

## MODO DE ACCIÓN DE LOS INSECTICIDAS



Gustavo Ponce, Pedro C. Cantú\*, Adriana Flores, Mohamaad Badii, Raul Zapata, Beatriz López e Ildefonso Fernández

Facultad de Ciencias Biológicas, \*Facultad de Salud Pública y Nutrición\*

Universidad Autónoma de Nuevo León (Monterrey, N.L., México)

E-mail: gponce@fcb.uanl.mx

### *Introducción*

La mayoría de los pesticidas están hechos para seleccionar ciertos organismos y todos intervienen en el bloqueo de algunos procesos metabólicos; sin embargo es difícil determinar el modo de acción y en algunas ocasiones no se conoce, ya que ciertos insecticidas presentan más de un modo de acción, lo que dificulta su clasificación (1). El modo de acción se puede definir como la respuesta bioquímica y fisiológica de los organismos que esta asociada con la acción de los pesticidas. Esta respuesta no necesariamente envuelve el principal modo de acción, la reacción metabólica enzimática simple puede ser afectada a dosis bajas como ninguna otra respuesta metabólica enzimática, en la primera reacción afectada a dosis bajas.

En términos de modos de acción los insecticidas se clasifican en siete grupos: tóxicos físicos, venenos protoplásmicos, venenos nerviosos, inhibidores metabólicos, toxinas citolíticas, venenos musculares y agentes alquilantes. En este caso nos enfocaremos a explicar los distintos modos de acción de los cuatro grupos más importantes de insecticidas conocidos (Organoclorados, Organofosforados, Carbamatos y Piretroides), sin embargo previamente y de manera sucinta se dará un panorama sobre los mecanismos y tipos de resistencia.

## ***Mecanismos y tipos de resistencia***

Con el desarrollo de los insecticidas orgánicos, se pensó que los insectos plaga estaban destinados a desaparecer; sin embargo, empezó a notarse que a pesar de las aplicaciones continuas contra algunas plagas, éstas persistían e inclusive tendían a incrementarse. Al coleccionar ejemplares sobrevivientes, reproducirlos y someterlos a dosis de insecticidas supuestamente letales, se ha encontrado que muchos individuos no mueren y que pueden regenerar la población. Estos individuos son considerados como resistentes al insecticida aplicado.

En 1887 se empezó a notar la aparición de este fenómeno cuando John Smith (2), noto variaciones en el control de *Aspidiotus perniciosus* Comstock (escama de San José). Siendo el primer caso la falla en el control de esta escama con sulfuro de calcio (3). A partir de esta fecha hasta la actualidad son muchas las especies que se han ido incorporando a este grupo de individuos, donde cualquier organismo puede generar resistencia a infinidad de plaguicidas bajo condiciones adecuadas. (4, 5)

En 1982 se tenían detectados 428 casos de artrópodos resistentes todos considerados plaga dentro y fuera del área de la agricultura (6). Para 1991 Georghiou y Lagunes Tejeda (7) reportaron el último registro de casos de artrópodos resistentes con 504 (Ver Tabla 1).

**Tabla1. Número de artrópodos registrados resistentes a plaguicidas, de 1908 a 1990**

<i>Año</i>	<i>Especies registradas</i>	<i>Año</i>	<i>Especies registradas</i>
1908	1	1963	157
1928	5	1965	185
1938	7	1967	224
1948	14	1975	364
1954	25	1980	394
1957	76	1982	428
1960	137	1990	504

El concepto de resistencia a insecticidas es complejo y controvertido ya que es un fenómeno muy relativo (8). Existen varias definiciones que explican el fenómeno de la resistencia siendo la más aceptada la propuesta por la FAO (9), la cual menciona a la resistencia como la capacidad desarrollada por una población de terminada de insectos, a no ser afectada por la aplicación de insecticidas. Técnicamente se define como la habilidad complementaria y hereditaria propia de un individuo o conjunto de ellos, que los capacita fisiológica y etológicamente, para bloquear la acción tóxica de un

insecticida por medio de mecanismos metabólicos y no metabólicos y en consecuencia, sobrevivir a la exposición de dosis que para otros sería mortal.

Existen varias formas de resistencia como lo es la resistencia cruzada: la cual se considera como un fenómeno por el cual una población de artrópodos, sometida a presión de selección con un plaguicida, adquiere resistencia a él y a otros insecticidas relacionados toxicológicamente que no han sido aplicados, pero que son afectados, al menos, por un mecanismo de resistencia común (10).

Otra forma de resistencia es la cruzada negativa; se presenta cuando una población que ha adquirido resistencia a un insecticida, regresa a una susceptibilidad cercana a la original, como consecuencia de la aplicación de otro insecticida que es toxicológica diferente (11). Otra forma de resistencia es la múltiple se presenta en una población que ha adquirido resistencia a varios insecticidas, tanto ha insecticidas a los cuales se haya expuesto como a los que no haya sido expuesto. En este caso, la población posee varios mecanismos de resistencia de forma simultánea (12, 13).

### ***Grupo de los Organoclorados***

Este grupo se caracteriza por presentar en su molécula átomos de carbono, hidrógeno, cloro y ocasionalmente oxígeno, así mismo contienen anillos cíclicos y heterocíclicos de carbono, son sustancias apolares y lipofílicos que conllevan poca reactividad química

Los compuestos organoclorados son altamente estables, característica que los hace valioso por su acción residual contra insectos y a la vez peligrosos debido a su prolongado almacenamiento en la grasa de mamíferos. Dentro de este grupo de insecticidas se encuentran compuestos tan importantes como el DDT, BHC, clordano y dieldrín.

Estos compuestos provocaron una revolución en el combate de los insectos, por su amplio intervalo o espectro de acción y su bajo costo; se han manejado de manera intensiva para controlar plagas agrícolas y de importancia médica. Poseen baja toxicidad para mamíferos y otras especies de sangre caliente, sin embargo, sus residuos son de gran persistencia en el ambiente; además debido a su alto grado de lipofilicidad, se acumulan en los tejidos grasos de muchos organismos a través del proceso de biomagnificación en la cadena trófica.

