

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**Facultad de Ciencias Médicas**

**CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LAS INTOXICACIONES  
INSECTICIDAS A BASE DE FOSFORO ORGANICO**

**Observaciones sobre 40 Casos en el Departamento de Escuintla**

**TESIS**

**Presentada a la Junta Directiva de la Facultad  
de Ciencias Médicas de la Universidad de San  
Carlos de Guatemala, por**

**VICTOR HUGO GANDARA GARCIA**

**Alumno del Servicio de Dermatología y Sifilología, Ex-Interno  
de la Sala de Cirugía de Hombres Sección "B", Ex-Interno de  
la Sala de Medicina de Mujeres, Ex-Interno de las Salas Cunas  
Ex-Interno del Hospital Neuropsiquiátrico por oposición, Ex-  
ante de la Consulta Externa del Hospital General en las  
de Ortopedia y Consulta de Admisión, Ex-Practicante del  
Hospital Cruz Blanca N° 1 y Pedro Bethancourt, Ex-Médico  
interno del Hospital Nacional de Amatlán.**

**en el acto de su investidura de**

**MEDICO Y CIRUJANO.**



**GUATEMALA, FEBRERO DE 1956.**

## **PLAN DE TESIS**

### **PRIMERA PARTE**

- Consideraciones generales sobre las Intoxicaciones.
- Orígenes de la Industria Insecticida Moderna.

### **SEGUNDA PARTE**

- De los Insecticidas Sintéticos a base de Fósforo Orgánico:
  - a) Insecticidas fósforo-orgánicos más conocidos;
  - b) Toxicidad de los insecticidas fósforo-orgánicos;
  - c) Fisiopatología de los ésteres fosfóricos y estudio farmacológico de la Colinesterasa y Acetilcolina;
  - d) Métodos modernos para investigar la absorción del fósforo orgánico. Estudio comparativo entre la Excreción del Paranitrofenol y la Determinación de la Colinesterasa; y
  - e) Peligros de intoxicación. Precauciones en el manejo de los insecticidas.

### **TERCERA PARTE**

- 1. Sintomatología de las intoxicaciones por ésteres fosfóricos.
- 2. Tratamiento.
- 3. Peritaje practicado para descubrir fósforo en las víseras.
- 4. 40 casos de intoxicaciones en el Departamento de Escuintla.
- 5. Conclusiones, Recomendaciones y Bibliografía.

## PRIMERA PARTE

### INTRODUCCION

#### *Consideraciones generales sobre las Intoxicaciones.*

En el sentido más amplio de su concepto se pueden definir las intoxicaciones como: todas aquellas perturbaciones funcionales de nuestro organismo producidas por sustancias exógenas o endógenas que, actuando de manera química o fisicoquímica, alteran la normalidad orgánica en virtud de las propiedades particulares que poseen de acuerdo con su calidad, cantidad o concentración. Dentro de este concepto estarían entonces comprendidas todas aquellas enfermedades que se originan por la acumulación de tóxicos que normalmente deben ser eliminados y las que derivan de la ingestión de alimentos en cantidades que pueden ocasionar efectos tóxicos.

En un término más estricto puede definirse la palabra intoxicación como el estado de enfermedad provocado por la penetración de sustancias extrañas al organismo con la consiguiente perturbación del funcionamiento fisiológico normal.

En la acepción que más nos satisface, aceptaremos el término de intoxicaciones como los estados patológicos provocados por sustancias extrañas al organismo e introducidas en él por cualquiera que fuere la vía.

Sea cual fuere también el concepto que más nos agrade, no debe olvidarse que la acción del tóxico está en relación directa con la concentración del mismo. Prácticamente se consideran dos acciones tóxicas: una local relacionada con la concentración molecular del tóxico y sus propiedades fisico-químicas y otra acción general dependiente de su

absorción por el torrente sanguíneo. Aunque estos efectos son casi simultáneos en lo que respecta a los tóxicos agudos, en otras circunstancias la separación de ambos, lo determinan espacios de tiempo variables.

Desde el punto de vista práctico lo que interesa conocer en los tóxicos, es su forma de penetrar en el organismo. unos lo hacen a través de las vías pulmonares especialmente cuando se trata de tóxicos gaseosos, o los que constituyen preparados en forma de vapores-nieblas y polvo; otros penetran al tubo digestivo por la ingestión de los mismos y los menos que lo hacen a través de la piel o de las mucosas. Todas estas consideraciones son de gran importancia para el médico por el interés que involucra el conocimiento de estas absorciones en muchas circunstancias típicas para algunos tóxicos.

En la actualidad se siguen clasificando los tóxicos de acuerdo con los mecanismos por que actúan. Así es como se dividen en: Tóxicos de tipo químico cuyas acciones se desenvuelven por mecanismos puramente químicos: T. físico-químicos aquellos que químicamente no son tóxicos, pero que proporcionados en dosis exageradas y por efecto de una acción físico-química, se vuelven tóxicos; y por último T. Físicos que comprenden a todas las sustancias radioactivas especialmente al radium.

Dentro de nuestro trabajo y más que todo dentro de la vida corriente, los que juegan un papel primordial son los de tipo químico.

En toda sustancia tóxica se acostumbra considerar las llamadas dosis tóxicas y las mortales existiendo naturalmente entre ellas, diferencias muy considerables o casi imperceptibles en otras. De todas maneras deben considerarse siempre como tóxicas ya que de la dosis tóxica real a la efectiva, hay un paso mínimo.

Todas las intoxicaciones pueden evolucionar de dos maneras: en forma aguda cuando la cantidad que ha pe-

netrado al organismo es grande o se ha ido acumulando en dosis sucesivas; y en forma crónica siempre que la penetración del tóxico se realice en cantidades tan pequeñas pero continuadas, que permiten al organismo limpiarse del veneno durante cierto tiempo.

De todo ello nos interesa saber en la vida actual que las intoxicaciones, más frecuentes observadas son de tipo profesional, constituyendo un accidente de la vida moderna en que las sustancias más variadas, no solamente naturales sino sintéticas, han llegado a formar parte indispensable en la elaboración de objetos y medios de vida para el hombre.

El número de intoxicaciones que nos ofrece la vida civilizada es verdaderamente elevado ya que el hombre se encuentra obligado a respirar gases y vapores tóxicos que se desprenden de las industrias o de los combustibles que se usan para el funcionamiento de los motores. Por otra parte la industria de la alimentación ha ido introduciendo gran cantidad de envases y soluciones para la conservación de alimentos líquidos y sólidos que con facilidad pueden dar lugar a reacciones patológicas de origen tóxico. Todas estas manifestaciones suelen ocurrir en obreros que laboran en industrias o en las demás actividades donde tengan que relacionarse con sustancias tóxicas que pueden actuar por inhalación, por contacto o por cualquier vía posible de intoxicación.

En nuestro medio con el incremento que ha tomado el cultivo del algodón, el agricultor se ha visto en la necesidad de introducir el uso de los insecticidas más activos y modernos como lo son los elaborados a base de fósforo orgánico; las medidas de prevención industrial con todos sus adelantos no ha podido evitar la incidencia de estas intoxicaciones ya sea por descuido o por el uso inadecuado que se ha hecho de estas sustancias. Por esta razón es de gran interés conocer el mecanismo no sólo de las intoxica-

ciones agudas sino también, de las intoxicaciones que se realizan lentamente y con efectos tardíos como lo hemos visto en nuestros hospitales en donde se ha llegado a la conclusión de pensar que un enfermo proveniente de aquellos lugares sea considerado como intoxicado no sólo cuando acuse un cuadro clínico agudo, sino por las numerosas ocasiones en que la enfermedad se va desenvolviendo de una manera crónica. Es preciso entonces practicar una anamnesis minuciosa y a veces intencionada para sospechar y descubrir los numerosos casos existentes de intoxicaciones lentas que se van desenvolviendo en una forma asintomática hasta que por fin aparecen con un cuadro de difícil tratamiento.

Siguiendo con las intoxicaciones en general, debemos considerar que el mecanismo del origen de las intoxicaciones es muy variado; en ciertos sujetos sucede por la administración de medicamentos en dosis exageradas; por la administración de un medicamento durante largo tiempo dando lugar, como ya hemos dicho, a una intoxicación lenta; o por el uso inconsulto de los mismos. Este grupo de intoxicaciones se conoce con el nombre de intoxicaciones de origen medicamentoso.

En otros casos, las intoxicaciones son ocasionadas por sustancias narcóticas entre las que se consideran no sólo las obtenibles bajo prescripción médica (éter, morfina, cocaína, etc.), sino también aquellas para cuya adquisición no se requiere de receta alguna como el alcohol, tabaco, café, té, etc.

Finalmente intoxicaciones pueden aparecer al ser usadas las sustancias con intenciones suicidas o criminales.

#### *Origen de las sustancias tóxicas.*

Los venenos que pueden penetrar al organismo, proceden de los tres reinos de la naturaleza. Del reino vegetal

se conocen gran número de sustancias tóxicas que son principios activos de las plantas ya sea del tipo de los alcaloides, glucósidos, albúminas, ácido o sales de naturaleza orgánica.

El reino mineral es el que más elementos químicos simples o compuestos posee y que se consideran como tóxicos. En la industria se fabrican actualmente los de naturaleza sintética.

#### *Lugares más frecuentes de intoxicaciones.*

Se observan con más frecuencia en las explotaciones industriales como accidentes casuales bajo el tipo de intoxicaciones agudas o crónicas y constituyen verdaderas enfermedades profesionales; aparecen sobre todo, este tipo de intoxicaciones, cuando el obrero respira gases, vapores, niebla o polvo conteniendo las sustancias tóxicas. Un cierto número de intoxicaciones aparecen por el uso del gas del alumbrado; por el agua cuando no es conducida por tuberías que reúnan las condiciones apropiadas para evitar la formación de sustancias tóxicas dentro de ellas. Son frecuentes también las intoxicaciones por el óxido de carbono y en nuestro medio en donde se usa el brasero como medio de calefacción. La industria alimenticia es causa de intoxicaciones de naturaleza química, por el empleo de sustancias en la conservación de los alimentos o por la contaminación de éstos por bacterias productoras de sustancias tóxicas como en el caso del bacillus botulinus y otros.

#### *Acciones tóxicas de los venenos.*

Los principios tóxicos ejercen una acción local cuando su concentración es alta, siendo condicionada por la energía con que actúan sobre las albúminas de la piel y mucosas pero determinando alteraciones químicas que conducen a la

muerte de los tejidos vivos. Como respuesta a estas acciones locales, aparecen los síntomas generales de la intoxicación que, en los casos agudos por acción sobre el sistema neurovegetativo vascular, se acompaña del shock.

Se comprende que las primeras estructuras que reciben el tóxico son las primeras que acusan sintomatología. Una vez absorbido el principio activo aparecen alteraciones en la fórmula hemática y en la composición de la sangre con lesiones anatomopatológicas en riñones, hígado, sistema nervioso y demás órganos de la economía.

Cuando las intoxicaciones se realizan lentamente y en forma crónica, la absorción del tóxico por los órganos puede ser asintomática durante meses y años al cabo de los cuales aparecerán cuadros crónicos y propios a veces de difícil interpretación.

Gran cantidad de tóxicos son respirados por el hombre durante mucho tiempo sin ocasionar molestias y a largo plazo aparecen las acciones metatóxicas más variadas según sea la sustancia tóxica respirada.

Así se sabe que ciertos compuestos orgánicos, y entre ellos los fosfatos en combinaciones orgánicas que forman la base de los insecticidas usados, que de momento apenas provocan molestias de inhalación, a la larga son causantes de serias lesiones hepáticas.

#### *Sintomatología general de las intoxicaciones.*

El cuadro clínico de las intoxicaciones agudas varía con el de las intoxicaciones crónicas.

En el primer caso se acompaña de manifestaciones violentas del aparato afectado —principalmente el digestivo— en una persona sana o aparentemente sana en la que se ve, desde los primeros instantes, alteraciones considerables en su "inervación neurovegetativa con desfallecimiento de la circulación general, de la energía de la voluntad y del poder

de la conciencia". Esta clase de intoxicaciones como las provocadas por alcaloides o glucósidos o por toxinas microbianas activas se acompañan de muerte repentina, antes de la cual el sujeto ha entrado en coma o en colapso.

En los casos crónicos, cuando la intoxicación no ha actuado en forma violenta, el enfermo acusa sintomatología de carácter gastrointestinal caracterizada principalmente por náuseas, vómitos y diarreas; además puede acompañarse de palidez o enrojecimiento cutáneo según los casos y sequedad o sudoración constante de la piel. Puede haber hipotermia y más raramente elevación de la temperatura corporal; salivación o supresión de la secreción salival. En lo que respecta al sistema nervioso son corrientes los estados de excitación o de norcosis; miosis o midriasis; ambliopía, disminución de la agudeza visual o amaurosis.

