

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.

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

DOCUMENTO PROVISIONAL

**Karen Blackburn
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 Diazinon**

**United States
Environmental Protection Agency**

Borrador final
ECAO-CIN-PO74
Agosto, 1984

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

NOTAS ACLARATORIAS

Este documento es un borrador preliminar. No ha sido publicado formalmente por la Agencia de Protección Ambiental (U.S. EPA) y no se debe considerar que representa las políticas de la EPA. Se circula para que se hagan observaciones sobre su exactitud e implicación de sus políticas.

Este reporte es un borrador que se circula sólo con propósitos de revisión y no constituye la política de la Agencia. La mención de nombres oficiales o productos comerciales no constituye aprobación o recomendación para su uso.

INDICE

	Página
1.0 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
2.0 DESTINO Y PROCESOS DE TRANSPORTE AMBIENTALES.....	3
3.0 EXPOSICION.....	6
4.0 FARMACOCINETICA.....	7
4.1 Absorción.....	7
4.2 Distribución.....	7
4.3 Metabolismo.....	8
4.4 Excreción.....	10
5.0 EFECTOS.....	11
5.1 Carcinogenicidad.....	11
5.2 Mutagenicidad.....	12
5.3 Teratogenicidad.....	16
5.4 Otros efectos sobre la reproducción.....	18
5.5 Toxicidad crónica y subcrónica.....	18
5.6 Otra información pertinente.....	20
6.0 TOXICIDAD ACUATICA.....	22
6.1 Toxicidad aguda.....	22
6.2 Efectos crónicos.....	28
6.3 Efectos sobre las plantas.....	32
6.4 Residuos.....	32
6.5 Otra información pertinente.....	33
7.0 NORMAS Y GUIAS EXISTENTES.....	34
7.1 Humanos.....	34
7.2 Acuáticos.....	35
8.0 EVALUACION DE RIESGO.....	35

9.0 REFERENCIAS.....	39
Apéndice: Literatura investigada.....	51

LISTA DE CUADROS

Número	Título	Página
5-1	Mutagenicidad del diacínón	13
5-2	Toxicidad aguda del diacínón.....	21
6-1	Efectos letales agudos del diacínón en peces de agua dulce.....	23
6-2	Efectos letales agudos del diacínón en otras especies acuáticas.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS

IDA	Ingestión diaria aceptable (Acceptable daily intake, ADI)
FBC	Factor de bioconcentración (Bioconcentration factor, BCF)
PC	Peso corporal
ADN	Acido desoxirribonucleico (Desoxyribonucleic acid, DNA)
CE	Concentración mediana efectiva (Median effective concentration, EC ₅₀)
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 (Dose lethal to 50% of recipients, LD ₅₀)
NMBEAO	Nivel más bajo con efectos adversos observados (Lowest observed adverse effect level, LOAEL)
NSEAO	Nivel sin efectos adversos observados (No observed adverse effect level, NOAEL)
NSEO	Nivel sin efectos observados (No observed effect level, NOEL)
LECP	Límite de exposición a corto plazo (Short-term exposure limit, STEL)
ICH	Intercambio de cromátidas hermanas (Sister chromatide exchange, SCE)
VUL	Valor umbral límite (Threshold limit value, TLV)
PPT	Promedio ponderado en el tiempo (Time-weighted average, TWA)
SANP	Síntesis de ADN no programada (Unscheduled DNA synthesis, UDS)

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 partes (Parts per million, ppm)

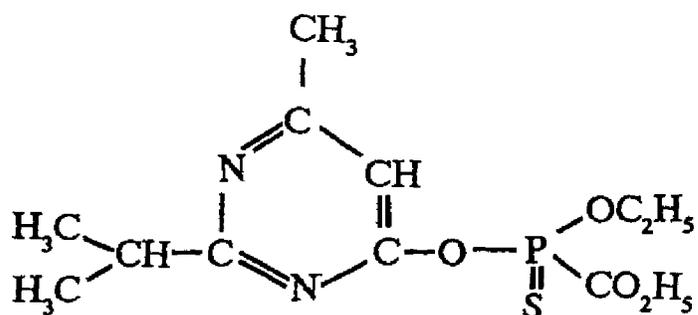
ppmm = partes por mil millones, 1 parte en 10^9 partes (Parts per billion, ppb)

ppb = partes por billón, 1 parte en 10^{12} partes (Parts per trillion, ppt)

