

REAL ACADEMIA DE DOCTORES DE ESPAÑA

**NEUROTOXICIDAD
DE INSECTICIDAS PIRETROIDES.
EVALUACION DEL RIESGO**

DISCURSO DE INGRESO

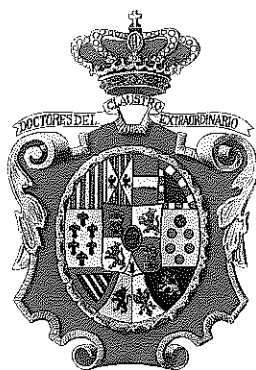
PRONUNCIADO POR

EXCMO. SR. DR. D. ARTURO RAMÓN ANADÓN NAVARRO

**EN EL ACTO DE SU TOMA DE POSESIÓN DE ACADÉMICO DE NÚMERO
EL DÍA 23 DE SEPTIEMBRE DE 2015**

Y DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO

EXCMO. SR. DR. D. LUIS MARDONES SEVILLA



MADRID, MMXV

ISBN: 13 978-84-608-2005-5

Depósito legal: M. 28.635-2015

Índice

DISCURSO del Excmo. Sr. Dr. D. Arturo Ramón Anadón Navarro.....	5
NEUROTOXICIDAD DE INSECTICIDAS PIRETROIDES. EVALUACIÓN DEL RIESGO	10
INTRODUCCION.....	10
RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD	15
SINTOMAS DE INTOXICACIÓN AGUDA Y CLASIFICACIÓN DE LOS PIRETROIDES	16
ESPECTRO DE ACCIÓN Y USOS	17
MODO DE ACCIÓN.....	20
Efectos sobre los canales de sodio.....	20
Efectos sobre los canales de cloro.....	21
Otras acciones.....	23
FISIOPATOLOGIA DE LOS PIRETROIDES	23
Actividad nerviosa periférica	24
Cerebro y medula espinal.....	25
Liberación de neurotransmisores	26
Efectos cardiovasculares.....	27
Efectos sobre las enzimas ATPasas	27
Efectos sobre enzimas microsomales.....	27
Efectos citotóxicos y de estrés oxidativo	28
Efectos sobre el comportamiento.....	29
Efectos sobre la reproducción y el desarrollo.....	30
CARACTERISTICAS DE ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN.....	32
Absorción.....	32

Metabolismo.....	33
Vías metabólicas.....	34
Diferencias metabólicas entre isómeros ópticos de los piretroides.....	37
Diferencias entre especies animales y el hombre.....	37
Distribución.....	38
Excreción.....	39
TOXICIDAD EN MAMIFEROS.....	43
Toxicidad aguda.....	44
Toxicidad aguda en organismos acuáticos.....	48
Toxicidad subcrónica y crónica.....	48
Estudios de carcinogénesis, mutagenicidad y toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.....	51
Toxicidad en animales domésticos.....	53
Neurotoxicidad aguda y subcrónica.....	55
Toxicidad para el hombre y datos epidemiológicos.....	58
Parestesia.....	59
EVALUACION DEL RIESGO ACUMULATIVO.....	60
Riesgo por la exposición múltiple de piretroides.....	60
Riesgo por la exposición de piretroides y otras clases de plaguicidas.....	61
CONCLUSIONES.....	65
RECOMENDACIONES.....	66
BIBLIOGRAFIA.....	66
DISCURSO DE CONTESTACIÓN por el Académico de Número Excelentísimo Señor Doctor Don Luis Mardones Sevilla.....	85

DISCURSO
DEL
EXCELENTÍSIMO SEÑOR DOCTOR
DON ARTURO RAMÓN ANADÓN NAVARRO

Excmo. Señor Presidente,
Excmos. y Excmas. Señoras y Señores Académicos,
Autoridades,
Señoras, Señores:

Permítame que inicie este acto de tramite solemne, de toma de posesión de Académico de Número de la Sección 10 «Veterinaria» (Medalla n° 40) de esta docta Real Academia de Doctores de España con unas palabras de agradecimiento por la calurosa aceptación que me ofrecen sus distinguidos y celebres académicos que la componen adscritos a diez Secciones de la Academia que le proporciona un componente multidisciplinar y a su vez de excelencia en el conocimiento.

