



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**“DIAGNÓSTICO DE ORGANOFOSFORADOS EN MUESTRAS
REMITIDAS AL CIESA DURANTE EL PERÍODO 2014-2018”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A:

MIGUEL ÁNGEL PESCADOR PIZ

ASESORES:

Dr. BENJAMÍN VALLADARES CARRANZA

Dr. VALENTE VELÁZQUEZ ORDOÑEZ

Dr. CÉSAR ORTEGA SANTANA



Toluca, México, Noviembre del 2025.

**“DIAGNÓSTICO DE ORGANOFOSFORADOS EN MUESTRAS REMITIDAS
AL CIESA DURANTE EL PERÍODO 2014-2018”**

ÍNDICE

Pág.

ÍNDICE DE CUADROS.....	i
RESUMEN.....	ii
INTRODUCCIÓN.....	1
REVISIÓN DE LITERATURA.....	4
JUSTIFICACIÓN.....	15
HIPOTESIS.....	16
OBJETIVO.....	17
MATERIAL.....	18
MÉTODO.....	20
LÍMITE DE ESPACIO.....	21
LÍMITE DE TIEMPO.....	22
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIÓN.....	28
LITERATURA CITADA	29

ÍNDICE DE CUADROS

No	Titulo	Pág
1.	Número y tipo de muestras en las que se determinó la presencia de compuestos organofosforados	23
2.	Resultados del análisis a organofosforados en muestras remitidas al CIESA, durante el periodo 2014-2018.....	25

RESUMEN

Diagnóstico de organofosforados en muestras remitidas al CIESA durante el período 2014-2018. Miguel Ángel Pescador Piz. (bajo la asesoría del Dr. Benjamín Valladares Carranza, Dr. Valente Velázquez Ordoñez, y el Dr. César Ortega Santana).

En la actualidad el empleo de una gran variedad de productos de diversa naturaleza y origen usados para incrementar la producción agrícola, pecuaria, industrial y comercial son de riesgo toxicológico para los animales domésticos e incluso para el hombre. Con el objetivo de determinar el número de casos que fueron positivos a organofosforados durante el periodo 2014 al 2018 se utilizaron 26 solicitudes - historias clínicas de muestras (hígado, riñón, sangre completa, alimento preparado, contenido ruminal; agua y músculo de trucha arcoíris) enviadas al área de Toxicología del Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Salud Animal de la FMVZ. El interés de la determinación y evaluación fue por la sospecha de contaminación de estas, y por la presunción de haber tenido contacto con organofosforados, además de haber causado alteraciones patológicas en cerdos, ovinos y bovinos; así como del cuidar la inocuidad de lotes de trucha arcoíris. Se reunió la información del área de Toxicología (historias clínicas / reporte de resultados de los casos), además de participar en el procesamiento de determinación de organofosforados; la detección en el laboratorio del analito se realizó a través de cromatografía en capa fina, y para el reporte de resultados se utilizó el método descriptivo. Las especies de las que fueron colectada dichas muestras fueron de: ovinos, bovinos y cerdos (varias de estas muestras fueron colectadas en la sala de necropsias), así como de granjas trutícolas. De las muestras analizadas nueve fueron positivas a organofosforados, lo cual pone en evidencia tanto el grado de contaminación (intoxicación en 6 casos) y el grado de exposición (al encontrar 3 muestras positivas). La presencia de sustancias dañinas en una gran variedad de productos y subproductos de origen animal deben ser de un mínimo e incluso a un nivel de cero residuos contenidas en músculo, hígado y riñón. Se detectó que el 34.61% de las muestras procesadas fueron positivas a organofosforados. Por las condiciones de uso o aplicación de los compuestos organofosforados se infiere que a nivel agropecuario pueda haber residuos en las áreas de su aplicación, además de que los posibles escurrimientos o contaminación por envases de los productos que son abandonados a la intemperie en las zonas pecuarias representen un riesgo a los animales domésticos y para la fauna silvestre.

Palabras clave: Organofosforados, diagnóstico, intoxicación, animales.

INTRODUCCIÓN

En las actividades agropecuarias, los agricultores utilizan numerosos pesticidas para proteger cultivos y semillas antes y después de la cosecha. El término “pesticida” es usado en sentido amplio para los compuestos orgánicos tóxicos utilizados para controlar insectos, bacterias, malezas, nematodos, roedores y otras plagas. Los residuos de pesticidas pueden entrar en la cadena alimentaria a través del aire, el agua y el suelo. Afectando a los ecosistemas y causan varios problemas de salud a los animales y humanos. Estas sustancias pueden ser cancerígenas y citotóxicas; hasta llegar a producir trastornos de la médula ósea y nerviosos, infertilidad y enfermedades inmunológicas y respiratorias (Brown y Brix, 1998; Gupta y Fact, 2007; Zaragoza-Bastida *et al.*, 2016; Valladares *et al.*, 2017).

En la actualidad el uso de los plaguicidas organofosforados es estimado en varios miles de toneladas en todo el mundo, desplazando a los insecticidas organoclorados por su menor persistencia en el ambiente. Los organofosforados son ésteres orgánicos del ácido fosfórico y sus derivados con acción inhibitoria sobre las esterasas, fundamentalmente la colinesterasa. Países latinoamericanos, basan gran parte de su economía en la producción agrícola y pecuaria, por lo tanto, el uso de plaguicidas es una realidad. Son productos ampliamente difundidos en el mercado, con gran efectividad en el combate de plagas, de bajo costo y de fácil acceso. Utilizados en general como insecticidas en el ámbito agrícola, veterinario, doméstico, e incluso humano, constituyen un grupo de sustancias químicas peligrosas para la salud. Confirman este hecho los datos estadísticos reportados a lo largo de 24 años en el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) (IPCS, 2010).

Poseen una toxicidad aguda variable, desde altamente tóxicos hasta poco tóxicos según los grupos químicos, las diversas formulaciones y las concentraciones del principio activo. Con una toxicidad crónica documentada a nivel neurológico periférico y con poco conocimiento aun en cuanto a efectos a largo plazo. Se ha observado una alta incidencia de intoxicaciones por organofosforados entre las consultas relacionadas con plaguicidas, ocupando el primer lugar respecto a la

gravedad del cuadro clínico, la frecuencia, gravedad, morbimortalidad (Akhgari *et al.*, 2003; Milatovic *et al.*, 2003).

Los insecticidas organofosforados son derivados alifáticos de compuestos del fósforo, derivados del carbono cíclico (fenil) y derivados heterocíclicos, algunos de estos poseen acción sistémica; al ser absorbidos por plantas o animales (a través de raíces, hojas, tallos y/o piel, aparato digestivo y mucosas), y difundido por todo el vegetal u organismo animal tratado (Casida y Durkin, 2013).

El mecanismo de acción de los organofosforados es sobre la acetilcolinesterasa (AChE), enzima presente en las terminaciones de los nervios colinérgicos, uniones mioneurales y eritrocitos que provoca la hidrólisis casi instantánea de la acetilcolina, la cual puede ser hidrolizada por otras esterases presentes en el organismo (encéfalo y plasma sanguíneo; y son denominadas pseudocolinesterasas). Los compuestos organofosforados y carbamatos tienen una acción similar, inhiben las colinesterasas tanto verdaderas como falsas, lo cual ocurre quitando un ion hidroxilo de la serina en el punto activo de la enzima. La acetilcolinesterasa verdadera (AChE) es inhibida por un exceso de acetilcolina, hecho que no sucede con la pseudocolinesterasa (PChE). Tanto la AChE verdadera como la PChE se hidrolizarán con formación de acetiltiocolina y propionilcolina. Entre los compuestos específicos para cada tipo de acetilcolinesterasa y que, por consiguiente, pueden servir para distinguir la actividad colinesterasa verdadera y falsa, tenemos la acetil-B-metiltiocolina para la AChE verdadera y la butirilcolina o butiriltiocolina para la PChE (Gou-Ross *et al.*, 2007; Chowdhury, 2014).