1. INTRODUCCION

1.1 Estructura y número CAS

Diacinón es el nombre común del O,O dietil-O-2-isopropil-6-metilpirimidin-4-il fosforotioato ó O,O-dietil-O-[6-metil-2-(1-metiletil)-4-pirimidinil]fosforotioato) (BCPC, 1977). También se lo conoce con muchos otros nombres, y entre los más comunes se incluyen: éster O,O dietil O-[6-metil-2-(1-metiletil)-4-pirimidinil del (ácido fosforotioico) alfatox; basudin; diacida; diacitol, y éster O,O-dietil-O-(2-isopropil-6-metil-4-pirimidinil) del ácido fosforotioico (NIOSH, 1983). T. R. Geigy, S. A. introdujo este insecticida en 1952 bajo el número de código 624480 y las marcas registradas Basudin, Diazitol, Neocidol, y Nucidol (BCPC, 1977). La estructura del diacinón es la siguiente:



Fórmula molecular: $C_{12}H_{21}N_2O_3PS$

Peso molecular: 304,3

El Número de Registro de este compuesto en Chemical Abstract Service (CAS) es 333-41-5.

1.2 Propiedades físicas y químicas

El diacinón puro es una sustancia de aspecto oleoso, incolora y soluble en los aceites derivados del petróleo y miscible con etanol, acetona y xileno (BCPC, 1977). Se descompone a temperaturas superiores a los $120^{\circ}C$ y es susceptible de oxidación; el diacinón de grado técnico (95% puro) es un líquido de color pardo claro a oscuro que se puede hidrolizar en agua y diluir en ácidos (BCPC, 1977). Algunas de las propiedades físicas del diacinón son las siguientes:

p ^{Ka} :	1.86 (Wolfe, 1980)
Punto de ebullición:	83-84°C (BCPC, 1977)
Presión de vapor:	1,4 x 10 ⁻⁴ mm Hg a 20°C (BCPC, 1977)
Solubilidad:	40 mg/l a 20oC (BCPC,1977)
Log del coeficiente de partición en la materia orgánica:	2,12 (Brigss, 1981)
Log del coeficiente de partición en octanol/agua:	3,11 (Brigss, 1981) 3,14 (Kanazawa, 1980)
Factor de bioconcentración (experimental):	35 (Kenaga, 1980) 5.9-152 (Kanazawa, 1978)

1.3 Datos de producción

El diacinón es preparado por la condensación del O,O-dietil fosforocloridotoato con la pirimidina, preparada por la condensación de la isobutiramidina y el 3-oxobutirato de etilo (BCPC, 1977). Lo producen Consolidated Chemical Company, en Palacios, Texas (U.S.EPA, 1983); Ciba-Geigy Corporation en McIntosh, Alabama; Velsicol Chemical Corporation en Chicago, Illinois (USITC, 1981) y Northwest Industries, Inc., en Bayport, Texas (SRI,1983). No se tuvieron datos sobre la producción actual del diacinón en Estados Unidos, pero en 1977 Consolidated Chemical Co. produjo entre 100 000 y 1 000 000 de libras (U.S. EPA, 1983). Esta compañía y Velsicol Chemical Corp. no quedaron incluidas en el directorio de productores de sustancias químicas de 1983, por lo que no está claro si todavía fabrican el diacinón.

1.4 Datos de uso

El diacinón es un insecticida no sistémico con alguna acción acaricida. Sus principales aplicaciones son en cultivos de arroz, árboles frutales, viñas, caña de azúcar, maíz, tabaco, papas y hortalizas. Se lo usa para controlar diversos insectos chupadores y comedores de hojas, y contra moscas y garrapatas en veterinaria (BCPC, 1983).

