

## TOXICOLOGIA DE LOS INSECTICIDAS ORGANOCLORADOS

Nilda A.G.G. de Fernícola<sup>1</sup>

### Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), un plaguicida es cualquier sustancia, o mezcla de sustancias, destinada a prevenir o controlar toda especie indeseable de plantas y animales; es también cualquier sustancia, o mezcla de sustancias, utilizada como desfoliante, desecante o reguladora del crecimiento vegetal. La OMS aclara que el término plaguicida abarca, además, cualquier sustancia que se emplee para combatir plagas durante la producción, almacenamiento, transporte, comercialización o elaboración de alimentos para el hombre y los animales, o que se administre a estos últimos para combatir insectos o arácnidos que se encuentren dentro o sobre sus cuerpos. El término no se aplica a los antibióticos u otros productos químicos administrados a los animales con otros fines, como el de estimular su crecimiento o modificar el comportamiento reproductivo, ni a los fertilizantes (1).

La toxicología estudia la intoxicación en todos sus aspectos, es decir, el estado producido por la alteración de la salud debida a la acción de un agente químico extraño al organismo, denominado xenobiótico. En el presente estudio se consideran agentes xenobióticos a los insecticidas y, entre estos, a los compuestos organoclorados.

### Toxicología de los insecticidas

Según algunos autores los elementos de la toxicología son: a) el agente químico capaz de producir un efecto en un organismo vivo; b) el sistema biológico u organismo vivo sobre el cual el agente químico puede actuar, y c) el efecto nocivo, resultado de la interacción de los dos elementos anteriores (2).

En lo que se refiere a la acción tóxica de los insecticidas y desde el punto de vista bioquímico a nivel subcelular o molecular es necesario saber cómo esas sustancias llegan a los tejidos, dónde actúan y qué funciones comprometen, con el fin de disminuir sus efectos tóxicos o evitar que ocurran intoxicaciones. La acción tóxica se produce cuando el agente químico alcanza el sitio de acción y ocasiona un daño bioquímico, que se revela, en un organismo vivo, mediante señales y síntomas que caracterizan la intoxicación. Se denomina intoxicación a la manifestación clínica de un estado fisiopatológico más o menos grave según el tipo de agente químico y de la concentración en el sitio de acción.

Antes de la Segunda Guerra Mundial se utilizaba para la lucha contra las plagas una tecnología relativamente primitiva, con limitado número de agentes químicos. Los compuestos como piretro, rotenona, nicotina, arsenicales inorgánicos, boratos y fluoruros eran los principales insecticidas; otros agentes químicos como estircinina y fluoracetato de sodio servían como rodenticidas, pero no eran muy eficientes.

<sup>1</sup> Organización Panamericana de la Salud, Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, Metepec, México.

En algunos casos las sales de cobre, cadmio y manganeso se empleaban como fungicidas. A principios del siglo XX se aplicaban como fumigantes el dióxido de azufre y el ácido cianhídrico (3). A partir de la segunda mitad del decenio de 1940 hasta alrededor de 1965, los insecticidas organoclorados tuvieron un gran uso en el control de insectos en la agricultura y en las campañas contra la malaria.

### Insecticidas organoclorados

Los insecticidas organoclorados comprenden los derivados clorados del etano, entre cuyos compuestos se considera el DDT; los derivados clorados de los ciclo-dienos, entre los que se incluyen clordano, aldrina, dieldrina, heptacloro, endrina y toxafeno; y los compuestos relacionados con el hexaclorociclohexano como el lindano (2).

Debido a que estos compuestos permanecen por mucho tiempo en el ambiente se dice que son persistentes, característica que depende de ciertas variables. Según la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (*International Union of Pure and Applied Chemistry*, IUPAC), persistencia es el tiempo de residencia de un agente químico específico en un compartimento definido del ambiente (4). El término hidrocarburos clorados, con el que se designa a veces a los plaguicidas o insecticidas sintéticos orgánicos con cloro en su molécula, no está bien definido ya que la dieldrina contiene también oxígeno, el endosulfán contiene azufre, etc. Además, casi un tercio de todos los insecticidas no clasificados como hidrocarburos clorados contienen cantidades significativas de halógenos; se clasifican en cambio como ésteres fosfóricos, carbamatos, etc., y no son persistentes. Los plaguicidas halogenados, que por lo general se denominan hidrocarburos halogenados, incluyen entre otros, triclorfón, diclorvos, bromofós,

pentaclorofenol, clorofenvinfos, 2,4,5-T y 2,4-D. Por consiguiente, se ha propuesto a la IUPAC no usar nombres colectivos como hidrocarburos clorados (5).

