

Instituto de Fisiología. — Facultad de Medicina
Barcelona
(Prof. J. Jiménez-Vargas)

Efectos del hexaclorociclohexano sobre el electroencefalograma

por S. Vidal Sivilla y J. Larralde

(Recibido para publicar el día 15 de octubre de 1949)

El hexaclorociclohexano produce fenómenos tóxicos muy análogos a los que caracterizan la acción del DDT, aunque no tan bien conocidos, especialmente por lo que se refiere a la acción central. Por eso hemos observado el efecto electroencefalográfico en perros y conejos como medio de valorarla y precisar la posible localización selectiva de la acción tóxica. Hemos ensayado el producto obtenido por halogenación del benceno según el método de Monche Escubós (7). Este producto es una mezcla de isómeros con un elevado porcentaje de isómero gamma.

Métodos

Registramos el EEG en el animal curarizado — perros y conejos — para evitar los efectos de las contracciones musculares. Hemos utilizado por término medio dosis de 3 a 6 mgrs. de curare por kilo de peso, suficientes para impedir las convulsiones sin modificar de una manera apreciable el EEG. Hemos efectuado también observaciones en animales anestesiados con Dial con el objeto de valorar la acción antagonista de los barbitúricos sobre el efecto tóxico.

Resultados

En los animales no anestesiados la gráfica eléctrica se caracteriza primero por un aumento de amplitud que va apareciendo en forma de descargas de breve duración, efecto que se inicia en un período de tiempo variable a partir de la inyección, de una hora, por término medio, aunque a veces tarda hasta

dos horas en iniciarse. En algunos casos, en los que se han inyectado dosis sin duda excesivas — mayores de 300 mgrs. por kilo —, este efecto desaparece en poco tiempo y se observá a continuación una gráfica de amplitud más baja hasta que el animal muere sin otro cambio en el EEG. Con estas dosis fuertes hemos obtenido incluso la muerte del animal sin haber podido registrar esta fase previa de aumento de amplitud. Pero las gráficas más típicas y las que se obtienen casi siempre, se caracterizan por descargas de potenciales muy amplios, más de 200 microvoltios, que duran desde unos 45 segundos hasta mi-

