

Insecticidas organofosforados. “De la guerra química al riesgo laboral y doméstico”



E. CAROD BENEDICO

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Biescas. Huesca

RESUMEN

Los insecticidas organofosforados (IOP) se encuentran ampliamente extendidos en la actualidad ya que son utilizados tanto en el medio laboral (agrícola y no agrícola) como en el doméstico, en diversas industrias, medicina e incluso como armamento químico.

Según la OMS, el manejo incorrecto de los IOP es responsable de gran número de intoxicaciones agudas caracterizadas por el desarrollo de un síndrome colinérgico y de múltiples complicaciones crónicas, siendo la neuropatía retardada una de las más representativas. En la actualidad se está dando más importancia a estas últimas, cuya frecuencia va progresivamente en aumento, ya que pueden pasar desapercibidas por desconocimiento médico o del propio usuario, que no es capaz de relacionar su sintomatología con la exposición a IOP.

Las consecuencias sanitarias de la exposición a IOP constituyen en la actualidad, un problema de salud pública de primera magnitud. El rol del profesional de Atención Primaria es primordial en el adecuado manejo de estos compuestos debido a su accesibilidad y a la realización de medidas preventivas eficaces, que son las principales armas para combatir la patología derivada de los mismos.

En este trabajo se revisan la epidemiología, etiología, clínica, diagnóstico, tratamiento y en especial, el conjunto de medidas preventivas necesarias para lograr disminuir la incidencia y prevalencia de patología relacionada con la exposición a IOP.

Palabras clave: Insecticidas organofosforados. Inhibidores de la colinesterasa. Atención Primaria. Salud Pública.

Organophosphate insecticides. “From chemical warfare to labour and home risks”

ABSTRACT

Organophosphorus insecticides (OPI) are widely extended and they are used not only in the work world (farming and not farming world), but also in households, several industries, medicine and even as chemical weapons.

According to the WHO, the incorrect use of OPI is responsible for a great number of acute poisoning, characterized by the development of cholinergic syndrome and multiple chronic complications, being the neuropathy one of the most representative. Actually these complications are very important because its frequency is progressively increasing, as they may go unnoticed by medical ignorance or by the user himself, who is not able of linking his symptomatology to OPI exposure.

Health consequences of OPI exposure are, nowadays, a first magnitude problem for Public Health. The role of Primary Assistance professionals is essential for the correct use of these compounds, due to their accessibility and the taking of efficient preventive measures, which are the main weapons to combat the pathology derived from these compounds.

Epidemiology, etiology, diagnosis, treatment, and, especially all the necessary preventive measures to successfully bring down the incidence and prevalence of pathologies related to OPI exposure, are revised in this work.

Key words: Organophosphate insecticides. Cholinesterase inhibitors. Primary Health Care. Public Health.

INTRODUCCIÓN

Se denominan insecticidas organofosforados (IOP) aquellas sustancias orgánicas derivadas de la molécula del ácido fosfórico. Forman parte de los insecticidas "de contacto" al absorberse por intermedio de los lípidos del caparazón de los insectos¹.

Los conocimientos acerca de la química del fósforo se remontan a comienzos del siglo XIX, pero las investigaciones que describieron por primera vez los efectos nocivos de los IOP sobre los seres vivos datan de 1932 siendo el alemán Schrader uno de los científicos que más información ha aportado al respecto².

Ampliamente extendidos en la actualidad³, su uso más relevante, aunque no exclusivo, es en la agricultura como insecticidas. Los compuestos con acción anticolinesterásica se han utilizado clásicamente en medicina para el tratamiento del íleo paralítico y atonía vesical, enfermedades neurológicas degenerativas⁴, miastenia gravis, parálisis motriz postanestésica, glaucoma, y más recientemente, para tratar la retinitis por citomegalovirus⁵ y algunos tumores⁶. A pesar de estar prohibidos como armamento químico a nivel mundial (gases nerviosos: sarín, tabún)^{7,8}, todavía son utilizados en algunos países como armas de guerra química o terrorista; es el "armamento de los países pobres" de potencial mortífero muy elevado y bajo precio. Pueden emplearse como aditivos en diferentes industrias: petróleo, disolventes, colorantes, barnices, cuero artificial, etc. En el ámbito doméstico constituyen la formulación de insecticidas habituales⁹. Por último, debido al manejo incorrecto por parte de determinadas empresas fumigadoras, los IOP están siendo utilizados en la desinfección y desinsectación de áreas y edificios públicos sin realizar las medidas preventivas necesarias, hecho que conduce a numerosas bajas laborales e incluso casos de invalidez parcial y total de empleados y personal relacionado con dichos centros (hospitales, piscinas, etc.)¹⁰. La mayoría de las ocasiones, los pacientes desconocen que han estado en contacto con una zona fumigada y no pueden atribuir su cuadro clínico a una posible intoxicación. Por este motivo serán correctamente diagnosticados ni tratados.