En el aparato respiratorio las manifestaciones más frecuentes se reducen a tos, irritación de las vías respiratorias, disfonía, disnea, respiración tipo Cheyne-Stokes y en los casos más graves y complicados, edema agudo del pulmón.

En el aparato respiratorio se marcan alteraciones en la frecuencia del pulso y en la presión sanguínea.

Las alteraciones en la orina en lo que respecta a su reacción, color, olor, apareamiento de albúmina, glucosa o sangre, no es raro observarlo en gran número de intoxicaciones.

#### *Diagnóstico general de las Intoxicaciones.*

La sospecha de una intoxicación siempre debe de existir en todo sujeto que bruscamente ha caído en coma con pérdida de la conciencia o en estado de colapso, después de una comida, de la administración de un medicamento, de la ingestión de líquidos o de su confinamiento en un lugar cerrado o mal ventilado.

En todas estas circunstancias el médico debe ser un investigador minucioso en la comprobación del principio activo que ha ocasionado dicha intoxicación. Un interrogatorio adecuado y bien dirigido con examen general del enfermo (pupila, sustancias vomitadas, orina, heces, sistema nervioso, piel, aspecto del enfermo, etc.), permitirán al facultativo comprobar rápidamente las sospechas de una intoxicación aguda.

En las intoxicaciones crónicas las sospechas para el diagnóstico se basarán en el conocimiento de las condiciones de vida del enfermo, profesión, costumbres, hábitos y más que todo en el conocimiento de la sintomatología que observan las intoxicaciones crónicas típicas.

Se comprende, como es natural, la importancia que representa para el enfermo y para el médico, el diagnóstico rápido y certero de todas las intoxicaciones como base para el tratamiento adecuado en el rescate de una vida en peligro.

En los casos que hemos tratado en el hospital, y que han constituido el principal objeto de este trabajo, la importancia del diagnóstico precoz en las intoxicaciones crónicas, que son la mayoría, es posible afortunadamente por métodos de laboratorio que falta mucho perfeccionar e introducir en nuestro medio. Se lograría con ello, llegar a la curación total y se evitaría un gran número de casos de intoxicaciones agudas por contactos continuados y constantes del tóxico por el trabajador del campo. Este valor tan grande de profilaxia industrial y ocupacional, en el diagnóstico de las intoxicaciones crónicas, reduce enormemente los problemas de seguridad social que se suscitan cada día con mayor frecuencia.

#### *Terapéutica general de las intoxicaciones.*

Frente a cualquier caso de intoxicación es de máxima urgencia, resolver inmediatamente la existencia de la intoxicación y conocer los medios por los cuales se ha intro-

ducido el tóxico al organismo. Cuando se haya averiguado que fue por ingestión, y en el caso de que todavía se encuentre en el estómago, proceder al lavado o neutralización si es posible o a la expulsión intestinal por medio de purgantes adecuados antes que la absorción se realice. Como es natural, la eliminación del tóxico es, en la mayoría de los casos, imposible ya sea porque la mayor parte se ha absorbido o porque muchos de ellos son cáusticos y en estas circunstancias han provocado lesiones graves y fatales en todo el tracto gastrointestinal. Entonces es cuando la administración de antidotos o contravenenos transformadores tienen una eficacia considerable para salvar la vida del enfermo. Más tarde, el tratamiento tiene que ser sintomático con el objeto de lograr la regularización de todas las funciones afectadas.

Debido al carácter especial de este trabajo, y por ser una exposición que corresponde a la Toxicología, no podemos considerar todas estas sustancias neutralizadoras o transformadoras salvo las que corresponden al tratamiento de las intoxicaciones con insecticidas a base de fósforo orgánico.

#### *Profilaxia de las Intoxicaciones.*

Las consideraciones de la profilaxis en las intoxicaciones son tan importantes como extensas. Tendría que considerarse en ellas, desde la higiene en la casa y la alimentación, hasta los principios de la higiene industrial, costumbres y educación social. No podría omitirse un principio de educación médica ya que inconscientemente el facultativo puede ser la causa de una intoxicación por el uso de la polifarmacia.

En mi trabajo haré algunas consideraciones en lo que respecta a la profilaxis de las intoxicaciones que nos ocupan y que se pueden comprender, sin lugar a duda, dentro de las intoxicaciones industriales y profesionales.

## ORIGENES DE LA INDUSTRIA INSECTICIDA MODERNA

### HISTORIA

El uso de agentes químicos para intoxicar una o varias especies de insectos en cualquiera de sus etapas evolutivas nació como lógico resultado de la lucha del hombre por la supervivencia. Relatos antiguos y escritos del naturalista romano Plinio, hacen referencia de varias substancias usadas con ese objeto.

Más tarde, por el año de 1870 se fue generalizando en los Estados Unidos el uso de los insecticidas y, por lo consiguiente, en todos los demás países americanos que, como se sabe, han sido y siguen siendo en su mayoría eminentemente agrícolas.

Desde hacía tiempo se conocían las propiedades insecticidas de los aceites minerales. Empezó entonces a usarse a fines del siglo XIX una Emulsión de Kerosene como insecticida, transformándose hasta principios del siglo actual en el insecticida de contacto más conocido y generalizado. En 1889 también se hacía uso de un compuesto a base de cal y azufre en la lucha contra los insectos. Estos productos de petróleo y caldos sulfo-cálcicos, así como los famosos jugos de tabaco, que tan comunes se hicieron durante tanto tiempo suelen seguirse usando por agricultores de nuestro medio y en países donde la agricultura ha quedado rezagada a un plano prácticamente empírico.

Los resultados que se obtuvieron con estos compuestos naturalmente fueron siempre irregulares e incompletos, principiando entonces nuevos impulsos en la industria química por la creación de productos más uniformes en su acción y uso. Nació en esta forma la gran industria moderna de insecticidas.

Los insecticidas usados durante los primeros cuarenta años de este siglo, fueron casi todos del grupo de los compuestos químicos inorgánicos o productos naturales. Al *Verde de París* sucedieron otros arsenicales como el *Arseniato de Plomo* que se consideró durante cuatro décadas como el insecticida estomacal norma; el *Arseniato de Calcio* y el *Arseniato de Zinc*. La *Criolita* (Fluoroaluminato de Sodio) y los Fluosilicados de Sodio y de Bario aparecieron por el año de 1930. La *Nicotina* extractada de los desperdicios de tabaco llegó a ser el insecticida de contacto más generalizado en su uso. Aparecieron después otros productos naturales como el *Peltre* o *Piretro* seguido de la *Rotenoide*, que todavía encuentra hoy extensa aplicación.

Como ya dije anteriormente, casi todos los insecticidas que se usaban hasta 1940 eran productos químicos inorgánicos existiendo sólo unos cuantos sintéticos de los cuales los cianatos eran los más comunes, constituyendo en sí, una pequeña fracción en las ventas de insecticidas.

Llegaron con la Segunda Guerra Mundial los productos de manufactura sintética como respuesta a los experimentos verdaderamente sorprendentes en el campo de la guerra y de los insecticidas.

Aparece Müller y sus colaboradores en los Laboratorios *Geigy*, en Suiza, descubriendo en los primeros años de la década pasada, el 2,2-bis (p-clorofenil) 1,1,1-tricloroetano (DDT) como una substancia química poseedora de una acción insecticida sumamente eficaz. Se produjo en los Estados Unidos por primera vez en 1943 y a los dos años la producción había subido a 13 millones de kilogramos como prueba de su amplia efectividad. El DDT se manufactura fácilmente mediante la acción del cloral con el clorobenceno.

Muchos otros insecticidas nuevos fueron logrando lugares de primerísima importancia; mencionamos el 2,2-bis (4-metoxifenil) 1,1,1-tricloroetano llamado Metoxicolor de aplicación amplia por su baja toxicidad; el Hexacloruro de



Benceno o BHC que fue sintetizado por primera vez por Faraday en 1825 conociéndose sus propiedades insecticidas hasta 1942 por los químicos de la Compañía Inglesa Imperial Chemical Industries; el cuerpo químico 1,2,4,5,6,7,8,8-Octacloro 4,7-metano 3a,4,7,7a-tetrahidroindano llamado Clordano hecho a base de ciclopentadieno y cloro. Además mencionemos el Aldrin; el Dieldrin; el Toxafeno que se produce del canfeno, sustancia obtenida del aceite esencial del pino.

Todos estos compuestos se clasifican dentro de los Hidrocarburos clorados y son insolubles en agua pero pueden disolverse en los disolventes orgánicos ordinarios; son susceptible de sufrir descomposición alcalina, lográndose dehidrohalogenación en presencia de cal, amoníaco y otros agentes alcalinos con la pérdida resultante de eficacia insecticida.

Antes de entrar al estudio de los insecticidas fosforados orgánicos que constituyen la base de este trabajo, cabe mencionar el hecho de que en todos los programas realizados para la creación de insecticidas, se nota siempre el esfuerzo especial por reunir en ellos condiciones y propiedades físico-químicas que los hagan tóxicos para los insectos pero no para el hombre y los animales domésticos.

También se han hecho varias clasificaciones de los insecticidas y así se conoce la Biológica y la Química; otra clasificación los agrupa por su forma de actuar en: Insecticidas de Contacto, Digestivos y Respiratorios. Finalmente la que los comprende según su origen y constitución química en Inorgánicos y Orgánicos. Entre los primeros recordemos los compuestos de plomo, arsénico, bario, azufre, flúor, etc. Los segundos se subdividen en sintéticos distinguiéndose los clorados (DDT, Clordano, Dieldrin, entre los más corrientes) y los insecticidas sintéticos fosforados que ofrecen la importancia de este estudio y que entraremos a considerar con más atención.

## SEGUNDA PARTE

### INSECTICIDAS SINTETICOS A BASE DE FOSFORO ORGANICO

Estos derivados fosforados son el tipo de los más modernos insecticidas incorporados a la práctica de la desinsectación agrícola hace apenas unos pocos años. Se trata de cuerpos dotados de gran toxicidad para el hombre y animales de sangre caliente por lo que su empleo, antes de popularizarse, precisa un detenido estudio y preparación científica para los que lo usen y lo manejen.

Estos insecticidas fueron creados por los químicos alemanes durante la Segunda Guerra Mundial, cuando hacían experimentos destinados al descubrimiento de "Gases Nerviosos" mortales para su empleo en la guerra. Durante esta, o inmediatamente antes, el químico alemán Dr. Gerhard Schrader como parte de sus investigaciones sintetizó y halló que ciertos compuestos de este tipo tenían gran actividad insecticida.

### INSECTICIDAS FOSFORADOS MAS CONOCIDOS

Dichos productos han hecho su ingreso al mercado por sus amplios usos agrícolas, la mayoría patrocinados por las productoras alemanas creadoras de los mismos.

Los alemanes descubrieron primeramente:

El Tabun o dimetilaminocianofosfato de monoetilo.

El Sarin o metilfluorofosfato de monoisopropilo.

El Somán o metilfluorofosfato de monopinacolina.

Los servicios alemanes de guerra estudiaron los tres productos citados, desde el punto de vista fisiológico, montando una fábrica en Oder y en Breslau. A causa de dificultades técnicas la cantidad de producción fue inferior a la capacidad de producción por corrosión de los aparatos, aprovisionamiento insuficiente y mano de obra especializada.

a) *El Tabun* es un líquido oleoso, pardo más pesado que el agua pero volátil. Se descompone por el calor con desprendimiento de ácido cianhídrico. El calor desarrollado por el disparo del proyectil parece suficiente para descomponerlo parcialmente.

Este cuerpo no es lacrimógeno, ni sofocante ni vesicante. Es un veneno que actúa por inhalación o por vía cutánea si la piel presenta hasta la más mínima escoriación. Penetra notablemente por las mucosas en forma rápida con especialidad, las del ojo. La intoxicación ligera no es mortal, provocando sólo conjuntivitis y asma. La intoxicación grave produce, además, vómitos, disnea y tetanización muscular. La intoxicación muy grave va caracterizada por convulsiones seguidas de pérdida del conocimiento y de la muerte.

La dosis mortal de Tabun técnico es de 6 mgrs. por kilo produciendo la muerte en 10 minutos. La concentración de Tabun en miligramos por metro cúbico que ocasiona la muerte de los animales a los treinta minutos de estancia en su atmósfera infectada, es de 75 mgs. para el perro que sucumbe en 24 horas. El caballo muere en 20 minutos.

b) *El Sarin*. Este cuerpo sólo fue fabricado en pequeña cantidad debido a la agresividad del producto para los aparatos y su toxicidad para el personal. Es un líquido incoloro, inodoro y muy volátil. Sus propiedades fisiológicas son análogas a las del Tabun pero tres veces más tóxicas.

c) *El Soman*. Se presenta bajo la forma de un líquido de olor alcanforado, menos volátil que el Sarin pero más

tóxico. Constituye un tóxico de guerra considerable y temible, así como otros cuerpos de su categoría, por su fuerte toxicidad sobre las mucosas.

d) *Hexapirofosfato de hexatilo*. P407 (OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>6</sub>).

