



**Indicadores biológicos
para la valoración
de la exposición
humana a compuestos
químicos industriales:**

Plaguicidas carbamatados

M. Maroni



**GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT**

SERIE ENES DE SALUT I TREBALL

TÍTULOS PUBLICADOS

- 1, Normativa básica sobre los Servicios Médicos de Empresa, 1ª Ed., 1993.
- 2, Sida y puesto de trabajo, 1ª Ed., 1991; 2º Ed., 1992; 3ª Ed., 1993.
3. Orientaciones básicas de enfermedades profesionales (I). 1ª Ed., 1992; 2ª Ed., 1994.
4. Orientaciones básicas de enfermedades profesionales (II). 1ª ED., 1992; 2ª Ed., 1994.
5. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Benceno (EUR 8476 EN)**.
6. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Cadmio (EUR 8476 EN)**.
7. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Disolventes Hidrocarburos Clorados (EUR 8476 EN)**.
8. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Plomo (EUR 8476 EN)**.
9. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Manganeso (EUR 8476 EN)**.
10. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Cadmio (EUR 8476 EN)**.
11. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Tolueno (EUR 8476 EN)**.
12. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Acrilonitrilo (EUR 8903 EN)**.
13. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Aluminio (EUR 8903 EN)**.
14. Indicadores; biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Cromo (EUR 8903 EN)**.
15. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Cobre (EUR 8903 EN)**.
16. Indicadores; biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Estireno (EUR 8903 EN)**.
17. ndicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Xileno (EUR 8903 EN)**.
18. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Zinc (EUR 8903 EN)**.
19. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos Químicos industriales: **Compuestos alquílicos de Plomo (EUR 10704)**
20. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los com-

- puestos químicos industriales: **Dimetilformamida (EUR 10704 EN)**.
21. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Mercurio (EUR 10704 EN)**.
 22. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Plaguicidas organofosforados (EUR 10704 EN)**.
 23. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Aldrin y Dieldrin (EUR 11135 EN)**.
 24. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Arsénico (EUR 11135 EN)**.
 25. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Cobalto (EUR 11135 EN)**.
 26. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Endrín (EUR 11135 EN)**.
 27. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Vanadio (EUR 11135 EN)**.
 28. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Aminas Aromáticas y Compuestos Nitrogenados Aromáticos (EUR 11478 EN)**.
 29. Indicadores biológicos para la valoración de la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Plaguicidas Carbamatos (EUR 11478 EN)**.

Título original de la obra completa:

Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals.

Editado por:

L. Alessio, A. Berlin, M. Boni, R. Roi.

Comanditario:

Comisión de las Comunidades Europeas

Editor:

Oficina para las Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas

© ECSC-EEC-EAEC, Bruselas-Luxemburgo, 1988

ADVERTENCIA LEGAL:

Ni la Comisión de las Comunidades Europeas, ni persona alguna que actúe en nombre de la Comisión, es responsable del uso que pueda hacerse de la información que sigue.

Edición en castellano:

Generalitat Valenciana
Conselleria de Sanitat i Consum
Direcció General de Salut Pública

Traducción:

Beatriz Fatás Juberías
Vicent Villanueva Ballester
Servicio de Salud Laboral

Depósito Legal:

V-128-1996

Imprime:

DIARIO DEL PUERTO DE VALENCIA, S.L.

INDICE

Resumen	6
Plaguicidas Carbamatos	9
Efectos de los plaguicidas carbamatos en humanos	26
Aldicarb	41
Propoxur	44
Carbofurano	48
Clorprofam	51
Benomilo	53
Conclusiones	57
Bibliografía	59

Los plaguicidas carbamatos son ésteres N-sustituidos del ácido carbámico, que principalmente tienen aplicación como insecticidas y fungicidas. Son generalmente poco solubles en agua, y se descomponen por hidrólisis en condiciones alcalinas.

Muchos carbamatos son inhibidores activos de la acetilcolinesterasa y su toxicidad para insectos y mamíferos, incluido el hombre, se debe a esta acción. Los benzoimidazol carbamatos, usados como fungicidas, no tienen actividad anticolinesterásica y su toxicidad aguda para el hombre es menos pronunciada. Los carbamatos inhiben la Acetilcolinesterasa (AChE) de la misma forma que los plaguicidas organofosforados. La intoxicación aguda en humanos por carbamatos muestra el típico cuadro de sobreestimulación colinérgica, pero generalmente es menos severo y duradero que el observado con los plaguicidas organofosforados.

Los carbamatos son fácilmente absorbidos a través de inhalación, ingestión y penetración percutánea. Su biotransformación tiene lugar a través de la oxidación de los grupos arilo o alquilo, por conjugación o mediante reacciones de hidrólisis. La principal ruta de excreción es la orina, en la cual pueden ser rápidamente detectados los metabolitos finales después de la absorción.

La determinación de metabolitos de los carbamatos en la excreción urinaria puede ser utilizada para estimar tanto la dosis interna como el nivel de exposición a carbamatos. Hasta ahora sólo han sido llevadas a cabo experiencias directas en el hombre para carbaril y propoxur, que pueden ser determinados respectivamente por medición del 1-naftol y el 2-Isopropoxifenol en orina, respectivamente. Para todos los otros carbamatos, los metabolitos susceptibles de ser medidos en el hombre pueden deducirse a partir del metabolismo de especies animales relacionadas.

La exposición a carbamatos anticolinesterásicos puede ser determinada a través de la prueba de inhibición de la colinesterasa en sangre. Muchos carbamatos inhiben las dos colinesterasas, eritrocitaria y plasmática, aunque con diferente sensibilidad. Dado que la inhibición de la AChE por carbamatos es rápidamente reversible, el tiempo de muestreo con respecto a la exposición y el método de análisis son factores críticos para obtener resultados significativos.

Se necesitan investigaciones adicionales sobre la cinética y metabolismo de los carbamatos en el hombre, con el fin de recoger información básica esencial para una valoración fiable de su dosis interna. Para la prueba de colinesterasa en sangre, los procedimientos operativos de que se dispone para carbamatos necesitan ser verificados y estandarizados.

Abreviaturas

ChE:	colinesterasa
AchE:	Acetilcolinesterasa
PchE:	pseudocolinesterasa o colinesterasa plasmática
NOAEL:	nivel sin efectos adversos observados.
IDA:	ingesta diaria admisible
TWA:	media ponderada en el tiempo

**Plaguicidas
Carbamatos**

Plaguicidas carbamatos

Introducción

Los plaguicidas carbamatos son sustancias químicas usadas como insecticidas, nematocidas, fungicidas o herbicidas en agricultura, y como biocidas para aplicaciones industriales y productos de uso doméstico.

Además, los carbamatos pueden ser potencialmente usados en el control de vectores en salud pública.

Los plaguicidas carbamatos fueron primeramente desarrollados en los años 40 en el esfuerzo por encontrar nuevos repelentes de insectos. El primer compuesto, puesto en el mercado en grandes cantidades, fue el insecticida carbaril, que fue introducido hacia finales de los años 50. A partir de entonces, los insecticidas carbamatos han tenido un uso cada vez mayor; el consumo mundial en los años 80, según se informa, es de alrededor de 35.000 toneladas/año.

Los herbicidas y fungicidas carbamatos son productos más recientes. Fueron introducidos en el mercado alrededor de 1970 y las cantidades usadas no son tan grandes como sus insecticidas próximos.

Los tiocarbamatos y ditiocarbamatos son funguicidas y herbicidas que contienen azufre con un modo de acción diferentes; por tanto no se citan aquí y serán tratados en una monografía aparte.

La exposición a plaguicidas carbamatos afecta de forma primaria a los trabajadores que intervienen en su producción industrial, en la formulación de productos comerciales, y en su aplicación a cultivos, tierras o granjas. En zonas agrícolas, también puede tener lugar exposición de otros trabajadores, que entran en campos trata-

dos, o de la población general, que vive en la proximidad de áreas rociadas. En los usos de salud pública la exposición puede afectar tanto a los aplicadores como a los habitantes de las viviendas donde se ha llevado a cabo el tratamiento.

Los carbamatos pueden ser absorbidos a través de inhalación, ingestión o penetración percutánea. Esta última ruta de entrada es la que prevalece en aplicadores agrícolas o de salud pública, mientras que la exposición por inhalación puede ser relevante en fabricación o formulación. Las características de exposición en la producción y uso de plaguicidas se comparan en la tabla 1.

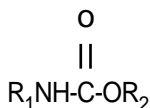
Tabla1. - Comparación entre características de exposición durante la producción y uso de plaguicidas

	Exposición en la producción	Exposición en el uso
Duración de la exposición	Continua y prolongada	Variable e intermitente
Grado de exposición	Bastante constante	Extremadamente variable
Tipo de exposición	A uno o pocos compuestos	A numerosos compuestos, bien sea sucesivamente o a la vez con el uso de mezclas.
Abсорción dérmica	Fácil de controlar	Variable según los procedimientos de trabajo
Control ambiental	Útil	Sólo informativo
Control biológico	Complementario al ambiental	Muy útil cuando existe

En general los carbamatos son escasamente persistentes en el ambiente, y los residuos en alimentos o la bioacumulación en la cadena alimentarla, no son problemas importantes. Debido a su aplicación en suelos, ciertos carbamatos pueden alcanzar aguas subterráneas y, como consecuencia, llegar a alcanzar el agua de bebida. De todas formas, hasta ahora, las evidencias de las que se dispone indican que la exposición de la población general es baja.

Propiedades físico-químicas.

Los carbamatos son ésteres N-sustituídos del ácido carbámico, que pueden representarse a través de la fórmula general:



Donde R2 es un sustituyente aromático o alifático. De acuerdo con la naturaleza de R1, pueden identificarse tres clases de sustancias:

1. - carbamatos insecticidas, donde R1 es un grupo metilo;
2. - carbamatos herbicidas, donde R, es un sustituyente aromático;
3. - carbamatos fungicidas, donde R, es un sustituyente benzimidazol;

Las tablas 2, 3, y 4 muestran las fórmulas químicas, los nombres y algunas propiedades de compuestos representativos de cada clase.

Tabla 2 - Nombres, fórmula y propiedades físico-químicas de algunos carbamatos insecticidas.

Fórmula	Nombre (N° CAS)	Nombres Comerciales	Estado Físico	Solubilidad en agua
	ALDICARB O-[(metil-amino) carbonil] oxima de (2-metil,2-tiometil propanal. (116-06-3)	Temik	Sólido incoloro	0,6%
	CARBARIL Metilcarbamato de 1- naftalenol. (63-25-2)	Servin	Sólido incoloro	0,012%
	CARBOFURANO Metilcarbamato de (2,3 dihidro- 2,2 dimetil) 7-benzofuranol. (114-26-1)	Furadan Curater	Sólido cristalino	0,07%

Tabla 2 (cont.) - Nombres, fórmula y propiedades físico-químicas de algunos carbamatos insecticidas.

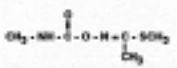
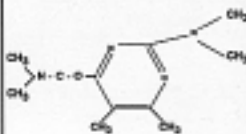
Fórmula	Nombre (N° CAS)	Nombres Comerciales	Estado Físico	Solubilidad en agua
	METOMILO N-[[[(metilamino)carbonil]oxi]metil éster del ácidoetanimidotioico. (16752-77-5)	Lannate	Sólido incoloro	5,8%
	PRIMICARB dimetil-2-(dimetilamino) 5,6- dimetil, -4-pirimidinil éster del ácido carbámico. (23103-98-2)	Primor Rapid	Sólido incoloro	0,27%
	PROPOXUR 2-(1-metiletoxi)-metilcarbamato de fenol. (114-26-1)	Baygon Aprocarb	Sólido cristalino	0,2%

Tabla 3.- Nombres, fórmula propiedades físico-químicas de algunos herbicidas carbamatos.