Los organoclorados se dividen en tres grupos desde el punto de vista de mecanismos de resistencia:

- DDT y sus derivados
- Grupo del benceno
- Grupo de ciclodienos

#### **DDT y sus derivados**

A pesar de que el DDT se ha empleado desde la segunda guerra mundial, no se conocía con precisión su modo de acción. Este afecta los axones de las neuronas impidiendo la transmisión normal del impulso nervioso, tanto en insectos como en mamíferos.

Eventualmente las neuronas inician impulsos espontáneos, causando que los músculos se contraigan seguido después de convulsiones y por ultimo la muerte. Electro fisiólogos han observado que el DDT actúa en los canales de sodio causando fuga de los iones, dando como resultado un incremento en la actividad nerviosa provocando las contracciones musculares (14, 15).

Hoy en día existe gran cantidad de evidencias fisiológicas y bioquímicas que han demostrado que el DDT ejerce su acción neurotóxica modificando la función normal de los canales de sodio de la membrana neuronal, los cuales son altamente sensitivos a cambios en el voltaje, que alteran la transmisión del impulso nervioso (16). En las membranas neuronales existe un equilibrio de los iones de sodio y de potasio que sirven para transmitir el impulso nervioso. Extensos estudios neurofisiológicos han mostrado que tanto el DDT como los piretroides, prolongan selectivamente la conductancia del sodio en tránsito, ocasionada por la activación de los canales de sodio dependientes del voltaje (17), es decir, hay un cambio en la permeabilidad de la membrana nerviosa a los iones de sodio y potasio, lo que trae consigo la disfunción con descargas repetitivas en la transmisión de los mensajes neuronales. Este último efecto, parece ser la base de la toxicidad del DDT y compuestos organoclorados relacionados. El DDT atraviesa con cierta facilidad la cutícula de los insectos, no así la piel de los mamíferos, lo que le confiere una toxicidad relativa baja en animales superiores.

El DDT también afecta otras funciones ligadas a la membrana, tales como la fosforilación oxidativa en las mitocondrias y la reacción de Hill en los cloroplastos. Por otro lado, el DDT forma un complejo con las lipoproteínas de la membrana neuronal; es probable que el complejo de la membrana con el insecticida se disocie con mayor facilidad a temperaturas altas, lo que concuerda con el hecho de que su actividad insecticida se mayor a bajas temperaturas.

### **Grupo del Benceno**

El primer derivado del benceno fue el hexaclorociclohexano (HCH), llamado erróneamente hexacloruro de benceno (BHC) o benceno clorinado. Se produce por el tratamiento del benceno con cloro, en presencia de luz ultravioleta, sin catalizadores. El isomero activo de HCH (hexaclorociclohexano) es el isomero gamma, es conocido como lindano. El lindano actúa mucho más rapido que el DDT y el ciclodieno y provoca una mayor tasa respiratoria en los insectos que el DDT. El lindano presenta una correlación negativa de temperatura, pero no tan pronunciada como el DDT (18).

El principal sitio de acción del lindano es idéntico al del ciclodieno antagonista de la puerta-GABA de los canales de cloruro; al igual que los policloroterpenos y avermectinas.

Fue sintetizado por Faraday en 1825, pero su estructura se empezó a estudiar en 1836 por Meunier, quien demostró la existencia de los isómeros alfa y beta. Van der Linder en 1912, indicó la existencia de los isómeros gamma y delta. En 1942, de manera independiente, los franceses Dupire y Rancourt entre otros como Slade, indicaron que el BHC tenía un valor insecticida considerable; sin embargo, los resultados no eran muy consistentes (19). En estudios posteriores se demostró que el isómero gamma, conocido como lindano, era el único que presentaba toxicidad elevada para los insectos y que sólo representa alrededor del 9 a 15% en la mezcla de los isómeros.

Desde el punto de vista de su empleo como insecticida, el BHC desprende un aroma desagradable y persistente como a moho, por lo que su aplicación se ha limitado exclusivamente al cultivo del algodón, al control de chapulines, langostas y hormigas, así como a la protección de productos no alimenticios, ya que cuando se en frutales, hortalizas, plantas forrajeras y tubérculos les puede transmitir su olor y sabor desagradables, haciéndolos inadecuados para su consumo. Cuando los forrajes tratados se dan como alimento al ganado lechero, al del rastro y aves de corral, les transmite su aroma y sabor a la carne y leche, lo cual llega a manifestarse incluso en los huevos de gallina. El persistente olor se debe a los isómeros sin actividad insecticida y a las impurezas que acompañan su síntesis.

De los seis isómeros presentes en el BHC, el alfa y el delta pueden producir toxicidad aguda y crónica en mamíferos, pero su toxicidad crónica y acumulativa es elevada, en tanto que el gamma es el que tiene la mayor actividad insecticida, con una toxicidad aguda mayor que la del DDT, pero una baja toxicidad crónica y acumulativa.

Ya que solo el isómero gamma lindano insecticida, se ha intentado aumentar su proporción en la mezcla. Algunos procesos industriales aumentan la concentración del lindano de manera que se puede obtener casi puro (99% o más), sin embargo el empleo de este proceso resulta costoso.

El lindano, al igual que el DDT, penetra rápidamente la cutícula de los insectos y tiene una presión de vapor apreciablemente mayor, por lo que puede volatilizarse sin sufrir cambios; es más soluble al agua que el DDT; cuando se usa en el recubrimiento de semillas, es efectivo contra el ataque de insectos del suelo el lindano es útil contra plagas chupadoras y masticadoras; cuando se aplica en forma de humo, es eficaz para el combate de las plagas de granos almacenados.

En México, el uso del BHC está restringido par uso exclusivo de las dependencias del poder ejecutivo Federal, en campañas sanitarias, debido a su alto riesgo para la salud humana, su elevada persistencia y característica bioacumulación. Así mismo, el lindano sólo puede utilizarse bajo la supervisión de personal autorizado y capacitado (20).