Los principales insecticidas sintéticos organoclorados (6, 7) son:

- DDT. Nombre común aprobado por la Organización Internacional de Patrones (*International Standards Organization*, ISO) para el producto técnico cuyo componente principal es el 1,1,1-tricloro-2,2-di-(4-clorofenil)-etano.

- BHC. Nombre común aprobado por la ISO para la mezcla de isómeros de 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano (HCH), en la que los principales isómeros son  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ . El isómero  $\gamma$  del HCH es el lindano y posee propiedades insecticidas, pero no así los demás.

- Aldrina. Nombre común aprobado por la ISO para el producto que contiene no menos de 95% de 1,2,3,4,10,10-hexacloro-1,4,4a,8,8a-hexahidroexo-1,4-endo-5,8-dimetanonaftaleno (HHDN).

- Dieldrina. Producto que contiene 85% de 1,2,3,4,10,10-hexacloro-6,7-epoxi-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidroexo-1,4-endo-5,8-dimetanonaftaleno (HEOD), según la ISO.

- Endrina. Nombre aprobado por la ISO para el 1,2,3,4,10,10-hexacloro-6,7-epoxi-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro-exo-1,4-exo-5,8-dimetanonaftaleno.

- Heptacloro. Nombre aprobado por la ISO para el 1,4,5,6,7,8,8-heptacloro-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanoindeno.

- Clordano. Producto comercial técnico, contiene 60 a 75% de 1,2,3,4,5,6,7,8,8-octacloro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-4,7-metanoindeno.

- Toxafeno. Producto constituido por una mezcla de canfeno clorado.

### Fases de la intoxicación

Para estudiar mejor la intoxicación que causan los insecticidas organoclorados

puede considerarse una serie de procesos, agrupados en cuatro fases: exposición, toxocinética, toxodinámica y clínica.

#### *Fase de exposición*

La exposición puede ser de duración breve o prolongada y las concentraciones pueden ir desde muy bajas hasta aquellas que son incompatibles con la vida. Deben tenerse en cuenta también las propiedades fisicoquímicas del agente.

*Vías de ingreso.* Los agentes tóxicos ingresan en el organismo humano por alguna de estas tres vías: digestiva, respiratoria y dérmica. Desde el punto de vista de la toxicología ambiental, la vía principal de ingreso del DDT es a través de los alimentos, sobre todo de los que tienen alto contenido de grasas (2).

La utilización de productos de uso doméstico que contienen DDT hace que la inhalación del aire en los hogares sea una importante vía de ingreso para los niños, así como la respiración de las partículas en suspensión que se encuentran en el aire de las regiones agrícolas donde se ha empleado el compuesto. Los insecticidas son agentes químicos que ejercen una acción letal sobre los insectos, y adquieren particular interés en toxicología ocupacional.

La penetración de los insecticidas en los insectos es por vía digestiva o a través de la quitina, y en ocasiones por las dos vías al mismo tiempo. Para que un compuesto químico actúe como insecticida de contacto necesita ser liposoluble, lo que facilita su paso a través de la quitina, y a la vez, el cumplimiento de la función para la que está destinado. Esta propiedad le permite también penetrar la piel humana y provocar intoxicaciones debido a la absorción por vía dérmica (3). El DDT en forma de polvo se absorbe poco por dicha vía; esta podría ser una de las razones por la cual las intoxicaciones no son más fre-