Alemania a falta de nicotina sintetizó este cuerpo que la I. G. Farben Industrie lanzó al mercado bajo el nombre de Bladán. También se le conoce con el nombre de hexaetiltrafosfato y con el anagrama de HETP. Pero como se prepara por reacción, a 150°, entre el oxiclórico de fósforo y el fosfato trietilico se ha demostrado que el producto técnico es una mezcla de polifosfatos y pirofosfatos de etilo. En los Estados Unidos se ha sintetizado también por reacción a 140-160° entre el anhídrido fosfórico y el fosfato de trietilo.

Es un cuerpo líquido aceitoso de color pardo claro, densidad 1.2917 a 27° e índice de refracción 1.4273 a 27°. Se descompone al destilarlo, incluso al vacío, y se hidroliza a la temperatura ambiente. Es miscible en el agua, acetona, alcohol, benceno, esencia de pino, etc., pero insoluble en el éter de petróleo.

Desde el punto de vista de su actividad química es un producto muy inestable; fácilmente hidrolizable en el agua (el 50% en veinticuatro horas) y precisa su asociación a una substancia disminuidora de la tensión superficial no tóxica para poder emplearse como insecticida.

Es un poderoso insecticida de contacto. Protegerse con guantes y caretas.

e) *Pirofosfato de tetraetilo*. P207 (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub>).

Conocido en Norteamérica con el nombre de T.E.E.P. y en Italia con el de Toxifid; es uno de los insecticidas de contacto más poderosos que se conocen.

Es un líquido incoloro hidrocópico miscible con el agua y casi todos los disolventes orgánicos, excepto la liq. y el querosene. Bajo 0.08 mm. destila a 104-110°. Densidad 1,8446 a 20° y 1,4222 de índice de refracción. Se

hidroliza a la temperatura ambiente formando productos de descomposición.

La importancia práctica de este insecticida mereció del Ministerio de Agricultura de Francia una nota publicada el 9 de mayo de 1949 en la que se aconsejó su uso para pulverizaciones líquidas en toda clase de cultivos; evitar su dispersión por aviones y no emplearse en locales cerrados. También se indica que las soluciones o emulsiones del producto no deben pasar del 30% y cuando se diluya la máxima concentración a aplicar sea el 1%. Su toxicidad para el hombre y los animales de sangre caliente es muy elevada. Todos los que lo manipulan deben usar guantes y caretas.

f) *El Feniltrifosfato de Tetrapropilo.* ( $C_6H_5-O-P_3O_5(C_3H_7O)_4$ ). Aun no se conocen datos precisos respecto a las propiedades físicas y químicas de este compuesto. También es un tóxico para el hombre.

g) *El Paranitrofenil-dietiltiofosfato*  $C_{10}H_{16}O_5N$ . P.S.

Tiene varios nombres comerciales: Parathione, N. 3422 E. 605, Xantiön, Nifos T, Alkron. Fue creado también por Scharader durante la guerra y sintetizado después de haberse comprobado la acción insecticida de los ésteres fosfóricos. El objeto de preparar este compuesto, era el de aumentar la estabilidad de los ya descubiertos y aplicar a este caso particular un hecho conocido, cual es que los ésteres tiofosfóricos eran mucho más estables que los ésteres fosfóricos correspondientes. En efecto, este insecticida se ha perfilado como uno de los más estables y potentes que se han fabricado.

Se prepara por acción del sulfocloruro de fósforo con etilato sódico y luego con nitro parafenato sódico.

Es un líquido amarillo que hierve a  $375^\circ$ , 1,260 de densidad y 1.5360 de índice de refracción a  $25^\circ$ ; es poco soluble en el agua hidrolizándose lentamente.

Su toxicidad para el hombre y otros animales es inferior a la del TEEP. La dosis letal para el hombre es de 3-4 mg. por Kg. es decir mucho más tóxico que el DDT.

h) *El folidol* que es el dimetilparanitrofeniltiofosfato designado como "E 605 m.". Cuando se le presenta como polvo es un componente activo que reúne poca toxicidad relativa para el hombre. Se le ve también bajo la forma de Folidol M-40 líquido que contiene el mismo ingrediente activo del Folidol en polvo; es un insecticida fosfórico de gran amplitud de acción y por eso no deja de ser también tóxico para el hombre.

i) *El EPN o sea el etil p-nitrofenil tionobencenosulfonato* es un nuevo compuesto de fósforo orgánico que apareció en el mercado en 1950. Es de una volatilidad y toxicidad más baja que otros insecticidas similares.

j) *Bis-dimetil-amino-fluor-fosfóxido.*  $C_4H_{12}N_2P.F.O.$

Este insecticida fue preparado en 1948. Se presenta como un líquido incoloro soluble en agua que hierve bajo 4 mm. a  $67^\circ$  y posee una gran estabilidad química. Es muy tóxico para el hombre por lo que se ha desistido de su uso industrial.

k) *El Tetrabis-dimetil-amino-pirofosfato.*  $C_8H_{24}N_4P_2O_2$ .

Conocido con el nombre registrado de *Pestox*. Actualmente está en estudio su toxicidad en el hombre pero aunque los resultados no son decisivos siempre se le considera también como un tóxico.

l) *El octametil-pirofosforamida* poco usado hasta ahora.

ll) *El Clorothion.*

m) *El Dipterox.*

n) Y el más reciente de ellos, también descubierto en los laboratorios Farbenfabriken Bayer A. G., Leverkusen, Alemania, que es el *Gusathion* llamado actualmente Bayer

17147 y usado en plantaciones algodoneras de algunos países de Hispanoamérica. Este compuesto (Benzo triazina derivada de un éter metílico del ácido ditiofosfórico) ha sido experimentado desde 1954, según el reporte del National Cotton Council of América, de Memphis, Tennessee, E.U.A.

*Consideraciones sobre la toxicidad de los insecticidas a base de fósforo orgánico*

Algunos insecticidas son relativamente inofensivos para el hombre y los animales domésticos mientras que otros, la mayoría de ellos, son sumamente tóxicos. Su uso sin tomar las debidas precauciones supone peligros no sólo para el que les aplica sino también para los que consumen productos de las plantas tratadas con ellos. Los interesados deben darse cuenta de la importancia que representa usar los insecticidas con toda seguridad.

Sobre la toxicidad de las sustancias activas de estos insecticidas, existen numerosas referencias de manera que hoy en día los valores correspondientes deben conocerse con exactitud.

Para fines de pulverización se hacen preparados en polvo solubles, preparados emulsionados y preparados disueltos.

Los preparados solubles se han introducido en Guatemala como en todos los demás países algodoneros, especialmente los que contienen de 15 hasta 25% de sustancia activa. El efecto de esta forma de preparación podrá ser satisfactorio y sencillo, pero tiene el mismo inconveniente del producto comercial concentrado que consiste en la fácil absorción del polvo. Por esta razón se producen tantos casos graves de intoxicación en nuestro medio, a veces, inútilmente tratados en el Hospital, ocurridos tanto durante su aplicación como en su preparación.

Otros preparados líquidos tienen también la gran desventaja de poseer elevada toxicidad percutánea ya que los solventes utilizados aumenta la absorción de la sustancia activa por la piel.

Al parecer se han tratado de eliminar especialmente estos dos grandes peligros de intoxicación, es decir, por vía cutánea y por inhalación usando emulsionantes especiales que tienen la propiedad de reducir la toxicidad de los principios activos.

El Profesor Deishmann de la Universidad de Albany, ha constatado que las dosis letales percutáneas del Parathion y similares, oscila arriba de 250 — 530 mg. por Kg. del peso corporal, y en una acción de 6 horas, asegurando que con el uso de emulsionantes especiales se reduce en 1/7 la toxicidad percutánea.

Las intoxicaciones por inhalación de la sustancia activa son prácticamente poco frecuentes en la preparación del producto para rociar, y más en el uso de polvos solubles de concentración elevada.

Los peligros de intoxicación per-oral con preparados para rociar no se pueden evitar mediante los límites máximos establecidos. Estos pueden suceder por el uso de preparados venenosos fitosanitarios, por la ingestión descuidada de líquidos en recipientes que han servido para el uso de insecticidas o de alimentos contaminados con los mismos.

La dosis letal oral para animales de sangre caliente es de 15-20 mg. por Kg. de peso. Las intoxicaciones por vía oral y por inhalación, son posibles con el producto de espolvoreo.

Tanto el profesor Deichmann como los farmacólogos del Instituto Elberfeld han llegado a estos resultados:

Por ejemplo: con 0.14 mg. de Folidol por litro de aire, no se ha observado en ratones ninguna sintomatología. En las ratas se han mostrado síntomas ligeros. Empleando

0.34 de la misma combinación por litro de aire se comprueban síntomas más acentuados sin consecuencias de consideración. Ya con dosis de 0.63 mg. por litro de aire, se ha logrado aniquilar 50% de los animales ensayados.

Para darse una idea de la toxicidad aproximada de estos compuestos sintéticos, y admitiendo para la nicotina el valor de uno per os., el TEEP es cinco veces más tóxico y el Paratrion 3 veces más. Sabido que las dosis letales para el hombre de estos derivados fosforados, oscila entre uno y dos miligramos por kilo, debe también tenerse en cuenta que poseen la propiedad de una acción acumulativa lo cual hace mucho más peligroso su efecto. En el uso práctico de los insecticidas fosforados la posibilidad de envenenamientos subagudos por exposiciones repetidas es un problema de considerable importancia. Para probarlo se han administrado varias dosis intra-peritonealmente a ratas quienes pueden llegar a soportar altas dosis (50 mg. por Kg.) de estos compuestos.

En los estudios toxicológicos llevados a cabo se ha observado que la respuesta de los distintos animales mamíferos y aves no es siempre constante y existen muy variadas susceptibilidades a estas intoxicaciones. Ratas blancas han soportado dosis diarias de 5 mg. por kilo de Parathion, mientras que algunos perros morían a la primera dosis de 0.7 mg. por Kilo. Igualmente ocurre con las plantas; algunas son extraordinariamente sensibles como las plantas de tomate que no resisten pulverizaciones de estos insecticidas a base de ésteres fosforados a dosis superiores de 0.5 g. por l.

La toxicidad del Clorothion, Malathion y otros de los insecticidas fosforados que hemos descrito, fue determinada por la administración de estos compuestos en ratas oral e intraperitonealmente. Las dosis que se utilizaron para producir mortalidad fueron variadas mayormente cuando se utilizaron bajo formas insolubles. Al propor-

cionar dosis simples, la muerte o la recuperación ocurrió durante la primera semana después del envenenamiento. Como ya hemos dicho, muchas especies difieren en susceptibilidad para la acción tóxica colinérgica de los fosfatos orgánicos; es innegable entonces la toxicidad de estos productos para el hombre y demás animales domésticos.

La sintomatología que se presentó en estos animales de experimentación se redujo a: quietud con incoordinación seguida de eliminación de heces y de orina, lagrimeo y salivación copiosa, desorientación, *tremor* contracción y fibrilación muscular y convulsiones clónicas cuando fueron administradas dosis letales. Luego, paro respiratorio y cardíaco. Ya indicaremos más adelante los síntomas más comunes y llamativos que se ofrecen en el hombre intoxicado por estos venenos.

#### *Fisiopatología de los Esteres fosfóricos y estudio farmacológico de la Colinesterasa y Acetilcolina.*

Estos compuestos producen efectos que tienden a la estimulación excesiva del sistema nervioso Parasimpático, los nervios motores somáticos y el sistema nervioso central.

La acción colinérgica de estos compuestos, produce un efecto de inhibición en la actividad de la colinesterasa. Experiencias in vitro con algunas concentraciones de los compuestos fueron probadas sobre la colinesterasa del cerebro, glándulas submaxilares y suero en las ratas. La concentración de cada uno de los compuestos que fue necesario para producir un 50% en la inhibición de la actividad de la colinesterasa en los tejidos in vitro, han sido determinadas detalladamente.

Para probar el efecto de estos fosfatos orgánicos en la actividad de la colinesterasa in vivo, fueron administradas dosis letales y subletales por vía intraperitoneal. Los resultados permitieron una amplia estimación en la inhibición

de la misma. Por ejemplo: en el momento de la muerte, que ocurrió entre el transcurso de 20 a 60' después de la administración de Malathion, en dosis de 100 mg. por kilo, la medida de la actividad de la colinesterasa en 4 ratas descendió un 66% en el cerebro, 39% en la glándula submaxilar y 34% en el suero.

