

RUTH BARRA R.  
GONZALO CINCO E.\*

INHIBICION  
DE LA  
COLINESTERASA  
SERICA  
POR DOS  
INSECTICIDAS  
FOSFORADOS

RECIENTEMENTE han aparecido publicaciones<sup>1</sup> en donde se describen casos de intoxicación con insecticidas fosforados en humanos. El presente trabajo se diseñó con el propósito de estudiar uno de los posibles mecanismos por el cual pueden entenderse las manifestaciones tóxicas de estos compuesto.

Los insecticidas organofosforados funcionan por un mecanismo común, que es la inhibición de las esterases, por lo que son altamente tóxicos para el sistema nervioso central<sup>2</sup>. Se ha escrito mucho sobre éste efecto y se ha tomado como control terapéutico, grado de toxicidad e investigación de antídotos.

Su tolerancia ha sido bien estudiada en animales<sup>3</sup>, a excepción de Moeller y Rider<sup>4</sup> quienes estudiaron en un grupo de personas el umbral del EPN y Malatión; pero no se ha determinado la concentración en humanos capaz de producir cambios bioquímicos importantes.

Estos compuestos pueden absorberse a través de piel, aparato respiratorio, digestivo y conjuntivas<sup>5</sup>, produciendo un cuadro clínico semejante al de una descarga parasimpática, manifestado por: Náusea, vómito, salivación, miosis, hipersecreción bronquial y edema pulmonar, posteriormente produce alteraciones de conducta como son agresividad y pérdida de coordinación psicomotora; efectos centrales: Vértigo, temblores, inquietud, cansancio, ansiedad, cefalea, insomnio, confusión mental y puede llegar al coma.

En los casos agudos éste cuadro clínico, así como la inhibición de la esterasa son reversibles clínica y macroscópicamente, al desaparecer el contacto con el inhibidor<sup>6</sup>. Johanson y colaboradores encuentran desinte-

\* C. 13, I. M. S. S.

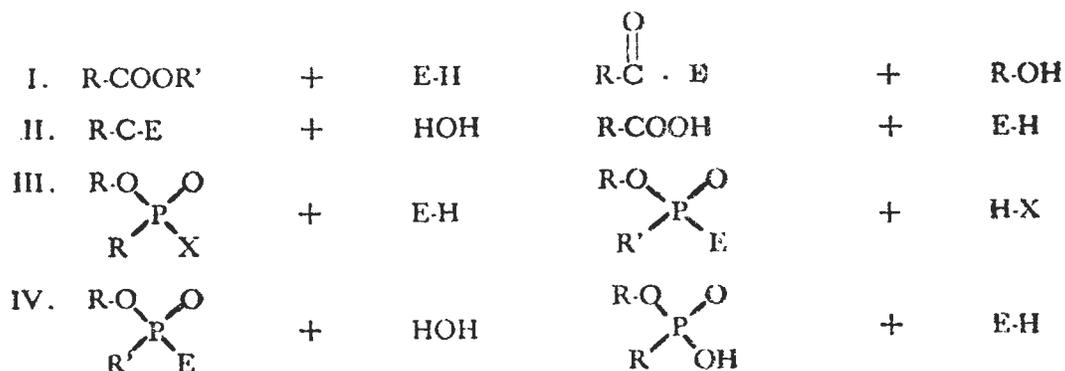
gración de células parenquimatosas en hígado acompañada de proliferación de núcleos fibroblásticos y congestión hemorrágica con infiltración mononuclear en bronquiolos.

En los casos de intoxicación crónica no se presenta sintomatología aparente y la inhibición enzimática es lenta y progresiva<sup>7</sup>.

Se considera que después de su absorción, el grupo fosforilo es transferido a la la enzima con la formación de un complejo Enzima —Fosfato estable<sup>2</sup>. Este mecanismo se efectúa en 2 pasos:

a). Se transfiere o cambia el grupo acetilo a la enzima con la formación de una enzima acetilada y la producción de alcohol.

b). Hidrolisis de la enzima acetilada. En forma similar sucede con los inhibidores organofosforados el grupo fosforilo sustituido, es transferido a la enzima osforilada según las siguientes reacciones:



La gran toxicidad de los miembros más activos de este grupo de inhibidores es debida a su gran especificidad, como a la gran estabilidad de la enzima sustituida; así tenemos que mientras los compuestos dimeclicos son comparativamente inhibidores débiles para las reacciones mencionadas, los compuestos dietílicos son más efectivos mostrando acción aún a la concentración de  $10^{-10}$  Molar.