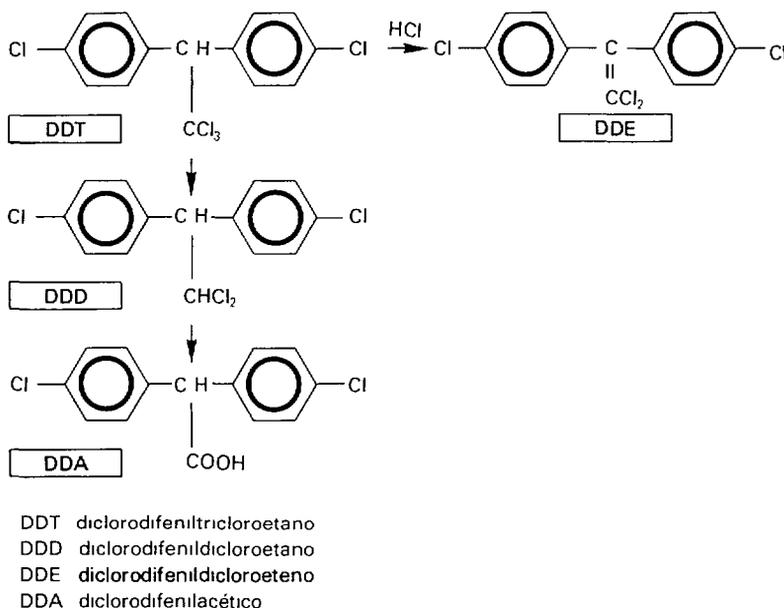
cuentes, ya que el producto se utiliza ampliamente y a veces sin las precauciones exigidas. La inhalación del polvo provoca irritación pulmonar. Los efectos primarios tóxicos no mortales, resultantes de la ingestión por exposición a altas concentraciones, se presentan en el hígado, y lo mismo ocurre en casos de intoxicaciones subagudas o crónicas. En trabajos experimentales con dosis elevadas de agentes tóxicos se ha observado necrosis centrolobular del hígado (2).

#### *Fase toxocinética*

Incluye todos los procesos comprendidos entre la disponibilidad química y la concentración de insecticidas absorbida en los diversos compartimentos del organismo. La cantidad de agente químico que se distribuye a través de la circulación sanguínea representa la disponibilidad biológica del agente tóxico. En esta fase de distribución es importante la afinidad del insecticida en relación con las proteínas del plasma o de otras macromoléculas, así como la velocidad de biotransformación a que están sujetos estos compuestos y su vida media biológica.

En el organismo animal el proceso de biotransformación de los xenobióticos comprende todas las transformaciones metabólicas del agente químico que son catalizadas por enzimas de la fracción microsomal del retículo endoplasmático hepático. Este mecanismo desempeña un papel importante en la duración de la acción tóxica pues favorece la eliminación de sustancias tóxicas por introducción en sus moléculas de radicales que las hacen más polares, pero que a veces son de toxicidad más elevada (figura 1). En la biotransformación del DDT, la presencia de p-p'DDE en el suero indica una exposición de larga duración al DDT, mientras que p-p'DDT demuestra una exposición

FIGURA 1—Biotransformación del DDT.



reciente (8). Se ha señalado también que existe una relación entre la concentración de dieldrina en sangre y el ingreso diario debido a la dieta (9).

Una interesante propiedad de los insecticidas organoclorados es su capacidad de inducir enzimas hepáticas que intervienen en la biotransformación de medicamentos. Algunos sistemas enzimáticos inducidos por los insecticidas son las oxidasas de función mixta y las transferasas (3). Esta inducción de enzimas tiene un efecto fisiológico que consiste en un aumento de la actividad enzimática para algunas sustancias endógenas, acelerando, por ejemplo, la eliminación de varias hormonas esteroides (3). El DDT y el *o-p'*DDD aumentan el metabolismo del cortisol y producen 6- $\beta$ -hidrocortisol. No solo el DDT y sus isómeros, sino también sus productos de biotransformación DDD, DDE y DDA, son potentes inductores de enzimas microsomales hepáticas, biotransformadoras de fármacos en ratas

(10). La exposición al DDT puede ser responsable de la resistencia que muestran algunas ratas de campo a la warfarina, dado que el insecticida acelera la biotransformación del dicumarol (11) y de la warfarina (12).

Es obvio que existe una diferencia entre las especies en cuanto al efecto que produce la exposición a insecticidas organoclorados. Así, en trabajadores de una fábrica de DDT se constató que la vida media de la fenilbutazona en el plasma había disminuido en comparación con un grupo testigo (13). Lo mismo se observó en trabajadores expuestos a lindano (14); en ellos la concentración del producto se consideró como indicador válido de la intensidad de la exposición (15). La eliminación acelerada de algunos fármacos, inducida por plaguicidas clorados, tiene larga duración y se ha comprobado que la vida media de la antipirina en trabajadores expuestos al DDT era de  $9,8 \pm 2,8$  h durante la época de trabajo, y de

10,9 ± 3,8 h después de ocho meses de exposición (16). Se ha sugerido que en el caso de la antipirina el acortamiento de la vida media se produce con niveles de 200 ng/ml de plasma, tomando en consideración la suma de p-p'DDE y p-p'DDT (17). Algunos insecticidas se eliminan poco y se acumulan en el organismo humano; los que tienen un bajo índice de eliminación son el DDT, la dieldrina, el β-HCH y el heptacloro.