EPIDEMIOLOGÍA

Las intoxicaciones agudas y complicaciones crónicas producidas por los IOP constituyen en la actualidad un importante problema de Salud Pública⁸.

Según la OMS se producen anualmente más de tres millones de intoxicaciones por plaguicidas y la mayoría son causadas por IOP¹¹. En nuestro país, es

Almería la zona donde ocurren con mayor frecuencia¹² seguido de Levante, Baleares y Canarias.

Últimamente se presta mayor interés a la posibilidad de complicaciones crónicas^{13,14}:

—Neuromusculares: polineuropatía distal, parestesias y debilidad muscular.

—Cardiotoxicidad: existen evidencias experimentales de una elevada prevalencia de cambios electrocardiográficos con patrón isquémico¹⁵.

—Desórdenes menstruales, aumento del riesgo de aborto y secuelas fetales en mujeres embarazadas^{16,17}. Probable afectación de la fertilidad y la libido en el hombre.

—Neuropsicológicas: trastornos de conducta, memoria o estado de ánimo. Alteraciones electroencefalográficas.

—Digestivas: dispepsias, gastritis, hepatitis no víricas, pancreatitis.

—Respiratorias: irritación de vía aérea superior, hiperreactividad bronquial.

—Dermatitis de contacto secundaria al efecto irritativo de los IOP o como reacción alérgica.

Considerando los problemas de salud asociados al medio laboral, los IOP son agentes causales de determinadas enfermedades centinela ocupacionales¹⁸. Es decir, existe un daño (enfermedad, invalidez o muerte) cuya evolución es modificable mediante una intervención y constituye una señal de alerta que pone de relieve deficiencias del sistema preventivo o asistencial¹⁹. Podemos relacionar el manejo de IOP con: neuropatía tóxica inflamatoria²⁰, asma de origen laboral, neoplasias malignas de tráquea, bronquios, pulmón y tiroides²¹, hepatitis tóxicas no víricas y pancreatitis²².

BIOQUÍMICA Y FISIOPATOLOGÍA

Clasificación de IOP habituales^{9,23,24}

—Toxicidad muy alta: Metamidofos (*Ortho - nitor*® y *Tamarón*®), Paration (*Folidol*®).

—Toxicidad moderada: Clorpirifos (*Dursban*®), Dimetoato (*Cekutoato*®, *Dafene*®), Fention (*Le - baycid*®), Monocrotofos (*Ceku*® y *Nuvacrón*®).

—Toxicidad baja: Malation (*Benatión*® y *Exa - tión*®).

Metabolismo

Se absorben fácilmente, atraviesan la barrera hematoencefálica, son muy liposolubles, de volatilidad variable, vida media corta en plasma y elevado volumen de distribución en tejidos¹. Se metabolizan en hígado y se excretan por vía urinaria y heces²⁵.

Vías de entrada

—*Respiratoria*: Típico de intoxicaciones profesionales en relación con uso de aerosoles y fumigación. Inicio rápido de sintomatología. Muy frecuente²⁶.

—*Digestiva*: Habitual en intentos suicidas e intoxicaciones involuntarias. Produce un cuadro más florido pero de inicio más lento²³.

—*Cutáneo-mucosa*: En relación con exposiciones laborales. Inicio de síntomas muy lento y con menor gravedad²⁵. Frecuente.

—*Parenteral*: Excepcional.

El conocimiento de las vías de entrada es fundamental para prevenir la morbimortalidad ocasionada por la exposición a IOP en nuestro medio²⁷.