2. DESTINO Y PROCESOS DE TRANSPORTE AMBIENTALES

El destino del diacinón en ambientes y agua ha sido bien caracterizado. Los datos experimentales sugieren que la hidrólisis química es un mecanismo importante en la degradación del diacinón. Getzin (1967) y Konrad *et al.* (1967) describieron la degradación del ¹⁴C-diacinón en el suelo como correspondiente a la hidrólisis del enlace del fosfato heterocíclico seguido por la ruta de la porción cíclica. Los principales productos formados por la hidrólisis fueron el ácido dietiltiofosfórico y la 2-isopropil-4-metil-6-hidroxi-pirimidina. Getzin (1968) caracterizó en forma adicional la hidrólisis química del diacinón al medir su desaparición en suelos estériles y no estériles con temperaturas, pH y humedad variables. Las vidas medias estimadas fueron de cinco semanas en suelos no esterilizados en autoclave y de seis semanas en suelos esterilizados en autoclave. El aumento de la temperatura, de 15 a 35°C, dio por resultado en un aumento de 8 veces la velocidad de desaparición en el suelo no estéril, mientras que la reducción del contenido de humedad de 30 a 2% incrementó la vida media a 16 semanas en el suelo estéril. Se ha observado que el diacinón es relativamente estable cuando el pH es neutro y desaparece rápidamente en ambientes ácidos. El tiempo necesario para la remoción del 50% en suelos no sometidos a autoclave con pH de 4.3; 5.5; 6.7 y 8.1 fue de 1, 2, 4 y 6 semanas, respectivamente (Getzin, 1968). La amplitud de la degradación del diacinón en suelos podría depender del grado de la adsorción inicial del compuesto en la materia orgánica. Konrad *et al.* (1967) encontró la adsorción rápida del diacinón en tres suelos, seguida por degradación en los sitios de adsorción. Se observó una mayor absorción al aumentar la acidez y el contenido de materia orgánica. Sharom *et al.* (1980a) observaron la rápida adsorción del diacinón en cuatro tipos de suelos, que llegó al máximo en el suelo que tenía 75% de materia orgánica. Briggs (1981) determinó experimentalmente un log de coeficiente de partición materia orgánica/agua de 2,12 y un log de coeficiente de partición octanol/agua de 3,11. Kenaga (1980) calculó un coeficiente de adsorción en el suelo de 530 para el diacinón a partir de ecuaciones de regresión binaria. Estos datos sugieren que el compuesto podría adsorberse en la materia orgánica de suelos.

Es factible que la degradación microbiana cumpla una función significativa en la desaparición del diacinón presente en suelos.

Los datos iniciales de experimentos sugieren que especies bacterianas tales como *Pseudomonas meolphtora* (Boush y Matsumura, 1967) y un bastoncito cocoide no identificado (Gunner *et al.*, 1966) degradaban al diacinón. Matsumura y Boush (1968) observaron la degradación del diacinón por un hongo del suelo, *Trichoderma viride*, y Gunner y Zuckerman (1968) informan de una acción microbiana sinérgica por parte de *Arthrobacter* y *Streptomyces*, en la degradación del diacinón. Otros investigadores atribuyeron la desaparición del diacinón en suelos a acciones microbianas. Miles *et al.* (1979) midieron la vida media del diacinón en suelos orgánicos y minerales estériles y no estériles (pH 6,8) y observaron que se requería un promedio de 10 semanas en suelos estériles y de una semana en los no estériles para que tuviera lugar la degradación de 50% del compuesto. A lo largo de un mes de incubación con raíces de guisantes, 12,9% del ¹⁴C-diacinón sufrió mineralización por parte de los microorganismos de la rizosfera, en comparación con 5,0% en el suelo sin raíces (Hsu y Bartha, 1979). También se ha demostrado claramente la hidrólisis microbiana del diacinón con extractos de cultivos mixtos de bacterias (Akhya *et al.*, 1981; Munnecke, 1976). El diacinón tiene una vida media <1 h en incubación con extractos celulares de *Pseudomonas sp.* (Barik y Munnecke, 1982), y de 25 minutos con extractos celulares de *Flavobacterium sp.* (Forrest *et al.* 1981; Brown, 1980). Sethunathan *et al.* (Sethunathan, 1973, 1972; Sethunathan y Pathak, 1972; Sethunathan *et al.* 1971; Sethunathan y Yoshida, 1969; Sethunathan y MacRae, 1969) han realizado investigaciones sobre el metabolismo del diacinón en suelos anegados. Los resultados de estos estudios se resumen como sigue: la persistencia del diacinón en suelos anegados neutrales fue de dos meses, pero disminuyó considerablemente en suelos ácidos cuando se aplicó el diacinón inmediatamente después de su anegación. En arrozales inundados se desarrolló un factor de degradación biológica después de la aplicación repetida del insecticida, lo cual permitió el desarrollo de una población apropiada de microorganismos. El principal metabolito recuperado en los suelos anaeróbicos anegados fue la 2-isopropil-4-metil-6-hidroxipirimidina. Este producto fue resistente a degradación posterior bajo las condiciones anóxicas señaladas, lo cual hace pensar que quizá participe una oxigenasa en la ruptura del anillo de pirimidina. Los dos procesos que podrían influir en el transporte del diacinón en suelos son la lixiviación y la volatilización. Ambos dependen del grado de adsorción entre las moléculas de diacinón y el complejo del suelo, así como de la hidrosolubilidad del compuesto. Sharom *et al.* (1980a) calcularon

