

UNIVERSIDAD MOTOLINIA
INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
ESCUELA DE QUIMICA

COMPUESTOS ORGANO-FOSFORADOS Y DERIVADOS



QUIMICA

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
PRESENTA
Ma. EUGENIA FRAGOSO GARCIA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



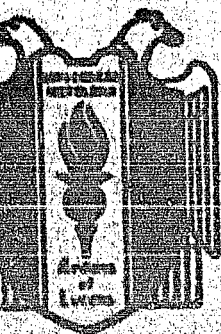
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

BIBLIOTECA FAC. DE QUIMICA



Universidad Motolinía
Incorporado a la Universidad Nacional
Autónoma de México
Escuela de Química

Compuestos Organo-Fosforados Derivados

T E S I S

que para obtener el Título de
Químico Farmacéutico Biólogo
presenta

Eugenia Fragoso García

México, D. F.

1968

LA MEMORIA DE MIS PADRES.

A LA MEMORIA DE MI HERMANO CARLOS

A MIS HERMANOS

DE UNA MANERA ESPECIAL DEDICO ESTE
TRABAJO A MIS HERMANOS RAUL Y ELOY
COMO COMPENSACION A LOS ESFUERZOS-
Y SACRIFICIOS QUE HAN REALIZADO --
POR MI.

A MIS MAESTROS

NO QUIERO DEJAR DE RECONOCER LAS ATINADAS OBSERVACIONES DE QUIENES SE TOMARON EL TRABAJO DE HACERMELAS SABER. POR ELLO, QUIERO HACER PATENTE MI AGRADECIMIENTO A LA SRITA. Q.F.B. MA. DEL CONSUELO HIDALGO MONDRAGON POR SU VALIOSA DIRECCION, INTERES Y GRAN APORTACION DE IDEAS, QUE RESPECTO AL TEMA SE PUSIERON DE MANIFIESTO.

TAMBIEN QUIERO AGRADECER LA VALIOSA COOPERACION - DEL SR. ING. QUIM. ENRIQUE VELEZ LUNA, JEFE DEL LABORATORIO DE PARASITICIDAS DE SANIDAD VEGETAL - DEPENDIENTE DE LA SECRETARIA DE AGRICULTURA Y GANADERIA QUE HIZO POSIBLE LA REALIZACION DE ESTA TESIS.

JURADO

PRESIDENTE PROF: RAMON GUEVARA ESTRADA.
VOCAL: MA. DEL CONSUELO HIDALGO MONDRAGON
SECRETARIO: MIGUEL FLORES APARICIO
1er. SUPLENTE: MA. DEL SOCORRO SALAS T.
2do. SUPLENTE: MA. EMILIA FIERRO.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: BIBLIOTECAS

SUSTENTANTE: MA. EUGENIA FRAGOSO GARCIA.

ASESOR DEL TEMA: Q.F.B.
MA. DEL CONSUELO HIDALGO MONDRAGON.

C O N T E N I D O

- 1.- INTRODUCCION
- 2.- GENERALIDADES.
- 3.- CLASIFICACION.
- 4.- CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS, FARMACODINAMICAS, FISIOLÓGICAS Y BIOQUÍMICAS DE LOS COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS EN ANIMALES-- SUPERIORES.
 - A.- Insecticidas organofosforados como inhibidores de la colinesterasa.
 - B.- Consideraciones Farmacológicas y Toxicológicas.
 - C.- Sintomatología, signos de toxicidad.
- 5.- TRATAMIENTO
- 6.- BREVE EXPOSICION DE LOS MAS IMPORTANTES.
- 7.- VALORACION DE LA ACTIVIDAD DE LA COLINESTERASA.
- 8.- ACTIVIDAD ANTICOLINESTERÁSICA.
- 9.- PRUEBAS DE LA COLINESTERASA Y SU APLICACION EN EL CAMPO.
- 10.- PROCEDIMIENTO DE MICRO-MUESTRAS PARA LAS PRUEBAS DE LA ESTERASA EN EL PLASMA Y LOS GLOBULOS ROJOS.
- 11.- METODO ELECTROMETRICO DE MICHEL COMO SE APLICA A LAS MUESTRAS - TOMADAS DE ACUERDO CON EL PROCEDIMIENTO DE MICRO-MUESTRAS.
- 12.- CONCLUSIONES.
- 13.- REFERENCIAS.

INTRODUCCION

En la Segunda Guerra Mundial, los técnicos alemanes, encargados del estudio de materiales que podían ser usados en la guerra química descubrieron y sintetizaron una gran cantidad de compuestos orgánicos del fósforo. Estas experiencias marcaron el comienzo del estudio y aplicación de una nueva serie de materiales en el control de plagas.

A partir de 1947 han sido preparados y probados en el campo agrícola muchos compuestos orgánicos del fósforo de diversos tipos, los que cada vez son más prometedores en el campo agrícola. Aún cuando la mayoría de estos materiales actúan como insecticidas de contacto, fumigantes y de acción estomacal; existen dentro de éstos mismos compuestos, un grupo de materiales, que cuando se aplican al suelo y a las plantas, son absorbidas por las hojas, tallos, raíces o semillas y circulan en su savia haciéndola tóxica para los insectos que se alimentan succionando sus jugos, propiedad que no poseen los clorados.

Los materiales fosforados se clasifican en dos grupos:

- 1.- Insecticidas orgánicos del fósforo que actúan por contacto, fumigación y acción estomacal.
- 2.- Insecticidas orgánicos del fósforo de acción sistémica.

Todos estos productos son de una toxicidad elevada, tanto para los insectos como para los animales de sangre caliente, todos ellos presentan la misma forma de acción: actúan como inhibidores de la colinesterasa, que es una de las enzimas que se encuentra presente en el tejido nervioso y que hidroliza la acetil-colina.

Estos productos son muy tóxicos y se pueden absorber a través de-

la piel, por inhalación y el aparato digestivo; para su aplicación se -- preparan polvos al 1%, 1.5% y 2%; polvos humectables al 15 y 25%, concen-- trados emulsificables al 25% y 50%; así como aerosoles al 10%.

Se emplean tanto en forma de espolvoreo como de aspersión para el combate de los siguientes insectos del algodónero: pulgones, gusano medi-- dor, gusano café de la hoja, gusano perforador de la hoja, mosquito blan-- co, el picudo, etc.

Estos insecticidas fosforados son compatibles con arseniato de -- plomo y compuestos clorados, pero deberán ser empleados con precaución -- con el cinc, arseniato de calcio, creolita, compuestos orgánicos minera-- les, mezcla bordelés y otros.

HISTORIA DE LOS INSECTICIDAS.-

El desarrollo y descubrimiento de los medios para combatir a los enemigos naturales de los cultivos, abarca tres períodos.

- PRIMER PERIODO -

EPOCA ANTIGUA HASTA 1867

De los insecticidas más antiguos que se conocen y que se tiene -- noticia, está el azufre humedecido contra las plagas de la vid; la nicotina en forma de agua de tabaco y de polvo de tabaco, que fueron empleados extensamente en Inglaterra ya en el año de 1800. La rotenona que -- fué empleada por los jardineros chinos en la Malaya antes del año de --- 1848. El Piretro en polvo que fué descubierto por los nativos de Asia -- Menor.

- SEGUNDO PERIODO -

DE 1868 a 1939

El verde de Paris (Aceto-Arsenito de Cobre), fué el primer in-- secticida arsenical empleado para el control de la catarinita de la papa en Colorado, EE.UU., en el año de 1868. El caldo Bordeléz como una mezcla de cal viva, azufre, cloruro de sodio, sulfato de cobre y agua se -- utilizó para combatir el pulgón de los viñedos. Los Dinitro-compuestos que contienen: Dinitro Orto Cresilato de Potasio y jabón fué usado por -- primera vez contra los insectos del manzano en Alemania.

- TERCER PERIODO -

A PARTIR DEL AÑO DE 1939.

En el año de 1939 fueron descubiertas las propiedades insecticidas de D.D.T., en Suiza. Cuando éste insecticida llegó a América se estimuló el desarrollo de la síntesis de los materiales orgánicos para-espersión, los resultados de las aplicaciones en el campo fueron revolucionarias en la agricultura. A partir de éste año los adelantos en el combate de las plagas que afectan a la agricultura, son innumerables, - de tal manera que muchos cultivos no se alcanzarían a desarrollar si no fuera por el uso de los insecticidas orgánicos sintéticos y por la acción específica de éstos en determinadas plagas.

Actualmente existe un gran número de insecticidas que actúan en diferentes maneras tanto en el follaje como en el insecto.

Al descubrimiento del D.D.T., le siguen el B.H.C., el Clordano, - Toxafeno, Dieldrín, Aldrín, Endrín, y el grupo de fosforados como el - Paration Etílico, Paratión Metílico y los de acción sistémica como el - Metasystox.

MERCADO DE LOS INSECTICIDAS EN MEXICO.-

En el año 1953 fué creado por decreto presidencial el Comité Consultivo en Materia de Importación y Distribución de Fertilizantes y Parasitocidas, y sujetó a permiso de la Secretaría de Industria y Comercio - las importaciones de éstos productos. El decreto impulsó la Industria Nacional de Parasitocidas y poco a poco fueron reduciéndose las importaciones de productos terminados y concentrados al instalarse las primeras plantas mezcladoras y formuladoras con el apoyo del Gobierno de México, - llegando a suspenderse definitivamente, quedando reducida la importación a los productos técnicos y a unos cuantos concentrados que no se fabrican en el país.

En el año 1958 se inició la fabricación del producto técnico -- Orgánico Sintético D.D.T., por la Compañía Montrose Mexicana, S.A., con una producción de 6,000 a 7,000 toneladas al año.

En el año 1959 la compañía Diamond Chemical de México, S.A. empezó a fabricar el D.D.T., con una producción de 1,400 toneladas al año; - ésta misma Compañía también fabrica el B.H.C., de 13% gamma al 15% gamma con una producción anual de 2,000 a 2,500 toneladas.

Por lo que respecta al Azufre Humectable en polvo se inició la - fabricación a partir de 1959, dejándose de importar también.

Los fabricantes de productos Técnicos Nacionales, pueden clasificarse en tres grupos:

- A.- Los que elaboran exclusivamente productos Técnicos.
- B.- Los que elaboran productos Técnicos y concentrados en polvo.
- C.- Los que elaboran productos Técnicos y concentrados en polvos y mes--

cias terminadas.

La mayoría de los fabricantes elaboran los concentrados generalmente con el siguiente porcentaje de material activo:

Paratión Metílico.....	20%
Paratión Etilico.....	20%
Quasatión.....	30%
Toxafeno.....	40%
Clordano.....	40%
D.D.T.....	50-75%
Aldrin.....	20%
Endrin.....	20%
Dieldrin.....	20%
B.H.C. isómero gama.....	9 a 12%

De todos los productos químicos que se aplican como insecticidas agrícolas, los más importantes son los hidrocarburos clorados orgánicos sintéticos y los compuestos orgánicos fosforados sintéticos. Entre éstos últimos que obran por contacto están: Diptorex, Quasatión, Malatión, Paratión Etilico, y Paratión Metílico; y entre los compuestos de acción sistémica está el Metasystox.

Los fosforados de contacto se aplican solos ó en mezclas con productos clorados. Los fosforados sistémicos se aplican solos en los tratamientos foliares y en el suelo; cuando se utiliza en la protección de la semilla para siembra se aplican junto con fungicidas.

El desarrollo de la industria de los insecticidas con fines agrícolas ha sido considerable, estimulando técnica y económicamente el progreso agrícola del país, esperándose un mayor desenvolvimiento con la creación de la Petroquímica Nacional.

Es importante notar también, que las aplicaciones en el campo son muy variables, dependiendo de si la zona cosechada ha sido invadida por plagas y de la resistencia que ésta presenta a los insecticidas, ha-

biendo zonas como las de Apatzingán, Mich., y Tapachula, Chis., donde -
el número de aplicaciones varía de 13 a 17; y zonas como la costa del -
Pacífico y Matamoros, Tamps., donde las aplicaciones son de 3 a 6.

GENERALIDADES

El fin perseguido al preparar éste trabajo, fué aprovechar la oportunidad de realizar un estudio conciso que incluya los principios y conceptos de la acción farmacológica de los compuestos organo-fosforados, - así como hacer evidente, la oportunidad de mantener al corriente los recientes avances de la terapéutica y de adquirir los principios básicos - necesarios para el uso racional de éstos compuestos en la práctica diaria.

Creí realmente interesante incluir dentro de los conceptos de ésta disciplina, las ideas fundamentales, su desarrollo e importancia para el pensar químico actual. Insistí especialmente en el modo de acción de éstos compuestos en relación con mecanismos fisiológicos y bioquímicos.

Estando nuestro estudio enfocado hacia la Farmacología, creo necesario definir algunos conceptos:

La farmacología, juzgada objetivamente sobre las bases de su contribución a la educación médica y a la investigación, merece reconocimiento como una disciplina científica independiente, construida sobre bases bioquímicas y fisiológicas, que demuestran la utilidad y la aplicación de los principios fundamentales de la bioquímica y de la fisiología, siendo la farmacología un puente sobre el cual son transportados éstos principios a la clínica y cuya meta práctica es una terapéutica racional que proporcione la posibilidad de distinguir y poder separar lo útil de lo inútil y lo necesario de lo superfluo.

Para nuestro estudio a la Farmacología la vamos a dividir en varias partes importantes, que sin seguir un orden estrictamente técnico-

son:

A-Farmacodinamia.- Es la parte cien por ciento experimental de -- la Farmacología, que estudia el mecanismo por el cual las drogas actúan en las funciones y estructuras de los organismos. La Farmacodinamia se ocupa de describir las llamadas etapas farmacodinámicas o sea: la absorción, la circulación, el mecanismo de acción en particular y la forma de eliminación de las drogas en el organismo. Deben de tenerse muy en cuenta las condiciones que intervienen en todos éstos procesos y que dependen unas veces de la propia droga y otras veces del terreno sobre el -- cual actúan.

B-Terapéutica.- Es la parte de la Farmacología, que estudia los - efectos benéficos producidos por las drogas en el tratamiento ó prevención de las enfermedades.

C-Toxicología.- Como su nombre lo indica, se relaciona con la acción indeseable de las drogas en el organismo, efecto producido principalmente por la sobredosificación. En relación con el contacto ó exposición, la toxicología puede ser: Clínica, Industrial, Militar, etc.

FARMACO.- Es una sustancia o mezcla de sustancias que inician o alteran una respuesta en un sistema biológico y que por experimentación en animales y por experimentación clínica, tiene un definido valor terapéutico -- en el tratamiento o prevención de las enfermedades.

Ahora bien, ya definidos algunos conceptos describiré en forma global la esencia de éste trabajo para facilitar la comprensión del mismo:

ACCION FISIOLOGICA DE LA ACETILCOLINA.- La acetil colina liberada por el impulso nervioso, actúa directamente sobre las células motoras produ---

ciendo sus respuestas características; sobre glándula, músculo, nervio, etc.

FUNCIÓN FISIOLÓGICA DE LA COLINESTERASA.- La colinesterasa da término a la respuesta hidrolizando la acetilcolina dando lugar a la colina y al ión acetato.

MECANISMO DE LA ACCIÓN TÓXICA DE LOS PESTICIDAS DE ESTERES FOSFORADOS.

Los compuestos de ésteres fosforados fijan un grupo fosforilo, a la colinesterasa, incapacitando ésta enzima para cumplir su función.

MECANISMO DE LA ACCIÓN PROTECTORA DE LA ATROPINA.- La atropina bloquea la acción de la acetilcolina al interferir la capacidad de la célula para responder a éste estímulo constante.

VÍAS DE EXPOSICIÓN A LOS PESTICIDAS DE ESTERES FOSFORADOS.

- a.- Cutánea.
- b.- Inhalación.
- c.- Ingestión accidental.

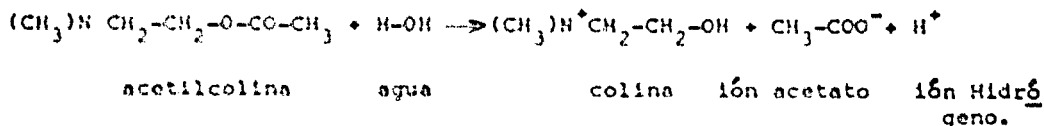
SÍNTOMAS DE ENVENENAMIENTO POR ESTERES FOSFORADOS.

Miosis. (contracción de la pupila).
 Lagrimeo.
 Visión borrosa.
 Salivación.
 Coma.
 Convulsiones.
 Cefalalgia.
 Vértigo.
 Sudoración.
 Disnea.
 Edema pulmonar.
 Fibrilación muscular.
 Debilidad.
 Temblor.
 Diarrea.
 Cólicos.

Vómitos.
 Presión sanguínea elevada.
 Taquicardia.

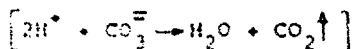
DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD DE LA COLINESTERASA.-

La reacción química catalizada por la enzima es:



La mayoría de los métodos empleados para determinar la actividad colinesterásica miden el aumento en la concentración del lón Hidrógeno.

1.- MANOMETRICO.-



2.- ELECTROMETRICO.-

pH inicial 8 \longrightarrow pH final 6

3.- COLORIMETRICO.- Con azul de bromotimol.

pH inicial 8 \longrightarrow pH final 6

NOTAS DIAGNOSTICAS.-

Probablemente ES un envenenamiento con éster fosforados si.....

1) Hay pruebas concretas de la exposición a tales compuestos en las 6 horas anteriores al inicio de los síntomas.

2) Hay evidencia clínica de estímulo parasimpático difuso.

3) Hay una marcada depresión de la colinesterasa plasmática y de los glóbulos rojos. Por lo general, no hay síntomas o signos mientras los valores de la colinesterasa no descienden a un 25% del valor normal o de pre-exposición.

Probablemente NO es un envenenamiento con ésteres fosforados si..

1) La exposición o contacto ocurrió 12 horas o más antes del inicio de los síntomas.

2) Es una enfermedad febril.

3) Hay signos meníngeos.

4) Los valores plasmáticos y eritrocíticos de la colinesterasa no son inferiores a 30%.

5) La enfermedad persiste por más de 24 a 48 horas.

RECORDAR..... el comienzo es súbito, la duración es corta y las manifestaciones clínicas siguen un patrón determinado.

TRATAMIENTO.-

En general:

1.- La atropina es el antídoto específico.

2.- Estos pacientes toleran dosis elevadas de atropina. Un paciente adulto requerirá de 12 a 24 mg. (1/5 a 2/5 de grano) durante las primeras 24 horas.

3.- Las primeras 6 horas de la enfermedad son las críticas. La cantidad de atropina administrada durante éste período determinará el desenlace.

4.- Muchos de éstos pacientes mueren por falta de suficiente atropina durante las primeras 6 a 12 horas. La sobre dosis no es peligrosa, dosis pequeñas pueden resultar fatales.

CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS.- La mayoría de los fisiólogos opinan que la acetilcolina es el mediador químico de los impulsos parasimpáticos -- postganglionares y simpáticos preganglionares (sinapsis) y probablemente de los impulsos nerviosos de los nervios motores hacia los músculos estriados. Muchos neurofisiólogos creen que el mismo mecanismo predomina --

en el Sistema Nervioso Central para la transmisión sináptica. Si ésto es así, el organismo requiere de un medio para la elaboración in situ de la acetilcolina, cuando ésta se necesita para la transmisión de los impulsos y para su terminación cuando la necesidad pasa. Se cree que ésta función se cumple por la acetilación de la colina, por la acción de la enzima colina-acetilasa y por la hidrólisis de la acetilcolina a colina y ácido acético, bajo la influencia de la enzima acetil colina esterasa.

Es por supuesto bien conocido, el hecho que existen en el organismo animal, un número de ésteres de la colina además del acético. Muy poco o nada se conoce acerca de la función de tales ésteres, aunque probablemente ellos no tengan relación con la fisiología neuromuscular.

Se ha demostrado que hay por lo menos dos tipos de enzimas capaces de separar los ésteres de la colina (colinesterasas). Ellas son químicamente y funcionalmente distintas.

La primera designada apropiadamente como acetilcolinesterasa, se encuentra principalmente en el tejido nervioso y muscular y en los eritrocitos.

Comúnmente se la llama colinesterasa, colinesterasa verdadera o colinesterasa específica. Se piensa que está específicamente relacionada con la hidrólisis de la acetilcolina.

La otra esterasa se encuentra en el plasma de ciertas especies, en el páncreas, glándulas salivales y en otros tejidos; es conocida como colina esterasa, pseudocolinesterasa ó colinesterasa no-específica.

La verdadera colinesterasa (acetilcolinesterasa) hidroliza rápido y marcadamente a la acetilcolina, pero más lenta y débilmente a otros ésteres de la colina. La pseudocolinesterasa hidroliza rápida y fuerte-

mente a otros ésteres de la colina distintos del acetílico (así como --- también a otros ésteres que no son de la colina), pero a la acetilcolina la hidroliza sólo débil y lentamente.

La acetilcolinesterasa (la verdadera) se encuentra en altas con-- centraciones en el cerebro, en el sistema nervioso periférico, y en los ganglios del sistema simpático; y en bajas concentraciones, en los múscu los estriados y en los eritrocitos. La cantidad de la enzima presente - en los tejidos varía en las diferentes especies en el siguiente orden -- descendente: hombre, vacunos, cobayos, caballos, perros, ovejas, conejos y gatos. La colina (pseud) esterasa, se encuentra en el plasma de mu-- chas especies, exceptuando los ruminantes, pájaros y peces. El plasma de la mayoría de las especies, contiene mezclas de la verdadera y de la --- pseudocolinesterasa en proporciones variables, aunque el suero del conejo contiene principalmente, la verdadera colinesterasa. El plasma del - hombre contiene principalmente pseudocolinesterasa, variando su concen-- tración de individuo. a individuo considerablemente.