Efectos tóxicos¹³

1. *Inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (AC)*¹, produciendo un aumento de acetilcolina en las terminaciones motoras y una mayor fuerza en la contracción muscular, que puede llegar a ocasionar fasciculaciones y, en casos graves, un bloqueo neuromuscular despolarizante mantenido con la consiguiente parálisis muscular.

La sobreestimulación colinérgica es responsable del cuadro típico de intoxicación aguda (IA) y de la "reintoxicación endógena" por acúmulo de IOP en la grasa corporal²⁸.

2. *Toxicidad directa* al igual que otros tóxicos.

3. Algunos autores describen un "síndrome intermedio" que sería secundario a una *disfunción de la placa neuromuscular postsináptica*²⁸.

4. *Inhibición de la esterasa neurotóxica* —esterasa diana de la neuropatía—, produciendo una *polineuropatía retardada (NR)*¹¹.

La unión IOP-AC, es fuerte pero susceptible de ser desactivada con la administración precoz de *Oximas*²⁹. De no ser así, durante las primeras horas se estabiliza la unión de forma irreversible y tarda en deshacerse entre una hora y varias semanas.

ETIOLOGÍA

1. *Laboral*: la más frecuente³⁰. Vía de entrada: respiratoria y cutáneo-mucosa. Se producen por negligencia del trabajador o de la empresa responsable del tratamiento de un área determinada con IOP.

2. *Accidental*³¹: ingestión infantil por descuido, confusión de IOP con alimentos y al mezclarlos con éstos, consumo de alimentos con residuos de pesticidas. Vía de entrada principal: digestiva.

3. *Voluntaria*: con intencionalidad suicida vía digestiva, o bien homicida y terrorista³² en cuyo caso la vía de entrada suele ser la respiratoria^{7,8}.

CUADROS CLÍNICOS

Dependen del tipo de IOP, vía de entrada, dosis y susceptibilidad individual^{31,33}.

1. *Síndrome colinérgico*¹³ en la fase aguda de la intoxicación, originado tras un periodo de latencia de 30-60 minutos (Tabla I).

2. *Efectos tóxicos directos*: signos de inflamación aguda, ulceración e incluso necrosis laríngea, esofágica, gástrica y duodenal, laringotraqueal y pulmonar. Hepatitis, pancreatitis e insuficiencia renal aguda.

3. *Síndrome intermedio*²⁸, a los 24-96 horas de la intoxicación aguda, tras superar la fase colinérgica y antes de que aparezca la NR. Se produce una parálisis de músculos respiratorios, proximales de las extremidades y flexores del cuello. Puede persistir varios días y ocasionar una insuficiencia respiratoria severa que no cede con los antídotos.

4. *Neuropatía retardada*¹³, a las 2-4 semanas de la exposición al tóxico, tras una intoxicación aguda, o tras un tiempo indeterminado después de una intoxicación crónica que ha podido pasar desapercibida. Consiste en una degeneración axonal que desarrolla una polineuropatía distal y simétrica periférica-central³⁴ (Tabla II).

Tabla I

MANIFESTACIONES DE LA INTOXICACIÓN AGUDA POR INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS

Síndrome colinérgico

Afectación del SNC (Sistema nervioso central)

Cefalea, confusión, ansiedad, falta de concentración y psicosis
Ataxia, temblor, disartria, vértigos
Hipotensión
Depresión respiratoria, convulsiones y coma

Síndrome muscarínico (Hiperestimulación parasimpática)

Miosis y visión borrosa. Disminución de la presión intraocular
Alteración de la acomodación
Aumento de la secreción bronquial y broncoespasmo
Sudoración, lagrimeo y sialorrea
Náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal
Incontinencia urinaria y fecal
Bradicardia, hipotensión arterial y bloqueos de conducción

Síndrome nicotínico (Hiperestimulación simpática)

Fasciculaciones y calambres musculares
Debilidad y parálisis de la musculatura estriada
Taquicardia e hipertensión
Hiperglucemia
Palidez
Midriasis (infrecuente)

Tabla II

MANIFESTACIONES DE LA NEUROPATÍA RETARDADA PRODUCIDA POR INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS**Neuropatía retardada****Sistema nervioso periférico**

El cuadro se inicia en extremidades inferiores en forma de calambres y parestias no dolorosas que progresan hacia un cuadro típico de segunda motoneurona o inferior de evolución retrógrada, centripeta y ascendente (parálisis flácida e hiporreflexia).