No hay duda de que parte de la población mundial ha estado expuesta al DDT y a sus derivados desde que estos compuestos han sido introducidos en el comercio en el decenio de 1940, y que se han acumulado en el tejido adiposo de los individuos; con todo, no se ha evaluado aún el riesgo que representa esta acumulación para la salud (2). En Estados Unidos de América se prohibió en 1972 el uso del DDT en la agricultura (18). En 1950 se detectó por primera vez la presencia de DDT en la leche humana (19). Posteriormente se estudió la relación entre los valores de insecticidas clorados en el suero y la leche humanos en muestras obtenidas en áreas con ecología diferente (20). Se analizaron p-p'DDE, p-p'DDT, dieldrina y hexaclorobenceno, pero no se halló correlación entre los niveles en leche y suero, lo que es significativo en términos epidemiológicos. Al parecer, las concentraciones de p-p'DDE en la leche no indican si la exposición ha sido prolongada o breve, al contrario de lo que sucede con el suero; en este último caso la exposición prolongada puede estimarse por los niveles de p-p'DDE.

El DDT y uno de sus principales productos de biotransformación, el DDE, tienen un alto coeficiente de partición grasa/agua, y por ello se acumulan en el tejido adiposo. Laws *et al.* indicaron que la concentración de DDT en grasa es 338 veces mayor que en suero (21). Se han encontrado altas concentraciones de DDT

en el tejido graso de trabajadores, sin observar efecto tóxico. Los resultados obtenidos en varios estudios en animales o humanos indican que no hay correlación entre los niveles de DDT en el tejido adiposo y las señales típicas de intoxicación. La mejor correlación entre la concentración en el tejido y el efecto tóxico es la que se refiere a la concentración de DDT en el cerebro. La acumulación del agente tóxico en el tejido adiposo impide que este llegue a sitios críticos del sistema nervioso donde se manifiestan los efectos tóxicos agudos. Se ha demostrado que ratas expuestas a DDT durante períodos prolongados hasta que la concentración en el tejido adiposo alcanza niveles altos, sin que se observen señales de intoxicación, revelan en cambio síntomas típicos de intoxicación aguda al ser sometidas a ayuno. Esto puede explicarse porque el DDT acumulado en la grasa queda liberado y es transportado a los sitios críticos del sistema nervioso (22). La concentración de dieldrina en los tejidos se mide como HEOD, componente principal de la dieldrina técnica y producto de biotransformación de la aldrina. Así, la concentración de dieldrina en los tejidos refleja la exposición a esta sustancia y a la aldrina (23, 24)

En 1950 se detectó la presencia de DDT en leche materna (19); estudios posteriores revelaron no solo la presencia de DDT sino también de otros plaguicidas organoclorados y de sus productos de biotransformación, principalmente en grasa y leche humana. A este respecto, también se realizaron estudios en América Latina en muestras de leche materna obtenidas en Guatemala (25-27), México (28), Argentina (29), Chile (30) y El Salvador (27). Asimismo se investigaron los niveles de DDT y sus productos de biotransformación en grasa humana en muestras obtenidas en algunos países de la Región (30, 31), y en muestras de suero humano de habitantes de Brasil (32).

### *Fase toxodinámica*

La tercera fase comprende la interacción de las moléculas del xenobiótico en los sitios específicos de acción, es decir, con los receptores. Dicha interacción produce un efecto cuya intensidad depende de la cantidad del agente químico que está interactuando. El mecanismo de acción tóxica del DDT y demás compuestos del grupo no está bien aclarado, pero parece deberse a que el DDT interfiere en la transmisión del impulso nervioso en el axón de las células del sistema nervioso central. En condiciones normales, cuando un impulso pasa a través de un axón hay un movimiento rápido de iones de sodio y de potasio a través de la membrana del axón. El potasio sale de la célula y el sodio entra, movimiento que despolariza la membrana por corto tiempo, pero vuelve a polarizarse al cesar el impulso y el flujo de cationes se invierte. El DDT interfiere en este intercambio de cationes e impide que se restaure la polarización después del paso del impulso. El resultado es una sucesión de impulsos más o menos continuos a lo largo de la fibra, seguidos de un impulso simple. Cuando el daño afecta a muchas células nerviosas se produce una grave interrupción de las funciones del sistema nervioso. El efecto tóxico ocasionado por otros insecticidas probablemente se debe al mismo mecanismo de acción (3).

