

## NOTA

El creciente uso de sustancias químicas, y en muchos casos, el mal uso que se hace de las mismas, han dado origen a serias preocupaciones entre los profesionales e instituciones relacionadas con diversos aspectos de la salud pública. La falta de material científico actualizado y específico, en español, ha sido obstáculo serio para el desarrollo de programas cuyo objetivo es determinar la magnitud de los problemas de salud que están asociados con la producción, el transporte, el almacenamiento, el uso y el desecho de sustancias químicas sintéticas, como también los encaminados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de intoxicados con estas sustancias.

A fin de satisfacer esta necesidad, el Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud (ECO) en colaboración con la Agencia de Protección Ambiental (EPA), inicia la publicación de la presente serie de documentos, traducidos al español a partir de los borradores originales en inglés, sin modificaciones de sus contenidos.

Esperamos que estos documentos coadyuven a encauzar el interés y la preocupación de autoridades e investigadores y que redunde en el desarrollo de programas y la toma de decisiones que contribuyan a preservar la salud de la población de los países de la Región de las Américas de habla hispana.

**Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud (ECO)  
OPS/OMS**

**Esta publicación recoge las opiniones de sus autores y no representa necesariamente el criterio ni la política del Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud ni del Programa de Salud Ambiental de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud.**

La presente publicación se pudo llevar a cabo gracias a la contribución de la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de los Estados Unidos de América, en especial al apoyo del Environmental Criteria and Assessment Office, según contrato No CR812894-01-0.



**ENVIRONMENTAL PROTECTION  
AGENCY**

**MALATION:  
EFECTOS SOBRE LA SALUD Y EL AMBIENTE**

**DOCUMENTO PROVISIONAL**

**CHRISTOPHER DEROSA  
JERRY STARA**



**CENTRO PANAMERICANO DE ECOLOGIA HUMANA Y SALUD  
ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD  
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD**

Título original en inglés:

**HEALTH AND ENVIRONMENTAL  
EFFECTS  
PROFILE FOR MALATHION**

**BORRADOR FINAL  
ECAO-CIN-P101  
SEPTIEMBRE, 1984**

**UNITED STATES  
ENVIRONMENTAL PROTECTION  
AGENCY**

Revisión técnica a cargo de la:  
**Dra. Nilda A.G.G. de Fernícola**  
Consultora en Toxicología, ECO/OPS/OMS

Este documento es un borrador preliminar. No ha sido publicado formalmente por la Agencia de Protección Ambiental del gobierno de los Estados Unidos y no se debe considerar que representa las políticas de la EPA. Se circula para que se hagan observaciones sobre su exactitud e implicaciones de sus políticas.

## INDICE

	Página
1. INTRODUCCION .....	1
1.1. Estructura y número CAS .....	1
1.2. Propiedades físicas y químicas .....	1
1.3. Datos de producción .....	2
1.4. Datos de uso .....	2
2. DESTINO Y PROCESOS DE TRANSPORTE AMBIENTALES .....	3
3. EXPOSICION .....	9
4. FARMACOCINETICAS.....	11
4.1. Absorción .....	11
4.2. Distribución .....	12
4.3. Metabolismo.....	13
4.4. Excreción .....	15
5. EFECTOS.....	16
5.1. Carcinogenicidad .....	16
5.2. Mutagenicidad .....	21
5.3. Teratogenicidad .....	26
5.4. Otros efectos sobre la reproducción .....	26
5.5. Toxicidad crónica y subcrónica .....	29
5.6. Otra información pertinente .....	33
6. TOXICIDAD ACUATICA .....	33
6.1. Toxicidad aguda .....	33
6.2. Estudios crónicos .....	38
6.3. Efectos sobre las plantas .....	45
6.4. Residuos .....	46
6.5. Otra información pertinente .....	46
7. GUIAS Y NORMAS EXISTENTES .....	46
7.1. Para humanos .....	46
7.2. Acuáticos .....	

8. EVALUACION DE RIESGOS .....	47
9. REFERENCIAS .....	51
Apéndice: literatura investigada .....	65

#### LISTA DE TABLAS

Número	Título	Página
5-1	Incidencia de lesiones proliferativas de la tiroides en ratas tratadas con malatión .....	17
5-2	Incidencia de lesiones hepatocelulares en ratones B6C3F1 macho tratados con malatión .....	19
5-3	Mutagenicidad <i>in vitro</i> del malatión .....	23
5-4	Toxicidad aguda del malatión .....	28
6-1	Concentraciones letales agudas ( $LD_{50}$ ) de malatión en peces de agua dulce .....	34
6-2	Efectos letales agudos del malatión en invertebrados acuáticos .....	40

#### LISTA DE ABREVIATURAS

	Ingestión diaria aceptable (Acceptable daily intake, ADI)
	Factor de bioconcentración (Bioconcentration factor, BCF)
ADN	Acido desoxirribonucleico (Deoxyribonucleic acid, DNA)
$CE_{50}$	Concentración efectiva mediana (Median effective concentration, $EC_{50}$ )
EEG	Electroencefalografía (Electroencephalography, EEG)
EMG	Electromiografía (Electromyography, EMG)
GI	Gastrointestinal (Gastrointestinal, GI)
i.p.	Intraperitoneal (Intraperitoneal, i.p.)
$CL_{50}$	Concentración letal para 50% de los receptores (Concentration lethal to 50% of recipients, $LC_{50}$ )
$DL_{50}$	Dosis letal para 50% de los receptores (Lethal dose to 50% of recipients, $LD_{50}$ )
	Nivel más bajo con efectos adversos observados (Lowest-observed-adverse-effect level, LOAEL)
	Nivel más bajo con efectos observados (Lowest-observed-effect level, LOEL)
	Concentración máxima aceptable del agente tóxico (Maximum acceptable toxicant concentration, MATC)

Nivel sin efectos adversos observados (No-observed-adverse-effect level, NOAEL)  
 Nivel sin efectos observados (No-observed-effect level, NOEL)  
 ppm Partes por millón (Parts per million, ppm)  
 ppb Partes por billón (Parts per trillion, ppt)  
 Intercambio de cromátidas hermanas (Sister-chromatid exchange, SCE)  
 Ultravioleta (Ultraviolet, UV)  
 OMS/FAO Organización Mundial de la Salud/Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (World Health Organization/Food and Agriculture Organization, WHO/FAO)

### **Nota aclaratoria**

Debe recordarse que el Diccionario de la Real Academia Española, 20a. Ed., 1984, presenta las siguientes denominaciones:

Millar: conjunto de mil unidades  
 Millón: mil millares  
 Billón: un millón de millones que se expresa por la unidad seguida de doce ceros (El billón en Norteamérica equivale a un millar de millones)  
 Trillón: un millón de billones, que se expresa por la unidad seguida de dieciocho ceros."

