

5. EFECTOS

5.1. Carcinogenicidad

Se ha sometido a prueba al malatión en cuanto a su carcinogenicidad en ratas, como parte del National Cancer Institute Bioassay Program (NCI, 1978, 1979a). En el primer estudio se alimentó a grupos de 50 machos y 50 hembras de ratas Osborne-Mendel con dietas que contenían malatión (de grado técnico) durante 80 semanas (NCI, 1978). Los grupos de dosis alta recibieron dietas

CUADRO 5-1

Incidencia de lesiones proliferativas de la tiroides en ratas tratadas con malatión

	Ratas Osborne Mendel ^a															
	Machos				Hembras				Machos				Hembras			
	Control parejado	em- baja	Dosis alta	Total	Control parejado	em- baja	Dosis alta	Total	Control parejado	em- baja	Dosis alta	Total	Control parejado	em- baja	Dosis alta	Total
Número de tejidos examinados	14	41	47	102	15	48	49	112	47	46	44	137	46	49	49	144
Lesión																
Hiperplasia de la célula-C	0	1	3	4	0	5	3	8	7	1	1	9	7	2	1	10
Adenoma de la célula-C	0	1	3	4	0	1	2	3	3	2	0	5	3	2	5	10
Hiperplasia de la célula folicular	1	7	8	16	0	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Adenoma de la célula folicular	1	1	1	3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Carcinoma de la célula folicular	0	2	6	8	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0

^aNCI, 1978

^bNCI, 1979a

con 12 000 ppm de malatión durante tres semanas, 8 000 ppm durante las siguientes 77 semanas, y una dieta de control durante las 29 semanas siguientes al estudio. A los grupos de dosis baja se les administraron 8 000 ppm de malatión durante 14 semanas, seguidas de 4 000 ppm a lo largo de 66 semanas y dietas de control durante 33 semanas adicionales. Estos tratamientos dieron por resultado un promedio ponderado en el tiempo de 4 700 y 8 150 ppm durante las 80 semanas de tratamiento en los grupos de dosis baja y alta, respectivamente. Los grupos emparejados de control incluyeron solamente 15 ratas por sexo. La mortalidad no resultó afectada significativamente por el tratamiento con el malatión en ambos sexos, y el número de ratas en riesgo de cada grupo fue suficiente para la detección de tumores de desarrollo tardío. El peso corporal de las hembras tratadas fue menor que el de las hembras de control. Se observaron incidencias más elevadas de lesiones proliferativas en las tiroides de las ratas tratadas, en comparación con los controles emparejados (cuadro 5-1). No se apreciaron tendencias estadísticamente significativas ni relacionadas con la dosis o diferencias respecto de los controles (emparejados o agrupados) en cuanto a los adenomas o carcinomas de células C o foliculares, en las ratas hembra. En las ratas macho se observó una significativa tendencia positiva relacionada con la dosis ($p=0,026$) en la incidencia combinada de adenomas y carcinomas de células foliculares, al incluir las incidencias en los controles agrupados (0 de 46) en el análisis. Sin embargo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los adenomas o carcinomas de células C foliculares entre los grupos tratados y de control. Por lo tanto, este ensayo hace pensar en un efecto carcinogénico del malatión administrado con los alimentos a ratas (NCI, 1978).

El NCI repitió el bioensayo del malatión usando ratas F344 (NCI, 1979a). Grupos de 50 ratas por sexo y por dosis recibieron dietas que contenían 2 100 ó 4 000 ppm de malatión (grado técnico) durante 103 semanas, periodo seguido de una dieta de control durante dos o tres semanas adicionales. Se mantuvo a grupos de 50 ratas de control emparejadas de cada sexo con dietas de control a lo largo del estudio. La mortalidad no resultó afectada en las ratas hembra y aumentó de manera relacionada con las dosis en los machos. Las ratas macho también presentaron disminución en el peso corporal y aumento en las incidencias de gastritis y úlceras

CUADRO 5-2

Incidencia de lesiones hepatocelulares en ratones B6C3F1 macho tratados con malatión*