Pentaclorofenol (PCF), se usa para el control de termitas que atacan la madera, insectos barrenadores y contra hongos xilófagos; se usa también como desinfectante de amplio espectro para proteger utensilios de madera. En el tratamiento de postes de madera, el PCF desnaturaliza y precipita las proteínas además de enzimas de la madera superficial, formándose una barrera que impide la entrada de hongos y termitas. El pcf puede utilizarse bajo la supervisión de personal autorizado y capacitado (21),

Los síntomas de envenenamiento de los insectos se asemejan superficialmente a los producidos por el DDT. Se sabe que el lindano es neurotóxico; y es conocido que una concentración de 10 ppm, aumenta la frecuencia de las descargas espontáneas en la cuerda nerviosa de las cucarachas, prolongando la frecuencia sináptica después de la descarga y penetra rápidamente hacia la cutícula sitio donde se acumula en las regiones periféricas del sistema nervioso central, ocasionando de manera inmediata temblores, pérdida de coordinación, convulsiones y postración.

Se pensaba que los derivados del benceno probablemente mataban a los insectos ocasionando un desequilibrio del sodio y el potasio en las membranas nerviosas,

semejante al ocasionado por el DDT. Sin embargo se ha encontrado que el sitio de acción bioquímica como agente neurotóxico es diferente al del DDT; se ha visto que en moscas domésticas expuestas al lindano o a algunos ciclodienos, se muestra un característico efecto de abanico de las alas, que no se observa con el DDT, son por lo general susceptibles tanto al lindano como a los insecticidas del grupo de los ciclodienos.

Varios estudios realizados mediante preparaciones subcelulares de tejidos nerviosos de insectos y mamíferos, han proporcionado evidencia de que los derivados del benceno, ciclodienos y avermectinas, ejercen su efecto neurotóxico mediante el bloqueo del flujo clorinado GABA- dependiente en el complejo acarreador de iones del receptor clorinado de GABA.

El ácido gamma aminobutírico (GABA), es el encargado de realizar la transmisión nerviosa activadora y los músculos receptores de la orden de contracción. Es decir, el modo de acción de los derivados del benceno, se realiza al bloquear la transmisión del impulso nervioso a nivel neuromuscular (22).

### **Grupo del Ciclodienos**

Dentro de este grupo se encuentran los insecticidas que se distinguen por presentar una estructura química formada por dos anillos y por poseer uno o dos puentes de metano, uno localizado en el anillo clorinado u otro en el anillo no clorinado. A diferencia del DDT y piretroides, los ciclodienos presentan correlación positiva de temperatura, es decir su toxicidad aumenta conforme aumenta la temperatura. Es recientemente conocido que este grupo de químicos actúa en la inhibición de mecanismos que son naturalmente activos en el sistema nervioso de los insectos, los GABA receptores, este opera con el incremento en la permeabilidad de iones de cloruro en las neuronas. Los ciclodienos impiden que los iones de cloruro entren a la neurona, y por eso antagonizan el efecto GABA. Esto es conocido como antagonista de la puerta-GABA de los canales de cloruro (23).

Los ciclodienos se preparan a través de la síntesis ciclodiénica o reacción de Diles y Alder, a partir del hexaclorociclopentadieno, que contiene un anillo cíclico y dos dobles ligaduras; se une a otros compuestos de la siguiente forma:

Las propiedades insecticidas del clordano se registraron en 1945. El producto comercial contiene clordano A y B, heptacloro y tricloro, además de sustancias relacionadas y de un pequeño porcentaje de hexaclorociclopentadieno. El clordano es ligeramente menos tóxico a ratas que el DDT, sin embargo es más peligroso para el hombre, ya que se han conocido casos de muertes por salpicadura en la piel de una solución de a 25%. Este producto se degrada en el suelo o en el campo a heptacloro epóxido, con toxicidad mayor que la del compuesto precursor.

Los insecticidas más comunes dentro del grupo de los ciclodienos son el heptacloro, que por epoxidación produce el heptacloro epóxido, el aldrín que al epoxidarse produce el dieldrín; el endosulfán (Thiodán), mirex, clordano y clordecono (Kepone).

De acuerdo a su constitución química, se pueden formar cuatro series de productos de los ciclodienos:

- Derivados del dimetato naftaleno: aldrín, dieldrín, isodrín y endrín.
- Derivados del lindano: clordano y heptacloro
- Derivados del bicloroheptano: telodrín, ensosulfán, ciclodán y bromadán.
- Otros como: mirex y clordecono.

Los insecticidas de la primera serie, pueden dividirse en dos categorías distintas, una formada por sus predecesores y la otra por sus epóxidos. Entre éstos, se tiene el aldrín, cuyo epóxido es el dieldrín, así como el isodrín, cuyo epóxido es el endrín. Todos ellos tienen actividad insecticida y los predecesores son isómeros entre sí, distinguiéndose solamente por las posiciones respectivas de los dobles enlaces que pueden ser endo-endo o endo-exo. El término endo significa adentro y exo fuera, por lo que una posición endo-endo significa que los enlaces están hacia adentro, mientras que endo-exo significa que cada uno se dirige a una posición interna de un lado y externa del otro:

Estas fórmulas se pueden expresar también en forma plana para mayor comodidad (la línea punteada representa el enlace en posición endo y la continúa en posición exo). En cualquiera de estas moléculas, se puede abrir un doble enlace y captar un átomo de oxígeno, formándose el epóxido que caracteriza al dieldrín y endrín, que son epóxidos del aldrín e isodrín, respectivamente. En el clordano y heptacloro, se presentan isomerías parecidas a las del aldrín e isodrín; ambos productos son en realidad mezclas de isómeros y compuestos relacionados. De los insecticidas incluidos en la tercera serie. Sólo el endosulfán ha sido extensamente comercializado.

El isodrín se metaboliza hasta endrín en moscas domésticas, en conejos y otros animales de sangre caliente. Tanto el isodrín como el endrín son insecticidas, pero solo el último se ha explotado comercialmente.

El aldrín y el dieldrín son los miembros más conocidos del grupo de los ciclodienos y son nombrados así en honor a los químicos Alder y Diles, descubridores de la síntesis del dieno. Ambos son químicamente estables y no reaccionan ni con sosa cáustica. Tanto el aldrín como el dieldrín, son algunos de los insecticidas de contacto más activos; al igual que el DDT, son altamente lipofílicos y persistentes, pero tienen poca acción sistémica y por lo tanto, son relativamente ineficientes contra insectos chupadores. Son excelentes contra plagas del suelo y termitas; el dieldrín, es notablemente efectivo contra ectoparásitos, tales como moscas del establo, piojos y garrapatas, por lo que fue ampliamente usado para proteger al ganado vacuno y al lanar.