Todos los organofosforados comparten características fundamentales, en su estructura contienen un radical fosfato con una combinación que permite al compuesto inhibir competitivamente a la acetilcolinesterasa y otras colinesterasas; con acción irreversible. Tanto la cantidad absoluta de actividad colinesterasa como la proporción entre AChE verdadera y PChE del plasma varían con la especie. En conejo, cerdo, hombre y rata existe más colinesterasa en glóbulos rojos que en el plasma (Giordano *et al.*, 2007).

El objetivo del presente trabajo es determinar el número de casos diagnosticados de organofosforados, empleados para el control o combate de plagas a nivel

agropecuario, y en los que en muchas ocasiones se observan problemas de intoxicación en animales domésticos, con la finalidad de remarcar la importancia del adecuado uso y aplicación de este grupo de sustancias a nivel agropecuario e incluso doméstico.

REVISIÓN DE LITERATURA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), plaguicida (pesticida o producto fitosanitario) es “cualquier sustancia o mezcla de ellas estudiada para prevenir o controlar cualquier especie de plantas o animales indeseables, incluyendo también cualquier otra sustancia o mezcla de ellas destinada a utilizarse como regulador del crecimiento de las plantas o defoliantes o desecantes”. Mientras, un residuo de plaguicida es cualquier sustancia especificada presente en alimentos, productos agrícolas o alimentos para animales como consecuencia del uso de un plaguicida. El término incluye cualquier derivado de un plaguicida, tales como productos de conversión, metabolitos y productos de reacción, y las impurezas consideradas de importancia toxicológica (FAO, 2013; Valladares *et al.*, 2017). Desde el punto de vista de su estructura química de los plaguicidas, existe una gran variedad (Ramírez y Lacasaña, 2001; IPCS, 2009 y 2010; Valladares *et al.*, 2017), se pueden clasificar, como:

1. **Insecticidas y acaricidas.** Organoclorados: Derivados ciclodiénicos (aldrin, dieldrin, endosulfan y mirex), derivados del 2,2-difeniletano (DDT y dicofol), derivados del ciclohexano (lindano), policloroterpenos, clorotalonil.

Organofosforados: Ésteres fosfóricos: ortofosfatos, pirofosfatos (TEPP y diclorvos), ésteres tiofosfóricos: fosfotionatos, fosfotiolatos (paration y fenitrothion), ésteres diotiofosfóricos (dimetoato, metamidofos y malation), amidas del ácido ortofosfórico, amidas del ácido pirofosfórico, fosfonatos (triclorfon), tiofosfinatos.

Organosulfurados (tetradifon y clorfenson).

Carbamatos: N-metil carbamatos (carbaril y aldicarb), N,N-dimetil carbamatos (dimetan y pirolan).

Otros grupos: Formamidinas (amitraz), dinitrofenoles (dinocap), tiocianatos orgánicos (lethane y thanite), organoestánnicos (cihexatin y fenbutestan), compuestos de flúor (fluorurosódico), insecticidas naturales (botánicos, piretrinas, nicotina), piretroides sintéticos (fenvalerato, cipermetrina y deltametrina), y compuestos inorgánicos (azufre y arseniatos).

2. **Herbicidas.** Inorgánicos (sulfamato amónico y boratos).

Orgánicos: Aceites derivados del petróleo, derivados organoarsenicales (DSMA y MSMA), ácidos fenoxialifáticos (2,4-D y MCPA), amidas sustituidas (propanil), nitroanilinas (trifluralin), ureas sustituidas (diuron y linuron), carbamatos (profam y carbyne), tiocarbamatos (EPTC y metm sodio), heterociclos con nitrógeno: triazinas, triazoles, derivados de la piridina, uracilos sustituidos (atrazina, simazina, amitrol, bromacilo y picloram), ácidos alifáticos (dalapon), ácidos aril alifáticos (dicamba), derivados fenólicos (PCP), nitrilos sustituidos (ioxinil y bromoxinil), bipiridilios (paraquat y diquat).

3. Fungicidas. Inorgánicos: Azufre, cobre, mercurio

Orgánicos: Ditiocarbamatos (maneb y zineb), tiazoles (etridiazol), triazinas (anilazina), aromáticos sustituidos (HCB y dicloran), dicarboxiimidias (sulfenimidias) (captan y folpet), dinitrofenoles (dinocap), quinonas (cloranil), organoestánicos, entre otros.

PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS

Los organofosforados son sustancias orgánicas de síntesis, conformadas por un átomo de fósforo unido a 4 átomos de oxígeno, o en algunas sustancias a 3 de oxígeno y uno de azufre. Una de las uniones fósforo-oxígeno es bastante lábil y el fósforo liberado de este “grupo libre” se asocia a la acetilcolinesterasa inhibiendo la transmisión nerviosa y provocando la muerte. Sus características principales son su alta toxicidad, su baja estabilidad química y su baja acumulación en los tejidos, característica ésta que lo posiciona en ventaja con respecto a los organoclorados de baja degradabilidad y gran bioacumulación (Buck *et al.*, 1969; Gupta y Jiri, 2009). Los organofosforados resultan problemáticos para el ambiente. Hasta el momento se ha descrito que baja acumulación en los seres vivos, descomponiéndose con más facilidad que los organoclorados, tanto en el ambiente, como en el metabolismo de los animales y del hombre. Pero son especialmente tóxicos para las aves; al documentarse el efecto nocivo que su uso extendido en baños garrapaticidas produjo en poblaciones de aves que se alimentaran de las garrapatas (Gupta *et al.*, 2005; Mac Loughlin *et al.*, 2017).

Es muy importante seguir las instrucciones de la etiqueta cuando se trata de eliminar los restos de baños de inmersión, pues tales cantidades pueden contaminar cursos de agua o capas freáticas con consecuencias ambientales nefastas. Siguiendo estrictamente las recomendaciones de uso, el ganado y las mascotas toleran bien los tratamientos con los organofosforados autorizados para el combate- control de garrapatas, moscas, piojos y sarnas, entre otras plagas, es muy importante almacenarlos correctamente y nunca utilizarlos tras su vencimiento, pues algunos compuestos se descomponen y dan lugar a productos mucho más tóxicos si se ven sometidos a condiciones extremas de almacenamiento (altas temperaturas y humedad) (Gupta *et al.*, 2005; Mac Loughlin *et al.*, 2017; Guzmán, 2021).

Algunos concentrados que deben diluirse antes de su uso pueden ser altamente tóxicos y peligrosos para quienes los manipulan, algunos organofosforados (diazinón) son tóxicos para los gatos. Por lo cual es esencial manejarlos con extrema precaución siguiendo las instrucciones de la etiqueta (Mac Loughlin *et al.*, 2017).

Una vez abierto el envase del producto, deben consumirse en un periodo de tiempo relativamente corto (varias semanas o pocos meses), la razón es que, expuestos al aire o a la humedad, se acelera el proceso de descomposición a compuestos más tóxicos; de acuerdo a su cinética, la mayoría de los organofosforados no están autorizados para el uso en ganado lechero en producción, o hay que desechar la leche durante varios días tras su aplicación.