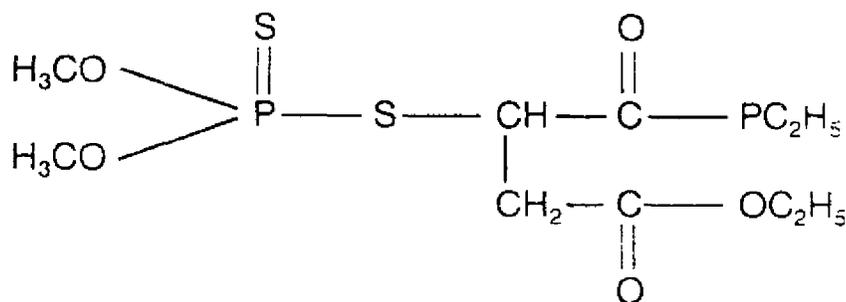
Por lo tanto

ppm = partes por millón, 1 parte en  $10^6$  (Parts per million, ppm)  
 ppmm = partes por mil millones, 1 parte en  $10^9$  (Parts per billion, ppb)  
 ppb = partes por billón, 1 parte en  $10^{12}$  (Parts per trillion, ppt)

## 1. INTRODUCCION

### 1.1. Estructura y Número CAS

Malatión es el nombre común del S-1,2-di (etoxicarbonil) etil O,O-dimetil fosforoditioato (Martin y Worthing, 1977). Otros nombres comunes de este compuesto son los siguientes: ácido butanodioico, éster dietilo [(dimetoxifosfinotioil)-tio] (U. S. EPA/NIH, 1983); dietil(dimetoxifosfinotioil)-tiobutano dioato; antiguamente, S-éster dietil mercaptosuccinato con O,O-dietilo fosforoditioato (Martin y Worthing, 1977); calmathion; carbetox; emmatos; fosfothion; malatox; malphos; sadafos, y carbofos (NIOSH, 1983). Este insecticida fue introducido en 1950 por American Cyanamid Company bajo el número de código "E14049" y la marca registrada Cythion. Otras marcas comerciales incluyen las de Malathion, Malathiozol y Malathiozoo (Martin y Worthing, 1977). La estructura del malatión es la siguiente (Martin y Worthing, 1977):



La fórmula molecular del malatión es C<sub>10</sub> H<sub>19</sub> O<sub>6</sub> PS<sub>2</sub> . y su peso molecular es 330,3. El Número de Registro de este compuesto en el Chemical Abstracts Service (CAS) es el 121-75-5.

### 1.2. Propiedades Físicas y Químicas

El malatión es un líquido ámbar claro, soluble en agua al 0.0145%

y miscible con muchos solventes orgánicos (Metcalf, 1981). Es estable en aguas salada y dulce naturales con pH 5-7. Los medios altamente ácidos (pH < 2) o alcalinos (pH > 9) aumentan la hidrólisis a velocidades dependientes de la temperatura y el pH (Martin y Worthing, 1977). A continuación se enumeran algunas propiedades físicas del malatión.

Punto de fusión: 2,85°C (Martin y Worthing, 1977)  
Punto de ebullición: 156 - 157°C a 0,7 mmHg (Martin y Worthing, 1977).  
Presión de vapor:  $4 \times 10^{-5}$  mmHg a 20°C (Verschueren, 1983)  
Solubilidad en agua: 145 miligramos/litro a 25°C (Martin y Worthing 1977)  
Coeficiente de  
partición en octanol/agua: 781 (log 2,89) (Mulla et al., 1981)  
Gravedad específica: 1,23 (IARC, 1983)

### 1.3. Datos de Producción

El malatión se prepara mediante la adición del ácido O,O-dimetil fosforoditioico al dietil maleato en presencia de la hidroquinona, que suprime la polimerización del éster no saturado (Martin y Worthing, 1977). Lo produce American Cyanamid Company en Linden, Nueva Jersey (SRI, 1983). No se tuvieron datos de producción recientes en Estados Unidos; sin embargo, la cantidad producida en 1976 se estimó en 35 millones de libras, además de que se planificó una expansión de diez millones de dólares para 1977 (Ayers y Johnson, 1976). Se calcula que su producción en 1978 fue de 14 millones de kg, 1983).

### 1.4. Datos de Uso

El malatión es un insecticida y acaricida no sistémico. Se utiliza en una amplia escala de cultivos agrícolas y hortícola, entre los cuales se incluyen forrajes, frutas y verduras, algodón y árboles forestales y de sombra. También se emplea para el control de mosquitos,

moscas, insectos caseros, ectoparásitos de animales y piojos de la cabeza y el cuerpo humanos (Martini y Worthing, 1977)

## 2. DESTINO Y PROCESOS DE TRANSPORTE AMBIENTALES

El destino y transporte del malatión en el ambiente han sido bien caracterizados. La persistencia del malatión en sistemas acuáticos estará sujeta a la influencia de factores físicos, químicos y biológicos. Este compuesto puede sufrir una hidrólisis relativamente rápida en ambientes alcalinos y salinos a temperaturas elevadas, pero es más persistente en medios con pH ácido y neutral. La degradación microbiana también puede desempeñar un papel importante en la remoción de este compuesto del ambiente acuático, especialmente bajo condiciones en que la hidrólisis no es la vía de degradación principal.