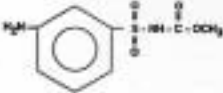
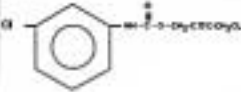
Fórmula	Nombre (N° CAS)	Nombres Comerciales	Estado Físico	Solubilidad en agua
	ASULAM [(4-aminofenil)- sulfonil] éster del ácido metilcarbámico. (3337-71-1)	Asulox Asilan	Sólido incoloro	0,5%
	BARBAN 4-cloro, 2-butenil éster del ácido 3-clorofenil- carbámico. (101-27-9)	CBN Carbyne Chlorinat	Sólido incoloro	0,0011

Tabla 3.(Cont.)- Nombres, fórmula propiedades físico-químicas de algunos herbicidas carbamatos.

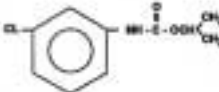
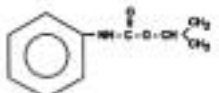
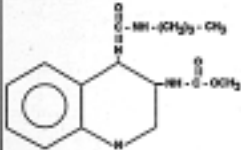
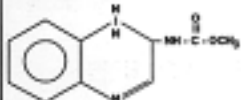
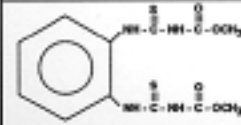
Fórmula	Nombre (Nº CAS)	Nombres Comerciales	Estado Físico	Solubilidad en agua
	CLORPROFAM 1-metil etil éster del ácido 3-clorofenil- carbámico	Elbanil Prevenol CIPC	Sólido incoloro	0,009
	PROFAM 1-metiletil éster del ácido fenilcarbámico (122-42-9)	Banhoe Tuberit IPC	Sólido incoloro	0,025

Tabla 4.- Nombres, fórmula propiedades físico-químicas de algunos fungicidas carbamatos

Fórmula	Nombre (N° CAS)	Nombres Comerciales	Estado Físico	Solubilidad en agua
	BENOMILO metil éster del ácido [1[(butilamino)-carbonil] (1-H benzimidazol 2-il) carbámico. (17804-35-2)	Arilate Bensalate Tersan	Sólido incoloro	-0,0002%
	CARBENDAZIMA metil éster del ácido 1-H- Benzimidazol-2-il- carbámico. (10605-21-7)	Bavistin BCM Derosal	Sólido incoloro	0,0028%
	METIL TIOFANATO dimetil éster del ácido (1,2- fenilenbis-imino carbonotioil)- bis-carbámico. (23564-05-8)	Topsin-M Enovit-M Fungo	Sólido incoloro	ligera

El ácido carbámico y sus ésteres simples son compuestos inestables, que se descomponen fácilmente, produciendo el alcohol correspondiente, la amina, y dióxido de carbono.

La sustitución del átomo de nitrógeno, confiere estabilidad añadida a las moléculas de carbamatos.

Generalmente son poco solubles en disolventes orgánicos no polares, y altamente solubles en disolventes orgánicos polares tales como alcoholes, cetonas, amidas, etc.

Los carbamatos insecticidas, tales como carbaril y propoxur, experimentan hidrólisis espontánea con los álcalis. Esta reacción elimina la toxicidad anticolinesterásica de los compuestos y puede ser de utilidad en tareas de descontaminación y limpieza. Los carbamatos herbicidas y fungicidas, son generalmente más resistentes a la hidrólisis alcalina, pero no del todo refractarios.

Los N-metil carbamatos absorben radiación dentro de la región solar ($\lambda = 300 \text{ nm}$) y es de esperar que en el ambiente ocurra su fotooxidación, en cierta medida. En el agua, los carbamatos están sujetos a fotodescomposición como consecuencia de la acción de la radiación ultravioleta. En suelos, la degradación de los carbamatos se produce principalmente por acción de diversos microorganismos del suelo. La ruta metabólica predominante es la escisión del enlace del carbamato para producir las moléculas de alcohol y amina, que más adelante pueden ser metabolizadas.

Mecanismo de acción

La mayoría de los carbamatos son inhibidores activos de la Acetilcolinesterasa (AChE) y su toxicidad para insectos y mamíferos es debida a esta acción. La AChE puede servir como indicador biológico en el control de la exposición, aunque la naturaleza de la reacción entre los carbamatos y la AChE requiere la adop-

ción de algunas precauciones en su medición. Los carbamatos que contienen Benzoimidazol (fungicidas), no tienen actividad anticolinesterásica, y como consecuencia de este hecho, su toxicidad para mamíferos es menos pronunciada.

Inhibición de la colinesterasa.

Los insecticidas carbamatos producen sus efectos tóxicos agudos por inhibición de la colinesterasa (ChE), el enzima que provoca la ruptura hidrolítica de la acetilcolina en colina y ácido acético, La acetilcolina actúa como neurotransmisor de los potenciales de acción nerviosa de todas las fibras autónomas preganglionares, de todas las fibras postganglionares parasimpáticas y de algunas fibras postganglionares simpáticas.

Además, la acetilcolina es el transmisor neurohumoral de las placas terminales del músculo esquelético motor y de algunas sinapsis interneuronales en el sistema nervioso central. La transmisión sináptica de los potenciales nerviosos requiere que la acetilcolina sea liberada en el espacio intersináptico, enlazada por el receptor postsináptico, y destruido el enlace en milisegundos, permitiendo así la transmisión del impulso hasta el final. Esta última acción normalmente la lleva a cabo la acetilcolinesterasa (AChE), un enzima localizado principalmente en el sistema nervioso y en las placas motoras del músculo esquelético. Cuando se inhibe la AChE, la transmisión colinérgica postsináptica no acaba en el tiempo adecuado, resultando una sobreestimulación colinérgica prolongada.

En el organismo humano hay dos tipos principales de colinesterasas:

- 1) La acetilcolinesterasa (también llamada acetilcolina acetilhidrolasa (EC31.1.7.), colinesterasa específica, y colinesterasa eritrocitaria).

2) La butiril-colinesterasa (PchE) (también llamada acetilcolina, acetilhidrolasa-(EC3.1.1.8.), colinesterasa inespecífica, pseudocolinesterasa, colinesterasa plasmática o sérica),

Ambas difieren en la localización tisular, su afinidad por el sustratos y función fisiológica.

La AChE hidroliza la acetilcolina a velocidad mucho mayor que cualquier otro éster de colina. Además del tejido nervioso, la AChE está presente también en los eritrocitos, localizada en la membrana celular. La función de la AChE en los hematíes sanguíneos es desconocida.

La PChE (o colinesterasa plasmática) es un término genérico que cubre un grupo de enzimas altamente heterogéneo, dividido a veces, según la afinidad por el sustrato, en butiril y propionil colinesterasas. En el tejido nervioso la actividad de la PChE esta presente en las células de la glía pero no en las neuronas. Además la PChE esta presente en el plasma, hígado y algunos otros órganos. Su función fisiológica es desconocida. En el suero humano se han identificado por varias técnicas por lo menos cuatro isoenzimas. En algunos sujetos hay una deficiencia absoluta de colinesterasa plasmática que está reemplazada por una esterasa plasmática atípica. Los enzimas atípicos se han visto en un 3% de la población junto con la PChE normal (sujetos heterocigóticos). Muy pocos individuos (homocigóticos; aproximadamente uno por cada diez mil) tienen una ausencia completa de la PChE normal, que está completamente reemplazada por variantes atípicas. Los enzimas atípicos son el resultado de modificaciones genéticas en el locus que determina la formación de colinesterasa.

Prácticamente todos los efectos farmacológicos inducidos por los compuestos carbamatos en el organismo se deben a la inhibición de la AChE, con la consecuente acumulación de la acetilcolina endógena. La PChE es también inhibida, pero su inhibición en la

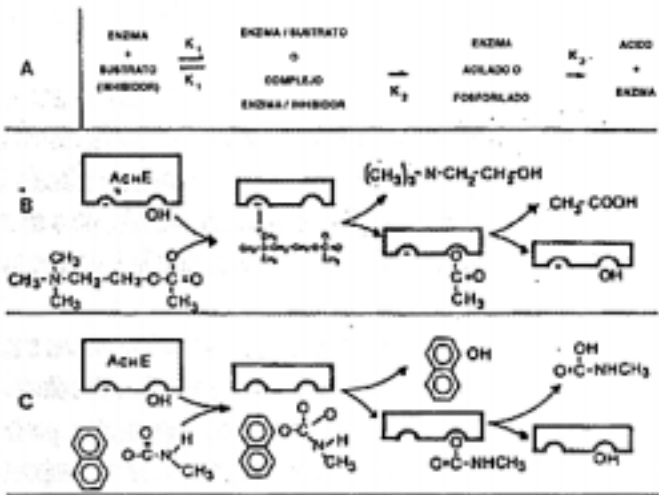
mayoría de los lugares no produce ningún trastorno funcional aparente.

A pesar de que la inhibición por los carbamatos de otras esterasas además de la AChE (PChE, carboxilesterasas) no es significativa para la toxicidad de los compuestos, puede tener relevancia en la potenciación de la toxicidad de otros compuestos a largo plazo y bajo nivel de exposición (Aldridge & Nagos 1978; Sakai & Matsumura, 1971).

En la figura 1 se esquematiza el modo de interacción de los sustratos e inhibidores con la acetilcolinesterasa, que muestra la reacción de la AChE con el sustrato fisiológico, acetilcolina, y un insecticida carbamato, el carbaril. Hay tres etapas importantes en la reacción: la primera es la formación del complejo, gobernada por una constante de afinidad K_a (K^{-1}/K_1). Esta constante de afinidad es bastante pequeña para los insecticidas carbamatos así como para el sustrato natural, la acetilcolina; por tanto, la formación del complejo enzima-sustrato o enzima-inhibidor está favorecida. Con la acetilcolina tanto la K_2 como la K_3 son ambas muy rápidas, de forma que la reacción total ocurre en muy poco tiempo, regenerándose nuevamente el nuevo enzima activo

Con los carbamatos K_2 es moderadamente rápida, pero K_3 es extremadamente lenta por lo que el enzima carbamilado se acumula y a partir de entonces ya no está disponible para la reacción fisiológica con acetilcolina.

Figura 1.- Reacciones de la acetilcolinesterasa (AChE) con inhibidores o sustratos.



- A) Esquema de la reacción completa
- B) Hidrólisis del sustrato fisiológico acetilcolina
- C) Reacción con carbaryl

El grado de regeneración del enzima carbamylado para dar AChE es relativamente alto si se compara con el del enzima fosforilado que resulta de la reacción con plaguicidas organofosforados (Reiner, 1971). La reactivación espontánea, expresada como vida media del enzima carbamylado, varía en condiciones fisiológicas de 2 a 240 minutos para AChE y entre 2 y 17 minutos para ChE sérica. Esta inestabilidad afecta al tiempo de recuperación después de

la intoxicación e interfiere con la determinación de la inhibición de ChE en muestras biológicas.

Otros mecanismos de toxicidad.

Los estudios sobre toxicidad subaguda y crónica de carbamatos han llevado a cabo en diferentes animales de experimentación. Apartir de estos estudios es evidente que, además de la actividad anticolinesterásica los carbamatos, pueden influir en el sistema hematopoyético, hígado, pulmones, testículos y sistema nervioso. La naturaleza y severidad de las lesiones en los diferentes órganos y sistemas depende de la dosis, del tipo de animal, y de la estructura química del carbamato en particular.