Con respecto a las propiedades físico químicas de los organofosforados, se consideran sustancias poco solubles en agua y muy solubles en disolventes orgánicos, esencialmente en los aromáticos (benceno y xileno) y menos en los alifáticos (hexanos y pentano); son compuestos liposolubles; muchos de ellos formulados como concentrados en aceite, o emulsionables en xileno, en disolventes miscibles con agua, como el etilenglicol monometil éter, o son absorbidos sobre gránulos de material inerte para aplicación directa o después de dispersión en agua (Gupta y Jiri, 2009; Mac Loughlin *et al.*, 2017).

Pueden ser estables en pH neutro, casi todos son hidrolizados por álcalis y muchos son también inestables a un pH inferior a 2. Los amidofosfatos se hidrolizan en

reacciones catalizadas por ácidos a pH 4.5 y una vez en medio ácido, la descomposición tiende a acelerarse debido a una autocatálisis. La hidrólisis de los organofosforados está influida por los solutos; algunos aminoácidos derivados de hidroxilamonio, e iones metálicos como el Ca^{2+} actúan como catalizadores (Centner y Eberhart, 2014).

Los disolventes usados en formulación de compuestos organofosforados para obtener propiedades que incrementen las posibilidades de contacto entre el insecticida y el organismo “diana”, influyen en su estabilidad y su toxicidad; se ha encontrado que el dimetoato incrementa su toxicidad cuando se mantiene en disolventes hidrolíticos (2-alcoxietales). En presencia de 2-metoxietanol la degradación comprende hidrólisis del enlace amido y de los grupos ésteres y pérdida del grupo tiono. La fracción más tóxica fue identificada como dimetoato, probablemente en uno, pero posiblemente ambos, grupos metilos reemplazados por grupos 2-metoxietil (Centner y Eberhart, 2014; Mac Loughlin *et al.*, 2017).

La temperatura, el aire, la luz y los disolventes pueden influir en la estabilidad de los compuestos organofosforados. El paratión fue uno de los primeros compuestos en los que se pudo demostrar que su actividad anticolinesterásica se incrementa durante la exposición a radiaciones de rayos ultravioleta o a la luz solar, como consecuencia de la formación de productos más polares; demostrando que la luz UV es capaz de oxidar e isomerizar al paratión; los productos identificados fueron el paraoxón y S-etil y S-fenil isómeros, también se detecta p-nitrofenol que indica la rotura del enlace P-O-aril (Centner y Eberhart, 2014; Mac Loughlin *et al.*, 2017; Guzmán, 2021).

La exposición a radiaciones de UV (254 nm) de siete organofosforados conteniendo azufre en un grupo tioéter, dio como resultado una variedad de productos de oxidación; se ha identificado los sulfoxidos y sulfonas a partir de forate, disulfon y tiometón. Con tiometón se puso de manifiesto la presencia de azufre tiono por oxidación. En todos los casos los productos de oxidación fueron más tóxicos que el compuesto original (Fortunato *et al.*, 2006; Centner y Eberhart, 2014; Mac Loughlin *et al.*, 2017).

Los problemas ecotoxicológicos originados por la persistencia de los organoclorados se trataron de superar con la sustitución de aquellos productos por otros menos estables, estos fueron los compuestos anticolinesterasicos organofosforados y carbamatos. De los primeros, la OMS ha revisado más de 100 ésteres orgánicos del ácido fosfórico y algunos no-ésteres, como el defoliante DEF (S,S,S-tri-n-butil-fosforotritioato) que posee actividades antiesterásicas tanto de efecto inmediato como retardado (IPCS, 2010; FAO, 2013; Guzmán, 2021).

Los agentes organofosforados actúan al inhibir la acción de la acetilcolinesterasa sobre la sinapsis hística (muscarínicas y nicotínicas), por depósito de un grupo fosforil en el centro de actividad de la enzima. Esta inhibición favorece la acumulación excesiva de ACh, originando la sobre estimulación de los receptores colinérgicos. En las sinapsis colinérgicas, la acetilcolinesterasa fijada a la membrana postsináptica actúa como un interruptor que regula la transmisión colinérgica. Inhiben las enzimas esterases, principalmente la acetilcolinesterasa de las sinapsis y membrana de los glóbulos rojos y la butirilcolinesterasa plasmática. La inhibición de la butirilcolinesterasa no parece provocar manifestaciones clínicas, sin embargo, la inhibición de la acetilcolinesterasa provoca acumulación de ACh, con la consecuente sobreestimulación de los receptores de ACh en las sinapsis del Sistema Nervioso Autónomo, Sistema Nervioso Central y uniones neuromusculares (Gupta y Fact, 2007; Soltaninejad y Abdollahi, 2009). Los signos clínicos se presentan independientemente de la vía de entrada en tres grandes síndromes:

1). Síndrome muscarínico. En el que ocurre un aumento del peristaltismo digestivo con dolor abdominal, vómitos, diarrea a incontinencia fecal; aumento del tono y peristaltismo de músculos bronquiales y urinarios con broncoconstricción y micciones involuntarias; constricción del esfínter del iris y músculo ciliar con miosis y parálisis de la acomodación; aumento de todas las secreciones, sudor, lagrimeo, sialorrea, hipersalivación, hipersecreción bronquial, hipersecreción gástrica e intestinal y pancreática; vasodilatación periférica con rubor e hipotensión arterial; y bradicardia sinusal y alteraciones de la conducción auriculo-ventricular.

2). Síndrome nicotínico. El que acontece, en la unión neuromuscular, provocando: astenia intensa, fasciculaciones, sacudidas musculares, paresias y parálisis; y, en

ganglios simpáticos y suprarrenales, con: taquicardia, vasoconstricción periférica, hipertensión arterial, hiperexcitabilidad miocárdica. La hipersecreción adrenal produce hipocalcemia, hiperlactacidemia e hiperglucemia.

3). Síndrome central. En el que se ha reportado: cefaleas, confusión, coma, convulsiones, depresión respiratoria y alteraciones hemodinámicas.

La muerte se produce en insuficiencia respiratoria por hipersecreción y broncoconstricción en la primera fase o por parálisis respiratoria periférica o central en la segunda. Otras causas de muerte son de origen cardiovascular, habiéndose descrito arritmias, bloqueo y paro cardíaco, o por lesión anóxica cerebral irreversible. También puede producirse la muerte por la evolución a un síndrome de distrés respiratorio o en fracaso multiorgánico (Teimouri *et al.*, 2006; Gupta y Fact, 2007).

Algunos cuadros clínicos repetidos han sugerido una reintoxicación endógena por liberación del tóxico desde lugares de depósito; se ha visto que tras una sola aplicación oral se llega a detectar organofosforados en los tejidos hasta 30 días después, con un tiempo de vida media frecuentemente superior a 10 días; por lo cual se admite y se ha comprobado en la práctica, que además de la intoxicación aguda, exposiciones repetidas pueden dar lugar a efectos acumulativos. Estos efectos se han visto asociados con una disminución persistente de la actividad colinesterásica; consecuentemente en la patología (Lein y Fryer, 2005; Yildiz *et al.*, 2005), se han distinguido las siguientes clases de intoxicación:

A. Intoxicación aguda: síndromes colinérgicos. Se produce por la inhibición de la acetilcolinesterasa, mecanismo fundamental, pero posiblemente no el único responsable de los procesos fisiopatológicos; la AChE está presente en los eritrocitos y en los terminales sinápticos del tejido nervioso. En el plasma hay una pseudocolinesterasa (butiril y succinil-colinesterasa), que también es inhibida, lo cual no produce la intoxicación, la medida de su actividad sólo es índice de exposición; los organofosforados también inhiben otras esterasas, aunque no de forma trascendental, en la forma aguda (Bobadilla, 2022).