	Control emparejado	Control combinado	Dosis baja	Dosis alta
Nódulo neoplástico	0/10	3/49	0/48	6/49
Carcinoma hepatocelular	2/10	5/49	7/48	11/49
Nódulo neoplástico o carcinoma hepatocelular	2/10	8/49	7/18	17/49

* Fuente: NCI, 1978.

gástricas, ambos efectos relacionados con las dosis. Se incrementaron las incidencias de metamorfosis adiposa hepática en las ratas hembra, también de manera relacionada con las dosis. En el cuadro 5-1 se detallan las incidencias de lesiones tiroideas en las ratas de este segundo estudio. No hubo tumores de células foliculares, ni aumento significativo de las incidencias de adenomas de células C o cualquier otro tipo de tumor en este estudio, así como tampoco tendencias relacionadas con las dosis. Debe advertirse que la dosis elevada que se empleó en esta investigación fue menor que el promedio ponderado en el tiempo de la dosis baja del estudio previo.

Por otra parte, se realizó un bioensayo del malati3n en ratones B6C3F1 (NCI, 1978). Se aliment3 a grupos de 50 machos y 50 hembras con concentraciones en la dieta de 0, 8 000 3 16 000 ppm durante 80 semanas, seguidas por dietas de control por espacio de 14 3 15 semanas. Los grupos de control emparejados incluyeron apenas 10 ratones por sexo. La mortalidad no se vio afectada significativamente por el tratamiento con malati3n en ambos sexos, y el n3mero de ratones en riesgo de cada grupo fue suficiente para la detecci3n de tumores de desarrollo tard3o. Los pesos corporales de las ratas hembra tratadas fueron m3s bajos que los de las ratas hembra control. Se apreciaron aumentos en las incidencias de carcinoma hepatocelular y lesiones neopl3sicas en los grupos de machos tratados, en comparaci3n con los controles emparejados y en grupos (cuadro 5-2). Las incidencias de n3dulos neopl3sicos o carcinoma hepatocelular, por s3 solos, no resultaron significativamente mayores desde el punto de vista estad3stico en cualquiera de los grupos tratados, comparados con cada grupo control. Hubo una tendencia significativa y relacionada con la dosis ($p=0,016$) en cuanto a los n3dulos neopl3sicos, al usar los controles emparejados, y la desviaci3n respecto de la linealidad fue significativa ($p=0,030$). Sin embargo, al combinar las incidencias de n3dulos y carcinomas, se observ3 que las tendencias relacionadas con la dosis fueron significativas usando los controles emparejados ($p=0,041$ o los controles combinados ($p=0,019$). La incidencia combinada en grupo de dosis alta fue significativamente mayor ($p=0,031$) que la de los controles combinados. Por lo tanto, sugieren como resultado de este bioensayo un efecto carcin3geno de la administraci3n de dieta con malati3n en ratones (NCI, 1978).

El NCI tambi3n practic3 un bioensayo usando malaox3n,

metabolito del malatión responsable por su actividad de anti-colinesterasa (NCI, 1979b). Se alimentó a ratas F344 y ratones B6C3F1 (50 individuos por sexo, especie y dosis) con dietas que contenían 500 ó 1 000 ppm de malaoxón durante 103 semanas, ello seguido de dietas de control durante una o dos semanas adicionales. Se mantuvo a grupos de 50 machos y 50 hembras de cada especie como controles emparejados a lo largo de la investigación. No se observaron aumentos en la mortalidad relacionados con el tratamiento en ninguno de los grupos. Tampoco hubo tumores a los que se pudiera relacionar en forma inequívoca con la administración de malaoxón y se llegó a la conclusión de que: "bajo las condiciones de este bioensayo, el malaoxón no fue carcinogénico en ratas F344 o ratones B6C3F₁". Hubo una incidencia estadísticamente significativa de carcinomas y adenomas de células C de la tiroides en ratas hembra, en comparación con los controles emparejados, pero la incidencia observada estuvo dentro de los límites de grupos de control históricos de este laboratorio. Debe notarse que las dosis usadas en esta investigación pueden no representar las dosis máximas toleradas para estas cepas.

