

SOBRE LA FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA DEL 0,0 - DIMETIL 2, 2, 2, - TRICLORO - 1 - HIDROXIMETIL FOSFONATO

(Neguvon, Dipterex, etc.)*

Por los Dres. **Juan A. Rodríguez García** (1) y **Rastoil S. Perdomo** (2)

Trabajo realizado en el Instituto de Terapéutica y Medicina
Experimental

El continuo desarrollo de compuestos orgánicos fosforados con propiedades parasiticidas de amplias aplicaciones prácticas ha despertado el interés de los investigadores en estudiar las acciones farmacológicas y toxicológicas de estas sustancias.

Muchos accidentes agudos han sido citados como resultado de su fabricación y manipuleo, así como también fenómenos tóxicos crónicos resultantes de la ingestión continuada de residuos de pulverizaciones de dichos pesticidas.

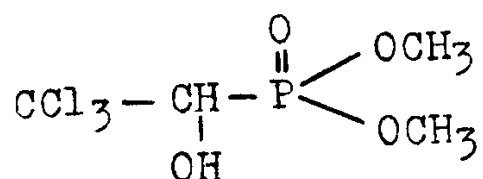
Todos los compuestos de la familia de los alquil fosfatos han demostrado ser agentes anticolinesterásicos tanto "in vitro" como "in vivo" (1, 2, 3, 4), de lo cual se deduce que podrían tener también ciertas aplicaciones terapéuticas basadas en esta propiedad.

Estos experimentos, parte de un estudio más completo el cual comprende incluso la determinación del grado de eficacia ecto y endoparasiticida en los animales domésticos, se efectuaron sobre el éster del ácido dimetil-tricloro-oxietil fosfórico, conocido bajo los nombres comerciales de Neguvon, Dipterex o L 13/59.

(*) Proporcionado a este Instituto por gentileza del Dr. Santiago Genninazza, de la firma Strauch y Cía., S.A.

(1) Director del Instituto de Terapéutica y Medicina Experimental y Catedrático de Materia Médica y Terapéutica.

(2) Jefe de Departamento y Catedrático (interino) de Farmacia y Toxicología.



La referida sustancia ha sido recientemente introducida al país con fines comerciales a efectos de combatir diversas parasitosis en la especie ovina, encontrándose actualmente sometida a los respectivos controles.

La misma se presenta como un polvo blanco cristalino de olor característico. Su solubilidad en el agua es de un 15 por 100, siendo soluble en la mayoría de los solventes orgánicos. El peso molecular es 257.5, siendo su contenido en fósforo 12 por 100, pudiendo servir la presencia de este elemento para la determinación analítica del compuesto (5).

MATERIALES Y METODOS

Ratones blancos de ambos sexos, de un peso promedio de 20 gramos, procedentes del Laboratorio de Biología Animal. Las inyecciones fueron practicadas por vía intraperitoneal, ajustándose las concentraciones de las diferentes drogas, de modo de no sobrepasar un volumen de solución mayor de 0.5 ml.

Para estudiar el efecto protector de la atropina y la eserina asociadas, se inyectaron estas drogas a intervalo de 5 minutos entre una y otra.

La observación de los ratones inyectados se prolongó por espacio de 8 días.

Perros de ambos sexos y diversos pesos. En todos los casos que fué necesario se empleó como anestésico el Luminal sódico, por vía intravenosa, a la dosis de 120 mgm/kgm.

Los experimentos en lanares fueron realizados en el Campo de Prácticas y Experimentación de la Facultad de Veterinaria, sito en Migues (Depto. de Canelones), en los primeros días de noviembre de 1959.

Se utilizó un lote de 17 individuos pertenecientes a cruza Corriedale y Karakul, de ambos sexos y de edades comprendidas entre 8 meses y 2-3 años y en excelente estado fisiológico.

La solución de Neguvon al 10 % se administró mediante una jeringa de 100 ml. provista de un tubo de goma para introducir en la boca. Durante la operación los animales fueron mantenidos

de pie, sin levantárseles apreciablemente la cabeza, inyectándose lentamente para asegurar una correcta deglución del líquido.

Las dosis fueron calculadas por kgm. de peso, para lo cual los animales fueron pesados previamente en una báscula.

El registro de la presión arterial y de la respiración se obtuvo mediante los métodos usuales.

Para registrar los movimientos del intestino delgado, introdujimos en la luz de un asa de yeyuno, mediante una pequeña incisión de la pared, una sonda terminada en un dedo de guante, moderadamente distendido con agua. La sonda fué conectada a un tambor de Marey. Para los movimientos del colon usamos el mismo dispositivo pero introduciendo la sonda por vía rectal, previo lavado intestinal con agua jabonosa.

Para estudiar las respuestas de la vejiga, introdujimos en este órgano, a través de la uretra, un tubo de polietileno de 2 mm. de diámetro interno. Se llenó moderadamente la vejiga con solución salina normal tibia y se conectó la sonda a un tambor de Marey.

Para ensayos sobre órganos aislados empleamos un baño con control de temperatura. Como líquido de perfusión se usó la solución de Tyrode oxigenada y a 38°C de temperatura.

En el texto se omitirá el nombre de los aniones en drogas tales como sulfato de atropina, salicilato de eserina, cloruro de acetilcolina, etc.

El Neguvon de grado técnico, utilizado en estos ensayos fué disuelto en agua destilada, renovándose diariamente las soluciones.

I. — TOXICIDAD AGUDA

Los ensayos de toxicidad fueron practicados en ratones, perros y ovinos, con vistas a obtener una indicación de la variabilidad de dichas especies en respuesta al Neguvon y recoger datos que permitieran una comparación de toxicidad de esta sustancia con respecto a otros fosfatos orgánicos anticolinestésicos.

Los datos de mortalidad se obtuvieron observando los animales durante 8 días, aunque tratándose de ratones, fué excepcional la producción de muertes a partir de las primeras cuarenta y ocho horas de la administración.

Los valores de la DL 50 para ratones fueron calculados mediante ajuste de la curva logística por el método de máxima verosimilitud (6) y los valores en perros y ovinos fueron estimados por inspección gruesa de los datos.