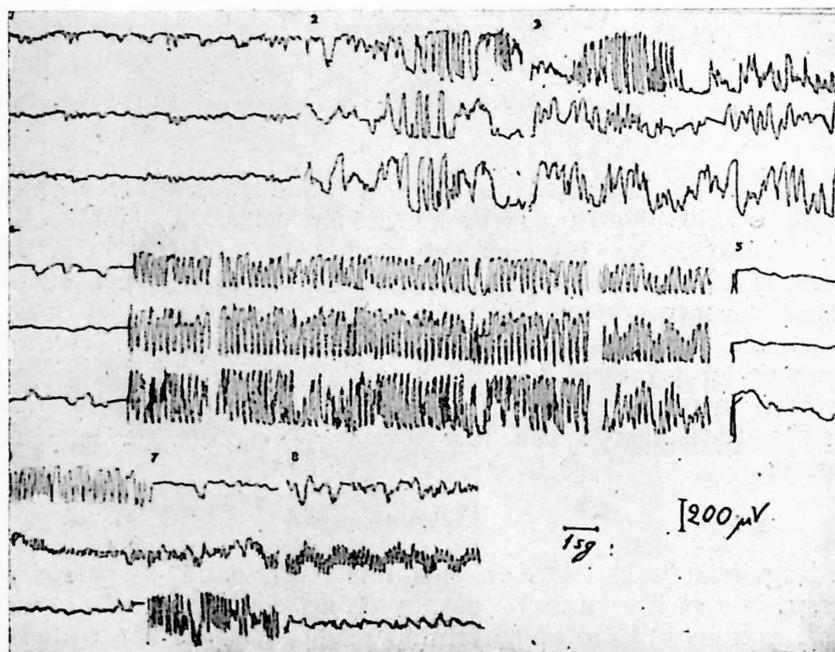


Fig. 1.— Efectos de la administración intramuscular de 2.0 mgrs. en un conejo de 3 kilos. Derivaciones frontal, parietal y occipital posterior de arriba a abajo.— 1. Ritmo espontáneo de frecuencia 5 por segundo; amplitud media alrededor de 50 microvoltios.— 2. Al cabo de una hora de la inyección intramuscular se comienzan a observar descargas de potenciales de amplitud superior a los 200 microvoltios, simultáneamente en todas las derivaciones con frecuencia aproximadamente igual que el ritmo espontáneo, aunque en las derivaciones anterior y posterior la frecuencia parece ser algo más elevada. Las descargas desaparecen sensiblemente al mismo tiempo en las tres derivaciones, aunque en general con una mayor persistencia en el frontal. Duran aproximadamente dos o tres segundos y después el ritmo continúa con características muy semejantes a la gráfica de control.— 3. Se van haciendo progresivamente más fuertes las descargas y con la particularidad de que casi siempre aparecen con más amplitud en la derivación frontal y de mayor frecuencia. En los intervalos entre las descargas la amplitud de la gráfica queda aumentada comparativamente con el registro de control, hasta que al cabo de algunos segundos la amplitud se hace incluso menor que al principio.— 4. Aproximadamente a las dos horas y media de la inyección comienzan a aparecer descargas sincronicas en todas las derivaciones que duran alrededor de un minuto, para quedar después la gráfica con características aproximadamente iguales que antes de la descarga.— 5. Al final del acceso se retrasa de una manera variable en cada una de las derivaciones: 6) en el frontal; 7 en el parietal; 8) en el occipital.

nuto, minuto y medio y más, para continuar después el trazado con características como las de la gráfica de control o lo que es más frecuente con una amplitud más baja que al principio; y pasados unos minutos, excepcionalmente hasta media hora, se repite el acceso. La dosis necesaria para lograr las convulsiones es variable con un mínimo de 100 mgrs. por kilo de peso.

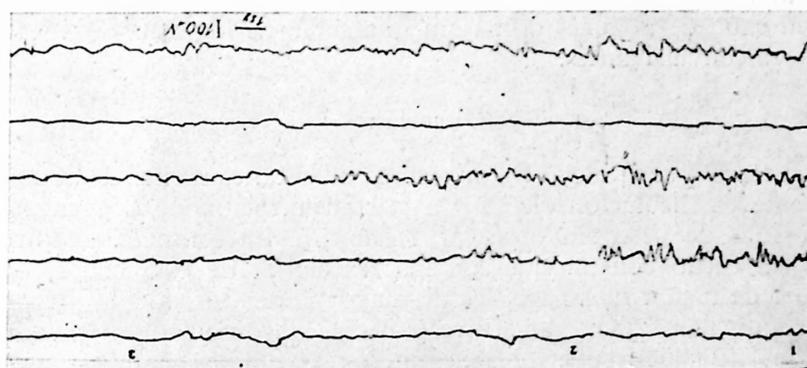


Fig. 2.— Efecto de la inyección intramuscular de 350 mgrs. en un conejo de tres kilos.—1. Gráfica de control derivaciones frontal, parietal, occipital, occipital posterior, hipotálamo.—2. A los 45 minutos de la inyección se observa una disminución de actividad eléctrica en todas las derivaciones caracterizada sobre todo por un retardo de frecuencia — 3. A la hora y media la amplitud ha descendido considerablemente y el animal muere al cabo de seis horas sin haberse observado convulsiones.

A veces el acceso comienza súbitamente en todas las derivaciones y termina de la misma manera. Pero en otros casos se adelanta algo en el frontal. La terminación en ocasiones es desigual en las distintas derivaciones, prolongándose la gráfica paroxística en alguna de ellas durante pocos segundos, aunque siempre muy reducida de amplitud, que se normaliza muy rápidamente. Estas manifestaciones eléctricas no representan una localización selectiva del foco porque pueden aparecer indistintamente en un mismo animal en derivaciones diversas como vemos en la fig. 1 (gráficas 6, 7 y 8) que corresponde respectivamente a esta prolongación del efecto frontal, occipital y parietal en intervalos distintos.

Las dosis mortales son tan variables en estos animales como en ratas, pero siempre superiores a los 200 mgrs. por kilo y peso; en algunos casos la muerte no se presenta hasta las 24 horas de la inyección intramuscular.

Con las fracciones que no contenían isómero gamma no hemos logrado provocar convulsiones.

La inyección de 666 en animales anestesiados demuestra que el anestésico, aun a dosis que no llegan a la narcosis completa, es capaz de impedir el efecto convulsivante sobre el EEG.

Se observa a veces una ligera aceleración de la frecuencia o un aumento de amplitud de los potenciales característicos de la narcosis pero esto es inconstante y transitorio.