INSECTICIDAS ORGANOFOSFORICOS.-

Las designaciones usadas en el encabezado han sido empleadas por lo general para la categoría de tóxicos. Los nombres de ésta categoría son ya numerosos y pueden llegar a ser no muy lejanamente mucho más numerosos, ya que el posible número de variaciones de estructuras y sustituciones es casi ilimitado. Estos venenos de artrópodos, incluyen potentes insecticidas y acaricidas; muchos de ellos tienen una acción altamente específica, y otros confieren actividad insecticida sistémica sobre los tejidos y jugos de las plantas, por lo cual son tomados después de la aplicación a las raíces y partes aéreas.

Este grupo de acaricidas e insecticidas es de reciente introducción y su materia es de intensa e interesante experiencia en el laboratorio y en el suelo.

Algunos compuestos de éste grupo ya han tomado un sitio entre los insecticidas comerciales, generalmente de provecho para las granjas, y en general para la agricultura. Descubiertos (como insecticidas) en Alemania en las dos últimas décadas, estos compuestos están siendo ampliamente explotados.

En particular, el valor de éste grupo nos indica la relación de estirpe entre ellos y varios subgrupos dentro de los cuales caen sus nombres naturalmente. Generalmente hablando, el modo común de acción ha sido atribuido a los insecticidas organofosforados para insectos, ácaros y animales vertebrados, a saber, la inhibición de ciertas esterasas, particularmente colinesterasa(s). Todos los tóxicos de éste grupo parecen compartir la propiedad de la acción de inhibición de la colinesterasa(s) in vivo y/o in vitro. Algunos de éstos compuestos inhi en poterosa

mente las esterasas, in vivo e in vitro; otros relativamente son inacti-
vos contra las esterasas, in vivo; por metabolizarse u otra transforma-
ción en la planta, insectos o vertebrados, otros son potentes inhibido-
res in vivo.

En general, los ésteres simples del ácido fosfórico de éste tipo-
 $R-O-PO(OH)_2$, $(RO)_2P-O-CH$, $(RO)_3PO$, son sólo levemente insecticidas.

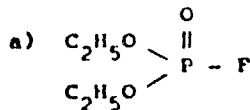
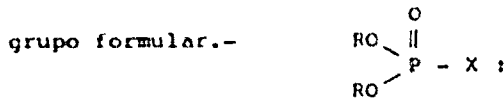
La actividad insecticida es mostrada cuando uno de los grupos R -
es ácido, por ejemplo, el para-nitrofenilo y acetilo en pirofosfatos. --
En tipos aromáticos, (cualquier derivado de los ácidos fosfórico o tio-
fosfórico) los sustituyentes en el anillo bencénico son importantes.

La actividad es baja en ausencia de sustituyentes; alta con para-
u orto-nitro (pero no con meta-nitro); cloro y grupos metoxi no real-
izan la actividad marcadamente. La inserción de $[-CH_2-]$ entre el anillo-
bencénico y el oxígeno produce pérdida de la actividad insecticida.

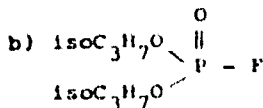
I.- CLASIFICACION DE LOS INSECTICIDAS FOSFORADOS ORGANICOS Y COMPUESTOS.

ejemplificando cada una de sus clases, las cuales son de conocido y alto
valor como tóxicos de insectos y ácaros.

1.- HALOGENOFOSFATOS:



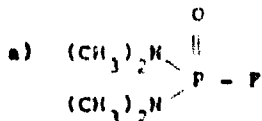
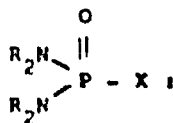
Fluorofosfato dietílico.



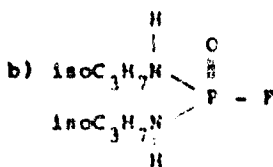
Fluorofosfato de diisopropilo.(DFP)

2.- DIAMIDOKALOGENOFOSFATOS:

grupo formular.-



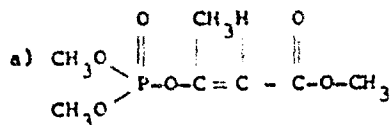
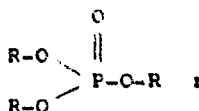
Oxido de Bis-(dimetilamino) fluorofosfina.
(BFPO)



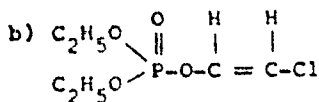
Oxido de Bis-(monoisopropilamino) fluorofosfina.
(ISOPESTOX)(R)

3.- ORTOFOSFATOS.

grupo formular.-

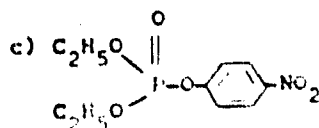


Fosfato de dimetilo 1-carbometoxi propenilo 2.
(Compuesto 2046 Shell Chemical Corporation). (Fosdrin).

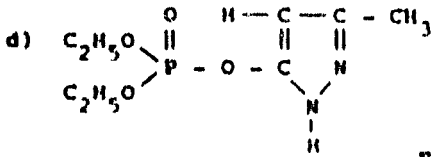


Fosfato de dietilo y 2 clorovinilo.

(Compuesto 1836 Shell Chemical Corporation).

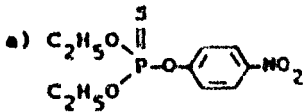
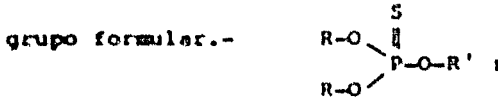


Fosfato de dietilo y p-nitrofenilo.
(Para-oxon).

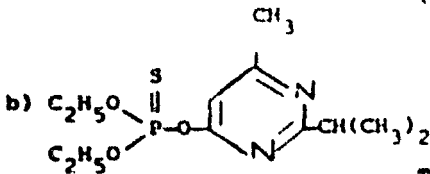


Fosfato de dietilo y O-(3-metil) pirazolilo.
(Pyrazoxon).

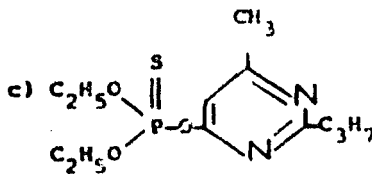
4.- ORTOTOIOPSPATOS.--(FOSFONOTIOPATOS, FOSFOROTIOPATOS, FOSFOROTIOPATOS).



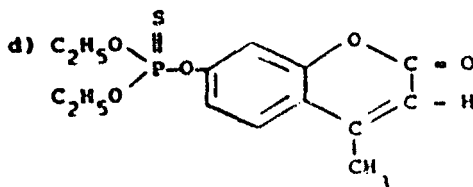
Tionfosfato de dietilo y p-nitrofenilo.
(Paratión).



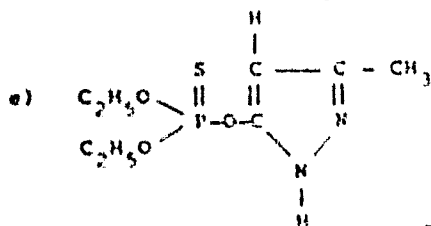
Tionfosfato de dietilo y de 6-(2-isopropil,4 metil) pirimidilo.
(Diazinon).



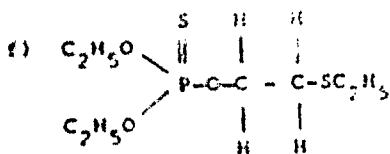
Tionfosfato de dietilo y de 6-(2-n propil 4-metil pirimidilo).
(Pirazinón).



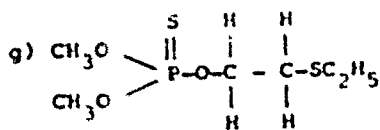
Tionfosfato de dietilo y de 4-metil-7-coumarinilo.
(Potasan (R)).



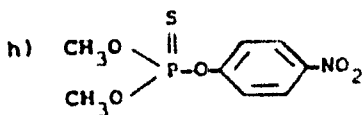
Tionfosfato de dietilo y de-
5-(3- metilpirazolio).
(Pirazotión).



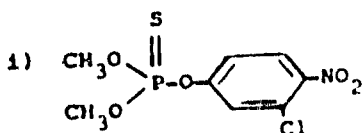
Tionfosfato de dietilo y de
2-etil mercapto etilo.
(Systox^(R)).



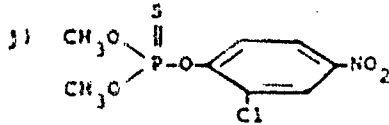
Tionfosfato de dimetilo y de-
2-etil mercapto etilo.
(Meta-Systox^(R)).



Tionfosfato de dimetilo y p-
nitrofenilo.
(metil paratión).



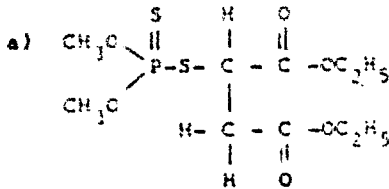
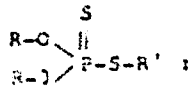
Tionfosfato de dimetilo y
(3-cloro-4-nitro) fenilo.
(Clortión^(R))



Tionfosfato de dimetilo y
(2-cloro-4-nitro) fenilo.
(Insecticida experimental
4124 (American Cyanamid).

5.- DITIOFOSFATOS.- (FOSFODITIOATOS).

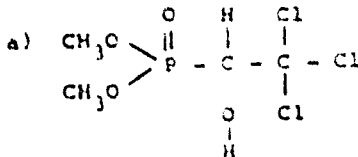
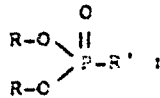
grupo formular.-



Ditiofosfato de O,O dimetilo
S-(1,2 dicarboetoxi)etilo.
(Malatión).

6.- FOSFONATOS.-

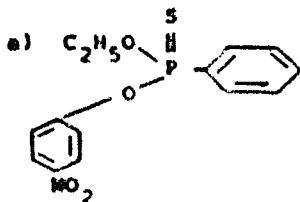
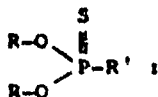
grupo formular.-



(1-hidroxi 2,2,2 tricloro)
etil-fosfonato dimetilico.
(Dipterax (R)).

7.- TIONFOSFONATOS.-

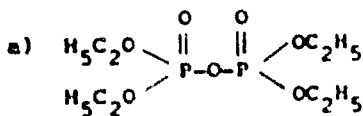
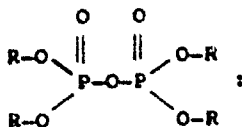
grupo formular.-



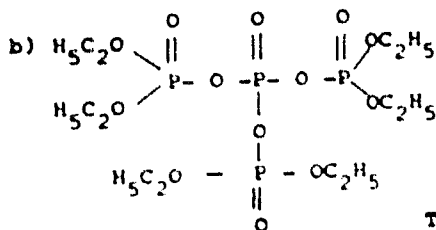
Penil tionfosfonato de etilo
y p-nitrofenilo.
(EPN (R)).

8.- PIROFOSFATOS.-

grupo formular.-



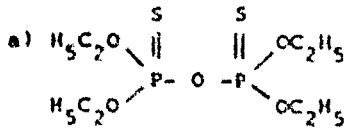
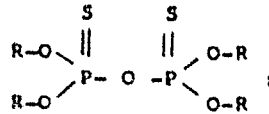
Pirofosfato tetraetílico.
(TEPP, Bladan).



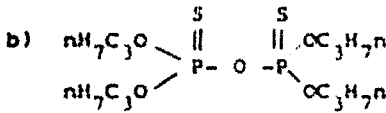
Tetrafosfato hexaetílico.
(HETP).

9.- DITIONPIROFOSFATOS.-

grupo formular.-



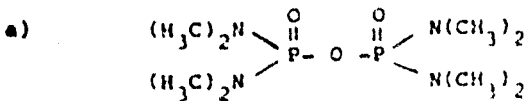
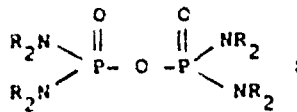
Ditionpirofosfato tetraetílico.
(Sulfatep).



Ditionpirofosfato tetra
n- propílico.
(NPD).

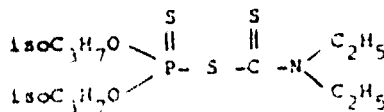
10.- PIROFOSFORAMIDAS.- (PIROFOSFORAMIDATES).

grupo formular.-



Pirofosforamida octametílico.
(OMPA, Shradan).

11.- MISCELANEOS.-



Anhidrido dietilditioncarbámico
del ácido O,O-di-iso-propil
tionfosfórico.
(Compuesto 101 comb 128).

CONSIDERACIONES FARMACOLOGICAS, FARMACODINAMICAS, FISIOLÓGICAS Y BIOQUÍMICAS DE LOS COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS EN ANIMALES SUPERIORES.

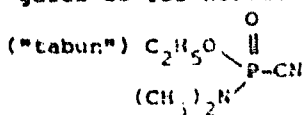
I.- Puntos principales:

1.- Los insecticidas organofosfóricos tienen porciones que en común tienen 2 características:

- a.- Estructuralmente todos poseen el radical fosfato orgánico;
- b.- Farmacológicamente inhiben competitivamente e irreversiblemente la enzima acetilcolinesterasa (acetilcolina esterasa) y -- otras colinesterasas.

2.- Principalmente la acción biológica de éstos compuestos es, sobre el proceso y transmisión del sistema neuro-efector en el cual el agente humoral (neuro-hormonal) es la acetilcolina y posiblemente con estrechos análogos tales como la butirilcolina, benzoilcolina, etc.

3.- Los insecticidas organofosfóricos son frecuentemente llamados -- "gases de los nervios" tal como el cianuro de dimetilamidoetoxifosforilo



el cual tiene intensa actividad como inhibidor de la colinesterasa(s).

- a.- Contra la colinesterasa de los eritrocitos humanos, el tabun -- tiene una dosis de inhibición 50, (DI₅₀) in vitro igual a 3.95×10^{-9} moles, mientras que los análogos metílico e isopropílico tienen respectivamente una DI₅₀ de 1.63×10^{-8} moles y --- 1.27×10^{-9} moles.

4.- Los efectos farmacológicos derivan de la acción farmacodinámica -- producida por el no-balanceo de la enzima indispensable del sistema unido al mecanismo neuro-humoral y en el cual la acetilcolina sirve como me

diador químico de los ganglios autónomos, parasimpáticos y nervios del sistema somático (sistemas colinérgicos) y posiblemente del sistema nervioso central.

a.- La acetilcolina es el mediador químico de transmisión entre nervio y efector, debe ser rápidamente liberada hacia la acumulación preventiva a (ó en) los efectores con consecuencias a gnos de intoxicación colinérgica.

b.- La enzima colinesterasa previene la acumulación de acetilcolina, la cual efectúa la hidrólisis de la acetilcolina dando rendimientos de ácido acético y colina los cuales son inertes en la percepción neurohumoral.

c.- La inhibición de la colinesterasa tiene rendimientos excesivos en los efectos de estimulación en el parasimpático, nervios motores somáticos y sistema nervioso central.

II.- La colinesterasa no solo tiene en particular la acción tóxica de los insecticidas organofosfóricos, parece que es su acción central. La colinesterasa es operacionalmente reconocida por su acción (in vitro) sobre la acetil y otras alcohol colinas.

1.- Dos entidades de operación satisfacen lo anterior, a saber...

a.- La acetilcolinesterasa (pura ó "específica" colinesterasa), se presenta generalmente en los eritrocitos y tejido nervioso de muchos mamíferos y la cual tiene funciones en la hidrólisis de la acetilcolina de los nervios terminales.

b.- La pseudo-colinesterasa ("no-específica" colinesterasa(s) conocidas, por ej. del suero humano, de la sustancia blanca de los nervios, del páncreas del perro etc... la cual in vitro hidroliza a la acetilcolina y a varios otros éate

res. La función no específica puede ser descrita por su --
 entidad, la cual es actualmente referente a una "familia"--
 de sustancias. Algunos creen que in vivo por hidrólisis--
 no se rompe en acetilcolina. Otros sugieren un papel im--
 portante en la hidrólisis de análogos de la acetilcolina -
 en varias funciones neuro-humorales. Una amplia variedad--
 de colinesterasas parecen estar universalmente distribuf--
 das en el reino animal. Gran cantidad de especies diferen--
 tes de las esterases son clasificadas y distribuidas en --
 varios grupos taxonómicos y muestran gran diversidad.

2.- La colinesterasa "pura" y "pseudo" revelan diferentes propieda--
 des dinámicas y distribución en los tejidos y puede actuar diferencial--
 mente sobre diversos inhibidores, también muestran una variedad de accio--
 nes específicas sobre la colinesterasa, por ej:

a.- La colinesterasa "pura" que hidroliza a la acetilcolina fa--
 lla con otros ésteres comúnmente conocidos. No hidroliza--
 a la benzoilcolina, pero actúa sobre la acetil- β -metilcoli--
 na.

b.- La "pseudo" colinesterasa (del plasma humano) muestra su -
 actividad máxima con butirilcolina, hidroliza a la benzoil--
 colina pero no a la acetil- β -metilcolina.

3.- Los siguientes ejemplos muestran la diversidad de confusiones en--
 tre la "pseudo" colinesterasa y su distribución entre los animales:

a.- En el plasma de algunos animales como los conejos, la ben--
 zoilcolinesterasa puede estar presente con colinesterasa,
 "pura" mientras que el suero de ciertos otros conejos con--
 tienen (cantidades insignificantes) solamente colinesterasa
 "pura".

- b.- Cierta cantidad de "pseudo" colinesterasa, butirilcolinesterasa y benzoilcolinesterasa tienen virtualmente idéntico -- substrato patrón, con su constitución de derivados análogos pero en contraste con el último por una baja cantidad de acetilcolina dividida. Por lo tanto la benzoilcolinesterasa del suero de conejo y la butirocolinesterasa del intestino parecen ser entidades distintas y específicas. El hígado del conejo contiene sin embargo otra enzima activa para ésteres de la colina.
- c.- Algunos tejidos del carnero tienen relación activa con la butiricolina como sustrato, pero no con la benzoilcolina, por lo tanto difiere de la "pseudo" colinesterasa de la rata.
- d.- Una esterasa del suero del puerco tiene relación activa -- con la acetilcolina como sustrato pero inactiva a la benzoilcolina y acetil- β -metilcolina (comparada con la colinesterasa del plasma humano).
- e.- La colinesterasa del suero de un pollo está relacionada -- con partes de acetil-, benzoil- y acetil- β -metilcolina pero la cual (en la respuesta al DPP) sugiere todo de "pseudo" esterasa.
- f.- La colinesterasa del corazón de la rata parece idéntica a la pseudo colinesterasa de la mucosa intestinal. La colinesterasa del corazón del perro es semejante, pero no es la misma de la colinesterasa del corazón de la rata. La colinesterasa del corazón de la cabra parece estar relacionada con la colinesterasa verdadera. En el caballo el-

ganglio simpático y ganglio trigémino poseen exclusivamente colinesterasa verdadera, mientras que el ganglio ciliar y el nervio postganglionar contienen "verdadera" y "pseudo"-colinesterasa.

4.- Los inhibidores de la colinesterasa también revelan especificidad de acción, por ej:

a.- La iso-OMPA es altamente selectiva por la "pseudo" colinesterasa, la cual inhibe competitivamente e irreversiblemente.

5.- Sumario: La colinesterasa puede ser tomada como referencia a una "familia" de enzimas, la cual (como un todo) hidroliza a la acetilcolina in vitro pero la especificidad de cuyos nombres individuales a --- otros colino ésteres es completamente amplia y cuyo papel in vivo (desde el punto de vista de las especificidades de ese éster) permanece obscuro.

a.- La acetocolinesterasa es ciertamente la enzima de los nervios terminales.

b.- Como otras colinesterasas, los sustratos in vivo y su acción aún no está aclarado.

c.- Se ha sugerido, que la mediación química colinérgica es -- in vivo inactiva sola por la acetilcolina pero otros compuestos relacionados juegan una parte. Como consecuencia, entonces, se llamarían directamente "pseudo" esterases a -- esos otros colino ésteres como sustratos.

d.- La extraordinaria diferencia entre la colinesterasa "verdadera" y la "pseudo" (por lo general) es la especificidad -- por los acetatos y ésteres respectivamente.

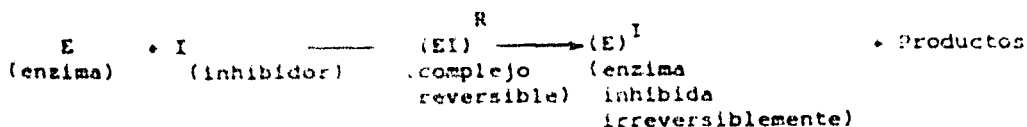
III.- Insecticidas organofosfóricos como inhibidores de la colinesterasa).

1.- Se ha sugerido que los inhibidores de la colinesterasa fosforo-orgánicos, siendo ésteres, pueden unirse ellos mismos al centro activo de la colinesterasa, de la misma manera como los ésteres carboxílicos. El inhibidor es también hidrolizado, pero el fosfato de la enzima así formado, tiene estabilidad propia a la hidrólisis, la cual depende de los grupos unidos al átomo de fósforo. La potencia refleja una ligera afinidad por la enzima, razón por la que un centro activo se hace inactivo por cada reacción de una molécula de enzima y una molécula de inhibidor.

2.- Esquema propuesto de la inhibición de colinesterasa por compuestos fósforo-orgánicos.-

a.- Reacción de estos compuestos con esterases, parece ser en la razón molar.

