

OBSERVACIONES SOBRE LA TOXICIDAD DE LA DIELDRINA,
INSECTICIDA USADO PARA ERRADICAR AL PALUDISMO *

L. VARGAS **

A. GARZA DE LOS SANTOS, y

R. COLORADO IRIS

ANTECEDENTES

EN UNA CAMPAÑA de erradicación del paludismo basada en la aplicación de insecticidas de acción persistente sobre superficies tales como paredes y techos, es importante comprobar si se están depositando las dosis recomendadas. La comprobación es físico-química, biológica, o comprende ambas.

En pruebas biológicas la determinación de las dosis tóxicas usando mosquitos adultos puede ser difícil en el caso de superficies muy porosas, pues si el insecticida llegase a penetrar ya no podría actuar por contacto y es muy dudoso que tenga, como fumigante, marcada acción contra los *Anopheles*, aun en el caso de la dieldrina.

En pruebas químicas hechas con materiales de superficies impermeables es factible recoger la totalidad del insecticida por medio de raspados o por la aplicación de papeles adhesivos. El raspado de superficies muy porosas no es satisfactorio si no se tiene en cuenta la profundidad a la que se efectúa, pues hasta cierta profundidad, mientras mayor sea la cantidad examinada, mayor será la cantidad de DDT recuperado.

El uso de adhesivos no es satisfactorio en materiales poco consistentes y muy porosos pues arrastra trozos irregulares de éste y así no da datos de lo que está depositado sólo en la superficie; en cambio, puede ser recomendable en superficies duras o con aspecto que importa cuidar, en donde

* Leído el 3 de abril de 1957.

** Académico de número.

es inconveniente raspar. No hay actualmente métodos para determinar químicamente las concentraciones bajas de dieldrina ni en productos de paredes ni en sangre. Los métodos físicos sólo pueden emplearse en los laboratorios que están equipados con espectrofotómetros que pueden usar luz infrarroja.

TOXICOLOGÍA

Para iniciarse en el conocimiento de algunos datos toxicológicos de la dieldrina se hicieron una serie de experiencias que se resumen en las tablas que se presentan más adelante. Uno de los primeros problemas que se trató de estudiar fué el relativo a si el mecanismo de intoxicación con la dieldrina es igual al de los fosfatos orgánicos y si los métodos de prevención y tratamiento podrían ser los mismos.

La fisostigmina fué aislada en 1864, desde entonces se ha usado como estimulante del sistema nervioso parasimpático. Actúa por inhibición de la colinesterasa, que es el enzima que desdobla a la acetilcolina, sustancia activa del sistema nervioso parasimpático que obra sobre la musculatura estriada regulando la fuerza de las contracciones musculares y sobre la musculatura lisa aumentando la intensidad y el ritmo de las contracciones; estimula las secreciones glandulares, como se observa por el flujo salival.

Como se sabe, se llaman nervios colinérgicos a aquellos cuyos estímulos producen un mediador químico. La acetilcolina se encuentra en todas las fibras nerviosas colinérgicas. En estado de reposo debe existir en alguna combinación, durante la estimulación aparece en las terminaciones nerviosas como un producto difusible que es transportado por los líquidos tisulares y por la sangre hasta donde están los receptores, donde produce la respuesta característica de cada órgano efector en particular. La atropina no evita la acumulación o exceso de acetilcolina, pero sí tiene la propiedad de bloquear la acción de ésta en el órgano efector. Los síntomas que se producen por exceso de estímulo colinérgico se pueden disminuir o abolir por medio de este alcaloide y así se puede evitar lo que pudiera ser una terminación fatal.

La acumulación de acetilcolina produce trastornos como los de las muscarina, o sean náuseas, vómitos, diarrea, pupilas puntiforme y edema bronquial, trastornos como los debidos a la nicotina, como son las contracciones de los músculos de los párpados, mareos, dolor de cabeza, pesadez, confusión, dificultad en el lenguaje y coma.