A) **Ratones blancos.** — Los síntomas tóxicos aparecen dentro de los primeros cinco minutos siguientes a la inyección intraperitoneal. Se caracterizan al principio por temblores localizados y pérdida del equilibrio y luego por salivación, micciones y defecación. Finalmente sobreviene postración y muerte. En casos menos severos la postración no es tan intensa, siendo posible observar contracciones fasciculares generalizadas durante varias horas, las que paulatinamente se atenúan hasta desaparecer, con restablecimiento de los animales.

Cuadro 1

Mortalidad en ratones tratados con Neguvon y resultados de la premedicación con atropina y atropina-eserina combinadas.

<i>Premedica- ción y dosis intra-perito- neal</i>	<i>Intervalo entre preme- dicación y Neguvon</i>	<i>Dosis de Neguvon intra-peri- toneal</i>	<i>Mortalidad en 8 días</i>	<i>Dosis L. 50</i>	Σ
mgm/kgm.	Mín.	mgm/kgm.		mgm/kgm.	
Ninguna		225 250 500 750	0/20 2/10 6/10 10/10	412	133
Atropina: 20	30	0 225 500 800 1000 1500	0/10 0/20 0/10 2/10 4/10 10/10	1001	69
Atropina: 20 Eserina: 5 5 mín. inter- valo entre una y otra	30	0 800 1000 1500 2000	0/10 0/10 2/10 4/10 10/10	1423	337

Efectos de la atropina y eserina sobre la toxicidad del Neguvon

En una serie de ensayos hemos tratado de determinar el grado de protección desarrollado por ambos alcaloides, teniendo en cuenta que el último citado protege contra la acción letal y

el efecto anticolinesterásico "in vitro" del DFP y Paration administrados subsiguientemente (7, 8, 9, 10).

En el cuadro 1 se resumen todos estos experimentos. Se observa que la administración profláctica de atropina aumenta unas 2.5 veces la dosis letal de Neguvon, mientras que con el tratamiento combinado de atropina- eserina la misma se eleva a unas 3.5 veces.

B) Perros. — Los síntomas del envenenamiento agudo por esta sustancia evidencian una marcada estimulación colinérgica.

La inyección intravenosa de 50 mgm. de Neguvon por kilo de peso, produce al cabo de unos 10 minutos salivación seguida de náuseas y vómitos repetidos; luego se instala una diarrea acompañada de intenso tenesmo y emisión de heces líquidas sanguinolentas. Se aprecia miosis de cierta intensidad. A los 20-30 minutos comienzan a notarse temblores musculares generalizados, seguidos por una manifiesta incoordinación locomotriz. Aún cuando la intensidad de los temblores puede alcanzar grados considerables, no nos ha sido dado comprobar verdaderas convulsiones.

A las 2 horas de la inyección todas estas manifestaciones tienden a atenuarse, haciéndose evidente el restablecimiento del animal. A las 24 horas los perros se hallaban en estado aparentemente normal.

Con dosis de 100 mgm. de Neguvon por kilo de peso se registran las mismas manifestaciones, haciéndose más acentuados los fenómenos de incoordinación. Pese a la severidad del cuadro, el animal conserva íntegramente sus reflejos. A las 2 horas los animales experimentan una clara mejoría, aún cuando persisten algunos temblores en áreas delimitadas. A las 24 horas no ofrecen ninguna alteración clínica aparente.

Dosis de 200 mgm. por kilo de peso por vía i.v. causan a los 5 minutos ligera vacilación seguida de vómitos, defecaciones, micciones y postración. La respiración se torna muy lenta y superficial y la frecuencia del pulso desciende en forma notable, cesando ambas en forma casi simultánea alrededor de los 30 minutos siguientes a la administración.

A un perro de 14 kilos de peso le administramos "per os", mediante sonda gástrica, una dosis de 500 mgm. de Neguvon por kilo de peso, en solución al 10 por 100.

A los 10 minutos se produjeron deposiciones líquidas y gran tenesmo; a los 25 minutos aparecieron temblores generalizados. A los 45 minutos el animal presentó disnea y postración intensas, sobreviniendo la muerte a los 60 minutos.

La autopsia de los perros muertos por esta sustancia muestra el corazón en diástole e intensa congestión pulmonar, sin acumulación de líquido en el árbol bronquial.

Todo el intestino se encuentra poderosamente contraído y con la mucosa congestionada y hemorrágica en algunas partes, lesiones éstas que también se observan en perros intoxicados con otros fosforados tales como el OMPA (11). La vejiga aparece muy contraída, presentando el volumen de una nuez. También se observan congestiones en la mayor parte de las vísceras.

La atropina se comporta como un eficaz antídoto de las manifestaciones colinérgicas causadas por el Neguvon, elevando marcadamente la dosis letal de esta sustancia.

En efecto, hemos observado que la inyección subcutánea o intravenosa del citado alcaloide a la dosis de 0.2 mgm/kgm., previene los efectos muscarínicos del Neguvon inyectado a la dosis de 50 mgm/kgm., 10 minutos más tarde. Los animales permanecen prácticamente normales, notándose solamente, de manera ocasional, algunas contracciones fasciculares.

La acción protectora de la atropina se evidenció claramente en un perro al cual inyectamos 200 mgm/kgm. de Neguvon por vía intravenosa. 30 minutos antes administramos por vía subcutánea 5 mgm/kgm. de atropina. Inmediatamente después de la inyección del fosforado, el animal cayó en un profundo estado de hipnosis, conservando respiración y pulso casi normales. A los 40 minutos comenzó a mostrar algunas contracciones fibrilares en los músculos del cuello y movimientos espasmódicos en los miembros posteriores.

Poco a poco el perro se fué reponiendo y a las 2 horas se encontraba en condiciones de caminar. Al día siguiente estaba totalmente restablecido.

C) Ovinos. — Hemos estudiado la tolerancia de los ovinos a la ingestión del Neguvon en solución acuosa al 10 %.

