganglios simpáticos) y en el tejido muscular que son sus sitios de actividad, también se la encuentra en los glóbulos rojos. Por el contrario, las otras estererasas que son producidas abundantemente en el hígado, se en-

CUADRO No. 2

VALORES DL 50 ORAL Y CUTÁNEA DE INSECTICIDAS ORGANO-FOSFORADOS EN RATAS Y  
CATEGORIAS DE TOXICIDAD

Nombre Genérico del Compuesto	Máximo Permisible 1966 (mg/Kg)	Categoría Toxicidad	DL 50 Oral mgrs./Kg.	DL 50 Cutánea mgrs./Kg.
Carbofenotión		I	10 (h)	27 (h)
Clortión		III	880 (m)	4.100 (h)
Co-Ral		I	15.5 (h)	860 (m)
DDVP		II	56-80	75-107
Delnav		I	23 (h)	63 (h)
Demeton (Systox)		I	2.5 (h)	8.2 (h)
Diazinon		II	76 (h)	455 (h)
Dicaptan		II	330 (h)	790 (m)
Dimetoato		II	215 (m)	400 (m)
Disiston		I	2.3 (h)	6 (h)
EPN	0.5	I	7.7 (h)	25 (h)
Fention		II	215 (m)	330
Forato		I	1.1 (h)	2.5 (h)
Fosdrin	0.1	I	3.7 (h)	4.2 (h)
Fosfamidon		I	23.5	107 (h)
Malation	1.5	III	1.000 (h)	4.444
Paration	0.1	I	3.5 (h)	5.2 (h)
Paration metílico		I	14 (m)	67
Ronel		III	1.250 (m)	
Schradan		I	9.1 (m)	15 (m)
TEAP	0.05	I	1 (m)	2.4 (m)
Trioloifon		III	500 (h)	2.000

(h) = Hembras; (m) = Machos; las DL 50 sin especificación son equivalentes para ambos sexos.

cuentran además en el páncreas, las glándulas salivares y en el plasma sanguíneo. Ambos grupos de esterases están pues presentes en la sangre: la acetilcolinesterasa (verdadera o específica) se encuentra principalmente en los glóbulos rojos, las pseudo colinesterasas en el plasma. Esto tiene importancia en la práctica clínica ya que existen enfermedades (algunos trastornos hepáticos) capaces de presentar descensos de la colinesterasa plasmática (inespecífica) sin alteración de la acetilcolinesterasa de los glóbulos rojos. Por otra parte, como el nivel de la actividad colinesterasa de los glóbulos rojos guarda estrecho paralelismo con el del sistema nervioso, es posible conocer el tenor de la enzima en éste último a través de su determinación en los hematíes.

Organo-fosforado cuando se cumplen los siguientes requisitos:

- a) Historia definida de exposición a insecticidas fosforados pocas horas antes de la aparición de los síntomas, habitualmente dentro de las seis primeras horas, casi nunca después de 12 horas.
- b) Evidencia clínica de estimulación parasimpática difusa y generalizada con los síntomas y signos ya descritos.
- c) Marcada depresión de la actividad colinesterasa en glóbulos rojos y plasma. Las manifestaciones clínicas no comienzan hasta que la concentración de colinesterasa ha descendido a un nivel crítico. Generalmente los síntomas aparecen cuando la actividad colinesterasa desciende hasta un 25% de sus valores iniciales, sin embargo disminuciones hasta del 50% justifican el diagnóstico.

Los niveles varían grandemente de un individuo a otro y por ello es difícil establecer niveles normales para la población no expuesta. Para obviar esta dificultad es necesario efectuar la determinación previa a la exposición a todo trabajador que vaya a ponerse en contacto con insecticidas fosfóricos para obtener su estado de pre-exposición.

Los fosforados orgánicos hacen descender tanto la colinesterasa del plasma como la de los glóbulos rojos pero la primera se recupera más rápidamente en pocas semanas, en tanto que la de los glóbulos rojos lo hace a razón de 1% por día aproximadamente, demorándose el regreso a los niveles normales cerca de 3 meses. Aunque la mejoría clínica se logra habitualmente en las primeras 48 horas no hay ninguna recuperación significativa de la colinesterasa en ese tiempo. Aparentemente el sistema nervioso requiere muy poca cantidad de enzima para su funcionamiento pero debe tener una reserva normal para cubrir necesidades de gran actividad.

La experiencia clínica refuerza este concepto ya que si un individuo se expone nuevamente a un insecticida fosforado antes de recuperar en

los eritrocitos su nivel normal de colinesterasa, se producirá una recurrencia clínica severa con cantidades mucho menores del tóxico de las requeridas en circunstancias normales.