Sistema nervioso autónomo

Frialdad y sudoración en extremidades inferiores.

Sistema nervioso central

Síndrome piramidal o de primera motoneurona o superior, que se inicia a los 2-3 meses de una intoxicación aguda con signos de espasticidad e hiperactividad de los reflejos tendinosos profundos excepto el aquileo.

5. *Complicaciones*: la más frecuente es la insuficiencia respiratoria grave, de mortalidad elevada³⁵. En segundo lugar destacan las complicaciones neurológicas. Las arritmias cardíacas pueden ser graves y causa de muerte, pudiendo aparecer hasta tres semanas después de una IA severa. La mortalidad aumenta con la entrada digestiva, etiología voluntaria y las complicaciones respiratorias, del SNC o cardiocirculatorias.

DIAGNÓSTICO

1. Historia clínica y en relación con exposición al tóxico.
2. Manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda por IOP.
3. Descenso de los niveles séricos de la AC¹⁸. Actualmente se investigan distintos marcadores serológicos (esterasa neurotóxica entre otros) de exposición a IOP con objeto de estimar el riesgo de los trabajadores y establecer un diagnóstico precoz³⁶; tienen valor pronóstico.
4. Mejoría de los síntomas tras administración de atropina.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de la intoxicación aguda³⁷ debe ir encaminada a:

—Asegurar la permeabilidad y control de la vía aérea así como la ventilación del paciente. En caso de ser precisa intubación, no usar fármacos relajantes musculares.

—Control precoz de la función cardiovascular (sobre todo las bradiarritmias).

—A nivel extrahospitalario y durante el traslado está justificado el uso de atropina y la oxigenoterapia. Posición más adecuada para el traslado: en decúbito lateral.

Eliminación del tóxico^{27,29}

1. Retirar a la persona de la zona contaminada, principal en vía de entrada respiratoria.

2. Quitar la ropa y lavar bien la superficie corporal, secar y tapar. Fundamental en vía de entrada cutáneo-mucosa.

3. En caso de ingestión, con paciente consciente, se puede inducir el vómito en el medio extrahospitalario utilizando como único diluyente el agua y si el traslado a un servicio de urgencias especializado puede demorarse en exceso. Siempre será de elección practicar el lavado gástrico con carbón activado en un hospital.

4. El personal sanitario tomará precauciones cuando atienda a estos enfermos y solicitará la etiqueta identificativa del producto.

Atropina^{38,39}

Trata exclusivamente los síntomas muscarínicos mediante la producción de un síndrome anticolinérgico y debe administrarse en cuanto se haya controlado la vía aérea. Se presenta en ampollas de 1 mg/1ml y se puede administrar por vía parenteral e intratraqueal. Dosis inicial: 1-5 mg i.v. en adultos y 0,02-0,05 mg/kg i.v. en niños, que se repetirán cada 5-10 minutos o en perfusión continua si el cuadro es grave. Siempre bajo monitorización respiratoria, cardiovascular y clínica.

Oximas^{38,39}

Tratan fundamentalmente los síntomas nicotínicos mediante la reactivación de la AC junto a un efecto anticolinesterásico intrínseco. Su administración debe ser a nivel hospitalario, precoz (primeras 6 horas-24 horas), i.v. o i.m. y asociarse a la de atropina ya que de este modo aumentamos la efectividad de ambas. Contraindicadas en intoxicaciones por carbamatos. Existen diferentes pautas de administración^{1,33,37-39}. En general, las dosis recomendadas son las siguientes:

—Pralidoxima o PAM (Contrathion® amp. 10 ml/200 mg): 30 mg/kg cada 4 horas vía i.v. lenta durante las primeras 24 horas, o bien 1-2 g disueltos en 100-250 mL de fisiológico o glucosado al 5% i.v. Repetir cada 4 horas si es necesario. Dosis

pediátricas: 25-50 mg/kg/dosis; repetir en 1-2 horas y cada 10-12 horas si es necesario. Inicia sus efectos en 30 minutos. No atraviesa la barrera hematoencefálica pero reduce las necesidades de atropina pudiendo poner de manifiesto la toxicidad atropínica (delirios atropínicos).