Debido a la posibilidad, de las exposiciones repetidas de estos thionofosfatos durante su uso como insecticidas, tan frecuente, la prolongada depresión de la actividad colinesterásica es manifiesta. Esta circunstancia puede ser de gran importancia práctica en la prevención de las intoxicaciones crónicas o subagudas.

Todas las investigaciones que se han hecho sobre la toxicidad y el mecanismo de acción de estos insecticidas, son para basar y comprobar su potencial peligroso para el hombre, de manera que la morbilidad en los diferentes grupos ocupacionales inducida por la exposición a los insecticidas órgano-fosforados, puede ser determinado por un estudio más amplio.

*Colinesterasa y Acetilcolina.*—La sangre y los tejidos contienen una enzima específica llamada Colinesterasa que tiene la propiedad de desdoblar a la acetilcolina en Colina y Acido Acético. La Colina resultante es farmacológicamente débil comparada con la Acetilcolina reduciéndose su potencia vaso-depresora en 1/100,000.

La Acción del fermento es rápida y por eso el efecto de la Acetilcolina es de breve duración cuando es liberada por los impulsos nerviosos o por la acción de los tóxicos a base de fósforo orgánico que ocupan nuestra atención. Por esta razón, cuando la Colinesterasa sanguínea es inactivada por estos tóxicos, la Acetilcolina prolonga e intensifica su acción sobre todas las estructuras inervadas por los nervios parasimpáticos traduciéndose en nuestros casos de intoxicación, por la rápida contracción característica de los músculos

del esqueleto. Ya dijimos que normalmente la Acetilcolina es hidrolizada por la Colinesterasa y la superficie de estructura muscular permanece en descanso pero, cuando por la acción de los insecticidas la Colinesterasa se encuentra inactivada, la Acetilcolina se acumula y el músculo permanece contraído. Precisamente en esto se basa el uso de la Atropina como medicamento específico en esta clase de intoxicaciones bloqueando el efecto de la Acetilcolina e interfiriendo la habilidad del músculo que responde rápidamente a la acumulación de esta última. En esta forma los efectos tóxicos de los principios activos fósforo-orgánicos son contrarrestados en gran parte.

Volviendo a la Colinesterasa recordemos el hecho de que se siguen realizando pruebas minuciosas para comprobar la correlación entre la concentración de ella en el suero y varios estados patológicos, pudiendo asegurar que ya es cosa demostrada que los niveles sanguíneos de colinesterasa en los casos de intoxicación por insecticidas a base de fósforo orgánico están por debajo de lo normal.

Sabemos también el papel que desempeña la Acetilcolina en la transmisión de los procesos excitadores en las sinapsis autónomas y en las conexiones neuromusculares que la colinesterasa existe en los tejidos en concentración suficientemente alta para destruir aquélla según los interesantes experimentos realizados por Nachmanson y Markey. En los músculos óseos la concentración de la Colinesterasa es varios miles de veces más alta en las placas motoras terminales que en las fibras musculares y, por lo tanto, el poder esterásico de los músculos varía directamente con su riqueza en placas motoras terminales. Estos investigadores calculan que 0.000002 microgramos de Acetilcolina pueden ser descompuestos en cinco milésimas de segundo por el fermento presente en una sola terminación nerviosa motora del músculo sartorio de la rana.

Resumiendo diré que la significación fisiológica de la Colinesterasa en las intoxicaciones de esta naturaleza es de apreciable importancia.

*Métodos modernos para investigar la absorción del Fósforo Orgánico. Estudios comparativos entre la excreción urinaria del Paranitrofenol y determinación de la actividad Colinesterásica.*

El Paratión y otros compuestos similares son los únicos entre los insecticidas en los cuales, la absorción por el hombre y los animales, conduce a la excreción del Paranitrofenol, un metabolito específico, fácilmente determinado por el laboratorio. Tienen igualmente efectos fisiológicos caracterizados, como ya hemos referido, por la reducción de una enzima vital a los tejidos: Colinesterasa, la cual puede ser medida asimismo por métodos de laboratorio.

La medición de la amplitud de los efectos de la absorción que pueda ocurrir con el uso de estos insecticidas fóforo-orgánicos, puede ser aprovechada con éxito en el control de los riesgos ocupacionales asociados con el uso de estos productos químicos extremadamente peligrosos.

Los efectos tóxicos de la absorción no ocurren sino hasta la inhibición de la actividad de la colinesterasa que ha conducido a la acumulación, en los tejidos orgánicos, de la Acetilcolina la cual normalmente es destruida por esta enzima. Todo ello, sumado con el hecho de que la dosis normal de la actividad de la Colinesterasa en personas no expuestas es apenas manifiesto y que puede ser influenciado por la ingestión de otras sustancias, invalida un simple test de la actividad de la Colinesterasa en la sangre como única medida para determinar la absorción de estos tóxicos.

El test para la determinación del *Paranitrofenol* urinario en cambio, no está sujeto a esta limitación y de aquí

que puede ser usado con certeza para probar que se ha absorbido el veneno. No obstante, cuando ha ocurrido la absorción de cantidades tóxicas, el test de la actividad de la Colinesterasa junto con los signos y síntomas clínicos, medirá la amplitud y el progreso del envenenamiento. Así, aparentemente ambos test son importantes pero de diferente aplicación en este campo.

En estudios anteriores se ha demostrado la confiabilidad al test urinario del Paranitrofenol como una indicación del contacto al parathion; al mismo tiempo, carecemos de la oportunidad de comparar la excreción del paranitrofenol con cambios en la actividad de la Colinesterasa en las personas expuestas. De donde los estudios que han sido reportados y que se siguen realizando, fueron planeados para demostrar cualquier correlación existente entre la actividad reducida de la Colinesterasa en la sangre y la excreción del Paranitrofenol en monos expuestos.

Esto puede servir de base para su aplicación práctica en los hombres que han sido expuestos al contacto de esta sustancia.

#### *Métodos de Análisis.*

La determinación de la actividad de la Colinesterasa puede efectuarse de diferentes maneras:

- 1º—La dosificación del CO<sub>2</sub> liberado del bicarbonato estabilizador, por el ácido acético resultante de la hidrólisis de la Acetilcolina por la enzima presente en la muestra de sangre.
- 2º—La determinación de la cantidad de álcali normal necesario para mantener un PH de 7.4 durante la unidad de un tiempo dado en una reacción mixta de sustrato y muestra sanguínea, a una temperatura constante.



3º—La determinación electrométrica del cambio del PH por hora de la reacción mixta en un estabilizador standard (Método de Michel).

4º—La medida colorimétrica de la cantidad (micro-moles) por hora, del descenso del bromuro de la Acetilcolina en una reacción estabilizadora mixta.

Desde que el último de estos cuatro métodos ha probado ser realmente más práctico que los otros en la experiencia, todas las determinaciones de la actividad de la Colinesterasa reportadas fueron hechas por el método de Huerga, Yesinic y Popper, que consiste como se ha dicho en la determinación colorimétrica de la Colinesterasa en el suero.

Por otro lado el método usado en las investigaciones para la determinación del Paranitrofenol urinario ha sido reportado por Waldman y Krause.

#### *Procedimiento.*

1º—*Inyección subcutánea de Parathion.*—A dos monos *Cynomolgus* se les inyectó subcutáneamente una mezcla de 2% de Parathion en 50% de alcohol. El Mono "A", recibió dosis única de 40 mg. de Parathion; el Mono "B", recibió 10 mg. Los animales fueron mantenidos en apartamentos metabólicos. La sangre de cada mono fue extraída antes de la exposición para determinar la actividad inicial de la Colinesterasa. 24 horas después de la inyección se tomaron muestras de orina diariamente y fueron examinadas para determinar el Paranitrofenol. La sangre para la determinación de la actividad de la Colinesterasa fue tomada a intervalos regulares; esta actividad fue valorada en suero y en sangre. Los experimentos se suspendieron cuando no se eliminó más paranitrofenol y la actividad de la Colinesterasa hubo retornado aproximadamente a su valor inicial.

2º—*Exposición cutánea al Parathion.*—Dos monos fueron expuestos al Parathion aplicándoles una solución del mismo en xileno sobre un lugar previamente rasurado de la espalda de estos animales para evitar que se tocaran esta región. El Mono "C" recibió una aplicación única, conteniendo 20 mg. de Parathion; el Mono "D" recibió 80 mgs. la sangre les fue extraída a ambos animales antes del contacto para la determinación de la actividad inicial de la Colinesterasa. Sangre y orina fueron colectadas y examinadas de la misma manera como se mencionó anteriormente para los monos inyectados por vía subcutánea.

En esta fase del experimento solamente la actividad de la Colinesterasa en el suero fue determinada.

#### *Resultados.*

*Primera Prueba.*—En el Mono "A", al cual se le inyectó 40 mg. de Parathion subcutáneamente, la excreción del Paranitrofenol principió dentro de las 24 horas después de la exposición y tardó aproximadamente 24 días. La cantidad excretada durante las 24 horas fue de 72 $\gamma$ ; la excreción llegó a su clímax entre el 5º y el 7º día decreciendo después gradualmente. Veinticuatro horas después de la exposición, cuando el animal ya había excretado 72 $\gamma$  de Paranitrofenol, la actividad de la Colinesterasa en sangre y en suero fue exactamente la misma que al inicio de la prueba. La siguiente caída fue rápida alcanzando su punto más bajo sobre el 5º día. La correlación entre la reducida actividad de la Colinesterasa y la excreción del Paranitrofenol, después de un período de rezago de la primera, fue más pareja.

En el Mono "B", que se le inyectó subcutáneamente 10 mg. de Parathion, la excreción del Paranitrofenol principió dentro de las 24 horas después de la inyección y tardó aproximadamente 22 días. La cantidad excretada en las prime-



ras 24 horas fue de 15%. En la excreción se observaron dos alzas ligeramente diferentes, una de los 3 a los 5 días y otra sobre el 12º día, después del cual, la excreción cayó rápidamente al principio y de allí en forma gradual hasta que cesó. Veinticuatro horas después de la exposición la actividad de la colinesterasa fue solamente 5 micromoles más baja que antes de la inyección. La actividad más baja fue observada sobre el 6º día, de allí hasta el 15º día, la actividad fue ligeramente más alta que la inicial. En este animal la actividad no bajó más allá de 130 micromoles cifra aceptada generalmente como normal (o sea el límite más bajo). La correlación entre la excreción de Paranitrofenol y la actividad reducida de la Colinesterasa no fue tan llamativa como la anterior.

*Resultado de la Segunda Prueba.*—En el Mono "C" a quien se le puso 80 mg. de Parathion en contacto con la piel, los resultados fueron: la excreción del Paranitrofenol tardó 13 días llegando a su clímax 24 horas después del contacto con alzas secundarias al 6º y 8º días decreciendo posteriormente en forma gradual. Veinticuatro horas después del contacto la actividad de la Colinesterasa bajó ligeramente de 200 micromoles (actividad inicial) a 175 micromoles. La actividad más baja, que fue de 45 micromoles, se observó sobre el 3er. día. La comparación de la actividad de la Colinesterasa con la excreción del Paranitrofenol, demostró que una baja insignificante en la actividad no ocurrió sino hasta algún tiempo después que la excreción del Paranitrofenol fue evidente.

En el Mono "D" a quien se le puso en contacto con la piel 20 miligramos de Parathion los resultados fueron los siguientes: la excreción del paranitrofenol duró 13 días alcanzando una alza 24 horas después del contacto con una segunda alza al 8º día decreciendo gradualmente después. Veinticuatro horas seguidas al contacto, la actividad de la Colinesterasa descendió de 250 micromoles (actividad

inicial a 125 micromoles. La actividad más baja se observó sobre el 18º día y de allí en adelante el descenso de la actividad de la Colinesterasa ocurrió más tarde que la excreción del Paranitrofenol.

*Comentarios y recomendaciones.*—La actividad de la Colinesterasa antes de la exposición con Parathion fue diferente para cada uno de los cuatro monos; la separación entre los valores normales observados fue considerada.

Las pruebas comparativas sobre dos monos hizo llegar al convencimiento de que la determinación de la Colinesterasa en el suero es tan efectiva para medir la dosis de Parathion como la determinación de la enzima en sangre total.