Diversos investigadores han informado sobre la persistencia del malatión en soluciones como función del pH. Las variaciones observadas en estos estudios parecieron deberse a condiciones ambientales específicas. Por ejemplo, Cowart *et al.* (1971) informan que el malatión sufrió una hidrólisis del 91% en cuatro semanas con pH 6,0 en agua esterilizada con amortiguador. Ruzicka *et al.* (1967) informan una vida media de 7,8 horas para el malatión en solución de etanol y amortiguador (20:80, con pH 6,9) a 70°C. Los productos de hidrólisis fueron el fosforoditioato dimetilico y dietilfumarato. Konrad *et al.* (1969) midieron una degradación del 100% con pH 11 y del 25% con pH 9, en 7 días; los productos de degradación formados fueron el ácido tiomálico y el dimetiltiofosfato. Freed *et al.* (1979a,b) encontraron que la pérdida del malatión estaba influenciada por el pH y la temperatura. El malatión tuvo una vida media de 10,5 días y 120 días a 20°C y pH 7,4 y 6,1, respectivamente, mientras que a 37,5°C y pH 7,4, la vida media fue de 1,3 días. Wolfe *et al.* (1977) también informan sobre estas tasas de hidrólisis. La sustancia fue estable en solución acuosa con pH 2,6 durante 10 días. A pH 8 las vidas medias fueron de 36 h a 27°C, 1 h a 40°C y 40 días a 0°C. Los productos formados a 27°C incluyeron el malatión (50%), el monoácido de malatión (15%) el fumarato dietilo; el fumarato etílico y el ácido O,O-dimetil fosforoditioico (35%). También se midió una vida media de 22 h para el malatión en agua natural de río (pH 8,2) a una temperatura no especificada

(Wolfe *et al.*, 1977). La constante de la tasa de segundo orden de la hidrólisis alcalina a 27°C fue de  $5,5 \pm 0,3 \text{ M}^{-1} \text{ S}^{-1}$ .

Guerrant *et al.* (1970) encontraron, en un estudio de campo, que 65% del malatión aplicado desde el aire llegó a la tierra o el agua; la concentración máxima que se encontró en el agua (32 sitios) cuatro horas después del rociado fue de 0,51 ppm. Las vidas medias de hidrólisis para malatión en estas aguas habrían variado de 0,5-10 días, con base en la tasa de hidrólisis a pH de 6,8-9,5. Sin embargo, después de 48 h había residuos detectables sólo en dos sitios (0,001 y 0,006 ppm, que disminuyeron desde 0,021 y 0,082 ppm, respectivamente).

La degradación del malatión en sistemas acuáticos se encontró sujeta a influencia de la salinidad y la temperatura. Walker (1978, 1976) encontró que la degradación del malatión aumentaba conforme se incrementaba la salinidad y la temperatura del agua de mar. A 30°C, la vida media del malatión fue < 2 días en agua de mar que contenía 1,0; 2,0 ó 2,8% de sal, comparada con 11 días en agua dulce. A 20°C, se completó la degradación en 15 días al 2,8%, en 20 días al 2,0% y en 25 días al 1,0%, en comparación con el 67% de degradación del malatión, en 40 días en agua dulce. La tasa de degradación a 10°C se redujo todavía más, con una pérdida de 89-97% del malatión en 70 días, en agua de mar con salinidad del 2,8 a 1,0%. Apenas 27% fue degradado en 70 días, en agua dulce, a la misma temperatura. Bourquin (1977) también observó un aumento en la degradación del malatión al aumentar la salinidad. La vida media del malatión en agua de mar al 10, 20 ó 30% (temperatura de 27°C y pH 7,2) fue de ~ 12,5; 5 y 3 días, respectivamente. El producto de degradación presente a los dos días fue el ácido malatión monocarboxílico, y a los siete días, el ácido malatión dicarboxílico.

Cook (1955), Cook y Ottes (1959) y Mitchell (1961) han señalado el efecto de la luz UV sobre el malatión. El malatión sufrió degradación bajo esta luz (2357 Å); sin embargo, no se identificó ninguno de los productos. Wolfe *et al.* (1977, 1976) informaron una vida media de 990 h en agua destilada (pH 6,0) y de 15-16 horas en agua natural, al irradiar el malatión con luz de longitud de onda > 290 nm. También se observó que el malatión no reaccionaba al oxígeno no molecular tanto en agua destilada como con acetoni-trilo (Wolfe *et al.* 1976).

La degradación del malatión por microorganismos en sistemas\_

acuáticos se ha estudiado muy bien. Paris *et al.* (1981, 1975a) observaron una degradación del 50% del malatión en 32 h por una población bacteriana heterogénea aislada de agua de río. El principal metabolito identificado fue el malatión beta-monoácido (99%), mientras que sólo el 1% de malatión se transformó en ácido malatión dicarboxílico, ácido O,O-dimetil fosforoditioico y dietil maleato. Eichelberger y Lichtenberg (1971), con base en una comparación de agua natural de río y destilada, llegaron a la conclusión de que la degradación del malatión en agua natural (90% en dos semanas) se derivaba de la actividad de los microorganismos. Asimismo, se observó la rápida degradación en 11 cultivos bacterianos puros aislados de una ciénaga salada mediante la técnica de enriquecimiento. Se informó acerca de la degradación del malatión a 10 metabolitos, incluyendo el malatión monoácido, ácido dicarboxílico, desmetil malatión y numerosos fosforoditionatos (Bourquin, 1977). Lewis *et al.* (1975) aislaron de un estanque de agua dulce el hongo *Aspergillus oryzae*, que fue capaz de transformar el malatión a malatión beta-monoácido (97%) y ácido malatión dicarboxílico (3%); sin embargo, la velocidad de esta conversión fue más lenta que la observada con cultivos bacterianos puros. Paris *et al.* (1975b) obtuvieron resultados similares al observar que la remoción bacteriana del malatión *in vitro* era ~ 5 000 veces más rápida que la remoción de hongos bajo las mismas condiciones. Además se observó la rápida desaparición del malatión en un cultivo mixto de bacterias y hongos (vida media de 2,2 h). El principal metabolito formado en el cultivo mixto fue el malatión beta-monoácido (97 a 99%), detectándose también ácido malatión dicarboxílico en los sistemas de bacterias y hongos y ácido O,O-dimetil fosforoditioico y dimetil maleato en el sistema de bacterias.