—Obidoxima (Toxogonin® ampollas 1 ml/0,25 g): 250 mg i.v. lenta o i.m., repetible en 2-4 horas. Dosis máxima: 5 mg/kg. En niños: dosis única i.v. de 4-8 mg/kg. Atraviesa la barrera hematoencefálica. Menos tóxica que PAM.

Otras medidas

—Hemoperfusión: controvertido.

—Tras la resolución del proceso agudo, es aconsejable la observación hospitalaria durante 36-48 horas, así como el posterior control por Atención Primaria.

—En la valoración y seguimiento de las complicaciones crónicas se precisa colaboración estrecha con Atención Especializada. La fisioterapia intensiva y rehabilitación son útiles en la NR, pero la terapéutica utilizada y los resultados obtenidos con el resto de complicaciones no son muy alentadores.

MEDIDAS PREVENTIVAS⁴⁰

Recomendaciones generales¹⁰

Encaminadas a proteger las principales puertas de entrada del tóxico en el organismo⁴¹.

Antes de utilizar los IOP

1. El usuario debe tener los conocimientos suficientes para elegir el IOP adecuado. Se tiende a usar los clásicos que son más potentes, efectivos y también más tóxicos.

2. Leer las etiquetas de los productos y seguir sus indicaciones. Respetar las dosis recomendadas. Revisar constantemente el equipo de aplicación del IOP.

3. La actividad que supone más riesgo es la preparación del plaguicida o mezcla.

4. El transporte y comercio^{42,43} de plaguicidas exige al usuario un registro oficial y licencia para el ejercicio de actividades peligrosas⁴⁴. Nunca deben verse implicados conductores, pasajeros, niños, ancianos,... en el manejo de IOP.

5. En relación a los locales de almacenamiento^{45,46}:

—Deben estar contruidos con materia no combustible y su interior protegido de la humedad y temperaturas exteriores extremas. Ubicados en emplazamientos que eviten inundaciones, siempre alejados de cursos de agua.

—Estarán dotados de ventilación natural o forzada, con salida al exterior y separadas por pared de obra de locales habitados.

—En caso de manejar IOP *tóxicos* o *inflamatorios*, nunca estarán en plantas elevadas de edificios habitados. Si el IOP es *muy tóxico*, será almacenado en áreas abiertas alejadas de edificios habitados y con equipos de detección y protección personal.

Durante la aplicación del IOP^{47,48}

1. Utilizar un equipo de protección adecuado y la rotación frecuente entre trabajadores de un mismo local o área de trabajo. No trabajar solos.

2. No comer, beber, fumar ni tomar alcohol. En caso de realizar alguna de estas actividades, se lavarán previamente las manos y cara, al igual que durante la micción. El tabaco, comida y bebida irán debidamente protegidos en recipientes herméticos. No limpiar las boquillas del equipo de aplicación soplando.

3. Evitar aplicación de insecticidas en áreas descubiertas si las condiciones meteorológicas son adversas: viento, lluvia, temperaturas muy altas.

4. No quedarse en la zona tratada con IOP durante los descansos laborales.

5. Evitar que personas no implicadas estén en zonas de aplicación de IOP.

6. Es fundamental el control ambiental mediante detectores del producto en el aire, sobre todo en fumigación de espacios cerrados o bajo lonas.

Después de aplicar IOP⁴⁶

1. Retirarse de la zona tratada después de finalizada la aplicación de IOP.

2. Respetar los plazos de seguridad: no permanecer ni entrar en un lugar tratado ni en sus inmediaciones hasta después de 48-72 horas como mínimo, o según etiqueta. En caso de fumigación de locales cerrados, éstos deben ventilarse.

3. Es obligatorio *señalizar* el local o área tratada con símbolos o letreros que impidan a personas ajenas entrar en la zona antes del plazo de seguridad recomendado. Pueden utilizarse detectores de control ambiental.

4. Higiene personal: tras aplicar el producto el usuario debe quitarse la ropa, lavarla de forma independiente y ducharse, poniéndose a continuación ropa limpia.