factores de movilidad de 7.25 en arena y 3.13 en suelo orgánico, lo que indicaría que el diacínón se lixivia más rápidamente cuando el contenido en suelo de materia orgánica es bajo. Un factor de movilidad es proporcional a la cantidad del compuesto lixiviado por diez fracciones sucesivas de 200 mL a través de una columna de suelo. Jenkins *et al.* (1978) midieron la velocidad de volatilización del diacínón en cinco tipos de suelos y observaron que era mayor en la arena con grava (770 ng 22 h⁻¹) y disminuía conforme aumentaba el contenido de materia orgánica.

Se ha observado que la hidrólisis química contribuye a la desaparición del diacínón en el ambiente acuático, y que ocurre con mayor lentitud cuando el pH es de 5-9. Se encontró que este compuesto fue relativamente estable en agua destilada a pH 6,0, con vida media de ~ 2-3 semanas (Coward *et al.*, 1971), sin embargo a 70°C en una solución buffer (pH 6,0) de etanol y agua (20:80) Ruzicka *et al.* (1967) relataron una vida media de 37 h. Faust y Gomaa (1972) midieron, con una concentración inicial de $6,61 \times 10^{-5}$ M y pH de 3,1; 5,0; 7,4; 9,0 y 10,4, a una temperatura de 20°C en etanol, vidas medias de 0,5; 31; 185; 136 y 6 días respectivamente. Este compuesto fue rápidamente degradado en ambientes ácidos (pH 2) (Konrad *et al.*, 1967; Getzin, 1967, 1968), y la velocidad de la hidrólisis ácida aumentó con el aumento de temperatura (Meier *et al.*, 1976).

Wolfe *et al.* (1976) determinaron una vida media de 1×10^{-3} h para el diacínón en una solución acuosa sometida a fotólisis en celdas de reacción de pyrex, usando una lámpara de mercurio de presión media (~ 280 nm), y Mitchell (1961) informó que el diacínón fue degradado por la luz ultravioleta; sin embargo, en ninguno de estos estudios se identificaron productos de descomposición. Pardue *et al.* (1970) identificó el hidroxidiacínón (O,O dietil-O-[2-(2-propil)-4-metil-6-pirimidinil] fosforotioato) como un producto de la irradiación del diacínón con luz ultravioleta, por luz infrarroja, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masa.

La degradación microbiana pareció cumplir una función importante en la desaparición del diacínón de sistemas acuosos, según estudios de Sharom *et al.* (1980b). La sustancia desapareció de agua natural no esterilizada con mayor rapidez (12 semanas) que de agua esterilizada o destilada pero no esterilizada (más de 16 semanas), lo que hace suponer que la degradación es tanto biológica como química. Sethunathan y Yoshida (1969), así como Sethunathan y MacRae (1969), informaron que los microorganismos cumplían una función significativa en la degradación del diacínón en suelos anegados, pero no en la del producto de

su hidrólisis (2-isopropil-4-metil-6-hidroxipirimidina). Por lo tanto, es probable que en sistemas acuosos, en los que el diacínón no se ve sometido a hidrólisis química rápida, la degradación microbiana puede contribuir significativamente a su desaparición. El transporte del diacínón en sistemas acuosos será influenciado por su capacidad de volatilización del agua, su adsorción en las partículas del suelo o su bioacumulación en organismos acuáticos. Si bien no se localizaron datos específicos, parece que la volatilización no es una vía significativa de desaparición de la sustancia en sistemas acuáticos.

Kanazawa (1978) determinó valores del Factor de bioconcentración que varían de 5,9 -152 para el diacínón en diversas especies de peces y caracoles, y Kenaga (1980) relató un Factor de bioconcentración experimental de 35 para el diacínón. Estos valores experimentales para el Factor de bioconcentración indican que el diacínón no se bioconcentrará considerablemente en organismos acuáticos (Kenaga, 1980). Los datos previamente discutidos sugieren que el diacínón puede adsorberse en la materia orgánica y ser transportado por esta vía en sistemas acuáticos.