Excepto unos cuantos fosfatos orgánicos, estos compuestos son hidrolizados por la colinesterasa del mismo modo que lo es la acetilcolina, o sea

que en los mismos sitios en que son descompuestos, compiten unos y otros por el enzima. El complejo fosfato-enzima es muy estable y por eso ya no hay enzima disponible para que efectúe sus funciones normales, de donde resultan los síntomas que se asocian a la intoxicación por fosfatos orgánicos.

En sujetos que han estado expuestos a intoxicaciones por fosfatos orgánicos se deben hacer determinaciones de la actividad de la colinesterasa de los glóbulos rojos. Los signos y los síntomas de intoxicación generalmente no aparecen si la actividad de la colinesterasa sanguínea no ha bajado del 25 al 50 por ciento de lo normal. Una disminución al 75% de lo normal es motivo de alarma y el individuo que la presente debe dejar de estar expuesto a mayores riesgos.

MÉTODOS

La dieldrina pura se obtuvo de dieldrina técnica y dió un punto de fusión de 174° C, después de varias recrystalizaciones en alcohol metílico. Para darla por vía oral se suspendió en goma arábiga o en Methocel.

EXPERIMENTACIÓN

Para la comprobación de las dosis de dieldrina aplicadas a paredes y a techos se puede recurrir a una prueba biológica si se conoce la dosis letal que mata un 50% de animales de laboratorio. La DL 50 por vía oral la hemos determinado en cuyes que pesaban aproximadamente 250 gramos de peso.

TABLA 1

DETERMINACION DE LA DL 50, ORAL, DE DIELDRINA POR KILO DE CUY

Prueba de dispersión amplia

<i>Gramos de Dieldrina oral por kilo de cuy</i>	<i>Vivos</i>	<i>Muertos</i>	<i>Núm.</i>	<i>Total</i>
				<i>% de Muertos</i>
0.080 — 0.089	—	2	2	100
0.070 — 0.079	—	—	—	—
0.060 — 0.069	—	4	4	100
0.050 — 0.059	—	—	—	—
0.040 — 0.049	3	22	25	88
0.030 — 0.039	4	1	5	20
0.020 — 0.029	5	—	5	0
0.010 — 0.019	4	—	4	0

TABLA 2
DETERMINACION DE LA DL 50, ORAL, DE DIELDRINA POR KILO
DE CUY

Prueba de dispersión reducida

<i>Gramos de Dieldrina oral por kilo de cuy</i>	<i>Vivos</i>	<i>Muertos</i>	<i>Núm.</i>	<i>Total</i>
				<i>% de Muertos</i>
0.045	2	18	20	90
0.040	1	4	5	80
0.036	2	1	3	33

En las ratas, machos o hembras, la DL 50 por vía oral es de 0.046 gramos por kilogramo de peso. En los cuyes, según las tablas anteriores, es de 0.040 gramos por kilogramo de peso.

Una cantidad de dieldrina muy cercana a esta cifra: 0.010 gramos es la DL 50 para cuyes de 250 gramos de peso y prácticamente se debe encontrar en 200 centímetros cuadrados de superficie, si ésta fué rociada a la dosis de 0.6 gramos por metro cuadrado, tal como lo recomienda la Comisión Nacional para la Erradicación del Paludismo. Por eso nosotros recogemos por raspado o con adhesivos lo que se encuentra en cuadros de 14 por 14 centímetros, o sea en 196 centímetros cuadrados.

A la dosis oral de 0.045 gramos por kilogramo de cuy, que mata un 90% de estos animales, se observó lo siguiente:

De 15 a 40 minutos después de la ingestión tiene el pelo erizo. Generalmente aparecen convulsiones generalizadas sumamente bruscas. Dan saltos de 20 a 40 centímetros de altura. Cuando se les obliga a caminar tienen marcha incoordinada; se caen de la mesa al suelo. Disnea, salivación castañeteo de dientes.

A la autopsia las lesiones más aparentes son las pulmonares pues hay manchas hemorrágicas, confluentes, en todo el pulmón. El estómago se desgarga fácilmente. Cerebro congestionado con algunas manchas hemorrágicas.