La elevación del paranitrofenol urinario es una prueba clínica indicativa de absorción de paration o de sus análogos que posean el grupo nitrofenilo que puede ser un buen coadyuvante en el diagnóstico de intoxicación por este compuesto.

#### Primeros Auxilios.

##### 1. Eliminación del agente tóxico:

- a) Cuando el veneno ha sido ingerido: se provocará el vómito lo más rápidamente posible con una cucharada de jarabe de ipeca, con agua jabonosa o agua con sal abundante y provocando el reflejo nauseoso con los dedos o con gajos de cebolla. Esto se hará con pacientes conscientes.
- b) Si la vía es cutánea se quitarán las ropas contaminadas y se hará un lavado minucioso con agua y jabón.

##### 2. Mantenimiento de la respiración:

Si la respiración se detiene o es muy débil se dará respiración boca a boca o se proporcionará oxígeno.

##### 3. Donde se manipulen habitualmente insecticidas órgano fosforados se deberá disponer de Atropina en ampollas o en tabletas. Mientras se obtienen servicios médicos se puede aplicar una ampolla o suministrar dos tabletas, colocándolas debajo de la lengua, y guardando siempre las siguientes dos reglas:

- a) No administre Atropina si no hay síntomas de envenenamiento (no sirve como preventivo).
- b) Si se decide dar Atropina, el paciente deberá ser visto de inmediato por un médico.

#### Tratamiento Médico. En casos graves:

1. Control del problema respiratorio con oxígeno, de ser posible a presión y mantener las vías respiratorias despejadas mediante succión de secreciones.
2. Cuando desaparezca la cianosis iniciar la aplicación de sulfato

de Atropina: 2 a 4 mgrs. I.M. o I.V. según la gravedad y continuar con 1 - 2 mgrs. cada 5, 10 o 15 minutos hasta signos de atropinización (piel y mucosas secas, rubor taquicardia hasta de 140/minuto) que se deben mantener por 48 H.

No debe temerse a la intoxicación atropínica, se pueden requerir 60 y más mgrs. en un día. Obtenida la atropinización se dan las dosis de mantenimiento: 1 mgr. I.M. cada 15 minutos durante las 3 primeras horas, luego 1 mgr. I.M. cada media hora o cada hora. En los niños se usa la mitad de las dosis.

3. Oximas: Aplicar 2 PAM vía intramuscular 1 gr. en adultos y 0.25 en niños. También se puede usar toxogonina 250 mgrs. intravenosa para repetir al cabo de 2 horas. En los niños: 5 mgrs./K. No usar oximas en la intoxicación por carbamatos o por diagiron.
4. Decontaminación del estómago, la piel y los ojos mediante lavado gástrico o retiro de las ropas y baño minucioso según la vía de ingreso.
5. Tratamiento sintomático: No dar nunca morfina, aminofilina ni tranquilizantes fenotiazínicos que están contraindicados.

b) Carbamatos insecticidas.

Son generalmente insecticidas del grupo mono metil carbamato que tienen como los fosforados, la propiedad de inhibir la colinesterasa y de absorberse por todas las vías. El mecanismo de acción es también similar con la diferencia de que la enzima carbamilada se reactiva siempre espontáneamente y con mucha mayor rapidez que la enzima fosforilada. Es tan rápida la reactivación que si el análisis de la actividad colinesterasa no se hace bajo ciertas condiciones, la enzima continuará reactivándose en el tubo de la muestra y podrá dar resultados excesivamente altos que pueden interpretarse como normales. El compuesto se metaboliza muy rápidamente. El envenenamiento por estos compuestos es por lo tanto más leve que el causado por fosforados orgánicos. El tratamiento es similar a los anteriores con una sola importante excepción: No deben usarse oximas, el PAM parece agravar el pronóstico.

c) Insecticidas Hidrocarburos Clorados.

Son en su mayor parte derivados clorados del benceno, (Hexacloruro de benceno, el DDT, TDE, Metoxiclor, Dilan, Keltano, Pextano, Clorobencilato, etc.) y del Indano (Aldrin, Dieldrin Endrin, Clordano, Heptaclor Isodrin, etc.). Son todos solubles en grasas y muy poco en agua. Tienen la particularidad de persistir largamente en la natura-

leza (semanas, meses y años) y de acumularse en las grasas neutras y en los lípidos de los mamíferos a diferencia de los fosforados que no tienen estas propiedades. Por su larga residualidad constituyen un problema de salud pública a pesar de que en general son menos tóxicos que los derivados del ácido fosfórico. Pueden persistir en los vegetales por lo cual se han fijado niveles máximos para residuos en alimentos (tolerancia) destinadas a limitar la posibilidad de ingestión por el hombre, tanto a partir de productos agrícolas alimenticios, como de la grasa y carne de bovinos y porcinos (otras tolerancias se han fijado para casi todos los pesticidas actualmente en uso).