En los casos en que los animales experimentaron efectos tóxicos, éstos se hicieron presentes a los pocos minutos de la administración, prolongándose en forma bien aparente durante una hora, para luego atenuarse y desaparecer al cabo de unas 3 horas.

Las manifestaciones tóxicas más constantes consistieron en contracturas fasciculares generalizadas, salivación abundante, incoordinación motriz, miosis y expulsión de heces de consistencia blanda. En los casos de evolución mortal, a los referidos sín-

tomas se agregó una intensa postración, acompañada de depresión cardiovascular y respiratoria.

Finalmente se produce parálisis respiratoria que precede a la del corazón.

En estos experimentos registramos 4 casos de muerte, habiéndose producido las mismas dentro de los 60 min. siguientes a la ingestión del fosfato orgánico.

El cuadro N° 2, en el cual resumimos los resultados de estos experimentos, muestra una ausencia de regularidad de las respuestas en relación con las dosis administradas. De ello se infiere que hay grandes variaciones individuales cuyos factores determinantes quedan aún por investigarse.

A 3 animales administramos 15 seg. antes del Neguvon una solución de sulfato de cobre al 10 %, a efectos de producir el cierre reflejo de la gotera esofágica, determinando por este medio, el pasaje directo de la droga al cuajar.

Aún cuando la dosis de 400 mgm/kgm. que se administró a estos sujetos, había producido en otros casos síntomas tóxicos pasajeros y ocasionalmente mató un animal, la medicación combinada no pareció reforzar el efecto tóxico del Neguvon, ya que de los 3 lanares así tratados, únicamente uno experimentó algunas molestias aparentes.

Sin embargo, en razón de haber trabajado con tan reducido número de animales, no nos consideramos en condiciones de descartar el papel del pasaje directo al cuajar, máxime teniendo presente que el reflejo de cierre de la gotera esofágica no se produce regularmente en todos los animales.

Dosis de hasta 350 mgm/kgm. fueron toleradas sin graves consecuencias por animales de 1 y 2 años. De 7 animales, machos y hembras, de 8 meses a 2-3 años que recibieron 400mgm/kgm., uno murió, 4 experimentaron trastornos pasajeros y 2 no evidenciaron ningún síntoma tóxico.

En cambio, 2 animales dosificados con 450 mgm/kgm., toleraron perfectamente.

Dosis de 600 mgm/kgm. parecen ser seguramente letales, aunque el número de animales estudiados no autoriza a sacar conclusiones definitivas.

Examen post-mortem. — La autopsia practicada inmediatamente de producida la muerte, revela, exceptuando cierto grado de congestión pulmonar, ausencia de lesiones patológicas considerables. El intestino y la vejiga se encuentran marcadamente contraídos. Corazón dilatado y en hígado y riñones es dado observar una discreta congestión.

Cuadro N° 2

Ovino N°	Edad	Sexo	Dosis mgm/kgm.	CuSO ₄ Previo	Sintomas tóxicos	Mortalidad
1	2 años	macho	300	—	+	0
2	2 años	macho	300	—	—	0
3	2 años	macho	350	—	+	0
4	2-3 años	macho	350	—	+	0
5	1 año	hembra	400	—	+	+
6	1 año	macho	400	—	+	0
7	10 meses	hembra	400	—	+	0
8	8 meses	hembra	400	—	+	0
9	1 año	macho	400	sí	—	0
10	1 año	macho	400	sí	+	0
11	1 año	macho	400	sí	—	0
12	2 años	macho	450	—	—	0
13	2 años	macho	450	—	—	0
14	10 meses	hembra	500	—	+	+
15	10 meses	macho	500	—	—	0
16	1 año	hembra	600	—	+	+
17	1 año	hembra	600	—	+	+

En el Cuadro N° 3 se indican comparativamente, según la vía de administración, las DL 50 para el ratón, perro y ovino.

Cuadro N° 3

Especie	Vía	N° de animales.	DL50 mgm/kgm.
Ratón	I.P.	188	412
Perro	I.V.	26	150-180
	Oral		400
Ovino	Oral	17	500

II. — TOXICIDAD CRONICA

Dos perros recibieron diariamente, por espacio de treinta días, 25 mgm/kgm. de Neguvon por vía oral, en solución al 5 %.

Durante todo el curso del tratamiento los animales no experimentaron ninguna alteración clínica aparente.

En otros dos perros, dimos durante quince días una dosis de 50 mgm/kgm. por vía oral.

Uno de estos perros, presentaba ocasionalmente, a los pocos minutos de la administración crisis pasajeras de sialorrea, diarrea y ligeros temblores.

III. — ESTUDIOS FARMACOLOGICOS

Perro anestesiado

Acciones vasculares. — Dosis de hasta 10 mgm/kgm. de Neguvon carecen de efecto sobre la presión arterial. Dosis de 50-100 mgm/kgm. por vía intravenosa producen una ligera caída de corta duración, seguida de un progresivo aumento poco considerable aunque persistente, acompañado de amplificación del pulso.

Hemos comprobado que los cambios indicados no van acompañados de modificaciones volumétricas del intestino.

Aún inyectando cantidades considerables, como por ejemplo 100 mgm/kgm. de Neguvon, la presión se mantiene en las condiciones antedichas por períodos de tiempo de hasta 25 horas.

La atropinización previa no hace variar el efecto de este forforado sobre la presión arterial.

Hemos comprobado que el Neguvon potencia considerablemente el efecto hipotensor de la acetilcolina; en una serie de tres perros observamos que las inyecciones de acetilcolina a intervalos de 10-15 minutos originaban respuestas de intensidad creciente.

Dentro de los primeros 20 minutos se produce el máximo efecto, equivalente 100-200 veces la respuesta previa, el cual, una vez alcanzado persiste hasta alrededor de 15 horas, para decrecer parcialmente y mantenerse constante unas 25 horas después de comenzado el ensayo.

Este marcado aumento de la susceptibilidad del sistema vascular a la acetilcolina producido por el Neguvon recuerda el de otros fosforados tales como el dietil-bis-(dimetil-amido) pirofosfato (12), OMPA (11) y el Bis (dimetil-amido) fluorofosfato (BFP) (13).