Al contrario que algunos plaguicidas organofosforados, los carbamatos no son capaces de producir neuropatía retardada, a través de la reacción con la “esterasa neuropática” (neuropathy target esterase; NTE) en el tejido nervioso. De hecho los carbamatos pueden inhibir la actividad de la NTE pero dado que no son capaces de “envejecer”, es decir, perder un residuo alquilico dejando una carga negativa en la molécula, no inician la neuropatía. Cuando la NTE es carbamitada por un carbamato ya no está disponible para la acción neuropática de los organofosforados; en este sentido se puede considerar que los carbamatos ejercen una acción “protectora”.

Desde que los carbamatos se fabrican para su uso como plaguicidas, se ha estudiado extensivamente la toxicidad para varios sistemas a largo plazo, como una parte del proceso de registro, que es necesario en todos los países para poner en el mercado estas sustancias.

Una razón para la investigación sobre carcinogenicidad viene también del hecho de que el etilcarbamato (uretano), un compuesto no plaguicida químicamente próximo, es un carcinógeno bien cono-

cido; no obstante se conoce muy poco de las razones estructurales de su poder carcinogénico. A pesar de algunas analogías estructurales, los derivados metil-carbamatos no han mostrado ninguna afinidad toxicológica con el etilcarbamato. Basándose en el hecho de que el anillo de benzoimidazol puede incorporarse a los ácidos nucleicos en lugar de la guanina y que los grupos carbamato pueden actuar como tóxicos mitóticos, se han llevado a cabo extensas investigaciones sobre mutagenicidad y aberraciones cromosómicas inducidas por los carbamatos derivados del benzoimidazol en su uso como fungicidas. Los estudios experimentales han indicado que el benomilo se enlaza con las proteínas microtubulares del huso mitótico, de esta forma se perturba la separación de los cromosomas durante la anafase mitótica. Incluso a bajas concentraciones, el benomilo induce la no disyunción de los cromosomas individuales, lo que conduce a aneuploidía. (FAO/OMS, 1985).

Otros estudios han demostrado que los carbamatos en presencia de nitritos pueden convertirse en derivados N-nitrosos, que podrían ser responsables de las lesiones genotóxicas del organismo huésped. Los resultados *in vitro* e *in vivo* apoyan la propuesta de que los carbamatos pueden convertirse en derivados N-nitrosos. Un estudio sobre carbendazima administrada intragástricamente en combinación con solución de nitritos a ratones ha evidenciado un ligero incremento en la incidencia de linfosarcomas (Borzsony&Csik, 1975; Borzsony & Pinter, 1977).

Como señala la IARC (1976) la extrapolación de hallazgos en animales experimentales al hombre se complica por muchos factores. Es relativamente fácil demostrar que los derivados N-nitrosos pueden formarse, y que éstos son mutagénicos y/o carcinogénicos. De todas formas las cuestiones cruciales sobre cantidad producida, susceptibilidad humana, y factores modificantes, que son esenciales en la evaluación del riesgo para humanos, son difíciles de contestar para las condiciones humanas. Las consideraciones gene-

rales sobre los plaguicidas susceptibles de producir derivados N-nitrosos, son discutidos por la IARC (1983).

Efectos de los Plaguicidas Carbamatos en Humanos

Efectos agudos

La toxicidad aguda de los diferentes carbamatos varía desde los altamente tóxicos hasta los prácticamente no tóxicos, como indica la LD50 para la rata, que va desde menos de 1 mg/Kg hasta más de 5.000 mg/Kg. de peso corporal (tabla 5). La toxicidad aguda por vía dérmica es generalmente bastante más baja que la toxicidad oral con excepción de aldicarb y isolan, que son también altamente tóxicos por esta vía de exposición. El cuadro clínico de una intoxicación aguda por carbamatos en humanos es la típica de una hiperestimulación colinérgica que ocurre en cualquier lugar donde la acetilcolina actúa como neurotransmisor. Los signos y síntomas típicos del síndrome anticolinesterásico están en la lista de la tabla 6. Todos estos signos y síntomas pueden ocurrir en diferentes combinaciones y variar el lugar, secuencia y severidad.

La duración de los síntomas es normalmente más corta que la observada en la intoxicación por organofosforados. En los casos más agudos el cuadro clínico está dominado por fallos respiratorios y cardíacos que pueden conducir a la muerte. Una intoxicación media puede manifestarse solamente con ligeros signos nicotínicos (movimientos fasciculares) y muscarínicos (sudor, salivación, lagrimeo, miosis, calambres abdominales).

El diagnóstico de la intoxicación anticolinesterásica se basa en el reconocimiento de la exposición, la presencia de los signos antes mencionados y la confirmación por medición de la inhibición de la colinesterasa eritrocitaria o plasmática. Debido a la rápida reversibilidad de la inhibición en muestras de sangre, hay que tener

cuidado en analizar las muestras de forma rápida y con un método apropiado.

El análisis clínico de fluidos corporales (lavado gástrico, sangre, orina) puede ser utilizado para identificar o confirmar el agente causal.

El tratamiento de la intoxicación aguda por insecticidas carbamatos está basado en medidas que minimicen la absorción del compuesto químico, cuidados de mantenimiento y tratamiento farmacológico específico.

La terapia específica incluye administración de atropina (dosis repetidas de 2mg iv) y, en casos agudos, diazepam (10 mg. iv) para contrarrestar algunos aspectos de las alteraciones del sistema nervioso central no antagonizadas por la atropina. No hay base racional para el uso de reactivadores de oxima, cuya administración se ha encontrado que con frecuencia es perjudicial en casos fatales de envenenamiento por carbaril (Farago, 1969).

Tabla 5. Datos toxicológicos de algunos plaguicidas carbamatos.

Tabla 5. Datos toxicológicos de algunos plaguicidas carbamatos.

Compuesto	LD50 oral (mg/kg p.c.)		NOEL (oral) sin efectos	EA (pH) mg/kg p.c.
Malathion	Grat 0,6-0,8	Étérica 3	0,125	0,005 (1983)
Benfentio	>3000 >3000 (granul)	>3000 3 (granul)	30	0,02 (1984)
Carbent	600-800 >3000 (granul)	>4000 >2000 (granul)	0,30 (fumigación)	0,01 (1985)
Carbendatim	>15000 2000 (granul)	>10000 10 (granul)	2,5 (granul)	0,01 (1980)
Carbofent	8-14 10 (granul)	3400 (granul) ^a	1,2	0,01 (1983)
Clorpirifos	6000-8000 9000 (granul)	2000 (granul)	—	no EA (1985)
Malmet	17-24	>3000 (granul)	5	no EA (1978)
Pirimicarb	180-210 180-200 (granul)	>500 (granul)	2 (granul) 1,8 (granul)	0,02 (1983)
Prothiofos ^a	6000 3000 (granul)	6000 (granul) ^b	—	no EA (1985)
Proxipat	80 40 (granul) (granul)	>2400	12,5 (granul)	0,02 (1984)
Tetrazatol metil	6040-7500	>10000	5	0,01 (1978)

28 a - con un 75% de polvo dispersable en agua
b - con un 25% de concentración de formulado emulsificable.

a - con un 75% de polvo dispersable en agua

b - con un 25% de concentración de formulado emulsificable.

Lugar de acción	Signos y síntomas
Pupilas	Miosis acusada
Cuerpo ciliar	Cefalea frontal, dolor oftálmico, visión debilitada.
Conjuntiva	Hiperemia
Membranas mucosas	Rinorrea, hiperemia
Árbol bronquial	Opresión torácica con sibilancias, broncoconstricción, aumento de la secreción, tos.
Glándulas sudoríparas	Sudoración en el lugar de contacto.
Músculo estriado	Movimientos fasciculares en el lugar de contacto.
ABSORCIÓN SISTÉMICA	
Árbol bronquial	Opresión torácica con broncoconstricción sibilante, aumento de la secreción, disnea, ligero dolor torácico, tos.
Tracto gastrointestinal	Anorexia, náuseas, vómitos, calambres abdominales, opresión epigástrica y retroesternal, eructos, diarrea, tenesmo, defecación involuntaria.
Glándulas sudoríparas	Aumento de la sudoración.
Glándulas salivares	Aumento de la salivación.
Glándulas lacrimales	Aumento del lagrimeo.
Pupilas	Ligera miosis (algunas veces asimétrica).
Cuerpo ciliar	Visión borrosa.
Riñones	Micción frecuente e involuntaria.
Músculo estriado	Fatiga, debilidad, contracción muscular, movimientos fasciculares, calambres, debilidad generalizada, incluyendo los músculos respiratorios con disnea y cianosis.
Ganglios simpáticos	Palidez, elevación ocasional de la presión sanguínea.
Sistema nervioso central	Vértigo, tensión, ansiedad, inquietud, desasosiego, inestabilidad emocional, sueño excesivo, insomnio, pesadillas, cefalea, temblor, apatía, abandono y depresión, series de ondas lentas de voltaje elevado en el EEG, especialmente con hiperventilación, confusión, dificultad en el habla, ataxia, convulsiones, coma.
Sistema circulatorio	Bradicardia, descenso del gasto cardíaco, parada cardíaca, parálisis del centro vasomotor.

Efectos Crónicos

Se conoce muy poco acerca de los efectos crónicos de los carbamatos en humanos.

Los únicos informes de los que se dispone son los concernientes a unos pocos estudios controlados en humanos y reconocimientos episódicos a aplicadores y formuladores. Estos estudios no indican presencia de anormalidades importantes, pero esta información, tomada de forma global, no es adecuada para una evaluación en profundidad de la toxicidad crónica en el hombre.

No se dispone, de estudios epidemiológicos sobre personas expuestas laboralmente de forma exclusiva (o al menos primariamente) a carbamatos, y son necesarios,

Los datos de toxicidad a largo plazo de carbamatos han sido evaluados por la Comisión de Residuos de Plaguicidas de la FAOOMS, durante muchos años, y han sido establecidas numerosos valores de IDA para carbamatos (ver Tabla 5).

La mutagenicidad de los carbamatos ha sido comprobada por varios sistemas. En general, los metilcarbamatos dan negativo en ensayos con mamíferos, mientras que algunos derivados del benzoimidazol pueden ser considerados como compuestos débilmente mutagénicos.

En los estudios de los que se dispone sobre carcinogenicidad a largo plazo en animales con diferentes carbamatos no se han encontrado indicaciones claras sobre efectos carcinogénicos. Los estudios carcinogénicos con derivados de benzoimidazol han mostrado tanto resultados positivos como equívocos, incluso a niveles de dosis altas. Esta evidencia, combinada con el resultado positivo de ciertos estudios de mutagenicidad, sugiere que estos compuestos pueden tener propiedades carcinogénicas o promotoras.

Metabolismo

El metabolismo de los carbamatos es básicamente el mismo en plantas, insectos y animales. Los datos de los que se dispone el hombre sugieren que el metabolismo humano es muy parecido al de los roedores.

Absorción

Los carbamatos pueden ser absorbidos a través de inhalación, ingestión y penetración percutánea. La absorción durante el tránsito normal en el tracto gastrointestinal es muy efectivo, como está demostrado por los estudios in vivo con voluntarios y los casos fatales de suicidio. Los experimentos en ratas con el píloro ligado han mostrado una absorción gástrica de; 82% de una dosis de carbaril después de 67 minutos de la administración (Casper et al, 1973). La absorción a través del tracto respiratorio no ha sido sujeta a investigaciones detalladas. El informe de intoxicación aguda transitoria de trabajadores y agricultores después de pulverizar con propoxur o carbaril en Irán, señala la posibilidad de esta ruta de absorción (Vandekar et al, 1968).