Ingresan al organismo por cualquiera de las vías: respiratoria, digestiva y cutánea.

#### Modo de Acción.

Aunque actúan como estimulantes del S.N.C. no se ha aclarado el exacto mecanismo de acción en el hombre. Se afirma que los derivados clorados del benceno interfieren en las funciones nerviosas como resultado de su descomposición en tricloroetano y clorobenceno. El DDT actúa principalmente sobre el cerebelo y corteza cerebral causando hiper excitabilidad, debilidad muscular y convulsiones. Los derivados del indano son más tóxicos y entre ellos se destaca el Aldrin; al parecer afectan la corteza cerebral dando origen a convulsiones y opistótonos. Hay compromiso renal y hepático.

#### Niveles de Toxicidad.

En la Tabla No.3 se presentan las categorías de toxicidad, el nivel máximo permisible en aire y la categoría de toxicidad de algunos de los más característicos de estos compuestos.

#### Clínica.

Intoxicaciones agudas: El DDT y los compuestos relacionados producen en dosis bajas: vómitos que se presentan dentro de la primera hora después de ingestión, excitación, aprensión y debilidad muscular. En dosis altas se agrega temblor en los párpados, cabeza, cuello y posteriormente en las extremidades que degenera rápidamente en convulsiones crónicas similares a las intoxicaciones por estriquina; el pulso es normal, la respiración es primero acelerada y luego lenta y superficial.

Los solventes orgánicos presentes en las formulaciones comerciales de estos insecticidas pueden atenuar los efectos convulsivos pero

CUADRO No. 3

DOSIS LETALES 50 ORALES EN RATAS BLANCAS, CATEGORIAS DE TOXICIDAD Y NIVELES MAXIMOS PERMISIBLES DE ALGUNOS INSECTICIDAS HIDROCARBUROS CLORADOS.

NOMBRE GENERICO	DL 50 ORAL Mgrs./kg.	CATEGORIA TOXICIDAD	MAXIMO PERMISIBLE EN AIRE Mgrs./m <sup>3</sup>
Aldrín	39 (m)	I	0.25
Clordano	335 (m)	II	0.5
Clorobencilato	1040 (m)	III	
D.D.T.	113 (m)	II	I
Dieldrín	46	I	0.25
Endrín	7.5 (h)	I	0.1
Heptacloro	100 (m)	II	0.5
Isodrín	7 (h)	I	
Keltano	1000 (h)	III	
Lindane	83 (m)	II	0.5
Metoxiclor	6000	III	15
Pertano	4000	III	
TDE	3400	III	
Toxafeno	80 (h)	II	0.5

Cuando las dosis letales 50 difieren de uno a otro sexo se transcribe el valor más bajo con las letras (m)= machos y (h)= hembras. Los valores sin indicación de sexo son equivalentes para ambos sexos o no se ha especificado el sexo en la fuente de información.

aumentan la depresión ulterior del S.N.C. Si los síntomas se inician con depresión respiratoria poco tiempo después de la exposición a una solución del compuesto, debe pensarse en un efecto del solvente más que del DDT.

Con los derivados del Indano (Dieldrín, Aldrín, Endrín, etc.) los efectos son más severos y de evolución más rápida. Los síntomas: hiperexcitabilidad, temblores, ataxia y convulsiones son seguidas de depresión del S.N.C. y falla respiratoria. El clordano puede lesionar riñón, llegando hasta la anuria.

#### Intoxicación crónica.

Se han publicado casos de intoxicación crónica con DDT que se manifestaron por malestar general, torpeza y debilidad en las extremidades, temblores ligeros, anemia leve y pérdida de peso, síntomas que regresaron después de retirar de la exposición durante 2 - 3 meses a los afectados.

#### Laboratorio.

- a) Altos niveles urinarios de cloro orgánico o mejor aún de ácido bis (p-clorofenil) acético (DDA) son indicativos de exposición a DDT o su análogos. Los niveles urinarios no siempre guardan relación con el grado de exposición.
- b) En casos crónicos el análisis de grasa para derivados clorados tomados mediante biopsia de tejido celular subcutáneo es necesario para el diagnóstico. Pueden ser coadyuvantes las pruebas de función hepática.