Hasta hace unos meses, cuando decidí presentarme como candidato para optar a esta plaza de la Sección 10 «Veterinaria», animado y estimulado por el Académico Ex-Presidente de esta Corporación, Excmo. Sr. Dr. D Luis Mardones Sevilla, al que le estoy muy reconocido por el apego personal y de amistad que me ha mostrado. Sabía que el ser recibido era aceptar un desafío personal y a la vez una obligación para la Academia. También un reconocimiento que deseo singularizar en los Académicos de Número que tuvieron a bien presentar mi candidatura los Académicos de Número Excmos. Señores Doctores Don Guillermo Suarez Fernández, Don Amalio de Juan Sardón, y Doña María Cáscales Angosto, que tuvieron a bien poner a mi disposición su afecto, cercanía, sinceridad y responsabilidad. Con los Profesores Guillermo Suarez y Amalio de Juana con quienes me siento unido desde hace muchos años, he tenido la ocasión de compartir muchos esfuerzos, proyecto comunes y anhelos de vida; al Académico Prof. Guillermo Suarez le debo su empeño y desinteresada ayuda y en alguna medida el apoyo mostrado durante la formalización de la presentación de mi candidatura, su estregada amistad, y los consejos de un admirado y excelente profesor universitario, al Dr. Amalio de Juan, su siempre cordial amistad, caballerosidad y entrega para la ayuda y colaboración, y por ultimo a la Dra. María Cascales

por compartir campos de actividades científicas y persona de amabilidad delicada siempre predispuesta al apoyo y a la contribución de la calidad y excelencia académica.

La lectura de este Discurso de Entrada en la Real Academia de Doctores de España, para mí constituye, miembros de esta docta Corporación, una enorme satisfacción y honor que tal distinción despierta en mí, es causa de un especial agradecimiento a la Real Academia como entidad y a cada uno de sus miembros porque, gracias a su benevolencia y cariñosa y generosa acogida he alcanzado el envidiable lugar de ser Académico de Número. Esta gratitud la debo de hacer extensiva a miembros de esta noble institución, que pertenecen al mundo universitario, por la especial amistad y el desinteresado soporte con el que me honran desde hace muchos años y me han apoyado de forma incondicional a mi ingreso en esta entidad científico-técnica y cultural con un alto grado de interdisciplinaridad y en especial a su nuevo Presidente y Junta Rectora que han sido siempre muy receptivos hacia mi persona. Mi agradecimiento no se limita a mi personal nombramiento. Desde el punto de vista personal, interpreto mi nombramiento de Académico de Número como una etapa relevante y de madurez de mi vida y una gran oportunidad para extender, renovar e intercambiar mis conocimientos científico-técnicos y profesionales con los Académicos de las correspondientes Secciones que componen esta Academia y que abarcan ámbitos del saber y de la cultura muy variados y a su vez complementarios.

Hoy constituye para mí un día de satisfacción porque me incorporo a una Sección de la Academia en la que me siento muy cómodo con una vinculación avalada por el largo recorrido científico y docente y profesional de una vida entregada al trabajo. Por otra parte me siento también con la obligación y el deber de ofrecer mi experiencia adquirida a lo largo de mis años en mis diferentes puestos de trabajo: Administración, Organismos Públicos de Investigación y Universidades españolas y extranjeras. Creo tener capacidad, tenacidad e imaginación suficientes para continuar lo que ha sido mi constante ilusión y deseo desde mi licenciatura: «el desarrollo y proyección de la Medicina Veterinaria a través de mi especialidad así como también a fraguar mis conocimientos confluyendo con los ámbitos científicos que constituyen las ciencias de la salud y experimentales». Es cierto que la abundancia de profesores universitarios, profesionales, humanistas y teólogos convierten a esta Real Academia en un espacio ideal para la exposición de las ideas y pensamientos, la comunicación y la percepción de las mismas.