La penetración a través de la piel es muy importante porque representa la principal ruta de exposición de los trabajadores que utilizan carbamatos. Se demostró, con estudios con ¹⁴C-carbaril, una mayor absorción de carbamatos que de otros tipos de plaguicidas. En pruebas con humanos, el grado de absorción varía entre las diferentes regiones anatómicas y para carbaril alcanza un 5% y 74% de la dosis, respectivamente 8 horas y 5 días después de la aplicación en la zona interna del antebrazo. (Feldmann y Maibach, 1970; Maibach et al, 1971).

La absorción de los carbamatos a través de la piel se ve influenciada por el vehículo presente en la formulación y los posibles

efectos de los emulsificantes y otros aditivos. Las lesiones en la piel o la abrasión pueden facilitar también la absorción.

Distribución

Muchos carbamatos estudiados en ratones muestran una rápida distribución en tejidos y órganos (Aldaha et al, 1981). Los órganos en los que los carbamatos son detectados en mayor cantidad, son: hígado, riñones, cerebro, grasa y músculo.

Biotransformación

Los carbamatos son biotransformados en las plantas y en los animales en compuestos con propiedades polares crecientes, que son más solubles en agua. Las reacciones químicas implicadas son aril- o alquil-oxidación, conjugación, e hidrólisis.

Oxidación

La oxidación de carbamatos se lleva a cabo generalmente a través de las enzimas oxidasas de funciones mixtas, localizadas en el retículo endoplásmico de las células de varios tejidos.

Dependiendo de los grupos funcionales presentes en las moléculas, las reacciones oxidativas típicas que ocurren con los carbamatos son: epoxidación e hidroxilación de los anillos aromáticos; O-desalquilación, N-metilhidroxilación; N-desalquilación; hidroxilación y posterior oxidación de las cadenas alifáticas; oxidación de los tioéteres a sulfóxidos y sulfonas.

Conjugación

Los derivados hidroxilados producidos por el metabolismo oxidativo son conjugados y eliminados por la orina o heces, en forma de O- y N- glucurónidos, sulfatos, y mercapturatos.

Hidrólisis

Los carbamatos, tanto espontáneamente como por la acción de esterasas, se descomponen por hidrólisis, con formación de dióxido de carbono, una amina y un compuesto alcohólico o fenólico. En general, la velocidad de hidrólisis de carbamatos es más rápida en mamíferos, que en plantas o en insectos. La albúmina del plasma ha demostrado poseer actividad hidrolítica para carbamatos (Casida & Agustinsson, 1959; Reiner & Skrinjaric-Spolijar, 1968).

Los detalles sobre el metabolismo individual de los carbamatos se encuentran en el apartado dedicado a los compuestos individuales.

Eliminación

Los carbamatos son eliminados bastante rápidamente en los organismos vivos. Después de una ingesta oral en mamíferos, la eliminación se completa en 2 ó 3 días generalmente. Para muchos compuestos, la vida media es del orden de 3 a 8 horas, La fracción más grande de la dosis administrada es excretada en la orina (alrededor del 80%), mientras que el resto es eliminada con las heces.

El mecanismo de eliminación metabólica es bastante parecido en todas las especies, con algunas excepciones dignas de ser remarcadas. Se encontró un comportamiento diferente entre ratas y perros, para la excreción de benomilo (Gardiner et al, 1965; Hassan et al, 1966) y para los metabolitos del carbaril (Fukuta, 1972). Es interesante hacer notar que, en lo que se refiere al metabolismo y eliminación del carbaril, la especie humana se comporta de forma parecida a las ratas y no a los perros.

Las investigaciones experimentales con carbamatos marcados, han mostrado que una fracción variable de radiactividad unida al carbono carbámico, se recupera en el aire exhalado. Por ejemplo, después de administrar una dosis de carbaril a ratas, por vía oral, el 30% de la radiactividad se excreta como CO₂ con el aire exhalado en 24 horas (Knaak et al, 1965; Hassan et al 1966).

Los datos de que se dispone sobre la eliminación de carbamatos en humanos están lejos de ser completos; los que hay disponibles serán detallados bajo el epígrafe de cada compuesto.

En general las investigaciones con voluntarios de algunos estudios de campo han indicado que la cinética humana se parece estrictamente a lo investigado en ratas: la fracción mayor de la dosis es eliminada con la orina y el punto máximo de eliminación tiene lugar pocas horas después de la exposición.

Indicadores biológicos

A pesar de las notables cantidades de carbamatos usados en el mundo, la valoración de la exposición humana a través de indicadores biológicos ha sido llevada a cabo hasta ahora con muy poca frecuencia. Como consecuencia, la experiencia derivada de estudios humanos es mínima y la validez de cada indicador biológico ha de ser todavía investigada.

Dado que los carbamatos se excretan rápidamente con la orina, la mayoría en forma de metabolitos polares, puede utilizarse la medida de estos metabolitos de eliminación urinaria para estimar tanto la dosis interna como el nivel de exposición. De todas formas, este procedimiento ha sido aplicado hasta ahora solamente a sujetos expuestos a carbaril y propoxur, y en estudios limitados. Por tanto, no es todavía posible una validación estadística de los hallazgos de estos indicadores. Para todos los demás carbamatos no hay informes en la literatura concernientes a control biológico humano.

Los metabolitos susceptibles de ser medidos en el hombre con el propósito de control, pueden ser identificados a partir del metabolismo de especies animales próximas, en particular las ratas. Los detalles sobre el metabolismo e indicadores biológicos potenciales de dosis interna para algunos compuestos serán facilitados a continuación.

La exposición a carbamatos anticolinesterásicos puede ser controlada a través de la prueba de inhibición de colinesterasa en sangre. Como ya se ha descrito, los eritrocitos contienen el mismo enzima (AChE) presente en el tejido nervioso, mientras que el plasma posee un grupo heterogéneo de enzimas no relacionadas con funciones nerviosas (PChE). En general, existe una buena correlación entre la inhibición de AChE en sangre periférica y la gravedad de intoxicación por agentes anticolinesterásicos. No obstante, estas relaciones se derivan de intoxicaciones por organofosforados dado que los datos específicos de intoxicaciones por carbamatos son mucho menos numerosos. Además la relación entre la inhibición de AChE en sangre periférica y los síntomas es muy buena tras una sola dosis de organofosforados, mientras que es más incierta para condiciones de exposición continua.

La sensibilidad de la AChE y PME a la inhibición varía para los carbamatos individuales y este hecho hay que tomarlo en consideración cuando se controlan trabajadores.

Como se ha indicado antes, la inhibición de colinesterasas por los carbamatos es rápidamente reversible, especialmente en el caso de PChE. Esto puede deteriorar el control biológico de la exposición dando como resultado falsos negativos, si pasa mucho tiempo entre la exposición y la toma de muestras biológicas o entre la toma de muestras y el análisis. En ambos casos un sujeto que haya estado expuesto a carbamatos podría considerarse como no expuesto, tanto debido a una planificación incorrecta de la toma de muestras o debido a un sesgo analítico.

Para evitar tales problemas la toma de muestras de sangre para AChE en la exposición a carbamatos debe ser llevada a cabo poco tiempo después de la exposición. Entonces, la muestra ha de almacenarse refrigerada hasta el análisis y la prueba llevada a cabo tan pronto como sea posible. Entre los numerosos métodos analíticos de que se dispone debe darse prioridad a aquellos que permiten un corto periodo de tiempo para la hidrólisis del sustrato y deben ser seleccionadas las condiciones analíticas (pH y temperatura) adecuadas. (Ellman et al, 1961; Voss y Schuler, 1967; Wilhelm y Reiner, 1973; Wilhelm et al, 1973; Reiner et al, 1974; Abd-Elroaf et al, 1977; Izmirova, 1980).

Carbaril

El carbaril (metil carbamato de 1-naftalenol) es un insecticida de amplio espectro usado en frutas, verduras, algodón, tabaco, maíz, arroz, remolacha, árboles ornamentales, arbustos, y ganadería. Ha sido también utilizado como acaricida y molusquicida. Para su toxicidad aguda ver tabla 5.

Metabolismo

En las ratas el 53% y el 82% de una dosis oral de carbaril fueron absorbidas tras 20 minutos y 1 hora respectivamente (Casper et al, 1973).

El carbaril es absorbido en el pulmón dos veces y media más rápido que en el intestino delgado (Hwang y Schanker, 1974).

Después de la absorción el ¹⁴C-carbaril es rápidamente distribuido y la radioactividad es excretada principalmente en la orina (Knaak et al, 1965; Krishna y Casida, 1966).

El metabolismo del carbaril ha sido extensamente investigado en muchas especies animales (Knaak et al 1965; Knaak et al, 1968;

Dorough y Casida, 1964; Bend et al, 1971). Las rutas metabólicas principales se esquematizan en la Figura 2.

Generalmente la naturaleza de los metabolitos en la orina de ovejas, cobayas, monos, cerdos y humanos es similar a la de las ratas. No obstante monos y cerdos hidrolizan el carbaril menos que las otras especies.

El perro, no obstante, es totalmente diferente a la rata en lo que concierne a la identidad de los metabolitos urinarios (Knaak y Sullivan, 1967).

Estudios en humanos

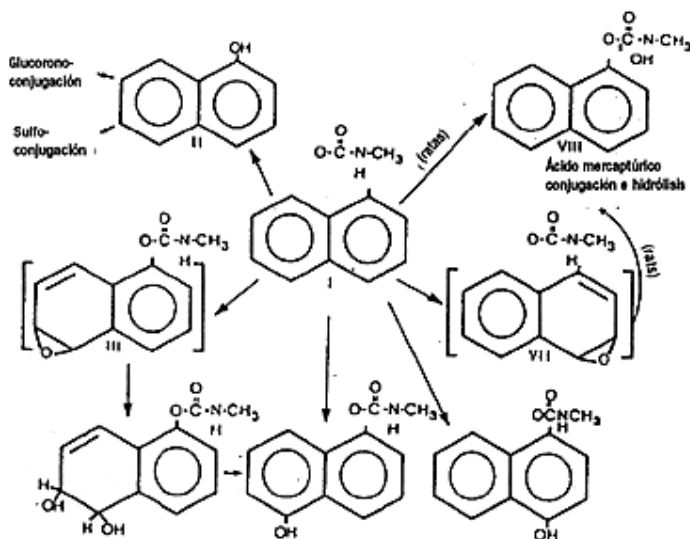
En un estudio con voluntarios humanos, se administró a dos hombres carbaril en cápsulas de gelatina a razón de dos miligramos por kilo de peso corporal.

Los análisis cromatográficos de una muestra de orina tomada a las 4 horas dieron como resultado: 1-naftil- glucurónido (15%), 1-naftil-sulfato (8%) y el glucuronil-conjugado y el N- metilcarbamato de 4-hidroxil-1 -naftilo (4%).

Además, inicialmente se propuso la presencia de 1 naftil metilimidocarbonato-O-glucurónido, pero después fue identificado como 5,6-dihidro-1-naftil-N-metil-carbamato. Durante las primeras 8 horas la excreción urinaria de estos metabolitos constituyó del 12 al 15 % del carbaril administrado. Se detectaron pequeñas cantidades de metabolitos urinarios el segundo día pero después no (Knaak et al, 1968).

Se recuperó una proporción ligeramente más alta de la dosis a partir de las mismas muestras (37%), usando un método colorimétrico sensible al 1 -naftol total.