#### Tratamiento:

Se deben adoptar las medidas generales para toda intoxicación:

- a) Hacer evacuar el veneno primero, provocando el vómito y luego lavado gástrico. En caso de usar laxantes emplear solamente salinos, nunca dar purgantes oleosos. Si hay contaminación cutánea retirar las ropas y lavar completamente la piel con agua y jabón.
- b) Suministrar respiración artificial en caso necesario, bien sea boca a boca o con oxígeno si este está disponible.
- c) No hay antídoto específico, se controlarán las convulsiones con barbitúricos de corto y largo efecto; pentobarbital y fenobarbital son los más usados. El primero de 100 a 500 mgrs. I.V. si las convulsiones son muy severas, luego se pasa a fenobarbital 100 mgrs. S.C.

En casos menos graves: fenobarbital 100 mgrs. S.C. cada hora hasta que cesen las convulsiones sin pasar de 0.5 grs.

d) No dar adrenalina ni otros estimulantes.

Insecticidas de origen vegetal.

De importancia por su amplio uso son los extractos de piretro (incluyendo al producto sintético análogo: aletrina) y rotenona, menos usados actualmente son la Ryania, la sabadilla y la nicotina.

Las piretrinas son ampliamente usadas en insecticidas domésticos en polvos, aerosoles y vaporizadores, generalmente en combinación con otros productos. Los productos caseros comunes contienen 0.5 -1% de principios activos del piretro. Se absorben por ingestión e inhalación, la absorción cutánea es despreciable, sin embargo tienen potentes propiedades alérgicas que son origen frecuente de manifestaciones clínicas. Por ingestión pueden producir cuadros similares a los de la veratrina que van desde excitación hasta convulsiones y parálisis tetaniformes, se presenta además fibrilación muscular. Los casos fatales terminan por falla respiratoria, en las instancias favorables la recuperación es completa. Los síntomas más acusados y frecuentes son: dermatosis alérgicas, rinitis y ocasionalmente cuadros asmáticos.

La dosis letal 50 Oral de Piretrinas es de 200 mgrs./Kg. en la rata. El máximo nivel permisible en el aire es de 5 mgr./m<sup>3</sup>. De todos los insecticidas actualmente en uso, los derivados del piretro son tal vez, en la práctica los menos tóxicos para los mamíferos.

#### 5.4.2. Insecticidas Inorgánicos.

Entre los insecticidas inorgánicos todavía en uso tienen importancia por su potencial tóxico los arsenicales: aceto arsenito de cobre (verde de París) arseniato de calcio y de plomo; los compuestos fluorados: Fluorosilicato de aluminio y sodio y en menor grado de riesgo aunque de muy amplia utilización el azufre y sus derivados inorgánicos.

a) Arsenicales.

La acción tóxica de los compuestos arsenicales es probablemente debida a su interferencia en el metabolismo celular principalmente a través de inhibición de las enzimas que poseen el grupo sulfhidrilo (-SH). La dosis letal de los arsenicales varía entre 10 y 100 mgrs. por kilo de peso dependiendo del compuesto, siendo el

más activo el arseniato de sodio. La tolerancia en productos alimenticios es de 0.65 por libra. El N. M.P. en el aire es de 0.5 mgr/m<sup>3</sup>.

Las manifestaciones agudas cuando hay ingestión consisten principalmente en trastornos gastrointestinales que se inician dentro de la primera hora después de la ingestión: dolor esofágico tipo quemadura, vómito y diarrea copiosa mucosanguinolenta. La piel es húmeda y pálida, hay marcada debilidad e hipotensión. La muerte ocurre por falla circulatoria precedida de convulsiones y coma. Si la muerte no es inmediata, aparecen albuminuria e ictericia en los días subsiguientes como expresión del compromiso hepato-renal.

La inhalación de polvos puede causar edema pulmonar con dificultad respiratoria, amoratamiento, tos dolorosa con abundantes secreciones espumosas y estertores húmedos en todos los campos pulmonares.

Las formas crónicas son consecutivas a absorción continua de dosis bajas. Las estructuras más afectadas son el S.N.C. y la piel. Se describen polineuritis, parestias, parálisis, calambres, anestias y parestias de tipo quemadura en pies y manos. Muy comunes son las manifestaciones cutáneas con dermatitis exfoliática con hiperqueratosis palmo plantar, eczemas, ulceraciones, hiperpigmentación, alopecia, edemas localizados. Son características las lesiones tróficas en cabello y uñas.

La identificación del arsénico en cabellos, uñas, orina y materias fecales es el procedimiento de laboratorio más efectivo para confirmar el diagnóstico. En la orina es normal un valor de 0.17 p.p.m. (como trióxido). En trabajadores expuestos pero asintomáticos se pueden encontrar 0.82 p.p.m. en orina y 100 p.p.m. en cabello.