El dieldrín también se usó para la protección de telas contra las polillas de la ropa, contra moscas de la raíz de la zanahoria y de la col, así como para recubrimiento de semillas contra la mosca de hess del trigo *Phytophaga destructor*. El endosulfán presenta un espectro de acción insecticida similar al del aldrín, excepto que también es acaricida. Es el único ciclodieno que se comercializa sin grandes restricciones en México, sin embargo su uso está siendo prohibido en varios cultivos y su uso está supeditado a contar con supervisión de personal autorizado y capacitado para ello. En la actualidad es una herramienta muy útil para el combate de la mosquita blanca en hortalizas y la broca del café.

Al igual que la mayoría de los insecticidas organoclorados, los ciclodienos son moléculas lipofílicas muy persistentes, no son fácilmente biodegradables y tienden a acumularse en el ambiente. Presentan una correlación positiva entre temperatura y

toxicidad, es decir que la toxicidad aumenta al aumentar la temperatura, característica contraria a la de los insecticidas derivados del DDT, del grupo del benceno, así como de las piretrinas naturales y algunos piretroides.

Los ciclodienos son neurotóxicos, es decir que afectan el funcionamiento del sistema nervioso con cierta similitud al DDT y BHC. En estados avanzados de intoxicación, el insecto responde a los estímulos externos contemplos violentos. Se ha comprobado que bloquean la transmisión del impulso nervioso a nivel neuromuscular, es decir, bloquean el flujo clorinado dependiente del ácido gamma-aminobutírico (GABA) hacia el complejo acarreador de iones del receptor clorinado de GABA (24).

En el caso particular de los terpenos policlorados no son ciclodienos en sentido estricto, pero se les ubica dentro de ellos por compartir muchas características comunes. A este grupo pertenecen el toxafeno y el estrobano (25).

En general estos venenos son tóxicos para los peces y son rápidamente metabolizados por los mamíferos, por lo que se almacenan en el cuerpo graso en menor medida que el DDT, BHC y además ciclodienos. Tampoco son tan persistentes en el follaje como los ciclodienos y se ha comprobado que en un mes desaparecen de los tejidos vegetales.

El toxafeno, es una mezcla de por lo menos 177 terpenos policlorados y es un insecticida producido en México con buenas perspectivas de utilización si es empleado de manera adecuada, ya que en general se tiene establecido que no era resistencia cruzada con carbamatos y organofosforados. Tiene la particularidad de ser poco tóxico si se usa solo, pero aumenta si se usa solo, pero aumenta si se usa combinado con el DDT. Este es un caso que se considera como el fenómeno de sinergismo; en este caso se piensa que el toxafeno ayuda al DDT a pasar la cutícula del insecto. Este producto se usó comúnmente en cultivos de algodón contra la langosta y contra ectoparásitos de animales domésticos.

Se cree que el modo de acción del toxafenato es similar a la de los demás ciclodienos, es decir que bloquean la transmisión del impulso nervioso a nivel neuromuscular. Hay un bloqueo del flujo clorinado dependiente del ácido gamma-aminobutírico (GABA) hacia el complejo acarreador de iones del receptor clorinado de GABA (26).

### ***Grupo de los Organofosforados***

El desarrollo de estos insecticidas data de la Segunda Guerra Mundial, cuando los técnicos alemanes encargados del estudio de materiales que podrían ser empleados en la guerra química, descubrieron y sintetizaron compuestos orgánicos del fósforo. Posteriormente, los trabajos hechos por el químico alemán Gerhard Schrader en el campo de la agricultura, permitieron comprobar que muchos de los compuestos orgánicos del fósforo presentaban toxicidad elevada contra insectos perjudiciales. Schareder también produjo gases nerviosos altamente activos como el tabún y el sarín (27).

Estas experiencias iniciaron el estudio y aplicación de una nueva serie de materiales en el control de plagas agrícolas. Desde la publicación de los estudios hechos por Schrader en 1947, se han preparado y probado a niveles de campo muchos compuestos



organofosforados de diversos tipos, los cuales son cada vez más prometedores debido a sus propiedades físicas y químicas.

La mayoría de los organofosforados actúan como insecticidas de contacto, fumigantes y de acción estomacal, pero también se encuentran materiales sistémicos, que cuando se aplican al suelo y a las plantas son absorbidos por hojas, tallos, corteza y raíces, circulan en la savia haciéndola tóxica para los insectos que se alimentan la succionarla. Los organofosforados y carbamatos presentan su acción toxica bloqueando importantes enzimas del sistema nervioso llamadas colinesterasas. Durante la sinapsis el impulso es transmitido por la acetilcolina, la cual es destruida por la colinesterasa, de esta manera la sinapsis puede ser anulada para otra transmisión.

En insectos el efecto de los organofosforados y carbamatos es principalmente afectar el sistema nervioso central, desde la unión neuromuscular no colinérgica como en mamíferos. La única sinapsis colinérgica conocida en insectos es en el sistema nervioso central. La unión neuromuscular química transmitida en insectos es ácido glutámico (28).

Los primeros compuestos organofosforados utilizados como insecticidas, pertenecen al tipo de ésteres sencillos del ácido fosfórico tales como el TEPP y otros, a los que se agregó después el paratión, que a pesar de su antigüedad sigue siendo de uso común en todo el mundo. El dimetox, el tabún y el sarín, son compuestos insecticidas muy potentes, pero debido a su alta toxicidad para los mamíferos, nunca se han usado ampliamente como insecticidas. Sin embargo, el dimefox todavía está autorizado como insecticida sistémico para el control de áfidos y ácaros en lúpulo, en aplicaciones de suelo.

La pirofosforamida de octametil, conocida como scharadán o pestox, fue preparada por Schrader en 1941, mediante la hidrólisis controlada del clorofosfato. El primer organofosforado sistémico fue el schradán, poco después también se reconoció esta característica para el dimefox. El scharadán es muy tóxico para mamíferos ( $DL_{50}$  oral aguda en rata, 8mg/kg), por tal motivo no se emplea en la actualidad. Los organofosforados presentan dos características básicas, son más tóxicos para vertebrados que los compuestos organoclorados y no son persistentes en el medio ambiente, principal causa que motivó la sustitución en el uso de los organoclorados por los organofosforados.