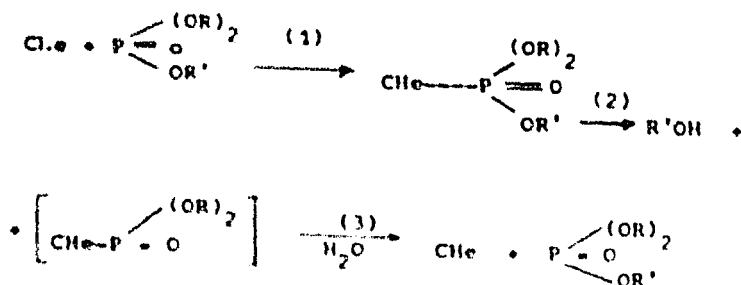
b.- Esquema general



siendo el inhibidor hidrolizado durante todo el proceso. Los factores que pueden influir y son incluidos están: la longitud del grupo alcohoxi unido al fósforo, que gobierna el "ataque" del inhibidor y enzima, y de este modo, la facilidad de hidrólisis y el poder de inhibición.

c.- En un fosfato orgánico que actúa como inhibidor, afectan eficientemente 2 factores, a saber: la estabilidad hacia la hidrólisis y el grupo unido al átomo de fósforo.

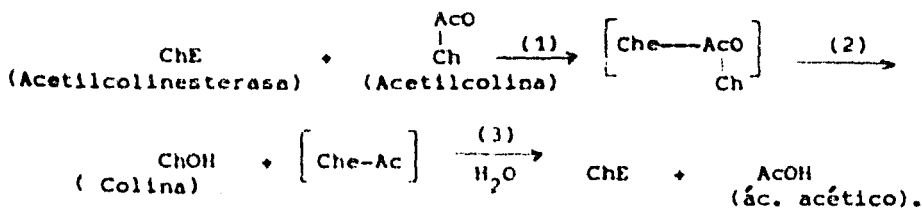
d.- El proceso de inhibición de la enzima, se cree que se comporta como una fosforilación de la enzima por el inhibidor fosforado orgánico.



en el cual, el paso (1) y (2) comprenden la inhibición, el paso (3) la inhibición reversible, y en el cual también el paso (3) está determinando la cantidad, permitiendo la acumulación de la enzima inhibida de los pasos (1) y (2).

e.- Algunos compuestos fosforados-orgánicos, por ej. el O,O- fosfato de dimetilo O-p nitrofenilo (metil-para-oxon) produce una reacción, la cual es rápidamente reversible.

f.- El esquema de la enzima y el inhibidor puede ser comparada con el esquema propuesto por la acetilcolina y acetilcolinesterasa:



en el cual el paso (3) puede ser rápido, mientras que la acilación de la enzima (paso (2)) está determinando la cantidad.

IV.- Consideraciones generales farmacológicas y toxicológicas.-

1.- Los efectos farmacológicos de los insecticidas organo-fosforados son equivalentes a una excesiva acumulación de acetilcolina. Los efectos son producidos por inhibición de la colinesterasa. Sobre ésta conexión se tienen los siguientes comentarios importantes: el tejido nervio-

so contiene acetilcolinesterasa y la conducción es abolida cuando se bloquea el 90% ó más de la enzima. La acetilcolinesterasa está universalmente presente en los nervios y músculos. En los nervios está localizada en la superficie neuronal y la función normal sináptica depende de la presencia de acetilcolinesterasa. La ausencia de la enzima en el sistema nervioso central conduce a la muerte. La inhibición y renovación funcional de la enzima lleva a su falta en varios órganos y tejidos complejos.

2.- Los insecticidas fosforados orgánicos son también conocidos -- por inhibir otras enzimas con acción esterásica, a saber: quimotripsina, tripsina, acetil-esterasa cítrica, esterasa del hígado, lipasa de la leche, tributirinasa, etc.

1.- En dosis pequeñas, esos compuestos producen estimulación parasimpática y como resultado los siguientes síntomas: constricción pupilar con visión borrosa, salivación, motilidad gástrica con náusea, calambres, constricción bronquial con sensación de opresión en el tórax. Los signos de la actividad parasimpática pueden ser bloqueados por atropina.

4.- Sobre los compuestos fósforo-orgánicos que tienen actividad de bloqueo sobre la colinesterasa basta la razón de sus pruebas en el uso de la miastenia grave, en lugar de tales inhibidores como fisostigmina, neostigmina ó prostigmina.

I.- Sintomatología, signos de toxicidad:

1.- En general los signos y síntomas del envenenamiento con insecticidas fósforo-orgánicos parecen ser iguales a los obtenidos por el fluorofosfato de Di-isopropilo (DFP) y pueden ser referidos a la inhibición de la colinesterasa. Los síntomas van siempre asociados con:

a.- Declinación en la actividad de la colinesterasa, ambas en-

términos de acetilcolinesterasa (colinesterasa "verdadera") de los eritrocitos y tejido nervioso y en término de "pseudocolinesterasa del suero y otros tejidos.

- b.- La inhibición es esencialmente irreversible y la recuperación de la actividad normal depende de la renovación (regeneración) de la colinesterasa.
- c.- Algunos de esos agentes por su misma naturaleza inhiben la colinesterasa, siendo activos in vitro e in vivo, por ej.,- el TEPP, para-oxon, y DFP. Otros tales como el OMPA, EPN^(R), paratión y malatión son inactivos (o relativamente) in vitro y son activados en el cuerpo hacia las sustancias, las cuales inhiben a ambas colinesterasas in vivo e in vitro.

2.- Los niveles de colinesterasa sanguínea en animales pueden ser - deprimidos a menos del 20% de lo normal antes de que aparezcan los síntomas de envenenamiento sistémico.

3.- Los síntomas pueden ser agrupados en 3 categorías, como sigue:

- a.- Síntomas muscarínicos: (acción sobre los nervios postganglionares colinérgicos y excesiva estimulación en las células - efectoras autónomas); Primeros signos: anorexia, náusea, si guiendo el vómito, dolor abdominal y calambres (hipermotilidad intestinal), sudoración, salivación, desmejoramiento; diarrea, espasmo miocárdico, disnea y finalmente profunda - palidez, miosis, edema pulmonar, cianosis e incontinencia - renal y anal. La atropina antagoniza ó reduce al mínimo - la situación de los síntomas y da la mínima premunición --- parcial contra ellos.

b.- Síntomas nicotínicos: (Acción de los elementos nerviosos motores somáticos y preganglionares, primero con intensa estimulación y más tarde parálisis de los músculos voluntarios [esqueléticos estriados]); los primeros signos son: contracción espasmódica de los músculos, hundimiento facial y del cuello, además de los músculos que rodean los ojos; finalmente contracción espasmódica muscular general de los músculos esqueléticos, debilidad, flaqueza y parálisis. La atropina es inefectiva contra esos síntomas. No se conoce antídoto.

c.- Síntomas del sistema nervioso central: (acción directa sobre el sistema nervioso central, comprendiendo estimulación y finalmente marcada depresión de la actividad):- los primeros signos son: dolor de cabeza, vértigo, tensión, aprensión; y más tarde (en serios envenenamientos) ataxia intenso dolor general y temblor, somnolencia, confusión mental y dificultad al hablar, convulsiones, pérdida de los reflejos y control de los esfínteres y coma. La atropina es efectiva en el control y da premonición contra esos síntomas.

d.- El envenenamiento experimental revela varios grados de bloqueo y puede ocurrir suspensión o paro del corazón (comparada con la acción de la acetilcolina y estimulación vagal sobre el corazón aislado. Evitar la morfina.

4.- Variaciones en la toxicidad, respuesta a... y sintomatología de los insecticidas organofosfóricos.-

a.- El valor medio de la colinesterasa en los estados norma--

les humanos sin exposición a algunos tóxicos fosforados orgánicos ha sido determinado por lo general como sigue:

Colinesterasa de los eritrocitos: 0.67 - 0.86 unidades pH/hora.

Colinesterasa(s) del plasma: 0.70 - 0.97 " "

Los valores menores de 0.5 por cualquiera de los dos sistemas representan, en muchas personas una depresión anor-

mal de la actividad. Sin embargo los valores tan bajos -- como 0.2 ó menos no dan necesariamente síntomas claros. --

Esto último se obtiene particularmente por personas expuestas a los fosfatos orgánicos diariamente sobre varias semanas de tiempo, pero con exposición individual se mantiene al mínimo. Tales personas están sobre el curso en peligro crítico de agravarse debido a la exposición aguda. A través de algunas enfermedades del hígado se reduce la actividad de la colinesterasa; ésta molestia repercute en el estado de ánimo.

La depresión de la colinesterasa, en éste momento es duradera, debido a la exposición de los agentes que contienen fósforo orgánico.

No todos los síntomas descritos al respecto son necesariamente observados en algún simple caso: como tóxico, ruta, vehículo, etc., todos juegan su parte en la variación impuesta.

- b.- Los síntomas generalizados al respecto resultan de la inhibición de la colinesterasa en varias partes del cuerpo. -- Los insecticidas fósforo-orgánicos a pesar de su nombre, -- diversa estructura y su clase enfocan su acción con gran --

uniformidad sobre éste sistema enzimático. Sin embargo -- grupos de esos compuestos y sus nombres individuales, revelan alguna ligera diferencia de acción, toxicidad y síntomas.

1.- Cada insecticida orgánico fosforado no produce precisamente el mismo síntoma (secuencia sintomática) como los otros.

2.- La diversidad de su estructura y propiedades físicas son reflejadas en diferencias de toxicidad, rapidez de acción en sitios particulares, aunque los efectos últimos sean reflejados a la inhibición de la colinesterasa.

Algunos diversos factores:

I.- El tejido y sitio de distribución debido a la solubilidad característica de un agente hacia el agua ó lípidos. El DFP, por ej. (de coeficiente de partición aceite/agua igual a 95) entra en el axón de los nervios (nervio del cangrejo), rápidamente la conducción es abolida hacia la actividad de la colinesterasa en un 20% de lo normal.

El TEPP (de coeficiente de partición aceite/agua igual a 0.14) el cual es altamente soluble en agua y muy activo contra la colinesterasa -- in vitro no penetra en el axón pero actúa sobre la colinesterasa sináptica.

II.- La estabilidad del tóxico a la hidrólisis es en medio acuoso.

III.- La conversión del tóxico in vivo a una sustancia más efectiva que el agente original causa bloqueo en la colinesterasa. el OMPA por ej. es virtualmente inactivo hacia la colinesterasa in vitro pero in vivo es convertido a óxido de fosforamida con una enzima, inhibiendo la potencia contra la colinesterasa. La misma alteración in vivo hace pre

sa al DFPO y al Isopestox^(R), son inactivos in vitro pero son convertidos dentro de los potentes inhibidores de la colinesterasa in vivo.

IV.- La afinidad o relativa especificidad del toxicante por los tipos de esterases particulares tal como la acetilcolinesterasa ó pseudoesterasa(s). Por ej. el Isopestox^(R) (óxido de bis-isopropilamino fluorofosfina) es potente in vitro contra la colinesterasa pero con una marcada afinidad a la pseudo-enzima; la DI_{50} (dosis de inhibición 50) de la pseudo -- colinesterasa es igual a 1.8×10^{-8} moles, la verdadera colinesterasa es igual a 1.5×10^{-4} moles.

V.- Fácil y rápida es la distribución del compuesto en el sitio(s), siendo marcadamente alterada, ó segregada en los tejidos u órganos no sensitivos ó susceptibles. Por ej. la dosis letal del TEPP y para-oxon son solamente menos lenta por la vía intravenosa que por la administración-- subcutánea, por cualquiera de las dos rutas se llega a la muerte en 10 a 30 minutos.

El paratión, metil paratión ó isopropil paratión en etanol, administrados intravenosamente ó intraperitonealmente conducen a la muerte en una hora, pero subcutáneamente en 10 horas como promedio. En dosis intraperitoneal ó intravenosa se llega a la muerte ó se prolonga ésta de 24 a 48 horas, en el caso de los dos primeros compuestos y puede durar de 10 a 14 días con el último compuesto.

Se ha sugerido que los compuestos remueven a los lípidos en el sitio de la inyección y son liberados lentamente.

VI.- El grado de reactividad del veneno con colinesterasa y grado de --- irreversibilidad de el complejo enzima-tóxico in vivo, es por ej. alguna reversibilidad de el complejo TEPP-colinesterasa es sugerido in vivo --

mientras que el complejo DFP- colinesterasa aparece completamente estable e irreversible.

VII.- La habilidad del tóxico alcanza algunos sitios de acción mientras que algunas razones aparentemente excluidas se hacen a otros. Por ej. el OMPA con inapreciable acción anticolinesterasa in vitro (pero convertible in vivo a un potente inhibidor), tiene in vivo acción lenta en el sistema nervioso central, siendo incapaz aparentemente de ganar acceso a el cerebro. La acción colinérgica del OMPA parece ser limitada a los tejidos periféricos, con alta actividad en el hígado, suero y músculos submaxilar y esqueléticos. En contraste lo mismo parece ser verdadero al EPTO, EFP, TEPP, para-oxon y paratión, reducen la colinesterasa del cerebro, así como en los eritrocitos, plasma y decididamente la colinesterasa submaxilar, con mayor penetración en el tejido nervioso sugerido como un mecanismo.

VIII.- En diversas especies (de sexos diferentes) hay diferencias de susceptibilidad a los venenos fosforados-orgánicos; por ej. el paratión parece más tóxico en las ratas hembras que en las ratas machos, - parece que ambos sexos son igualmente susceptibles al TEPP, para-oxon y algunos paratión isómeros.

El EPN^(R) y potasan^(R) exhiben diferencias del sexo en lo que se refiere a la toxicidad. Las ratas machos parecen más susceptibles que las hembras por el OMPA y Mipafox^(R).

Se ha sugerido en el caso de los tóxicos que requieren conversión metabólica, su potencia tóxica la expresan en diferencias de susceptibilidad, reflejando fácilmente la conversión en individuos de un solo sexo.

5.- Evidencias histopatológicas del envenenamiento con los compuestos fosforados orgánicos.

a.- Se han observado similitudes entre los efectos de ciertos tóxicos organo-fosforados y los fosfatos de tri-~~o~~-cresilo (TOCP). Por ej. el Isopestox^(R) (óxido de bis-isopropilamino fluorofosfina) cuando envenena a humanos provoca parálisis semejante a la parálisis conocida como "ginger Jake".

1.- El DPP, Isopestox^(R), TOCP son notables por su acción selectiva sobre la pseudocolinesterasa.

2.- El DPP, Isopestox^(R), TOCP, en dosis simples y crónicas - ha producido parálisis en los animales, como pollos y conejos.

3.- En envenenamientos con TOCP se observan lesiones nerviosas características tales como: Desmielinación de los nervios periféricos de las células del asta anterior con degeneración del cordón espinal de la materia blanca, se notan cambios en esta estructura; una rápida declinación de la pseudo colinesterasa precede hasta por dos semanas a la aparición de signos clínicos.

4.- El Isopestox^(R) y el DPP han producido lesiones similares a ésto las mismas que producen el TOCP, con desmielinación y con lesiones del cordón espinal, más severas que las lesiones de los nervios periféricos. El para-oxon, iso-OMPA y el Pirofosfato de Tetraisopropilo - no ha dado ésta histopatología.

5.- La desmielinación (y otras histopatologías) no parece ser consecuencias de la inhibición de la pseudo colinesterasa, sino más --- bien ser efecto concomitante. Es inexplicable ésta asociación entre la especificidad o afinidad por la antipseudotélinesterasa, y la histopatología descrita.

6.- Los insecticidas organo-fosfóricos como agentes tóxicos crónicos.-

a.- Estos compuestos son altamente tóxicos en los animales (y hombre), por cualquier vía de entrada.

b.- La eliminación en el cuerpo animal se hace con relativa facilidad. Estos compuestos no se acumulan apreciablemente en el cuerpo.

c.- Sin embargo, en repetidas exposiciones subagudas o crónicas declina progresivamente la actividad de la colinesterasa y en cierto tiempo puede extenderse el peligro y llegar a niveles fatales.

1.- Este último es el factor de la inhibición de la colinesterasa, pero éstos compuestos son irreversibles (ó virtualmente) y la cantidad, grado e intensidad de inhibición a ciertos niveles de exposición - dejan atrás la capacidad de regeneración en, ó por el cuerpo, por ésta razón el paratión dado en las ratas 0.5 mg/Kg/día, no muestra apreciable acción acumulativa sobre la colinesterasa, pero a 3 mg/Kg/día fué uniformemente fatal a todos los sujetos después de 10 días de exposición.

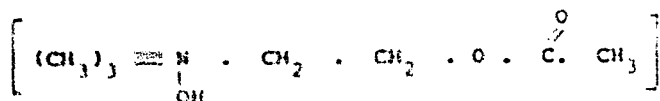
7.- SUMARIO.- Interpretaciones.-

a.- Como los inhibidores de la colinesterasa, los insecticidas fosforados-orgánicos son fármacos parasimpaticomiméticos, actúan sobre los tejidos y estructuras inervadas por los nervios colinérgicos.

Su acción tiene efectos muscarínicos y nicotínicos, los cuales se muestran como antagonistas recíprocos del curare. La complejidad y amplitud de sus efectos (haciendo a un lado las ligeras diferencias químicas entre los agentes, dosis, especies diferentes, ruta y vehículo, destino metabólico, etc.) son apreciados cuando ponemos de relieve el agente esencial neurohumoral, como la acción farmacodinámica, así, de éste modo, imitan estrechamente a la llamada acetilcolina. Realmente los

efectos de esos agentes son en gran parte aplicables a la acetilcolina misma, así es como ellos favorecen su acumulación, y su acción es debida al rompimiento de los mecanismos de la enzima a los cuales controla, regula y dirige, ligando todo a la acción de la acetilcolina sobre las células efectoras. Sin embargo debe tenerse en cuenta que los agentes que actúan sobre la anticolinesterasa pueden también tener alguna acción directa sobre las células efectoras. Esta última puede ser un componente de su acción y puede tener una ligera diferencia en sus efectos.

b.- La acetilcolina:



es una de las 2 principales sustancias, la otra es la epinefrina, que concierne con la transmisión del impulso nervioso en la sinapsis y unión entre nervio y efector.

1.- Está presente en los tejidos, fisiológicamente está inactiva como un precursor ó ligada a la acetilcolina no susceptible a la hidrólisis-- de la colinesterasa, la acetilcolina en su forma activa es liberada por un apropiado impulso nervioso.

2.- La acetilcolina es conocida por la experiencia directa, evidentemente puede ser liberada por estimulación de los nervios autónomos craneo-sacral con uniformidad, músculo cardíaco y glándulas exócrinas sobre los actos, y en especial sobre las células efectoras; a ello se deben -- sus respuestas características a los estímulos.

3.- Normalmente la acción fisiológica de la acetilcolina, su actividad óptima y su duración es controlada por una esterasa en los tejidos -

que la hidroliza a ácido acético y colina. La colina, dependiendo del sitio de su acción, es de 500 a 100,000 veces menos activa fisiológicamente que la acetilcolina. Muchos de los ésteres de la colina son hidrolizados por la colinesterasa.

4.- Los precursores de la acetilcolina, la colinesterasa y la colina-acetilasa están presentes en el músculo esquelético, combinadas o libres, en el músculo cardíaco y en todas las partes cercanas al Sistema Nervioso (siendo particularmente abundante en los ganglios autónomos y en las placas terminales del músculo esquelético).

5.- Administrada exógenamente, la acetilcolina produce respuestas en las células efectoras, reproduciendo exactamente la estimulación de los elementos nerviosos colinérgicos. La acción farmacológica es muscarínica, nicotínica y curariforme. Dosis pequeñas de acetilcolina (y los inhibidores de la colinesterasa) son semejantes a la nicotina, excitatorias a las células efectoras, pero con grandes dosis son depresoras. Esta dualidad es notable en las células ganglionares y fibras del músculo esquelético.

6.- La acción estimulante ó depresora de la acetilcolina es sobre las células efectoras mismas y no sobre los nervios terminales. La acetilcolina estimula:

I) Todas las células efectoras inervadas por el sistema preganglionar parasimpático y nervios simpáticos y todos los nervios motores del sistema somático cerebroespinal de los músculos esqueléticos.

II) Los nervios parasimpáticos post-ganglionares y nervios simpáticos que suplen a las células efectoras, tal como en las células de las glándulas sudoríparas y de ciertos vasos sanguíneos.

En las dosis grandes se bloquean los efectos mencionados en (I). La acetilcolina no puede ser estrictamente caracterizada como un agente parasimpatomimético ó simpatoainmético ya que ella misma es el agente químico liberado por los nervios de estimulación autónomos postganglionares.

Los agentes bloqueadores no suprimen o interfieren con la liberación de acetilcolina. El sitio de acción de los agentes bloqueadores autónomos es periférico al sitio de liberación de la acetilcolina a los nervios terminales.

7.- La acción de la acetilcolina sobre las glándulas sudoríparas y en la vasodilatación de ciertos vasos sanguíneos hizo pensar una anomalía en esos elementos que habían sido juzgados como "simpáticos" por inervación. Aunque los elementos neurales sean tomados como simpáticos por la vía, ellos son funcionalmente parasimpáticos y sus impulsos liberan acetilcolina a la periferia.

8.- Las células ganglionares son excitadas por la liberación de acetilcolina cuando los impulsos preganglionares alcanzan la sinapsis en los ganglios. Todos los impulsos preganglionares y estimulación de las células ganglionares tienen como mediador la acetilcolina. I) Pequeñas cantidades de acetilcolina (Por ejemplo 25 $\mu\text{g}/\text{c.c.}$ en difusión media produce dicha descarga en los ganglios superiores cercanos, mientras 100 $\mu\text{g}/\text{c.c.}$ provocan bloqueo ganglionar, impulsos preganglionares no muy grandes son efectivos y provocan descarga en las células ganglionares. El precursor de la acetilcolina y acetilcolinesterasa es demostrable en los ganglios.