Tengo en estos momentos muy presente a mi padre Ramón y mi madre Isabel, a mi abuelo Arturo y a mi hermano Luis Blas, que se

dedicaron y prestaron grandes servicios a la Administración española como veterinarios y miembros del Cuerpo Nacional Veterinario y que hoy en día ya no están con nosotros. Mi padre me infundió el amor, la dedicación y tenacidad en el trabajo y la honestidad en mis actitudes. De mi madre Isabel recuerdo que en ella sobresalían las virtudes de una buena madre dedicada al cuidado de todos, se pueden imaginar ocho hijos con las responsabilidades y exigencias que ello conlleva en el quehacer diario con un apoyo moral indescifrable.

A mi padre y a mi madre les debo mi existencia, pero también les debo el que dispusieran a mi alcance todos los medios humanos y materiales para que pudiera tener una buena formación; en aquellos tiempos no todas las capitales de provincias tenían universidad, uno se tenía que desplazar a las capitales con Universidades con la ayuda de los padres; ellos me inculcaran el amor por mi profesión, la honestidad, el espíritu de trabajo, de sacrificio, de perseverancia, de lealtad y de amistad, gracias por todo. Extiendo mi agradecimiento también a mis hermanos, pero en especial deseo dirigir unas palabras con todo mi cariño a mi esposa María Rosa, Catedrática de la Universidad Complutense de Madrid, con la que he convivido más de treinta y cinco años y durante prácticamente toda mi larga carrera profesional; ella ha sido mi compañera, mi consultora, mi guía y mi apoyo, gracias María Rosa por toda tu comprensión y ayuda. Debo igualmente en este momento agradecer a todos los profesores y maestros que contribuyeron a mi formación.

Me corresponde ocupar en esta Real Academia de Doctores de España la medalla número 40 de la Sección 10 «Veterinaria». Esta medalla la ocupó desde los años 1983 a 2012 el Excmo. Sr. Dr. D. Gaspar González González. El Doctor Gaspar González perteneció a esa generación de veterinarios con fuerte vocación por las ciencia y la economía agrarias; yo tuve la suerte de recibir sus enseñanzas y consejos como alumno en la Facultad de Veterinaria y en la época que yo era Profesor de la Facultad y él Catedrático, Decano y Vicerrector de la Universidad Complutense. La vocación científica del Profesor Gonzalez comenzó con su estancia en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) como Becario; y la docente al mismo tiempo como Ayudante de Clases Prácticas, Profesor Adjunto por oposición, encargado de Cátedra y finalmente Catedrático de Universidad en la disciplina de Agricultura y Economía Agraria. El Dr. Gaspar González fue una persona muy discreta y respetuosa con los demás exquisitamente educado y con mucha curiosidad intelectual. Responsable en todo lo que organizaba y de su gestión universitaria pues vivía intensamente la docencia y la investigación. Lo que sí podemos afirmar es que su gran humanidad le proporcionaba mucho afecto hacia su persona pues era cercano y ameno, y entregaba

siempre su amistad y cariño. Hacia él, mi gran admiración y respeto por su trayectoria científica y humana.