Dentro de los límites impuestos por las variaciones individuales entre los animales usados y por cantidad de dosis administrada, la excreción de Paranitrofenol y la reducción de la actividad de la Colinesterasa, siguientes a la exposición del Parathion, se encontró razonable y bien correlacionado pero con una excepción importante: el retardo de la respuesta de la Colinesterasa durante las primeras 24 horas después del contacto. La respuesta tuvo un carácter comparable entre el Parathion inyectado subcutáneamente y el aplicado a la piel rasurada. Se observó un completo restablecimiento de la actividad de la Colinesterasa después de la administración de una dosis única ocurriendo poco tiempo antes o coincidiendo con el cese de la excreción del Paranitrofenol.

Los experimentos reportados aquí indican que la excreción urinaria del Paranitrofenol, —fácilmente determinable, metabolitos específicos— ocurre en cantidades bien definidas durante las primeras 24 horas después de la exposición al contacto al Parathion, cuando los efectos fisiológicos de tal contacto medidos por sangre reducida y actividad de Colinesterasa en suero, es aún no existente o demasiado poco para ser determinado. Además parece haber un determinante efectivo desde antes del contacto para cantida-

des que no son suficientes para reducir la actividad de la Colinesterasa más allá del límite inferior de la actividad aceptada como normal. Estos hechos sumados con las variaciones encontradas en la actividad normal de las Colinesterasa y la probabilidad de que esa actividad antes del contacto no puede ser conocida en muchos casos, es un auxilio poderoso al punto de vista de que la determinación de la excreción del Paranitrofenol puede ser usada efectivamente como monitor en programas de control para prevenir los envenenamientos resultantes de la absorción profesional del Parathion.

El uso del test de la actividad de la colinesterasa en programa de control del Parathion, está limitado por las siguientes consideraciones:

1º—No existe un Standard absoluto para la actividad normal de la Colinesterasa el cual varía ampliamente de persona a persona, y

2º—La extracción de sangre particularmente muestras repetidas para su determinación, es un procedimiento en el cual la mayoría de los trabajadores no cooperan voluntariamente. Además la actividad de la Colinesterasa puede ser influenciada por factores no controlados.

Aunque no hemos tenido oportunidad para correlacionar los tests del Paranitrofenol y la determinación de la Colinesterasa en personas presumiblemente expuestas, en ningún estudio realizado, la experiencia en hacer aquellas pruebas ha sido suficiente para convencernos que las respuestas humanas al Parathion son paralelas a los hallazgos reportados en los monos. Se han hecho casi 75 determinaciones de Paranitrofenol y cerca de 25 de Colinesterasa en tales trabajadores. Los valores obtenidos por ejemplo en pilotos de máquinas, para la excreción del paranitrofenol oscilaron entre a 40 mg. por 100 ml. de orina; la actividad de la Colinesterasa inferior a 130 micromoles no fue observada en este grupo. En los demás trabajadores la ex-

creción del Paranitrofenol osciló entre 11 a 80 mg. por 100 ml. de orina y una actividad de Colinesterasa de 75 micromoles por hora. Ningún síntoma de enfermedad fue reportado por estos sujetos.

Basados en estas experiencias anteriores y los estudios reportados, se pueden dar las siguientes recomendaciones para los test de laboratorio y ser usados conjuntamente con observaciones clínicas de estudios recientes y demás programas destinados al control de la exposición profesional al Parathion:

1º—De ser posible se hará inicialmente la determinación de la actividad de la Colinesterasa, en el suero de todo trabajador con probabilidades a ser expuesto al contacto con estos insecticidas a base de fósforo orgánico.

2º—Una determinación del Paranitrofenol se hará sobre la primera muestra de orina matinal después de cualquier posible contacto. Cuando la potencialidad del contacto se extienda sobre un espacio de tiempo considerable esta determinación se hará más frecuentemente (9 diarios si es posible).

3º—Siempre que la excreción del Paranitrofenol sugiera absorción de apreciable cantidad de Parathion, la actividad de la Colinesterasa en suero se determinará cada 24 a 48 horas para determinar su curso.

La aplicación de estas recomendaciones dará una valiosa información para demostrar rápidamente la eficacia o no de las medidas para proteger a los trabajadores y proveerlos del reconocimiento precoz y el pronto tratamiento de las intoxicaciones.

**Conclusiones.**—La excreción urinaria del Paranitrofenol, un metabolito específico, es el signo precoz de la absorción.

La actividad reducida de la Colinesterasa ocurre después de un período de latencia.

Estos dos hechos están íntimamente correlacionados en forma cuantitativa después de las primeras 24 horas siguientes al contacto.

Basados sobre estos estudios y otras consideraciones vendrán entonces las recomendaciones para ser incluidos los tests de laboratorio, en programas para control de la exposición o el contacto a esta clase de insecticidas.

*Peligros de Intoxicación. Precauciones en el manejo de los insecticidas.*

Los insecticidas son conocidos en la mayoría de las zonas algodoneras de la República con el nombre de "venenos". Forman como ya sabemos, el grupo de substancias que se utilizan para el combate de las plagas como: *Picudo* del algodón (*Anthonomus grandis*); *Pulgón* del algodón (*Aphis gossypii*); *Pulga* del algodón (*Psallus seriatus*); *Gusano de la hoja* (*Alabama agrillacea*); *Oruga de la bellota* del algodón (*Heliothis Armigera*); *Gusano rosado* del algodón (*Pectinophera gossypiella*); *Trips* del algodón (*Frankliniella gossypii*); *Araña roja* del algodón (*Tetranychus bimaculatus*); *Perforador de la hoja* (*Bucculatrix Thuberiella*); *Conchuela* (*Chlorochrea ligata*); *Chinche* del algodón (*Adelphocoris rapidus*); *Chapulín* (*Melanoplus differentialis*); *Zompopos* y otras variedades que se pueden controlar.

Como existen muchas probabilidades de que el hombre se intoxique con ellos, es de utilidad para el trabajador tomar en consideración las precauciones que se sugieren para evitar o reducir estos peligros, así como las medidas que deben observarse en casos de accidente y que podemos sintetizarla en una: llamar al médico en cualquier caso de intoxicación comprobada con insecticidas.

Los peligros a que nos referimos quedan reducidos de la siguiente manera:

a) El primer peligro se presenta cuando la persona transporta los sacos o envases del insecticida del local distribuidor a la finca, por el contacto o manejo que tiene con ellos. Luego en el almacenamiento y en la aplicación del insecticida.

Como complemento y para evitar las intoxicaciones hay que guardar los cuidados siguientes:

- b) Si el continente —paquete o frasco— se rompe, nunca se debe recoger el contenido con las manos sin la debida protección con guantes de hule natural;
- c) Almacenar los insecticidas en bodegas bien ventiladas y que su manipulación se haga al aire libre. Algunos insecticidas en libertad, tienen la propiedad de volatilizarse y se delatan por su olor característico molesto para respirarlo;
- d) Aerear los almacenes o bodegas antes de que algún operario entre o permanezca allí por un tiempo más o menos largo;
- e) Quitarse y lavarse inmediatamente la ropa impregnada con insecticidas y lavarse la región del cuerpo afectada con agua tibia y jabón;
- f) Uso de mascarillas apropiadas en forma conveniente para protegerse contra lo tóxicos. Los filtros de las mascarillas deben cambiarse varias veces al día;
- g) Proteger los ojos con anteojos que los cubran bien no quitándoselos en ningún momento mientras se esté trabajando;
- h) Lavarse bien las manos antes de comer;
- i) No contaminar los alimentos con los insecticidas; y
- j) Llamar inmediatamente al médico en cualquier caso de intoxicación.

### TERCERA PARTE

## SOBRE LA SINTOMATOLOGIA, TRATAMIENTO Y DIFERENTES CASOS CLINICOS OBSERVADOS

### SINTOMATOLOGIA DE LAS INTOXICACIONES POR ESTERES FOSFORICOS

Sabido como lo es, que todos estos nuevos productos  
son tóxicos específicos inhibidores de la acti-  
vidad enzimática de la Colinesterasa, o sea que actúan  
como venenos ganglionares y excitadores parasimpáticomi-  
méticos, la sintomatología de las intoxicaciones por los mis-  
mos se presenta muy variada. La que nosotros hemos ob-  
servado en nuestros enfermos se compone de: náusea, vó-  
mitos, opresión en el pecho, pupilas contraídas, salivación,  
dolor abdominal, emisión espontánea de heces y orina, ri-  
dez muscular, trastornos respiratorios, coma y finalmen-  
te la muerte por edema pulmonar a las diez horas aproxi-  
madamente de iniciados los síntomas.

De las observaciones hechas, es interesante considerar  
la siguiente: de 38 casos de intoxicaciones y en orden de  
secuencia, se presentaron los síntomas así:

Cefalea en 29; náusea en 21; debilidad o fatiga en 19;  
algias en el cuello en 17; dolor abdominal en 13; vértigo,  
desfallecimiento o incoordinación en 13; vómitos en 11;  
eriviosismo e insomnio en 9; transpiración en 9; tos o  
expectoración en 9; trastornos de la visión en 9; anorexia  
en 8; disnea en 8; secreción nasal en 6; miosis en 5 y dis-  
minución en 5.

El mismo número de casos observados también pre-  
sentaron cierta variedad de síntomas posiblemente relacio-

nados con la intoxicación: fiebre en la mayoría; pérdida de peso en 5; dolor y contractura muscular en 19; parestias y cambios de la sensibilidad táctil en 3; epistaxis en 3; pérdida de la habilidad de la concentración, intolerancia por las comidas, timpanismo y escalofríos en 2; fotofobia y diarrea en otros. Algunos de estos mismos pacientes también presentaron hipotermia, hipertrofia glandular o sufrieron de hemorroides, posiblemente por la lesión hepática que producen estos tóxicos.

En otros casos, la miosis fue el único síntoma que se presentó y ligeros trastornos de la visión que pasaron desapercibidos. En estos enfermos puede no observarse disturbios en la visión; en otros hay fotofobia, dificultad en el juicio de las distancias (el cielo raso de un cuarto le parece a un enfermo más alto de lo que en realidad está), diplopías.

Ciertos trabajadores convienen en la opinión de que el T.E.E.P. causa más disturbios visuales que el Parathión.

Por otro lado, personas bajo estudio han acusado dermatitis de contacto. Uno de los enfermos presentó un eritema de las manos y cara después de una exposición extensiva. Otros presentaron una dermatitis eczematosa crónica intermitente, también debido a la exposición y hubo quienes admitieron durante su hospitalización que algunas de sus otras molestias se exacerbaron cuando se les había inyectado extracto de hígado, medicamento por el cual son frecuentemente sensibilizados.

Observaciones anatomopatológicas en una biopsia de piel, reportaron degeneraciones coloidales; en el hígado ocasiona procesos degenerativos con necrosis del mismo.

#### *Relación de la Sintomatología y la Colinesterasa*

En las estadísticas y cuadros de control que se han venido realizando, se presentan los valores sanguíneos de la colinesterasa, tomados desde el principio de la intoxicación

en personas que presentan miosis o cualquiera de los síntomas sobresalientes de estas intoxicaciones. En el control de los sujetos con probable envenenamiento, se demostró que ya antes presentaba o sufría la depresión enzimática. Esto es de gran interés porque si ha sido demostrada antes adecuadamente, la sintomatología de la enfermedad puede controlarse tomando las medidas necesarias y facilitando el diagnóstico en los casos dudosos.

Sin embargo, como ya hemos visto, ha quedado demostrado que los valores de la colinesterasa en las personas expuestas, muestran significativa reducción durante el período más o menos extensivo a la exposición no así, en las personas con escaso contacto a los insecticidas en donde los valores muestran cambios tan insignificantes que son de dudosa interpretación.

#### **b) TRATAMIENTO INDICADO PARA ESTAS INTOXICACIONES:**

El antídoto específico contra las intoxicaciones de esta naturaleza es la atropina a dosis que varía con cada caso en inyección intravenosa e intramuscular repetidas si el proceso de intoxicación prosigue.

Antes de estudiar las consideraciones que se relacionan con el tratamiento de estos casos, referiremos someros datos farmacológicos sobre la atropina.

#### *Atropina:*

Es un medicamento que inhibe las estructuras innervadas por los nervios colinérgicos (parasimpáticos) postganglionares, y como ella están los alcaloides de la belladona y plantas afines como la escopolomina, hiosciamina y otras.

Las aplicaciones médicas de la belladona se han empleado desde hace muchos siglos y sus propiedades ya eran

conocidos por los antiguos hindúes. Linneo dio a esta planta el nombre de *Atropa belladonna* derivado de *Atropos* (Parca que cortaba el hilo de la vida); la palabra italiana *Belladonna* significa "dama hermosa" por los usos ya bien conocidos que de ella hacían las mujeres para aparecer más atractivas.