Los signos de intoxicación aparecen cuando la actividad habitual de la AChE en un organismo desciende del 50%, quedando en la sinapsis sin hidrolizar, el

neurotransmisor acetilcolina, que produce hiperexcitación del sistema nervioso; la persistencia de la inhibición puede ser muy variable de unos productos a otros, en ocasiones el complejo enzima-fosfato es muy estable y permanente, pero otros son hidrolizados y la actividad enzimática puede restaurarse.

La síntesis de AChE es lenta, al día es de aproximadamente 1% del total; por ello los organismos crónicamente expuestos a organofosforados, de forma que sólo inhiben al día alrededor del 1% del total habitual manifestando signos de intoxicación cuando llegan a alcanzar inhibiciones del 60 al 70%, se ha referido cierta tolerancia en organismos que han sido expuestos de manera crónica (Lein y Fryer, 2005; Yildiz *et al.*, 2005).

Los organismos expuestos, en donde la AChE desciende al 60% de la inicial, deben ser retiradas de la fuente de exposición, mientras no recuperen hasta el 85% (15% inhibición), lo que puede llevar de unos días a varios meses. En esta forma se consideran los siguientes tipos de intoxicación: a). Tipo I. Una sobredosis aguda de inhibidor causa rápida inhibición de la AChE, que puede ser reversible; b). Tipo II. Una sobredosis aguda puede causar una inhibición más persistente, y aunque los síntomas de la intoxicación se reinviertan con el tratamiento, la restauración de la actividad de la enzima puede tardar semanas o meses; y c). Tipo III. En una exposición crónica, con dosificación que produzca solo una inhibición ligeramente superior a la capacidad diaria de regeneración de la enzima, se producirá una lenta disminución de la AChE, antes de manifestarse la intoxicación (Lein y Fryer, 2005; Yildiz *et al.*, 2005).

B. Neuropatía retardada. Es una neuropatía (axonopatía) simétrica distal sensitiva motora que se instaura de forma rápida días después de la exposición a algunos organofosforados; el tiempo de latencia varia de 8 a 12 días según la dosis y el tiempo de exposición, y presenta una sintomatología que comienza con calambres agudos, adormecimiento de miembros, seguida de debilidad de miembros posteriores; dos semanas después de esto se puede presentar debilidad de miembros anteriores, con alteraciones sensitivas. En la mayoría de los casos la neuropatía se desarrolla después de graves intoxicaciones debidas a altas dosis de organofosforados, que hubiesen sido mortales de no atenderse; en aves la

neuropatía retardada se ha observado con dosis inferiores al 65% de la DL50 (Lein y Fryer, 2005; Yildiz *et al.*, 2005).

El mecanismo patogénico de la neuropatía retardada no depende de la inhibición de las colinesterasas, por lo que la determinación de los niveles de estas no ayuda al diagnóstico, solo como un indicador de exposición a organofosforados. La mayoría de los organofosforados productores de la neuropatía retardada además de inhibir a las colinesterasas, inhiben a una enzima axonal conocida como NTE, definida como esterasa de implicación neurotóxica o esterasa diana de neurotoxicidad; hay algunos compuestos (fosfinatos, sulfonatos y carbamatos) que inhiben transitoriamente a la NTE y producen la neuropatía (Lein y Fryer, 2005; Yildiz *et al.*, 2005).

Adicionalmente, se ha planteado que un organofosforado puede alterar a la enzima calcio-calmodulina-quinasa II, que origina un incremento de Ca^{2+} intracelular, ocasionando trastornos fibrilares y un aumento de la fosforilación de proteínas, como las α y β -tubulina, proteína asociada a microtúbulos y otras proteínas de los microfilamentos, lo cual conduce a alteraciones del citoesqueleto.

Esta neuropatía consiste en una degeneración axonal distal simétrica de los tractos nerviosos ascendentes y descendentes tanto en el sistema central como en el periférico. El grado de vulnerabilidad de la fibra está directamente relacionado con la longitud y el diámetro del axón; las fibras mielinizadas de mayor diámetro son más susceptibles que las más finas, y estas aún más que las fibras sin mielina. En el sistema nervioso periférico, los nervios más largos de los miembros posteriores sufren la degeneración axonal antes que los miembros anteriores; también se afectan los tractos espinales largos, como los de la columna dorsal (Lein y Fryer, 2005; Yildiz *et al.*, 2005).

Los plaguicidas organofosforados de los que hay evidencia de producir neuropatía retardada, son principalmente compuestos halogenofosfatos, como: triclorfón, leptofos, metamidofos, mipafox, triclornat y clorpirifos y dimetoato; aunque en la actualidad se sigue investigando el efecto similar del paratión, malatión y ometoato, en modelos experimentales (Lein y Fryer, 2005; Yildiz *et al.*, 2005).

C. Síndrome intermedio. Wadia *et al.* (1974), clasificaron los signos clínicos que presentan los intoxicados por organofosforados, en signos tipo I, que manifiestan los organismos al ingreso a la clínica, que consisten en trastornos colinérgicos, con fasciculaciones y alteraciones de la conciencia; estos responden a la atropina; y los tipo II que aparecen a las 24 horas o más del inicio de la intoxicación e incluyen debilidad de extremidades, arreflexia y parálisis de los nervios craneales (no responden a la atropina). De acuerdo con sus características clínicas y electromiografías, quizás ocurra por una prolongada inhibición de la AChE en la placa motora.

Es un cuadro relativamente severo producido por algunos organofosforados como dimetoato, fentión, metamidofós y monocrotofós. El periodo de latencia es muy variable (de un día para monocrotofós a seis días para el fentión); también es muy diferente la duración del síndrome dependiendo del tipo de producto, con el dimetoato suele durar 3 días y con el metamidofós persiste más de 30 días.

Hay afectación de los pares craneales II, III, IV, V, VI, VII y X; presentándose dificultad para respirar e insuficiencia respiratoria; se ha descrito con el fentión distonía y piramidalismo, y con el metamidofós neuropatía tardía. La aparición de los signos es posterior a una crisis colinérgica con persistente inhibición de las colinesterasas. Se ha sugerido también que en el mecanismo fisiopatológico ocurre una desensibilización o tolerancia de las estructuras postsinápticas a la acetilcolina.

D. Intoxicación crónica. Como se ha considerado que, aunque los organofosforados no se acumulan, su exposición continua a bajas dosis produce inhibición enzimática que se manifiesta cuando cada día es superior al 1% de la actividad colinesterasica estimada normal. Ante este tipo de persistencia, en la forma crónica se presentan cambios en el comportamiento, algunas miopatías, con rhabdomiólisis que llegan a afectar al miocardio, alteraciones en los neutrófilos, y posiblemente al sistema inmunitario. En humanos se reportó que las principales disfunciones consistían en trastornos de la memoria y dificultad para mantener el estado de alerta y atención, estimado junto con fatiga; al examen neurológico, revela trastornos de tipo sensorial (Lein y Fryer, 2005; Yildiz *et al.*, 2005; Giordano *et al.*, 2007).