9.- Los nervios motores somáticos al impulsar inducen a la liberación de acetilcolina en las placas terminales; del mismo modo la acetilcolina

liberada provoca una transmisión inmediata del impulso a las fibras --
 efectoras del músculo esquelético, lo que provoca la respuesta. Cuan-
 do la colinesterasa del músculo esquelético es inhibida (ó bloqueada)
 por la liberación de acetilcolina, la estimulación de los nervios mo-
 tores no se impide y allí resulta la descarga repetitiva provocando--
 contracción muscular, estando el músculo específicamente excitable -
 en la región de la placa terminal. Al músculo esquelético normal lo-
 hace funcionar un instante pero adecuadamente; como respuesta a los -
 impulsos acústicos nerviosos en músculo esquelético se libera acetil-
 colina. Esta acetilcolina liberada, está íntimamente ligada con la--
 transmisión de los procesos de excitación en la unión mioneural. Limi-
 tándonos en la forma de hablar, las funciones de la colinesterasa son
 que, rápidamente hidroliza a la acetilcolina liberada, manteniendo --
 la posibilidad de respuesta en las uniones fisiológicas.

c.- Menos claro que en el caso del músculo esquelético liso, --
 músculo cardíaco, glándulas exócrinas, etc., es el papel de la acetil-
 colina en la transmisión sináptica en la médula y cerebro. Este papel
 decididamente sugiere la presencia conjunta de acetilcolina y colines-
 terasa en el sistema nervioso central.

1.- La acetilcolina solo (ó combinada con anticolinesterasa, por -
 ej. eserina) estimula y deprime (dependiendo de la dosis y la espe--
 cie) varias funciones del axis cerebroespinal.

2.- La anticolinesterasa tal como los insecticidas fosforados-orgá-
 nicos, excitan y deprimen varias funciones centrales; la acción es --
 agravada ó aumentada por la administración (al mismo tiempo) de ace-
 tilcolina. Sobre la administración de anticolinesterasa, la acetilco-
 lina aumenta en la corteza cerebral y el efecto recae ya sea: sobre -

el mediador ó sobre las células mismas, en el que la función de la acetilcolina juega un papel muy importante.

d.- En consideración la colinesterasa es un corolario esencial de la acetilcolina en el mecanismo de transmisión neural. La colinesterasa verdadera ó específica, por el., la acetilcolinesterasa ha sido encontrada en todas las partes cercanas al sistema nervioso. En adición la pseudocolinesterasa ó colinesterasa no específica en varios tejidos y fluidos.

1.- En el tracto gastrointestinal la inhibición de la pseudocolinesterasa presentan normalmente, aumenta el tono y la motilidad del intestino porque hay acumulación de la acetilcolina endógenamente liberada. La inhibición de la pseudocolinesterasa cuenta por los síntomas gastrointestinales en el envenenamiento de insecticidas fosforados-orgánicos, entre los cuales están: Náusea, vómito, calambres, diarrea e incontinencia, los cuales están ligados a la excesiva motilidad y peristálsis.

2.- Cualquiera de las diferencias en acción de la verdadera acetilcolinesterasa(s) y pseudocolinesterasa(s) en caso de su inhibición ó bloqueo de la acetilcolina, es protegida de la hidrólisis y su acción es prolongada e intensificada aún con el peligro de la vida.

e.- Ha crecido en general el concepto de división colinérgica en el sistema nervioso. A la categoría de "nervios colinérgicos" pertenecen esos nervios, los cuales impulsan y tienen como resultado (en sus partes terminales) la liberación de acetilcolina, si se comparan todos los elementos postganglionares parasimpáticos y elementos pre-

ganglionares autónomos (simpáticos ó parasimpáticos). Los preganglionares son incluidos a la médula adrenal, fibras anatómicamente "simpáticas" a las glándulas sudoríparas y algunos vasos sanguíneos, nervios motores somáticos, al músculo esquelético y fibras intrafusal en los músculos musculares esqueléticos de los mamíferos.

1.- El campo de acción de la acetilcolina, es entonces, en todos los ganglios, músculo esquelético, médula adrenal, músculo liso, músculo cardíaco, y glándulas exócrinas tales como las sudoríparas, la gástricas, salivales y glándulas mucosas.

2.- En consideración, los síntomas del envenenamiento y el efecto farmacológico de los insecticidas fosforados-orgánicos, aunque actúan inhibiendo la colinesterasa, sugiere su más amplio campo de acción.

3.- Los efectos de la acetilcolina (como en los tóxicos organofosforados) son:

- I) muscarínicos (acción sobre los efectores autónomos viscerales, músculos lisos y cardíaco, células de las glándulas exócrinas);
- II) nicotínicos (parecidos a la nicotina, los cuales son inicialmente estimulados y entonces paralizan los ganglios autónomos y músculo esquelético, los ganglios estimulados por la acetilcolina, músculos esqueléticos y sistema nervioso central, en baja concentración, mientras que se paralizan los mismos a alta concentración).

4.- La atropina bloquea la acción muscarínica, ya sea en la excitación (en el intestino) ó inhibición (en el miocardio). La atro-

pina es menos efectiva, sin embargo, bloqueando la acción muscarínica de la acetilcolina en los sitios donde parece ser la liberación dentro de la célula(s) efectoras, por ej., en la placa motora de las fibras musculares.

5.- Se supiere, considerando la acción de los insecticidas fosforados-orgánicos, sobre animales superiores, las siguientes acciones de la acetilcolina:

I) ACCION CARDIOVASCULAR.- Vasodilatación con caída de la presión sanguínea. Arritmias cardíacas, tal como bradicardia, depresión del músculo atrial (auricular), el nódulo auriculo-ventricular y la conexión ó nódulo de His.

II) ACCION GASTROINTESTINAL.- Aumento del tono, contracción de la amplitud y peristálsis en el estómago y en el intestino; estimulación de secreciones de los elementos exócrinos gastrointestinales.

III) ACCION EXOCRINA.- Estimulación de la acción secretoria glandular, y todas las células de las glándulas exócrinas con inervación postganglionar colinérgica, tal como las glándulas sudoríparas y las glándulas salivales.

IV) ACCION RESPIRATORIA.- Espasmo bronquial y secreción de las glándulas del árbol bronquial. Colección de los elementos del fluido y mucosa de los pulmones y bronquios.

V) ACCION SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.- Estimulación respiratoria con consiguiente depresión debido a la acción del sistema nervioso.

VI) ACCION SOBRE EL MUSCULO ESQUELETICO.- Rápida fasciculación y tremor asincrónico, siguiendo después la parálisis.

B.- Algunas consideraciones generales toxicológicas de los insecticidas fósforo-orgánicos; riesgos y precauciones.-

a.- Mientras la toxicidad de esos compuestos pueden haber sido exageradas, en general, presentan un constante peligro de serias enfermedades o daños y a veces la muerte a quienes están en contacto con ellos, particularmente si se manejan sin las debidas precauciones- ya que pueden penetrar por la vía oral, piel ó por el tracto respiratorio.

1.- Hay cierta expectación en la toxicidad de los mamíferos, que es reducida mientras se protege contra la efectividad del insecticida ó acaricida, por ej., con el malatión.

b.- Aunque éstos compuestos actúan como potentes e irreversibles inhibidores de la colinesterasa, la actividad in vitro anticolinesterásica no es enteramente digna de dirigir hacia la evaluación de la toxicidad de los mamíferos. Por ej., el OMPA no tiene casi actividad in vitro pero es convertida in vivo a un activo inhibidor de la colinesterasa.

1.- En general, los síntomas colinérgicos (conejos y monos), tal como tremor muscular, miosis ó diarrea, están asociados con la actividad de la verdadera colinesterasa (acetilcolinesterasa de los eritrocitos) y la muerte ocurre cuando la actividad es nula en el cerebro (envenenamiento con DFP).

2.- La pseudo-colinesterasa (monos y hombre) en el envenenamiento con DFP, puede declinar a 1% más bajo de lo normal con un efec-

to ligero, si hay alguno.

1.- Solamente niveles de colinesterasa en los tejidos, por ejemplo, la colinesterasa en los eritrocitos es significativa su interpretación en la acción de esos compuestos.

4.- La secuencia de los niveles de colinesterasa en sangre total (colinesterasa en células rojas), son del todo importantes.

El abatimiento de la actividad de la colinesterasa conduce a un sensitivo aumento y consecuentemente a un aumento en el riesgo de la subsecuente absorción de una anticolinesterasa tóxica. Los síntomas de un envenenamiento incipiente con insecticidas fosforados son bastante comunes (dolor de cabeza, náusea), pero el nivel de colinesterasa en las células rojas es importante para un diagnóstico diferencial"...(X)

También en algunas experiencias se han tenido efectos dilatados en el envenenamiento, como con el Isopestox^(R), por ejemplo, parálisis y muerte, ésta es cercana a la tercera semana después de la fase aguda, esto se advierte contra una secuela, si los efectos agudos son vencidos.

Esto último es particularmente verdadero, con exposiciones repetidas con persistencia, hay depresión de la colinesterasa sanguínea.

Entre los factores que comprometen en la síntesis, formulación, etc., de esos insecticidas, ha sido recomendado que los niveles de colinesterasa deben ser seguidos rutinariamente, para llevar a cabo las precauciones contra la absorción, ya que, la colinesterasa puede declinar ó bajar a niveles críticos sin hacer patente los síntomas o quejas.

El descenso de la colinesterasa advierte e impide la toxicidad. Los niveles de colinesterasa normales humanos establecidos han constituido un problema.

5.- La atropina es efectiva contra los signos muscarínicos-agudos y no es efectiva en caso de dosis grandes. La actividad nerviosa parasimpática indica un exceso de exposición y requiere de la atropinización, hasta la regeneración de la colinesterasa.

c.- La exposición sub-aguda es probablemente la que requiere mayor consideración ya que en ausencia (especialmente entre personas-que aplican esos tóxicos) de precauciones como, cuidadosa ventilación, respiración, ropa de protección, higiene del personal y cuidar de no-comer ó fumar, si hay posibilidades de contaminación.

1.- Es importante hacer determinaciones periódicas de la actividad de la colinesterasa, en esas exposiciones ocupacionales y velar por los signos de aviso como son: vértigo, náusea, visión borrosa, cólicos intestinales y diarrea.

d.- La toxicidad crónica constituye un riesgo para la manufactura, formulación y aplicación que hace el personal, difiriendo de la-exposición subaguda, solamente en grado, y el tiempo necesario para el desarrollo de signos patentes.

1.- Los animales también revelan signos de peligro, los cuales son un factor de seguridad en la exposición crónica.

2.- Es urgente vigilar la aparición de signos de toxicidad.

Esto es seguido por la recuperación en hombre y animales, sin residuos patológicos. Los animales, aún con niveles bajos de colinesterasa, si se les reanuda la comida, vuelven a la normalidad pocos das después que cesa la exposición.

1.- Puede esperarse la recuperación de la exposición aguda-

y subseguida con aplicación de remedios propios.

4.- En general hay riesgos de intoxicación residual después de su uso.

e.- El riesgo existe, la manufactura, formulación y aplicación que hacen los trabajadores y la real e insistente pérdida de las precauciones y las medidas de seguridad deben ser de rigor.

9.- DESTINO METABOLICO de los insecticidas fosforados orgánicos, en animales superiores.-

a.- El DPP (fluorofosfato de Di-isopropilo) es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal, después de la inyección parenteral. Es detoxicado por una enzima (no relacionada a los fosfatos o colinesterasa), la cual está presente en el plasma, eritrocitos, riñones, hígado, etc.

1.- En el hombre, de 60 a 70% del DPP inyectado aparece en la orina como fluorofosfato de di-isopropilo en los primeros 10 días.

b.- Paratión.- El p-nitrofenol es el principal metabolito, apareciendo con p-aminofenol en la orina, en dosis subtóxicas, que no producen síntomas, pero con baja colinesterasa en el plasma.

1.- Los niveles de S³⁵ (en conejos): el S³⁵ aparece en orina rápidamente después de una dosis cutánea ó intravenosa. El S³⁵ no es almacenado, y aparece no como paratión sino como un metabolito.

2.- El destino del fosfato es indeterminado. El S. es excretado en orina y la porción nitro-aromática es excretada como p-nitro y p-aminofenol.

c.- Para-oxon.- Es reportado por ser enzimáticamente hidrolizado

sado por el hígado a preparaciones pequeñas como metabolitos no inhibidores de la colinesterasa.

d.- Mientras allí exista pequeña información detallada sobre el destino metabólico de los tóxicos de fósforo-orgánico en animales superiores, hay la suficiente información para sugerir que una buena proporción de algunos de esos compuestos in vivo están metabolizados enzimáticamente a un estado inactivo, teniendo antes siempre mayor oportunidad de bloqueo de la colinesterasa. Teniendo en cuenta la dosis necesaria para matar (y si la reacción del veneno y la colinesterasa está en proporción mol por mol) se puede descubrir con éxito que la colinesterasa ha sido bloqueada.

1.- Sin embargo observando lo anterior, se debe recordar que algunos insecticidas orgánicos de fósforo, en el transcurso de sus transformaciones metabólicas in vivo llegan a un estado más efectivo como agentes anticolinesterasico, que el compuesto original cuando es probado in vitro.

Los tionofosfatos, por ej., el paratión, son cambiados a fosfatos, activos contra la colinesterasa. En el caso del paratión, la sustancia activa es probablemente el para-oxon. El OHPA, inactivo contra la colinesterasa in vitro, es convertido por el hígado de los mamíferos (in vitro o in vivo) a un agente activo anticolinesterasa. La transformación es enzimática in vivo y puede ser efectuada químicamente in vitro con permanganato. La reacción es una oxidación en la cual se transforma uno de los nitrógenos amídicos a un grupo funcional de N-óxido de fosforamida. En los sistemas cerebral, renal, y en el músculo cardíaco, no se efectúa la transformación hecha por el hígado, --

porque es probablemente el único sitio de conversión in vivo, por lo que la hepatectomía protege a las ratas contra el ONPA.

Se ha informado sobre una transformación similar del ONPA por el tejido de la planta. El óxido de fosforanida hace patente, ó manifiesta la máxima inhibición de la colinesterasa, entre los productos de transformación, mientras que con productos que están más allá de la oxidación puede ser obtenida la inhibición máxima de la quimotripsina. El BPPO "el óxido de bis-(dimetilamino) fluorofosfina" es activado por una oxidación similar con permanganato, a productos cuya DI_{50} (dosis de inhibición 50) es de 4×10^{-6} moles (colinesterasa en suero humano), en comparación con el BPPO que es de 3×10^{-3} .

e.- Con respecto a la susceptibilidad de tóxicos fosforados-orgánicos en ratas de distinto sexo ya han sido descritos anteriormente.

La diferencia entre macho y hembra ha sido ya puesta de relieve en el paratión, tionofosfato fenil tionofosfato de etilo y p-nitrofenilo- (EPN²), ONPA y fluoruro de N,N'-di-isopropil fosforodiamídico (Nipa--fox). El sexo no difiere en susceptibilidad al TEPP, para-oxon, y 2 - isómeros del paratión.

1.- Los compuestos que muestran marcadas diferencias de la toxicidad en el sexo, están precisamente esos que, requieren la activación metabólica a las sustancias anticolinesterasa activa. La diferencia en susceptibilidad de los sexos, es sugerida y consiste en la fácil y eficiente conversión de esos, siendo enorme la alta susceptibilidad de sexo.

f.- Hay evidencias de la actividad metabólica en una compa-

ración de la inhibición de la colinesterasa en los eritrocitos por tóxicos administrados a un animal in vivo o incubado in vitro, con -- sangre de algún animal:

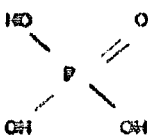
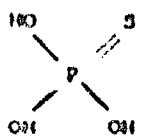
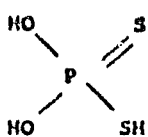
<u>Tóxico</u>	<u>Dosis Ruta</u> (mg/Kg)		Tiempo después (<u>in vivo</u>) de -- la inyección ó incubación. (min)	% de inhibición- de la colineste- rasa en los eri- troцитos.	
				<u>In vitro</u>	<u>In vivo</u>
Paratión	10	iv	10	8	83
•	10	ip	11	9	66
•	10	ip	40	20	81
Potasan ^R	15	iv	20	26	94
•	15	iv	30	-	97
Paratión-metilico	10	iv	10	-	67
•	10	iv	40	8	64
•	15	iv	10	6	80
•	15	iv	40	5	65
Paratión-isopropilico	15	iv	10	21	34
APPO	20	iv	7	31	88
•	20	iv	20	-	86
•	20	iv	42	-	89

iv.- intravenosa

ip. intraperitoneal.

RELACIONES ESTRUCTURALES Y TOXICIDAD COMPARADA DE ALGUNOS PESTICIDAS DE

ESTERES FOSFORADOS.-

<p>PROTOTIPO</p>	 <p>ácido fosfórico.</p>	 <p>ácido tiofosfórico</p>	 <p>ácido ditiolosfórico.</p>
<p>MUY TOXICOS</p> <p>LD₅₀ oral aguda</p> <p>para ratas de 1-50 mg/Kg</p>	<p>T E P P</p> <p>POSBRIN</p> <p>PIRA-OXON</p>	<p>PARATHION</p> <p>METIL PARATHION</p> <p>DEMETON</p> <p>E P H</p>	<p>THIET FORATO</p> <p>TRITION</p> <p>HYALATO</p> <p>GUTION</p>
<p>MODERADAMENTE TOXICOS</p> <p>LD₅₀ oral aguda</p> <p>para ratas de 50-500 mg/Kg</p>	<p>D D V P</p>	<p>DIAZINON</p>	
<p>LIGERAMENTE TOXICOS</p> <p>LD₅₀ oral aguda</p> <p>para ratas</p> <p>500 mg ó más.</p>	<p>DIPTEREX</p>	<p>DICAPTON</p> <p>RONNEL</p>	<p>MALATION</p> <p>POSTEX (XIII).</p>

Valores de la LD₅₀ oral y dermal aguda de los insecticidas organofosforados en ratas hembras y machos:

COMPUESTO	LD ₅₀ oral (mg/Kg)		LD ₅₀ dermal (mg/Kg)	
	Machos	Hembras	Machos	Hembras
Carbofenotión	30	10.0	54	27
Clartión	880	900	<4500	4100
Co-Ral.	41	13.5	860	-
DDVP	80	56	107	75
Delnav	43	23	235	63
Demetón	6.2	2.5	14	8.2
Diazinón	108	76	900	455
Dicafón	400	330	790	1250
Dimetoate	215	-	400	-
Di-Syaton	6.8	2.3	15	6
EPH	36	7.7	230	25
Etión	65	27	245	62
Fentión	215	245	330	330
Gutión	13	11	220	220
Malatión	1375	1000	<4444	<4444
Paratión metílico	14	24	67	67
Tritión metílico	98	120	215	190
NPD	-	-	2100	1800
Paratión	13	0.6	21	6.8
Perate	2.3	1.1	6.2	2.5
Posdrín	6.1	3.7	4.7	4.2
Fos Famidón	23.5	23.5	143	107
Ronnel	1750	2630	-	-
Schradan	9.1	42	15	44
TEPP	1.05	-	2.4	-
Triclorofon	630	560	<2000	<2000

Con excepción de la LD₅₀ del dimetoate, los valores son determinados por la sección de toxicología sobre condiciones estandarizadas.

"El estado funcional del hígado y estómago de las personas que trabajan éstos insecticidas es como sigue:

En 17 casos fué encontrada hepatomegalia.

El exámen del laboratorio mostró disminución de albúmina y aumento de alfa 1, alfa 2 y beta globulina en el suero, hubo disminución de la actividad de la colinesterasa en sangre y cambio en la curva de glucosa sanguínea. La secreción del jugo gástrico fué disminuída en unos casos y aumentada en otros. La concentración de uropepsina estomacal fué marcadamente disminuída".....(1)

TRATAMIENTO

En casos severos el órden del tratamiento es:

- 1.- Respiración artificial.- Si se requiere, preferentemente debe ser por medios mecánicos.
 - 2.- Administración de sulfato de atropina.- De 2-4 mg.
- Tan pronto como es vencida la cianosis, repetir ésto intravenosamente a intervalos de 5-10 minutos hasta que aparezcan los signos de atropinización (aparece intensa sudoración y la taquicardia es de 140/minuto).
- 3.- 2-PAM.- Administrar lentamente un gramo para adultos y 0.25 g. para niños por vía intravenosa.
 - 4.- Limpiar la piel y ojos además lavado gástrico como se indica.
 - 5.- Tratamiento sintomático.

II.- La manera más usual para éstos casos es como sigue:

- 1.- Administración de sulfato de atropina, uno o dos mg.

si ocurre secreción cecalva, mantener al paciente totalmente atropinizado. Dar sulfato de atropina cada hora arriba de 25-50 mg. en un día.

2.- Descontaminar la piel, estómago y ojos como se indica.

3.- Administración de 2- PAN. Si el paciente no responde satisfactoriamente al sulfato de atropina, dosis de 1 g. para adultos y 25 g. para niños por vía intravenosa.

4.- Tratamiento sintomático.

Será notado que la dosis recomendada de sulfato de atropina es alta, ya que convencionalmente se emplea para otros propósitos pero está dentro de límites de seguridad.

El sulfato de atropina reduce el bloqueo del corazón, así como las secreciones del tracto respiratorio. Las personas envenenadas por los compuestos organofosforados anticolinesterasa muestran un aumento de tolerancia por el sulfato de atropina.

Una simple dosis de 10 mg. de sulfato de atropina ha sido administrada a adultos normales por vía parenteral sin poner en peligro la vida, aunque durante el curso produzca muy marcados signos de sobredosis. En envenenamiento por estos compuestos, 40 mg. de sulfato de atropina puede darse en un día sin producir síntomas atribuibles al sulfato de atropina.

Los efectos de la atropina administrada por vía parenteral aparecen de 1-4 min. y llegan al máximo entre 8 min.

Un grado moderado de atropinización puede mantenerse en todos los casos por 24 horas y en casos severos por un mínimo de 48 horas.

La tenacidad de la unión química entre la colinesterasa y uno de los varios compuestos organofosforados depende de el compuesto. En el

quiere la unión es irreversible sobre condiciones ordinarias. Sin embargo se ha observado que ciertos derivados del ácido hidroxámico u oximur provocan liberación de la enzima aún cuando la unión es por otra parte--prácticamente irreversible.