5. No contaminar aguas de bebida o riego, manteniendo el producto sobrante en el envase original, en un local acondicionado y fuera del alcance de los niños. Los envases y utensilios relacionados con IOP no serán reutilizados.

6. Enseñar que toda persona en contacto con IOP y síntomas de intoxicación debe acudir al médico²⁷ urgentemente mostrando las etiquetas o envases de las sustancias con las que trabaja. Facilitar conocimientos sobre primeros auxilios.

Medidas de protección personal^{10,19}

Cuerpo

1. La mayor parte del cuerpo debe permanecer cubierta utilizando prendas de protección homologadas: traje impermeable ajustado.

2. En caso contrario se recomendarán los monos de manga larga, ceñidos en muñecas y tobillos con el pantalón que caiga por encima del calzado (aconsejar botas altas de goma). Prendas de algodón, fáciles de lavar y secar, cubriendo el cuerpo entero sin orificios. Si no ciñe al cuello se asociará un pañuelo. Aconsejables los delantales impermeables.

Manos

1. Máximo cuidado con compuestos altamente concentrados y durante las mezclas.

2. Aconsejables los guantes cerrados de caucho, goma o neopreno, sin orificios, largos y en buen estado. La manga cubrirá al guante.

3. Tras la aplicación de los IOP siempre se lavarán las manos y, además, los guantes, por dentro y por fuera, dejándolos secar con los dedos hacia arriba.

Nariz y boca

1. Máxima precaución en caso de gas, polvo, vapor o aerosoles. Proteger con mascarillas, pañuelos o trapos limpios. En caso de que se humedezcan deben lavarse y cambiarse.

2. Si los IOP son *tóxicos* o *muy tóxicos*, es obligatoria la careta o mascarilla con cartucho y filtros específicos.

Ojos

1. Máxima precaución con IOP *tóxicos* y *muy tóxicos*, corrosivos, irritantes, pulverizaciones de zonas altas, mezclas y trasvases.

2. Aconsejable el uso de gafas, pantallas transparentes, ajustadas si la formulación es como gas-vapor. Sombrero impermeable de alas anchas.

CONCLUSIONES

La exposición a IOP puede tener lugar en el ámbito doméstico, e incluso bélico, pero la ma-

yor parte de los casos incidentes continua observándose en el medio laboral. Los factores de riesgo laboral pueden favorecer el incremento de enfermedades prevalentes, crónicas, de etiología multifactorial y largo periodo de latencia, no sólo en el trabajador sino en la población general¹¹. Por lo tanto, la mejor arma para combatir la patología derivada de la intoxicación por IOP la constituyen las medidas preventivas⁴⁰, expuestas anteriormente.

Recomendaciones

El equipo de Atención Primaria debe organizarse, es decir, decidir las actividades preventivas que es capaz de asumir revisando y estudiando las recomendaciones de los grupos de expertos así como priorizando las más efectivas según el tipo de población y los recursos disponibles. Definiremos la población diana, a la cual dirigiremos las normas educativas –en el medio rural estará constituida fundamentalmente por los agricultores–, y distribuiremos responsabilidades entre los distintos componentes del equipo de salud.

Por último y dado que no se han realizado suficientes estudios epidemiológicos, debemos desarrollar estudios observacionales de diseño transversal con el objetivo de conocer con exactitud el patrón de uso y abuso de organofosforados en el ámbito laboral, medidas preventivas en funcionamiento y descripción de la patología atendida en los centros de salud, que es y puede ser atribuida, a una exposición a IOP. El material y métodos estarían constituidos por el propio personal sanitario que realizaría historia clínica y encuesta informativa mediante entrevista personal. Posteriormente y según los resultados, se valorará el desarrollo de estudios prospectivos más complejos, observacionales y experimentales, para elaborar guías clínicas de uso sencillo y efectivo en la práctica habitual.