No se localizaron, en la literatura disponible, datos pertinentes sobre el destino o el transporte del diacínón en la atmósfera (Véase, en el Apéndice, la literatura investigada; además, podría disponerse de datos confidenciales adicionales. Véase en el Capítulo 8 una explicación más completa).

3. EXPOSICION

La base de datos STORET incluye observaciones de 3 730 estaciones en cuanto a la concentración del diacínón en agua. En el análisis global incluyó: concentraciones de diacínón en 21 978 muestras de agua entera (0-33 400,0 microgramos/L; media de 1,7357); 3 745 muestras en lodo (0-266,0 microgramos/kg; media de 2,484 microgramos/kg); 359 muestras de agua filtrada (0-0,999 microgramos/L; media de 0,031 microgramos/L), y 201 muestras de fracción suspendida en agua (0-0,05; media de 0,0018 microgramos/L). Se midieron niveles de 0-140,0 microgramos/L (con media de 0,49 microgramos/L) en sedimentos del lago Erie desde 1975 hasta 1977 (Konasewich *et al.*, 1978), y de 0,07 microgramos/kg en sedimentos del río Scioso en Highby, Ohio (Ohio River Valley Water Sanit. Comm., 1978). Johnson y Manske (1977) señalaron niveles de 0,001-0,02 ppm de diacínón en carnes, verduras, frutas y productos grasos, de agosto de 1974 a julio de 1975. Fueron medidos niveles de 0,001-0,01 ppm de diacínón en alimentos que formaban parte de la dieta de lactantes y preesco-

lares, de agosto de 1975 a julio de 1976 (Johnson *et al.*, 1981). Un nivel PPT para 8 h de 100 microgramos/m³ de diacínón fue medido en el aire del área de trabajo de una compañía de control de plagas de Houston y un máximo de 41 microgramos/m³ fue detectado alrededor de los operadores de control de plagas (Hayes *et al.*, 1980).

4. FARMACOCINETICA

4.1 Absorción

La aplicación dérmica del diacínón a terneros (emulsiones al 0,15-0,20%, a intervalos de 6-7 días, sin que señale el número total de aplicaciones) dio por resultado una disminución del 24-25% en la actividad de la colinesterasa en sangre (Kan, 1971). Esto indica que el diacínón es absorbido después de la aplicación dérmica; sin embargo, la tasa y la amplitud de la absorción no fueron medidas. Ahdaya *et al.* (1981) administraron un microCi de 2-14C-diacínón (1 mg/kg) en Emulphor: etanol: agua (de 1:1:8) por cebo a ratones ICR hembra en ayunas. Al parecer, tuvo lugar la rápida absorción del diacínón en el aparato digestivo, con un $t_{1/2}$ de 23,5 2,1 min, con base en la radiactividad presente en el contenido intestinal a diversos intervalos de tiempo después de la administración.

4.2 Distribución

Maliwal y Guthrie (1981, 1983) encontraron que la albúmina del suero humano contenía 6-7 sitios hidrofóbicos ligadores para el diacínón. Uno de los sitios fue de afinidad alta, y 4-6, fueron de afinidad moderada. Los cambios en los espectros de absorción indicaron que los residuos de tirosil y triptofil estaban localizados en los sitios de afinidad moderada. La presencia de estos sitios ligadores aumentaría la solubilidad del diacínón en la sangre y facilitaría el transporte del diacínón por todo el organismo. Muecke *et al.* (1970) administraron 0,1 mg de diacínón en agua: etanol (8:2) a ratas Wistar WU macho (~ 0,5 mg/kg) durante 10 días consecutivos. Se sacrificó a los animales a diferentes tiempos después del término del periodo de administración de las dosis y se determinó la radiactividad de los órganos principales. Origi-

nalmente, el mayor nivel de radiactividad se observó en el aparato digestivo, los músculos, grasa e hígado. No fue detectada radiactividad significativa en ningún tejido dos días después del período de administración de la dosis.