Tres derivados (uno aprovechable en un mínimo de tres formas) han sido aprobados en forma salicilantes:

- 1) Metayoduro de Piridina 2-Aldoxima. (2-PAM)
- 2) Metadioduro de Piridina 2- Aldoxima (2-PAM)
- 1) Metil Metaperiodato de Piridina 2- Aldoxima (P25)

B.- Diacetil morfina (DAM).

C.- dioxina 1,1 - trimetileno-bis- (4 formal piridin bromuro), 6 (TMB-4)

Una de estas drogas usadas junto con el sulfato de atropina protege a los animales de experimentación, de dosis prolongadas de compuestos --organofosforados, de estas tres drogas la enunciada en primer término es la más conocida.

La dosis usada ha sido usualmente 1 gramo para adultos, con dosis -proporcionales de pequeñas dosis para infantiles.

"En el envenenamiento por paratión, el 2-PAM causa una marcada reactivación de la colinesterasa de las células rojas pero tiene menos efecto sobre la enzima del plasma. Los efectos laterales han sido mínimos - en sujetos normales y prácticamente no existen en personas envenenadas".

..... (VIII)

Las otras sales tienen la ventaja de ser más solubles. La 2-PAM es rápidamente eliminada por la orina. La vida media que tiene en la sangre es aproximadamente de una hora.

Después de la recuperación del envenenamiento por insecticidas organofosforados pueden persistir la miosis y el dolor de cabeza, y aún pueden por otra parte perdurar completamente.

*En algunos casos, la administración sistémica de sulfato de atropina es seguida de la parcial o temporal dilatación de las pupilas. La miosis es una respuesta que depende del 3-PAM. NUNCA DAR MORFINA, TEOFILINA, O TEOFILINA-STILENA-DIAZINA (amino filina). No dar atropina a pacientes clonídicos; dar respiración artificial primero y después sulfato de atropina. Cantidades grandes de líquido por vía endovenosa son generalmente contraindicadas por ser la causa de ruidos excesivos en el tracto respiratorio. LOS TRANQUILIZANTES DEBEN USARSE CON GRAN CAUTELA. En efecto, hay algunas indicaciones en el uso de drogas como fenotiazinas sustituidas que vencen la ansiedad y el insomnio debido a los efectos laterales de la droga"... (XI)

La promaxina y cloro promaxina aumentan la mortalidad en animales de experimentación envenenados con paratión. Si las secreciones pulmonares se han acumulado antes que el sulfato de atropina haya sido efectivo, deben ser eliminadas por succión y un cateter; si el estómago está inflamado, vaciar con un tubo de Levin.

Cambiar las ropas al paciente y bañarlo completamente. Eliminar el insecticida visible suavemente con agua y jabón u otro detergente. Cuando la piel aparece clara lavar o limpiar con alcohol etílico. El paratión y muchos de los otros insecticidas organofosforados son mucho muy-solubles en alcohol.

INDICACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO.

1.- Eliminar el agente tóxico:

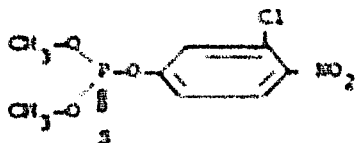
- a) Lavado gástrico.
- b) Provocar vómito con una solución acuosa y jarabosa de ipecacuana (nunca usar fluido de extracto de ipecacuana) y no usarla por repetición.
- c) Evacuar el intestino con laxantes.
- 1) Lavar los ojos o el cuerpo si hubo contacto externo con el veneno.
- e) Sedativas.- El ferobarbital sódico se usa de preferencia para el envenenamiento agudo.
- f) Estimulantes.- En el tratamiento de colapso vascular, sustancias tales como la adrenalina se usan solamente después de una cuidadosa consideración; estos estimulantes están contraindicados en envenenamiento por insecticidas hidrocarburos halogenados, aún cuando los pacientes presenten severa depresión o coma.
- g) Transfusiones.- En pacientes con shock o con edema pulmonar.- Si hay deshidratación aplicar solución glucosada al 5% (o solución salina normal). De manera cuidadosa hacer la evaluación en el laboratorio del balance ácido-base.
- h) Respiración artificial.- En pacientes con anoxia administrar respiración artificial o bien "respiración boca a boca" hasta que llegue el médico.
- 1) Oxígeno-Terapia.- Administrar a pacientes con dificultad respiratoria o bien los que muestran cianosis.

BREVE EXPOSICION DE LOS PESTICIDAS FOSFORADOS MAS IMPORTANTES.

CHLORTION.-

Nombre químico.- Fosforotionato de dimetilo y (3 cloro, 4 nitro) fenilo.

Fórmula.-



Formulaciones.- El CHLORTION es aprovechable como una emulsión concentrada al 50%, como polvos humedecibles al 25% con 3% de residuo de la calcinación.

Usos.- El CHLORTION es usado contra las cucarachas adultas y larvas de mosquitos. Se aprovecha en el uso de establos y lecherías para combatir las moscas.

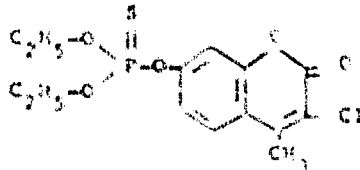
TOXICOLOGIA.- Estudios de la toxicidad aguda, oral y dermal de chlorotión en animales de experimentación indican bajo riesgo tóxico. Pero en ambas rutas la toxicidad del chlorotión es menor que la del D.D.T. y mucho menor aún que la de otros grupos de insecticidas organo-fosforados.

La toxicología de chlorotión es similar a la de los insecticidas organo-fosforados generales.

CO-RAL.

Nombre Químico.- Tionfosfato de dietilo y de 3 cloro, 4-metil-7- coumarililo.

Fórmula Química.-



El Co-Ral es aprovechable en forma de polvos humedecibles con 0.5% de residuo de la calcinación (cenizas).

Usos.- El Co-Ral es un insecticida sistémico para combatir artrópodos -- parásitos de animales, de aplicación externa. Se usa en concentraciones de 0.25 y 0.5 en soya, para el control de gorgojo del ganado vacuno ó bien en parásitos externos de carneros, cabras, perros y pollos.

Ruta de absorción.- El Co-Ral puede ser absorbido a través de la piel ó bien por otras rutas.

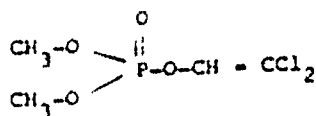
ACCION FARMACOLOGICA.- El Co-Ral difiere de muchos otros organofosforados en que la toxicidad resultante de la administración oral, es más -- prolongada y duradera.

TOXICOLOGIA.- La toxicidad dérmica del Co-Ral es lenta. No tiene síntomas tóxicos en el hombre; sin embargo la exposición excesiva ha mostrado valores bajos de colinesterasa en sangre. La ingestión de cantidades considerables produce envenenamiento. La toxicología del Co-Ral es similar a la de los pesticidas organofosforados en general.

D.D.V.P.

Nombre Químico.- Fosfato de Dimetilo y 2,2 diclorovinilo.

Fórmula Química.-



Formulaciones.- Se usa en concentrados técnicos y en aerosoles.

Usos.- Para combatir moscas caseras, moscas de frutas mediterráneas, y -
escarabajos de los cigarrillos (en almacenes).

VÍAS DE ABSORCIÓN.- El D.D.V.P. se absorbe fácilmente por la piel ó bien
por otras vías. Aunque menos volátil que el paratión y el T.E.P.P., su
presión de vapor es mucho más elevada; el vapor ó aerosoles pueden ser -
peligrosos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA.- La acción farmacológica es similar a este grupo
de compuestos. Inhibe la colinesterasa y se elimina relativamente rápida-
mente. La recuperación del envenenamiento agudo es rápida y el margen de -
la dosis tolerada es amplia.

Una cantidad correspondiente a 50 partes por millón produce baja --
definitiva de los niveles de colinesterasa del plasma y células rojas en
la rata, un nivel crítico de 1000 partes por millón en 90 días, lo to-
leran sin mostrar ningún signo de intoxicación.

SINGLE PELINGO y DOSIS REPETIDAS EN EL HOMBRE.- Una sola dosis puede --
provocar la muerte. Según casos reportados la severidad del daño depen-
de de la concentración del compuesto.

Sobre la piel una solución al 3% de D.D.V.P. produce inflamación y--
como únicos síntomas náusea y vértigo.

Algunas pruebas muestran que el hombre puede soportar una leve expo-
sición, sin efectos clínicos ó depresión de la colinesterasa en sangre.
La exposición intermitente total de 5 horas diarias de 0.5 ug/ml, no --
produce efectos clínicos ni efectos sobre la colinesterasa de las cêlu-
las rojas, pero causa una gradual y moderada reducción de la colineste-
rasa del plasma.

SÍNTOMAS Y SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD EN EL HOMBRE.- En casos severos, la víctima presenta dificultad al hablar y convulsiones, además de alteraciones periódicas. En tal caso administrar oxígeno y un total de 15 mg. de sulfato de atropina (de ordinario por vía parenteral), además de un tratamiento adecuado.

Debido a ciertos factores peculiares del caso, no es posible asegurar si esta complicación es debida directamente al D.D.V.F.

DETERMINACIONES DEL LABORATORIO Y OTRAS TECNICAS.- La determinación de la colinesterasa en sangre, indicó en tales casos que la actividad de la enzima, al cuando se reduce, es sorprendentemente alta. Los animales presentan una rápida recuperación de la actividad de la colinesterasa, especialmente del plasma, después del envenenamiento con D.D.V.F.- Lo mismo ocurre en el hombre.

DEMETOM.- Systox

Nombre Químico.- Tiofosfato de dietilo y de 2-etil mercapto etilo.

(I) Oxi, oxi-dietil-oxi-2-etil mercapto etil tiofosfato y (II) oxi,oxi-dietil-S-2-(etil mercapto) etil tiofosfato.

Fórmula Química.- La isomerización del isómero "tio" a isómero "tiol" - se efectúa de acuerdo con la siguiente reacción:



I.- Tio isómero.

II.- Tiol isómero.

Formulaciones.- El Systox es aprovechable como concentrado emulsificable al 10%.

Uso.- La mezcla de los dos isómeros se encuentra formando el producto -- comercial "Systox" el cual es un insecticida sistémico clásico. Debido a su acción sistémica se emplea para el control de ciertas plantas pestosas sobre todo en ciertas partes de la planta.

El compuesto cuya composición es de 65% del isómero "tio" y 35% del isómero "tiol" es usado sobre algodón, ornamentos, cosecha en semilla y algunas plantas alimenticias.

Forma de Absorción.- El Systox es de toxicidad elevada por ingestión, inhalación y absorción a través de la piel y por caso a través de los ojos.

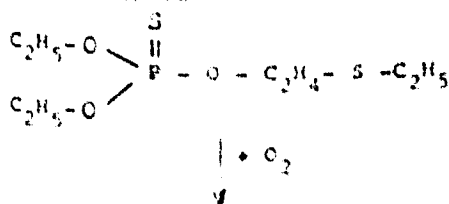
Acción Farmacológica.- Tóxico elevado (endometatóxico).

La toxicidad para los insectos y ácaros proviene de la oxidación del par de isómeros presentes en el Systox, ya que el isómero "tio" puro ha demostrado una actividad baja como inhibidor de la colinesterasa, en tanto que el isómero "tiol" es de una actividad elevada.

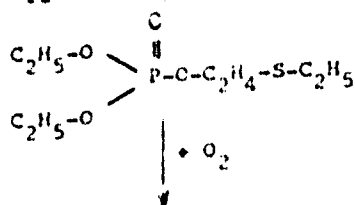
Los metabolitos más tóxicos del Systox son:

- a) Tiofosfato Sulfoáido (III)
- b) Tiofosfato Sulfoáido (IV)
- c) Tiofosfato sulfona (V)

I "TIO" Isómero



II Mercapto etil fosfato



La descomposición de los metabolitos tóxicos para las plantas de los ácidos dietil fosfóricos, y los tio-alcoholes correspondientes los cuales ya no presentan propiedades tóxicas.



Acido dietil fosfórico

tio alcohol

SIMPLE PELIGRO Y DOSIS REPETIDAS EN EL HOMBRE.

El peligro de las dosis en el hombre es semejante a la que presenta el paratión. El compuesto es sólo ligeramente tóxico por la ruta dérmica.

El hombre tolera 3.75 mg. diariamente por 24 días (aproximadamente); 0.05 mg/Kg/día con solamente cerca de 15% de depresión de colinesterasa - y un cambio no significativo de la enzima de las células rojas.

SIGNOS Y SINTOMAS DE ENVENENAMIENTO EN EL HOMBRE.

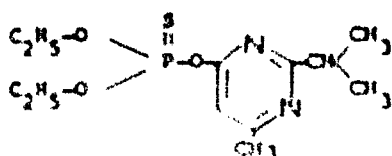
Personas envenenadas con Systox muestran los síntomas típicos del envenenamiento con insecticidas organofosforados.

PATOLOGIA.- La necropsia revela congestión en las vísceras y exudado sanguíneo en los pulmones y un olor autógeno en el contenido de la cavidad peritoneal.

DIAZINON.

Nombre Químico.- Tionfosfato de dietilo y de 6-(2-isopropil,4 metil) pirimidilo.

fórmula Química.-



Formulaciones.- El diazinón es aprovechable en forma técnica (cerca del 90% de pureza), en polvos humectables al 25%, en polvos de 2 a 4%, concentrado emulsificable del 25%, en solución al 20% y como alimento de animales (cabo) envenenado. Con adición de azúcar (2.5 partes de azúcar por una parte de tóxico) ha sido usado para combatir a las moscas.

Usos.- El diazinón es efectivo contra muchos insectos pestosos de frutas y vegetales. Puede ser usado impregnando tiras para el control de moscas. Actúa como veneno de contacto, de acción estomacal y fumigante. No es fitotóxico.

RUTAS DE ABSORCIÓN.- El diazinón es rápidamente absorbido a través de la piel ó bien por otros sitios.

SIMPLE PELIGRO Y DOSIS REPETIDAS EN EL HOMBRE.- Aún cuando el Diazinón es moderadamente tóxico para el hombre y los animales, no siendo acumulativo, deberá ser manejado con precaución ya que es un inhibidor de la colinesterasa.

El diazinón formulado como unguento causa sudoración, dolor abdominal, náusea y erupción hormigueante. El rocío de una formulación aceitoso usado sobre pisos en recámaras causó envenenamiento fatal en tres niños.

La frecuente aplicación provoca lenta depresión de la colinesterasa como resultado de la exposición ocupacional al diazinón.

Este factor muestra que el diazinón debe ser usado con cuidado aún cuando su toxicidad es relativamente baja ó lenta en comparación con muchos otros insecticidas organofosforados.

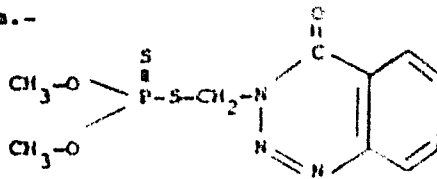
SIGNOS Y SINTOMAS DE ENVENENAMIENTO EN EL HOMBRE.- Los síntomas típicos ocurridos en el caso de envenenamiento con Diazinón son: miosis, bradicardia, diarrea, aumento de las secreciones del tracto respiratorio, convulsiones y coma. Éstos han sido los síntomas en uno o más casos incluyendo los que sobrevivieron. La enfermedad tiende a ser más prolongada que el envenenamiento por los demás insecticidas fosforados.

DESCUBRIMIENTOS DEL LABORATORIO Y OTRA TOXICOLOGÍA.- Serias enfermedades son asociadas con muy marcada inhibición de la colinesterasa en sangre.

QUATATION

Nombre Químico.- Ditiófosfato de dimetil S-(4-Oxo-1,2,3 Benzotriazinil) 3-metilo

Fórmula Química.-



Formulaciones.- El Quatión es aprovechable como concentrado emulsificable de aproximadamente 10%, como polvo húmedo del 25% y como polvo de 3%

Usos.- El Quatión es comúnmente usado en el control de una gran variedad de insectos de frutas, nueces, algodón, y algunos vegetales.

Vías de Absorción.- El quatión puede ser absorbido a través de todas las vías del cuerpo.

PELIGRO AGUDO Y DOSIS REPETIDAS EN EL HOMBRE. La toxicidad del Gusatión es semejante a la del Paratión metílico, actuando por contacto por inhalación o ingestión.

Aún cuando la toxicidad oral aguda es similar a el paratión, la toxicidad dérmica es considerablemente baja en relación a éste y más alta que la de otras pesticidas tóxicas organofosforados....

Esta diferencia señala el margen de seguridad para su uso.

En animales de experimentación (perros) una cantidad correspondiente a 20 partes por millón de Gusatión administrado durante 12 semanas -- ocasionó síntomas no tóxicos, aún cuando la colinesterasa de las células rojas sanguíneas fué deprimida a cerca del 10% de lo normal.

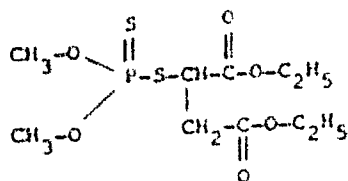
SIGNOS Y SINTOMAS DE ENVENENAMIENTO EN EL HOMBRE. -- Presenta la particularidad de ser menos peligroso que el paratión metílico, por inhalación y-- absorción a través de la piel. Presenta el mismo margen de seguridad que el malatión.

Casos no fatales de envenenamiento han sido reportados.

MALATION.

Nombre Químico. -- Ditioposfato de O,O dimetil S-(1,2 dicarboetoxi)etilo.

Fórmula Química. --



Formulaciones. -- El Malatión es aprovechable como material de grado téc-- nico, polvos húmedos (25%), polvos, soluciones, cebo envenenado (alimen-

sol), y concentrados emulsificables.

Uso.- El Malatión es usado contra ciertos organismos pestosos, de frutas, vegetales y ornamentos. Como pesticida en salud pública ha sido empleado para combatir moscas caseras, mosquitos y piojos.

Para el control de moscas, el malatión se usa en líquidos y en alimentos (cabe que se da a los animales) secos.

VÍAS DE ABSORCIÓN.- El Malatión es absorbido por todas las vías, pero -- por la piel su absorción es insuficiente. Tiene un valor insecticida -- similar al diazinón.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA.- El Malatión tomado por los mamíferos es destruido principalmente en el hígado, en materiales no perjudiciales, pero algo -- es convertido en compuestos que inhiben la colinesterasa y por eso puede producir los signos característicos, y síntomas que causan otros compuestos organofosforados. Dosis masivas de Malatión producen temporalmente -- debilidad muscular en pollos, en el hombre sucede algo semejante; tanto -- el hombre como los pollos son susceptibles, llega a producir parálisis -- en los pollos después de 3 semanas de la recuperación total de los sig-- nos ordinarios del envenenamiento con Malatión.

Dosis moderadas producen efectos semejantes, y el compuesto se usa -- prácticamente para el control de ectoparásitos en los pollos. El meca-- nismo que causa la debilidad muscular no es conocido, pero está clara-- mente identificado como responsable a causa de otro envenenamiento. La -- debilidad muscular en humanos no ha sido observada.

SIMPLE PELIGRO Y DOSIS REPETIDAS EN EL HOMBRE.- Una sola dosis de 4 g -- el Malatión produce severas pero no fatales enfermedades en niños cuan--

de lo ingieren. En cambio una cantidad estimada de más de 5 g. lleva a la muerte a un hombre de 75 años después de hora y media de la ingestión. Cinco casos reportados por envenenamiento con Malatión, presumiblemente envuelven exposición respiratoria ó dérmica.

Una dosis oral de 50 mg. tomadas experimentalmente, no producen efectos clínicos y 73% de esa dosis es recuperada en la orina. Un total de 1106 mg. fué recuperada por la orina en un hombre quién simplemente se recobró después de un suicidio emprendedor.

Algunos experimentos han mostrado que las personas pueden tomar 16 mg. de Malatión diariamente, sin depresión significativa de la colinesterasa ó algún efecto clínico; una dosis de 74 mg. por día durante un período de 36 días produce un efecto que se traduce como reducción máxima de 25% en ambas, es decir colinesterasa del plasma y de las células rojas sanguíneas. Malatión del 10% en polvo aplicado diariamente por toda la piel humana se recupera un 2% de la dosis por la orina.

La cantidad de Malatión absorbido es indudablemente, mas alta que la cantidad recuperada por la orina.

Muy extenso es el uso de Malatión, que no conduce a la depresión de la colinesterasa en sus aplicaciones.

SIGNOS Y SINTOMAS DE ENVENENAMIENTO EN EL HOMBRE.— Los signos y síntomas observados son los mismos que se presentan con otros insecticidas organofosforados. Sin embargo, el coma repentino (caracterizado por inconciencia y marcada debilidad de los pulmones, pero sin colapso cardiovascular y con mínima interferencia en la respiración) muy raramente se observa en personas envenenadas con Paratión.

La defecación involuntaria y la micción ocurren durante el coma.

Algunos pacientes parecen responder rápidamente al sulfato de atropina, mientras que otros muestran baja respuesta.

La colinesterasa es moderadamente deprimida cuando la enfermedad es leve; pero es marcadamente deprimida cuando la cantidad es excesiva.

DESCUBRIMIENTOS DEL LABORATORIO.- La enzima del plasma y los eritrocitos bajan a cerca del 40 a 50% de lo normal.

El Malatión pertenece a la clase de pesticidas inhibidores de la colinesterasa, su actividad en éste sentido es mucho menor que la de cualquier otro compuesto de éste tipo hoy día conocido.

A ésta característica, se debe el escaso riesgo que representa para el hombre el uso de Malatión para propósitos insecticidas. Al igual que el resto de los inhibidores de la colinesterasa, la excesiva absorción del compuesto en el organismo es seguida de un descenso de la actividad de la colinesterasa, en la sangre y en el tejido nervioso, que puede avanzar -- hasta el punto en que se presenten síntomas de intensa estimulación parasimpática.