Los estudios más minuciosos que se hicieron de las drogas belladónicas datan del descubrimiento de los alcaloides puros. Así fue como la Atropina aparece aislada por Mein en 1831. La inhibición por la Atropina, de los efectos cardíacos por la estimulación del vago, fue más tarde demostrada por los estudios de Bezold y Bloebaum en 1867; cinco años después Heidenhain demostró que la Atropina inhibe la salivación que resulta de la excitación de la cuerda del tímpano.

#### *Origen:*

Es un alcaloide que proviene de la *Atropa belladonna*; igualmente existe en el estramonio (*Datura Atramonium*).

#### *Química:*

Las investigaciones realizadas para su síntesis química, no le han dado al producto la amplia escala de utilidad terapéutica que posee el derivado belladónico natural. Es un éster formado por ácido trópico y una base: la tropina. Por lo general, el alcaloide sintético contiene ácido mandélico en vez del trópico y una base más sencilla.

#### *Mecanismo de acción de la atropina:*

Tiene dos acciones fundamentales, una sobre el sistema nervioso central, cuyo mecanismo es desconocido y otra más importante sobre las estructuras inervadas por

nervios colinérgicos postganglionares (músculos lisos y glándulas secretoras) y que constituyen la propiedad depresora parasimpática de la atropina.

#### *Acciones Farmacológicas:*

a) *Sistema Nervioso Central:* la Atropina estimula el bulbo raquídeo y los centros cerebrales superiores que se traduce, con las dosis usuales, por excitación centrovagal y estimulación respiratoria moderada por su acción directa sobre el centro respiratorio, aumentando la frecuencia y la profundidad de los movimientos respiratorios aunque con la consideración de que si la respiración se encuentra deprimida, las dosis continuadas de atropina pueden aumentar más la depresión respiratoria. Las dosis tóxicas o cercanas a ellas producen una dominante excitación central que se manifiesta por excitabilidad nerviosa, delirio, alucinaciones, inquietud y desorientación. A todo esto sigue una depresión y la muerte como consecuencia de la parálisis bulbar. Sin embargo, parece que la Atropina tiene una propiedad o acción depresora primaria sobre ciertos centros motores como se observa en el Parkinsonismo.

b) *Acciones periféricas:* la Atropina actúa sobre la musculatura lisa y ciertas glándulas secretoras (salivales, bronquiales, sudorípara) inhibiendo su respuesta a los impulsos parasimpáticos.

*Ojos:* parálisis en esfínter del iris y el músculo ciliar del cristalino a los impulsos colinérgicos determinando miopías y parálisis de acomodación (Ciclopegia); la pupila se dilata y hay fotofobia los midriáticos simpaticomiméticos (efedrina, cocaína) producen dilatación pero sin pérdida de la acomodación.

*Tracto respiratorio:* la atropina inhibe la acción secretora de las glándulas nasales, faríngeas y bronquiales provocando la desecación de la mucosa. Tiene, además,

su acción relajante de la musculatura lisa bronquial y bronquiolar ensanchando los conductos aéreos y aumentando el aire residual.

*Corazón:* en dosis clínicas medias produce una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca por su estímulo de los núcleos vagales del bulbo. En dosis mayores, determina la aceleración de los latidos por bloqueo vagal sobre el regulador sinoauricular deteniendo además, la bradicardia o asistolia producidas por la acetilcolina y sus congéneres y la lentitud cardíaca que suscitan la fisiotigmina, pilocarpina y muscarina, vapores irritantes y tóxicos estimuladores del vago.

*Circulación:* contrarresta la vasodilatación periférica y el agudo descenso de la presión sanguínea, siempre que ésta haya sido provocada por la acetilcolina o el mecolil. Las dosis tóxicas atropínicas determinan en cambio, vasodilatación de los vasos cutáneos (rubor atropínico) probablemente debido a una depresión central vasomotora y que en más de una ocasión ha provocado diagnósticos errados de escarlatina.

*Tracto gastrointestinal:* inhibe la secreción salival con la consiguiente sequedad, disfagia y disfonía; se acepta la afirmación de que la atropina disminuye la cantidad y la acidez de la secreción gástrica anulando la fase psíquica de la secreción intermedia por el vago. Disminuye la secreción interdigestiva estomacal. En lo que respecta a la movilidad gastrointestinal, la Atropina exalta la actividad del esfínter y disminuye el tono y peristaltismo intestinal, sus efectos son más notorios en los casos de espasmo o hipermotilidad.

Aunque por lo general se admite que las dosis terapéuticas de Atropina no tienen mayor significación en el peristaltismo normal, los estudios con intubación fluoroscópica en sujetos normales han demostrado su acción en

decrecimiento del tono y movimiento peristálticos en la actividad motora del duodeno, yeyuno, ileon y colon.

En términos generales la Atropina contrarresta la hipermotilidad gastrointestinal provocada por todos los medicamentos parasimpáticos miméticos.

*Tracto urinario:* los alcaloides belladónicos y como ellos la atropina, tienen una acción antiespasmódica sobre el uréter mayormente cuando el tono de éste se encuentra aumentado por la morfina. La misma acción la realiza sobre músculos similares de los conductos biliares y la vesícula biliar aunque de menor intensidad. Su efecto depresor sobre el músculo detrusor de la vejiga ha hecho que se le emplee en los casos de micción involuntaria.

*Glándulas sudoríparas:* a pesar de la vasodilatación que produce en ciertas áreas cutáneas (Rubor atropínico), la Atropina no cambia su acción inhibidora sobre las glándulas sudoríparas; como consecuencia de ello, la piel se pone seca y caliente pudiendo ocasionar hipertermia en los casos de intoxicación por al alcaloide.

*Temperatura del organismo:* como ya se dijo anteriormente, sólo las dosis excesivas de atropina producen elevaciones sensibles de la temperatura orgánica. Aun en niños, las dosis moderadas pueden ser la causa de fiebres atropínicas. El factor principal lo está determinando la acción anhidrótica de la atropina.

*Tolerancia de la Atropina:* en el hombre se ha demostrado que no tiene la limitación que se le consideraba. Recordemos también que hay ciertos estados patológicos como los Parkinsonianos que pueden percibir grandes dosis de atropina que en otras circunstancias resultarían tóxicas. Tiene la ventaja de que no produce hábito, por lo que su uso, siempre ciñéndose a dosis terapéuticas, puede emplearse en muchos casos sin gran peligro para el enfermo.



La tolerancia de grandes cantidades que se observa en algunos animales como roedores y marsupiales, posiblemente se deba a la destrucción rápida de este alcaloide por el hígado y el suero de los mismos.

*Intoxicación por la Atropina:* todos los casos de intoxicación que se presentan, se deben indiscutiblemente al uso inmoderado que de ella se hace en la clínica, con especial frecuencia en los niños en quienes la susceptibilidad por ella es mayor, ya sea por absorción nasal cuando se le usa en instilaciones o por absorción intestinal cuando se administra por vía oral.

Sin embargo, las muertes por atropina son raras ya que de todos los alcaloides belladónicos activos, es el que más amplio margen de seguridad ofrece.

En la dosis de 0.5 mgs. produce bradicardia y sequedad en la boca.

En la dosis de 1.0 mg. acentúa los síntomas anteriores con ligera dilatación de la pupila.

En la dosis de 2.0 mgs. aumenta la frecuencia cardíaca. Palpitaciones; inhibición del sudor; pupilas dilatadas; visión borrosa.

En la dosis de 5.0 mgs. acentuación de los síntomas anteriores con pulso rápido y débil disfagia, intranquilidad, fatiga, cefalea, hipertermia cutánea y sequedad.

En las dosis de 10.0 mgs. exageración de los síntomas anteriores iris reducido al mínimo; excitación; inquietud; alucinaciones; delirio y coma. No se ha podido determinar las dosis mortales de atropina pero posiblemente oscilen entre 100 mgs. para el adulto y 10 mgs. para el niño.

Hecho este estudio y conociendo las propiedades farmacológicas de la atropina nos es permitido seguir con nuestro tratamiento practicado.

En los diferentes casos que hemos tenido la oportunidad de tratar se ha principiado con la inyección intravenosa de sulfato de atropina a la dosis de 0.00025 mgs. re-

petida cada media hora durante tres horas; luego se continúa con la administración intramuscular a la misma dosis y siempre cada media hora hasta que el paciente principia a reaccionar y a manifestar mejoría en su cuadro patológico.

La mayoría de las veces, durante el primer día de tratamiento y aun en las primeras horas del mismo, observamos que el enfermo mejoró notablemente, con especialidad para los casos de intoxicación aguda. Se aconseja después la administración de sulfato de atropina por vía intramuscular cada cuatro o seis horas, según lo exija el estado del paciente.

Como complemento a este tratamiento inicial se inyecta en primer término suero glucosado al 10%, ya que la lesión que más preocupa reside en el hígado y posiblemente en el riñón.

Nosotros hemos indicado en segundo término suero glucosado al 5% y mixtos combinados con plasma.

Tomando como base preliminar lo proporcionado anteriormente, se prosigue con el tratamiento sintomático adecuado (analgésicos, sedantes, vitaminas, etc.) y cardiotónicos conforme lo vayan indicando los controles del pulso y presión que deberán repetirse cada hora durante el primer día y cada cuatro horas en el transcurso de los siguientes.

Complicaciones de estos cuadros: Como los trastornos respiratorios constituyen el posible cuadro de complicación, circunstancia que hemos tenido oportunidad de observar en más de cinco casos, y aunque la atropina es el medicamento específico contra los efectos parasimpáticos del tóxico, ésta no mejora mucho la debilidad muscular y por lo tanto nos hemos visto en la necesidad de practicar respiración artificial durante varias horas.

Se hace imprescindible en otros casos la aspiración y el drenaje postural para mantener permeables las vías



respiratorias y oxígeno a presión si se produce edema pulmonar. Agregado a ello, el tratamiento complementario que ya conocemos para el tratamiento del edema pulmonar.

La depresión respiratoria contraindica el empleo de la morfina.

Resumiendo diremos que este tratamiento tan sencillo y práctico, al alcance de las posibilidades de cualquier hospital, nos ha servido de norma para lograr el restablecimiento de todos los enfermos que han acudido a la asistencia hospitalaria con la excepción de pocos enfermos quienes mueren después de su ingreso, con un cuadro gravísimo de intoxicación no controlable.

#### *Peritaje practicado para descubrir fósforo en las vísceras.*

Con el objeto de demostrar la presencia de fósforo en las vísceras pertenecientes a trabajadores que desgraciadamente han muerto a causa de estas intoxicaciones, se han logrado enviar al laboratorio médico legal de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, fragmentos o vísceras completas: hígado, riñón, bazo y pulmones, a fin de practicar el peritaje indicado que demuestre la presencia de este tóxico. Los resultados que se han obtenido han dado respuestas negativas por las razones que aclararemos más adelante.

*Procedimiento:* Para cumplir el cometido, se dividen los órganos a examinar en tres porciones del mismo peso para practicar en una, pruebas preliminares; otra para someterla a destilación en busca de fósforo y la tercera queda de reserva para casos eventuales.

#### *Ensayos preliminares.*

- a) Se busca si las vísceras presentan fosforescencia en la oscuridad moviéndolas fuertemente con un agitador;

- b) Se practica el ensayo de Sherer con papel filtro inhibido en solución de nitrato de plata para lo cual se diluye una parte de la materias sospechosas con un poco de agua en un matraz de 50 cms.<sup>3</sup> cerrado por un tapón, teniendo en su parte inferior dos tiras de papel: una con nitrato de plata y otra con acetato de plomo. Con esta prueba se pueden obtener los resultados siguientes: el papel con nitrato de plata no ennegrece —ausencia de fósforo libre—; el papel con nitrato de plata ennegrece al mismo tiempo que el de acetato de plomo: el ennegrecimiento es debido al hidrógeno sulfurado originado de la descomposición o putrefacción de los órganos; y por último, sólo el papel de nitrato de plata ennegrece, circunstancia que puede ser debida a materias volátiles reductoras o a fósforo. En este último caso para establecer si el cambio de coloración en el papel es debido a la formación de fosfuro de plata, se trata el papel ennegrecido con agua regia en la cual se busca después ácido fosfórico por el nitromolibdato de amonio. Se hace al mismo tiempo ensayo comparativo con una muestra del mismo papel que ha servido de soporte al nitrato de plata.

Los resultados que se han obtenido en esta clase de exámenes, han sido:

- a) La fosforescencia de las vísceras en la oscuridad, completamente negativa;
- b) La prueba de Sherer demostró que el ennegrecimiento de los papeles reactivos de plata y de plomo, que se obtuvieron, fue debido al hidrógeno sulfurado originado de la putrefacción de los órganos.

No obstante los resultados negativos del ensayo preliminar se puede buscar el fósforo en las vísceras por el Método de Mitscherlich que tiene por principio el arrastre del fósforo por vapor de agua y la observación de la fluorescencia que presentan estos vapores en contacto de una pequeña cantidad de aire cuando se efectúa la destilación en la oscuridad. Los resultados han sido negativos.