Figura 2: Rutas metabólicas del Carbaril en humanos y ratas.



I= Carbaril

II= 1 -naftol

III= 5,6 epóxido de carbaril

IV= N-metilcarbamato de 5,6 -dihidro- 5,6 -dihidroxi- 1-naftilo

V= N- metilcarbamato de 5-hidroxi - 1 -naftilo

VI= N-metil carbamato de 4 -hidroxi -1 -naftilo

VII= 3,4 epóxido de carbaril

VIII= N-hidroxi- N-metilcarbamato de - 1 -naftilo

En estudios sobre sujetos con exposición ocupacional, un grupo de trabajadores industriales, expuestos a concentraciones de carbaril en polvo de 0,23 a 31 mg/ m³, su excreción urinaria media de 1 -naftol durante un periodo de un mes era de 18,5 mg/l, siendo el grado de máxima excreción del orden de 80 mg de 1 -naftol por día (Best y Murray, 1962). En otro estudio, la concentración de 1 -naftol en orina de formuladores y aplicadores variaba desde 0,2 hasta 65 mg/l con una media de 8,9 mg/l. El grado de excreción variaba de 0,004 a 3,4 mg/h con una media de 0,5 mg/h, equivalente a una dosis absorbida de 0,7 mg de carbaril/hora o 5,6 mg/persona/8 horas al día.

Se encontró que la concentración urinaria se incrementaba durante el trabajo, alcanzando el máximo nivel al final de la tarde, y principio de la noche, y después volvía a un nivel más bajo, antes del comienzo del trabajo al día siguiente. (Corner et al, 1975).

En otro estudio, fueron determinados el 1-naftil glucurónido (25 mg/l) y metabolitos sin identificar, en orina de 24 h. De un hombre expuesto a polvo de carbaril, durante las operaciones de envasado en una fábrica (Knaak et al, 1965).

Relación Dosis - efecto

Se relató una intoxicación aguda moderada por carbaril en un hombre, tras una única ingestión oral de 5,45 y de 2,8 mg/Kg de peso corporal (Hayes, 1982).

En estudios con voluntarios, se observó ausencia de efectos subjetivos u objetivos después de dosis orales únicas de 0,5, 1,0 y 2,0 mg/Kg (Wills et al, 1968). En grupos de sujetos a los que se administró por vía oral 0,13 mg de carbaril/kg/día durante 6 semanas, no se encontraron otras anomalías atribuibles al carbaril, distintas de una ligera disminución de la capacidad de absorción de aminoá-

cidos en los pulmones. En particular ambas colinesterasas, eritrocitaria y plasmática, permanecieron invariables.

En experiencias análogas llevadas a cabo con administración de 0,06 mg/kg/día de carbaril, no se vieron cambios subjetivos u objetivos (Wills et al, 1968)

Se controló la exposición accidental en el trabajo o actividades de ocio de un grupo urbano de voluntarios a carbaril, durante el verano. La exposición máxima por vía dérmica fue 2,86 mg/kg por h y la máxima concentración en el aire fue de 0,28 mg/m³. Se encontró solo un pequeño descenso significativo en la actividad de la ChE eritrocitaria y sérica.(Gold et al, 1982)

Se obtuvieron resultados comparables con dos grupos de aplicadores profesionales, con alta exposición dérmica (Leavit et al, 1982).

La exposición industrial, que produjo para los sujetos más altamente expuestos una excreción urinaria media de 1,8 mg de naftol/l, fue asociada solo ocasionalmente con intoxicación sistémica (Best y Murray, 1962). Asumiendo que había un grado de excreción constante durante el día, con un flujo urinario de 1,5 l en 24 h., tal nivel correspondería a una dosis absorbida de alrededor de 0,55 mg/kg/día, lo que resulta parecido al valor de 0,7 mg/kg/día, implícitamente tomado como dosis segura, por el valor límite umbral de 5 mg/m³ adoptado por la ACGIH para el ambiente de trabajo.

En la literatura FAO/OMS, el NOAEL en el hombre para carbaril se considera, que es 0,06 mg/kg de peso corporal (FAO/OMS, 1985 a).

Indicadores Biológicos

La medida de 1 -naftol en orina puede ser usada para controlar la dosis absorbida de carbaril en el hombre. La toma de muestras debe ser llevada a cabo, recogiendo la orina evacuada de 4 a 8 h. después de la exposición.

Después de una ingesta oral, la recuperación en orina es aproximadamente del 30-40% de la dosis ingerida.

A una concentración en aire 5 mg/M³ con exposición por inhalación, se espera que aparezcan en orina valores del orden de 30-35 mg/1 -naftol/l, después de una jornada de trabajo de 8 h. A nivel de la IDA, el grado de excreción urinaria de 1 -naftol correspondiente, es del orden de 0,2-0,3 mg/día.

La inhibición de colinesterasa en sangre, puede ser usada como indicador de absorción y efecto de Carbaril. En estudios con animales, una dosis única oral que causó un 42% de inhibición de la actividad de la AChE eritocitaria, indujo un 30% de inhibición de la ChE del cerebro y solo un 5% de inhibición de la ChE plasmática. (Carpenter et al, 1961). En el hombre, se espera que ocurra inhibición a dosis orales iguales o mayores de 2 mg/kg; después de tal ingestión, la excreción de 1 -naftol sería del orden de 50 mg/l. Se demostró que un nivel sin efectos sobre colinesterasas, por repetidas exposiciones, en hombre era de 9 mg/día, lo que corresponde a aproximadamente 2-3 mg/ de 1 -naftol en orina de 24 h.

Aldicarb

El Aldicarb (O-[(metil-amino) carbonil] oxima de (2-metil,2-tiometil) propanal es un insecticida comercializado en forma de gránulos para utilizarlo en algodón, remolacha, caña de azúcar, batatas, cacahuetes, plantas ornamentales, tabaco, cebollas y lúpulo. El plaguicida se usa por aplicación en el suelo, donde protege contra in-

sectos y nemátodos durante periodos de 1-3 meses. El Aldicarb, es el tóxico más agudo de los carbamatos para mamíferos por vía oral y es muy activo también por penetración percutánea. Para ampliar datos véase la Tabla 5.

Metabolismo

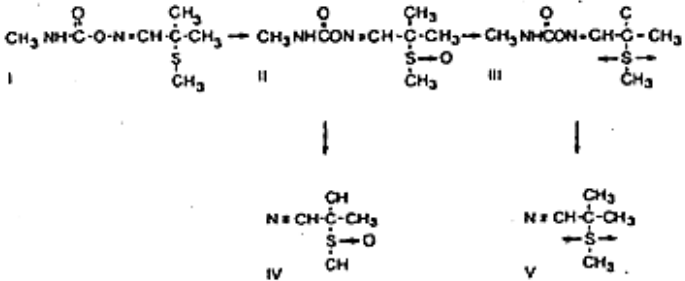
Cuando se administró a ratas por vía oral, el ¹⁴C del grupo carbonilo del aldicarb, fue eliminado como dióxido de Carbono (62%), y en orina (30%) después de 24 h.

Con el compuesto ¹⁴C-metilo, el 80% de la radioactividad fue excretada en orina, y no fue exhalada. (Andrawes et al, 1967). De la radioactividad excretada en orina, el 60% era órgano-extraíble, siendo el principal metabolito el sulfóxido de Aldicarb, que representaba un 20% de la dosis administrada. La sulfona de Aldicarb, el último metabolito oxidativo (Figura 3), alcanzaba solo el 1 % de la dosis y estaba presente en orina junto con productos de hidrólisis (derivados nitrilos, ver figura 3).

Esta estructura metabólica fue confirmada en otro estudio en ratas (Knaak et al, 1966), y se encontró, que era muy similar en otras especies (Hicks et al, 1972; Dorough y Ivie, 1968; Dorough et al, 1970).

El Aldicarb se absorbe eficientemente en el tracto gastrointestinal y es recibido mayoritariamente por la circulación enterohepática. (Marshall y Dorough, 1979).

Figura 3. - Metabolismo del aldicarb en las ratas.



I= aldicarb

II= sulfóxido de aldicarb

III= sulfona de aldicarb

IV= sulfóxido de nitrilo

V= sulfona de nitrilo

Estudios en humanos

No hay estudios. No se dispone de estudios sobre el metabolismo humano del aldicarb. Se han recogido algunos casos de intoxicación accidental en humanos, pero no se midieron concentraciones en fluidos biológicos.

Relación Dosis - Efecto

Dosis orales únicas de aldicarb administradas a voluntarios a 0,025 %, 0,05 y 0,1 mg/kg de peso corporal, solamente causaron un descenso medio de todas las colinesterasas en sangre. Solo al nivel de dosis más alto, se apreciaron los síntomas y signos de la estimulación colinérgica (OMS, 1987).

En la literatura FAO/OMS, el NOAEL en ratas para aldicarb se considera 0,125 mg/kg de peso corporal. (FAO/OMS, 1983).

Propoxur

El propoxur (N-metilcarbamato de 2-isopropoxifenilo) se utiliza principalmente contra plagas de insectos del hombre y animales domésticos. Aunque puede ser usado en algunos cultivos, la utilidad que predomina ampliamente es la de salud pública y aerosoles domésticos para el control de áfidos, moscas, mosquitos, cucarachas, hormigas, arañas, y otras plagas. Las concentraciones de Propoxur en aerosoles, normalmente oscilan en un intervalo de 0,5 a 2 %. Para su toxicidad aguda, ver Tabla 5.

Metabolismo

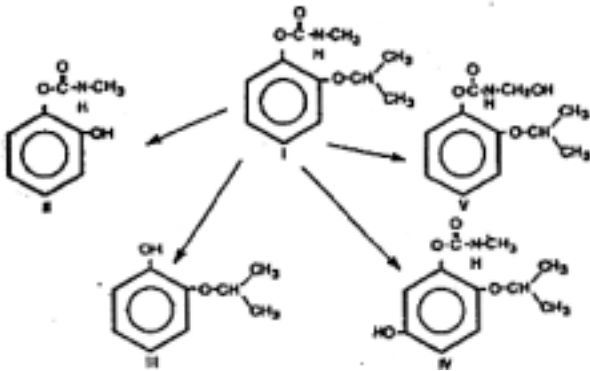
El propoxur es absorbido muy rápidamente en el tracto gastrointestinal de los animales y del hombre. Se observa, en el hombre, una inhibición puntual de la AChE en sangre, tras 15 minutos de una ingestión oral. (Vandekar et al, 1971).

La absorción a través de la piel en humanos se produce en un grado sustancial, como se demostró por la recuperación en orina del 16% de la dosis aplicada en el antebrazo de voluntarios (Feldman y Mailbach, 1974). La exposición por inhalación ha sido experimentalmente comprobada en animales y en el hombre, con producción de una inhibición de la ChE en animales y la eliminación de metabolitos urinarios de propoxur en el hombre (Kimmerle y Iyatom, 1976; Machemer et al, 1982)

Las principales rutas de biotransformación del propoxur son la depropilación del 2-hidroxifenil-N-metilcarbamato e hidrólisis del enlace éster, para dar 2-isopropoxifenol.

La hidroxilación del anillo en la posición 5 o 6, la hidroxilación secundaria N carbono 2 N grupo isopropilo, y la N-demetilación son rutas metabólicas menores (Figura 4) (Machemer et al, 1982; Krishna y Casida, 1967; Oonithan y Casida, 1966).

FIGURA 4. - Rutas metabólicas del propoxur en el hombre y en ratas.



I=propoxur

II =N-metilcarbamato de 2-hidroxi-felino.