Con referencia a la toxicidad de los organofosforados, es necesario compararlo con otros insecticidas como el cianuro de sodio (NaCN), Avermectina, Sulfato de Nicotina y Cipermetrina, como en la Tabla 2.

**Tabla 2.  $DL_{50}$  oral aguda en rata, de algunos insecticidas, comparados con organofosforados**

<i><b>Producto</b></i>	<i><b><math>DL_{50}</math> OA(mg kg<sup>-1</sup> de rata)</b></i>
Cianuro de sodio	10
Avermectina	10
Sulfato de nicotina	50-91
Cipermetrina	247

<b>Organofosforados</b>	
TEPP	1-2
Mevinfós	4-7
Paratión	7
Paratión metílico	9-42
Diazinón	108-250
Fentión	225-740
Malatión	885-2800
Stirofós	1125-4000

Dentro del grupo de los organofosforados existe un intervalo muy amplio de toxicidad como se aprecia en la Tabla 3 y la amplitud de este intervalo de toxicidad, también conlleva una amplia gama de usos de este grupo de insecticidas. Ya que encontramos los siguientes:

- De amplio espectro de actividad: paratión metílico, fentión, diazinón.
- Sistémicos para vegetales: demeton, disulfotón, dimetoato.
- Sistémico para animales: triclorfón, crufomato, famfur, coumafós.
- De corta vida residual: mevinfós, TEPP, naled.
- De acción residual: azinfós metílico.
- Contra larvas acuáticas: temefós.
- De uso doméstico: malatión, diazinón.
- En granos almacenados: malatión, diazinón, clorpirifós.
- De uso en el suelo: difonato, forato, diazinón.
- Fumigantes: TEPP, diclorvos.
- Salud pública: malatión, fentión.
- Nematicidas: tioneacín, fenamifós.
- Para fines médicos: paraoxón, DFP, armine.

En términos generales, la constitución química de los derivados fosfóricos guarda relación con su comportamiento tóxico, especialmente para mamíferos. De los derivados estudiados, hay varios que se presentan en su forma oxo y tio; en general, la toxicidad de la forma tio es inferior a la de la forma oxo. Otra diferencia bien establecida, es la que presentan los derivados con grupo-metil, los cuales son menos tóxicos a mamíferos que los etil, cuando se comparan compuestos de estructuras idénticas. En general, los derivados oxo ditiofosfatos son muy activos in vitro, por poseer mayor reactividad; sin embargo, son más hidrosolubles, lo que ocasiona que al mezclarse con agua, los oxo pierdan su actividad más rápidamente.

**Tabla 3. Toxicidad oral aguda de insecticidas organofosforados**

<i>Producto</i>	<i>DL<sub>50</sub> OA (mg kg<sup>-1</sup> de rata)</i>	<i>Producto</i>	<i>DL<sub>50</sub> OA (mg kg<sup>-1</sup> de rata)</i>
TEPP	1-2	Clorpirifós	82-245
Diemefox	1-5	Fentión	255-740
Forato	1-5	Dimetoato	250-500
Disulfotón	2-12	Naled	250-430

Mevinfós	4-7	Triclorfón	430-630
Paratión etílico	7	Fenitrotión	250-740
Fonofós	8-16	Malatión	885-2800
Azinfós metílico	11-16	Temefós	1000-13000
Monocrotofós	18-21	Foxim	1891-2077
Paratión metílico	25-50	Clorfoxim	> 2500
Dicrofós	16-150	Stirofós	4000-5000
Diazinón	66-200		

La toxicidad de los organofosforados en insectos y mamíferos, está asociada con la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (ACE). Esta esterasa cataliza la hidrólisis de la acetilcolina (AC, transmisor químico sináptico) a colina y ácido acético, a gran velocidad.

### ***Grupo de los Carbamatos***

Durante los años 60's apareció este tercer grupo de insecticidas, los cuales presentan una toxicidad y persistencia intermedia entre los organoclorados (OC) y organofosforados (OF), y se emplea como insecticida, herbicida y fungicida.

Uno de los carbamatos más utilizado, es el carbaril, que se utiliza para el control de larvas y otros insectos que se alimentan en el follaje. El hecho de que estos derivados se hayan desarrollado más recientemente que los organofosforados, hace que su comportamiento general (acción, selectividad, metabolismo, etc.) no haya alcanzado el desarrollo que se ha realizado con los insecticidas OF. Los carbamatos actúan, al igual que los OF inhibiendo a la ACE en las sinapsis nerviosas.

El desarrollo exitoso de los insecticidas organofosforados, estimuló el estudio de otros compuestos que poseen actividad anticolinesterásica. Uno de tales compuestos es el alcaloide fisostigmina o eserina, ingrediente activo del haba de calabar (*Physostigma venenosum*, Balfour), el cual presenta actividad anticolinesterásica.

El supuesto de que las propiedades fisiológicas de dicho alcaloide se deberían a la parte fenil-metilcarbamato de la estructura, condujo al descubrimiento de un buen número de drogas como la neostigmina y prostigmina.

En 1951, la compañía Geigy introdujo el isolán. Este compuesto es un efectivo aficida sistémico y activo contra moscas domésticas; pero mostró una toxicidad muy alta para mamíferos (DL<sub>50</sub> oral aguda en ratas, 12 ppm) por lo que fue desarrollado extensivamente). Estudios posteriores demostraron que insecticidas pertenecientes al grupo del carbamato dimetilo, especialmente aquellos que contenían el núcleo pirimidina, tenían grados de toxicidad para mamíferos mucho más bajos; así fue que para 1968, la ICI introdujo el pirimicarb b. Este producto, es un aficida sistémico específico y de rápida acción. Es efectivo contra áfidos que han desarrollado resistencia a los insecticidas organofosforados.

El pirimicarb se aplica generalmente en aspersión al follaje, pero también es absorbido por las raíces de las plantas y dispersado a través del xilema. Presenta una toxicidad moderada para mamíferos, con una  $DL_{50}$  OA en rata de 147 ppm.

Los carbamatos son inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (ACE), se comportan de manera semejante a los insecticidas OF cuando actúan en sistemas biológicos (30, 31).