O'Kelley y Deason (1976) y Moore y Dorward (1968) observaron el rápido metabolismo del malatión por parte de las algas. Con una concentración de malatión de 1 ppm en el cultivo del alga *Gonium pectorale*, 55,7% de malatión aplicado fue metabolizado en cuatro días (Moore y Dorward, 1968). Con las mismas concentraciones, se informó de vidas medias de 1,5-2,9 h para el malatión en cultivos puros de *Chlorella sp.* y de 10,8-15,9 h en los de *Anacystis nidulans*, en comparación con 116,4-240,2 h en el de control (sin algas) (O'Kelley y Deason, 1976).

El transporte del malatión en el ambiente acuático dependerá de

la capacidad del compuesto para adsorberse en material orgánico particulado, volatilizarse o bioacumularse en organismos acuáticos. Meyers *et al.* (1970) informan que el malatión se adsorbió considerablemente en los sedimentos de estanques con contenidos elevados de arcilla y limo. Kenaga (1980) predijo un coeficiente de sorción en el suelo de 280 para el malatión a partir de su solubilidad en agua, lo cual sugiere que el compuesto tiene un potencial moderado para sorberse en la materia orgánica. No se localizaron documentos sobre la pérdida del malatión presente en el agua por volatilización; sin embargo, con base en los cálculos de la constante de la ley de Henry, su pérdida por volatilización no es igual que la hecha en el mismo orden por biodegradación (Lyman *et al.*, 1983). Belluck y Felsot (1981) determinaron una "Falta de bioconcentración" de 1 para el malatión en masas de huevos de fríganeos. Kenaga (1980) calculó un falta de bioconcentración de 37 para el malatión con base en ecuaciones de regresión binaria. Con base en tales datos, no se espera que el malatión se bioacumule significativamente en organismos acuáticos. El destino del malatión en suelo dependerá del pH, la temperatura, el contenido de materia orgánica y la humedad. Walker y Stojanovic (1973) informan que el malatión fue susceptible de hidrólisis en el rango de pH alcalino. Estos investigadores usaron tres suelos estériles y encontraron que la pérdida del malatión (16 ppm) por degradación química durante un periodo de incubación de 7 días era de 18% en arcilla de Okolona, 10% en limo de Trinity y 6% en limo arenoso de Freestone. La elevada degradación en la arcilla de Okolona, después de excluir el efecto de los microorganismos por la esterilización, ha sido atribuida al pH alto (7,4) y al alto contenido de humedad. La diferencia del pH entre el limo de Trinity y el de la arcilla de Okolona fue muy pequeña pero el contenido más alto de materia orgánica en el limo de Trinity (4,7%) podría haber causado la absorción más que la degradación del insecticida. La hidrólisis más baja en el limo arenoso de Freestone, podría haberse debido al pH bajo (5,3) y al bajo contenido de humedad del suelo (Walker y Stojanovic, 1973).

Konrad *et al.* (1969) informan que es probable que el pH haya sido el factor dominante en la degradación del  $^{14}\text{C}$ -malatión en los suelos esterilizados (irradiados) y no esterilizados de limo cenagoso de Poygan (pH 7,2), la arcilla de Kewaunee (pH 6,4) y el limo

arenoso de Ella (pH 3,8); en todos los suelos hubo una remoción de 97% de la sustancia en 70 horas. Las vidas medias fueron de 6,8 y 25 h en los tres suelos de Poygan, Kewaunee y Ella, respectivamente. Konrad *et al.* (1969) sugirieron que estaba ocurriendo una reacción química, más que degradación microbiana, aunque la hidrólisis en el agua (pH < 9) era lenta. En los suelos se identificó la acumulación del dietil tiomalato.

La breve persistencia del malatión en suelos, sin tomar en cuenta su degradación química y fotoquímica, se debe a la descomposición microbiana. En un estudio de laboratorio, al agregar residuos de malatión (20 ppm) a un cultivo de *Bacillus subtilis* los residuos desaparecieron por completo en ocho días (Yasuno *et al.*, 1965). Matsumura y Boush (1966) informan que una bacteria del suelo, *Pseudomonas sp.*, así como el hongo *Trichoderma viride*, resultaron activos en la desetilación de parte del carboetoxi en la cadena lateral del malatión (actividad de carboxiesterasa). Algunas de las variedades de *Trichoderma viride* también mostraron una alta actividad de desmetilación lo que hace pensar en otra vía de degradación. Rosenberg y Alexander (1979) también informan sobre la degradación del malatión al ácido dimetil fosforoditioico por dos cepas de *Pseudomonas*. La vida media para esta transformación fue de ~28 horas. Walker y Stojanovic (1973) informan que la descomposición del malatión en tres suelos no esterilizados fue del 77-95% en 10 días, con pH 5,3-7,4 y temperatura de 25 a 26°C. Walker y Siojonoric (1974) aislaron cinco cultivos capaces de degradar 47-95% el malatión en siete días. Los organismos causantes de la degradación en estos suelos fueron bacterias, hongos y una *Streptomyces sp.* La bacteria *Arthrobacter sp.* degradó el malatión en sus derivados monoácido, diácido, dimetil fosforotioato y dimetil fosforoditioato. La degradación del P<sup>32</sup>-malatión por parte de las bacterias *Rhizobium trifoli* y *R. leguminosauim* fue observada por Mostafa *et al.* (1972). Después de una semana de incubación a 30°C y pH 6,0, fue metabolizado por los dos organismos a 87 y 67% del malatión aplicado a fosfatos inorgánicos, mono y diácido, dimetil fosfato, O,O-dimetil fosforotioato y O,O dimetil fosforoditioato. Walker (1976), con base en una comparación de sedimentos esterilizados y no esterilizados estuarinos, sacó en conclusión que la degradación del malatión fue causada por cuatro especies de bacterias. En muestras estériles se removió 57% en 11 días, y en las no estériles 100% en tres días. La

degradación también aumentó conforme aumentó la salinidad. La remoción del malatión fue de 97% en siete días y 53% en el mismo periodo, con salinidades de 2,5 y 0%, respectivamente.