Para conocer la acción de la acetilcolina y de la prostigmina en la intoxicación con dieldrina se realizaron varias experiencias que se resumen en los cuadros siguientes. Las pruebas complementarias son las de bloqueo por atropina o atropina con sinérgicos que disminuyeron los efectos de la posible acumulación de acetilcolina.

TABLA 3
ACCION DE LA PROSTIGMINA Y DE LA ACETILCOLINA POR VIA
INTRAPERITONEAL EN LA INTOXICACION DEL CUY POR DIELDRINA
A DOSIS SUBLETALES

Cuy	Grs. de Dieldrina por kilo de peso		Tiempo y dosis administradas después de dar Dieldrina				Tiempo transcurrido después de dar Dieldrina
			Prostigmina		Acetilcolina		
	Oral	Peritoneal	Tiempo	Dosis g/k	Tiempo	Dosis g/k	
1	0.01	—	1 h 5'	0.000 2	—	—	4 h 10' Muere
2	0.01	—	1 h 5'	0.000 2	—	—	9 h 25' Muere
3	0.01	—	1 h 10'	0.000 2	—	—	6 h 5' Muere
4	—	0.01	—	—	1 h	0.000 8	4 h Muere
5	—	0.01	—	—	1 h	0.000 8	5 h 15' Muere
6	0.01	—	—	0.000 20	—	—	Vive - Testigo
7	—	—	—	0.000 10	—	—	Vive después de 24 h.
8	—	—	—	0.000 10	—	—	Vive después de 24 h.
9	—	—	—	0.000 04	—	—	Vive después de 24 h.
10	—	—	—	—	—	0.080	Vive después de 24 h.
11	—	—	—	—	—	0.002	Vive después de 24 h.

Observación. Mueren con grandes hemorragias pulmonares. La sangre llega a salir por el hocico.

Conclusión. La dosis oral de dieldrina es cuatro veces más pequeña que la DL 50 y se esperaba que por sí sola no causara muertes. La prostigmina los mató en tiempos de 4 a 9 horas. La inyección intraperitoneal de dieldrina pudo haberlos matado por sí sola pero no en plazos tan breves por lo que se atribuye un papel importante a la acetilcolina.

TABLA 4

ACCION DE LA PROSTIGMINA Y DE LA ACETILCOLINA POR VIA INTRAPERITONEAL EN LA INTOXICACION DEL CUY POR DIELDRINA A DL 50

Cuy	Grs. de Diel- drina por via oral g/k	Horario después de la ingestión de Dieldrina			Resultado
		Aparición de convulsiones	Prostigmina	Acetilcolina	
1	0.04	30 min.	35 min.	—	40 min. Muere
2	0.04	28	33	—	88 Muere
3	0.04	25	35	—	85 Muere
4	0.04	43	—	53	83 Muere
5	0.04	35	—	40	43 Muere

Observación. La prostigmina se administró a la dosis de 0.000 02 gramos por kilogramo. La acetilcolina a la dosis de 0.008 gramos por kilogramo. Mueren con grandes hemorragias pulmonares. La sangre llega a salir por el hocico.

Conclusión. Tanto la prostigmina como la acetilcolina aceleran la muerte de los cuyes que recibieron la dieldrina a DL 50.

Observaciones. La D.M.M. fué de 0.045 gramos por kilogramo.

1. Transcurrido entre la administración oral de dieldrina y la inyección intraperitoneal de espasmódicos.

a. Novatropina.

b. Clorhidrato de bis-gama fenil-propil-etil-amina, es un derivado sintético de la papaverina.

Conclusiones. La dieldrina por sí sola debió haber matado a todos los animales. Los animales parecen dormidos por las dosis de gramos por

kilogramo, de 0.000 75 gramos de novatropina y de 0.025 gramos del derivado de la papaverina. En el caso de los cuyes 14, 15 y 16, que se confirmaron con las observaciones de los testigos, parecen mostrar que los antiespasmódicos dados a las dosis señaladas pueden, por sí mismos causar la muerte. En las intoxicaciones por dosis mortales de dieldrina se recomienda que a los animales se les apliquen dosis aproximadas de 0.000 5 gramos de novatropina y de 0.017 gramos del derivado de la papaverina, por kilogramo de peso.