5.2. Mutagenicidad

Las pruebas de mutagenicidad del malatión en bacterias han arrojado resultados predominantemente negativos (cuadro 5-3). El único estudio en que se obtuvieron resultados positivos fue el de Shiau *et al.*, (1980). En pruebas de mutagenicidad en que se usaron seis cepas de *Salmonella typhimurium* y dos cepas de *Bacillus subtilis*, fueron obtenidos resultados positivos con la cepa TA1535 de *S. typhimurium* y con la cepa TKJ6321 de *B. subtilis* en ausencia del sistema de activación S9. Disminuyó la potencia mutágena cuando se agregó una mezcla de dicho sistema de activación a la mezcla de incubación *B. subtilis* TKJ6321 fue mucho más sensible que la TA1535 de *S. typhimurium* a los efectos mutágenos del malatión. Otros investigadores han señalado resultados negativos con y sin la activación por preparados S9 de mamíferos (McCann *et al.*, 1975; Moriya *et al.*, 1983).

Los resultados de pruebas a bacterias en la inducción de daño al ADN por el malatión usando 17 cepas de *B. subtilis* han arrojado

resultados negativos (Shiau *et al.*, 1980). En una concentración de 300 microgramos/placa, el malatión produjo una zona detectable de inhibición, pero esta última tuvo un tamaño <1 mm y con ninguno de los mutantes deficientes en cuanto a la reparación celular se demostró una inhibición del crecimiento mayor que la de su tipo salvaje isógeno. La presencia o ausencia de la mezcla S9 no tuvo efectos sobre la zona de inhibición producida por el malatión. Sin embargo, al incubar el plásmido Co1E1 del ADN con 0,1 mg de malatión/ml aumentó significativamente la magnitud de la ruptura del ADN circular cerrado, lo cual indica que el malatión tiene potencial para dañar el ADN (Griffin y Hill, 1978a,b).

Se demostró que el malatión induce ICH, en ensayos con cultivos de células de mamíferos (Nicholas *et al.*, 1979; Chen *et al.*, 1981, 1982), pero han sido negativos los resultados de pruebas para lesiones cromosómicas (Huang, 1973). Chen *et al.*, (1981, 1982) observaron un aumento en la frecuencia de ICH en células de hámster V79 chinos, con concentraciones de malatión ≥ 20 microgramos/ml, en ausencia de la mezcla S9 de mamíferos. En presencia de esta última, no se observaron aumentos en las incidencias de ICH con la concentración de 20 microgramos/ml, pero sí con las de 40 u 80 microgramos/ml. Nicholas *et al.*, (1979) informan que, en fibroblastos pulmonares de fetos humanos, cualquier dosis total de malatión resulta más eficaz en la inducción de los ICH si se administra en dos dosis separadas entre sí 20 horas, en comparación con la administración de una sola dosis.

Huang (1973) cultivó tres líneas de células hematopoyéticas humanas, a saber, B411-4, RPM1-1788 y RPM1-7191, en medios que contenían 50, 100, 200 ó 400 microgramos de malatión/ml, durante un máximo de 50 horas. El crecimiento celular resultó inhibido con todas las concentraciones, pero no se observó aumento en las aberraciones cromosómicas.

Varios grupos han intentado evaluar la mutagenicidad del malatión *in vivo*. Dulout *et al.*, (1982) administraron malatión (120, 240 ó 480 mg/kg) a ratones suizos macho por las vías dérmica o i.p. Ambas vías de exposición dieron por resultado un aumento en la frecuencia de micronúcleos, pero la frecuencia disminuyó al aumentar las dosis. Se observó una frecuencia de micronúcleos más elevada después de la aplicación dérmica, en comparación con la dosis i.p. Estos resultados contradictorios pueden explicarse gracias al retraso del ciclo celular inducido por el malatión