Los dos procesos que podrían influir en el transporte del malatión en el suelo son la lixiviación y la volatilización. Ambos dependen del grado de adsorción entre las moléculas del malatión y el complejo del suelo.

Jenkins *et al.* (1978) informan sobre la lixiviación del malatión con lisímetros y mapas de campo. En los estudios con lisímetro se usaron los siguientes suelos: turba de Delta (total de carbono de 24,5%), arena de Oakley (total de carbono de 0,02%), limo arenoso muy fino de Reiff (total de carbono de 0,55%), limo arcilloso y cenagoso de Yolo (total de carbono de 0,93%) y arena del Río Gravelly (total de carbono de 0,33%). En los estudios de campo se utilizaron el limo arcilloso y cenagoso de Yolo y el limo arenoso muy fino de Reiff. En los estudios con lisímetros se agregó el malatión en 0,1 ppm en el efluente de lodo de agua de desecho a una velocidad de 5,1 cm/semana (12,1 l) durante 14 semanas. A lo largo de este periodo, el malatión se detectó esporádicamente en los suelos del lisímetro. Al término del estudio, (39 semanas) el malatión se detectó en el nivel de 15 cm de la misma de Reiff, Delta y Río Gravelly, en una arena de concentración de 1-5 microgramos/kg. Se observaron concentraciones bajas (<1 microgramo/kg) de malatión en el suelo de Yolo por debajo de los 50 cm, y no se detectó el malatión en el suelo de Oakley. La efluente de agua también se muestreó en busca de malatión, y sólo rara vez se identificaron concentraciones del nivel de > 1 microgramo/l. Por último, las muestras de aire tomadas por arriba de los lisímetros revelaron pérdidas entre 9,5 y 47,7 mg de malatión en un periodo de 22 horas.

En estudios de campo Jenkins *et al.* (1978) rociaron el malatión 0.1 ppm en aguas de desecho a una velocidad de 5,1 centímetro/semana por espacio de 15 semanas. El malatión nunca se detectó a niveles >2/kg en el suelo y 1 microgramo/l en el agua.

MacNamara (1969) y MacNamara y Toth (1970) estudiaron la adsorción del malatión en arcillas, humus ácidos y suelos. La adsorción del malatión en las arcillas de kaolinita e illita dependieron de los cationes, mientras que la adsorción en la montmorillonita fue alta sin importar los cationes. La adsorción en humus

ácidos fue mayor que la de arcillas.

Bowman (1970) informó que la penetración del malatión en la arcilla de montmorillonita de sodio, calcio, cobre, aluminio y hierro fue lenta con humedad relativa (HR) por debajo de 30% pero tuvo lugar en cuestión de minutos con  $\geq 40\%$  o más de RH. La adsorción/absorción aumentó al eliminar el agua de las arcillas, según lo demuestra la reducción del alargamiento de la frecuencia característica del carbonilo. LaFleur (1979) encontró que la adsorción del malatión en los componentes de dos suelos (con contenido de materia orgánica de 1,15 y 1,90% y pH de 6) fue relativamente completa durante el periodo de  $10^4$  minutos. La desorción fue despreciable en el mismo periodo de tiempo. Meyers *et al.* (1970) informan que el malatión fue altamente adsorbido en suelos de cuenca con alto contenido de arcilla y limo. Kenaga (1980) calculó un coeficiente de adsorción/absorción en suelos de 280 a partir de ecuaciones de regresión binaria. Estos datos sugieren que el malatión podría ser moderadamente sorbido en suelos.

Harris y Lichtenstein (1961) no encontraron evidencia de volatilización del malatión en arena de cuarzo seca tratada con 4 ppm. Las determinaciones de residuo se basaron en la mortalidad de dos insectos expuestos durante 24 h sobre los suelos tratados, por lo que este método quizá no haya sido lo suficientemente sensible.

No se localizaron datos de lixiviación y movimiento del malatión en suelos, en la literatura disponible. Sin embargo, con base en su solubilidad, su coeficiente de absorción/adsorción en suelo (Kenaga, 1980) y los estudios de adsorción y degradación, podría ocurrir cierta lixiviación en suelos con bajo contenido de arcilla y materia orgánica, y pH bajo.

No se localizaron datos correspondientes al destino y transporte del malatión en la atmósfera. La presión de vapor del malatión es mayor de  $10^{-7}$  torr, de modo que la adsorción en partículas y la deposición seca probablemente no sean los mecanismos de remoción dominantes (Cupitt, 1980). Podría haber drenaje, aunque no se localizaron datos de ello en la literatura disponible.

### **3. EXPOSICION**

La base de datos STORET contiene observaciones de 4 653 estaciones para el malatión en agua. El análisis global incluyó

concentraciones de 0 a 29 700,0 microgramos/l con una media de 1,319 microgramos/l (N=39 530) para malatión en muestras de agua entera; 0 a 750,0 microgramos/kg con una media de 3,6 microgramos/kg (N=4 131) para malatión en lodo; 0 a 0,3 microgramos/l con una media de 0,0025 microgramos/l (N=360) del malatión en la fracción filtrada, y 0,05 a 0,5 microgramos/kg con una media de 0,181 microgramos/kg de malatión en tejido húmedo.