TABLA 6

ACCION DE DOS ANTIESPASMÓDICOS EN LA INTOXICACION DEL CUY
POR DIELDRINA A DOSIS LETALES

Cuy	Antiespasmódicos por vía intraperitoneal	Después de estos periodos se dieron dosis letales de	Dieldrina por vía oral Resultados
1	(1)	15 min.	Muere a las 3 h. 5 min.
2	(1)	15	Vive.
3	(1)	15	Muere a las 9 h. 25 min.
4	(1)	13	Vive.
5	(2)	16	Muere a las 6 h. 25 min.
6	(3)	41	Muere a las 8 h. 30 min.
7	(4)	22	Muere a las 8 h. 25 min.
8	(5)	25	Muere a las 9 h. 5 min.
9	(5)	—	Vive.
10	(5)	—	Vive.

Observaciones. La dieldrina a dosis letal por vía oral es igual a 0.045 gramos por kilogramo.

1.	Novatropina	0.000 06
	deriv. papaverina	0.002
2.	Novatropina	0.000 12
	deriv. papaverina	0.004
3.	Novatropina	0.000 18
	deriv. papaverina	0.006
4.	Novatropina	0.000 24
	deriv. papaverina	0.008
5.	Novatropina	0.000 30
	deriv. papaverina	0.010

TABLA 5
INFLUENCIA DE DOS ANTIESPASMÓDICOS EN LA INTOXICACIÓN
ORAL DEL CUY POR LA DIELDRINA A D.M.M.

Cuy	(1.) Minu- tos	Inyección in- traperitoneal de antiespas- módicos g/k	Resultados	Sin Dieldrina con anties- pasmódicos	Resultados
1	30	a 0.000 060 b 0.002	Muere 11 h 50 min		
2	30	a 0.000 060 b 0.002	Muere 7 h 20 min		
3	27	a 0.000 060 b 0.002	Vive.		
4	25	a 0.000 060 b 0.002	Vive.		
5	27	a 0.000 120 b 0.004	Muere 8 h 10 min		
6	24	a 0.000 120 b 0.004	Vive.		
7	21	a 0.000 240 b 0.008	Vive.		
8	18	a 0.000 300 b 0.010	Muere 6 h 50 min.	a 0.000 300 b 0.010	Vive.
9	7	a 0.000 376 b 0.012 032	Vive.	a 0.000 300 b 0.010	Vive.
10	20	a 0.000 564 b 0.019	Vive.		
11	20	a 0.000 564 b 0.019	Vive.	a 0.000 60 b 0.020	Vive.
12	17	a 0.000 750 b 0.025	Vive.	a 0.000 750 b 0.025	Vive.
13	2	a 0.000 750 b 0.025	Vive.	a 0.000 750 b 0.025	Muere 6 h. 45 min.
14	10	a 0.001 500 b 0.05	Muere 2 h 50 min	a 0.001 500 b 0.050	Muere 4 h 4 min.
15	7	a 0.003 b 0.100	Muere 1 h 15 min.	a 0.003 000 b 0.010	Muere 8 h 19 min.
16	5	a 0.005 500 b 0.150	Muere 40 min.		

Las convulsiones no son continuas ni tan bruscas como cuando no se dan antiespasmódicos.

Conclusión. A pesar de haber dado dosis letales de dieldrina, dos lograron sobrevivir de los ocho intoxicados. No vivieron aquellos a los que recibieron mayor cantidad de antiespasmódicos pero sí tuvieron una muerte más demorada. Existe la posibilidad de que los antiespasmódicos usados, a las dosis anotadas, tengan una acción fugaz que no bloquee bastante y la intoxicación por dieldrina ocurra en las últimas etapas del bloqueo.