CUADRO 5-3
Mutagenicidad del malatión in vitro

Ensayo	Organismo indicador	Aplicación	Concentración o dosis	Sistema de activación (S9)	Res-puesta	Comentario	Referencia
Mutación anversa	<i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1577	incorporación en placa	SI	+/-	-	SC	McCann et al, 1975
Mutación anversa	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1536, TA1537, TA1538, TA98, TA100	prueba de mancha incorporación en placa	SI 5-300 ug/placa	+/-	-/+	Se obtuvieron resultados positivos a 300 ug con cepa TA1535 en ausencia de activación por mezcla de mamíferos S9	Shiau et al., 1980
Mutación anversa	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	incorporación en placa	SI	+/-	-	SC	Moriya et al., 1983
Mutación adversa	<i>E. coli</i> K-12/gal R ^S 18	incorporación en placa	0.2 M	+/-	-	SC	Monh, 1973a,b
Mutación adversa	<i>E. coli</i> WP2 hcr	incorporación en placa	SI	+/-	-	SC	Moriya et al., 1983
Mutación adversa	<i>B. subtilis</i> TKJ5211, TKJ6321	prueba de mancha	SI	+/-	-/+	Con 300 ug resultaron positivos en la cepa TKJ6321, mezcla S9 redujo respectivamente la mutagenicidad a <2 x datos	Shiau et al., 1980

CUADRO 5-3
Mutagenicidad del malatión *in vitro*
 (continuación)

Ensayo	Organismo indicador	Aplicación	Concentración o dosis	Sistema de activación (S9)	Respuesta	Comentario	Referencia
Daño al ADN	<i>B. subtilis</i> recA1, recA8, recB2, recC5, recD3, recE4, recG13, mc-1, M45, hrc-9, fh2006-7, HJ15, T-1, 168, HA101, TKJ521, TKJ6321	prueba rápida	SI	+/-	-	Se observó un aumento en el tamaño de la zona de inhibición, pero no fue suficiente para ser clasificado como un resultado claramente positivo	Shiau <i>et al.</i> , 1980
Daño al ADN	Plásmido del ADN Co1E1	suspensión líquida	0.1 mg/ml	-	+	SC	Griffin & Hill, 1978a,b
Daño cromosómico	células hematopoyéticas humanas B411-4, RPM1-1788, RPM1-7191	suspensión líquida	50, 100, 200 ó 400 ug/ml	-	-	El crecimiento celular fue inhibido en todas las concentraciones pero no se observó ningún aumento en las aberraciones cromosómicas	Huang, 1973 CAS

CUADRO 5-3
Mutagenicidad del malatión *in vitro*
 (continuación)

Ensayo	Organismo indicador	Aplicación	Concentración o dosis	Sistema de activación (S9)	Res-puesta	Comentario	Referencia
Intercambio de cromátidas hermanas	fibroblastos de pulmón fetal humano	suspensión líquida	2,4-40 ug/ml	-	+	Para cualquier dosis total, dos exposiciones, con 20 h de separación, fueron más efectivas que una sola dosis	Nicholas, et al., 1979
Intercambio de cromátidas hermanas	hámster chino V79	suspensión líquida	10, 20, 40 ó 80 ug/ml	+/-	+	Activo en dosis > 10 ug/ml en ausencia de S9 y a dosis > 20 ug/ml en presencia de S9	Chen et al., 1981, 1982

SC: Sin comentarios
 SI: Sin informe

(Huang, 1973; Chen *et al.*, 1981). Tal retraso prevendrían que las células afectadas maduraran hasta convertirse en los eritrocitos policromáticos evaluados en este ensayo.

Se han publicado diversos resúmenes en los que se menciona el potencial mutagénico del malatión *in vivo*, pero los detalles de los experimentos no son suficientes para evaluar de manera completa los resultados. Degraeve *et al.*, (1978, 1979, 1982) administraron malatión a ratones (1,27 a 300 mg/kg) y probaron las aberraciones cromosómicas en células de la médula ósea y espermatogonios, así como las mutaciones letales dominantes. Fueron negativos los resultados de todos estos estudios. Sylianco (1978) señala resultados positivos de las pruebas mediadas por huésped y de micronúcleos *in vivo*, pero no de la prueba de Ames en ausencia de la mezcla S9.