Adicionalmente, con respecto al dato del grado de exposición y contaminación de los compuestos organofosforados, como el diazinon, clorpirifos, metidation, fosmet, metamidofos, clorpirifos/dimetoato, azinfos-metilo, profenofós, cadusafós y el dimetoato se refiere que son de los productos más usados y a la vez vendidos en un 52% en comparación a otras sustancias que regularmente se expenden para combatir plagas de los cultivos agrícolas. Así, para el año 2012 en el sector salud en una comunidad agrícola de Chile el reporte de intoxicaciones agudas correspondió a un 25% asociada al uso de organofosforados. Y se ha determinado que a razón del uso y la cercanía de las zonas en donde se aplican los compuestos organofosforados tienen relación con los alimentos agrícolas contaminados (huertos, hortalizas y agua, principalmente) que son consumidos por la gente de la región (Muñoz-Quezada *et al.*, 2014 y 2016).

Tratamiento de la intoxicación por organofosforados

Dependiendo de la vía de absorción del tóxico, el tratamiento debe comenzar por la descontaminación externa e interna. La descontaminación externa incluirá lavado con alcohol etílico seguido de agua y jabón graso alcalino. Cuando la contaminación haya sido por vía oral debe impedirse la persistencia de la absorción intestinal, y la fijación a depósitos grasos que suele ser causa de los fracasos de la terapia con oximas y de la depuración extrarrenal, por reintoxicaciones endógenas; se aplican catárticos de sulfato sódico o manitol o enema rectal, unidos a carbón activo a dosis repetidas (Pajoumand *et al.*, 2004; Casida y Durkin, 2013).

Para contrarrestar los efectos muscarínicos de los organofosforados (aunque no los nicotínicos), el antídoto por excelencia es la atropina, que compite con la acetilcolina y bloquea los receptores colinérgicos, pero no puede penetrar a los nicotínicos; aunque se han propuesto sustitutos, como la difenhidramina, escopolamina, glicopirrolato e ipratropina, entre otros; ninguno de ellos ha conseguido reemplazar a la atropina.

Según la gravedad del paciente se suele administrar una dosis inicial de 1 a 4 mg de sulfato de atropina vía intravenosa, que se puede repetir según dosis respuesta, hasta producir la atropinización para controlar la broncorrea y la taquicardia; como

signos se consideran la disminución de secreciones, piel enrojecida y caliente y taquicardia (Pajoumand *et al.*, 2004; Casida y Durkin, 2013).

El sulfato de atropina está contraindicado a pacientes cianóticos (por lo que antes de administrarse debe instaurarse la respiración asistida), por riesgo de fibrilación ventricular; por otra parte, en la intoxicación crónica por organofosforados el paciente se comporta como hipersensible al sulfato de atropina. La administración de sueros bicarbonatados cubre varios objetivos: a) Controlar el equilibrio electrolítico; b) Favorecen la hidrólisis de los organofosforados, que, en general, son menos estables a pH alcalino; c) El pH alcalino reduce la excreción urinaria de atropina, aumentando su vida media y efectividad de la dosis (Pajoumand *et al.*, 2004; Casida y Durkin, 2013).

Como regeneradores de la enzima acetilcolinesterasa se utilizan oximas, como pralidoxina, obidoxima y trimedoxima; que desplazan a los organofosforados de su unión con la enzima, cuando esta unión es reciente (no está envejecida). Aunque se decía que estos fármacos solo debían emplearse en las primeras horas de la intoxicación, actualmente se utilizan en infusión, durante varios días, para controlar los organofosforados que se liberan lentamente de los depósitos grasos y dada la corta vida media de las oximas (1 hora), que se eliminan por la orina. Se ha observado hepatotoxicidad cuando la administración de oximas se prolonga más de una semana; con la aplicación conjunta de sulfato de atropina y oximas se ha observado un efecto sinérgico, con menos requerimiento de dosis (Casida y Durkin, 2013).

Se conocen casos que han requerido infusión continua de ambos fármacos durante 5 días la oxima, y hasta 14 días el sulfato de atropina, desaconsejándose tratamientos más largos con la oxima, por aparición de toxicidad hepática. Como tratamientos sintomáticos se puede aplicar la aspiración mecánica bronquial, para retirar secreciones; la respiración artificial, dada la afectación del centro respiratorio y el espasmo de los músculos respiratorios; para combatir estos y las convulsiones se utilizan diazepínicos, aunque no tranquilizantes mayores que puedan agravar la afectación del centro nervioso respiratorio (Casida y Durkin, 2013).

JUSTIFICACIÓN

La detección de una gran variedad de sustancias químicas involucradas en un proceso de intoxicación por el laboratorio, ante y post mortem permite planear acciones terapéuticas y preventivas en el individuo o en la población, así como la previsión de riesgos en el hombre por el consumo de productos derivados de los animales expuestos; a su vez que en el mismo laboratorio se deben considerar las medidas de protección personal para el técnico operante en los distintos procedimientos, a efecto de mitigar o eliminar los posibles riesgos que pongan en peligro la integridad del personal.

En la actualidad el empleo de una gran variedad de productos de diversa naturaleza y origen, usados para incrementar la producción agrícola y pecuaria, industrial y comercial predisponen a la presentación de cuadros de intoxicación agudos, subagudos o crónicos en los animales domésticos y de compañía; derivados la mayoría de las veces por fallas o errores humanos en el manejo de los productos terapéuticos o tóxicos; el desconocimiento de la naturaleza tóxica y el grado de toxicidad para las diversas especies animales. Debido a esto, los cuadros de intoxicación ocurren de manera frecuente, sin embargo, su diagnóstico a nivel de campo se dificulta por la falta de equipo y reactivos, así como de las condiciones para realizarlo.

En el conocimiento de los diferentes productos o sustancias empleadas para abatir o disminuir las plagas tanto en los cultivos, como para ectoparásitos (moscas, mosquitos, piojos y garrapatas, entre otros), son de gran relevancia a nivel agropecuario y doméstico, ya que este tipo de plagas pueden ocasionar pérdidas económicas importantes al dañar o afectar cultivos, granos y otros productos consumibles por estos y que a la vez pueden ser vectores de enfermedades para los animales domésticos e incluso para el propio humano; por lo que su uso adecuado disminuirá los casos en donde se llegan a ocasionar de manera accidental los procesos de intoxicación, sobre todo en pequeñas especies (perro y gato), en donde incluso puede originarse el proceso de reacción en cadena; o bien producir alteraciones o patologías en el humano después de consumir productos contaminados por compuestos organofosforados.

HIPÓTESIS

El 25% de las muestras remitidas para determinar la presencia de organofosforados son positivas.

OBJETIVO

Determinar la presencia de organofosforados en muestras remitidas para diagnóstico toxicológico.

MATERIAL

Muestras biológicas

Hígado, riñón, músculo, alimento preparado, contenido ruminal, agua y sangre.

Material de laboratorio

Embudo de vidrio tallo corto

Placas para cromatografía

Luz UV

Embudos de separación de 500 mL

Vasos de precipitado de 250 mL

Matraz Erlen Meyer de 250 mL

Papel filtro de poro grueso

Papel filtro Whatman No. 4

Cristales de vidrio de 10 x 15 cm.

Perlas de vidrio.

Papel filtro de poro grueso

Tubos de ensayo

Mortero

Pipetas de 10 mL.