TABLA 7

ACCION DE LA ATROPINA EN LA ADMINISTRACION DE DOSIS ORALES DE DIELDRINA LETALES PARA EL CUY

Cuy	Sulfato de atropina intraperitoneal g/k	Resultado a las 24 horas	Observaciones
1	0.000 04	Muere	La dieldrina se dió 30 min. después de la atropina
2	0.000 04	Muere	La dieldrina se dió 30 min. después de la atropina
3	0.000 04	Muere	La dieldrina se dió 30 min. después de la atropina
4	0.000 2	Muere	La dieldrina se dió 30 min. después de la atropina
5	0.000 2	Muere	La dieldrina se dió 30 min. después de la atropina
6	0.000 2	Muere	La dieldrina se dió 30 min. después de la atropina
7	0.000 2	Muere	La atropina se dió 30 min. después de la dieldrina
8	0.000 2	Muere	La atropina se dió 30 min. después de la dieldrina
9	0.000 2	Vive	La atropina se dió 30 min. después de la dieldrina
10	0.000 04	Vive	Sin dieldrina
11	0.000 04	Vive	Sin dieldrina
12	0.000 2	Vive	Sin dieldrina
13	0.000 2	Vive	Sin dieldrina

NOTA. La dieldrina se dió a la dosis de 0.045 g/k de cuy.

Conclusiones. A las dosis arriba indicadas el sulfato de atropina no es letal para el cuy.

A las dosis arriba indicadas el sulfato de atropina no es efectivo para evitar la muerte del cuy intoxicado con dosis letales de dieldrina.

TABLA 8

MORTALIDAD EN *ANOPHELES AZTECUS* Y *A. ALBIMANUS* ALIMENTADOS EN CUYES A LOS QUE SE LES DIO DIELDRINA POR VIA ORAL.

Dosis oral de Dieldrina g/k de cuy		Por ciento de mortalidad a las 24 horas		Número de observaciones	
		aztecus	albimanus	aztecus	albimanus
0.001		0	0	3	3
0.001	0.004 99	0	33.33	2	3
0.005	0.009 99	—	100.00	—	2
0.010	0.014 99	—	100.00	—	1
0.015	0.019 99	—	100.00	—	1
0.020	0.024 99	—	100.00	—	1
0.025	0.029 99	—	100.00	—	1
0.030	0.034 99	—	100.00	—	1
0.035	0.039 99	—	—	—	—
0.040	0.044 99	72.5	87.50	14	4
0.045	0.049 99	—	—	—	—
0.050	0.054 99	—	—	—	—
0.055	0.059 99	—	—	—	—
0.060	0.064 99	—	82.50	—	4
0.065	0.069 99	—	—	—	—
0.070	0.074 99	—	—	—	—
0.075	0.079 99	—	—	—	—
0.080	0.084 99	—	85.00	—	2

Observaciones. Cada experiencia se hizo por diez *Anopheles* hembras aplicados durante 30 minutos, después de más de dos horas y media de haber dado la dieldrina. Los mosquitos se conservaron a la temperatura y humedad del laboratorio.

TABLA 9

MORTALIDAD EN *ANOPHELES AZTECUS* ALIMENTADOS EN CUYES A LOS QUE SE LES DIO DIELDRINA POR VIA ORAL.

(Esta tabla es ampliación de la tabla 9)

Dosis oral de Dieldrina g/Kg de cuy		Por ciento de mortalidad a las 24 horas	Número de observaciones
0.041 0	0.041 49	A. aztecus	0
0.041 5	0.041 99	—	1
0.042 0	0.042 49	50	1
0.042 5	0.042 99	50	1
0.043 0	0.043 49	80	2
0.043 5	0.043 99	85	2
0.044 0	0.044 49	75	4
0.044 5	0.044 99	90	1
0.045 0	0.045 49	50	—
0.045 0	0.045 99	—	—
0.046 0	0.046 49	50	1
0.046 5	0.046 99	50	1

Comentario. Se supone que la dieldrina dada por vía oral a cuyes es capaz de circular en la sangre a concentraciones letales para artrópodos chupadores de sangre y en ésto se basa una prueba llamada xenodeterminación diagnóstica. Originalmente (Carrillo y Blázquez, 1955) se usaron *Rhodnius polixus*. Nosotros hemos usado *Anopheles* por creer que son más fáciles y rápidos de cultivar en el laboratorio, pudiendo obtener centenares de ejemplares uniformes en un momento dado, o en último término, hasta para poder hacer la prueba con ejemplares capturados en el campo.

