

XENODETERMINACION TOXICOLOGICA DE DIELDRIN EN LA SANGRE*

DR. SALVADOR JOSE CARRILLO

Jefe de la Sección de Ingeniería Antimalárica, División de Malariología Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, Venezuela

y

DR. JOSE BLAZQUEZ VICENTE

Jefe del Servicio de Toxicología, Sección de Estudios Especiales, División de Malariología, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, Venezuela

El uso en gran escala de los insecticidas sintéticos ha presentado el problema de la prevención y diagnóstico de las posibles intoxicaciones humanas y del hallazgo de pruebas de laboratorio específicas.

El Dieldrín, por tener una DL_{50} menor que otros productos clorados y ser fácilmente absorbible por vía dérmica, plantea a los que lo usan en gran escala el problema de probar su presencia en el organismo de los individuos encargados de su manejo o aplicación.

Los métodos químicos dados a conocer hasta ahora, fallan cuando se emplean para descubrir pequeñas cantidades del producto en tejidos animales o en la sangre, y los espectrográficos no están al alcance de la práctica diaria.

Aunque se han descrito durante los últimos años diversos métodos biológicos para determinar pequeños residuos de insecticidas, entre éstos el Dieldrín, ninguno de ellos es suficientemente práctico para poner de manifiesto pequeñas cantidades del producto en la sangre de animales intoxicados.

Necesitando encontrar un método que descubriera su presencia en cantidades mínimas, uno de nosotros (Carrillo), lanzó la idea de servirse para ello del hemíptero hematófago *Rhodnius prolixus* Stål, cuya susceptibilidad al Dieldrín podía constituirlo como agente extraño indicador.

Como consecuencia de los experimentos que se iniciaron a principios de marzo de 1955, describimos en esta comunicación preliminar un método al que proponemos

llamar xenodeterminación toxicológica, con la esperanza de poner en manos de los servicios de salud pública un procedimiento de utilidad práctica en el estudio de la toxicología de los insecticidas.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Las técnicas seguidas han sido diferentes según se trate de comprobar la presencia del insecticida cualitativa o cuantitativamente.

En el caso de investigar la presencia del insecticida en la sangre periférica verificamos la xenodeterminación directa. Para ello grupos de 10 a 15 ninfas de *Rhodnius prolixus* de nuestra colonia, mantenidas en ayuno por tres o cuatro semanas, se colocan en cajitas de cartón de 6 x 5 x 4 cm y con tapa de tul. Estas cajitas se aplican por unos 30 minutos sobre la piel rasurada y limpia del dorso de los animales intoxicados, al cabo de los cuales el 95% de los triatomídeos se llenan de sangre. Se trasladan éstos a cajas de Petri en cuyo fondo se ha colocado un papel de filtro, y se verifican las observaciones periódicamente.

Para la xenodeterminación cuantitativa se sigue el método indirecto, en el cual se utiliza sangre heparinizada obtenida de la safena de perros intoxicados, la cual se diluye en diversas proporciones con sangre sin el tóxico. Estas diluciones conocidas se dan a los *Rhodnius* a través de pequeños recipientes hechos de tubo de vidrio de 2 cm de diámetro, cuyo fondo se obtura con intestino de cochino previamente hervido en agua y limpio de excesos grasientos. Este recipiente, con 4 cc de la mezcla de sangre, se encaja en otro tubo de 3 x 8 cm en el que,

* Manuscrito recibido en julio, 1955.

previamente, se ha colocado verticalmente un pequeño papel de filtro plegado y en el que se han echado los triatomídeos de la prueba. De esta manera se logra que, en períodos de 30 a 60 minutos, se sacien de sangre el 90% de los insectos, incluso a la luz del día. Al terminar el período de su alimentación los *Rhodnius* se trasladan a cajas de Petri como en el método directo.

La observación de los diversos lotes de triatomídeos ha durado en la mayoría de los casos hasta 30 días, pero, según la experiencia obtenida, creemos suficiente la observación de los insectos por un lapso de 10 días. A pesar del escaso número de perros intoxicados experimentalmente, los resultados obtenidos son concluyentes en cuanto a la eficacia del método para el hallazgo precoz del insecticida en el organismo cuando se aplica la xenodeterminación directa.

En los Cuadros Nos. 1 y 2, se registra la evolución de las xenodeterminaciones en dos perros intoxicados experimentalmente.