CORRESPONDENCIA:

E. Carod Benedico
Carretera de Valencia, 23
50430 Maria de Huerva
Zaragoza
Telf.: 97 612 41 76 - 607 25 50 22

Bibliografía

- Gisbert JA, Villanueva E. Intoxicaciones por plaguicidas. En: Gisbert Calabuig JA. Medicina Legal y Toxicología. 4ª ed. Barcelona: Masson-Salvat Medicina, 1992. p. 696-707.
- Baños JE, Bosch F. Aspectos históricos de los organofosforados. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 718-9.
- Casida JE, Quistad GB. Golden age of insecticide research: past, present, or future? *Annu Rev Entomol* 1998; 43: 1-16.
- Patel SV. Pharmacotherapy of cognitive impairment in Alzheimer's disease: a review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995; 8: 81-95.
- Polis MA, Masur H. Promising new treatments for cytomegalovirus retinitis. *JAMA* 1995; 273: 1457-9.
- Khayat D, Giroux B, Berille J, Cour V, Gerard B, Sarkany M, et al. Fotomustine in the treatment of brain primary tumors and metastases. *Cancer Invest* 1994; 12: 414-20.
- Gunderson CH, Lehmann CR, Sidell FR, Jabbari B. Nerve agents: a review. *Neurology* 1992; 42: 946-50.
- Satoh T, Hosokawa M. Organophosphates and their impact on the global environment. *Neurotoxicology* 2000; 21 (1-2): 223-7.
- Instituto Nacional de Toxicología y Asociación de fabricantes de detergentes, tensioactivos y productos afines. Productos de limpieza y mantenimiento de uso doméstico. Medidas de actuación en caso de accidente. Madrid: ALVI, 1996.
- Benavidez GF, Ruiz C, García AM. Salud Laboral. Conceptos y técnicas para la prevención de riesgos laborales. Barcelona: Masson, 1997.
- World Health Organisation (WHO). Public health impact of pesticides used in agriculture. Ginebra: WHO, 1990.
- Yelamos F, Diez F, Martín JC, Blanco JL, García MJ, Lardelli A, et al. Intoxicaciones agudas por insecticidas organofosforados en la provincia de Almería. Estudio de 187 casos. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 681-4.
- Yelamos F. Insecticidas organofosforados: intoxicaciones agudas. Frecuencia y características clínicas. Intoxicaciones crónicas: incidencia de la neurotoxicidad retardada [tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada, 1990.
- Stephens R, Spurgeon A, Berry H. Organophosphates: the relationship between chronic and acute exposure effects. *Neurotoxicol Teratol* 1996; 18 (4): 449-53.
- Vicente Rull JR, Martín Rubí JC, Córdoba Escamez J. Alteraciones de la conducción cardíaca en la intoxicación por insecticidas inhibidores de la colinesterasa. *Med Intensiva* 1995; 19: 435-8.
- Savitz DA, Arbuckle T, Kaczor D, Curtis KM. Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 1997; 146 (12): 1025-36.
- Whyatt RM, Barr DB. Measurement of organophosphate metabolites in postpartum meconium as a potential biomarker of prenatal exposure: a validation study. *Environ Health Perspect* 2001; 109 (4): 417-20.
- Real Decreto 1995/1978, por el que se establece el Cuadro de Enfermedades Profesionales en el Sistema de la Seguridad Social. BOE 203, 25 de agosto de 1978.
- Organización Mundial de la Salud. Detección precoz de enfermedades profesionales. Ginebra: OMS, 1987.
- Ray DE. Pesticide neurotoxicity in Europe: real risks and perceived risks. *Neurotoxicology* 2000; 21 (1-2): 219-21.
- Frentzel-Beyme R, Helmert U. Association between malignant tumors of the thyroid gland and exposure to environmental protective and risk factors. *Rev Environ Health* 2000; 15 (3): 337-58.
- Yelamos F, Diez F, Laynez F, Peña JF. Pancreatitis aguda en el curso de la intoxicación aguda por insecticidas organofosforados. Aportación de tres casos. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 154-5.
- Peter JV, Cherian AM. Organic insecticides. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28 (1): 11-21.
- De Liñán C. Vademécum de productos fitosanitarios y nutricionales. 12ª ed. Madrid: Ediciones Agrotécnicas, 1999.
- Repetto M. Toxicología fundamental. (3ª ed). Madrid: Díaz de Santos, 1997.
- Storm JE, Rozman KK, Doull J. Occupational exposure limits for 30 organophosphate pesticides based on inhibition of red blood cell acetylcholinesterase. *Toxicology* 2000; 150 (1-3): 1-29.
- Ares A. El médico de familia ante las enfermedades profesionales. *Aten Primaria* 1997; 20: 449-52.
- Martínez J. ¿Reintoxicaciones endógenas o síndrome intermedio? *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 476.
- Mateo S, Dorado S, Kessler P. Tratamiento de las intoxicaciones. En: Medina J (ed). Manual de Urgencias médicas, 2ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 1997. p. 631-83 y 697-702.
- Weinbaum Z, Schenker MB, Gold EB, Samuels SJ, O'Malley MA. Risk factors for systemic illnesses following agricultural exposures to restricted organophosphates in California, 1984-1988. *Am J Ind Med* 1997; 31 (5): 572-9.
- Marrs TC. The health significance of pesticide variability in individual commodity items. *Food Addit Contam* 2000; 17 (7): 487-9.
- Morita H, Yanagisawa N, Nakajima T, Shimizu M, Hirabayashi H, Okudera H, et al. Sarin poisoning in Matsumoto, Japan. *Lancet* 1995; 346: 290-3.
- Martínez J. Intoxicación por insecticidas anticolinesterásicos. *Rev Toxicol* 1990; 7: 135-49.
- Horowitz SH, Stark A, Marshall E, Mauer MP. A multimodality assessment of peripheral nerve function in organophosphate-pesticide applicators. *J Occup Environ Med* 1999; 41 (5): 405-8.
- Yen DH, Yien HW, Wang LM, Lee CH, Chan SH. Spectral analysis of systemic arterial pressure and heart rate signals of patients with acute respiratory failure induced by severe organophosphate poisoning. *Crit Care Med* 2000; 28 (8): 2805-11.
- Polhuijs M, Langenberg JP, Benschop HP. New method for retrospective detection of exposure to organophosphorus anticholinesterases: Application to alleged sarin victims of Japanese terrorists. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 146 (1): 156-61.
- Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF. Clinical management of poisoning and drug overdose. 3ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998.
- Cabrera Forneiro J. Los antidotos y otros productos antitóxicos. Madrid: Libro del Año SL, 1994.
- Ling LJ. Antidotes. En: Barsan WG, Jastremski MS, Syverud SA, editores. Emergency drug therapy. Filadelfia: W.B. Saunders Company, 1991. p. 294-331.
- Snashall D, ed. ABC of Work Related Disorders. Londres: BMJ, 1997.
- Real Decreto Legislativo 1/1994 de 20 de junio, Texto Refundido de la Ley General de la Seguridad Social. BOE 15 de 1994.