La concentración de dieldrina en la sangre está en relación principal con el tiempo transcurrido desde la ingestión y el estado de repleción de las vías digestivas, sin que desconozcamos la importancia de otras variables.

Porque no es posible por hoy obtener datos de concentraciones sanguíneas de dieldrina no se puede valorar en toda su importancia los resultados de las tablas 9 y 10. Nosotros las presentamos sólo a título de sugerencia de aplicación.

De las dos especies usadas parece ser el *albimanus* la más sensible, descubriendo intoxicaciones tan bajas como las del orden de 1 a 4.9 miligramos. Sin embargo, el número de pruebas hechas con *aztecus* es tan bajo que no permite sacar conclusión alguna.

Cifras de mortalidad muy alta se obtienen con 5 miligramos y más en el caso del *albimanus*. Las variaciones que se obtienen con dosis mayores son debidas a factores difíciles de demostrar.

Para demostrar la presencia de dieldrina en la sangre circulante del hombre se han propuesto métodos biológicos dado que la determinación por medios químicos no es satisfactoria y por métodos físicos sólo puede usarse el espectrofómeto. El uso de métodos biológicos puede ser útil para complementar datos de orden clínico tanto para prevenir niveles peligrosos de intoxicación como para la terapéutica.

Los *Anopheles* usados son muy susceptibles al DDT (Vargas, Díaz-Nájera, Román y Almaraz, 1956) y en las tablas 9 y 10 se muestra la susceptibilidad a la dieldrina en dosis extremadamente bajas.

Tomando conservadoramente la dosis oral de 0.01 gramo por kilogramo de cuy, que da 100 por ciento de muertes de *A. albimanus* y suponiendo que la concentración en los tejidos y en la sangre sea igual, si los mosquitos hembras llegaron a chupar 0.001 gramos de sangre la cantidad de dieldrina sería de 0.000,000,01 gramo !!!! Darling (1910) calculó que las hembras de *albimanus* podían chupar 0.8 miligramos de sangre o sea un volumen de 0.76 de milímetro cúbico.

Sugerimos que con *Anopheles* resistentes al DDT se hagan pruebas como las aquí reseñadas para conocer comparativamente el efecto de la dieldrina cuando está en sangre.

RESUMEN

La determinación cuantitativa aproximada de dieldrina puede hacerse con métodos biológicos. La DL 50 oral para cuyes es igual a 0.040 gramos por kilogramo de cuy para fines prácticos.

En cuyes la intoxicación por dieldrina presenta características semejantes a la intoxicación que dan los insecticidas orgánicos fosfatados en que su gravedad aumenta con inyecciones de prostigmina y de acetilcolina y disminuye o desaparece con atropina o atropina y sinérgicos. Esto da una orientación terapéutica para declarar que en la intoxicación con dieldrina están contraindicados la prostigmina y la acetilcolina, recomendando en cambio a la atropina.

Anopheles aztecus y sobre todo *Anopheles albimanus* son muy susceptibles a dosis orales de dieldrina, cuando ejemplares de estas especies chupan sangre de cuyes intoxicados.

REFERENCIAS

- Carrillo, S. J., y J. Blázquez V. 1955: Xenodeterminación toxicológica de dieldrin en la sangre. Bol. Of. San. Pan 39 (3); 296:299.
Vargas, L.; A. Díaz Nájera, G. Román y A. Almaraz. 1956: Observaciones sobre pruebas de susceptibilidad de *Anopheles* mexicanos al DDT. Rev. Inst. Sal. y Enf. Trop. (13); 39:49.