5.3. Teratogenicidad

Khera *et al.*, (1978) administraron 0, 50, 100, 200 ó 300 mg de malatión (grado técnico) en aceite de maíz/kg a grupos de 20 ratas Wistar hembra en los días 6 al 15 de la gestación. Se extrajeron los fetos en el día 22 de la gestación y se los pesó y examinó en cuanto a viabilidad y malformaciones externas. Los fetos vivos limpios y teñidos fueron observados para la detección de anomalías del esqueleto se los fijó con líquido de Bouin y se practicaron cortes con navaja para la identificación de anomalías internas. No se observaron evidencias de efectos teratogénicos del malatión en esta estudio. Los números de fetos vivos por camada o muertos y resorbidos por camada, así como los pesos corporales fetales, no resultaron afectados por el tratamiento. Tampoco lo fue el peso corporal materno y no hubo signos francos de toxicidad en las madres.

Se sabe que el malatión produce una anomalía característica, la micromelia en pico de loro (PBM), cuando se administra a embriones de pollo en desarrollo, lo que da por resultado la inhibición de dos de las proteasas del saco vitelino (Wenger, 1974). Esta observación es de importancia dudosa en mamíferos.

5.4. Otros efectos sobre la reproducción

Krause *et al.*, (1976) administraron el malatión a machos juveniles

de ratas Wistar (por vía no especificada). Grupos de 16 ratas recibieron 40 mg/kg en los días 4 y 5 postparto ó 20 mg/kg en los días 4 al 23, también postparto. Se dio muerte a dos ratas por grupo en los días 6, 12, 18, 26, 34 y 50 después del parto, y en los machos se practicó el exámen histológico de los testículos. Se observaron reducciones leves en el número de espermatoцитos de paquitenio, células de Leydig, células de Sertoli y espermatoгонios A durante el periodo de tratamiento, especialmente en el grupo de 40 mg/kg. No hubo efectos relacionados con el tratamiento sobre el peso corporal, peso de los testículos o la proporción de túbulos para el tejido intersticial, y tampoco se detectó efecto alguno de la administración del malatión hasta el día 50. Jackson *et al.*, (1975) alimentaron a carneros Hampshire de 10 meses de edad con una dieta que contenía 270 ó 1 350 ppm de malatión durante 11 meses y no observaron efectos sobre las características del semen o la morfología de los espermatozoides.

Kalow y Marton (1961), en un estudio sobre la reproducción, alimentaron a grupos de 40 machos y 40 hembras de ratas Wistar con dietas que contenían 0 ó 4 mg/kg de malatión (de grado técnico) durante cinco meses (dosis promedio de aproximadamente 240 mg/kg de peso corporal/día. No observaron signos francos de toxicidad o efectos sobre el crecimiento. Diez semanas después de la administración de estas dietas, se seleccionó aleatoriamente a 8 hembras y 12 machos de los grupos tratados y se los encerró en grupos de tres hembras y un macho/jaula durante una semana. Después de transcurrida ésta, se sustituyó a cada macho con otro, que se dejó en la jaula también durante una semana. Se aplicó este mismo procedimiento a los grupos control. El número de preñeces y de crías, así como el tamaño promedio de la camada, no resultaron afectados por el tratamiento, pero sí hubo disminución notable en el número de crías sobrevivientes en los días 7 y 21 después del nacimiento en el grupo tratado. De las 116 crías nacidas de las madres control, 105 sobrevivieron al cabo de 7 días y 75 al cabo de 21 días, mientras que de las 107 crías de las madres tratadas 56 sobrevivieron al cabo de 7 días y 34 al cabo de 21 días. La incidencia de la enfermedad del anillo de la cola en las crías de hembras tratadas fue mayor que las nacidas de las hembras control, a los 21 días. Se excluyó a las crías con peso < 30 g nacidas de madres tratadas y se emparejó por peso a las 26 crías