En el perro atropinizado, (10-15 mgm. de sulfato de atropina por kilo y por vía intravenosa) nos ha sido posible poner en evidencia la potenciación del efecto nicotínico de la acetilcolina por el Neguvon, inyectado previamente a dosis variables entre 5 y 50 mgm/kgm.

La droga no posee ningún efecto nicotínico "per se", con excepción de la estimulación de los neuro-efectos somáticos, la cual, según algunos autores persiste con otros fosforados aún después de la parálisis gangliónica.

Dosis de acetilcolina de 0.1 mgm/kgm. que en el animal atropinizado causan respuestas muy pequeñas, producen efectos presores considerables luego de la inyección de Neguvon (Figura 1).

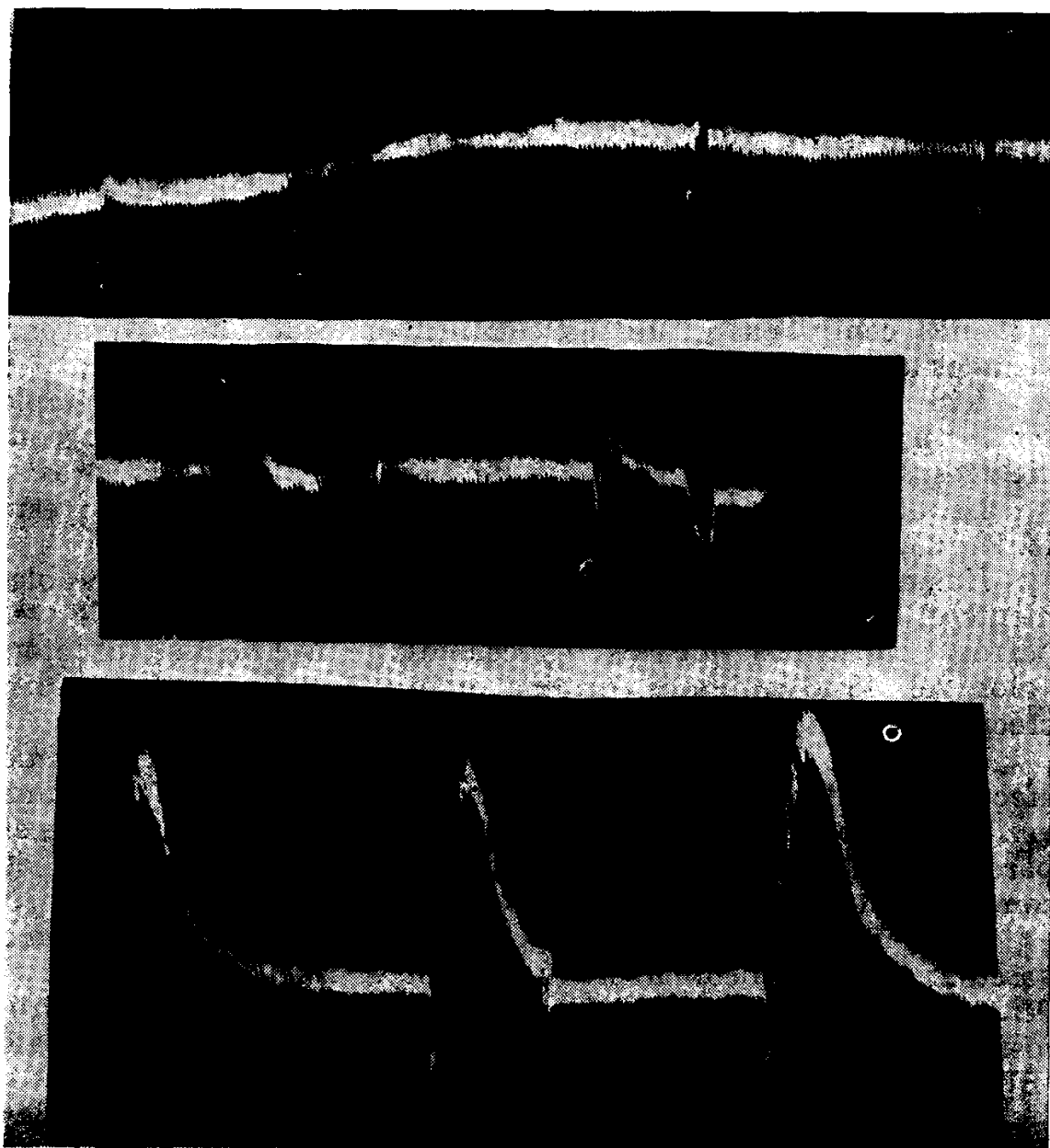


FIGURA 1.

Gráf. superior. — Perro atropinizado, 12 mgm/kgm; 1 y 3, A.C. 0.025 mgm/kgm; 2, A.C. 0.050 mgm/kgm. y 4 y 5, A.C. 0.1 mgm/kgm.

Gráf. intermedia. — El mismo perro recibió iny. I.V. de 5 mgm. Neguvon (I.V); 6 y 7, A.C. 0.1 mgm/kgm. dentro de la media hora siguiente. La hipotensión después de (7) corresponde a la inyección de Sulf. atropina 3.5 mgm/kgm; 8, A.C. a la misma dosis.

Gráf. inferior. — El mismo perro. Vuelve a recibir Neguvon (40 mgm/kgm). Las 2 primeras respuestas corresponden a A.C. 0.1 mgm/kgm. a los 10 y 20 min. respect. La tercera respuesta corresponde a una inyección de A.C. 0.1 mgm/kgm. luego de haber inyectado otros 20 mgm. de Neguvon por kgm.

La referida potenciación es evidente a los 30 minutos, llegando al máximo entre 60 y 150 minutos, para desaparecer entre los 150 y 180 minutos. (Gráficas intermedia e inferior).

Respiración. — Experimenta pocos cambios, salvo en algunos casos, en los cuales hemos observado una reducción de la amplitud de corta duración.