Se ha sugerido que el responsable de la alteración de la permeabilidad de la membrana del axón nervioso podría ser un complejo de transferencia, cargado, entre el DDT y algún constituyente de la fibra nerviosa (2). El DDT tiene afinidad por los lípidos de la membrana de la vaina del axón y provoca descargas repetidas en el nervio que se manifiestan por temblores. La inestabilidad del axón nervioso se debe a la presencia de DET, el cual altera la permeabilidad de la membrana para los iones de sodio y de potasio, tal vez por la formación de un complejo transportador

entre DDT y los componentes de la membrana. El metoxicloro y el DDD actúan del mismo modo sobre el axón nervioso. Los compuestos hexaclorociclohexano (de los cuales el isómero  $\gamma$ , lindano, es el más efectivo), así como el clordano, la aldrina, la dieldrina, el toxafeno y el endosulfán son neurotóxicos y actúan de preferencia sobre el ganglio nervioso, probablemente por la formación de un complejo transportador con la membrana presináptica (33). Los indicios que revelan la existencia de intoxicación en ratas después de la administración de una dosis de DDT están directamente relacionados con su concentración en el cerebro (34).

El valor práctico del conocimiento del mecanismo de la acción tóxica de los insecticidas es producir insecticidas más seguros, mejorar el diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones, y obtener antídotos (35). Los estudios sobre dicho mecanismo han sido de gran beneficio y a menudo han proporcionado informaciones útiles para el diseño de compuestos confiables (36).

### *Fase clínica*

La fase clínica está representada por el conjunto de señales y síntomas clínicos que ponen en evidencia el estado fisiopatológico que resulta de la acción nociva de un agente químico. En general se describen tres tipos de intoxicación, de acuerdo con la rapidez de la aparición de los síntomas, la gravedad y duración de los mismos y la velocidad con que se absorbe la sustancia tóxica. Una terminología arbitraria, pero práctica, se basa en la duración de la exposición y así se define la intoxicación aguda, subaguda y crónica (22).

Los insecticidas organoclorados tienen un efecto tóxico agudo menor que los insecticidas organofosforados o los carbamatos, si bien el efecto crónico es mayor (2).

La acumulación prolongada en el tejido adiposo de compuestos organoclorados, debida a exposición ocupacional o ambiental, podrá producir una intoxicación aguda si dichos compuestos entran rápidamente en la circulación sanguínea. La intoxicación aguda ocurre en la mayoría de los casos por ingestión accidental o intencional de insecticidas de uso doméstico, en especial en los niños. Inclusive algunos insecticidas pueden provocar intoxicaciones crónicas (3).

Los síntomas característicos de la intoxicación son alteraciones sensoriales como hormigueo, entumecimiento, visión borrosa, alteración mental, aprensión, desorientación, pérdida del conocimiento y convulsiones. Estos efectos neurotóxicos son evidentes cuando han ingresado en el organismo cantidades altas de agentes tóxicos, pero no ocurren con cantidades normalmente presentes como residuos. Los insecticidas más poderosos como convulsivantes son lindano, dieldrina, endrina, clordano, heptacloro, toxafeno y estrobano. En dosis moderadas pueden causar alteraciones mentales y sensoriales, así como contorsiones musculares, sin producir convulsiones (3).

La intoxicación con insecticidas derivados de los ciclodienos clorados dan lugar a síntomas semejantes a los de la intoxicación con DDT. Sin embargo, hay una diferencia, las convulsiones aparecen antes que otros síntomas. Estos son, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, mareos y contracciones. Se ha informado de varios casos mortales ocasionados por estos agentes tóxicos.

En las intoxicaciones humanas agudas, los plaguicidas son responsables de una fracción pequeña pero significativa. Por ejemplo, las estadísticas de 1973 correspondientes a centros de control de intoxicaciones en Estados Unidos indican que de 1 666 intoxicaciones mortales accidentales, 32 correspondieron a plaguicidas. En California, en 1975, se produjeron 20

muerdes atribuidas a plaguicidas, de las cuales 17 fueron suicidios, uno o dos homicidios y una de origen ocupacional (35). En cuanto a las intoxicaciones agudas, no letales, producidas por plaguicidas, la mayoría de las personas afectadas durante la exposición ocupacional en California en 1975 fueron agricultores (6). Muchas de las intoxicaciones no resultaron graves, pero necesitaron tratamiento médico. El empleo de plaguicidas en el hogar ha dado lugar a numerosas intoxicaciones, si bien muchas no fueron mortales (35).