En los animales del laboratorio especialmente las ratas y perros la colinesterasa de los glóbulos rojos es más susceptible a la acción inhibidora del Malatión que la del plasma. Como consecuencia de la absorción -- diaria repetida, se produce un descenso gradual del grado de actividad de la colinesterasa sanguínea. Si la exposición al compuesto continúa por -- un período de tiempo prolongado, llegará el momento en que los animales -- presenten una abolición casi completa de la actividad de la colinesterasa sanguínea medible, sin signos de toxicidad.

La toxicidad mínima de Malatión en la dieta, requerida para inhibir--

la colinesterasa de los glóbulos rojos en un período corto de alimentación es aproximadamente de 100 partes por millón para perros y 250 partes por millón para ratas.

Hay que hacer notar que el Malatión es rápidamente hidrolizable en soluciones alcalinas.

Tiene un valor letal mayor del T.E.P.P. e igual al Diazinón.

"La resistencia cruzada que presentan los compuestos organofosforados Malatión y Diazinón sobre tipos resistentes de *Blatella germanica*, es como algunos datos obtenidos sobre la dosis mortal por aplicación tópica de 8 compuestos organofosforados fueron dados en tipos selectivos de *Blatella germanica*, uno referente al Malatión y el otro al Diazinón. La comparación de esos datos con datos de tipos susceptibles normales, revelaron el desarrollo de resistencia al Malatión, en especies altamente específicas, impartiendo esencialmente resistencia no cruzada a algunos de los otros 7 compuestos organofosforados evaluados. La selección con Diazinón indujo un nivel bajo de tolerancia a todos los compuestos orgánicos estudiados.

Esta es la razón de creer que si la actividad de la carboxiesterasa es responsable del fenómeno de resistencia del Malatión por éste insecto, su acción es bloqueada por la presencia del grupo vinilo en uno de los carboxi-éster lateral de la cadena de uno de los compuestos organofosforados....(II)

"Contacto alérgico al Malatión.- La sensibilización en voluntarios humanos al Malatión (I) puede ser lograda por exposición de vendajes -- sobre la piel, de una solución al 10% de (I) de etanol, con alguna ó sin previa irritación de la superficie, con congelamiento por tres minutos -- de CF_2Cl_2 . La sensibilización se demostró por una fresca aplicación de-

III) al 18 en un nuevo sitio, después de 30 días.

La aplicación de la dilución 1:1,000,000 de (I) en 4 sujetos altamente sensibles, dió como resultado una ampolla o vejiga en todos los casos.

La baja incidencia y la suave sensibilización, es atribuida al uso de (I) en concentraciones de 0.5 - 1.5 %. También fué mostrado la presencia de ciertas reacciones al provocar la sensibilización..... (III)

*Análogos del Paratión y Malatión como substitutos de insecticidas para el control de moscas resistentes y del mosquito *Culex tarsalis*, es como sigue: Varios alquil análogos de Paratión y Malatión fueron probados como substitutos y como aditivos, así como sus insecticidas originales para el control de moscas resistentes, mosca doméstica y el mosquito *Culex tarsalis*. Muchos de los análogos fueron de igual toxicidad a ciertos tipos de moscas; también fueron efectivos cuando se usaron en combinaciones con Paratión o Malatión.

Con Malatión, resisten *Culex tarsalis*; los alquil análogos del Malatión no son efectivos, tampoco como substitutos ó en combinación con Malatión pero sí con análogos del Malatión como carbometil y malaoxón... (IV)

*Tolerancia bovina al Malatión.- El ganado vacuno de pura raza sometido a una sobre dosis con Malatión (roceo) a intervalos de tres semanas presentaron una depresión de 20-30 % en la colinesterasa sanguínea, éste fué tan solo el efecto subclínico de la toxicidad observada..... (V)

*Trichlorofen y Malatión aplicado a la piel de las vacas: Concentraciones de 0.2% y 2.5 % de trichlorofen y de 0.2 y 0.4 % de Malatión se aplican al pelo aproximadamente 100 ml. por animal; ninguno de los 2 insecticidas aún tomar en cuenta su aplicación, redujo la actividad de la colinesterasa menos del 50%. Pero fué satisfactorio para el control de los piojos..... (VI).

METIL PARATIÓN.- S. DUCLOS.

Nombre Químico.- Metilparato de dimetilo y p-nitrofenilo.

Fórmula Química.-



Formulaciones.- El Metil paratión es aprovechable en concentrados emulsificables del 10%, 14% y 21%, en polvos concentrados del 25%. Se aplica en forma de rocío diluido o en polvo (1.5 a 5%).

Uso.- Control de insectos en Agricultura.

Vías de Absorción.- El Metil Paratión, puede ser absorbido por cualquier vía.

TOXICOLOGIA.- Una dosis oral diaria de 7.0 mg. durante 24 días (aproximadamente 0.1 mg/kg/día) no produce efecto significativo sobre la colinesterasa de las células rojas y solamente cerca del 15% de inhibición de la enzima del plasma; en los voluntarios para experimentación.

Su toxicidad resulta ser más baja que la del Paratión. Este descubrimiento puede ser un factor para aclarar el nivel de seguridad en el uso de Metil Paratión.

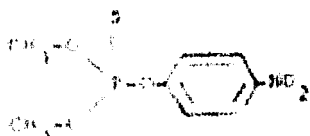
El Paratión Metílico es tóxico para los mamíferos, tanto por vía oral, como por la piel y por inhalación, presenta toxicidad muy elevada por paso a través de los ojos.

*Aumento de la actividad de los insecticidas conteniendo Metil Paratión.- La actividad insecticida de 0.5 y 1.0% en soluciones y la actividad sinérgica en rocíos de 10 a 50% de mezclas de insecticidas (como control Metil Paratión) con Metil Paratión son dados como compues

METIL PARATIÓN.- APLICACIONES.

Nombre Químico.- Trifosfato de dimetilo y p-nitrofenilo.

Fórmula Química.-



Formulaciones.- El Metil Paratión es aprovechable en concentrados emulsificables del 20%, 24% y 31%, en polvos concentrados del 25%. Se aplica en forma de susle diluido o en polvos (1.5 a 5%).

Usos.- Control de insectos en Agricultura.

Vías de Absorción.- El Metil Paratión puede ser absorbido por cualquier vía.

Toxicología.- Una dosis oral diaria de 7.0 mg. durante 24 días (aproximadamente 0.1 mg/kg/día) no produce efecto significativo sobre la colinesterasa de las células rojas y solamente cerca del 15% de inhibición de la serina del plasma; en los voluntarios para experimentación.

Su toxicidad resulta ser más baja que la del Paratión. Este descubrimiento puede ser un factor para aclarar el nivel de seguridad en el uso de Metil Paratión.

El Paratión Metílico es tóxico para los mamíferos, tanto por vía oral, como por la piel y por inhalación, presenta toxicidad muy elevada por paso a través de los ojos.

*Aumento de la actividad de los insecticidas conteniendo Metil Paratión.- La actividad insecticida de 0.5 y 1.0% en soluciones y la actividad sinérgica en rocíos de 10 a 50% de mezclas de insecticidas (como control Metil Paratión) con Metil Paratión son dados como compues

los 1000 $(p\text{-ClC}_6\text{H}_4)_2$ COMARCO (I) ó $(p\text{-ClC}_6\text{H}_4)_2\text{-Cl-NO}_2\text{C}$ (II), asociados a núcleos de C_6H_4 (sustituidos con halógeno, metilo ó \equiv un grupo NO_2) directamente, ó por un CH_2C ó puente de CH_2S .

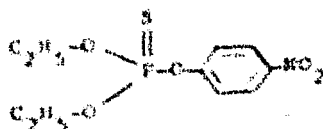
Los compuestos son $\text{RC}_6\text{H}_4\text{X}$, $\text{RCH}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$ y $p\text{-R}'\text{CH}_2\text{O-C}_6\text{H}_4\text{Y}$, en cada I es I; S' es II; X es m-Br, p-Br, ó p-Cl y Y es o-Me ó p- NO_2 ... (VII)

La hidrólisis del Metil Paratión se efectúa rápidamente en medios alcalinos, en la proporción de 4, 1 veces más que el Paratión Etilico.

PARATIÓN.-

Nombre Químico.- Fوسفاتو de dietilo y p-nitrofenilo.

Fórmula Química.-



Formulaciones.- El Paratión comúnmente se usa en rocíos diluidos, si son preparados por el operador se usan en polvos húmedos de 15 ó 25% o bien en concentrados emulsificables del 50% o menos. Los polvos se encuentran en el comercio en mezclas ya listas de concentración de 5% o menos.

Técnicamente el Paratión presenta un color que puede variar desde el amarillo cuando es de aproximadamente del 98% de pureza; hasta el café obscuro, el cual depende de las condiciones industriales y las formulaciones establecidas, para su uso.

Fórmulas en aerosoles del 10% conteniendo Paratión se usan en insecticidas. También se usan tiras impregnadas con Paratión conteniendo 100 mg. por pie lineal para combatir las moscas.

Uso.- Se usa en agricultura, incluyendo criaderos, invernaderos, etc.--

Personas expuestas al Paratión de manera ocupacional pueden aventurarse a sintetizar el compuesto, incluyendo aquellas que lo envasan, formulan o trabajan con él.

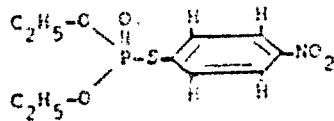
Debe trabajarse con excesivo cuidado.

Vías de Absorción.- La absorción se efectúa rápidamente a través de cualquier vía. Cualquier preparado que contenga Paratión se caracteriza por ser de alto valor tóxico.

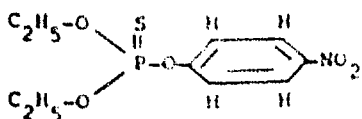
El Paratión y sus compuestos relacionados son sumamente sensibles a la isomerización, tanto por calentamiento como por destilación a temperaturas mayores de 130°C. Llegando a contener algunas muestras de Paratión casi hasta el 2% del isómero oxi, azufre dietil-oxi para-nitro-fenil tiosulfato, el cual se hidroliza unas 268 veces más rápidamente que el Paratión y junto con este isómero también se encuentran pequeñas cantidades de para-oxon, y el isómero azufre-fenil del Paratión (que también posee propiedades insecticidas).



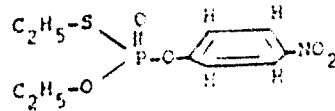
para-oxon



Isómero azufre-fenil del Paratión.



Paratión



Isómero oxi, S-dietil-oxi para-nitrofenil tiosulfato.

SIMPLE PELIGRO Y DOSIS REPEYIDAS EN EL HOMBRE.- El contacto excesivo de la Paratión puede llegar a producir la muerte.

La inyección de 122 mg. lleva rápidamente a la muerte a un hombre.

En niños la muerte ocurre con 2 mg de Paratión ó una dosis de aproximadamente 0.1 mg/Eq.

Una dosis oral diaria de 7.2 mg. produce un 33% en la caída total de la colinesterasa sanguínea a adultos en 42 días.

Una dosis de 3 mg/día no produce efecto.

El límite del umbral establecido del Paratión por la respiración es de 0.1 mg/m³.

DESCRIBIMIENTOS DEL LABORATORIO.- Sobre ciertas circunstancias, el Paratión puede ser aislado, bien de cuerpos examinados, o de la necropsia de ejemplares frescos.

El Paratión grado técnico (más del 95% de pureza) es un líquido transparente, de color pardo claro a oscuro, con olor parecido al de la cebolla. Es poco soluble en agua, (.00007%) siendo aproximadamente de 24 partes por millón a 25°C. Es completamente miscible en muchos solventes orgánicos. Su punto de ebullición es de 1570 a 1620C a 0.6 mm de mercurio. Su presión de vapor es como sigue:

24.0 °C	-----	0.00003 mm
54.5 °C	-----	0.00066 mm
70.7 °C	-----	0.0028 mm

actúa como veneno estomacal, de contacto y fumigante.

Es estable en pH neutro ó ácido, pero se descompone rápidamente en medios alcalinos. No se oxida fácilmente y no es muy inflamable.

Es más estable que el T.E.P.P., se hidroliza lentamente en solu--

ciones azucaradas para formar el p-nitrofenol y el tiosulfato, dietílico, -
efectándose ésta degradación más rápidamente en presencia de substan-
cias alcalinas.

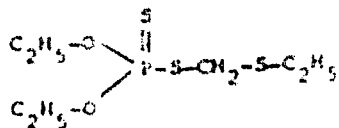
La acción sistémica no ha sido comprobada y únicamente pequeñas
cantidades del compuesto se han recuperado de algunas plantas encuen-
trándose en la cáscara pero no en la pulpa de las frutas cítricas.

Los residuos de la aplicación de Forate baja a 1 ppm/ después
de 15-20 días de la última aplicación y ninguna acción tóxica ha sido
reportada por acumulación en los suelos; recomendándose no aplicarlo a
las plantas dentro de los 21 días anteriores a la recolección en huerc-
tos y cultivos de hortalizas.

FORATE.- FIPORATE.

Nombre Químico.- Di(tio)fosfato de O,C dietil S-(metil tioetilo).

Fórmula Química.



Formulaciones.- Se usa con carbón impregnado con 44% de forate.

Usos.- En el tratamiento de semillas de algodón y legumbres.

SINGLE PELIGRO O UNICO Y DOSIS REPETIDAS EN EL HOMBRE.- Las dosis de po-
ligro en el hombre del forate aún no son conocidas pero obviamente son
muy pequeñas.

SIGNOS Y SINTOMAS DE ENVENENAMIENTO EN EL HOMBRE.- La exposición acci-
dental y ocupacional provoca ocasionalmente convulsiones y una severa -
caída de la presión sanguínea; requiere respiración artificial para
normalmente recuperarse.

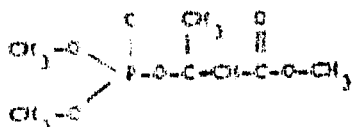


TRATAMIENTO Y TOXICOLOGIA.- Es en general semejante a otros insecticidas fosforados.

POSEBIB.- FENILSELENIN.-

Nombre Químico.- Isómero alfa de 2-carbometoxi-1- metil vinyl dimetil -- fosfato.

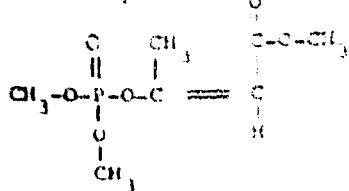
Fórmula Química.-



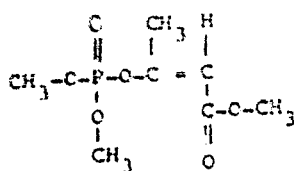
Formulaciones.- El producto técnico contiene no menos de 10% del isómero alfa y 40% de compuestos relacionados, siendo el residuo un insecticida activo en relación con los compuestos.

Es aprovechable en concentrados aproximadamente del 25% y 50%, suspensiones solubles en agua del 15%, polvos de 1 y 2%, gránulos de 1 y 2% y polvos húmedos del 10 al 15%.

ACCION FARMACOLOGICA.- El producto es un directo inhibidor de la colinesterasa. El compuesto, se considera que tiene dos isómeros posibles que son el "Cis" y "trans".



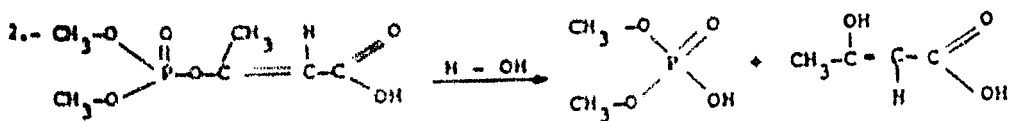
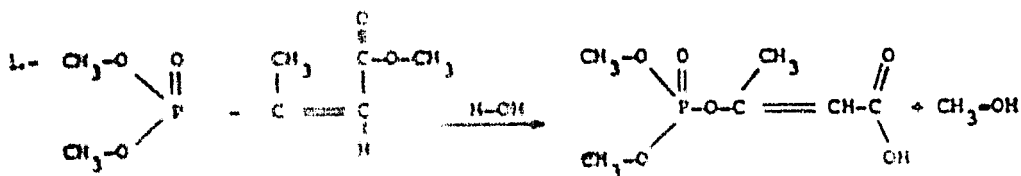
Isómero Cis



Isómero trans

El ataque enzimático inicial sobre ambos isómeros en el interior de la planta, parece ser que se efectúa en el grupo del éster carboxílico.

co (1), seguido por la hidrólisis en la unión del vinilo al fosfato (2) de acuerdo con la reacción:



La conversión de los 2 isómeros no es probable dentro de la planta, ya que la forma cis y trans son de inestabilidad hidrolítica.

Hay que hacer notar que el isómero alfa es 100 veces más tóxico -- que el isómero beta pero menos estable; aclarando que el compuesto técnico contiene ambos isómeros en la relación aproximada de dos partes del isómero alfa y una parte del beta.

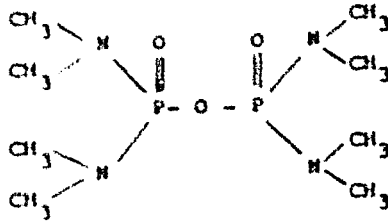
Es también de hacer notar su habilidad de causar otros efectos locales debido a su alta toxicidad y rápido ataque de síntomas sistémicos.

PELIGRO AGUDO Y Dosis REPETIDAS EN EL HOMBRE.- Casos de intoxicación han sido esencialmente de origen ocupacional. En general los signos y síntomas ya se han mencionado pero las alteraciones visuales y la rapidez de ataque es notable lo que probablemente está asociado con la directa inhibición de la colinesterasa. Los síntomas comienzan entre los 15 min. después de haberse vertido el insecticida y los 45 min. después de la exposición.

SHRADAN.- OMPA - PESTOX III

Nombre Químico.- Pirofosforamida octametílica.

Fórmula Química.-



Formulaciones.- Son aprovechables bombas de rocío y aerosoles con una concentración del 70%.

Usos.- El Shradan es un insecticida sistémico verdadero que es absorbido por las plantas y dispersado a través de ellas para combatir insectos chupadores. La octametil pirofosforamida es de toxicidad elevada para los animales de sangre caliente.

SIMPLE PELIGRO Y DOSIS REPETIDAS EN EL HOMBRE.- La ingestión de un mg. de Shradan por día causa una depresión gradual de la colinesterasa sanguínea (especialmente la enzima de las células rojas) según experiencias

en voluntarios.

La depresión máxima (22% de la sangre total) se lleva a cabo después de 40 días.

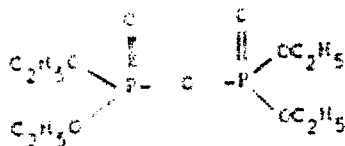
La ingestión de 4.2 mg. de Dieldrin por día causa la máxima depresión de la colinesterasa sanguínea total (67%) después de los 60 días, de los 74 días del período de exposición.

Pacientes con miastenia grave son mantenidos en dosis de 7 mg. cada 12 horas durante algunas semanas con beneficio aparente y dosis de 15 mg cada 12 horas con algunos signos de intoxicación.

TEPP.-

Nombre Químico.- Pirofosfato tetraetilico.

Fórmula Química.-



Formulaciones.- Las formulaciones (todas expresadas como TEPP técnico; es decir, el grado del material técnico es de 40% de TEPP y 60% en relación con el fosfato etílico que está también activo) incluyendo los concentrados (soluciones de organofosforados y emulsiones hechas con solvente orgánico) alrededor de 50% o más y el uso de emulsiones (en terreno) de alrededor de 0.015% a 0.4 %, aerosoles de 0.5 a 4% y polvos de 0.5 a 2.0 todas estas son usadas.

Mezclas de TEPP de 4.7% y 10.7% de lindano se usan para el control de moscas. Diluyendo la mezcla anterior con una solución de melaza se usa como cebo para alimento de animales.

Uso.- El TEPP se usa como un sustituto de la nicotina para el control de ácaros y otras arácnidos de cuerpo blando. Se usa para combatir insectos en salud pública y su importancia ha sido limitada casi enteramente para combatir a las moscas.

VÍAS DE ABSORCIÓN.- El TEPP se absorbe rápidamente a través de todas las vías. En la rata, la relación entre la LD₅₀ subcutánea, oral e intracutánea en su administración es de 1:1:1.5.

SIMPLE PELIGRO Y DOSIS REPETIDAS EN EL HOMBRE.- Serios accidentes provocó el TEPP; tiene aparentemente, toda la complicación suicida, cuando — por descuido se vierte el compuesto sobre la piel o es ingerido. Las dosis en tales casos son por supuesto desconocidas.

Los síntomas relativamente bajos incluyen: fascículos localizados, anorexia, náusea, sudor, calambres, vértigo, somnolencia, insomnio, parrestesia y sueño. Los síntomas aparecen inmediatamente después de la dosis final.

Evidentemente se concluye que 5 mg. intramuscularmente ó 25 mg. — por vía oral causan síntomas severos, y 20 mg. intramuscularmente ó 100 mg. oralmente causan la muerte.

El valor del umbral límite de TEPP en el aire es de 0.05 mg/m³.

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE ENVENENAMIENTO EN EL HOMBRE.- En adición de los efectos de envenenamiento sistémico ya mencionados, los efectos locales son muy marcados. Ya que el TEPP es un directo inhibidor de la colinesterasa puede producir síntomas orofaríngeos y posiblemente pulmonares. Y la muerte se debe a la disminución de la actividad de la colinesterasa, la cual es bajada a un nivel inferior al crítico.

El cuadro producido por instilación oftálmica de 0.1% de TEPP técnico en aceite de cadabate consiste en: exceso de lagrimeo, rinitis, -- ardor moderado, visión borrosa, moderada jaqueca, sensación de presión -- del globo ocular o bien ardor en los arcos superciliares; todo ésto -- entre 10 a 15 minutos, así como también pupilas fijas con aumento en el -- poder de acomodación y disminución de la percepción. Muchos de esos sín -- tomas desaparecen en pocas horas, pero la niebla persiste por 24 horas -- y los efectos duran aún después de 48 horas. Cuando la instilación fué -- limitada en un ojo la niebla recorre unilateral. Los voluntarios se que -- jan de disturbio en la intensidad de la percepción, y aún más, pasan por -- pruebas estándar de intensidad estática de la percepción. La queja fué -- debida a la producción del fenómeno de MICHARD llevada a cabo por la -- luz desigual en los dos ojos. Efectos similares, especialmente miosis -- ocurre en trabajadores de Agricultura, incluyendo pilotos, cuando son -- expuestos en el curso de su trabajo.