Intestino "in situ". — El registro de la actividad motriz de un asa de yeyuno indica que le Neguvon a la dosis de 50 mgm/kgm. origina dentro de los siguientes 5 minutos un fuerte aumento del tono seguido de un poderoso refuerzo de los movimientos propios del órgano (Gráf. 2).

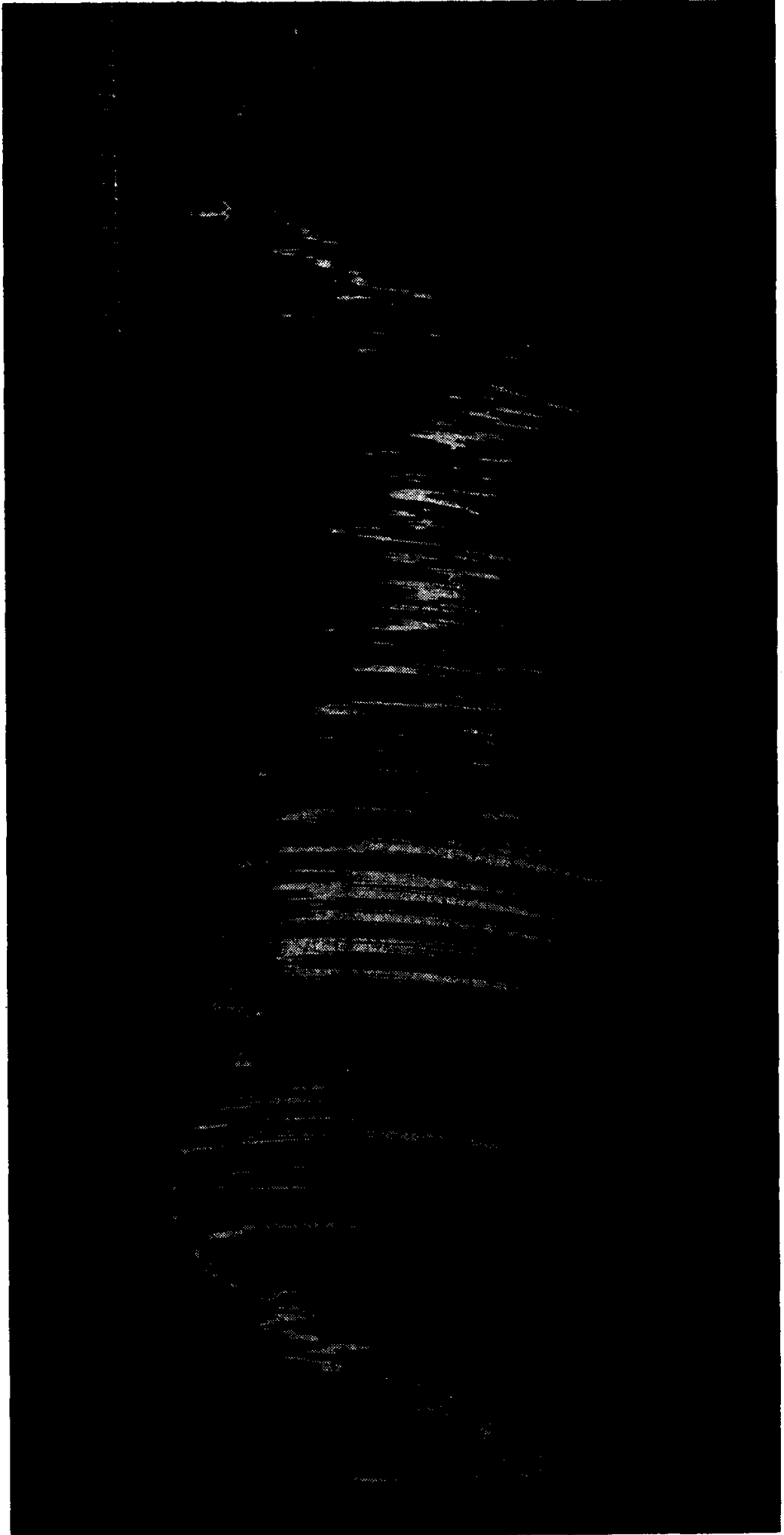
En el colon es dado observar producción de potentes contracciones en número variable, entrecortadas por pausas durante las cuales este órgano recupera su motricidad normal. Dichas pausas van progresivamente aumentando de duración hasta que al cabo de unas 2 o 3 horas cesan las contracciones exageradas registradas anteriormente.

Pupila. — El Neguvon causa una marcada miosis, tanto en el animal despierto como en el anestesiado. Aún cuando en algunos casos la pupila se encuentra fuertemente contraída, es susceptible aún a los estímulos luminosos.

Vejiga. — No se aprecian cambios producidos por el fosforado. Tampoco hemos comprobado que modifique sensiblemente las respuestas habituales a la acetilcolina y a la epinefrina.

Por otra parte, hemos estudiado los cambios de la presión intravesical a los estímulos eléctricos periódicos. Estos fueron aplicados durante 10 segundos en cada minuto en las fibras pregangliónicas de la rama vesical del nervio pélvico, lo más próximo posible de la pared vesical. Los estímulos eléctricos fueron producidos mediante un estimulador electrónico que originaba 60 pulsos por segundo de 20 milisegundos de duración cada uno, con una salida de 0.01 voltio.