Antes de iniciar mi discurso de ingreso titulado «**Neurotoxicidad de Insecticidas Piretroides. Evaluación del Riesgo**», tema elegido por ser de gran actualidad ante el amplio uso de las sustancias piretroides como plaguicidas frente al control de insectos en agricultura y en el medio ambiente y también como parasiticidas en medicina humana y veterinaria, que existe evidencia por investigaciones realizadas que el hombre puede estar expuesto a sustancias piretroides en el medio ambiente, en el hogar y en los alimentos y bebidas que consume con el consiguiente riesgo para la salud. Mi pertenencia a diversos Comités Científicos Nacionales e Internacionales, me han dado pleno conocimiento de la necesidad de un análisis beneficio/riesgo para esta nueva clase de plaguicidas, que en un principio fueron considerados de escasa peligrosidad. Deseo reconocer a todos mis colaboradores y discípulos que han contribuido con su trabajo al desarrollo del conocimiento de este campo científico. Por último deseo agradecer al Doctor Luis Mardones Sevilla, el haber aceptado con mucho agrado e ilusión el hacerme la *laudatio* de contestación a este discurso.

«NEUROTOXICIDAD DE INSECTICIDAS PIRETROIDES. EVALUACION DEL RIESGO»

INTRODUCCIÓN

Los piretroides, son análogos derivados sintéticos de los productos naturales denominados «piretrinas» contenidos en las flores del género *Chrysanthemum*. Tanto las piretrinas como los piretroides están considerados entre los insecticidas más seguros y más utilizados como productos fitosanitarios, zoonosanitarios y como plaguicidas de uso doméstico, pero, no obstante, en la actualidad, en base a un mejor conocimiento de su toxicidad, están clasificados como agentes neurotóxicos (Narahashi, 1985; Vijverberg y de Weille, 1985).

Los piretroides presentan mayor actividad biológica y mejores propiedades físicas y químicas, que sus análogos naturales, las piretrinas. Forman junto con los organoclorados (DDT, dieldrín, lindano, entre otros), los organofosforados (diclorvos, clorpirifos, malation, entre otros) y los ésteres metilcarbámicos (aldicarb, carbofurano, entre otros), los cuatro grandes grupos de insecticidas orgánicos, siendo los piretroides los insecticidas más potentes frente a un amplio espectro de insectos que causan grandes pérdidas económicas. Además, tienen la ventaja que presentan «toxicidad selectiva», siendo la relación entre la toxicidad por vía tópica en insectos y la toxicidad por vía oral en

mamíferos mucho mayor que para los demás tipos de insecticidas utilizados (Elliot y Janes, 1978).

Iniciando este Discurso, primero haciendo una pequeña valoración de las piretrinas, señalaremos que el término «*pyrethrum*» se refiere al extracto de las flores secas y pulverizadas pertenecientes a las especies *Chrysanthemum cinerariaefolium* y *Chrysanthemum roseum*. Estas flores tienen el aspecto de una margarita blanca común y en los últimos años se han seleccionado por técnicas de hibridación y cultivos celulares para la obtención de piretrinas con un rendimiento mayor (Taplin y Meinking, 1990). Mediante la extracción con solvente orgánico de dicho polvo se obtiene el denominado «*pyrethrum*», cuyos constituyentes activos se denominan genéricamente piretrinas y presentan una potente actividad insecticida.

Se desconoce el momento y el lugar del descubrimiento de la actividad insecticida del «*pyrethrum*», aunque Lhoste (1964) afirma que ya se utilizaba en China en el Siglo I a. de C. El «*pyrethrum*» se introdujo en el siglo XIX en Europa, procedente de Asia, de donde era originaria la planta *C. cinerariaefolium*. Algunos autores afirman que en Europa la producción comercial de esta especie comenzó en Yugoslavia en 1840 (McLaughlin, 1973). Ya en 1860 se exportaba a los Estados Unidos de América y en 1919 el consumo en este país alcanzaba los tres millones de libras. Todavía hoy continúa comercializándose el extracto de «*pyrethrum*», utilizándose las piretrinas, como insecticidas de uso doméstico por poseer una toxicidad relativamente baja en mamíferos aunque la mayor desventaja es que no presentan estabilidad a la luz.