Las intoxicaciones por plaguicidas ocurren con mayor frecuencia en primavera y verano, épocas en que se utilizan más estos compuestos. Los individuos que manipulan plaguicidas concentrados, como formuladores, cargadores y aplicadores, están expuestos a mayores riesgos. Para los agricultores las posibilidades de intoxicación son elevadas pero menos graves.

### **Evaluación de la toxicidad**

El grado de toxicidad de las sustancias puede evaluarse mediante la relación dosis-efecto. Con todo, dado que es difícil establecer la magnitud del efecto individual, en la actualidad la toxicidad se expresa en función de la relación dosis-respuesta. La forma más rudimentaria de expresar la toxicidad de una sustancia es a través de la  $DL_{50}$ , es decir, la cantidad (dosis) de un agente tóxico suficiente para matar (efecto) la mitad de un grupo de animales utilizados en el experimento (respuesta). La determinación de la  $DL_{50}$  para diferentes agentes químicos proporciona una escala de toxicidad para cada uno de ellos. Con este razonamiento se han establecido los límites máximos de exposición y los límites de tolerancia biológica (37).

## Resumen

Los insecticidas organoclorados comprenden los derivados clorados del etano y de los ciclodienos y los compuestos relacionados con el hexaclorociclohexano. Los principales son DDT, BHC, aldrina, dieldrina, endrina, heptacloro, clordano y toxafeno. Su ingreso en el organismo puede ser por vía digestiva, respiratoria o dérmica y la intoxicación que causan incluye la fase de exposición, que comprende períodos breves o prolongados de exposición a diversos niveles de concentración del insecticida; la fase toxicocinética, o sea la relación entre la disponibilidad biológica del agente tóxico y la cantidad absor-

bida en las diferentes partes del organismo; la fase toxodinámica, que se refiere a la interacción de las moléculas del agente tóxico en los sitios específicos de acción, y por último la fase clínica, que está representada por el conjunto de signos y síntomas clínicos que ponen de manifiesto un estado fisiopatológico. Ahora bien, para la evaluación del grado de toxicidad de una sustancia debe considerarse la relación dosis-respuesta. Para determinar la toxicidad de los agentes químicos se ha recurrido a la  $DL_{50}$ , lo que ha contribuido a establecer los límites máximos de exposición y los límites de tolerancia biológica. ■

## REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. *Residuos de plaguicidas en los alimentos*. Informe de la Reunión Conjunta FAO/OMS, 1975. Ginebra, 1976. (Serie de Informes Técnicos 592.)
2. Casarett, L. J. *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. New York, Macmillan Co., 1980.
3. Tu, A. T. *Survey of Contemporary Toxicology*. Vol. 2, New York, John Wiley, 1982.
4. Greenhalgh, R., Baron, R. L., Desmoras, J., Engst, R., Esser, H. O. y Klein, W. Definition of persistence in pesticide chemistry. *Pure Appl Chem* 52:2565-2566, 1980.
5. Korte, F. y Klein, W. Some problems of environmental chemistry. *Farmacol Int* 5:1-35, 1971.
6. Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. *Some Organochlorine Pesticides*. IARC, Lyon, 1974. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 5.)
7. Hayes, W. J. *Toxicology of Pesticides*. Baltimore, Williams and Wilkins Co., 1974.
8. Davies, J. E., Edmunson, W. R., Maceo, A., Barquet, A. y Cassidy, J. *Am J Public Health* 59:435, 1969.
9. Robinson, J. The relationship between the dietary intake and the body burden of HEOD (dieldrin). *Eur J Toxicol* 2:210-211, 1969.
10. Azarnoff, D. L., Grady, H. J. y Svoboda, D. J. The effect of DDD on barbiturate and steroid-induced hypnosis in the dog and rat. *Biochem Pharmacol* 15:1985-1993, 1966. Citado por: Azarnoff, D. L. Insecticides: Effect on drug metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 22(5):817-822, 1977.
11. Cucinell, S. A., Conney, A. H., Sansur, M. y Burns, J. J. Drug interaction in man. I. Lowering effect of phenobarbital on plasma levels of bishydroxy coumarin (Dicoumarol) and diphenylhydantoin (Dilatin). *Clin Pharmacol Ther* 6:420-429, 1965.
12. Ikeda, M., Sczesny, B. y Barnes, M. Enhanced metabolism and decreased toxicity of warfarin in rats pretreated with phenobarbital, DDT or chlordane. *Fed Proc* 25:417, 1966.
13. Poland, A., Smith, D., Kuntzman, R., Jacobson, M. y Conney, A. H. Effect of extensive occupational exposure to DDT on phenylbutazone and cortisol metabolism in human beings. *Clin Pharmacol Ther* 11:724-732, 1970.
14. Kolmodin-Hedman, B. Decreased plasma half-life of phenylbutazone in workers exposed to chlorinated pesticides. *Eur J Pharmacol* 5:195-198, 1973.
15. Milby, T. H., Samuels, A. J. y Ottoni, F. Human exposure to lindane; blood lindane levels as a function of exposure. *J Occup Med* 10:584-587, 1968.
16. Kolmodin-Hedman, B., Alexanderson, B. y Sjöqvist, F. Effect of exposure to lindane on drug metabolism: Decreased hexobarbital