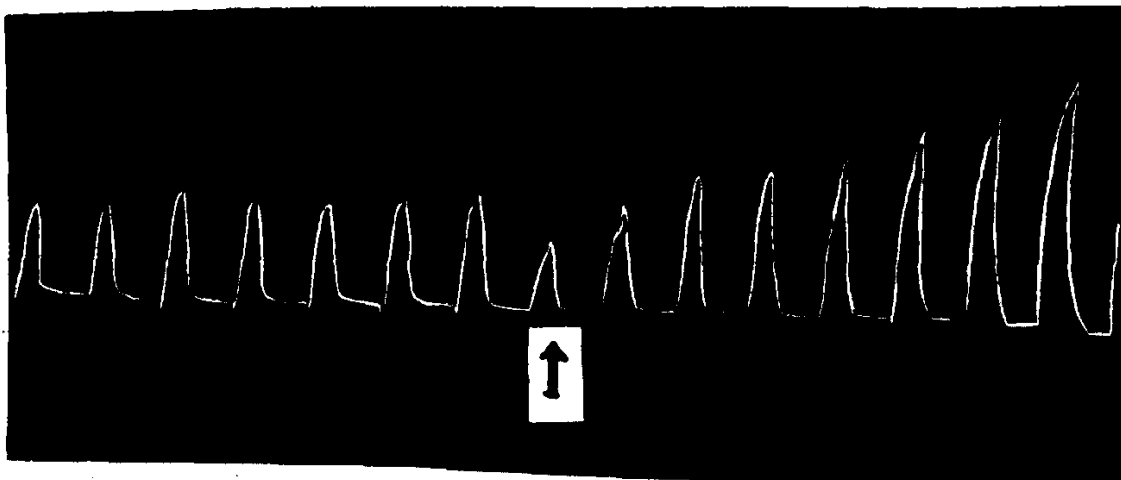
En los perros inyectados por vía intravenosa con dosis de 25-50 mgm/kgm. de Neguvon, observamos un progresivo aumento de las respuestas, alcanzando, al cabo de unos 20 minutos el máximo efecto, equivalente a 100 por 100 del registrado previamente. Estos resultados indicarían que la droga carece, bajo las



GRAF. 2.

Registro de la actividad de un segmento de yeyuno de perro "in situ" mediante sonda elástica introducida en la luz del órgano.
La flecha indica el momento de la inyección I.V. de 50 mgm/kgm. de Neguvon.
Tiempo: 20 segundos.

condiciones experimentales citadas, de efectos gangliolíticos parasimpáticos (Gráf. N° 3).



GRAF. 3

Registro de cambios de presión intravesical por estimulación periódica de la rama vesical del nervio pélvico (fibras pregangliónicas). La flecha indica el momento de la inyección I.V. de 50 mgm/kgm de Neguvon.

Organos aislados

Asas de ileon terminal de cobayo sumergidas en Tyrode oxigenado, a 38°C responden a concentraciones de Neguvon del 1:20.000 con una poderosa contracción de larga duración.

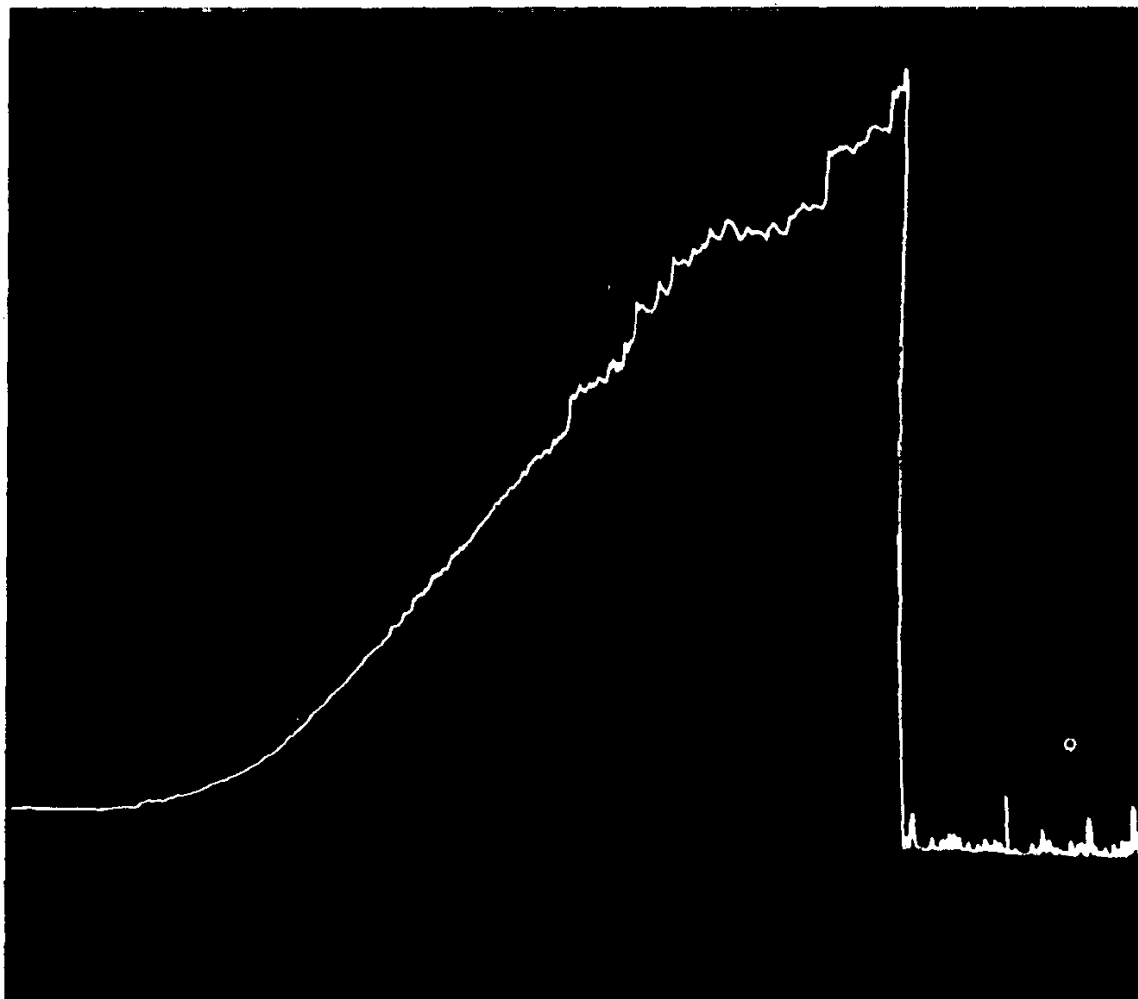
Concentraciones de hasta 1:80.000 causan un perceptible efecto tanto sobre el tono como sobre los movimientos de la preparación. (Gráf. N° 4).