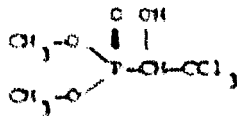
Hay evidentemente, signos de envenenamiento con polvos a base de -- TEPP, estrictamente sobre el sistema respiratorio. Rinitis y sensación -- de opresión en el tórax que puede ser debido enteramente al efecto local -- lizado del TEPP. Los efectos locales del paratión y Systox son menos --- aparentes. Su actividad residual es muy corta.

Tanto el tratamiento, toxicología y los descubrimientos realizados -- en el laboratorio son en general, semejantes a los otros insecticidas -- organofosforados.

TRICLOROFON.-

Nombre Químico.- Fosfonato de dimetil, 2,2,2 tricloro-1-hidroxi etilo.

Fórmula Química.-



Formulaciones.- El Triclorofón se aprovecha en cebo (comida para animales) seco al 1% para el control de insectos. Otras formulaciones son: polvos húmedos al 10%, polvos y gránulos al 5% y discos para moscas, — conteniendo cada uno de ellos 0.1 g.

Usos.- Este material es usado en las lecherías, graneros y en los cuartos donde se procesa la leche, también como cebo venenoso para combatir moscas, cucarachas y una variedad de insectos pestosos en tierras de — cosecha y ornamentos.

Recientemente estos compuestos son usados para el control de larvas del ganado, insectos de abalio, gusanos, varios artrópodos ectoparásitos y algunos nemátos, en dosis orales o tópicas.

VÍAS DE ABSORCIÓN.- El Triclorofón es rápidamente absorbido a través de la piel o bien por otras vías.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA.- El Triclorofón es un débil inhibidor de la colinesterasa. Difiere de otros compuestos de éste grupo con respecto a su muy rápida recuperación de los síntomas del envenenamiento subletal notado en animales de experimento.

SIMPLE PELIGRO Y Dosis REPETIDAS EN EL HOMBRE.- La formulación del Triclorofón altamente purificada en dos dosis de 7.5 mg/Kg produce náusea, cólico y sudoración en algunos casos. Las personas afectadas se recuperan después de una dosis simple de sulfato de atropina.

El nivel de la colinesterasa del plasma declina hasta un 10% por debajo de lo normal; y la colinesterasa de las células rojas baja hasta

cerca del 50% en todos los sujetos.

OTRA TOXICIDAD. - Tomando en cuenta la alta dosis de Triclorofón - necesaria para producir el envenenamiento en el hombre y tomando en cuenta la rapidez de recuperación; la toxicología es similar a los demás insecticidas organofosforados. El tratamiento es -- también similar a ellos.

REGULACION DE LA ACTIVIDAD DE LA COLINESTERASA.

La actividad de la esterasa puede determinarse por diversos procedimientos. La mayoría de los métodos usados en la actualidad se basan en el principio de medir directa ó indirectamente la cantidad de ácido acético liberado por la determinada cantidad de sangre ó tejido, en un sistema al cual se ha agregado un exceso de acetilcolina. Los distintos métodos pueden dividirse en tres grupos generales:

- 1.- Titulométrico
- 2.- Nancométrico
- 3.- Colorimétrico

Los métodos titulométricos pueden emplear ya sea un indicador ó un potenciómetro para medir la disminución del pH de un sistema, disminución causada por el ácido acético liberado de la acetilcolina.

La técnica electrométrica de Michel ⁽⁵⁾ es el prototipo de ésta clase de análisis.

El procedimiento nanométrico mide CO_2 (anhídrido carbónico) liberado de un sistema tampón que contiene bicarbonato, por el ácido acético que se forma al hidrolizarse la acetilcolina por la acción de la enzima. Existen varias modificaciones de ésta técnica originalmente descrita por Amon... ⁽⁶⁾

En el método colorimétrico se mide la acetilcolina residual, determinando colorimétricamente la cantidad de ácido hidroxámico formado por la interacción de la acetilcolina y la hidroxilamina. La técnica de Hestrin ⁽⁷⁾ es un ejemplo de éste tipo de análisis.

Cada uno de éstos métodos y sus modificaciones adolecen de desventajas y presentan dificultades. Así, la prueba colorimétrica posiblemente

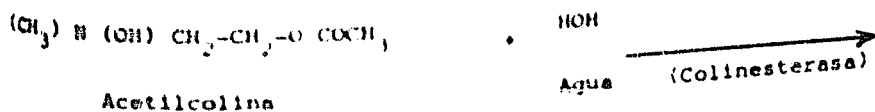
se es menor exacta que la electrométrica y la manométrica. La mayoría de los investigadores usan el método manométrico ó la técnica electrométrica de Michel, habiéndose demostrado que para los análisis de rutina ésta última es la más práctica a causa de su simplicidad y brevedad, así como por su grado de exactitud.

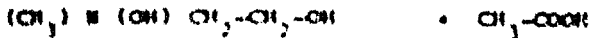
Una modificación de la técnica de Michel, que permite el empleo de muestras de sangre tomadas de la yema del dedo, fué desarrollada por Marchand (22) y descrita por Mandlin y Gols. (23)

La discriminación entre la acetilcolinesterasa y la colinesterasa (no específica) depende de los valores comparativos de hidrólisis de los diversos ésteres de la colina. El ritmo de la hidrólisis es directamente proporcional a la concentración del sustrato sea óptimo y esté constantemente en exceso. Como la concentración óptima del sustrato varía según las diferentes enzimas, es esencial que sea predeterminada, más aún, para cada enzima existe un margen de pH y de temperatura, en que su actividad es óptima. Es evidente que, en cualquier determinación de la actividad enzimática se debe prestar estricta atención a la exactitud de los sistemas tampón, a la concentración del sustrato y al mantenimiento de una temperatura constante. Muchos resultados confusos que se obtienen en la práctica clínica pueden atribuirse al poco cuidado que se presta a éstos factores.

ACTIVIDAD ANTICOLINESTERASICA.-

Se ha ideado un gran número de procedimientos por los cuales se puede medir la actividad colinesterásica en sangre y tejidos y todos se fundamentan en la siguiente reacción química:





Colina

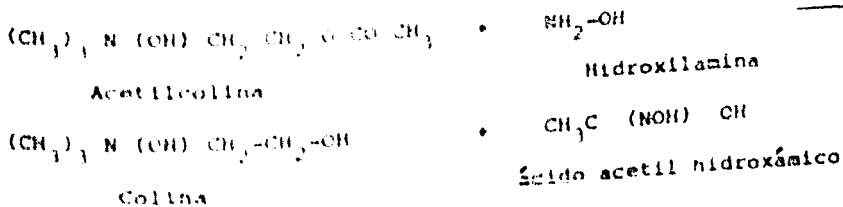
ácido acético

En todos los procedimientos, una cantidad determinada de acetilcolina se incubaba con una cantidad determinada de sangre ó tejido, calculándose entonces el grado de hidrólisis producido.

Las técnicas constituyen la base casi totalidad de los métodos de prueba.

I) MANOMETRICO.- La acetilcolina y la sangre ó extracto de tejido que contiene colinesterasa, se hace reaccionar con un sistema que incluye bicarbonato. El ácido acético que se forma por la acción de la colinesterasa sobre la acetilcolina, desprende anhídrido carbónico, cuya cantidad se mide en un aparato de Warburg (3). Esta es sin duda la prueba más exacta, pero también la más difícil de aplicar en la práctica rutinaria. Es principalmente una prueba de investigación.

II) COLORIMETRICO.- En lugar de medir el producto de la reacción hidrolítica, éste procedimiento mide cuantitativamente la cantidad de acetilcolina que queda al final del período de reacción. Este método aprovecha la circunstancia de que la acetilcolina reacciona con la hidroxilamina para formar ácido acetyl hidroxámico. El ácido acetyl hidroxámico a su vez reacciona cuantitativamente con el FeCl_3 y forma un compuesto de color que puede ser medido en el espectrofotómetro.



Se han introducido muchas modificaciones a éste procedimiento descrito por Neestrin (4) pero ninguna ha sido utilizada ampliamente.

Muchas investigaciones consideran ésta técnica de gran exactitud -- (5-7).

Es probablemente el método de más fácil aplicación en el laboratorio clínico, pero tiene la desventaja de ser adecuado solamente para pequeño número de muestras a la vez.

III) ELECTROMÉTRICO.- Descrito originalmente por Michel (8) mide -- con un potenciómetro las variaciones de pH de un sistema tampón (buffer) inducido, por la liberación del ácido acético.

El método electrométrico de Michel es la prueba más ampliamente usada en la actualidad. Una muestra de sangre heparinizada se centrifuga inmediatamente de extraída, con el fin de separar el plasma de los -- glóbulos rojos. El plasma y los glóbulos rojos se hacen reaccionar por separado con distintas concentraciones de acetilcolina en diferentes sistemas tampón, habiéndose previamente lavado los glóbulos rojos en una -- solución isotónica. Se mide el pH del sistema al comenzar el período -- de reacción y luego nuevamente después de una hora a hora y media de incubación a 37°C. La disminución del pH del sistema es proporcional a la cantidad de enzima presente en él.

El método electrométrico es el más comúnmente empleado, porque además de ser bastante exacto, es fácil de poner en práctica y pueden realizarse gran número de determinaciones a la vez. Es sorprendente el hecho de que no hayan varios laboratorios clínicos que efectúen la prueba de la colinesterasa por éste método y que hayan tantos que encuentren difícil el realizarla con precisión. Varios factores contribuyen a éste -- problema.

a) Se requiere un método de pH que sea costoso y usualmente no se encuentra en laboratorios clínicos.

b) Es un método de precisión que requiere una habilidad especial en técnicas analíticas, que no todos los técnicos del laboratorio poseen.

c) Es estrictamente una prueba de laboratorio y no se adapta a la práctica de campo.

Debido a las dificultades en el examen rutinario de la actividad de la colinesterasa sanguínea, a menudo se omite ésta fase tan importante del régimen de medicina preventiva en los operarios de campo que manipulan estos pesticidas. Entre éstas dificultades se cuentan: la obtención de las muestras sanguíneas en el campo de trabajo, la refrigeración o preservación adecuada de las mismas durante su transporte al laboratorio, el costo elevado de las pruebas en masa rutinariamente y la demora entre la extracción de la muestra y la obtención de los resultados. Si existe inhibición de la colinesterasa, es imperativo que ello se conozca lo más pronto posible para evitar nuevas exposiciones que pudieran resultar desastrosas.

Para evitar las dificultades más serias, hace algunos años Limperog y Ranta ⁽⁹⁾ durante sus trabajos idearon una prueba selectiva muy simple. El más sencillo y económico utiliza el siguiente procedimiento:

En un tubo de ensaye se mezclan cantidades exactas de solución estándar de acetilcolina y azul de bromotimol. Se extrae una muestra de 0.02 ml. de sangre total de la yema del dedo y se introduce en la mezcla de acetilcolina y bromotimol. Se tapa el tubo de ensaye y se somete a incubación, colocándolo bajo la axila del individuo sometido a prueba.

Al cabo de 20 minutos, se compara el color con una escala de colores suministrada en el estuche.

Este método presenta numerosas ventajas importantes:

- 1) Es una prueba que puede realizarse en el sitio mismo de trabajo. Todos los útiles y elementos requeridos para efectuar la prueba en 10 o más muestras, pueden llevarse en un bolsillo.
- 2) No es necesaria una extrema habilidad técnica.
- 3) El resultado se obtiene en menos de una hora.
- 4) Se presta para programas selectivos en masa.
- 5) Es económico. cuesta menos de cincuenta centavos dolares por individuo.

Presenta ciertas desventajas:

- 1) Se utiliza muestra total, de modo que no pueden efectuarse determinaciones separadas para los glóbulos rojos y el plasma.
- 2) No posee grado aceptable de exactitud para la evaluación clínica.

Se estima que la proporción de error es de 25% por encima ó por debajo del valor real, debido a la dificultad en determinar graduaciones mínimas de color.

Se recomienda al individuo en caso de mostrar alguna reacción de la colinesterasa, con éste método se le permite toda exposición al vector a los éteres esteroides hasta que la muestra pueda ser analizada.

Conviene hacer referencia al cuidado que debe prestarse a las muestras sanguíneas durante el transporte al laboratorio. Usualmente se recomienda la heparina como anticoagulante (no necesita ser esterilizada al calor). Si no se transporta más de una hora a los 4°C, desde la recolección de la muestra y la ejecución de la prueba, la muestra debe ser refrigerada pero no congelada. La muestra expuesta a la temperatura ambiente,

por lo general provoca una disminución marcada en la actividad de los glóbulos rojos y un aumento en la actividad del plasma que no son recíprocos.

Según nuestros conocimientos, aún no se ha descubierto tal método para efectuar las determinaciones rutinarias de la actividad colinesterásica de la sangre. (1,4,6 y 9).

PRUEBAS DE LA COLINESTERASA Y SU APLICACIÓN EN EL CAMPO./

La efectividad general de las medidas de protección personal tal como se practican actualmente y a diario en el campo por gran número de trabajadoras, pueden evaluarse por las pruebas de la colinesterasa sanguínea, con el propósito de descubrir los peligros ó descuidos que con el tiempo pueden conducir a un envenenamiento agudo. Estas pruebas pueden efectuarse a intervalos regulares en el campo de una forma conveniente, utilizando el método de ensayo micro-electrométrico. Se incluyen instrucciones para la ejecución de las pruebas rutinarias de la colinesterasa en micro-muestras de glóbulos rojos y de plasma, recogidas de los operarios en el campo, y para efectuar el envío de las mismas al laboratorio en la forma más conveniente.

INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DE LA COLINESTERASA COMO EVIDENCIA DE

ENVEÑENAMIENTO POR PARATHION.-

La actividad de la enzima colinesterásica en los glóbulos rojos y en el plasma, varía ampliamente en las distintas personas y de los valores promedio que se establecen como 100%. Esta fluctuación en ninguna forma influye sobre la exactitud y seguridad con que pueden interpretarse los valores anormalmente bajos.

Cuando la actividad de la colinesterasa afecta la

actividad de la esterasa en el plasma y en los glóbulos rojos, éstas exhiben un amplio margen de variación independientemente la una de la otra. Las determinaciones de la esterasa en sangre total pueden conducir a errores ó resultar imposibles de interpretar, excepto en casos de envenenamiento grave y agudo, en que ambos valores son muy bajos, por ejemplo un 10% bajo el nivel normal. El hallazgo de valores plasmáticos normales (100%, más 100% ó menos 20%) y el de glóbulos rojos (100% más o menos 20%), excluye la posibilidad de envenenamiento reciente de alguna importancia, debido a un inhibidor de la esterasa ó combinación de tales sustancias.

El hallazgo de valores casi normales en los glóbulos rojos y bajos en el plasma por ejemplo por debajo de 40% de lo normal, indica un envenenamiento reciente muy leve, probablemente ocurrido unas pocas horas ó días antes.

El hallazgo de una actividad plasmática casi normal pero baja en los glóbulos rojos, indica un envenenamiento menos reciente por exposición única ó repetida probablemente ocurrida algunas semanas atrás. En este caso ha habido suficiente tiempo para que se produzca una regeneración en el plasma, proceso bastante rápido, pero no para la regeneración de la actividad eritrocitaria de la esterasa, recuperación que se efectúa mucho más lentamente.

"Cuando ha ocurrido exposición de más de un pesticida inhibidor de la esterasa, los efectos son aditivos, las exposiciones repetidas a menos que sean a intervalos considerables de tiempo, pueden tener efecto acumulativo que conducirá a la aparición de síntomas agudos concomitantes con valores bajos de actividad de la esterasa en los glóbulos rojos y con frecuencia también en el plasma".... (IX)

PROCEDIMIENTO DE MICROQUÍMICA PARA LAS PRUEBAS DE LA ESTERASA EN EL PLASMA Y LOS GLOBULOS ROJOS.

Las instrucciones que se dan a continuación, se refieren a la recolección, almacenaje y transporte de las micro-muestras de sangre tomadas de la yema del dedo para efectuar las determinaciones rutinarias de la coheserasa en el plasma y en los glóbulos rojos por el método electrométrico, pero también son aplicables al método manométrico de Ammon⁽³⁾.

Tomar la muestra sanguínea de la yema del dedo, de la misma forma en que se extrae para un cuantico de glóbulos rojos, cuidando de que éste esté seco y limpio. Generalmente conviene tomar dos muestras de cada individuo para mayor seguridad. Es esencial que la sangre fluya libremente de un pinchazo profundo, deje que la sangre fluya en un tubo capilar de cristal heparinizado inclinándolo ligeramente hacia abajo. (El tubo capilar heparinizado se prepara sumergiéndolo en una solución al 1% de heparina y dejándolo secar, después de remover el resto de la solución que ha quedado en el tubo, aspirando levemente). Se facilitará el secado, poniéndolo en un desecador o incubadora. No debe permitirse que la sangre llegue más allá de una pulgada del extremo terminal del tubo. El extremo vacío del capilar debe sellarse con parafina fría y el otro extremo (vacío) se sellará a la flama de un microquemero de Bunsen provisto de una arripasa en su extremo. Es importante evitar calentar la sangre en éste etapa. Si la sangre será transportada de un sitio a otro, debe centrifugarse lentamente con el extremo sellado al calor, hacia abajo y después el extremo que lleva el tapón de parafina debe también ser sellado al calor. Se rotulan. Para transportarse se meten en tubos de boca ancha rellenos con lana de vidrio y hielo (envuelto en plástico).

Tan pronto como sea posible y antes de su envío, las muestras de-

por ser centrifugadas a razón de 1500 a 2000 revoluciones por minuto, durante 10 minutos.

Para efectuar el análisis, el tubo capilar se corta cuidadosamente en una línea a una distancia de 2 mm a cada lado de la unión de los glóbulos rojos y el plasma y luego en los extremos resultantes.

MIXTO ELECTROLITICO DE MICHAEL (4) COMO SE ANALIZA A LAS MUESTRAS TOMADAS

DE ACORDO CON EL PROCEDIMIENTO DE MICHAEL (5).

REACTIVOS.-

1.- Solución tampón I (para glóbulos rojos): 0.01 M de bicarbonato sódico (0.1236 gm); 0.004 M de KH_2PO_4 (0.0446 gm); 0.20 M de NaCl (14.170 gm).

Para un litro de solución tampón, los reactivos se disuelven en aproximadamente 900 ml. de agua destilada, se añaden 14.0 ml. de NaCl, se agita y luego se afina. El pH de la solución tampón debe ser de 7.35 a 7.50.

2.- Solución tampón II (para el plasma): 0.001 M de bicarbonato sódico (0.1236 gm), 0.001 M de KH_2PO_4 (0.1361 gm), 0.20 M de NaCl (14.170 gm).

Para un litro de solución se disuelven en aproximadamente 900 ml. de agua destilada y se añaden 14.0 ml. de NaCl 0.1 M antes de ajustar el pH al requerido. El pH debe ser de 8 a 8.00.

3.- Sustrato de acetilcolina para glóbulos rojos.- 0.11 M de cloruro de acetilcolina (0.20 gm en 10 ml de agua destilada).

4.- Sustrato de acetilcolina para el plasma.- 0.11 M de cloruro de acetilcolina (0.20 gm en 10 ml de agua destilada).

Se agregan unas gotas de tolueno a todas las soluciones anteriores a modo de preservativo y deben mantenerse refrigeradas aún cuando no se usen.

Deben ser centrifugadas a razón de 2500 a 3500 revoluciones por minuto, durante 30 minutos.

Para efectuar el análisis, el tubo capilar se corta cuidadosamente con una lima a una distancia de 2 mm a cada lado de la unión de los glóbulos rojos y el plasma y luego en los extremos sellados.

METODO ELECTROMETRICO DE MICHEL (4) COMO SE APLICA A LAS MUESTRAS TOMADAS DE ACUERDO CON EL PROCEDIMIENTO DE MICRO-MUESTRAS.-

REACTIVOS.-

1.- Solución tampón I (para glóbulos rojos): 0.02 M de barbital sódico (4.1236 gm); 0.004 M de KH_2PO_4 (0.5446 gm.), 0.60 M de NaCl (34.730 gm). Para un litro de solución tampón, los reactivos se disuelven en aproximadamente 900 ml. de agua destilada, se añaden 28.0 ml. de NaCl, mientras se agita y luego se afora. El pH de la solución tampón debe ser de 8.10 a 25°C.

2.- Solución tampón II (para el plasma): 0.006 M de barbital sódico (1.2371 gm), 0.001 M de KH_2PO_4 (0.1361 gm), 0.30 M de NaCl (17.535 gm). Para un litro de solución se disuelven en aproximadamente 900 ml de agua destilada y se añaden 11.6 ml de NaCl 0.1 N antes de aforar al volumen requerido. El pH debe ser de 8 a 25°C.

3.- Sustrato de acetilcolina para glóbulos rojos.- 0.11 M. de cloruro de acetilcolina (.20 gm en 10 ml de agua destilada).

4.- Sustrato de acetilcolina para el plasma.- 0.165 M de cloruro de acetilcolina (0.30 gm en 10 ml de agua destilada).

Se agregan unas gotas de tolueno a todas las soluciones anteriores a modo de preservativo y deben mantenerse refrigeradas aún cuando no se usen.

5.- Saponina al 0.01 %

6.- NaCl al .90%

Deben prepararse cada vez que se utilicen.

DETERMINACION EN EL PLASMA.-

Del extremo seccionado del capilar que contiene el plasma, extraer exactamente .02 ml de plasma en una pipeta Sahli para hemoglobina. Descargar ésta en una ampolleta ó cápsula con 1.0 ml. de agua destilada, enjuagando la pipeta 1 veces con la mezcla de agua y plasma.