CUADRO 5-4
Toxicidad Aguda del Malatión

Especie	Vía	DL ₅₀ (mg/kg)	Referencia
Rata	oral	2800	Martin y Worthing, 1977
Rata (1-2 días de edad)	oral	209	Mendoza y Shields, 1977; Mendoza, 1976
Rata (6-7 días de edad)	oral	707	Mendoza y Shields, 1977; Mendoza, 1976
Rata (12-13 días de edad)	oral	1085	Mendoza y Shields, 1977; Mendoza, 1976
Rata (17-18 días de edad)	oral	1806	Mendoza y Shields, 1977; Mendoza, 1976
Rata	oral	340	Paul et al., 1979
Rata (macho)	oral	1375	Gaines, 1960
Rata (hembra)	oral	1000	Gaines, 1960
Rata (macho)	dérmica	> 4444	Gaines, 1960
Rata (hembra)	dérmica	> 4444	Gaines, 1960
Rata (hembra)	i.p.	741	Chauhan et al., 1973
Ratón	oral	1680	Berteau y Deen, 1978
Ratón	inhalación	> 759	Berteau y Deen, 1978
Perro	oral	1344	Guiti y Sadeghi, 1969
Conejo	dérmica	4100	Martin y Worthing, 1977

de madres tratadas y 26 nacidas de madres de control, antes de continuar el experimento durante nueve semanas más. Las ratas descendientes de madres tratadas pesaron menos que las de los grupos control al término de este último lapso ($p < 0,01$).

5.5. Toxicidad crónica y subcrónica

Se localizaron tres estudios que tratan acerca de la exposición de los humanos al malatión. Perold y Bezuidenhout (1980) informan que la exposición prolongada a niveles determinados bajos pero no de organofosfatos (principalmente fenitión, pero también el malatión) causaron síntomas en 38 empleados de una escuela de agricultura (cuya localización no se especifica). La exposición resultó de la aplicación de la sustancia por aspersion a parcelas en que se cultivaban verduras, viñas y huertas de árboles frutales que rodean a la institución. Entre los síntomas se incluyeron los de diarrea y disminución de la colinesterasa plasmática.

Rider *et al.*, (1959) administraron malatión (8 ó 16 mg/día) y EPN (3 ó 6 mg/día), tanto solos como en combinación, por vía oral, a grupos de 5 a 10 seres humanos durante un máximo de 88 días. Estos investigadores señalan que las dosis diarias de 16 mg de malatión por espacio de 88 días no produjeron disminución en la actividad de la colinesterasa plasmática y eritrocitaria de cinco sujetos, aunque se administró la EPN en forma conjunta en dosis de 3 mg/día durante los últimos 41 días. Estos sujetos y otros cinco que habían recibido 6 mg/día de EPN durante 88 días junto con 8 mg/día de malatión en los últimos 44 días recibieron después 16 mg/día de malatión y 6 mg/día de EPN durante otros 42 días. Este tratamiento adicional dio por resultado depresión leve de las actividades de las colinesterasas plasmática y eritrocitaria, pero no se notaron signos de toxicidad.

En los estudios iniciales con diferentes grupos de sujetos y dosis más bajas (8 mg/día de malatión por espacio de 32 días u 8 mg/día de malatión coadministrado con 3 mg/día de EPN durante 44 días) no se identificaron cambios en las colinesterasas eritrocitaria o plasmática (Rider *et al.*, 1959). No se evidenció sinergismo alguno en estos experimentos.

Moeller y Rider (1962), a efecto de definir todavía más el umbral

de inhibición de la colinesterasa por el malatión en seres humanos, administraron malatión en dosis de 8 mg/día a cinco varones durante 32 días, seguido por la misma dosis de malatión más 6 mg/día de EPN a lo largo de 41 días, tres semanas sin tratamiento y después 16 mg/día de malatión por espacio de 47 días. Otros cinco varones recibieron 24 mg/día de malatión durante 56 días. Se disolvió el malatión en aceite de maíz y se lo administró por vía oral en cápsulas de gelatina. Se compararon las actividades de las colinesterasas plasmática y eritrocitaria con los valores pretratamiento en estos mismos sujetos. No se observaron cambios en la actividad de la colinesterasa con las dosis de 8 ó 16 mg/día de malatión. La actividad de la colinesterasa plasmática presentó depresión al inicio de las dos semanas de tratamiento en el grupo que recibió 24 miligramos/día de malatión, con una depresión máxima de 25% tres semanas después de la interrupción del tratamiento. También hubo depresión de la actividad de la colinesterasa eritrocitaria en este grupo, durante los últimos días de tratamiento y en el periodo posterior a éste.