- sleepingtimes and increased antipyrine disappearance rate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 20:299-307, 1971.
17. Kolmodin-Hedman, B. Exposure to lindane and DDT and its effects on drug metabolism and serum lipoproteins. Universidad de Estocolmo. Estocolmo, 1974. (Tesis doctoral.)
  18. Fleet, R. R. y Plapp, F. W. DDT residues in snakes decline since DDT ban. *Bull Environ Contam Toxicol* 19(4):383-388, 1978.
  19. Lang, E. P., Kunse, F. M. y Prickett, C. S. Occurrence of DDT in human fat and milk. *Arch Ind Hyg* 3:245-246, 1951.
  20. Dymont, P. G., Hebertson, L. M. y Decker, W. J. Relationship between levels of chlorinated hydrocarbon insecticides in human milk and serum. *Bull Environ Contam Toxicol* 6(5):449-452, 1971.
  21. Laws, E. R., Curley, A. y Biros, F. J. Men with intensive occupational exposure to DDT. *Arch Environ Health* 15:766-775, 1967.
  22. Barnes, J. M. Research vs. testing. *Food Drug Cosmet Law J* (Chicago), marzo de 1960. p. 158. Citado por: Lauwerys, R. *Précis de Toxicologie Industrielle et des Intoxications Professionnelles*. J. Duculot, 1972.
  23. Hunter, O. G. y Robinson, J. Aldrin and dieldrin. The safety of present exposures of the general populations of the United Kingdom and the United States. *Food Cosmet Toxicol* 5:781-787, 1967.
  24. Mick, D. L., Long, D. R., Dretchen, J. S. y Bonderman, P. Aldrin and dieldrin in human blood components. *Arch Environ Health* 23:177-180, 1971.
  25. Olszyna-Marzys, A. E., de Campos, M., Taghi Favar, M. y Thomas, M. Residuos de plaguicidas clorados en la leche humana en Guatemala. *Bol Of Sanit Panam* 74(2):93-107, 1973.
  26. Winter, M., Thomas, M., Wernick, S., Levin, S. y Taghi Favar, M. Analysis of pesticide residues in 290 samples of Guatemalan mothers' milk. *Bull Environ Contam Toxicol* 16:652-657, 1976.
  27. De Campos, M. y Olszyna-Marzys, A. E. Contamination of human milk with chlorinated pesticides in Guatemala and in El Salvador. *Arch Environ Contam Toxicol* 8:43-58, 1979.
  28. Albert, L. M., Cebrián, P., Vega, L., Ruiz, P. y Hernández, P. Organochlorine pesticides in human milk in Mexico. *IVth International Pesticide Congress*. Zurich, 1978. (IV PAC Abstract VI 801).
  29. García Fernández, C. Estudios y comentarios sobre impregnación humana por plaguicidas organoclorados en la República Argentina. *Medicina* (Buenos Aires) 34:393-410, 1974.
  30. Tapia, R., Bocica, R. y Dimitroff, N. Niveles de DDT y DDE en tejido adiposo y leche humana por cromatografía de gases. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Chile. Santiago, 1978. (Tesis doctoral.)
  31. Albert, L., Méndez, F., Cebrián, M. E. y Portales, A. Organochlorine pesticide residues in human adipose tissue in Mexico: Results of a preliminary study in three Mexican cities. *Arch Environ Health* 35(5):262-269, 1980.
  32. Fernícola, N. A. G. G. de y Azevedo, F. A. Serum levels of organochlorine insecticides in humans in São Paulo, Brazil. *Vet Hum Toxicol* 24(2):91-93, 1982.
  33. Brown, A. W. A. *Ecology of Pesticides*. New York, John Wiley and Sons, 1978.
  34. Dale, W. E., Gaines, T. B. y Hayes, W. J. Poisoning by DDT: Relation between clinical signs and concentration in rats' brain. *Science* 142:1474-1476, 1963.
  35. Byard, J. L. Mechanism of acute human poisoning by pesticides. *Clin Toxicol* 14(2):187-193, 1979.
  36. Aldridge, W. N. Insecticides, past, present and future. Practice and the understanding of mechanism. *Ann Occup Hyg* 22(4):407-409, 1979.
  37. Moraes, E. C. F. Aspectos da bioquímica da intoxicação e índice de exposição. *Rev Bras Saude Ocup* 21(6):48-51, 1978.