Si se toma en cuenta la toxicidad aguda de los carbamatos, por lo general resultan ser más tóxicos que los OF. Sin embargo, los OF son más peligrosos porque la duración de la inhibición de la enzima es más larga. En cambio, cuando la ACE es inhibida por el carbamato se recupera espontáneamente, debido a que existe una correlación positiva entre la toxicidad de los carbamatos y la semejanza que presentan con la acetilcolina. Es decir, que entre más parecido exista entre el carbamato y la acetilcolina, se espera mayor toxicidad; pero en los carbamatos el proceso es aparentemente reversible.

El mecanismo de inhibición de la ACE por un carbamato, se presenta enseguida:

- 1.- Atracción inicial del sitio catiónico del carbamato por el sitio aniónico de la enzima, a través de una interacción hidrofóbica.
- 2.- Formación de un complejo por atracción nucleofílica
- 3.- Enzima carbamilada con liberación de un grupo
- 4.- Rearreglo de la enzima carbamilada
- 5.- Hidrólisis de la ACE carbamilada
- 6.- La enzima queda lista para actuar nuevamente

Como se mencionó con anterioridad, para que se realice la inhibición de la ACE, es importante que los carbamatos tengan cierto parecido a la acetilcolina, sustrato normal de la ACE. En este caso, los carbamatos no necesitan ser activados como OF, para lograr su toxicidad. Ejemplo de lo anterior, se tiene con el insecticida aldicarb:

El aldicarb, es uno de los insecticidas más tóxicos, por tener una semejanza muy grande con la acetilcolina, y sólo puede utilizarse en México, bajo la supervisión de personal autorizado y capacitado (32).

### ***Grupo de los Piretroides***

A partir de los años 80, el grupo de los piretroides ha recibido mucha atención debido a su baja toxicidad para mamíferos, casi nula acumulación en el medio ambiente y gran utilidad como alternativa en el combate de plagas agrícolas. Desafortunadamente, a pesar de sólo se ha autorizado un número reducido de piretroides, ya se han registrado casos de resistencia en campo y laboratorio. Este grupo de compuestos se ha sintetizado al usar como base la estructura química de las piretrinas naturales, con las que comparten algunas características toxicológicas.

Las piretrinas y piretroides aumentan su actividad insecticida a bajas temperaturas, esto significa que presentan un coeficiente negativo de temperatura, junto al DDT. Estos afectan tanto el sistema nervioso central como el periférico de los insectos. Los piretroides estimulan inicialmente las células nerviosas produciendo repetidas descargas y eventuales casos de parálisis. Estos efectos son causados por acción en los canales de sodio, a través de los poros por donde se permite la entrada a los axones para causar la excitación. Estos efectos son producidos en el cordón nervioso de los insectos, los cuales presentan ganglios y sinapsis. El efecto de los piretroides es más pronunciado que el del DDT. El sitio exacto de acción de los piretroides en la sinapsis no es conocido, pero es probable que la acción toxica de los piretroides es bloquear el axon nervioso. En esencia, los piretroides son moduladores en los canales de sodio. Esto es el veneno interfiere en los canales de sodio del sistema nervioso central y periférico, provocando repetitivas descargas nerviosas, provocando parálisis y la muerte (33).

El piretro es un insecticida de contacto obtenido de las flores de *Chrysanthemum cinerariaefolium* (Compositae) que se ha usado como insecticida desde el año 400 a.c., en tiempos del rey Jerjes de Persia. Se le conocía como polvo de Persia y se presume que fue empleado para combatir los piojos humanos. También hay evidencias de que era común usarlo en el Medio Oriente para aumentar el vigor masculino. Ha sido usado desde hace muchos años como insecticida en la región del Cáucaso, donde fue exportado en el siglo XIX a Dalmacia (Yugoslavia) y después introducido a Japón y algunas regiones de África, Europa y América.

Actualmente se sabe que las variedades que crecen en los altiplanos de Kenia, producen las proporciones más altas de ingredientes activos; comercialmente se cultivan en el Cáucaso, Irán, Japón, Ecuador, y Nueva Guinea. La producción de piretro como insecticida se remonta de 1850; a diferencia de la nicotina y el derris, el uso del piretro ha crecido. En 1965 su producción mundial fue de aproximadamente 20, 000 toneladas, de las cuales 10,000 produjo Kenya, a pesar del creciente aumento del uso de insecticidas sintéticos.

El piretro debe su importancia a su inmediata acción de derribo (segundos) sobre insectos voladores, aunado a su baja toxicidad para los animales de sangre caliente, debido a su rápido metabolismo en productos no tóxicos. De este modo, a diferencia del DDT, el piretro no es persistente, repele a algunos insectos y sus residuos son de vida corta. Estas características evitaron la exposición prolongada de los insectos al piretro, lo cual contribuyo al escaso número de casos de resistencia a este producto, a pesar de haberse empleado por mucho tiempo. Es usado para combatir plagas en alimentos almacenados, contra insectos caseros y de cultivos industriales, dirigido a larvas y adultos de lepidópteros y de otros insectos fitófagos de vida libre, siempre y cuando parte de su ciclo biológico pueda estar expuesta a la acción de contacto del tóxico. Este se obtiene a partir de las flores secas del crisantemo; y se extrae con queroseno y dicloruro de etileno y se condensa por destilación al vacío.

Los componentes del piretro con actividad insecticida reconocida son seis ésteres, formados por la combinación de los ácidos crisantémico y pirétrico, y los alcoholes piretrolona, cinerolona y jasmolona. Son varios los factores ambientales que degradan rápidamente a las piretrinas, entre ellos la luz y el calor. Su baja estabilidad impide que sean efectivas contra plagas en condiciones de campo.

Para ilustrar los lugares de ataque metabólicos que puedan disminuir la toxicidad de la molécula de piretrinas, se toma como ejemplo la molécula de la piretrina I, por considerarse como uno de los componentes más tóxicos. La piretrina I es la más activa de las piretrinas naturales. Los componentes ácidos son capaces de existir como isómeros geométricos *cis* o *trans*, debido a la presencia de una doble ligadura olefínica y cada uno de estos isómeros pueden existir, además como isómeros ópticos dextrogiros (+) o levógiros (-). Forma similar, los alcoholes pueden hallarse en cuatro formas estereoisoméricas.