Equipo

Tanque cromatográfico

Lámpara de luz UV

Licuadora

Micropipeta y puntas amarillas

Reactivos y sustancias

Acetonitrilo

Desarrollador (Acetona, Acetato de etilo y Tolueno)

Sulfato de sodio anhidro

Hexano

Pirofosfato de sodio

Sulfato de sodio anhidro granular

Agua destilada

Sílice gel 60 G

Estándar de organofosforados.

Agua destilada.

Equipo de seguridad personal

Bata blanca

Guantes de látex

Cubrebocas y mascarilla

Respirador con filtro

MÉTODO

Para el presente trabajo se utilizaron 26 solicitudes - historias clínicas (de muestras de hígado, riñón, sangre completa, alimento preparado, contenido ruminal, agua y músculo (de trucha arcoíris) enviadas al área de Toxicología del Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Salud Animal de la FMVZ., en el periodo 2014-2018; el envío de dichas muestras fue con el interés de evaluarlas y determinar la presencia de organofosforados; por la sospecha de contaminación de las mismas, como: alimento y agua, así como de otras; por la presunción de haber tenido contacto con organofosforados, y estos haber causado alteraciones patológicas en cerdos, ovinos y bovinos; así como del cuidar la inocuidad de lotes de trucha arcoíris.

Se reunió la información del área de Toxicología (historias clínicas / reporte de resultados de los casos), además de participar en el procesamiento de determinación de organofosforados.

El procedimiento para la determinación de organofosforados se realizó por cromatografía en capa fina

La cromatografía en capa fina es un método de análisis y separación de los diversos componentes de una sustancia, fundado en la distinta distribución de dichos componentes en dos fases, la fase estacionaria (sílica gel) y la fase móvil (desarrollador de organofosforados), esta última transporta la sustancia a separar y desplazar a través de la fase estacionaria (Buck, 1941).

El procedimiento para determinar la presencia del analito se realiza a través del uso de solventes (acetonitrilo y hexano), y filtración para finalmente obtener a través de evaporación una fracción de muestra que será suspendida con alcohol etílico y aplicada en la placa y probada con diferentes estándares de organofosforados a través de luz ultravioleta (fluorescencia) (Valladares *et al.*, 2018).

Para el reporte de resultados se utilizó el método descriptivo a través de cuadros.

LÍMITE DE ESPACIO

El análisis de las muestras y de los registros se realizó en el área de Toxicología del Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Salud Animal, de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma del Estado de México.

Las muestras remitidas procedieron de diferentes municipios del Estado de México, el Municipio de Toluca es uno de los 125 municipios en que se divide el Estado de México, su cabecera es la ciudad de Toluca de Lerdo que es también la capital del estado, sus coordenadas extremas varían de los 18°59'2" a los 19°27'9" de latitud norte, y de los 99°31'43" a los 99°46'58" de longitud oeste. La altura promedio es de 2,600 metros sobre el nivel del mar.

LÍMITE DE TIEMPO

El presente estudio se realizó en el periodo comprendido de junio del 2019 a marzo de 2022.

Cronograma de actividades

	Jul-Ago 2019	Sep-Oct 2019	Ene-Feb 2019	Mzo-May 2019	Ene-Mzo 2022
Búsqueda, selección y análisis de información	X	X	X	X	
Redacción de protocolo				X	
Procesamiento de muestras en laboratorio	X	X			
Obtención de resultados			X	X	X
Análisis de datos				X	X
Redacción de documento final				X	X

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el presente estudio con la finalidad de determinar la presencia de organofosforados (OF), se analizaron un total de 26 muestras las cuales por el reporte de los remitentes se sospechó de procesos de intoxicación en algunas especies animales, y que, al considerar que bajo evaluación del entorno en donde se producen y desarrollan tanto actividades agrícolas y pecuarias existe la probabilidad de contaminación y persistencia de OF.

Las especies de las que fueron colectada dichas muestras fueron de: ovinos, bovinos y cerdos, así como de granjas trutícolas (Cuadro 1).

Cuadro 1. Número y tipo de muestras en las que se determinó la presencia de compuestos organofosforados

No. de muestra	Tipo de muestra	Especie	Resultado
1	Riñón	Ovino	+
2	Sangre	Bovino	-
3	Alimento preparado	Ovino	-
4	Hígado	Ovino	+
5	Contenido ruminal	Bovino	+
6	Alimento preparado	Ovino	-
7	Alimento preparado	Bovino	+
8	Hígado	Cerdo	+
9	Agua (estanque 1)	Trucha	+
10	Agua (estanque 2)	Trucha	-
11	Agua (estanque 3)	Trucha	+
12	Agua	Trucha	-
13	Hígado	Cerdo	-
14	Músculo	Trucha	-
15	Músculo	Trucha	+
16	Músculo	Trucha	-
17	Músculo	Trucha	-
18	Músculo	Trucha	-
19	Músculo	Trucha	-
20	Músculo	Trucha	+
21	Músculo	Trucha	-
22	Músculo	Trucha	-
23	Músculo	Trucha	-
24	Músculo	Trucha	-
25	Músculo	Trucha	-
26	Músculo	Trucha	-

Cabe señalar que varias de estas fueron colectadas en la sala de necropsias, y que tanto por solicitud del remitente y de la orientación diagnóstica del patólogo se remitieron al área de toxicología del Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Salud Animal (CIESA), asimismo, en el área de sanidad acuícola del mismo Centro se enviaron muestras de músculo y agua para la determinación de este tipo de sustancias, esto para garantía de los productores trutícolas ante el uso de productos agrícolas en cultivos aledaños en el tiempo que fueron colectadas las muestras.

De las muestras analizadas durante el periodo considerado (2014-2018), para este estudio nueve fueron positivas a organofosforados, lo cual pone en evidencia tanto el grado de contaminación (intoxicación en 6 casos) y el grado de exposición (al encontrar 3 muestras positivas), de acuerdo a esto, y a lo que establece el *Codex Alimentarius* la presencia de sustancias dañinas en una gran variedad de productos y subproductos de origen animal deben ser de un mínimo e incluso a un nivel de cero residuos contenidas en músculo, hígado y riñón; y en contraste con lo realizado en este trabajo se detectó un 34.61% de las muestras evaluadas que fueron positivas (Cuadro 2). Y al buscar información referente a esta situación, esta es muy “escasa” en el ámbito de reportes en la Medicina veterinaria. Sin embargo, en el análisis realizado por De los Santos *et al.* (1997), sobre el uso y aplicación de compuestos organofosforados en países latinoamericanos, según los datos obtenidos: Costa Rica fue considerado con un alto riesgo, por la contaminación con plaguicidas; ya que para el año de 1997 se reportó que existían 250 empresas importadoras, 21 formuladoras, 21 exportadoras y 367 comercializadoras; otro dato relevante es que del año 1977 a 1979 se importaron 2.7 millones de kg de plaguicidas con potencial carcinogénico, estimando que el 18% de ellos eran extremadamente tóxicos; y las intoxicaciones agudas que ocurrieron se elevaron notoriamente para el año de 1995 (alrededor de mil personas), con el uso o aplicación principalmente en el cultivo de plátano y plantas ornamentales. A través de estos datos se calculó un manejo de 18.24 kg/ha/año en Costa Rica. Para Chile su valor fue 0.3 kg/ha/año, en Brasil 0.6 kg/ha/año, en México 1.1 kg/ha/año,

Ecuador 1.2 kg/ha/año, en los Estados Unidos de Norteamérica 4 kg/ha/año, Europa Occidental 8 kg/ha/año y China 17 kg/ha/año.