### Toxicology of organochlorinated insecticides (Summary)

Organochlorinated insecticides include chlorinated derivatives of ethane and of cyclo-dienes, in addition to compounds related to hexachlorocyclohexane. The main insecticides are DDT, BHC, aldrin, dieldrin, endrin, hep-

tachlor, chlordane and toxaphene. Such insecticides may enter the organism through the digestive system, respiratory system or the skin, and the intoxication they cause includes four phases: the exposure phase refers to brief or pro-

longed periods of exposure to different levels of concentration of the insecticide; the toxicokinetic phase refers to the ratio of the biological availability of the toxic agent to the quantity absorbed in the different parts of the organism; the toxicodynamic phase refers to the interaction of the toxic agent molecules at the specific sites of action and, finally, the clinical

phase is represented by the set of clinical signs and symptoms that indicate a physiopathological state. The dose-response ratio should be taken into consideration in evaluating a substance's degree of toxicity.  $LD_{50}$  was used to determine the toxicity of the chemical agents and made it possible to establish maximum exposure and biological tolerance limits.

### **Toxicologia dos inseticidas organoclorados (Resumo)**

Os inseticidas organoclorados compreendem os derivados do etano e dos ciclodienos e os compostos relacionados com o hexaclorociclohexano. Os principais são DDT, BHC, aldrina, dieldrina, endrina, heptacloro, clordano e toxafeno. Sua entrada no organismo pode ser por via digestiva, respiratória ou dérmica, e a intoxicação que causam inclui a fase de exposição, que compreende períodos breves ou prolongados de exposição a diversos níveis de concentração do inseticida; a fase toxicocinética, ou seja, a relação entre a disponibilidade biológica do agente tóxico e a quantidade

absorvida nas diferentes partes do organismo; a fase toxodinâmica, que se refere à interação das moléculas do agente tóxico nos lugares específicos de ação; e, por último, a fase clínica, representada pelo conjunto de sinais e sintomas clínicos que manifestam um estado fisiopatológico. Para avaliar o grau de toxicidade de uma substância, deve-se considerar a relação dose-resposta. Para determinar a toxicidade dos agentes químicos recorreu-se à  $DL_{50}$  o que contribuiu para estabelecer os limites máximos de exposição e os limites de tolerância biológica.

### **Toxicologie des insecticides organo-chlorés (Résumé)**

Les dérivés chlorés de l'étain et des cyclo-diènes, ainsi que les composés d'hexachlorocyclohexane constituent les insecticides organochlorés dont les principaux sont connus sous les noms de DDT, BHC, aldrine, dieldrine, endrine, heptachlore, chlordane et toxaphène. Introduits dans l'organisme par voie digestive, respiratoire ou dérmique, ils occasionnent une intoxication, laquelle comporte diverses phases: une phase d'exposition, plus ou moins brève ou prolongée selon le niveau de concentration de l'insecticide; une phase toxicocinétique, c'est-à-dire le rapport entre la disponibilité biologique de l'agent toxique et la

quantité absorbée par les différentes parties de l'organisme; une phase toxodynamique constituée par l'interaction des molécules de l'agent toxique aux points spécifiques de son action; enfin, une phase clinique au cours de laquelle apparaissent les indices et symptômes cliniques révélateurs d'un état physiopathologique. Quant à l'évaluation du degré de toxicité d'une substance, il y a lieu de prendre en considération le rapport dose-réaction. La toxicité des agents chimiques a été déterminée au moyen de la  $DL_{50}$  et il a été ainsi possible d'établir les limites maximales d'exposition et les limites de tolérance biologique.