Debido a la inestabilidad de las piretrinas en el medio y al desarrollo de otros productos insecticidas, como los organofosforados y carbamatos, en la década de los 40s se relegó el estudio de las piretrinas. Sin embargo se sintetizó la retrolona en 1945 a partir de la piretrina I, pero aún no tubo suficiente estabilidad para fines agrícolas. A partir de la retrolona se desarrolló la aletrina y esta a su vez dio origen a la resmetrina, que es más tóxica para los insectos que la aletrina y presenta baja toxicidad para los mamíferos.

La resmetrina es un insecticida extremadamente potente, pero a pesar de ser más activo, es poco persistente. Posteriormente se genera a partir de esta molécula se genera la fenotrina que da origen a la permetrina. Esta molécula presenta una mayor actividad insecticida que la fenotrina y es más estable en la superficie de las hojas que muchos organofosforados y carbamatos.

Por otra parte, estudios metabólicos realizados en insectos y mamíferos, indican que las piretrinas naturales son poco sensibles al ataque de las esterasas, por que provienen de alcoholes secundarios. Por otro lado, la fenotrina y la permetrina tienen su origen en alcoholes primarios, lo cual hace que la estructura del éster sea susceptible de ser hidrolizada con relativa facilidad por las esterasas. Para evitar la hidrólisis, se agregó un grupo ciano (CN) al carbón de dichos alcoholes, lo que los transformo en alcoholes secundarios, que hacen al éster menos susceptible de ser atacado por esterasas.

Como ejemplo de esta modificación, se tiene a la cipermetrina, que es simplemente la permetrina con un grupo ciano. La cipermetrina tiene mayor actividad insecticida y es un poco más tóxica a mamíferos. Investigaciones posteriores dieron como resultado la síntesis de la decametrina, similar a la cipermetrina, pero con átomos de bromo en vez de los de cloro en la parte ácida de la molécula. La decametrina es considerada el insecticida lipofílico más tóxico que se ha sintetizado, ya que la DL50 para moscas domésticas y catarinitas de la mostaza es de 0.03 mg kg<sup>-1</sup>. Los piretroides dihalovinílicos, son muy prometedores como insecticidas por su elevada toxicidad, una razonable fotoestabilidad y su baja toxicidad para mamíferos.

El último avance en el desarrollo de este tipo de compuestos ha sido la síntesis de nuevas moléculas que han perdido la mayoría de las estructuras químicas típicas de los insecticidas piretroides; sin embargo, se consideran dentro de este grupo por haber sido diseñados tomando en cuenta la estructura de los piretroides. Como ejemplo, se tiene al fenvalerato y al fluvalinato, los cuales a pesar de tener bloqueadores teóricamente todos los lugares de ataque metabólico, no resultan tan tóxicos como otros piretroides, y un ejemplo de ello es la decametrina. Se ha observado que el fenvalerato, es más estable en el medio, lo cual probablemente se deba a la semejanza del lado ácido del fenvalerato con el DDT.

La actividad insecticida de los piretroides, al igual que los insecticidas del grupo DDT, muestra un coeficiente de temperatura, a diferencia de los organofosforados y ciclodienos. Esto se debe a la similitud en el modo de acción, ya que la perseverancia que a menor temperatura, las moléculas se hacen más firmes, lo cual permite un mejor taponeo de los canales poro de la membrana neuronal (34).

Se ha demostrado que pequeñas alteraciones en la estructura y configuración de los piretroides, pueden influir considerablemente en su potencia como insecticida. Estudios realizados con aletrina, hacen suponer que este piretroide taponas las entradas de iones de sodio (Na), o que la molécula de la aletrina se introduce en la membrana nerviosa por las regiones intercaniculares, lo que trae como consecuencia que dichos canales sean la parálisis nerviosa se debe a cambios que se producen en la membrana. Al ser bloqueados los canales de sodio, alteran la conductividad del ión en tránsito, causada por la activación de estos canales dependientes del voltaje (35).

Por otra parte, se ha encontrado que los piretroides estimulan las descargas de impulsos nerviosos, con la consecuente paralización del cuerpo. Además se ha observado que las piretrinas no afectan a la colinesterasa. Los piretroides producen al derribo instantáneo en los insectos voladores, mientras que en los mamíferos muestran una toxicidad general baja. Su acción primaria es sobre el sistema nervioso. La capacidad para recuperarse de los efectos de dosis subletales de piretroides en los insectos, se debe a la rápida desintoxicación enzimática in vivo, probablemente por medio de oxidasas microsomales.

Los piretroides afectan tanto al sistema nervioso central como al periférico de los insectos tratados, lo que ocasiona descargas repetidas, seguidas de convulsiones. Se ha observado que la aplicación de concentraciones mayores de piretroides, de cómo resultado el bloqueo total de la transmisión. Por otro lado, la descarga repetida producida por la aletrina en la cuerda nerviosa de la cucaracha, muestra un coeficiente de temperatura positivo, lo que indica la improbabilidad de que dicho efecto sea la única causa de la actividad insecticida.

La acción bloqueadora de los piretroides en la transmisión nerviosa muestra, sin embargo, un coeficiente de temperatura negativo, debido probablemente a un aumento de la desintoxicación a mayores temperaturas

## ***Conclusiones***

Es de trascendental importancia conocer la actividad de los insecticidas, ya que están formulados para actuar y elegir organismos que por su condición biológica actúan y promueven daños económicos y a la salud de la población, como ya se observo se inmiscuyen en la interrupción de procesos metabólicos; sin embargo como se presto atención en ocasiones se ignora esto.

El funcionamiento, en general de los organoclorados se demuestra en una acción neurotoxica, ya sea alterando la transmisión del impulso nervioso debido a un cambio en la permeabilidad de la membrana nerviosa a los iones de sodio y potasio, lo que trae consigo la disfunción con descargas repetidas en la transmisión de los mensajes neuronales (DDT). Por otro lado existe el bloqueo del impulso nervioso a nivel neuromuscular donde hay un bloqueo del flujo clorinado dependiente del ácido gamma

aminobutírico (GABA) hacia el complejo acarreador de iones del receptor clorinado de GABA (Benceno, Ciclodieno y Terpenos). Mientras que los organofosforados la toxicidad está asociada con la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, la cual tiene la función de catalizar la hidrólisis de la acetilcolinesterasa a colina y ácido acético. Por su parte los carbamatos actúan inhibiendo la enzima acetilcolinesterasa (ACE). En lo que respecta a los piretroides estos afectan al sistema nervioso central y periférico, produciendo descargas repetidas seguidas de convulsiones. Esto debido a que los piretroides obstruyen la entrada de los iones de sodio en la membrana nerviosa.