Ahdaya *et al.* (1981) investigaron la distribución del diacínón en ratones ICR hembras en ayunas, después de una dosis única oral de 1 mg/kg. Se detectó el diacínón en sangre dentro de los 5 min de la administración, llegándose a la concentración máxima en sangre en 15-20 min, y después permaneció en un nivel constante por lo menos durante 40-45 min adicionales. Los niveles máximos se alcanzaron antes en el hígado (~ a los 10 min); sin embargo las concentraciones aproximadamente fueron iguales tanto en el hígado como en la sangre.

Talanov (1978) inyectó (por vía no especificada) diacínón (20 g/kg) a ovejas. Cinco días después del tratamiento, los niveles residuales fueron de 0,4 mg/kg en grasa y 0,01 mg/kg en el tejido muscular. Avezov (1977) ha sugerido que no se debe sacrificar al ganado vacuno durante por lo menos 22 días después de la exposición al diacínón, supuestamente a causa de las niveles residuales en tejidos; sin embargo, no se incluyen en el resumen de su investigación datos que sustenten esta recomendación.

4.3 Metabolismo

Yang *et al.* (1969) investigaron el metabolismo del diacínón en los microsomas hepáticos de ratas. La principal vía del metabolismo del diacínón comprendió a la oxidación por intermedio de un sistema enzimático sensible al monóxido de carbono. Los productos más importantes de este metabolismo fueron el ácido dietilfosforotioico (ADEFT) y el ácido dietilfosfórico (ADEF). Nakatsugawa *et al.* (1969) determinaron que el metabolismo oxidativo del diacínón comprende dos vías, oxidación a diazoxón seguida por la degradación a ADEF, o una degradación oxidativa a ADEFT, resultados que fueron confirmados por Dahm (1970) y Yang *et al.* (1971). Además, Yang *et al.* (1971) informan que los sistemas de enzimas nucleares, mitocondriales y solubles podrían catalizar la conversión del diacínón al ADEF, sin embargo, las enzimas microsomales fueron las más activas.

Shishido *et al.* (1972a) encontraron en estudios *in vitro* similares estos mismos metabolitos principales e identificaron otros de importancia secundaria. Estos investigadores señalan que el diacínón

podría ser oxidado a diazoxón, hidroxidiacínón o hidroxidiazoxón. La ruptura oxidativa de la unión de arilfosfato dio por resultado la formación de ADEF, ADEFT, 2-isopropil-4-metil-6-hidroxi pirimidina y 2-(2'-hidroxi 2'-propil)-4-metil-6-hidroxi pirimidina. También se formó ADEF por ruptura hidrolítica de la unión de arilfosfato del diazoxón, reacción catalizada por una hidrolasa microsómica no dependiente de la NADPH (Shishido y Fukami, 1972). Shishido y Fukami (1972) compararon la capacidad de varios homogenados tisulares de rata para hidrolizar el diacínón. Observaron que las tasas metabólicas decrecían en el siguiente orden: hígado, sangre, pulmones, corazón, riñones, encéfalo.

Shishido *et al.* (1972b) observaron, en ratas, que la ruptura de la unión de arilfosfato del diacínón o el diazoxón puede también comprender la conjugación con glutatión, dando por resultado la producción de S-(2-isopropil-4-metil-6-pirimidinil)-glutatión, y de ADEFT y ADEF, respectivamente. La mayor actividad correspondió al tejido hepático, aunque también catalizaron esta reacción los tejidos cardíaco, encefálico, pulmonar, renal y sanguíneo. Usui *et al.* (1977) investigaron las actividades de varias glutatión-S-transferasas y encontraron que la ruptura de la unión de arilfosfato del diacínón era catalizada por las glutatión-S-transferasas III y IV. Shishido y Fukami (1972), con base en la comparación de las actividades enzimáticas *in vitro* de fracciones de hígado de rata con las de la grasa corporal de la cucaracha, llegaron a la conclusión de que la conjugación con el glutatión tenía en la rata menor importancia que en la cucaracha. De los tres procesos metabólicos (o sea la oxidación, la hidrólisis y la conjugación con el glutatión), el tercero es el menos significativo en la rata.