III=2-isopropoxifenol

IV=N-metilcarbamato de 5-hidroxi-2-isopropoxifenilo

V=N-hidroximetilcarbamato de 2-isopropoxifenilo

En el hombre, después de la administración oral de 50 mg de propoxur, aproximadamente el 30 % de la dosis fue detectada en orina en forma de 2- isopropoxifenol; de esta fracción el 90% fue excretada en las primeras 8-10 horas (Dawson et al, 1964). En otros estudios, el 45 % de la dosis ingerida de propoxur se encontró que era excretada en orina en forma de 2- isopropoxifenol en las 24 h. después de la ingestión oral de una sola dosis de 0,36 mg/kg (Vandekar et al, 1971).

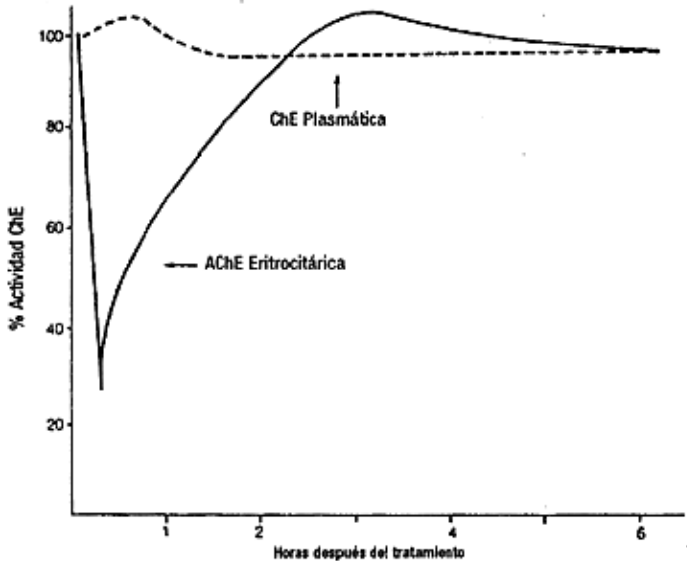
En un estudio en humanos, con exposición inhalatoria experimental, 4 hombres inhalaron una concentración media de propoxur de 3 mg/m³ durante 4 horas. La excreción de 2-isopropoxifenol en la orina media fue de 1,8 mg en las primeras 8 horas después de empezar la exposición y 0,9 mg en las 16 h. siguientes. Después se detectaron cantidades insignificantes de metabolitos. (Machemer et al, 1982)

Relación dosis- efecto

Se han relatado dos casos de intoxicación severa con propoxur tras la ingestión de 150-200 ml de Baygon comercial (Bomirska y Winiarska, 1972).

Un voluntario masculino tomó una dosis oral única de 135 mg de propoxur (1,5 mg/kg de peso corporal) y fue examinado durante las dos horas siguientes (Vandekar et al, 1971). En 15 minutos su nivel de AchE eritrocitaria fue un 73%, mientras que la ChE plasmática permaneció invariable. Concomitantemente aparecieron síntomas medios (dolor de cabeza, náuseas, y visión borrosa), que fueron acompañados de taquicardia, presión sanguínea elevada, vómitos y sudoraciones profusa. Después de una hora el hombre se sentía mucho mejor y después de dos horas la recuperación era casi completa. La curva de recuperación de inhibición de la AChE se muestra en la figura 5% de actividad de la ChE/Horas después de tratamiento.

FIGURA 5. - Cambios en la colinesterasa en sangre en un hombre tras la ingestión de una dosis de 1,5 mg/kg de propoxur.



La exposición a una cantidad más baja de propoxur (0,36 mg/kg en una dosis oral única) causó una depresión menor de la AChE (57% después de 10 minutos) y síntomas medios; también en este caso, la AChE era normal después de 3 horas (Wright et al, 1969).

No se obtuvieron signos de intoxicación por ingestión de 5 dosis orales repetidas de 0,2 mg/kg cada 30 minutos, a pesar de que se había registrado una inhibición del 60% de AChE, a la hora de la última ingestión (Vandekaar et al, 1971).

El valor límite umbral para el ambiente de trabajo recomendado por la ACGIH para el propoxur en 1987 fue de 0,5 mg/m³.

Indicadores Biológicos

La excreción urinaria de 2-isopropoxifenol puede utilizarse para comprobar la dosis interna y el nivel de exposición a propoxur en el hombre. La toma de muestras debe ser llevada a cabo recogiendo la orina de las 8-10 horas después del principio de la exposición. La recuperación del 2-isopropoxifenol en orina es aproximadamente del 40% de la dosis absorbida. Después de la exposición por inhalación a 0,8 mg/m³ durante 8 horas, se espera que sean excretados en orina 1-2 mg de 2-isopropoxifenol en las 8 primeras horas, seguidas de 0,51 mg excretadas en las horas siguientes. A nivel de IDA, la concentración de 2-isopropoxifenol en orina debería ser del orden de 0,3-0,5 mg/l.

La inhibición de colinesterasa en sangre, puede utilizarse como indicador de absorción y efecto del propoxur, No obstante los estudios en humanos demuestran que la inhibición de ChE es rápidamente reversible, por lo tanto la medida debe llevarse a cabo en poco tiempo.

Se espera que ocurra disminución de AChE en sangre a concentraciones en orina iguales o superiores a 5-10 mg/l de 2-isopropoxifenol, lo que corresponde a una dosis absorbida de propoxur de aproximadamente 0,2-0,3 mg/kg de peso corporal.

Carbofurano

El carbofurano es un insecticida y nematocida de amplio espectro con alto poder residual, que es efectivo por contacto o a través del estómago, y con acción sistémica. El producto es aplicado al follaje para el control de insectos, dentro o por encima de los surcos sembrar, o por todas partes para el control de nemátodos. La vida media en el suelo es de unos 30-60 días, pero dentro de las plantas es mucho menos persistente. El carbofurano ha sido usa-

do para alfalfa, campos de maíz, cacahuets, pimientos, arroz, caña de azúcar, tabaco, bananas, café, y remolacha.

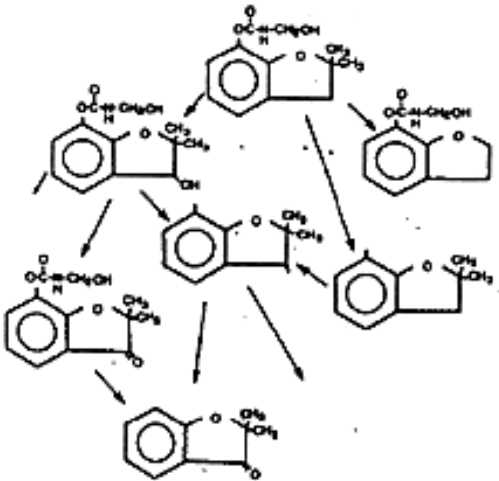
La intoxicación aguda por carbofurano en mamíferos es bastante inusual, porque es altamente tóxico por vía oral y casi no tóxico por aplicación dérmica. (ver tabla 5)

Metabolismo

Aproximadamente el 45 % del carbofurano es hidrolizado dentro de las 48 h. después de su administración por vía oral en la rata (Dorough, 1968), la radiactividad del anillo del carbofurano marcado con ^{14}C se recupera principalmente en la orina (90%), con solamente un 3% de la dosis excretada en las heces,

Las rutas principales del metabolismo del carbofurano en la rata incluyen hidrólisis a derivados del fenol, oxidación en la posición 3 del anillo de benzofurano, e hidroxilación del átomo de carbono del grupo N-metilo (Figura 6). La misma biotransformación ha sido observado que ocurre en la mayoría de animales y plantas (Metcall et al, 1970; Ivie & Dorough, 1968; Knaak et al, 1970).

Figura 6 Metabolismo del carbofurano en la rata.



I.=carbofurano

II. =7-N-metilcarbamato de 2,3-dihidro-2,2 dimetil-3-hidroxibenzofurano

III. =7-N-metilcarbamato de 2,3-dihidro-2,2-dimetil-3-cetobenzofurano

IV. =2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-hidroxibenzofurano

V.=2,3-dihidro-2,2-dimetil-3,7-dihidroxibenzofurano

VI. =2,3-dihidro-2,2-dimetil-3-ceto-7-hidroxibenzofurano

VII. =7-N-hidroximetilcarbamato de 2,3-dihidro-2,2-dimetil-benzofurano

Después de la administración por vía oral en la rata, los principales metabolitos presentes en orina, están representados por los derivados 3-cetofenol (compuesto VI en la Figura 6), y por los compuestos carbofurano-fenólicos (compuestos IV de la Figura 6), que representan respectivamente el 50% y 20% de la dosis administrada. Estos metabolitos se extraen de la fracción soluble en agua de la orina y pueden ser liberados por hidrólisis ácida.

Estudios en humanos

No se dispone de estudios sobre el metabolismo de carbofurano en humanos. La valoración de la exposición a carbofurano en humanos, se ha intentado por medición de los compuestos totales pertenecientes al grupo N-metilcarbámico, pero este método no ha dado resultados satisfactorios (Deevenkar et al, 1983).

El metabolito a cuantificar para la medición de dosis interna de carbofurano en el hombre, que se debería elegir, es el de 2,3-dihidro-2,2-dimetil-3-ceto-7-hidroxi-benzofurano, el producto terminal de la oxidación e hidrólisis del carbofurano.

Relación dosis-efecto

Se han relatado 3 casos de intoxicación aguda por carbofurano en el hombre (Tobin, 1970) dos de ellos ocurrieron a empleados de una planta de formulación y uno a un entomólogo que estaba pesando una formulación al 50% de polvo dispersable en agua. Todos los pacientes se recuperaron en pocas horas después del comienzo de los síntomas, que consistieron en debilidad, sudoración, visión borrosa, náuseas. No se han proporcionado datos que faciliten indicación de la dosis de carbofurano responsable de tales episodios.

En la literatura FA0/01VIS el NOAEL en ratas para carbofurano se considera de 1,0 mg/kg de peso corporal (FAO/OMS, 1981 b). El TWA adoptado por la ACGIH para el ambiente de trabajo en 1987, es de 0,1 mg/m³

Clorprofam

El clorprofam es un veneno mitótico usado como herbicida de pre-emergencia o post-emergencia temprano, solo o en combinación con otros herbicidas para aumentar la variedad de plantas

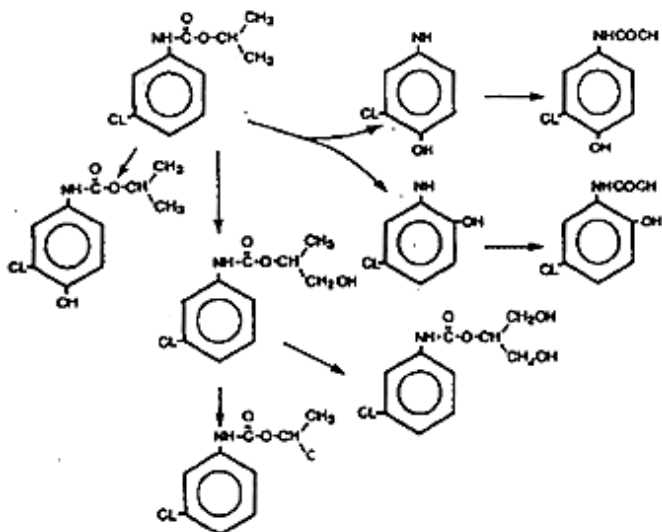
controladas. Sólo, se usa para controlar muchas hierbas germinantes y pamplinas en cultivos de bulbos, frutas blandas y algunas verduras; se ha usado también como inhibidor de brotes en patatas almacenadas.