## **Resumen**

La generalidad de los insecticidas actúa en algunos organismos y todos se inmiscuyen en la interrupción de determinadas transformaciones metabólicas; pero es complejo establecer el modo de acción y en algunas casos no se conoce, ya que algunos insecticidas muestran más de un modo de acción, lo que dificulta su clasificación. En este caso nos encaminaremos a exponer los diferentes maneras de acción de los cuatro grupos más importantes de insecticidas conocidos como son los organoclorados, organofosforados, carbamatos y piretroides.

*Palabras claves: insecticidas, organoclorados, organofosforados, carbamatos y piretroides*

## **Abstract**

The majority of insecticides acts in some organisms and all participate in the interruption of certain metabolic transformations; but it is complex to establish the action way and in some cases which is not known, since some insecticides show more of an action way, makes difficult its classification. In this case we will direct ourselves to expose the different ways from action of the four known more important insecticide groups as they are the organochlorinated, organophosphorated, carbamates and piretroids

*Key words: insecticide, organochlorinated, organophosphorated, carbamates, piretroids*

## **Referencias**

1. Forgash, A.J. 1984. History, evolution and consequences of insecticide resistance. *Pestic. Biochem. Physiol.* 22:178-186
2. Lagunes, T. A. 1974. Resistencia diferencial a insecticidas entre poblaciones de *Heliothis spp.* (Lepidoptera: Noctuidae), que atacan al algodón, tomate y maíz en México. Tesis de Maestría en Ciencias. Centro de entomología. Colegio de postgraduados. Chapingo, Méx. 101 pp.
3. Melander, A.L. 1914. Can insects become resistant to sprays? *J. Econ. Entomol.* 7:167-173.
4. Georgiou, G. P. 1971. Resistance of Insects and Mites to Insecticide and Acaricides and the Future of Pesticide Chemicals. In: Swift, J. E. (Ed.) *Agricultural Chemicals*



Harmony or Discord for Food People and Environment. Univ. California Div. Agr. Sci. 151 pp.

5. Croft, B.A. and H.E. Van DeBaan 1988. Ecological and genetic factors influencing evolution of pesticide resistance in tetranychid and phytoseiid mites Experimental and Applied Acarology Volume 4, Number 3 / June: 277-300

6. Georghiou, G. P. and R. B. Mellon. 1982. Pesticide resistance in time and space. In: Georghiou, G. P. and T. Saito (eds). Pest resistance to pesticides. Plenum Press. New York. 1-15 pp.

7. Georghiou, G.P. and A. Lagunes-Tejada. 1991. The occurrence of resistance to pesticides in arthropods. An index of cases reported through 1989. FAO, Rome. 318 pp

8. Brattsen, L. B. 1989. Insecticide resistance: Research and Management. Pestic. Sci. 26: 329-332.

9. FAO (Food and Agriculture Organization). 1982. Recommended methods for the detection and measurement of resistance of agricultural pests to pesticides. Plant Protection Bull. 30:36 71 and 141-143

10. Georghiou, G. P. 1965. Genetic Studies on Insecticide Resistance. Adv. Pest. Control Res. 6: 171.

11. Lagunes-Tejada, A., and J. A. Villanueva-Jiménez. 1994. Toxicología y manejo de insecticidas. Colegio de Postgraduados. México. 264 pp.

12. *Idem.*

13. Georghiou, G. P. 1965, *Op. cit.*

14. Ware, G. W. 2000. The pesticide book. 5th edition, Thomson Publications 1-415 pp.

15. Nesheim, O.N., F. M. Fishel, and M. A. Mossler. 2005. Toxicity of pesticides. UF/IFAS EDIS Document PI-13. (<http://edis.ifas.ufl.edu/PI008>)

16. Hassall, K. A. 1969. World crop protection: Pesticide. Vol. 2. Life Books Ltd., Londres. 138 pp.

17. Soderlund, D. M., J. R. Bloomquist, F. Wong, L. L. Payne and D. C. Knipple. 1989. Molecular Neurobiology: Implications for insecticide action and resistance. Pestic. Sci. 26:359-374 pp.

18. Ware, G. W., *Op. cit.*

19. *Idem.*

20. Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas, Fertilizantes y Sustancias Tóxicas (CICOPLAFEST) 1998. Catálogo Oficial de Plaguicidas. 469 pp.

21. *Idem.*
22. Soderlund, D. M., *et. al., Op. cit.*
23. Ware, G. W., *Op. cit*
24. Soderlund, D. M., *et. al., Op. cit*
25. Lagunes, T. A. y J. C. Rodríguez M. 1989. Grupos toxicológicos de insecticidas y acaricidas. Los mecanismos de de resistencia como base para el manejo de insecticidas y acaricidas. 2ª ed. Centro de entomología y acarología. 30 aniversario Colegio de Postgraduados. Chapingo-Montecillo, México. 228 pp.
26. Soderlund, D. M., *et. al., Op. cit*
27. Ware, G. W., *Op. cit*
29. *Idem.*
30. Fukuto, T. R. 1979. Effect of structure on the interaction of organophosphorus and carbamate esters with acetylcholinesterase. In: Narahashi, T. (Ed.) Neurotoxicology of Insecticides and pheromones. Plenum Press. USA pp. 277-295
31. Jeng-Shong, C. and L. Kang-Chen 1990. Toxicity of organophosphorus insecticides to diazinon-reversely-selected, pesticide-pressure-relaxed and field-resistant strains of bulb mite *Rhizoglyphus robini* (Acari: Acaridae) Experimental and Applied Acarology Volume 8, Number 4 / April: 243-252
32. Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas, Fertilizantes y Sustancias Tóxicas (CICOPLAFEST), *Op. cit.*
33. Ware, G. W., *Op. cit*
34. DeVries, D. H. and G. P. Georghiou. 1979. Influence or temperature on the Toxicity of Insecticides to Susceptible and Resistant House Flies. J. Econ. Entomol. 72:48.
35. Soderlund, D. M., *et. al., Op. Cit*