Se llegó a la depresión máxima de la actividad de la colinesterasa eritrocitaria aproximadamente 3 semanas después de la interrupción del tratamiento, y fue similar en su magnitud a la inhibición de la colinesterasa plasmática. No se apreciaron signos o síntomas clínicos de toxicidad con cualquiera de estos niveles de dosis, ni tampoco cambios en los recuentos sanguíneos o los valores en los análisis de orina. En experimentos adicionales, en los que se administraron juntos el EPN y el malatión, no hubo evidencia de sinergismo.

Desi *et al.*, (1976) administraron el malatión (en la forma de citión, o sea malatión al 95%) en dosis de 0,38 ó 75 mg/kg peso corporal/día a grupos de 20 ratas hembra CFY en la dieta durante 90 días. Se midieron los efectos en el EEG, la EMG, los experimentos de carrera en laberinto, las determinaciones de colinesterasa, las hemocitometrías, los pesos corporales y de órganos y los exámenes histopatológicos del hígado, el bazo, los riñones y los pulmones. Se apreciaron alteraciones relacionadas con las dosis e indicativas de aumento en la excitabilidad del sistema nervioso central, vistos en los trazos del EEG, y cambios relacionados con las dosis e indicativos de la prolongación del proceso excitatorio, en los trazos del EMG. El desempeño de la carrera en laberinto

resultó disminuido levemente con ambas dosis y en forma relacionada con ellas. Se revisaron el EEG y el EMG obtenidos a los 90 días del tratamiento, y la carrera en laberinto fue probada, durante los primeros 21 días del tratamiento. Ambas dosis dieron por resultado disminución de la actividad de la colinesterasa de la corteza cerebral a los 21 días, en forma no relacionada con la dosis y que no persistió a lo largo de los 90 días. Se redujo la actividad de la colinesterasa eritrocitaria en el grupo de dosis alta a los 21 pero la exposición simultánea a otros compuestos. Se ha demostrado que resulta potenciado en ratones por la exposición al EPN (Kobayashi, 1978), y en ratas por la exposición a impurezas del malatión de grado técnico (Aldridge *et al.*, 1979). La toxicidad del malatión no se ve modificada por la inducción enzimática con fenobarbital (Menzer y Best, 1968).

El malatión tuvo varios efectos fisiológicos, además de la inhibición de la colinesterasa. Cecil *et al.* (1974) observaron que el tratamiento con esta sustancia hace que aumente el peso del hígado en ratas hembra, pero no en ratas macho, aunque el total de lípidos y vitamina A no fueron significativamente diferentes respecto de los grupos de control. Se ha demostrado que los residuos de malatión inducen la producción de anticuerpos en conejos (Centeno *et al.*, 1970), aunque este compuesto no provocó hipersensibilidad tardía en ratas aplicado en forma epicutánea durante un máximo de cuatro semanas (Cushman, 1982). El tratamiento de ratones con malatión (100 a 1500 mg/kg) inhibe el desarrollo de la hipersensibilidad a la hemocianina Keyole, sitio de reconocimiento de la hemocianina dinitrofenilada (Ksiazek *et al.*, 1982). Además, este compuesto modifica muchos fenómenos enzimáticos. Czajkowska y Walter (1980) observaron que el malatión inhibía la síntesis de ácidos nucleicos en linfocitos humanos. El malatión, induce la hiperglucemia (Ramu y Drexler, 1973) y reduce la cantidad de glicógeno cerebral en ratas (Agarwal y Matin, 1981). Gupta (1974) observó aumentos en la glucosa sanguínea, el sodio plasmático y el glicógeno hepático, renal, cardíaco y esplénico en ratas, después del tratamiento con 500 mg de malatión/kg. El malatión que nos ocupa inhibe la AT Pssa de Na^+/K^+ *in vitro* con una I_{50} de $9,5 \times 10^{-3}$ M (Riedel y Christenson, 1979), y disminuye la integridad de las mitocondrias *in vivo* (Feland y Smith, 1972; Beskid *et al.*, 1973).