Tratamiento:

- a) Eliminar el tóxico favoreciendo el vómito o mediante el lavado gástrico.
- b) El antídoto es el dimercaprol o Bal que se presenta en ampollas de 5 c.c. a 10 c.c. en vehículo oleoso con 500 mgrs. Las dosis son de 3.4 mgrs./Kg. vía I.M. cada 6 horas durante 2 días y luego cada 12 horas durante los 8 días siguientes para aliviar las reacciones adversas del Bal se puede dar afedrina oral (25 mgrs.)

### 5.5. Herbicidas.

Los más usados en la actualidad son del grupo orgánico e incluyen sa-

les o ésteres de ácidos clorofenoxiacéticos (2,4-D y 2,4,5-T y MCPA) y derivados dinitrofenólicos tales como el dinitroatocresol, el 2 sec-butildinitrofenol el cicloexil-dinitrofenol, etc.

#### 5.5.1. Clorofenoxiacéticos.

Los más comunes son sales y ésteres del 2,4-D (Acido diclorofenoxiacético), solos o combinados con derivados del 2, 4, 5-T (ácido triclorofenoxiacético) que se encuentran en el comercio en forma de polvos mojables y soluciones emulsionables con fines de exterminio selectivo de hierbas indeseables y malezas.

Pueden ingresar al organismo por ingestión e inhalación la absorción cutánea es ínfima. Actúan como hormonas que intervienen en el crecimiento de las plantas; no tienen tal efecto en los animales y el mecanismo de acción en el hombre no es conocido.

La DL oral en ratas es de 370 mgrs. por kilo para el ácido fenoxiacético, los valores para sus sales y ésteres oscilan entre 620 y 805 mgrs./K. Para el ácido 2,4,5,T y sus ésteres o las DL 50 orales varían entre 480 y 500 mgrs./K. En el hombre la dosis probable que se requiere para causar síntomas está entre 3 y 4 grms. La ingestión de 500 mgrs. diarios de 2,4-D durante 21 días no causó síntomas. En animales cantidades ligeramente menores que las requeridas para causar respuesta tóxica, en una dosis, fueron toleradas durante meses sin efectos demostrables. Por lo tanto el efecto acumulativo es mínimo.

El valor máximo permisible en aire, tanto para 2,4-D como para 3,4,5-T es de 10 mgrs./m<sup>3</sup>.

La información clínica disponible sobre casos de intoxicación no es muy abundante. se han descrito fasciculaciones musculares, hiporreflexia tendinosa, estupor, convulsiones y coma. En los animales hay miotonía, ataxia, parálisis, rigidez y coma con muerte por fibrilación ventricular. El 2,4-D es un irritante cutáneo moderado según la mayoría de los autores. En nuestro país se presentó hace varios años un brote epidémico que afectó casi simultáneamente a trabajadores que usaban estos productos en distintos lugares del país y que se caracterizó por lesiones cutáneas de tipo acné que cubrieron todo el cuerpo con gran predominio en cara y tronco.

La investigación subsecuente permitió sugerir una alteración en un producto que aparentemente dio origen a la formación de difenilos altamente clorados cuyo poder acneigénico es bien conocido.

El tratamiento es sintomático.

### 5.5.2. Dinitrofenoles.

Son usados también como fungicidas y acaricidas. Se absorben por vía respiratoria y digestiva. El dinitrocresol (D N O C) y el derivado butilo secundario se absorben a través de la piel intacta, no así el ciclohexilo, actúan al parecer por inhibición de la síntesis de ciertos enlaces fosfato que son útiles para regular la utilización de energía en el metabolismo de las células.

La acción de estos compuestos se manifiesta por elevación de la temperatura del organismo como consecuencia de aumento de las oxidaciones celulares. Las DL 50 orales en ratas son de 30 mgr./K. para el DNOC y de 37 mgrs./K. para el sec-butilo.

El valor permisible para el primero es de 0.2 mgrs./m<sup>3</sup> de aire. La dosis única peligrosa de DNOC para el hombre ha sido estimada en 2 gramos (29 mgrs./K. aprox.).

El dinitroortocresol es eliminado muy lentamente del organismo por lo cual exposiciones repetidas pueden dar efectos cumulativos.

Los síntomas y signos característicos son: náuseas, dolor abdominal, fiebre, rubor, sudoración profusa, pulso y respiración acelerados, colapso y coma.