Cuadro 2. Resultados del análisis a organofosforados en muestras remitidas al CIESA, durante el período 2014-2018.

Tipo de muestra	Número	Positivo (%)	Negativo (%)
Agua	4	2 (7.69)	2 (7.69)
Alimento	3	1 (3.84)	2 (7.69)
Contenido ruminal	1	1 (3.84)	-
Hígado	3	2 (7.69)	1 (3.84)
Músculo	13	2 (7.69)	11 (42.30)
Riñón	1	1 (3.84)	-
Sangre	1	-	1 (3.84)
Total	26	9 (34.61)	17 (65.38)

Posteriormente, en el reporte de Endréu (2011), se estimó el valor de 31.2 kg/ha/año para Costa Rica, de 16.7 kg/ha/año para Colombia y 6.0 kg/ha/año para Ecuador. Mientras que la FAO y el Ministerio de Agricultura y Ganadería Costarricense en el año 2013 estimaron el manejo de 124 millones de kg de plaguicidas y 620 ingredientes con los que se formularon diferentes productos que contenían organofosforados.

Al considerar el tipo de muestras, así como el número que fueron positivas, de manera circunstancial a organofosforados, o bien por descuido hacia las especies animales que fueron evidenciadas en este estudio, el factor que implica el uso de esta sustancia está relacionado más comúnmente a las prácticas agrícolas. Sin embargo, también pudo ocurrir por el sobre uso o errores humanos en la aplicación de los mismos compuestos, y haber sido un factor determinante en la muerte de por lo menos 3 animales (ovino, bovino y cerdo, de acuerdo con los datos del historial clínico de los casos).

De acuerdo con Hurtado y de Salazar (2005), en el año 2001, en Colombia se utilizaron 28 millones de kg de productos a nivel agropecuario, la mayoría de ellos organofosforados y carbamatos (60% en forma de fungicidas). La población agrícola del país correspondía a un 40% de sus habitantes, cuya salud estuvo en riesgo de intoxicación; dichos problemas de salud estuvieron vinculados principalmente con metilparatión, metamidofos, monocrotofos y clorpirifos.

Las condiciones de uso y las superficies en la que son aplicados los compuestos organofosforados conlleva a, que a nivel agropecuario pueda haber residuos en las áreas de aplicación con riesgo a los animales que estén cerca de esa área, además de los posibles escurrimientos o contaminación por los envases de los productos que son abandonados a la intemperie en las zonas pecuarias, situación que quedo de manifiesto para los productores trutícolas interesados en averiguar la presencia de esta sustancia, tanto en agua (estanques de trucha), como en músculo de trucha arcoíris, y en la que fueron positivos 2 muestras de cada una (agua y músculo de trucha).

En el estudio realizado por Mac Loughlin *et al.* (2017), reportaron el uso de plaguicidas en la producción de hortalizas, y sus efectos sobre los cuerpos de agua; al confirmar la aplicación de 35 plaguicidas e investigaron la cantidad de residuos en los sedimentos de corrientes de agua en cinco sitios de muestreo; encontrado que la concentración de fungicidas, insecticidas y herbicidas fueron relativamente altos; dato que permitió valorar la influencia tóxica de los plaguicidas en las prácticas de la horticultura sobre la fauna béntica con efectos letales y subletales.

Algunos bancos de datos como el RISCTOX (2017), agrupa a las sustancias peligrosas; para el año de 2014 clasificaron 100,000 productos adversos a la salud. Entre este grupo de sustancias, se encuentran los plaguicidas que incluye a los organofosforados con información particular de cada uno y cuáles son las diferentes matrices del cual pueden detectarse. En particular el procedimiento realizado en este estudio que fue el de cromatografía en capa fina permite detectar cualitativamente a organofosforados basados en los estándares aplicados durante la prueba.

Según la Organización Mundial de la Salud cuantificó de 500,000 a 1,000,000 de casos de individuos con proceso de intoxicación de forma accidental. Se señala que del 82% de los intoxicados, entre el 3% y el 20% son a causa de organofosforados. De manera general la presencia de xenobióticos incurre en efectos nocivos a la salud animal y humana. Hay evidencias de estos perjuicios en el genoma con manifestaciones mutagénicas o carcinogénicas (IARC, 2015; Ramírez, 2015); hay confirmación de daños en el tejido nervioso (Waddia *et al.*, 1974; López y López,

1993; Casida y Durkin, 2013; González, 2014; Venerosi, 2015); en el sistema endocrino (Lacasana, 2010); en el sistema inmune (Corsini, 2013; Aroonvilairat, 2015); y en el aparato reproductivo (Jallouli, 2016). También se ha informado de efectos transgeneracionales en los campos de la fertilidad, con manifestación de daños feto tóxicos (Castillo, 2017).

CONCLUSIÓN

El 34.61% de las muestras fueron positivas a organofosforados, con un grado de contaminación de 6/9 y un grado de exposición de 3/9 de las muestras analizadas.

LITERATURA CITADA

- Akhgari, M.; Abdollahi, M.; Kebryaezadeh, A.; Hosseini, R.; Sabzevari, O. (2003). Biochemical evidence for free radical-induced lipid peroxidation as a mechanism for subchronic toxicity of malathion in blood and liver of rats. *Hum Exp Toxicol.*, 22(4): 205-211.
- Aroonvilairat, S. (2015). Effect of pesticide exposure on immunological, hematological and biochemical parameters in Thai orchid farmers -a cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health*, 12(6): 5846-5861.
- Bobadilla, S.A.F. (2022). Toxicopatología en intoxicación por fósforo de zinc. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UAEMéx.
- Brown, M.A.; Brix, K.L. (1998). Review of health consequences from high, intermediate and low-level exposure to organophosphorus nerve agents. *J Appl Toxicol.*, 18: 393-408.
- Buck W.B. (1941). Laboratory toxicologic test and their interpretation. *J. Amer. Vet. Med. Assoc.*, 15:19-28.
- Buck W.B.; Osweiler G.D., Vangelder G.A. (1969). Toxicología Veterinaria Clínica y Diagnóstica. Acribia, Zaragoza, España.
- Casida, J.E.; Durkin, K.A. (2013). Neuroactive insecticides: targets, selectivity, resistance, and secondary effects. *Annu Rev Entomol.*, 58(1): 99-117.
- Castillo, C.J. (2017). El uso de plaguicidas altamente peligrosos en la floricultura en el Estado de México y el efecto sinérgico de las mezclas. En Bejarano, G.F. (comp.). Los plaguicidas altamente peligrosos en México. RAPAM, CIAD, UCCS, INIFAP, IPEN, PNUD. pp. 247-262. Red de Acción sobre Plaguicidas y Alternativas en México A. C., Ciudad de México, México.
- Centner, T.; Eberhart, N. (2014). Requiring pollutant discharge permits for pesticide applications that deposit residues in surface waters. *Int J Environ Res Public Health*, 11(5): 4978-4990.
- Chowdhury, F.R. (2014). Organophosphate poisoning presenting with muscular weakness and abdominal pain. A case report. *BMC Res Notes*, 7(140): 1-3.
- Corsini, E. (2013). Pesticide induced immunotoxicity in humans: a comprehensive review of the existing evidence. *Toxicology*, 307(1): 123-135.