Para los datos de toxicidad aguda ver tabla S. Debido a su mecanismo de acción tóxica en las plantas, el clorprofam ha tenido investigaciones extensas por sus posibles actividades mutagénicas y carcinogénicas en mamíferos. Los datos de que se dispone han sido evaluados por la IARC en 1976 (IARC, 1976). El clorprofam no produce efectos carcinogénicos en ratones, ratas y hamsters, cuando se administra por vía oral, ni a los ratones por vía subcutánea. En un experimento en ratones, con administración oral, el clorprofam actuó como un iniciador de carcinogénesis en la piel. No obstante, un segundo estudio de los mismos autores no confirmó los resultados Van Esch et al, 1958; Van Esch&&Kroes, 1972)

Metabolismo

Después de administración oral o parenteral de clorprofam a ratas, el 85% de la dosis se excretó en la orina durante cuatro días (Bobik et al, 1972), La transformación metabólica más importante del clorprofam en ratas es la hidroxilación en la posición para, y conjugación del metabolito resultante con sulfato. La oxidación del carbono 1 de la molécula de isopropilo resulta de la formación del producto monohidroxilado, que se convierte entonces en los derivados 1,3-hidroxi y 1 -carboxi. Se produce también hidrólisis del clorprofam en una extensión significativa, y esta ruta conduce a la formación de meta-cloroarínila, que es después oxidada y acetilada (figura 7) (Bobik et al, 1972; Fang et al, 1974).

Figura 7



Estudios en humanos

No se dispone de estudios en humanos sobre el metabolismo del clorprofam. El 4-hidroxi clorprofam es el metabolito que se debe elegir, para ser medido en el hombre como indicador urinario de la absorción de clorprofam.

Benomilo

El benomilo es un fungicida con actividad sistémica, efectivo contra un amplio abanico de hongos que afectan a frutas, nueces, verduras, campos de cultivo, césped y ornamentales. Es también efectivo contra ácaros principalmente como ovidica.

Su actividad sistémica esta potenciada algunas veces por es-pumantes. Se usa también como pre o post cosecha en aerosol o baños para el control de raíces almacenadas de frutas y verduras.

La toxicidad aguda del benomilo para mamíferos es muy baja (ver tabla 5). La toxicidad crónica ha sido extensamente investiga-da por actuar el benomilo como un veneno mitótico, enlazándose a las proteínas microtubulares del uso mitótico.

Un estudio de toxicidad a codo plazo del benomilo en ratas mostró efectos tóxicos en testículos (Torchinsky et al, 1976). Otro estudio llevado a cabo con otra variedad de ratas con 10 dosis orales de 200 y 400 mg/kg por día, mostró un descenso significativo del recuento espermático total en epidídimo y en la concentración de es-perma en el conducto deferente, a ambos niveles. Se observó una hipoespermatogénesis generalizada al nivel de dosis más alto (Carter y Laskey, 1982).

El resultado de varios estudios sugiere que el benomilo es un fuerte agente antimitótico, que induce la no disyunción de los cro-mosomas individuales, conduciendo a aneuploidía (FAO/OMS, 1985). Las propiedades mutagénicas del benomilo se han investi-gado en diversos tipos de diferentes pruebas; aunque los resultados obtenidos son contradictorios, se puede concluir que todos los car-bamatos derivados del benzoimidazol (benomilo, carbendazima, metil-tiofanato) deben ser considerados como compuestos débil-mente mutagénicos (OMS, 1986).

El benomilo se ha ensayado en relación a carcinogenicidad en ratas, perro y ratones (FAO/OMS, 1985), Se observó un aumento significativo, dependiente de la dosis, de la incidencia de adenomas hepatocelulares primarios y carcinomas en ratones, mientras que en perros fue observada cirrosis hepática y prolife-ración del conducto biliar.

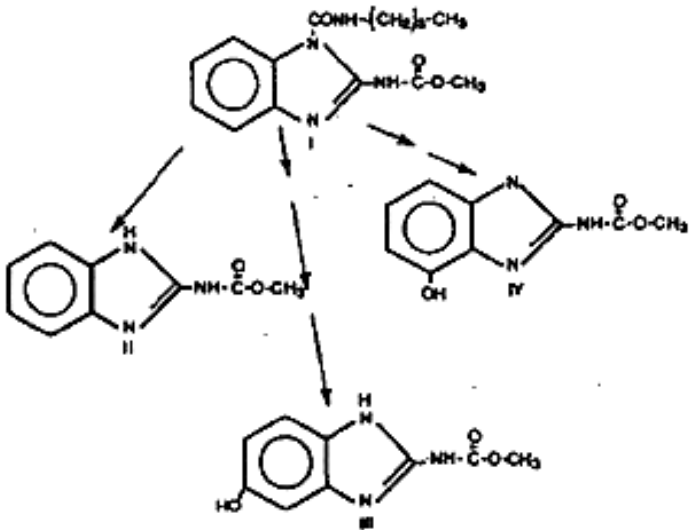
Metabolismo

El benomilo puede ser fácilmente absorbido por vía oral o aplicación dérmica en las ratas.

No se encontró persistencia de radiactividad en ningún tejido del cuerpo, por administración de benomilo marcado a ratas, 24 horas después de su aplicación (FAO/OMS, 1985). En una prueba de administración oral en ratas, la eliminación del compuesto se produjo principalmente a través de la orina, y estaba casi completada en las 72 horas siguientes a la administración (Gardiner et al, 1974).

La biotransformación del benomilo ha sido estudiada en el ratón, rata, conejo, perro, oveja y vaca y es cualitativamente igual en todas las especies animales. La principal ruta de transformación del benomilo es la ruptura de la cadena de butilamida e hidroxilación a 5-hidroxi-2-benzoimidazolcarbamato (Figura 8). Este compuesto tras conjugación con sulfato o ácido glucurónico, se excreta en orina, heces y bilis (Douch, 1973), (Gardiner et al, 1974). En el perro, el 83% de la dosis de benomilo, administrada oralmente se recupera en las heces, donde la carbendazima y la 5-hidroxicarbendazima ha sido identificada como metabolito en orina y heces (Figura. 8)

Figura 8. Biotransformación del benomilo en mamíferos.



Leyendas:

I=benomilo

II=carbendazima

III=5-hidroxi-carbendazima (carbarnato de 5-hidroxi-2-benzoimidazol)

IV=4-hidroxi-carbendazima (carbarnato de 4-hidroxi-2-benzoimidazol)

Estudios en humanos

No se dispone de estudios del metabolismo de benomilo en humanos. Los metabolitos que deben ser buscados en orina, con el propósito de control, deben ser carbendazima o sus derivados hidroxilados.

Conclusiones

Tanto la dosis interna como el nivel de exposición de los carbamatos pueden ser medidos por la determinación de sus metabolitos urinarios. Existe experiencia en humanos solo para carbaril (metabolito: 1 -naftol) y propoxur (metabolito: 2-isopropoxifenol). Para todos los otros carbamatos, los metabolitos susceptibles de ser ensayados en el hombre, han sido identificados a partir del metabolismo de especies animales relacionadas.

Para los carbamatos insecticidas que poseen actividad anticolinesterásica, las colinesterasas en sangre (glóbulos rojos y/o plasma) pueden ser utilizadas como bioindicadores de absorción y efecto. No obstante, se tienen que adoptar precauciones especiales en la toma de muestras y análisis, para evitar resultados engañosos.

Necesidad de investigaciones más amplias

El conocimiento disponible sobre el impacto de los carbamatos en el hombre es claramente insuficiente para permitir un control apropiado de exposición y efectos en el hombre de estos compuestos químicos. Excepto para unos pocos compuestos, los datos sobre cinética, metabolismo y excreción son totalmente inexistentes y no hay pruebas de que el comportamiento metabólico humano sea el mismo que el observado en animales de experimentación.

Las prioridades de investigación pueden ser identificados como sigue:

1. - determinación de la cinética de los compuestos en el hombre.
2. - identificación de los metabolitos humanos y su estructura temporal de eliminación en orina;

3. -establecimiento de relaciones entre concentración de indicadores y dosis absorbida;

4. -valoración de la variabilidad biológica de los indicadores en la especie humana.

5.- identificación de las correlaciones entre niveles de indicadores de dosis e indicadores de efecto, especialmente la actividad colinesterásica.

En lo que se refiere al ensayo en sangre de colinesterasa, esta prueba ha sido extensamente validada para su uso con plaguicidas organofosforados. La experiencia con los carbamatos ha sido mínima y se deriva principalmente de los test experimentales de laboratorio. Son necesarios más estudios de campo para verificar y estandarizar todos los procedimientos operativos (toma de muestras , almacenamiento, método de análisis) que han de ser adoptados específicamente para los carbamatos o mejor para cada compuesto individual.

ABD EL ROAF, T.K., FAHMY, M.A.H. FUKUTO, T.R. & EL SEABE, A.H (1977). *Anticholinesterase activity and toxicity of substituted phenyl methylcarbamates to honey bee*. J. ecom. Entomol., 70(1), 78-82

ANHAYA, S.M., MONROE, R.J., & GUTHRIE. F.E. (1981) *Absorption and distribution of intubated insecticides in fasted mice*. Prestic. Biochem. Physiol., 16(1), 18-46

ALDRIDGE, W.N., & MAGOS, L. (1978) *Carbamates, thiocarbamates and dithiocarbamates*, Luxembourg. Commision of the European Communities

ANDRAWERS, N.R., DOROUGH, H.W., AND LINDQUIST, D.A *Degradation and elimination of Temik in rats*, J. Econ. Entomol., 60,979, 1967

BEND, J.R., HOLDER, G., PROTOS, E., AND RYAN, A.J. *Water-soluble metabolites of cabaryl (1-naphtyl-N methylcarbamate) in mouse liver preparations and in the rat*, Aust. J. Biol. Sci., 24, 535, 1971

BEST, E.M Jr AND MURRAY, B.I. *Observations on wrokers exposed to Sevin insecticide: a preliminary report*, J. Occup. Med. 4, 507-517, 1962

BOBIK, A., HOLDER, G.M. & RYAN, A.J. (1972) *Excretory and metabolic studios of isopropyl N(3-chlorophenyl) carbamate in the rat*, Food Cosmet. Toxicol., 10:163- 170

BORZSONYI, M & CSIK, M (1975) *Induction of malignant lymphomas ins Swiss mice by N- nitroso compounds formed in vivo*, Int. J. Cancer, 15:830-833

BORZSONYI, M. & PINTER, A. (1977) *The carcinogenicity of N-nitroso compounds tormed endogenously in mice from benzimidazole carbamate pesticides*. Neoplasma, 24:119-122

CARPENTER, C.P., WEIL, C.S., PALM, P.E., WOODSIDE, M.W., NAIR, J.H., & SMYTH, H.F.(1961) *Mammalian toxicity of 1-naphthyl N-methylcarbamate (Sevin insecticide)*, J. Agric. Food Chem. 9:30-39

CARTER, S. D., & LASKEY, J.W. (1982) *Effect of benomyl on reproduction in the male rat*, *Toxico, Loft.*, 11:87-94

CASIDA, J.E. & AUGUSTINSSON, K.B. (1959) *Reaction of plasma albumin with 1-naphthyl N-methylcarbamate and certain other esters* Biochem, Biophys. Acta, 16:411-426

CASPER, H.H., Pekas, J.C., AND DINUSSON, W.E. *Gastric absorption of a pesticide (1-naphthyl N-methylcarbamate) in the tasted rat*, Pestic, Biochem. Physiol., 2, 391,1973