#### MATERIAL Y MÉTODO

Se emplearon ratas blancas hembras de 150 g. de peso, las cuales se dividieron en seis lotes. Previamente se anestesiaron con éter y se les rasuró una zona de la región abdominal de unos 6-8 cm<sup>2</sup>. A los tres primeros grupos se les determinó actividad de colinesterasa antes y 60 minutos después de la aplicación dérmica de 4.44 g. de Malatión Técnico; a los otros grupos se les determinó actividad de la misma esterasa antes y 60 minutos después de la aplicación dérmica de 21 mg/kg. de peso de Paratión Técnico. Se usó el método electrométrico de Michel<sup>8</sup>.

## RESULTADOS

a). La administración dérmica de Malatión produjo un descenso considerable de la actividad de la colinesterasa como puede verse en la Tabla I, con una alta significación estadística y valores menores a 0.001. A ésta dosis se produjo una mortalidad mayor al 50% en las primeras 24 horas; el 50% de los animales presentaron síntomas de intoxicación a los 60 minutos de administrado el tóxico, caracterizados por: Temblores, decaimiento, salivación, defecación y convulsiones. El otro 50% presentó los mismos síntomas, pero con menor intensidad.

TABLA I

Exp.	Testigos	Malatión	P
1	*0.2834 $\pm$ 0.01323	*0.1902 $\pm$ 0.0607	0.001
2	*0.3940 $\pm$ 0.471	*0.2685 $\pm$ 0.070	0.005
3	*0.3890 $\pm$ 0.023	*0.2440 $\pm$ 0.134	0.02

b). La administración dérmica de Paratión produjo un descenso considerable en la actividad de la colinesterasa, aunque no tan importante como en el caso anterior, como puede apreciarse en la Tabla II.

TABLA II

Exp.	Testigos	Malatión	P
4	*0.3468 $\pm$ 0.070	*0.1920 $\pm$ 0.196	0.02
5	*0.3478 $\pm$ 0.04	*0.1678 $\pm$ 0.09	0.05
6	*0.3309 $\pm$ 0.10	*0.1181 $\pm$ 0.05	0.05

Con la dosis empleada se produjo una mortalidad de más del 90% de los animales, los síntomas de intoxicación durante los primeros 45 - 60 minutos de aplicado el insecticida, caracterizados por: Estremecimientos o temblores, salivación convulsiones y depresión respiratoria.

\* Promedio  $\pm$  Desviación estándar.

## DISCUSIÓN

Los efectos más notables después de la administración del tóxico fosforado son la inhibición de la colinesterasa y la sintomatología de un cuadro de descarga colinérgica. Se desconoce el camino seguido por éstos compuestos, después de su absorción a través de piel y mucosas. Sin embargo, se sabe que dentro del organismo forman un complejo enzima-fosfato, produciendo inhibición de la enzima; esto impide la hidrólisis de la acetilcolina y por lo mismo se prolonga la transmisión del impulso a través de la sinápsis neuromuscular, provocando contracción continua del músculo. Edson, Noakes<sup>6</sup>, Moeller, Rider<sup>4</sup> y otros coinciden en lo anterior, excepto en el tiempo de aparición de síntomas y en el grado de inhibición de la esterasa. Por el contrario Burkhartier<sup>9</sup> encuentra aumento de actividad plasmática de dicha enzima, en ratas con intoxicación crónica, probablemente por estímulo de ésteres de colina acumulados, lo cual no sucede en cuadros de intoxicación aguda.

Edery, no encuentra inhibición enzimática por compuestos fosforados inyectados en el tercer ventrículo en perros previamente anestesiados. Sin embargo observa todos los síntomas de una descarga colinérgica. De esto se deduce que la sintomatología o no está relacionada con la inhibición de la enzima o el estímulo provocado en la región cortical, en las condiciones experimentales de dicho autor producen un cuadro sintomático semejante.

Los compuestos fosforados usados actualmente no son químicamente puros, por lo que cabe la posibilidad de que las impurezas modifiquen su toxicidad o por lo menos ocasionen un aumento de ésta.

## REFERENCIAS

1. Rower, S. A. and Haller, H. L. *J. A. M. A.* 144:104-8; 1960.
2. Malcolm, D. and Edwin, C. W.: *Enzymes*; Langmans, London p. 30, 1960.
3. Du Bois and Coom. *A. M. A. Arch. Ind. Hyg. Occupational med.* 6:9-13, 1952.
4. Moeller, H. C., Ryder, J. A.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 4:123-30; 1962.
5. Quintela Benito, Polanco Delgado. *Med. Trop.* 38:184-86; 1962.
6. Edson, F. Noakes.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2:523-39; 1960.
7. Rower, S. A. and Haller, H. L.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 3:500-8; 1961.
8. Michel, H. O.: *J. Lab. Med.* 34:1564-68; 1949.
9. Burkhartier, A. *Exp. Therap.* 120; 285; 1957.
10. Edery, H.: *Brit. J. Pharm.* 18:19-28; 1962.