Duggan *et al.* (1983) informan de niveles residuales de plaguicida en alimentos medidos entre el 1° de julio de 1969 y el 30 de junio de 1976. El malatión se detectó en 289 de 1 980 muestras analizadas, una media de 14,6% entre 1971 y 1976. La detección media para estos años fue de 13,6; 16,7; 15,0; 14,7; 14,2 y 12,1%, respectivamente. En 1977 y 1978, el malatión fue detectado en 15,0 y 17,1% (300 y 240) de las muestras analizadas, respectivamente (Johnson *et al.*, 1984; Podrebarac, 1984). Los cultivos en que los residuos fueron más frecuentes fueron los productos de gramíneas y cereales listos para comer, en los que hubo resultados positivos en 97,6% (medio de 0,020 ppm); las nueces nacionales, 61,1% (promedio de 1,732 ppm); cacahuates, 14,8% (0,712 ppm de medio) y semilla de soya, 42,1% (0,051 ppm de medio) durante los años fiscales 1970 a 1976 (Duggan *et al.*, 1983).

Numerosos estudios, que incluyen los de Stevens *et al.*, (1970), Wiersma *et al.*, (1972), Guerrant *et al.* (1970), Lenon *et al.* (1972) y Carey *et al.*, (1979a), así como el Programa Nacional de Evaluación de Suelos (Crockett *et al.*, 1974; Carey *et al.*, 1978; Carey *et al.*, 1979b), han mostrado niveles de residuo bajos o nulos de malatión en suelos en donde se había usado éste. Por ejemplo, Stevens *et al.* (1970) analizó 17 campos con registros de aplicación de malatión pero sólo lo detectó en un campo, del cual no se tenía registro de aplicación y que tuvo residuos de 0,03 ppm. Carey *et al.* (1979a) no encontraron residuos de plaguicidas organofosforados incluyendo el malatión, en suelos urbanos y suburbanos de cinco áreas metropolitanas. Son difíciles de resumir los datos en virtud de las diferencias en cuanto a la presentación de los informes, parece ser que se ha detectado el malatión en menos de 1%, (0,2-0,1%) de todos los sitios evaluados como parte del National Soils Monitoring Program, y que se ha empleado en más de 6% de los sitios. En 1971 y 1972 se detectaron tres valores positivos, con un nivel máximo de 0,19 ppm de peso seco.

Se midió una concentración máxima de 2,0 nanogramos/m<sup>3</sup> de malatión en el aire de Orlando, FL, en 1971 (Stanley *et al.*, 1971). Solo cuatro de 99 muestras arrojaron resultados positivos Baltimore, Buffalo, Dothan (AL), Fresno (CA), la ciudad de Iowa, Riverside (CA), la ciudad de Salt Lake y Stoneville (MA), cuyas muestras de aire tenían concentraciones de malatión inferiores a los límites de detección (de un total de 776 muestras).

Sin embargo no hubieron datos disponibles que describieran el número de trabajadores expuestos al malatión durante actividades agrícolas pero, con base en el National Occupational Hazard Survey de 1974, el NIOSH (1980; 1981) estimó que ~ 126,000 trabajadores de 73 industrias no agrícolas de los Estados Unidos estuvieron expuestos al malatión (IARC, 1983).

## 4. FARMACOCINETICA

### 4.1. Absorción

Ahdaya *et al.*, (1981) y Ahdaya y Guthrie (1982) investigaron la absorción del [<sup>14</sup>C]-malatión (marcado en succinilo) después de la administración oral de 1 mg/kg de peso corporal a ratones/ICR hembra en ayunas. La absorción del malatión fue rápida, con base en la radioactividad remanente en el tracto GI, el malatión fue rápidamente absorbido, siendo el 88,8% de la dosis administrada absorbido en una hora ( $t_{1/2} = 33,5 \pm 2,6$  minutos). Cuando la absorción al estómago, por ligadura del píloro, la absorción/absorción de la radiactividad administrada en la primera hora fue sólo de 19,7% , lo cual implica que la absorción del malatión tiene lugar en el intestino.

Shah *et al.*, (1981), Wester *et al.*, (1983) y Murphy (1980) han investigado la absorción dérmica. Murphy (1980) demostró que el malatión encefálico aplicado a la piel (> 1 g/kg) de ratas no inhibió la acetilcolinesterasa encefálica lo que implica que no fue considerable la adsorción. Shah *et al.*, (1981) encontraron que la absorción dérmica del malatión en ratones ICR fue más lenta ( $t_{1/2} = 129,7 \pm 47,7$  min) que la absorción de cualquier otro de los insecticidas sometidos a prueba: carbarilo ( $12,8 \pm 4,1$  min) metomilo ( $13,3 \pm 2,8$  min), carbofurano ( $7,7 \pm 1,5$  min), paratión ( $66,0 \pm 21,9$  min), clorpirifos ( $20,6 \pm 5,9$  min), metil clorpirifos ( $51,6$

$\pm 6,5$  min), nicotina ( $18,2 \pm 2,4$  min), permetrín a ( $5,9 \pm 1,3$  min), DDT ( $105,4 \pm 25,6$  min), hexaclorobifenilo ( $43,8 \pm 7,0$  min), 4-clorobifenilo ( $16,8 \pm 2,3$  min), clordecano ( $41,3 \pm 8,8$  min) y dieldrín ( $71,7 \pm 17,3$  min). Wester *et al.* (1983) estudiaron la absorción dérmica del  $^{14}\text{C}$ -malatión en cinco hombres voluntarios. Aplicaron  $^{14}\text{C}$ -malatión (en dosis de 20 microlitros a un área de  $4,6 \text{ cm}^2$  ó  $5 \text{ mg/cm}^2$ ) en los antebrazos, en los días 1 y 8 del estudio. En los días 2-7 y 9-14 del estudio aplicaron diariamente malatión no marcado en dosis de  $5 \text{ mg/cm}^2$ . Hubo excreción urinaria de la radiactividad y se determinó que el 90,2% del  $^{14}\text{C}$ -malatión absorbido de la dosis administrada se excretaría en la orina. No hubo diferencias significativas entre la absorción de la primera dosis del  $^{14}\text{C}$ -malatión ( $4,48 \pm 1,3\%$  a lo largo de siete días) y la segunda dosis del  $^{14}\text{C}$ -malatión ( $3,53 \pm 1,0\%$  a lo largo de los siguientes siete días).