*Consideraciones.*—La investigación del fósforo en el cadáver no presenta ninguna dificultad siempre que se efectúe prontamente, es decir, cuando exista en las vísceras todavía fósforo libre. Cuando el fósforo libre se ha transformado en contacto del aire, en productos de oxidación y si esta oxidación es completa, es decir, si el fósforo ha pasado al estado de ácido fosfórico, el peritaje ya no es practicable porque ácido fosfórico existe normalmente en la economía y en los alimentos.

Conviene entonces, practicar los ensayos en cuanto la autopsia ha sido terminada, evitando que los órganos queden expuesto inútilmente al contacto del aire.

Mientras que la autopsia no se efectúe, la oxidación del fósforo en el cadáver es menos de temer, pues el veneno se engloba en las materias grasas que lo sutrae a la acción del oxígeno largo tiempo.

Para finalizar este trabajo, paso a referir unos cuantos casos de intoxicaciones por fósforo orgánico, de los muchos que siguen llegando a estos hospitales regionales.

#### 40 CASOS DE INTOXICACIONES EN EL DEPARTAMENTO DE ESCUINTLA

1º—5 agosto 54. H. B. L. 17 años. Fumigador. Finca Monte Alegre, Escuintla. Temp.: 38° C. Pulso: 75. Presión 110/70.

Sintomatología: cefalea, náusea, diarrea, dolor abdominal, insomnio e incoordinación.

Diag: Intoxicación leve por Parathión.

Trat.: Sulfato de Atropina 2 mg. y medio, sueros, analgésicos y reposo. Salió del hospital a los 5 días sin acusar molestias.

2º—10 agosto 54. C. N. R. 26 años. Tractorista. Finca La Máquina, Escuintla. Temp.: 38.2° C. Pulso: 80. Presión: 120/75.

Historia: al estar trabajando en un terreno recién fumigado.

Sintomatología: náusea, anorexia, cefalea, psialorrea, lagrimeo y miosis.

Diag.: Intoxicación Crónica por el Parathión.

Trat.: Atropina 2 mg., plasma, sueros, vitaminas.

Salió del hospital a los 7 días.

3º—14 agosto 54. V. G. A. 22 años. Fumigador. Finca La Máquina, Masagua, Escuintla. Temp.: 37° C. Pulso: 110/70.

Sintomatología: cefalea, fibrilación muscular, cólico abdominal, obnubilación visual.

Diag.: Intoxicación por Folidol.

Trat.: Atropina 1 mg. diario en dosis fraccionadas por 4 días. Sueros hipertónico, isotónicos y vitamizados.

Salió 5 días después de su ingreso sin molestias.

4º—24 agosto 54. A. A. C. 23 años. Fumigador. Algodonera San Aantonio, La Democracia, Escuintla. Temp.: 37.4° C. Pulso: 80. Presión: 100/60.

Sintomatología: Agitación, angustia, vértigo, desfallecimiento, intolerancia por las comidas, miosis, fotofobia, tos, disnea, secreción nasal.

Diag.: Intoxicación aguda por insecticidas.

Trat.: Atropina 5 mg. en total. Sueros glucosados al 10% y al 5%; reposo absoluto y oxígeno.

Nota: este enfermo ingresó nuevamente al hospital el 8 de septiembre, presentando una sintomatología más sencilla. Se le había dado alta el 6 de septiembre después de 14 días de internamiento, pero volvió al mismo trabajo.

5º—28 agosto 54. J. A. A. Fumigador. Finca El Progreso, Masagua, Escuintla. Temp.: 37.3° C. Pulso: 70. Presión: 100/60.

Historia: El enfermo se sentía mal desde el día anterior. Lo encontraron inconsciente tirado en el campo. No reaccionó al tratamiento, muriendo 15' después de su ingreso al Hospital.

6º—3 septiembre 54. S. Ch. de la C. 21 años. Fumigador. Finca El Progreso, Escuintla. Temp.: 37.5° C. Pulso: 70. Presión 110/70.

Sintomatología: disminución de la agudeza visual, nerviosidad, ligera incoordinación y dolor abdominal.

Diag.: Intoxicación con Folidol.

Trat.: Atropina 2 mg. Sueros y cardiotónicos.

Salió a los 4 días por no sentir más molestias.

7º—5 de septiembre 54. D.D.C. 29 años. Fumigador. Finca Margarita. Puerto San José. Temp.: 37° C. Pulso: 80. Presión: 110/60.

Sintomatología: cefalea, náusea, mialgias en el cuello y fibrilación muscular con dolor abdominal.

Trat.: Atropina 2 mg. y sueros glucosados.

Salió a los 2 días de tratamiento sin molestias. Pidió su alta.

8º—5 septiembre 54. D. V. Ch. 22 años. Fumigador. Finca Las Margaritas. Algodonera El Carmen, Escuintla. Temp.: 39.5° C. Pulso: 112. Presión: 120/70. Historia: principió a sentirse mal por dormir cerca de un lugar fumigado.

Sintomatología: cefalea, náusea, vómitos, dolores musculares y abdominales. Desfallecimiento, nerviosismo, sudoración y fotofobia.

Diag.: Intoxicación por Parathión.

Trat.: Atropina 3 mg. Sueros glucosados, vitaminas y tratamiento sintomático. Hospitalizado 9 días.

9º—5 septiembre 54. T. O. 24 años. Fumigador. Algodonera El Carmen, Puerto de San José. Temp.: 40° C. Pulso: 110. Presión 100/60.

Sintomatología: cefalea, secreción nasal, desfallecimiento, fibrilación muscular, incoordinación, diarrea y dolor abdominal.

Diag.: Intoxicación por insecticida.

Trat.: Atropina 3 mg. Sueros hipertónicos. Analgésicos y trat. sintomático.

Salió a los 9 días de hospitalizado.

10º—7 septiembre 54. R. C. P. 20 años. Mecánico. Finca Caobanal, Guanagazapa, Escuintla. Temp.: 37.2° C. Pulso: 80. Presión: 120/75.

Sintomatología: cefalea, fatiga, vértigo, desfallecimiento, ligero dolor abdominal y nerviosidad.

Diag.: Intoxicación crónica por insecticidas.

Trat.: Atropina 2 mg. pentobarbital, sueros hipertónicos y mixtos.

Hospitalizado por 4 días al cabo de los cuales salió curado.

- 11°—11 septiembre 54. I. C. S. 26 años. Fumigador. Algodonera El Naranjo, Escuintla. Temp.: 37° C. Pulso: 72. Presión: 110/70.  
Sintomatología: desfallecimiento, transpiración, fibrilación muscular, disnea, disfonía, astenia y anorexia.  
Diag.: Intoxicación por Parathión.  
Trat.: Atropina 1 mg. analgésicos, sedantes, sueros.  
Hospitalizado 4 días con controles el 17 y el 20 del mismo mes.
- 12°—24 septiembre 54. S. M. S. 30 años. Fumigador. Finca El Naranjo, Escuintla. Temp.: 37.5° C. Pulso: 70. Presión: 130/90.  
Sintomatología: náusea, astenia pronunciada, incoordinación, lagrimeo y fotofobia.  
Diag.: Intoxicación por insecticidas.  
Trat.: Atropina 2 mg. Sueros y analgésicos.  
Hospitalizado 5 días.
- 13°—28 septiembre 54. L. P. N. 27 años. Finca El Naranjo, Escuintla. Fumigador. Temp.: 38° C. Pulso: 70. Presión: 100/65.  
Sintomatología: náusea, vómitos, diarrea, dolores abdominales, cefalea, astenia y nerviosismo.  
Diag.: Intoxicación por insecticidas.  
Trat.: Atropina 3 mg. cardiotónicos. Analgésicos y suero.  
Hospitalizado por 7 días. Sale sin molestias. Control el 10.
- 14°—6 noviembre 54. M. A. E. S. 22 años. Fumigador. Finca Monte Alto, Escuintla. Temp.: 38° C. Pulso: 84. Presión: 125/80.  
Historia: Banderillando sintió molestias buscando el Hospital.  
Sintomatología: Náusea, mialgias, cefalea, dolores musculares y abdominal.  
Diag.: Intoxicación por insecticidas.

- Trat.: Atropina 2½ mg. Sueros: glucosado y mixto.  
Salió a los 13 días de tratamiento.
- 15°—13 noviembre 54. I. S. P. 24 años. Fumigador. Finca Monte Alto, Escuintla. Temp.: 37.2° C. Pulso: 80. Presión: 100/70.  
Sintomatología: náusea, cólico intestinal y cefalea.  
Diag.: Intoxicación leve por insecticidas.  
Trat.: Atropina 1½ mg. Sueros y analgésicos.  
Salió a los 4 días de tratamiento.
- 16°—15 noviembre 54. F. C. B. 32 años. Banderillero. Finca Raxanima, El Cajón, Escuintla. Temp.: 37.8° C. Pulso: 80. Presión: 125/80.  
Sintomatología: náusea, vómito, diarrea, rigidez muscular, cefalea, insomnio.  
Diag.: Intoxicación por insecticidas.  
Trat.: Atropina total 2 mg. Sueros: glucosado y mixto. Analgésicos y sedantes.  
Salió sin molestias a los 3 días de su ingreso.
- 17°—20 noviembre 54. S. de J. G. H. 28 años. Jornalero. Finca La Prosperidad, Escuintla. Temp.: 38.2° C. Pulso: 100/80.  
Historia: regando Folidol sintió molestias por ingerir dos panes que llevaba en la bolsa sin lavarse las manos.  
Sintomatología: Cefalea, náusea, diarrea, malestar general. Su estado no es grave.  
Diag.: Intoxicación leve por Folidol.  
Trat.: Atropina dosis total 2 mg. y medio. Suero glucosado al 10% y 5%, sedante, vitaminas, analgésicos.  
Salió a los 4 días sin acusar molestias.
- 18°—23 noviembre 54. F. L. C. 34 años. Finca Santa Matilde, Escuintla. Temp.: 39° C. Pulso: 110. Presión 100/60.  
Sintomatología: cefalea, náusea, anorexia, rigidez de la nuca, ligera incoordinación, miosis y lagrimeo.  
Diag.: Intoxicación por insecticidas.

Trat.: Atropina 3 mg. combinado con sueros glucosados y cardiotónicos.

Salió a los 5 días sin molestias aparentes.

19°—27 noviembre 54. P. V. M. 24 años. Tractorista. Finca Arcos Provincias, Escuintla. Temp.: 37.5° C. Pulso: 80. Presión: 120/80.

Sintomatología: miosis, disminución de la agudeza visual, fibrilación muscular, náusea, diarrea, cólico gastrointestinal, agitación.

Diag.: Intoxicación por Folídol.

Trat.: S. de Atropina, 3 mg., cardiotónicos y sueros mixtos. Trat.: sintomático. Controles de pulso y presión. Reposo. Desde el 2º día acusó mejoría saliendo del hospital a los 7 de su ingreso.

20°—28 noviembre 54. G. T. 26 años. Fumigador. Finca Arcos Provincias, Escuintla. Temp.: 37.5° C. Pulso: 80. Presión: 110/70.

Sintomatología: acusaba náusea, vómitos, diarrea, anorexia, cefalea, insomnio, miosis, incoordinación, dolor muscular localizado en el cuello y en los miembros inferiores, astenia y desfallecimiento.

Diag.: Intoxicación aguda por insecticidas.

Trat.: Atropina 3½ mg. Sueros glucosados isotónicos e hipertónicos, cardiotónicos, analgésicos y sedantes.

Salió a los 10 días después de su ingreso al hospital.

21°—7 diciembre 54. R. O. A. 25 años. Operador de Tractor. Escuintla. Temp.: 38° C. Pulso: 70. Presión: 100/80.

Sintomatología: náusea y cólicos intestinales, cefalea, lagrimeo y secreción nasal abundante.

Diag.: Intoxicación por insecticidas.

Trat.: Atropina 1 mg. y suero por dos días, saliendo sin ninguna molestia.

22°—15 febrero 55. B. M. G. 24 años. Fumigador. Finca Monte Alegre, Escuintla. Temp.: 37° C. Pulso: 78. Presión: 110/70.

Sintomatología: nerviosismo, obnubilación visual, psialorrea, dolor muscular en el cuello, vértigo, náusea y dolor en flancos abdominales.

Diag.: Intoxicación por Parathión.

Trat.: Atropina 3 mg., bellafolina, sueros glucosados, mixtos, plasma, 250 cc., analgésicos, cardiotónicos, complejo B. Control de temperatura, pulso y presión cada hora el primer día de la enfermedad. A los 7 días salió sin acusar ninguna molestia.