El comienzo es súbito y puede haber una incubación hasta de dos días. Existe elevación del metabolismo basal. La determinación por el laboratorio en la sangre total es muy útil para el control médico de personal expuesto. Se puede usar la siguiente guía:

0	-	10	p.p.m.	=	sin importancia
11	-	20	p.p.m.	=	absorción apreciable
21	-	30	p.p.m.	=	niveles inseguros
31	-	40	p.p.m.	=	compatible con intoxicación; comienzo de síntomas
41	-	50	p.p.m.	=	peligroso
Más de		50	p.p.m.	=	críticamente peligroso

El tratamiento consiste:

a) Eliminación del tóxico con lavado gástrico e intestinal con alca-

linos o decontaminación cuidadosa de la piel. La piel y los cabellos quedan pigmentados de un tinte amarillento que no debe tratar de quitarse. La atropina está contraindicada.

- b) Hidratación para reemplazar las pérdidas de líquidos por el sudor.
- c) El metil tiouracilo sódico en sol. al 2.5% en 10 c.c. I.V. se ha aconsejado para reducir rápidamente el metabolismo basal.

## 5.6. Fungicidas.

Entre los productos inorgánicos se encuentran el sulfato de cobre (en el caldo bordelés), el azufre elemento y el cloruro mercuríco. Actualmente los compuestos orgánicos se usan cada vez más, destacándose: los mercuriales alquílicos y arílicos; los diticarbamatos (ferban, siran, maneb, nabam y zineb); y el pentaclorofenól.

### 5.6.1. Mercuriales Orgánicos.

Dentro del grupo alquílico los compuestos metilmercurícos parecen ser más peligrosos que los etil y fenil mercurícos probablemente por su mayor volatilidad.

Se les usa ampliamente en tratamiento de semilla para prevenir el crecimiento de hongos, también pueden usarse para el control de éstos en frutas, cereales y verduras siempre que no dejen ningún residuo en estos alimentos.

Al parecer los organomercuriales se absorben más rápido y se eliminan más lentamente que los compuestos inorgánicos lo que se traduce en mayor acumulación. Otro tanto se observa al comparar entre sí, los derivados alquílicos con los arílicos. Todos los derivados orgánicos se absorben por piel intacta y aparatos respiratorio y digestivo.

La DL 50 oral en ratas oscila alrededor de 30 mgrs./K. sin embargo estos valores son poco indicativos al considerar la toxicidad en seres humanos ya que son mucho más frecuentes las intoxicaciones crónicas que las agudas; casi siempre los casos estuvieron relacionados con ingestión de semillas tratadas, o exposiciones repetidas durante el uso en el tratamiento de semillas o durante la fabricación. El valor máximo permisible es de 0.01 mgr./m<sup>3</sup> de aire.

A diferencia de lo que ocurre con el Hg inorgánico, los síntomas ini-

ciales son de tipo neurológico con poca o ninguna expresión de efectos digestivos o renales. La latencia puede durar varios meses y el comienzo es insidioso: aparecen cefáleas; parestesias; temblor ligero, trastornos visuales (limitaciones del campo visual, amaurosis) incoordinación, atrofiás musculares, trastornos mentales, estupor y coma. La recuperación es muy lenta, cuando ocurre; con gran frecuencia no hay mejoría. Otro tipo común de manifestaciones clínicas son las alteraciones cutáneas con dermatitis flictenular y descamativa. El análisis de la eliminación urinaria del mercurio es útil para el diagnóstico aunque no hay acuerdo sobre la interpretación de los resultados cuantitativos.

#### 5.6.2. Ditiocarbamatos.

Son fungicidas de amplio uso para árboles frutales, verduras y tabaco por su baja toxicidad. El Nabam es el más tóxico a juzgar por la DL 50: con 395 mgrs./K. oral en ratas. Para los demás productos este valor va de 1.400 mgrs./K. (ziram) hasta 17.000 mgrs./K. (Ferbam). Se les considera pues, poco peligrosos lo que ha dado origen a descuido en su manejo a pesar de lo cual las únicas alteraciones atribuidas a estos compuestos son irritación de piel, mucosas respiratorias y conjuntiva.

#### 5.6.3. Pentaclorofenol.

Se le emplea en la conservación de la madera. Se absorbe por todas las vías y se comporta en el organismo en forma muy similar a los dinitrofenoles ya descritos. Hay aumento del metabolismo basal con fiebre. En los casos graves, al comienzo es brusco y la evolución rápida; la incubación puede ser de 3 a 30 horas. El valor máximo permisible en aire es de 0.5 mgr./m<sup>3</sup>. Los síntomas son similares a los de los dinitrofenoles y el tratamiento que no siempre da buenos resultados es sintomático, siguiendo la misma pauta para los herbicidas del grupo nitrofenol.

#### 5.7. Raticidas.

Entre los compuestos inorgánicos se destacan el Sulfato de Talio y el arsénico. De los orgánicos las hidroxycumarinas y el fluoroacetato de sodio son los más característicos. Se emplea también en salud pública el cianuro de hidrógeno al que se hace referencia en otra sección de este grupo.