Maibach *et al.* (1971) estudiaron la absorción dérmica del  $^{14}\text{C}$ -malatión ( $4 \text{ microgramos/cm}^2$ ) en diversas regiones del cuerpo con relación a la absorción en el antebrazo, en masculinos voluntarios normales. La excreción urinaria de la radiactividad a intervalos de hasta 24 h sirvió como índice de absorción. Las relaciones comparativas la absorción del  $^{14}\text{C}$ -malatión en los diversos sitios con la del antebrazo fueron los siguientes: antebrazo, 1,0; palma, 0,9; talón, 1,0; abdomen, 1,4; dorso de la mano, 1,8; frente, 3,4 y axila, 4,2.

## 4.2. Distribución

Ahdaya *et al.*, (1981) determinaron la distribución del  $^{14}\text{C}$  en ratonas ICR hembra en ayunas a las que administraron [succinil- $^{14}\text{C}$ ]-malatión (1 micro Ci, 1 mg/kg). La radiactividad en la sangre alcanzó los niveles pico (4-5% de la dosis) en aproximadamente 10 min, disminuyó hasta 2-3% y permaneció en este último nivel durante los 60 min de observación. La radiactividad en el hígado tuvo las mismas variaciones con el tiempo, con niveles pico de ~ 6% de la dosis administrada.

Bourke *et al.*, (1968) administraron [succinil- $^{14}\text{C}$ ] malatión (5 micro Ci, 25 mg) en aceite de maíz a seis ratas Holtzman macho por sonda. La mitad de la radiactividad administrada permaneció en el contenido GI ( $46,65 \pm 7,32\%$ ) ocho horas después de la administración de la dosis. La sangre ( $0,78 \pm 0,17\%$ ), el tracto GI ( $0,30 \pm 0,03\%$ ), hígado ( $0,28 \pm 0,07\%$ ) y riñón ( $0,09 \pm 0,03\%$ )

también contenían cantidades significativas del  $^{14}\text{C}$ . A las 24 h, casi toda la radiactividad había sido absorbida y excretada (92%), sin embargo todavía quedaban cantidades significativas en el contenido GI ( $7.75 \pm 2.13\%$ ), sangre ( $0.20 \pm 0.05\%$ ), tracto GI ( $0.05 \pm 0.01\%$ ), hígado ( $0.18 \pm 0.03\%$ ) y riñón ( $0.05 \pm 0.03\%$ ). Estos datos indican que la radiactividad desaparece del hígado con mayor lentitud que de otros órganos o del cuerpo en su totalidad.

Shah *et al.*, (1981) detectaron  $^{14}\text{C}$  en hígado y sangre, pero no en la grasa de ratones ICR después de la aplicación dérmica de [succinil- $^{14}\text{C}$ ]-malatión (1 micro Ci, 1 mg/kg).

Se observaron niveles pico en sangre 15 min después de la aplicación, aunque el nivel de la radiactividad en el hígado fue más alto a los 60 minutos.

Se ha determinado la distribución en humanos después de la ingestión de una cantidad letal de malatión (Morgade y Barquit, 1982). En este caso, el malatión se detectó en el contenido gástrico (8 621 ppm) y el tejido adiposo (76,4 ppm) pero no en el hígado. La ausencia de malatión en el hígado puede ser el resultado de una alta tasa de metabolismo del malatión ya que se encontraron niveles altos de ácido monocarboxílico y dicarboxílico de ácido malatión en el tejido hepático, así como altos niveles de malatión (8,2 ppm) en la grasa.

### 4.3. Metabolismo

El malatión, al igual que otros insecticidas organofosforotionatos, requiere activación metabólica para la expresión de sus efectos tóxicos agudos (Casarett y Doull, 1975). Esta activación comprende la oxidación azufrosa por enzimas microsomales, que da por resultado la producción del metabolito tóxico, el malaoxón. Las principales reacciones de destoxicación son la hidrólisis de los enlaces de carboxi-éster por desalquilación inespecífica de una carboxiesterasa tipo B del éster de fosfato y ruptura del enlace P-S por fosfatasas (March *et al.*, 1956; Krueger y O'Brien, 1959; Bhagwat y Ramachandran, 1975). Los primeros estudios han indicado que la vía metabólica es cualitativamente semejante en insectos, roedores y humanos (March *et al.*, 1956; O'Brien *et al.*, 1957; Krueger y O'Brien, 1959; Main y Braid, 1962; Fukuto y Metcalf, 1969).

Nomeir y Dauterman (1978) investigaron la degradación del malatión por las esterasas de hígado de ratón. Aislaron tres productos: ácido malatión monocarboxílico, malatión desmetilado y tetraetil ditiolisuccinato. El ácido malatión monocarboxílico se formó con o sin agregar glutatión, sin embargo, para que se formen los demás productos se requirió de glutatión como cofactor. Los autores Nomeir y Dauterman especularon que el malatión desmetilado se podría hidrolizar por procesos no enzimáticos a dietil tiomalato, que a su vez se oxida a tetraetil ditiolisuccinato durante su aislamiento y purificación.