Después de todas las muestras que se analizarán de una vez, se han dispuesto en la forma anterior, agregar 1.0 ml de solución tampón II (para plasma) a cada cápsula. Permitir que ésta mezcla se equilibre en baño maría a 25°C durante 10 minutos. Determinar el pH (pH_1) de ésta solución con un potenciómetro hasta la unidad .01 más próxima de pH.

Asegúrese que los electrodos estén completamente sumergidos, si ésta lectura resulta inferior a un pH de 7.97 será necesario deshechar la prueba y comenzar con una solución tampón recientemente preparada. (Usar instrumentos de cristal químicamente limpios). Agregar ahora .2 ml de sustrato de acetilcolina .165 M (para plasma) y mezclar rápidamente. Anotar el tiempo (T_1) en que se agregó el sustrato. Permitir que se produzca la reacción enzimática al baño maría durante una hora u hora y media. Determinar entonces el pH final (pH_2) de la mezcla anotando el tiempo (T_2) en que se efectúa ésta determinación. Es necesario agitar la cápsula algunos segundos después de que se han sumergido los electrodos a fin de establecer así un equilibrio rápido.

El pH Δ se determina por medio de la ecuación que se indica más adelante.

DETERMINACION EN LOS GLOBULOS ROJOS.

Del extremo seccionado del capilar que contiene los glóbulos rojos, extraer exactamente 0.02 ml con una pipeta de Sahli, descargar ésta en un tubo de centrifuga de 12 ml, que contenga 1.0 ml de solución de NaCl al 0.90 %. Enjuagar tres veces la pipeta con la solución salina en un tubo de centrifuga, mezclar y centrifugar a 2500 ó 3500 revoluciones por minuto durante 10 minutos. Aspirar y descartar toda la mezcla excepto unos 0.02 ml del salino sobrenadante. Añadir 1.0 ml de solución de saponina al 0.01%, mezclar bien y verter en una cápsula; enjuagar el tubo de centrifuga con 1.0 ml de solución tampón 1 (para glóbulos rojos) y verter en la cápsula que contiene los glóbulos rojos hemolizados. Colocar la cápsula en baño maría a 25°C, permitiendo que la mezcla se equilibre durante 10 minutos. Determinar el pH (pH_1) en la mezcla con un potenciómetro hasta la unidad 0.01 más próxima de pH. Si la lectura resulta inferior a un pH de 7.97 será necesario deshechar la prueba y comenzar con una solución tampón recién preparada. Agregar ahora 0.2 ml de sustrato de acetilcolina .11 M (para glóbulos rojos) y mezclar rápidamente. Anotar el tiempo (T_1) en que se agregó el sustrato. Permitir que se produzca la reacción enzimática al baño maría durante una hora u hora y media.

Determinar ahora el pH final (pH_2) de la mezcla anotando el tiempo (T_2) en que se efectúa ésta determinación. Es necesario agitar la cápsula durante unos segundos después que se han sumergido los electrodos a fin de lograr un equilibrio rápido.

El pH Δ se efectúa con la siguiente ecuación:

CALCULOS.-

$$\text{pH } \Delta / \text{hr} = \left(\frac{\text{pH}_1 - \text{pH}_2 - b}{\text{tiempo de la reacción.}} \right) f$$

de donde:

pH_1 - pH inicial.

pH_2 - pH final.

b = corrección para la hidrólisis no enzimática al pH_2 .

f = corrección para las variaciones en el $\text{pH } \Delta / \text{hr}$ con el pH en pH_2 .

Tiempo de reacción = $T_2 - T_1$ expresado en minutos y dividido por 60 --- para convertirlo a horas.

FACTORES DE CORRECCION PARA SER USADOS EN LA ECUACION.

CORRECCIONES PARA LA COLINESTERASA DE LOS GLOBULOS ROJOS.			CORRECCIONES PARA LA COLINESTERASA DEL PLASMA.	
pH_2	b	f	b	f
7.9	0.03	0.94	0.09	0.98
7.8	0.02	0.95	0.07	1.00
7.7	0.01	0.96	0.06	1.01
7.6	0.00	0.97	0.05	1.02
7.5	0.00	0.98	0.04	1.02
7.4	0.00	0.99	0.03	1.01
7.3	0.00	1.00	0.02	1.01
7.2	0.00	1.00	0.02	1.00
7.1	0.00	1.00	0.02	1.00
7.0	0.00	1.00	0.01	1.00
6.8	0.00	0.99	0.01	1.01
6.6	0.00	0.97	0.01	1.02
6.4	0.00	0.97	0.01	1.04
6.2	0.00	0.97	0.01	1.04
6.0	0.00	0.99	0.01	1.09

Ejemplo de un cálculo: Al efectuar una determinación en los glóbulos rojos, el pH de la solución antes de agregar la acetilcolina era de 8.05.

Se añadió el sustrato de acetilcolina a las 9.13 a.m. El pH final de la reacción se comprobó a las 10.27 a.m. y fué de 7.82; luego:

$$pH_1 = 8.06$$

$$pH_2 = 7.82$$

b = 0.02 (según la tabla anterior).

f = 0.95 (según la tabla anterior).

Tiempo de reacción = 10.27 - 9.13 = 74 min. = 1.23 hrs.

$$pH \Delta / hr = \left(\frac{8.06 - 7.82 - 0.02}{1.23} \right) 0.95 = 0.170$$

El valor medio de la colinesterasa en sujetos normales fué determinado por Michel (4) según el método electrotrónico y se estimó en .703

$pH \Delta / hr$ para el plasma y .753 $pH \Delta / hr$ para glóbulos rojos.

Para expresar el $pH \Delta$ como porcentaje del valor normal basta dividir el resultado de la prueba por el valor normal y multiplicarlo por 100.

$$\text{En el ejemplo anterior: } \frac{0.170}{0.753} \times 100 = 22.6 \%$$

DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD DE LA COLINESTERASA DEL SUERO Y SU APLICACION CLINICA.-

"La actividad de la enzima decrece no solo en envenenamiento con -- compuestos fosforados, sino tambien en presencia de ciertas enfermedades como: en el cáncer del tracto digestivo, en la hepatitis crónica y en la cirrosis hepática, así como en el cáncer del pulmón. En el caso de envenenamiento por paratién la actividad decrece paralelamente a los síntomas clínicos".....(XII).

C O N C L U S I O N E S.

Nadie puede objetar que actualmente los plaguicidas han llegado a crear una necesidad. No obstante no debe seguirse aceptando la preferencia y extensión en la que los parasiticidas son empleados, ya que muchos de los compuestos utilizados en nuestros días constituyen un peligro latente para el suelo, agua y alimentos para el hombre y los animales.

De los insecticidas, poseemos la información mas extensa sobre sus efectos en la naturaleza incluyendo su comportamiento en los organismos de sangre caliente. De éste estudio podemos hacer dos observaciones importantes:

1.- La dosis es responsable del efecto tóxico. Sabemos que existe una cantidad límite inferior donde se inicia una respuesta, abajo de la cual el veneno no actúa como tal en ningún momento, que es lo que Paracelso indicó. Las observaciones de Paracelso no pierden su significado, no obstante que se han establecido nuevos límites como un resultado de las investigaciones recientes.

2.- Una crisis importante en la comprensión de los efectos tóxicos ocurrió al final del año cuarenta. Esta fué producida por el impresionante trabajo experimental de Druckrey (1954-1957). Demostró que existe un efecto tóxico independiente de la dosis, y que llamó: "efecto aditivo". Su característica principal es, que no la dosis, sino mas bien la irreversibilidad del daño causado sobre el organismo es el decisivo. El veneno que entra al organismo puede ser descompuesto o excretado, y así no estará mucho tiempo en el cuerpo. Sin embargo causa un daño irreversible durante su presencia temporal dentro de los tejidos. Si el mismo-

veneno entra nuevamente al cuerpo entonces el daño se suma. Así la denominación de "venenos aditivos" podría ser igual a, enfatizar que este es uno de los más importantes descubrimientos de las últimas décadas y es el punto de partida de muchas investigaciones.

Si después de estas consideraciones, se fuesen a clasificar a los parasiticidas de acuerdo con éstos dos grupos, se atacaría el problema cara a cara. Pero no estamos en una situación para dar una solución satisfactoria. La razón principal para esto, es la longitud del tiempo requerido para las investigaciones del mecanismo causal y comportamiento de estos compuestos sobre los organismos de sangre caliente.

Otra de las consideraciones dignas de tomar en cuenta es: el estudio de los residuos en la naturaleza y en el alimento humano.

El problema de los residuos, se discute frecuentemente en conexión con el alimento humano.

Con frecuencia se ignora el hecho de que como resultado del empleo de los parasiticidas una notable cantidad de residuos permanece en el suelo y en el agua. La consideración biológica e higiénica, es suficiente para fijar límites de tolerancia respecto del alimento humano -- por una parte, en tanto que por otra parte, reservas permanentes de insecticidas saturan el suelo. Los cultivos asimilan estos productos químicos los cuales de tiempo en tiempo aparecen en cantidades que sobrepasan los límites de tolerancia.

En vista del empleo universal de los parasiticidas y del hecho de que el suelo y el agua retengan estos productos químicos durante largos períodos de tiempo, es natural que los parasiticidas aparezcan como residuos en los productos alimenticios, especialmente cuando se empleados

productos de toxicidad elevada. El aspecto toxicológico del problema -- de los residuos presenta dificultad. No solamente debido a la información inadecuada o insuficiente de que se dispone sobre los efectos fisiológi--cos de cada parasiticida, sino también debido a que no se tienen conoci--mientos de las reacciones fisiológicas que tienen lugar cuando se acumu--lan en el organismo diferentes parasiticidas.

Ahora bien, también podemos considerar por otra parte los efectos -- de la toxicidad crónica.

Aquí podemos plantear la interrogación sobre, si las dosis muy pe--queñas pueden originar efectos tóxicos crónicos los cuales terminan o nó--en un individuo. Actualmente, es un hecho establecido (una área completa--mente nueva de la toxicidad) que algunos compuestos químicos absorbidos -- en pequeñas dosis no son peligrosos para los animales del experimento en--cuestión, pero han demostrado daño considerable en generaciones posterio--res, lesión que es transmitida genéticamente. Las pequeñísimas dosis pue--den dar origen a una lesión irreparable en la estructura genética.

La investigación aún no aclara el origen de esas lesiones, puede su--ponerse un daño principal a la célula germinal ó al tejido de la glándula germen, puesto que se ha demostrado que cantidades mucho muy superiores--a los límites de tolerancia se han encontrado en las células de las glán--dulas germinales. El daño sobre la progenie, puede apreciarse en forma -- de disminución de la facultad para reproducirse o alguna lesión sobre -- ciertos órganos.

El mecanismo por medio del cual los insecticidas orgánicos fosfora--dos ejercen su acción tóxica sobre los insectos y mamíferos depende en -- su mayor parte de los procesos bioquímicos del animal y las propiedades -- físico-químicas de los compuestos.

La inhibición de las enzimas que hidrolizan otros ésteres puede --

ser factor principal en el envenenamiento en diferentes estados del desarrollo, antes que el sistema nervioso se haya desarrollado por completo.

El centro de actividad de la superficie de la acetilcolinesterasa se considera como constituido por dos regiones principales, que son:

a) un lugar llamado propiamente, el cual facilita la actividad enzimática por atracción, unión y orientación de los substratos orgánicos por virtud de la atracción coulombiana y las fuerzas de dispersión de Van Der Waals y

b) un lugar "estérico", el cual es responsable de la actividad inactiva.

La interpretación de la dependencia de la actividad de la enzima, del pH, requiere la presencia de grupos tanto electrolíticos como nucleofílicos en la zona estérica.

Para comprender bien la acción de estos compuestos, es necesario tener en cuenta el mecanismo de la inhibición de las esterasas por inhibidores reversibles e irreversibles.

El poder inhibitorio de los inhibidores reversibles probablemente se debe a una fuerte afinidad por la enzima ocasionada por su similitud con la forma de las moléculas del substrato, combinada con una estabilidad que no poseen los ésteres carbonílicos cuando se unen sobre los centros activos.

En la inhibición irreversible, la velocidad de recuperación de la actividad es inhibida por los compuestos organofosforados es lenta en comparación con la velocidad de recuperación de la actividad inhibida por los inhibidores "competedores".

La diferencia en la velocidad de recuperación puede ser explicada sobre la base de que la inhibición de una enzima por un fosfato orgánico-

no es debida a la absorción "competidora" sobre la superficie de la enzima, sino el resultado de una reacción química irreversible en la cual la enzima es fosforilada.

Se ha establecido firmemente en el transcurso de este estudio que la inhibición de la enzima por un compuesto organofosforado es originada por una reacción química entre el compuesto fosforado y la enzima con la formación de una unión del tipo covalente. La velocidad de esta reacción, la cual determina el grado de inhibición depende en gran parte de la reactividad del compuesto fosforado. Existen ciertas relaciones tales como - las velocidades o grados de hidrólisis de éstos inhibidores, que pueden - correlacionarse con la velocidad de inhibición.

Los átomos de fósforo de compuestos que inactivan las esterasas, -- están en el estado de oxidación de + 5, incluidos en ésta familia de inhibidores se encuentran: fosfatos, fosfonatos, fosforotiolatos, y varios -- ácido fosfatos. La reacción entre la enzima y el compuesto organofosforado, parece que involucra la ruptura de la unión al átomo de fósforo. Es - de esperarse, por lo tanto que, los inhibidores de la colinesterasa más - potentes son aquellos que en condiciones básicas, se hidrolizan con mayor facilidad.

De estas consideraciones se deduce que la reactividad de los com--puestos organofosforados depende del carácter electrofílico del átomo de fósforo el cual está en función de los grupos unidos a él.

Especial atención se ha dado al estudio del metabolismo de los in--secticidas sistémicos, los cuales son frecuentemente metabolizados por -- las plantas a sustancias más tóxicas, que el insecticida original, lo -- cual ha hecho necesario la determinación de la naturaleza de los produc--tos metabólicos, en especial por los peligros de la residualidad.

Para concluir, tomando en cuenta el empleo adecuado de estos conocimientos y la aplicación de ciertos principios básicos en la reactividad química, nos encontramos actualmente en posición envidiable para realizar el desenvolvimiento de nuevas y mejores insecticidas orgánicas fosforadas.

* sólo me resta esperar el dictamen de mi jurado*.

REFERENCIAS

- 1.- **Fearnes, I.S.**
 The functional state of liver and stomach in people working
 with organophosphorus insecticides.
 Terapeut arkh 37 (5), 51-4 (1965 Russ).
 Chem. Abstr. 63 (6) 7603 f. (I)
- 2.- **Hauvel, V.D. Cochran, D.G.**
 Cross resistance to organophosphorus compounds in Malethion and
 Diazinon resistant strain of Blatella germanica.
 J. Econ. Entomol. 58 (5) 872-874 (1965 Eng).
 Chem. Abstr. 63 (11) 15473 e. (II)
- 3.- **Milby H. T. y Epstein, W.L.**
 Allergic contact to Malethion
 Arch. Environ Health 9 (4), 434-7 (1964).
 Chem. Abstr. 62 (1) 1027 f. (III)
- 4.- **Flapp, F.W. Orchard R.D. y Morgan, J.W.**
 Analogs of Parathion and Malethion as substitute insecticides for
 the control of resistant houseflies and the mosquito, Culex
 tarsalis.
 Chem. Abstr. 63 (11) 15475 a-b. (IV)
- 5.- **Hanfe, W.O.**
 Bovine tolerance for Malethion.
 Can J. Comp Med Vet. Sci 29 (4), 102-7 (1965 Eng).
 Chem. Abstr. 63 (2) 2332 g-h (V)

- 6.- Hais, H.
Trichlorphon and Malathion used in cowsheds.
Chem. Abstr. 63 (10) 13970 g (VI)
- 7.- Puerst, H. y Wetzke, H.
Increasing the activity of insecticides containing methyl parathion.
Chem. Abstr. 63 (12) 18967 d-e (VII)
- 8.- Marino M. y Sibillo, D.
Acute parathion intoxication treated with 2- pyridine
aldoxime methiodide (P.A.H.)
Clin. Terap 30 (5), 565-72 (1964 Ital).
Chem. Abstr. 63 (3) 3561 a-b. (VIII)
- 9.- Podolak, H. y Bohdan, S.
Determination of Cholinesterase activity as an index of contact ---
with organic phosphorus preparations.
Zeszyty Probl. Postepow Nauk Rolniczych. 51, 179-85 (1964 Pol).
Chem. Abstr. 63 (1) 1174 f-g (IX)
- 10.- Simeonova-Kaloyanova F.P.
Toxicology of organic phosphorus compounds.
Toksikol. Novykh Prom. Khim. Veshchestv No. 7, 122-38 (1965 Russ).
Chem. Abstr. 63 (6) 7603 g. (X)
- 11.- Cavagna Grand E. Bartalini.
Prevention and treatment of intoxications due to insecticides and-
organic phosphorus compounds.
Med. Lavoro 56 (5), 337-56 (1965 Ital)
Chem. Abstr. 63 (13) 18963 c-d. (XI)

12.- Asano Tatesu, Matsura, Ono, Takano y colaboradores.

The determination of serum cholinesterase activity and its clinical application.

Chiryō 46, 2100-12 (1964 Japan).

Chem. Abstr. 63 (10) 13813 d-e (XII)

13.- Chevrel J.

A new Polyfunctional insecticide: phosalone.

Defense Vegetaire 18 (106), 6-11 (1964 Fr.).

Chem. Abstr. 62 (3) 3343 b-c (XIII).

14.- Augustinsson, K.B.

En la obra de Sumner, J.B. y Myrback, K. The enzymes. Ed.

The Academic Press, 1: 443-472, 1950

15.- Michel, H.O.

Lb. & Clin. Med, 34: 1564, 1949. (5)

16.- Amson, R.

Pflueger's Arch. ges. Physiol, 233; 486, 1934 (6)

17.- Hestrin, S.

Biol. Chem. 180: 249, 1949.

18.- Hamblin, D.O. y Golz H.H. (7)

Cholinesterase Tests and their Applicability in the field.

American Cyanamid Company, 1953. (8)

19.- Marchand, J.P.

J.A.M.A. 149: 738-740 (Junio 21) 1952 (22)

20.- Hamblin D.O. y Golz, H.H.

Parathion Poisoning-A Brief Review, Indust. Med. 24: 64-72

(Feb) 1955.

- 21.- Ammon, R.
Die fermentative Spaltung des Acetylcholins.
Arch. ges. Physiol. 233: 486-491, 1934 (3)
- 22.- Hestrin, S.
The Reaction of Acetylcholine and other Carboxylic Acid Derivatives
with Hydroxylamine and Its Analytical Application.
J. Biol. Chem. 160: 249-261, 1949 (4)
- 23.- Fleisher, J. H. y Pope E.J.
Colorimetric Method for Determination of Red Blood Cell Cholinesterase
Activity in Whole Blood, A.R.A.
Arch. Indust. Hyg 9: 323-334 (abril) 1954 (5)
- 24.- De la Hueraga, J. Yesinick, C. y Popper, H.
Colorimetric Method for the Determination of serum Cholinesterase.
J. Clin. Path. 22: 1126-1133 (nov) 1952. (7)
- 25.- Michel, H.O.
Electrometric Method for Determination of Red Blood Cell and Plasma
Cholinesterase Activity.
J. Lab & Clin. Med. 34: 1564-1568 (nov) 1949 (8)
- 26.- Limperos, G. y Rant K.E.
Rapid Scoring Tests for Determination of Approximate Cholinesterase
Activity of Human Blood.
Science 117: 453-455 (abril) 1955. (9)
- 27.- Grob, D., W.L. y Harvey, A.M.
Toxic effects of the anticholinesterase insecticide parathion.
Bull Johns Hopkins Hosp, 87: 106-129 (1950)
- 28.- Savitsky, A., Pritch, H.M.
Cholinesterase activity in the blood of normal subjects.
J. Lab. & Clin. Med. 33: 203-206 (1948)

29.- Hayes, W.J. Jr.

Clinical Handbook on Economic Poisons.

Emergency Information for treating Poisoning. Publication 476, U.S.
Public Health Service, 1963. pp 7-48

30.- Grob D., Garlick, W.L. y Harvey, A.M.

Toxic effects in man of anticholinesterase insecticide Parathion.
Bull Hopkins 87: 106-129, 1950

31.- Shell Chemical Corporation: Safe Handling of Phosdrin insecticides:

First Aid Treatment and Information for Physicians.

SC, 57-45, 1957

32.- Fowler, R.E.L.

Insecticide Exposure: Sensitive Procedure for Urinary p-Nitrophenol
Determination as Measure of Exposure to Parathion.

J. Agr. Food Chem. 8: 111-113, 1960

33.- Fryer, J.H/ Steel, R.G.D., y Williams, H.H.

Cholinesterase Activity Levels in Normal Human Subjects.

Arch Environ Health (Chicago), 12:406-411, 1955.

34.- Harold H. W. y Boyd C.

Información Toxicológica sobre los pesticidas de Cyanamid Agricultura-
ral Department, Cyanamid International, pp 7-80.

35.- William O. Hegherbon

Handbook of Toxicology.

División de Biología y Agricultura

Insecticidas. Vol. III Capítulo 134. pags: 536-569

36.- Velez Luno E.

Apuntes de Insecticidas, E.N. de Agricultura, Chapingo (1951)

37.- Metcalf R.L.

Advances in pest Control Research.

Interscience Publishers L. T.D. Vol. I pages 147-192, (1957)

38.- Porz H. An Der Lan del Zoologischen Institut, Innsbruck (Austria).

de la Residue Reviews., Vol. 15., pages 31-43 (1966)

39.- E.R. de Ong. Ph. D.

Chemistry and uses of Pesticides.

2a. Ed. pages 231-32 (1956)

40.- Goodman S.L. y Gilman Alfred.

Bases Farmacológicas de la Terapéutica.

2a. Ed. Tomo I. pag. 437-460.