### 5.7.1. Talio.

Las sales más comunes son el sulfato (del cual existen rodenticidas en el país con nombre similar al de preparados a base de arsénico), el acetato y el carbonato.

La vía oral es la más frecuente puerta de ingreso en los casos de envenenamiento, los que en su mayoría son accidentales y afectan más a los niños. Y También puede absorberse por vía cutánea. Entre nosotros es una causa frecuente de intoxicaciones.

El talio actúa como veneno celular en forma semejante al arsénico pero no inhibe tan intensamente como éste las enzimas son radicales sulfhidrilos. Es un veneno acumulativo que se distribuye en todos los tejidos, se elimina por riñón y secundariamente por el intestino; la excreción diaria alcanza apenas al 3% del total ingerido. Los tejidos epiteliales, (piel, glándulas endocrinas), los folículos pilosos y el S.N.C. son las estructuras más susceptibles. Se estima como dosis letal la cantidad de 1 Gr. en un hombre adulto. El nivel máximo permisible en el aire es de 0.1 mgr./m<sup>3</sup>.

#### Síntomas y signos:

Las manifestaciones principales están en relación con el sistema nervioso, el aparato digestivo y el cabello. El cuadro tiene similitud con el observado en la intoxicación arsenical. Dosis muy altas dan origen a gastroenteritis en las 12 primeras horas y solo después de 2 a 5 días se inician los síntomas nerviosos que son los más destacados. La incubación puede durar hasta dos semanas. Hay dolor abdominal paroxístico con sensibilidad a la palpación profunda, más notorio al retirar la presión, vómito, diarrea, estomatitis, salivación y pérdida de peso.

Son marcados los dolores en las extremidades inferiores, ataxia, parestesias, hiperreflexia, debilidad muscular y ptosis bilateral. El progreso de la enfermedad se manifiesta con letargos, palabra escándida, temblor, movimientos coreiformes, convulsiones, delirio, cianosis y muerte comúnmente debida a bronconeumonía, falla respiratoria o compromiso circulatorio.

La típica pérdida de cabello aparece tardíamente alrededor de 2 semanas; en estos casos prolongados, son también característicos la ataxia, los movimientos coreiformes y diversos trastornos psicóticos. En ocasiones se observan línea gingival azulosa y estrias blancas en las uñas. Las lesiones neurológicas pueden ser permanentes. También hay compromiso renal con albuminaria, hematuria y cilindros.

El hallazgo de talio en orina, sangre y cabellos es la prueba de laboratorio diagnóstica ya que no se encuentra talio normalmente en el organismo, sin embargo el hallazgo en la orina puede significar solamente absorción en caso de personas expuestas.

**Tratamiento:**

La administración oral temprana de carbón activado y yoduro potásico puede retardar la absorción del talio que no se haya logrado extraer con vómito o lavado gástrico. El tiosulfato de sodio se ha usado para inactivar el talio aunque los resultados no son claros. Con Bal y con Euta Ca los resultados son contradictorios y en general no se recomiendan. La ditizona parece ser más eficaz y es el antídoto recomendable.

**5.7.2. Fluoroacetato de Sodio.**

Es una sal sintética incolora inodora muy soluble en agua, usada como rodenticida enérgico en soluciones al 1/300 o en cebos al 1/500. En Colombia está prohibida su venta a pesar de lo cual se le encuentra clandestinamente en el comercio. Se absorbe muy rápidamente por el aparato digestivo hasta el punto de que por esta vía los efectos son equivalentes a los de la inyección intravenosa. También puede ingresar fácilmente por vía respiratoria pero no atraviesa la piel intacta. Interfiere en el metabolismo celular pero su mecanismo de acción no está bien definido.

La dosis probablemente mortal en el hombre oscila entre 35 y 140 mgrs. (0.5 a 2 mgrs./K.). El valor máximo permisible en aire es de 0.05 mgrs./m<sup>3</sup>.

**Clínica:**

La iniciación de los síntomas se presenta entre 30 minutos hasta 4 ó 5 horas desde la ingestión con vómito, excitabilidad, convulsiones epileptiformes, posteriormente hay trastornos cardiorespiratorios: pulso alternante, fibrilación ventricular y muerte.

**Tratamiento:**

Además de las medidas generales para envenenamiento se recomienda el monoacetato de glicerol (monoacetin), 0.1 a 0.5 cc/K: intramuscular o la misma dosis de una sal al 60% diluida en 5 partes de sal salina por vía I.V. En experimentación animal se ha empleado sulfato de magnesio I.V. con buenos resultados.

El uso del fluoroacetato debe ser limitado a personal muy competente y bajo condiciones de máxima precaución.