En todos los animales anestesiados el efecto tóxico termina con las características que describimos en la gráfica 2. Al aumentar la acción tóxica por la inyección de dosis más fuertes, la amplitud de la gráfica comienza a descender y el animal muere al cabo de algunas horas sin que se haya logrado observar efectos convulsivantes.

Discusión

Letard y de Sacy (6), inyectan subcutáneamente el 666 a ratones en disolución oleosa y a la concentración de 250 mgrs. por kilo de peso sin observar signos de intolerancia. Dupire (4) ha hecho constar que son las fracciones de 666 bruto, de punto de fusión más bajo, las de mayor poder insecticida, hecho este que parece ser similar respecto a la toxicidad observada en los animales superiores según los resultados hallados por Taylor (8). Los datos sobre toxicidad del isómero gamma son bastante imprecisos y a menudo contradictorios, según Dallemagne y Philippot (3). La administración prolongada del 666 provoca dos tipos de fenómenos; unos nerviosos y otros nutritivos, y parece acumularse en los tejidos ricos en lípidos. Esta observación ha permitido confirmar los hechos descritos por Woodvar, Ofner y Montgomery (9) para el DDT.

Respecto a los fenómenos nerviosos que se citan en la bibliografía, se sabe que la intoxicación ocurre apareciendo en los animales temblores, seguidos de incoordinación y convulsiones. Los animales jóvenes son en general más sensibles, empezando los signos de intoxicación, por regla general, por una parálisis del tercio posterior, con rigidez espasmódica. Un estudio de todas estas cuestiones ha sido efectuado no hace mucho tiempo por M. J. Dallemagne y E. Philippot (3).

Los fenómenos observados en las experiencias en perros y conejos concuerdan con los descritos por Cameron (1) y Dallemagne y Philippot (3) y son susceptibles de una interpretación muy análoga. En el animal de experimentación curarizado aparecen las características típicas de las convulsiones en la gráfica eléctrica, prueba de que la acción convulsivante es fundamentalmente central. Suelen ser más marcadas en derivación frontal y además de ordinario preceden en esta derivación. Podemos suponer una mayor sensibilidad para el tóxico en las áreas motoras, pero lo mismo se puede explicar por una mayor capacidad de estas áreas para los efectos convulsivos.

Los fenómenos descritos son también muy semejantes a los que se han descrito en la intoxicación por el DDT (Crescitelle y Gilman (2) y Haymaker y colab. (5)] pero con algunas diferencias y es que no hemos logrado precisar una acción selectiva sobre el cerebelo, cuyos potenciales indudablemente registran la derivación occipital posterior utilizada por nosotros, colocando los electrodos en la superficie craneal más próxima a la corteza del cerebelo. El hecho de que en los intervalos entre los accesos paroxísticos de la corteza tampoco hemos podido encontrar una mayor persistencia del efecto sobre el cerebelo confirman este modo de ver las cosas.

Resumen

La inyección intramuscular de hexaclorociclohexano (666) en perros y conejos, produce una modificación del EEG que se caracteriza por descargas de potenciales de gran amplitud. El efecto es más marcado a nivel de la derivación frontal.

Summary

The intramuscular injection of hexachlorocyclohexane (666) in dogs and rabbits produces a modification of EEG which is characterized by discharges of potentials of great amplitude. The effect is more marked at the level of the frontal derivation.

Bibliografía

- (1) CAMERON, G. R., Brit. Med. Bull., 3, 780 (1945).
- (2) CRESCITELLI, F. y GILMAN, A., Am. J. Physiol., 147, 127 (1946).
- (3) DALLEMAGNE, M. J. y PHILIPPOT, E., Arch. int. Pharmacodyn., 76, 274 (1948).
- (4) DUPIRE, A. y RAUCOURT, M. C., R. Acad. agric., 470, 29 (1943).
- (5) HAYMAKER, W., GINZLER, A. M. y FERGUSON, R. L., Amer. Journ. Med. Sc., 212, 423 (1946).
- (6) LETARD, H. y DE SACY, S., C. R. Soc. Biol., 353, 139 (1945).
- (7) MONCHE, J., Chimie et Industrie, 62, 73 (1949).
- (8) TAYLOR, C. R., Lancet, 7230, 8 (1945).
- (9) WOODVARD, G., OFNER, R. R. y MONTGOMERY, C. M., Science, 102, 177 (1945).