Sakai y Matsumura (1968, 1971) estudiaron el metabolismo del diacínón por parte de las esterasas de cerebro de ratón y humano. Estas investigaciones confirman que los tejidos encefálicos contienen sistemas enzimáticos para los que son sustratos los insecticidas de organofosfatos. Machin *et al.* (1971, 1975) compararon el metabolismo del diacínón por los microsomas hepáticos y cortes de hígado de ovejas, bovinos, puercos, cobayos, ratas, pavos, pollos y patos. Identificaron diversos metabolitos, entre los cuales se incluyen el diazoxón, hidroxidiacínón, hidroxidiazoxón, isohidroxidiacínón, isohidroxidiazoxón, dehidrodiacínón y el dehidrodiazoxón. Fue identificado también en forma tentativa el análogo 6-aldehído del diacínón, aunque no lograron la identificación estructural en firme. Las tasas metabólicas variaron mucho de una especie a otra, aunque no se las pudo correlacionar con la toxicidad.

Diversos autores han investigado el metabolismo del diacínón *in vivo* en ratas (Muecke *et al.*,1970), ovejas (Janes *et al.*,1973) y perros (Iverson *et al.*,1975). Muecke *et al.* (1970) administraron 1 mg de diacínón en etanol: agua (2:8) por sonda gástrica o vía intravenosa en la vena de la cola de ratas Wistar WU macho. Marcaron el diacínón con ¹⁴C en el anillo de pirimidina. En las heces encontraron cantidades pequeñas de diacínón no metabolizado y tres metabolitos principales, que representaron ~ el 70% de la radiactividad administrada. Estos metabolitos fueron identificados como 1,6-dihidro-2-isopropil-4-metilpirimidina-6-ona, 1,6-dihidro-2-(1-hidroxiisopropilo)-4-metilpirimidin-6-ona y la 1,6-dihidro-2-(2-hidroxiisopropil)-4-metilpirimidin-6-ona. La orina contuvo estos tres metabolitos principales y un número no determinado de otros metabolitos polares de menor importancia. Janes *et al.* (1973) administraron 1 g de diacínón/kg a dos ovejas por sonda gástrica y recolectaron la orina durante 2 - 3 días. Observaron signos moderados e inespecíficos de intoxicación. Dieron muerte a una de las ovejas al cabo de 48 horas y permitieron que la otra se recuperara. Aislaron dos metabolitos de la orina y uno del tejido adiposo de la oveja sacrificada. Los dos metabolitos urinarios fueron formados por hidroxilación del diacínón en la posición del 2-isopropilo (hidroxidiacínón) o en la del grupo metilo. El metabolito presente en la grasa es formado por deshidratación del hidroxidiacínón. Iverson *et al.* (1975) administraron 4 mg de diacínón/kg por vía oral a dos perras pachón. Recolectaron la orina a lo largo de un período de 24 h y la analizaron en busca de metabolitos de la sustancia. Los metabolitos aislados fueron idénticos a aquellos encontrados en ratas por Muecke *et al.* (1970).

Estos datos indican que las ratas y los perros, pero no las ovejas, tienen sistemas enzimáticos eficientes para la ruptura de la unión del arilfosfato.

4.4 Excreción

Ahdaya *et al.* (1981) observaron que 26,4% de una dosis oral de [2-¹⁴C] diacínón (1 mg/kg) administrada a ratones fue excretada en la orina dentro de una hora después de su administración. Sólo fueron detectadas cantidades pequeñas en la forma de CO₂ exhalado. Muecke *et al.* (1970) administraron [2-¹⁴C] diacínón por vía oral (0,8 mg/rata, ~4 mg/kg) a ratas Wistar. La recuperación total de la radiactividad en el agua de lavado de la jaula, orina, heces y aire exhalado a lo largo de un periodo de 168 h fue de 98,3% en machos

y 94,6% en hembras. La vida media biológica en ambos sexos fue de 12 h, y en el aire exhalado se identificó menos del 0,05% de la radiactividad administrada. Los machos excretaron 80% en la orina y 17,9% en las heces, de la dosis administrada. Las hembras excretaron 68,9% en la orina y 25,4% en las heces. La radiactividad tuvo una vida media biológica de 7 h cuando se administró a ratones macho una dosis de [etil-¹⁴C] diacínón. La recuperación total fue del 90,2%, con 5,6% excretado en el aire exhalado, 65,4% en la orina y 18,9% en las heces. Los datos farmacocinéticos indican que el diacínón es absorbido rápidamente, metabolizado y excretado. No hubo datos que indicaran que el diacínón o sus metabolitos se podrían acumular en algún tejido con dosis repetidas o con el aumento en el tiempo de exposición.