La perra S., de 8.100 g de peso, que no había estado previamente en contacto con Dieldrín, fué sometida por dos veces, en

días consecutivos, a la xenodeterminación directa, con resultado negativo, como puede apreciarse por los datos del Cuadro No. 1. Se le administró una dosis única de 190 mg (23,45 mg por kg) de Dieldrín técnico pulverizado, mezclado con carne molida. A las dos horas y media de la ingestión, el animal comenzó a manifestar síntomas graves de intoxicación (tremores de pequeños grupos musculares, vómitos y convulsiones) que duraron dos horas aproximadamente, a partir de las cuales el animal comenzó a recuperarse. A las 5 horas de haber ingerido la dosis de Dieldrín se le hizo una xenodeterminación, que dió, a las 24 horas, un porcentaje de 89 ninfas caídas, ninguna de las cuales se recuperó en los 30 días subsiguientes de observación. En las xenodeterminaciones posteriores el porcentaje de *Rhodnius* caídos disminuyó rápidamente, con algunas alzas pasajeras que se pueden observar en el Cuadro No. 1. La más marcada corresponde al día décimosexto en coincidencia con un período en el cual la atención de los animales fué deficiente.

CUADRO No. 1.—Resultados de las xenodeterminaciones toxicológicas efectuadas a la perra S. intoxicada oralmente con una dosis única de 190 mg de Dieldrín técnico.

Tiempo de estudio de la intoxicación	Número total/Ninfas caídas Días de observación de los <i>R. prolixus</i>				
	1	2	10	20	30
Antes	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0
"	8/0		8/0	8/0	8/0
5 horas después	9/8	9/8	9/8	9/8	9/8
24 " "	10/3	10/5	10/5	10/5	10/5
2 días " "	9/0	9/1	9/1	9/1	9/1
3 " "	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0
4 " "	5/0	5/1	5/1	5/1	5/2
11 " "	9/0	9/0	9/0	9/0	9/0
16 " "	10/4	10/4	10/7	10/7	10/8
19 " "	9/1	9/1	9/1	9/1	9/2
22 " "	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0
28 " "	10/1	10/1	10/1	10/3	10/4
30 " "	8/0	8/1	8/1	8/1	8/1
42 " "	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0
73 " "			9/2	9/2	9/2
80 " "	9/0	9/0	9/0	9/1	9/1
83 " "	7/0	7/0	7/0		
99 " "	10/0	10/0	10/0		
110 " "	9/0	9/0	9/0		
140 " "	10/0	10/0	10/0		

CUADRO NO. 2.—Resultados de las xenodeterminaciones toxicológicas efectuadas al perro N. al cual se le aplicaron dosis diarias de 50 mg de Dieldrin en solución acetónica, por pincelación de la piel rasurada del dorso del tórax. Peso del perro, 12.950 g.

Tiempo desde la aplicación	Dosis acumulativa, mg	Número total/Ninfas caídas Días de observación de los <i>R. prolixus</i>					
		1	2	5	10	20	30
Antes		10/0	10/0	10/0	10/0	10/0	10/0
"		9/0	9/0	9/0	9/0	9/0	9/0
"		8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0
"		6/0	6/0	6/0	6/0	6/0	6/0
1 hora después	50	7/0	7/0	7/0	7/0		
1 día	100	2/0	2/0	2/0	2/0		
2 "	150	5/0	5/0		5/0		
3 "	200	10/0		10/0	10/0		
4 "	250	9/0	9/0	9/0			
5 "	300	7/0	7/0	7/0			
7 "	350	10/0		10/0	10/0		
8 "	550*	9/0			9/0		
9 "	600	10/0			10/0		
10 "	650	10/0			10/1		
11 "	700	8/0			8/0		
14 "	800	9/0			9/0		
15 "	850	7/0		7/2	7/2		
16 "	900	5/1	5/1	5/1	5/0		
22 "	1.150	8/0		8/1	8/1		
24 "	1.250	10/0	10/0	10/0	10/1		
26 "	1.350	8/4	8/4	8/4	8/4		
28 "	1.350	10/2	10/2	10/2	10/3		
29 "	1.400	15/2	15/2	15/4	15/5		
29 "	1.450	22/0	22/1	22/1	22/1		
30 "	1.450	10/0	10/0	10/0	10/1		
30 "	1.500	10/1	10/3	10/3	10/4		
31 "	1.550	8/0	8/2	8/2	8/2		
32 "	1.600	8/0	8/1	8/1	8/1		
34 "	1.600	9/4	9/4	9/4	9/4		
34 "	1.650	11/3	11/7	11/7	11/7		
35 "	1.700	10/6	10/7	10/7	10/4		
36 "	1.750	10/1	10/2	10/2	10/2		
37 "	1.800	12/10	12/11	12/11	12/11		
38 "	1.850	7/2	7/2	7/2	7/2		
41 "	1.850	14/3	14/7	14/7	14/7		
42 "	1.900	13/2	13/4	13/5	13/4		
43 "	1.950	7/0	7/0	7/1	7/0		
44 "	2.000	12/6	12/8	12/9	12/9		
45 "	2.050	11/1	11/5	11/5	11/5		
48 "	2.150	9/3	9/4	9/4	9/4		
49 "	2.200	8/1	8/2	8/2	8/3		
50 "	2.250	11/0	11/1	11/2	11/2		
51 "	2.300	10/2	10/4	10/5	10/5		
55 "	2.350	9/4	9/7	9/8	9/8		
57 "	2.350	11/3	11/3	11/3	11/3		
59 "	2.400	10/4	10/5	10/7	10/5		
60 "	2.450	10/3	10/4	10/6	10/7		
62 "	2.500	9/1	9/1	9/3	9/3		
64 "	2.550	11/1	11/3	11/3	11/3		
66 "	2.600	10/3	10/8	10/8	10/8		
67 "			7/5	7/5	7/5		
69 "		7/4	7/5	7/5	7/5		
70 "		10/5	10/8	10/9	10/8		
71 "		13/7	13/8	13/8	13/8		
72 "		6/2	6/1	6/4	6/4		
73 "		10/3	10/4	10/5	10/6		
74 "		9/3	9/6	9/6	9/7		