Se indujo la sensibilización por contacto en aproximadamente 50% de 87 voluntarios varones expuestos por vía dérmica a una solución de malatión al 10% en etanol (Milby y Epstein, 1964). Después de la sensibilización de cinco individuos muy sensibles, diluciones muy débiles de malatión (1 en 1 000 000 de partes) produjeron una respuesta grave (formación de vesículas). Aproximadamente un 3% de 200 trabajadores sujetos a exposición ocupacional reaccionaron a una prueba de contacto de malatión al 1%, aunque en ninguno de ellos la sensibilidad fue suficientemente no a los 90 días; no resultó afectada la colinesterasa plasmática. Los animales que recibieron la dosis alta presentaron cambios histológicos en el hígado, (células binucleares y apiñamientos basófilos en el citoplasma), no se observaron otros efectos relacionados con el tratamiento.

Hazelton y Holland (1953) alimentaron con malatión (pureza del 65, 90 ó 99%) a ratas (cuyas cepas no se especifican) durante dos años en niveles de 0, 100, 1 000 ó 5 000 ppm. Sometieron a prueba con el malatión al 65% a grupos de 20 ratas macho, y no se especifica el tamaño de grupo para las pruebas con malatión al 90 y a más de 99%, aunque incluyeron machos y hembras. En el estudio del malatión al 65% fueron normales los niveles de las colinesterasas plasmática, eritrocitaria y encefálica en el grupo de 100 ppm, con disminución moderada en el grupo de 1 000 ppm y notable en el de 5 000 ppm. El peso corporal y el consumo de alimentos se redujeron 5 000 ppm, al tiempo que la mortalidad de todos los grupos tratados fue menor que la de los grupos de control y no se advirtieron efectos histopatológicos en los grupos tratados, también en comparación con los de control.

Los resultados observados en el estudio con malatión al 90% (Hazelton y Holland, 1953) fueron similares, excepto que hubo una inhibición leve de la actividad de la colinesterasa con el nivel de 100 ppm. En cuanto a las pruebas del malatión a más de 99% (Hazelton y Holland, 1965), al parecer se usaron 500 ppm y no 100 ppm como el nivel más bajo en la dieta y también se sometió a prueba un nivel adicional, de 20 000 ppm. Según se informa, los resultados fueron similares a los de las pruebas de malatión al 65 y al 90%, excepto que las hembras no presentaron retraso del crecimiento cuando se las alimentó con 5 000 ppm de malatión a más 99%. El nivel de 20 000 ppm fue letal para los machos y una de las tres hembras sometidas a prueba. No se mencionan otros detalles.

Se dispone de información limitada sobre los efectos tóxicos de la administración oral crónica de malatión, proveniente de los estudios de carcinogenicidad NCI (1978, 1979a). Esta información fue presentada en la sección 5.1.

5.6. Otra información pertinente

En la tabla 5-4 se resume la toxicidad aguda del malatión. Además de su toxicidad directa, ésta puede verse modificada por grave como para que abandonaran el trabajo.

El malatión de grado técnico procesado tiene una pureza de aproximadamente 95%. Se han identificado muchas de las impurezas (Toia *et al.*, 1980; Kanty *et al.*, 1978; Umetsu, 1979), que en muchos casos son más tóxicas que el propio malatión (Aldridge *et al.*, 1979; Talcott *et al.*, 1979; Imamura *et al.*, 1983; Umezu, 1978). Por ejemplo, el 0,0,S-trimetil fosforotioato ha causado la muerte en ratas con dosis muy bajas, de apenas 15 mg/kg (Mallipudi *et al.*, 1979; Umetsu *et al.*, 1981). Además, según se señaló con anterioridad, muchas de estas impurezas potencian la toxicidad del malatión (Aldridge *et al.*, 1979). Las impurezas del malatión podrían aumentar con el almacenamiento, con lo cual también se elevaría significativamente la toxicidad del malatión para mamíferos (Summer y Malik, 1982; Malik y Summer, 1982).