COMER, S.W., SrAIFF, D.C., ARMSTRONG, J.F, AND WOLFE, H.R (1975) *Exposure of workers to carbaril Bull*, Environ, Contam, Toxicol., 13:386-391

DAWSON, JA., HEATH, D.F., ROSE, J.A., THAIN, E.M., & WARD, J.B. (1964) *The excretion by humans of the phenol derived in vivo from 2-isopropoxyphenyl-N- methylcarbamate*, Bull. World Health Org., 30:127-134

DOUCH, RG.C. (1973), *The metabolism of benomyl fungicide in animals*, Xenobiotica, 3:367-380

DOROUGH, H.W. (1968) *Metabolism of Furadan (NIA-10242) in rats and houseflies*, J. Agric. Food. Chem., 16, 319,

DREVENKAR, V., STENGL, R., TKALCEVIC AND VASILIC *Occupational Exposure Control by Simultaneous Determination of N-methylcarbamates and Organophosphorus Pesticide Residues in Human Urine* (1983) Int. J. Environ, Anal. Chem. 14, 215-230

DOROUGH; H.W. & CASIDA, J.E. (1964) *Nature of certain carbamate metabolites of the insecticide Sevin*, J. agric. food Chem., 12(4): 294-304

DOROUGH, H.W. AND IVIE, G.W. *Temik-S³⁶ metabolism in a lactating cow*, J. Agric. Food Chem. 16. 460 464,1968

DOROUGH. H W. DAVIS. R.B AND IVIE, G.W *Fate of Temik-carbon-14 in lactating cows during a 14-day feeding period*, J Agric. Food Chem., 18.135 - 142,1970

ELLMAN. G.L., COURTNEY. K.D., ANDRES, V. Jr, & FEATHERSTONE, R.M (1961) *A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity* *Biochem Pharmacol*, 7:88-95

FANG, S.C.. FALLIN. E., MONTGOMERY, M.L., & FREED, V.U. (1974) *Metabolic studies of ¹⁴C-labelled propham and chlorpropham in the female rat*, Pestic, Biochem, Physiol., 4

FAO/WHO (1985a) 1983 *Evaluation of some pesticide residues in food*, Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations

FAO/WHO (1983b) 1982 *Evaluation of some pesticide residues in food* Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO Plant Production and Protection Paper 49)

FAO/WHO (1981b) 1980 *Evaluation of some pesticide residues in food*. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO Plant Production and Protection Paper 26 Suppl.)

FARAGO, A. (1969) *Fatal suicidal poisoning with Sevin (1-naphthyl-N-methyl carbamate)*. Arch. Toxicol., 24:309-315 (in German)

FELDMANN, R.J. AND MAIBACH, H.I.. *Pesticide percutaneous penetration in man*, J. Invest. Dermatol. 54, 435,1970

FUKUTO, T.R. (1972) *Metabolism of carbamate insecticides*, Drug Metab. Rev, 1:117-150

GARDINER, J.A., KIRKLAND, J.J., KLOPPING, H.L., & SHERMAN, H. (1974) *Fate of benomyl in animals*, J. agric. food Chem. 22(3):419-427

GOLD, R.E., LEAVITT, J.R.C., HOLCSLAW, T., & TUPY, D. (1982) *Exposure of urban applications to carbaril*, Arch. environ. Contam. Toxicol., 11:63-67

HASSAN, A., ZAYED, S.M.A.D., AND ABDUL-HAMID, F.M. *Metabolism of 1-naphthyl N-methylcarbamate (Sevin) in the rat*, Biochem. Pharmacol, 15, 2045,1966

HICKS, B.W., DOROUGH, HA, AND MEHENDALE, H.M. *Metabolism of aldicarb pesticide in laying hens*, J. Agric. Food Chem., 20,151,1972

HICKS, B.W, DOROUGH, H.W, AND DAVIS, R.B. *Fate of carbofuran in laying hens*, J. Econ. Entomol.. 63,1108,1970

HWANG, S.W., AND SCHANKER, L.S. (1974) *Absorption of carbaril from the lung and small intestine of the rat* Environ. Res., 7:206-211

IARC (1976) *Some carbamates, thiocarbamates, and carbazides*, Lyons, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Vol. 12)

IARC (1983) *Miscellaneous pesticides*, Lyons, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Vol. 30: Appendix 359406).

IVIE, G.W., AND DOROUGH, H.W. *Furadan C-14 metabolism in lactating cows*, J. Agric. Food Chem. 16, 849-855, 1968

IZMIROVA, N. (1980) "Methods for determination of exposure of agricultural workers to organophosphorus pesticides", In: *Tordoir, WF & van Heemstra-Lequin, E.A.H.*, ed. Field worker exposure during pesticide application, Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Scientific Publishers, 169-172 (Studies in Environmental Science 7)

KIMMERLE, G & IYATOMI, A. (1976) *Toxicity of propoxur to rats by subacute inhalation*, Jpn J. ind. Health, 18:375-382

KNAAK, J.B. AND SULLIVAN. L.J. *Metabolism of carbaryl in the dog*, J. Agric. Food Chem., 15,1125,1967

KNAAK, J.B., MUNGER. D.M., AND McCARTHY, J.F. *Metabolism of carbofuran in alfalfa and bean plants*, J. Agric. Food Chem, 18. 827, 1970

KNAAK, J.B., TALLANT, M.J., AND SULLIVAN, L.J. *The metabolism of 2-methyl-2-methylthio propionaldehyde O-methylcarbamoyl oxime in the rat*, J. Agric, Food Chem., 14 (6), 573-576, 1966

KNAAK, J.B., TALLANT, M.J., BARTLEY, W.Y, & SULLIVAN. L.J. (1965) *The metabolism of carbaryl in the rat, guinea pig and man*, J, agric. food Chem., 1 3(4):537-s43

KNAAK, J.B. TALLANT, M.J., KOZBELT, S.J., & SULLIVAN, L.J. (1968) *Metabolism of carbaryl in man, monkey, pig, and sheep*, J. agric, food Chem. 16(3):465-470

KRISHNA, J.G. AND CASIDA, J.E. *Fate in rats of the radiocarbon from ten variously labeled methyl- and dimethylcarbamate- ¹⁴C insecticide chemicals and their hydrolysis products*, J. Agric. Food Chem. 14, 98,1966

LEAVITT, J.R.C., GOLD, R.E., HOLCSLAW, T., & TUPY, D. (1982) *Exposure of professional pesticide applicators to carbaryl*, Arch. environ. Contam. Toxicol., 11:57-62

MACHEMER, L., EBEN, A., AND KIMMERLE, G. *Education and Sale Handling in Pesticide Application*, edited by E.A.H. van Heemstre and W.F. Tordoir (1982) Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam - Printed in the Netherland, 255-262

MAIBACH, H.I, FELMANN, R.J., MILBY, T.H., AND SERAT, W.F. *Regional variation in percutaneous penetration in man*, Arch. Environ. Health, 23, 208,1971

MARSHALL, T.C., AND DOROUGH, H.W. (1979) *Biliary excretion of carbamate insecticide in the rat*, Pestic. Biochem. Physiol., 11:56 63

METCALF, R.L., FUCTO, T.R., COLLINS. C., BORCK, K., EL-AZ-IZ, A., MUNOZ, R. AND CASSIL, C.C., *Metabolism of 2,2-dimethyl 2,3-dihydrobenzofuran-7-N-methylcarbamate (Furidan) in plants, insects, and mammals*, J. Agric. Food Chem., 16, 300-311, 1968

OONNITHAN, E.S. & CASIDA, J.E. (1968) *Oxidation of methyl and dimethylcarbamate insecticide chemicals by microsomal enzyme and anti-cholinesterase activity of the metabolites*, J. agric. Food Chem., 16:28-44

REINER, E. (1971) *Spontaneous reactivation of phosphorylated and carbamylated cholinesterases*, Bull. World Health Org. 44:109-112

- REINER, E. & SKRINJARIGSPOLJAR, M. (1968) *Hydrolysis of some monomethylcarbamates in human sera*, Croat, Chem. Acta, 40:87-90
- REINER, E., BUNTIC, A., TRDAK, M., & SIMEON, V. (1974) *Effect of temperature on the activity of human blood cholinesterases*, Arch. Toxicol., 32:347-350
- SAKAI, K. & MATSUMURA, F. (1971) *Degradation of certain organophosphate and carbamate insecticides by human brainesterases*, Toxicol. appl. Pharmacol., 19(4):660-666
- TOBIN, J.S. (1970) *Carbofuran a carbamate insecticide*, J. occup. Med., 12:16-19
- TORCHINSKY, A.M., ORLOVA, N.V., SMIRNOVA, E.V., & MAKAROVA, L.F. (1976), [Data for toxic-hygienic characteristics of the pesticide Benlate of carbamate group.] Gig. i Sanit., 2:35-39 (in Russian, with English summary)
- VANDEKAR, M., HEDAYAT, S., PLESTINA, R., & AHMADY, G. (1968) *A study of the safety of O-isopropoxyphenyl methylcarbamate in an operational field-trial in Iran*, Bull. World Health Org., 38:609-623
- VAN ESCH, G.J. & KROES, R. (1972) *Long-term toxicity studies of chlorpropham and propham in mice and hamsters*, Food Cosmet. Toxicol., 10:373-381
- VAN ESCH, G.J., VAN GENDEREN, H., & VINK, H.H. (1958) *The production of skin tumours in mice by oral treatment with urethane, isopropyl-N-phenylcarbamate, or isopropyl-N-chloroPhenyl carbamate in combination with skin painting with croton oil and Tween 60*, 8r. J. Cancer, 12:355-362

VOSS, G. & SCHULER, J. (1967) *A fast and simple procedure for routine determination of plasma ChE activity*, Bull. environ. Contam. Toxicol., 2(6):357-363

WILHELM, K. & REINER, E. (1973) *Effect of sample storage on human blood cholinesterase activity after inhibition by carbamates*, Bull. World Health Org., 48:235-238

WILHELM, K., VANDEKAR, M., & REINER, E. (1973) *Comparison of methods of measuring cholinesterase inhibition by carbamates*, Bull. World Health Org., 48:41-44

WILLS, J.H., JAMESON, E. & COULSTON, F. (1968) *Effects of oral doses of carbaryl on man*, Clin. Toxicol, 1(3):265-271

WRIGHT, J.W., FRITZ, R.F., HOCKING, K.S., BABIONE, R., GRATZ, N.G., PAL, R., STILES, A.R. AND VANDEKAR, M. *Ortho-isopropoxyphenyl-methylcarbamate (OMS-33) as a residual spray for control of anopheline mosquitoes*, Bull. W.H.O., 40(1969)67

General reviews:

1. Kuhr, R.J.; Dorough, H.W. *Carbamate Insecticides: Chemistry, Biochemistry and Toxicology* CRC Press, Cleveland, 1976.

2. W.J. Hayes "Carbamate Pesticides" In: *Pesticides Studied in Man* W.J. Hayes, William & Wilkins, Baltimore, 1982.

3. International Programme on Chemical Safety. *Carbamate Pesticides: A General Introduction*, Environmental Health Criteria 64. World Health Organization, Geneva, 1986

TÍTULOS EN PREPARACIÓN

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Níquel (EUR 11478 EN)**.

Monografías IARC sobre la Evaluación del Riesgo de Carcinógenos para Humanos: **Lista de Evaluaciones de la IARC**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Berilio (EUR 12174 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Monóxido de Carbono (EUR 12174 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Etilbenceno, Metilestireno, Isopropilbenceno (EUR 12174 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Anestésicos por inhalación (EUR 12174 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Selenio (EUR 12174 EN)**.