* Se pincelaron 2 cc de la solución por error.

En el Cuadro No. 2 se hallan los datos correspondientes a los resultados de las xenodeterminaciones efectuadas en el perro N. Este animal no había estado en contacto con Dieldrin hasta que se comenzó a aplicárselo dérmicamente, cinco días por semana, en dosis diarias de 50 mg de Dieldrin disueltos en 0,5 cc de acetona. Al comenzar el experimento el perro pesaba 12.950 g. En un período de 65 días se le aplicó un total de 2,6 g de Dieldrin técnico, suspendiéndose la aplicación cuando el animal comenzó a manifestar hiperexcitación. Como puede observarse, las xenodeterminaciones no probaron la presencia de insecticida en la sangre hasta el día décimoquinto, o sea después de haber ingerido un total acumulativo de 850 mg de Dieldrin. A partir de este momento el número de insectos caídos en las pruebas va aumentando con algunas irregularidades sin explicación hasta el presente. La presencia del insecticida en la sangre sigue demostrándose incluso después de haber suspendido la administración.

En xenodeterminaciones indirectas efectuadas al perro N. se obtuvieron los siguientes resultados:

Proporción de <i>Rhodnius</i> intoxicados	Dilución de la sangre			
	100%	50%	25%	0%
a las 24 horas	15/7	17/4	17/2	9/0
a las 48 horas	15/9	17/4	17/2	9/0

Se observa que los resultados a las 24 y a las 48 horas están en relación con la con-

centración de la sangre problema, en la mezcla que sirvió de alimentación a los *Rhodnius*.

COMENTARIOS

Creemos que el procedimiento de xenodeterminación toxicológica de Dieldrin aquí expuesto, permite poner de manifiesto la presencia del insecticida en la sangre periférica mediante la observación de sus efectos sobre lotes de ninfas de *R. prolixus* alimentadas con la sangre problema.

El método que es sencillo y práctico, lo estamos aplicando en el hombre, con resultados que indican que puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial de las intoxicaciones por Dieldrin. La valoración de estos resultados y el perfeccionamiento de la técnica están en estudio y serán objeto de una próxima comunicación.

SUMARIO

Se describe un método para determinar la presencia de Dieldrin en la sangre periférica de mamíferos, método que los AA. proponen se llame xenodeterminación toxicológica. Ninfas del hemíptero hematófago *R. prolixus*, en lotes de 10 a 15, se aplican por 30 minutos sobre la piel rasurada del animal intoxicado, de cuya sangre se sacian fácilmente. Los insectos llenos, colocados en cajas de Petri, se mantienen bajo observación diaria durante diez días, y se deduce la presencia de insecticida en la sangre por la proporción de insectos intoxicados.

TOXICOLOGICAL XENODETERMINATION OF DIELDRIN IN THE BLOOD (Summary)

The AA. describe a method to detect the presence of Dieldrin in mammals' peripheral blood, which they propose to call "Toxicological Xenodetermination of Dieldrin." Nymphs of hemipterus haematophagus *Rhodnius prolixus*, in groups of 10 to 15, are applied for 30 minutes

to the shaved skin of dogs suffering from a toxic condition. The nymphs gorged on blood are placed into Petri dishes, and then observed for 10 consecutive days. The presence of the insecticide in the blood is determined by the number of knockdown insects in each group.