42. Al-Shatti AK, El-Desouky M, Zaki R, Abu Al-Azem M, Al-Lagani M. Health care for pesticide applicators in a locust eradication campaign in Kuwait (1988-1989). *Environ Res* 1997; 73 (1-2): 219-26.
43. Real Decreto 2115/1998, de 2 de octubre, sobre transporte de mercancías peligrosas por carretera. BOE 248 de 1998.
44. Orden de 24 de febrero de 1993, del Ministerio de Relaciones con las Cortes y de la Secretaría del Gobierno. Normativa reguladora del Libro Oficial de Movimiento de Plaguicidas Peligrosos. BOE 54 de 4 de marzo de 1993.
45. Orden de 28 de noviembre de 1986, del Departamento de Urbanismo, Obras Públicas y Transportes, sobre documentación que acompaña a la solicitud de Licencia para ejercicio de actividades peligrosas y regulación del trámite de visita de comprobación para el ejercicio de tales actividades. BOA 125 de 12 de diciembre de 1986.
46. Real Decreto 3349/1983, de 30 de noviembre, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico Sanitaria para la fabricación, comercialización y utilización de plaguicidas. BOE 20 de 24 de Enero de 1984.
47. Álvarez E, Aurrekoetxea JJ, Santa Marina L, Marzana I. Exposición a plaguicidas organofosforados en trabajadores de invernaderos del País Vasco. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 681-3.
48. Gnypl L, Lewandowska-Stanek H. The analysis of organophosphates poisoning cases treated at the Centre for Acute Poisonings in Lublin Provincial Hospital in 1994-1996. *Przegl Lek* 1997; 54 (10): 734-6.