El agregado de atropina en el momento en que la preparación se encuentra poderosamente contraída produce su relajamiento. Asimismo, la atropinización previa del órgano impide los efectos estimulantes del Neguvon.

DISCUSION

Los resultados de nuestros estudios sobre toxicidad demostraron que el Neguvon puede ser clasificado entre los alquil fosfatos menos activos, a juzgar por las DL 50 en ratones, perros y ovinos.

Por su parte, los ensayos de administración prolongada indican que esta sustancia presenta poca capacidad acumulativa.



GRAF. 4

Ileum aislado de cobayo en baño de Tyrode oxigenado, a 38°C. El acortamiento de la preparación comienza a registrarse a los 5 min. después de agregar al líquido de perfusión una solución de Neguvon en Tyrode, dando una concentración final de 1.10^{-4} .

Luego de lavados repetidos se relajó completamente, pero mantuvo cierta actividad rítmica.

Los efectos tóxicos son breves, durando pocas horas y la acción letal generalmente se produce antes de 2 horas, luego de lo cual la recuperación total es lo habitual.

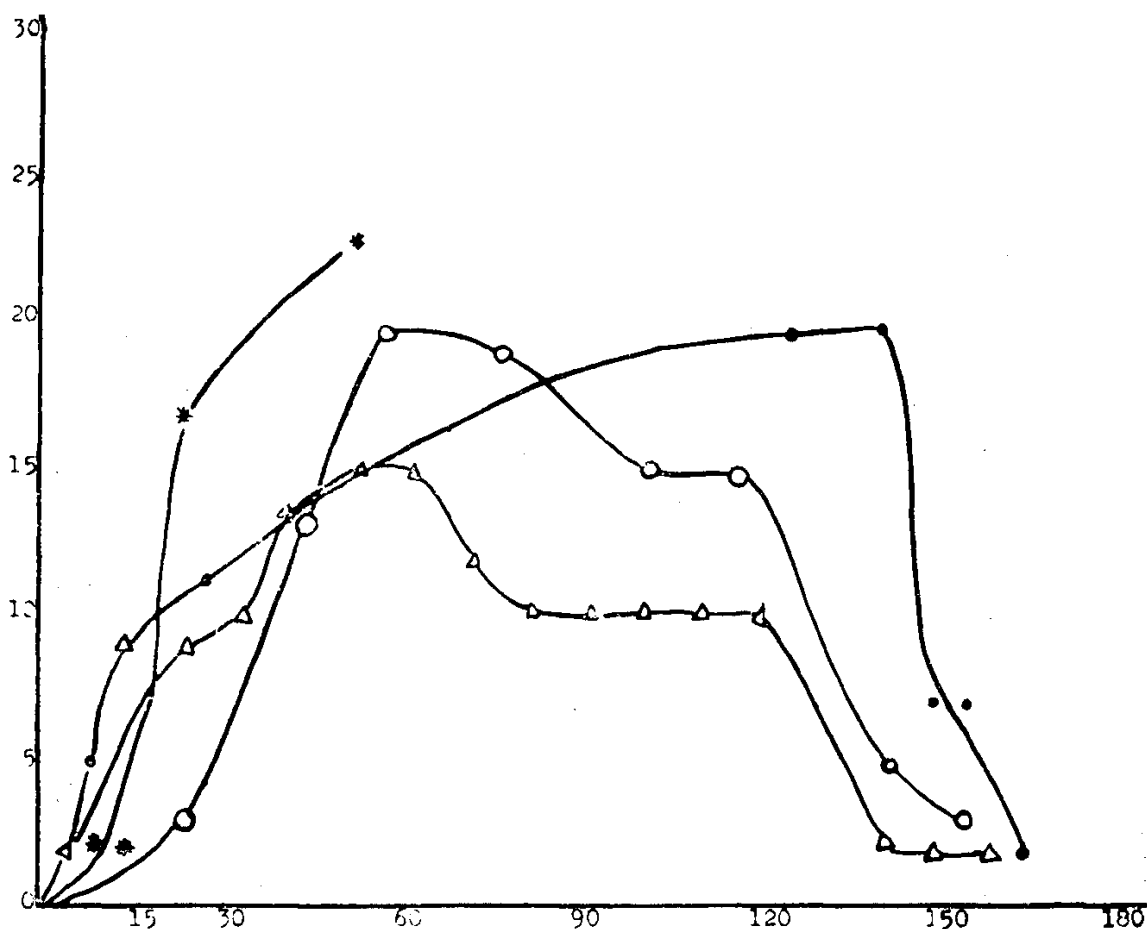
La atropina ejerce un efecto protector contra las manifestaciones colinérgicas del Neguvon. En el ratón, este alcaloide y la combinación atropina- eserina protegen contra 3 y 4 dosis letales respectivamente.

Los efectos colinérgicos de este anticolinesterásico son muy

marcados en lo que respecta al tubo gastro intestinal, cuya estimulación constituye una de las manifestaciones más notables de la intoxicación.

Las acciones vasculares, tanto depresoras como presoras de la acetilcolina son potenciadas fuertemente. La acción hipotensora es potenciada de 100 a 200 veces, siendo rápida en iniciarse y muy duradera.

La acción presora, puesta en evidencia después de atropinizar el animal, es de duración relativamente corta, ya que hemos visto que se extingue al cabo de unas 3 horas.



GRAF. 5

Potenciación del efecto presor de la acetilcolina en el perro atropinizado

Abcisas: tiempo en minutos; ordenadas: mm de Hg.

Círculos llenos, 50 mgm/kgm de Neguvon.

Asteriscos, segunda inyección de 50 mgm/kgm. de Neguvon en el mismo perro, luego que hubo terminado el efecto potenciador. El animal murió a los 55 minutos.

Círculos blancos, 50 mgm/kgm de Neguvon.

Triángulos blancos, 25 mgm/kgm de Neguvon.

De acuerdo con nuestros resultados, la intensidad de las respuestas presoras de la acetilcolina guardarían relación con la dosis del inhibidor, factor éste que en cambio no jugarían ningún papel en la duración del fenómeno (Gráf. N° 5).