El descubrimiento de la estructura química de las piretrinas fue un largo proceso que duró, aproximadamente sesenta años. Fujitani en 1909 las describió como ésteres, pero hasta la década de los sesenta no se conoció la estructura química de estas sustancias.

En 1929, un químico investigador de la «Food and Drug Administration (FDA)» de los EE.UU. desarrolló un método de ensayo para las piretrinas que, por primera vez, permitió medir la potencia del extracto de «*pyrethrum*» (Gnadinger y Corl, 1929).

Shepard (1939) descubrió el extracto de «*pyrethrum*» como una mezcla de cuatro ésteres de alcoholes y ácidos complejos, a los que denominó piretrina I y piretrina II, y cinerina II. Posteriormente se identificaron seis piretrinas naturales, como los principales componentes del «*pyrethrum*», denominadas piretrina I y cinerina II, jasmolina I y II, y cinerina I y II (Casida, 1980), siendo todas ellas ésteres de dos ácidos ciclopropano carboxílicos, el ácido crisantémico y el ácido pirétrico, y

tres alcoholes ciclopentenolonas (retrinas o retrolonas) denominadas piretrolona, cinerolona y jasmolona (Figura 1). Las retrinas dan nombre a los diferentes compuestos: piretrinas, cinerinas y jasmolinas; y los dos ácidos carboxílicos los diferencian en series numeradas, correspondiendo la serie I a los crisantematos y la serie II a los piretratos.

El contenido en crisantematos y piretratos del extracto de «*pyrethrum*» es aproximadamente el mismo; sin embargo, las piretrinas están en una proporción superior a las cinerinas y éstas, a su vez,