- De los Santos, J.J.; Pratt, L; Pérez, J.M. (1997). Estudio de los plaguicidas en la agroindustria de Costa Rica. CEN 708. pp. 4-62.
- Endréu, T. (2011). Costa Rica: mayor consumidor de plaguicidas por hectárea en el mundo. Red de acción en plaguicidas y sus alternativas para América Latina. pp. 78.
- FAO. (2013). Code of Conduct on the Distribution and Use of Pesticides. Guidelines on Data Requirements for the Registration of Pesticides.
- Fortunato, J.J.; Agostinho, F.R.; Reus, G.Z.; Petronilho, F.C.; Dal-Pizzol, F.; Quevedo, J. (2006). Lipid peroxidative damage on malathion exposure in rats. *Neurotoxicol Res.*, 9(1): 23-28.
- Giordano, G.; Afsharinejad, Z.; Guizzetti, M.; Vitalone, A.; Kavanagh, T.J.; Costa, L.G. (2007). Organophosphorus insecticides chlorpyrifos and diazinon and oxidative stress in neuronal cells in a genetic model of glutathione deficiency. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 219(2-3): 181-189.
- González, A.B. (2014). A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. *Toxicol Lett.*, 230 (2): 104-121.
- Guo-Ross, S.X.; Chambers, J.E.; Meek, E.C.; Carr, R.L. (2007). Altered muscarinic acetylcholine receptor subtype binding in neonatal rat brain following exposure to chlorpyrifos or methyl parathion. *Toxicol Sci.*, 100: 118-127.
- Gupta, R.C.; Milatovic, S.; Montine, T.J.; Dettbarn, W.D.; Milatovic, D. (2005). Oxidative stress involvement in neurotoxicity of organophosphates and carbamates. *Toxicol Sci.*, 84: 204-205.
- Gupta, C.R.; Fact, D. (2007). *Veterinary Toxicology. Basic and Clinical Principles.* Academic Press. U.S.A. pp. 525
- Gupta, C.R.; Jiri P. (2009). *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents.* Londres. Academic Press.
- Guzmán, G.S. (2021). Contaminación ambiental por plaguicidas sobre la apicultura: Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UAEMéx. Toluca, Méx. <http://hdl.handle.net/20.500.11799/112415>

- Hurtado, C.C.M.; de Salazar, M.G. (2005). Enfoque del paciente con intoxicación aguda por plaguicidas organofosforados. *Rev. Fac. Med. Univ. Nac. Colomb.*, 53(4): 244-258.
- IARC. (2015). Some organophosphate insecticides and herbicides. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer. Disponible en <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol112/mono112.pdf> (22 Febrero 2022).
- IPCS (International Programme on Chemical Safe). (2009). Environmental Health Criteria 240. Principles and methods for the risk assessment of chemical in food. UNEP-ILO-WHO.
- IPCS (2010). Environmental health criteria No. 63: Organophosphorous insecticides: a general introduction. UNEP-ILO-WHO.
- Jallouli, M. (2016). Disruption of steroidogenesis after dimethoate exposure and efficacy of N-acetylcysteine in rats: an old drug with new approaches. *Environ Sci Pollut Res Int.*, 23 (8): 7975-7984.
- Lacasana, M. (2010). Interaction between organophosphate pesticide exposure and PON1 activity on thyroid function. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 249: 16-24.
- Lein, P.J.; Fryer A.D. (2005). Organophosphorus insecticides induce airway hyperactivity by decreasing neuronal M2 muscarinic receptor function independent of acetylcholinesterase inhibition. *Toxicol Sci.*, 83: 166-176.
- López, C.L.; López, C.M. (1993). Effect of exposure to organophosphate pesticides on serum cholinesterase levels. *Arch Environ Health*, 48(5): 359-363.
- Mac Loughlin, T.M.; Peluso, L.; Marino, J.G.D. (2017). Pesticide impact study in the peri-urban horticultural area of Gran La Plata, Argentina. *Sci Total Environ.*, 598(1): 572-580.
- Milatovic, D.; Gupta, R.C.; Aschner, M. (2003). Anticholinesterase toxicity and oxidative stress. *SWJ*. 6: 295-310.
- Muñoz-Quezada, M.T.; Lucero, B.; Iglesias, V.; Muñoz, M.P. (2014). Vías de exposición a plaguicidas en escolares de la Provincia de Talca, Chile. *Gac Sanit*, 28(3): 190- 195.

- Muñoz-Quezada, M.T.; Lucero, B.; Iglesias, V.; Muñoz, M.P.; Achú, E.; Cornejo, C. (2016). Plaguicidas organofosforados y efecto neuropsicológico y motor en la Región del Maule, Chile. *Gac Sanit*, 30(3): 227-231.
- Pajoumand, A.; Shadnial, S.; Rezaie, A.; Abdi, M.; Abdollahi, M. (2004). Benefit of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. *Hum Exp Toxicol.*, 23: 565-569.
- Ramírez, J. A.; Lacasaña, M. (2001). Pesticides: classification, uses, toxicological aspects and exposure assesment. *Arch Prev Riesgos Labor*, 4(2): 67-75.
- Ramírez, J.R. (2015). Asociación entre la exposición a organofosforados y la paraoxonasa 1 (PON1) y las alteraciones neurocognitivas en niños y adolescentes de una comunidad agrícola en San Luis Potosí. Tesis Doctorado en Ciencias Ambientales. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí, México.
- RISCTOX. (2017). Base de datos de sustancias tóxicas y peligrosas RISCTOX. bbdd RISCTOX. Disponible en http://www.istas.net/risctox/dn_risctox_buscador.asp (12 febrero 2022).
- Soltaninejad, K.; Abdollahi, M. (2009). Current opinión on the science of organophosphate pesticides and toxic stress: A systemic review. *Med Sci Monit.*, 15(3): RA75-RA90.
- Teimouri, F.; Amirkaribian, N.; Esmaily, H.; Mohammadirad, A.; Aliahmadi, A.; Abdollahi, M. (2006). Alteration of hepatic cells glucose metabolism as a non-cholinergic detoxication mechanism in counteracting diazinon-induced oxidative stress. *Hum Exp Toxicol.*, 25(12): 697-703.
- Valladares, C.B.; Velázquez, O.V.; Ortega, S.C. (2017). Organoclorados: Efecto sobre el ambiente y en salud pública. Editorial Académica Española. ISBN:9783659651328.
- Valladares, C.B.; Tenorio, B.E.; Lagunas, B.S. (2018). Manual de prácticas: Toxicología. Disponible en: https://veterinaria.uaemex.mx/images/Documentos_veterinaria/Oferta_educativa/Licenciatura_veterinaria/Unidades_Aprendizaje/Optativas/MP_Toxicologia.pdf (25 mayo 2022).

- Venerosi, A. (2015). Effects of maternal chlorpyrifos diet on social investigation and brain neuroendocrine markers in the offspring. A mouse study. *Environ Health*, 14: 32-37.
- Waddia, R.S.; Sadagopan, C.; Amin, R.B.; Sardesai, H.V. (1974). Neurological manifestations of organophosphate insecticide poisoning. *J Neurol Neurosur Psychiatry*, 37:841-847.
- Yildiz, D.; Dalkilic, S.; Yildiz, H.; Oztas, H. (2005). Methyl parathion-induced changes in free protein-bound SH levels in rat tissues. *Toxicol Mech Meth.*, 16(7): 347-352.
- Zaragoza, B.A.; Valladares, C.B.; Ortega, S.C.; Zamora, E.J.; Velázquez, O.V.; Aparicio, B.J. (2016). Repercusiones del uso de los organoclorados sobre el ambiente y salud pública. *Abanico veterinario*, 6(1): 43-55.