Koppanyi et al. (14) han estudiado este fenómeno en siete inhibidores de la colinesterasa, comprobando que la acción del dimetilcarbamato de (2-hidroxi-5-fenil-benzil) bromuro termina a las 4 horas, mientras que el HETP dura más de 15 horas y el DFP mucho más. El primero citado, pues, se comporta a este respecto en forma parecida al Neguvon, lo que presumiblemente debe referirse a la reversibilidad de la inhibición anticolinesterásica, ya que como ha sido comprobado por otros autores la potenciación de los efectos presores gangliónicos de la acetilcolina puede usarse como un ensayo cuantitativo de las anticolinesterasas.

CONCLUSIONES

1°) La toxicidad del 0,0-dimetil 2, 2, 2,-tricloro-1-hidroximetil fosfonato (Neguvon, Dipterex, etc.), fué estudiada en ratones, perros y ovinos, comprobándose que posee una acción tóxica relativamente débil.

2°) La droga posee efectos colinérgicos generales y estimula los neuroefectores somáticos, ejerciendo la atropina una acción protectora frente a los primeros.

3°) Las acciones letales en las especies estudiadas se verifican dentro de las primeras dos horas de la administración, pasadas las cuales comienza el restablecimiento de los animales.

4°) Dosis de hasta 50-60 mgm/kgm. por vía intravenosa en el perro producen pocos cambios cardiovasculares, pero en cambio, potencian marcadamente el efecto depresor de la acetilcolina inyectada, así como el efecto presor de ésta en el animal atropinizado.

5°) Los estudios sobre la toxicidad subaguda en el perro mostraron que, dosis elevadas son toleradas sin inconvenientes durante períodos de tiempo de hasta 15 y 30 días.

Reconocimientos.—

Los autores expresan su vivo agradecimiento al Ing. Cesáreo Villegas, Profesor de Biometría de la Facultad de Agronomía y

Jefe de Departamento de la Facultad de Ingeniería, por los cálculos de DL 50 en ratones, según método indicado en el texto.

Asimismo, se complacen en destacar la valiosa asistencia prestada por la Srta. Angélica Francino en el desarrollo de diversos aspectos del trabajo experimental.

RESUME ET CONCLUSIONS

1° La toxicité de l'esther de l'acide 0,0-diméthyl-2, 2, 2-trichloro-ethyl phosphorique (Neguvon, Dipterex, etc.), a été étudiée sur des rats, des chiens et des moutons. Son action toxique sur eux est relativement faible.

2° La drogue a des effets colinérgiques généraux et stimule les neuro-effecteurs somatiques; l'atropine exerce une action protectrice contre ces effets colinérgiques.

3° Dans les espèces étudiées les effets de létalité se produisent dans les deux premières heures après l'administration; ce temps écoulé, les animaux se rétablissent peu à peu.

4° Des doses pouvant atteindre 50 à 60 mg. par kilo, administrées par voie intraveineuse chez le chien, produisent peu de changements cardiovasculaires; par contre, elles augmentent sensiblement l'effet dépressur de l'acétylcholine injectée, ainsi que l'effet presseur de celle-ci sur l'animal atropinisé.

5° Les études sur la toxicité sub-aigue chez le chien ont prouvé que des doses élevées sont tolérées sans inconvénients pendant une période de 15 à trente jours.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

- 1) The toxicity of the ester of 0,0-dimethyl 2, 2, 2-trichlorethyl-phosphoric acid (Neguvon, Dipterex, etc.) was studied in mice, dogs and sheep, and found to be relatively low.
- 2) The drug has generalized colinérgic effects and stimulates somatic neuro-effectors, atropin serving as a protective agent against the former property.
- 3) In the species mentioned, lethal effects appear within two hours after administration, after which the animals that survive begin to recover.
- 4) A dose of up to 50-60 mg. per kilogram intravenously produces slight cardiovascular changes in dogs, but on the other hand, greatly potentializes the depressor effect of injected acetylcholine, as well as its pressor effect in the atropinized animal.
- 5) The study of the sub-acute toxicity in dogs showed that high doses are well tolerated for as long as 15 or even 30 days.

REPUBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

REFERENCIAS

- 1) DU BOIS, K.P. y MANGUN, G. H. — "Proc. Soc. Exper.". Biol. y Med., 64: 137, 1947.
- 2) HAGAN, E. C. y WOODARD, G. — "Fed. Proc.", 6: 335, 1947.
- 3) KOPPANYI, T., KARCZMAR, A. G. y KING, T. O. — "Science", 106: 492, 1947.
- 4) DAYRIE, C., MAURY, C. G. y SEEVERS, M. H. — "J. of Pharm. and Exper. Ther.", 92: 173, 1948.
- 5) ROTH, H. — "Mikrochemie", 31: 290, 1944.
- 6) BERKSON, J. — "Biometrics", 13: 28, 1957.
- 7) KOSTER, R. — "J. of Pharm. and Exp. Ther.", 88: 39, 1946.
- 8) KOELLE, G. B. — "J. of Pharm. and Exp. Ther.", 88: 232, 1946.
- 9) DU BOIS, K. P., DOULL, J. y COON, J. M. — "J. of Pharm. and Exp. Ther.", 95: 79, 1949.
- 10) KARCZMAR, A. G. y LONG, J. P. — "J. of Pharm. and Exp. Ther.", 123: 230, 1958.
- 11) DU BOIS, K. P., DOULL, J. y COON, J. M. — "J. of Pharm. and Exp. Ther.", 99: 376, 1950.
- 12) DU BOIS, K. P., DOULL, J., OKINAKA, A. V. y COON, J. M. — "J. of Pharm. and Exp. Ther.", 107: 464, 1953.
- 13) OKINAKA, A. J., DOULL, J., COON, J. M. y DU BOIS, K. P. — "J. of Pharm. and Exp. Ther.", 112: 231, 1954.
- 14) KOPPANYI, T. y KARCZMAR, A. G. — "J. of Pharm. and Exp. Ther.", 101-103, 327, 1951.