### 5.7.3. Hidroxicumarinas.

Las hidroxicumarinas tipo Warfarina y Racumin son muy eficaces contra toda clase de roedores. Actúan inhibiendo la formación de protombina lo que facilita las hemorragias por lo cual también son usadas en medicina como anticoagulantes. La DL 50 es inferior a 5 mgrs./K. en ratas. El máximo nivel permisible es de 0.1 mgrs./m<sup>3</sup> de aire.

Por ser bien conocidos sus efectos y encontrarse ampliamente descritos en los textos de farmacología no se hace aquí su descripción. El antidoto es la vitamina K.

### 5.8. Medidas Médico-Preventivas para Pesticidas.

Las responsabilidades del médico industrial en la protección de la salud de los trabajadores a su cargo, son primordialmente de carácter preventivo y para el caso de personal expuesto a plaguicidas este enfoque adquiere aún mayor importancia.

- a) Exámenes médicos de admisión. Representan el primer paso preventivo. El examen clínico deberá ser lo más completo posible con especial énfasis en el sistema respiratorio, el sistema nervioso y la piel, ya que la gran mayoría de los pesticidas afectan una o varias de estas estructuras. La investigación de antecedentes será minuciosa en lo referente a previas exposiciones y a enfermedades anteriores relacionadas con los sistemas citados. La determinación de la actividad colinesterasa debe ser una prueba de rutina para todo candidato a trabajar donde se manejen órgano-fosforados.
- b) Exámenes Médicos Periódicos. El control de salud deberá hacerse a intervalos periódicos cuya frecuencia estará condicionada al grado y tipo de exposición. En obreros de fábrica o aplicadores expuestos a fosforados orgánicos se hará determinación de la colinesterasa sanguínea (preferentemente en glóbulos rojos). En casos de exposiciones intermitentes convendrá hacer la prueba antes de iniciar la exposición y continuar con nuevos análisis cada ocho o quince días si se manejan productos concentrados o con periodicidad mensual a trimestral si se usan materiales diluidos.

Descensos del 50% de actividad colinesterasa en relación con el nivel basal del trabajador hacen imperativo su traslado a ocupa-

ciones exentas de exposición; no se deben reintegrar al trabajo hasta tanto sus niveles no superen el 75%. Cuando se desconoce el normal del individuo, descensos hasta de un 65% del promedio para la población justifican el cambio de puesto.

- c) Educación. La actividad médica debe incluir un programa educativo permanente acompañado de estrecha supervisión sobre el cumplimiento de las normas preventivas establecidas. Estas y el tipo de instrucción dependerán de la clase de pesticidas y del grado de riesgo que ellos representan. Las instrucciones variarán según se trate de obreros de fábricas o de aplicadores en terreno.
- d) Higiene personal. Toda instalación donde se manejen pesticidas deberá contar con facilidades para baño. La ducha diaria y el cambio de ropas serán obligatorios al terminar la jornada de trabajo y siempre que se presente contaminación accidental de la piel.
- e) Ropa de Protección. Cuando sea posible se impondrá el uso de overol con cierre en cuello y mangas, casco, gafas, guantes y botas impermeables. Sin embargo en los climas cálidos esto no es fácil de aplicar.
- f) Protección respiratoria. Además de otras medidas de ingeniería y de métodos de trabajo, es necesario el uso de respiradores con filtro y cartucho químico específicamente aprobados para insecticidas. Debe recordarse que los respiradores de cartucho dan protección de apenas pocos minutos y los respiradores de carierster apenas por pocas horas según las concentraciones en el aire. En algunas ocupaciones son necesarias escafandras con suministro de aire.

## 5.9 BIBLIOGRAFIA

1. Fleming - "Modern Occupational Medicine"  
Lea & Febinger 1954.
2. Hayes W.R. - "Clinical Handbook on Economic Poisons"  
U.S. P.H.S. Publication No.476. 1963.
3. Dreisbach - "Poisons Handbook" Lange. 1960.
4. Merewether E.R. "Industrial Medicine and Hygiene". Vol. 3, 1956.
5. Johnstone R.T. and Miller S. - "Occupational Diseases and Industrial  
Medicine" 1960.
6. O.M.S. Comité de Expertos. "Empleo Inocuo de los Plaguicidas en Salud  
Pública" Informe Técnico No. 356, 1967.
7. Fabre R. et Truhaut R. - "Preces de Toxicologie".  
Tome I, 1960.
8. Golz H.H., Shaffer C.B. - "Información Toxicológica sobre los Insecti-  
cidas de Cyanamid" 1967.
9. Gleason M.; Gosselin R. - "Clinical Toxicology of Commercial Products"  
1963.

\*\*\*\*\*