Bradway y Shafik (1977) determinaron la excreción urinaria de los metabolitos del malatión por parte de ratas macho Sprague-Dawley a las que se administró el malatión por sonda. Encontraron cinco metabolitos. Estos en orden decreciente de cantidad excretada, fueron el ácido malatión dicarboxílico (AMD), ácido malatión monocarboxílico (AMM), dimetil fosforotionato (DMFT), dimetil fosforoditioato (DMFA) y el ácido dimetil fosfórico (DMAF). Estos mismos metabolitos, más el monometil fosfato (MMF), se encontraron en la orina de un caso de envenenamiento en un humano, sin embargo, las cantidades relativas fueron un tanto diferentes, a saber, en orden decreciente de concentración, AMM, DMFT, DMFA, DMAF, AMD y MMF.

Brodeur y DuBois (1967) postularon que las diferencias en la susceptibilidad de las ratas maduras e inmaduras a la toxicidad del malatión podría ser el resultado de diferentes capacidades de desintoxicación enzimática. Encontraron que los hígados de ratas macho Sprague-Dawley inmaduras tenían niveles de carboxiesterasa significativamente más bajos que los hígados de machos maduros. La administración de testosterona aumentó la actividad de la carboxiesterasa en los machos inmaduros y las hembras adultas, mientras que la castración o el tratamiento con estradiol disminuyeron esta actividad enzimática en machos adultos. También se detectaron niveles significativos de carboxiesterasa en pulmones, suero y glándulas sexuales de ratas macho y hembra, y en los riñones de los ratas machos. La mayor parte de esta actividad (88,79%) correspondió a los microsomas. Miyata y Matsumura (1972) determinaron que 20 000 x g de sobrenadante de hígado de rata contenía por lo menos cuatro tipos de enzimas claramente diferentes que degradaban al malatión, con base en los requerimientos de cofactores y características de activación de iones.

Talcott (1979) investigó la distribución de las carboxiesterasas de malatión en varios tejidos y fracciones subcelulares de ratas Sprague-Dawley hembra. La mayor actividad de la carboxiesterasa del malatión, expresada en nmol de hidrolizado/min, correspondió al hígado ( $24\ 000 \pm 2\ 170$ ), seguida por suero ( $7\ 490 \pm 601$ ), riñones ( $4\ 720 \pm 509$ ), pulmón ( $370 \pm 44,8$ ), encéfalo (0,6) y vellosidades intestinales (0,5). En los estudios de distribución celular, la mayor parte de la actividad se localizó en los microsomas (75,5%), seguida por las mitocondrias (17,7%), las mitocondrias livianas (8,7%), citosol (0,8%) y núcleo (0,7%).

Bourke *et al.*, (1968) observaron que un pequeño porcentaje del malatión administrado por vía oral a ratas sufría degradación al CO<sub>2</sub> respiratorio. Una elevada proporción del compuesto administrado se recuperó en la orina, en la forma de cuatro metabolitos principales no identificados. Un metabolito, que no estuvo presente en la orina, se aisló del contenido estomacal.

Townsend y Carlson (1980, 1981) demostraron que la inducción de las enzimas con bencenos halogenados disminuyó la toxicidad del malatión en ratones macho suizos. La toxicidad disminuida se correlacionó satisfactoriamente con el aumento en la actividad de las carboxiesterasas hepáticas y séricas.

#### 4.4. Excreción

Un varón voluntario que había ingerido 58 miligramos de malatión de grado técnico (0,84 mg/kg) excretó 22 y 23% de la dosis (detectada en forma de fosfatos susceptibles de extracción con éter) en la orina 7,5 y 16,3 horas, respectivamente, después de la ingestión (Mattson y Sedlak, 1960). Después de la ingestión de una dosis de 0,16 mg/kg de malatión (99%), excretó en la orina de 8 horas 19% de la dosis.

Se trató a ratas por vía intraperitoneal con <sup>32</sup>P-malatión en aceite de cacahuate, en dosis de 25 ó 100 mg/kg/día durante cinco días, y excretaron en la orina promedios de 42 y 46%, respectivamente de la radiactividad administrada diariamente, Mattson y Sedlak, 1960). Se obtuvieron resultados similares después de administrar cinco dosis orales diarias de <sup>32</sup>P-malatión en concentraciones de 100 mg/kg/día: las hembras excretaron diariamente un promedio de 48%, mientras que en los machos fue de 24%, de la radiactividad

administrada.

Bourke *et al.*, (1968) administraron 5 micro Ci (25 mg) de [succinil-<sup>14</sup>C] malatión en aceite de maíz a seis ratas macho Holtzman por intubación estomacal y midieron la cantidad de radiactividad excretada en la orina, en las heces y en la forma de <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> respiratorio. Observaron que 1,66% de la radiactividad administrada correspondió al <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> en las primeras ocho horas, y <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 2,77% en 24 horas. La mayor parte de la dosis administrada se excretó en la orina, a la cual correspondió 44,12% de la dosis a las ocho horas y 83,44 a las 24 horas. En 24 horas, 5,51% había sido excretado en las heces, pero es probable que corresponda a malatión no absorbido, ya que no parece que la excreción biliar sea una vía significativa (Ahdaya y Guthrie, 1982). Abd-Elraof *et al.*, (1981) y Ahdaya *et al.*, (1981) obtuvieron resultados similares.

Ahdaya y Guthrie (1982) administraron [succinil-<sup>14</sup>C]-malatión a ratonas ICR por sonda. En las ratonas a las que se les ligó la porción pilórica del estómago, <1% de la radiactividad administrada estuvo presente en el intestino. La mayor parte de la radiactividad (no se indica la cantidad) fue excretada en la orina. Estos datos indican que la excreción biliar no cumple una función significativa en la excreción de malatión o sus metabolitos.

Shah *et al.*, (1981) aplicaron [succinil-<sup>14</sup>C]-malatión (1 micro Ci en acetona) sobre la piel de ratones Duplin ICR hembra. Estos autores estimaron que 66,7% había sido absorbido a las ocho horas y 30,1% excretado por todas las vías (respiratoria, orina y heces). Afirman que la excreción tiene lugar principalmente por la orina, aunque no proporcionan las cantidades relativas correspondientes a cada vía.