23°—12 julio 55. T. M. V. 19 años. Fumigador. Escuintla. Temp.: 37° C. Pulso: 75. Presión: 100/75. Sintomatología: cefalea, náusea, diarrea, dolor abdominal generalizado, nerviosismo, astenia, sudoración y lagrimeo.

Diag.: Intoxicación por insecticidas.

Trat.: S. de Atropina 1½ mg. y sueros glucosados. Salió a los 3 días después de su ingreso.

24°—12 julio 55. B. G. R. 20 años. Fumigador y cargador de insecticidas. Algodonera, Escuintla. Temp.: 37.5° C. Pulso: 80. Presión: 100/60.

Sintomatología: cefalea, náusea, vómitos y fibrilación muscular.

Diag.: Intoxicación por insecticidas.

Trat.: Atropina 1 mg. y sueros glucosados y analgésicos.

El enfermo salió a los 2 días de su internamiento.

25°—12 julio 55. A. S. P. 30 años. Descargador, Algodonera Guatemalteca. Temp.: 37.7° C. Pulso: 80. Presión: 110/70.

Sintomatología: cefalea, astenia, náusea, fibrilación muscular y lagrimeo.

Diag.: Intoxicación por insecticidas.

Trat.: Atropina 1 mg., sueros glucosados y mixtos, analgésicos. Salió a los 3 días de su ingreso.

26º—12 julio 55. C. F. Descargador. 25 años. Algodonera Guatemalteca, Escuintla. Temp.: 37° C. Pulso: 80. Presión: 120/80.

Sintomatología: cefalea, náusea, desfallecimiento, lagrimeo, incoordinación.

Diag.: Intoxicación por insecticidas.

Trat.: Atropina 2 mg., sueros glucosados, cardiotónicos y analgésicos. Salió a los 5 días de su ingreso sin acusar molestias.

27º—12 julio 55. E. H. R. 28 años. Descargador. Algodonera Guatemalteca, Escuintla. Temp.: 37.4° C. Pulso: 80. Presión: 110/75.

Sintomatología: fatiga, desfallecimiento, náusea y cefalea.

Diag.: Intoxicación leve por insecticida.

Trat.: Atropina 1 mg. y suero glucosado al 10%. Reposo y analgésicos.

Salió a los 2 días de su ingreso completamente mejorado.

28º—13 julio 55. A. M. E. 28 años. Cargador. Algodonera Guatemalteca, Escuintla. Temp.: 38° C. Pulso: 80. Presión 100/60.

Sintomatología: náusea, diarrea, vómitos, cólicos intestinales, fibrilación muscular, desfallecimiento y fotofobia.

Diag.: Intoxicación por Parathión.

Trat.: Atropina 2 mgs., cardiotónicos, analgésicos, sueros y plasma.

Hospitalizado por 3 días.

29º—17 julio 55. C. A. A. 28 años. Fumigador. Finca San Rafael, Masagua. Temp.: 37.2° C. Pulso: 100. Presión: 120/70.

Sintomatología: náusea, molestias abdominales y dolores musculares.

Diag.: intoxicación por Parathión.

Trat.: Atropina 1 mg., suero glucosado 5% y analgésicos.

30º—17 julio 55. M. A. J. P. 24 años. Fumigador. Finca Dinamarca, Escuintla. Temp.: 37° C. Pulso: 100. Presión: 125/75.

Sintomatología: cefalea, desfallecimiento, fibrilación muscular, lagrimeo, ligero dolor abdominal.

Diag.: Intoxicación por Folídol.

Trat.: Atropina 2 mgs., sueros, cardiotónicos, analgésicos, sedantes, bellafolina.

Sale a los 8 días de su ingreso al hospital.

31º—23 julio 55. M. L. 28 años. Fumigador. Finca El Carmen, Masagua, Escuintla. Temp.: 37° C. Pulso: 75. Presión: 110/60.

Sintomatología: vómitos, diarrea, náusea, desfallecimiento, nerviosidad, psialorrea y fotofobia con pupilas mióticas.

Diag.: intoxicación por insecticidas.

Trat.: Atropina 2 mgs., sueros glucosados, sedantes, analgésicos.

Sale a los 6 días de tratamiento por sentirse mejorado.

32º—26 julio 55. D. H. Fumigador. La Gomera, Escuintla. Temp.: 37.8° C. Pulso: 64. Presión: 90/60.

Sintomatología: náusea, trastornos gastrointestinales, dolores en el cuello, incoordinación, astenia, polipnea, fibrilación muscular, lagrimeo, sudoración y olor característico a insecticidas.

Diag.: Intoxicación por Parathión.

Trat.: Sulfato de atropina en dosis fraccionadas de 0.00025 mgs. cada una y repetidas cada media hora hasta lograr la reacción del enfermo 4 horas después. Sueros, cardiotónicos, sedantes y analgésicos.

Estuvo hospitalizado 8 días, al cabo de los cuales salió curado.

33°—6 agosto 55. G. R. 27 años. Fumigador. Finca El Progreso, Escuintla. Temp.: 38° C. Pulso: 84. Presión 140/70.

Sintomatología: Ingresó en estado de coma por la intoxicación, manifestando los familiares que lo encontraron inconsciente.

Diag.: Intoxicación por Folídol.

Trat.: Se le administraron desde su ingreso 2 c. c. de sulfato de atropina (0.00025 mgs. por c. c.) I. V. que se le repitieron cada hora hasta completar 3 mgs. Además suero glucosado al 10 y al 5% diariamente, cardiotónicos, sedantes, plasmas, oxígeno y aspiración de flemas.

Salió a los 10 días después de su ingreso. Presentó en el hospital complicación pulmonar que cedió en 3 días.

34°—22 agosto 55. A. G. S. 15 años. Fumigador ayudante. Algodonera San Rafael, Escuintla. Temp.: 36° C. Pulso: 64. Presión: 100/60.

Sintomatología e historia: El trabajador se regó el insecticida en la ropa. Cuando empezó con vómitos en su casa le dieron jugo de limón; después siguió con polipnea, contracciones musculares, fuertes dolores en el abdomen y coma.

Diag.: Intoxicación por insecticidas.

El enfermo falleció al día siguiente del ingreso al hospital.

35°—25 agosto 55. F. L. C. 42 años. Rociador de insecticida. Finca Santa Matilde. La Democracia, Escuintla. Temp.: 37.3° C. Pulso: 75. Presión: 130/70. Diag.: Intoxicación por Parathión.

Sintomatología: Cefalea, anorexia, astenia, náusea, diarrea y obnubilación visual con psialorrea.

Trat.: Atropina 2 mgs. cardiotónicos, sueros, analgésicos.

El enfermo salió del hospital a los 8 días de su ingreso.

36°—29 agosto 55. R. T. 18 años. Fumigador. Finca El Naranjo, Escuintla. Temp.: 37° C. Pulso: 84. Presión: 130/90.

Sintomatología: Cefalea, náusea, anorexia, fibrilación muscular y disminución de la agudeza visual.

Diag.: Intoxicación leve por Parathión.

Trat.: Atropina 1 mg., suero glucosado y sedantes.

Hospitalizado 3 días, saliendo sin acusar molestias.

37°—30 agosto 55. V. O. 31 años. Río Bravo, Finca Monte Alegre, La Gomera, Escuintla. Temp.: 37.2° C. Pulso: 80. Presión: 100/60.

Sintomatología: mareos, psialorrea, cefalea, incoordinación en la marcha, vómitos, obnubilación visual y polipnea.

Diag.: intoxicación por Parathión.

Trat.: Atropina 2 mgs. con sueros glucosados al 10 y al 5%, plasma, cardiotónicos, analgésicos y sedantes.

El enfermo salió a los 10 días de su ingreso al hospital.

38°—31 agosto 55. J. F. R. de L. 23 años. Fumigador. Finca La Máquina, Masagua, Escuintla. Temp.: 36.8° C. Pulso: 80. Presión: 100/60.

Sintomatología: náusea, cefalea, cólicos intestinales, psialorrea, fibrilación muscular, astenia, desfallecimiento.

Diag.: Intoxicación por insecticidas.

Trat.: Atropina 2 mgs., sueros y plasma, sedantes y analgésicos.

Salió a los 6 días sin acusar molestias.

39º—25 noviembre 55. J. H. 26 años. Rociador. Finca Margaritas, Escuintla. Temp.: 37.3° C. Pulso: 80. Presión: 100/60.

Sintomatología: cefalea, vómitos, diarrea, fibrilación muscular, psialorrea y una lesión cutánea en la región glútea izquierda por contacto directo con solución del insecticida.

Diag.: Intoxicación por Parathión.

Trat.: Atropina 3 mgs., sueros, cardiotónicos.

Todavía está hospitalizado por su lesión cutánea que está en vía de cicatrización.

40º—23 diciembre 55. M. P. 15 años. Fumigador. Finca San Jerónimo, La Gomera, Escuintla. Temp.: 39° C. Pulso: 120. Presión: 110/60.

Sintomatología: incoordinación en la marcha, nerviosismo, diarrea, náusea, psialorrea, fibrilación muscular y cuadro de complicación pulmonar.

Diag.: Intoxicación por insecticidas.

Trat.: Sulfato de atropina 3 mgs., sueros glucosados al 10 y al 5%, cardiotónicos, sedantes, oxígeno, aspiración de flemas.

El enfermo estuvo hospitalizado 17 días, saliendo sin acusar ninguna molestia.

## CONCLUSIONES

- 1ª—Se trata de intoxicaciones de aparecimiento, en su mayoría incidioso y que tienden a aparecer, en lo futuro, con más frecuencia debido al incremento que está tomando el cultivo del algodón en Guatemala.
- 2ª—Ninguno de los insecticidas responde a las características ideales que persiguen su toxicidad para las plagas, pero no para el hombre.
- 3ª—Por el uso inadecuado que de ellos se hace, sin guardar las precauciones establecidas, muchos casos fatales llegan al hospital cuando el tratamiento es imposible.
- 4ª—El Departamento de Escuintla, por sus cultivos de algodón, es el lugar donde más se trabaja con estos insecticidas tóxicos y por lo tanto es el Departamento donde con más frecuencia se presentan dichas intoxicaciones.
- 5ª—Mientras más tiempo se deje pasar sin efectuar programas para el control de la exposición o el contacto a esta clase de insecticidas, más difícil será el control posterior y mayor la incidencia de estas intoxicaciones.
- 6ª—Las medidas de Prevención Industrial con todos sus adelantos, no ha podido evitar la incidencia de las intoxicaciones agudas y crónicas de donde se llega a la conclusión de considerar como intoxicado a todo enfermo que proceda de estos lugares hasta que no se demuestre lo contrario.
- 7ª—Siendo la sintomatología tan variada, las sospechas para el diagnóstico se basarán en las condiciones de vida del enfermo, profesión, costumbres, hábitos y más que todo, en el conocimiento de la sintomatología que observan las intoxicaciones crónicas.



## BIBLIOGRAFIA

- Kohn, Abrest.—*Precis de Toxicologie.*
- Oguier.—*Traité de Chimie Toxicologique.*
- L. Blas.—*Química de los Insecticidas.*
- Goodman y Gilman.—*Bases Farmacológicas de la Terapéutica.*
- Dr. H. Nazzarri.—*Curso Internacional de Malariología y otras enfermedades Metaxénicas.*
- Heakins.—*Patología y Clínica Médicas.*
- Bañuelos y Colaboradores.—*Medicina Interna.*
- Rocha.—*Medicina de Urgencia.*
- Dr. Hasso Von Eickstedt.—*Propiedades y acción de los insecticidas a base de fósforo orgánico.*
- Dr. Chem., Rudolph K. Waldmann.—*Physiological responses to Parathion exposure.*
- Wayland J. Hayes Jr., M. D., Ph. D.—*Cholinesterase response and Symptomatology from exposure to Organic Phosphorus Insecticides.*
- Kenneth P. Dubois, Ph. D.—*Studies on the Toxicity and Mechanism of action of Dipterex.*
- John Dcull, Ph. D.; Kenneth P. Dubois, Ph. D.—*Studies on the Toxicity and Mechanism of action of some new insecticidal Thionophosphates.*
- Waldman, R. K., and Krause.—*Rapid Routine Method for Determination of Paranitrofenol in Urine.*

*State of California Department of Agriculture Bureau  
Chemistry Sacramento.*—Reporte de Química Nº 1  
*Farbenfabriken Bayer Leverkusen.*—Publicaciones del D  
partamento Fitosanitario, Alemania.

*AMA.*—Archives of Industrial Hygiene and Occupation  
Medicine.

*Am. J. Clin. Pathol.*—Cholorimetric Method for the D  
termination of Serun Cholinesterase.