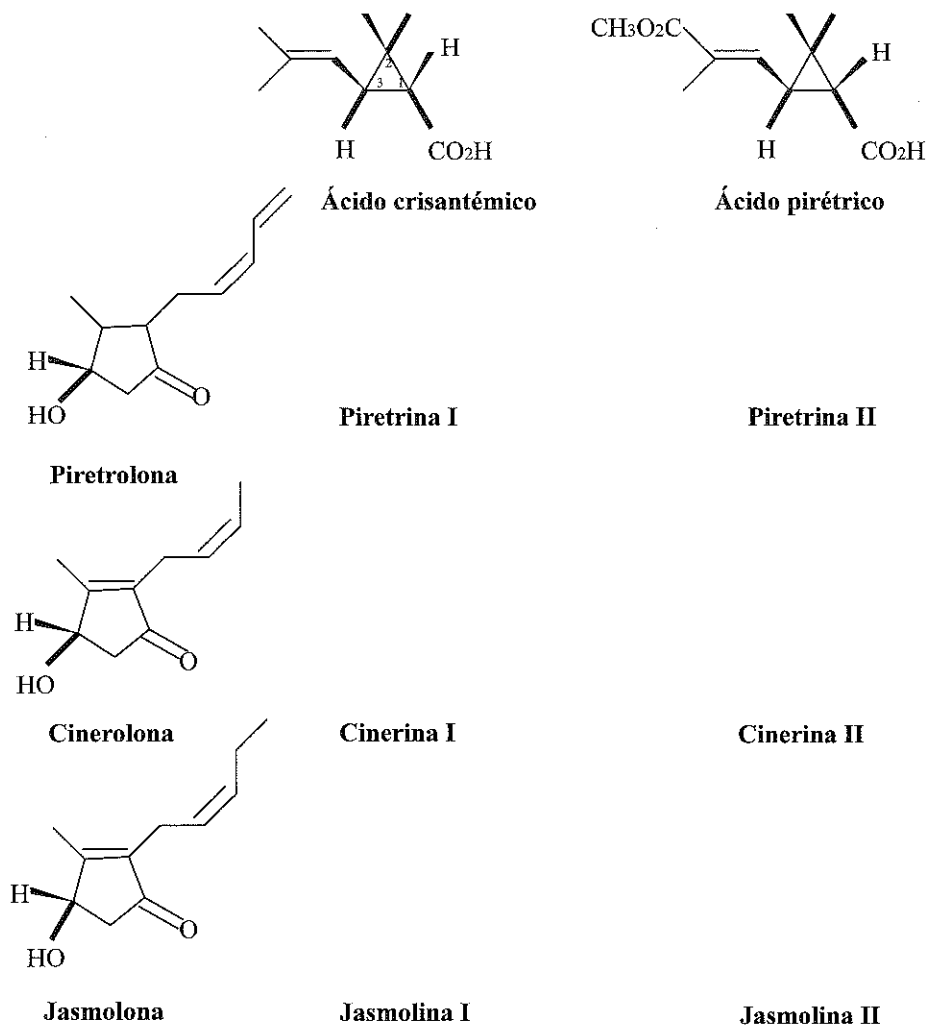


Figura 1. Estructura y configuraciones absolutas de los constituyentes ácidos y alcohólicos de las piretrinas naturales y el nombre de los seis ésteres conocidos colectivamente como piretrinas.

se encuentran en mayor proporción que las jasmolinas, representando dichas piretrinas el 73%, 19% y 8% del total, respectivamente (Head, 1973). Las piretrinas muestran un poder insecticida superior a las jasmolinas y cinerinas, siendo además la piretrina I el componente con mayor poder insecticida, mientras que la piretrina II presenta mayor capacidad de inmovilización para los insectos (Casida *et al.*, 1983).

A pesar de la elevada eficacia y amplio espectro de las piretrinas, baja toxicidad en mamíferos, breve persistencia de sus residuos, inestabilidad química, y descomposición rápida por la luz (Chen y Casida, 1974), las hacía inadecuadas como productos fitosanitarios y zosanitarios para el control de plagas de vegetales y como antiparasitario de animales, por lo que se procedió a la síntesis de derivados análogos denominados «piretroides», con el objetivo de conseguir una mayor fotoestabilidad. Dicha labor comenzó prácticamente en el momento del descubrimiento de la actividad insecticida de las piretrinas (Staudinger y Ruzicka, 1924), aunque el primer trabajo en el que se publicó un piretroide de síntesis con un cierto éxito comercial fue transcurridos los 25 años.

Los piretroides sintéticos se optimizaron desde el punto de vista estructural hacia la mitad del siglo XX. La mejora en la vía de síntesis del ácido crisantémico condujo a la síntesis de los primeros piretroides con demostrada actividad insecticida: aletrín y bioaletrín (Schechter *et al.*, 1949). Ambos piretroides son ésteres de la aletrolona racémica (2-alil-3-metil-2-ciclopenteno-4-ol-1-ona) y del ácido crisantémico *cis*, *trans* o (1R)-*trans*, respectivamente. Estos primeros piretroides se valoraron por sus efectos letales sobre los insectos voladores y su actividad sobre otras especies, aunque no presentaron mucho interés debido a su elevado coste económico de su síntesis y a la inestabilidad química por su fotodegradación (Chen y Casida, 1974).

El descubrimiento de nuevos alcoholes sintéticos de elevada actividad, condujo a la síntesis de otros crisantematos como el tetrametrín (alcohol derivado de la N- hidroximetilftalimida), el resmetrín (alcohol 5-bencil-3-furilmetílico) y el fenotrín (alcohol 3-fenoxibencílico). Estos piretroides se utilizan como mezcla de isómeros (1RS)-*cis*, *trans* o como isómero (1R)-*trans*, en cuyo caso se le añade al nombre el prefijo «bio». El bioresmetrín, presenta un valor del cociente entre la dosis letal cincuenta (DL₅₀) en rata (vía oral) y la DL₅₀ en mosca (vía tópica) superior a la de cualquier otro insecticida conocido hasta entonces, incluyendo las piretrinas naturales (Elliot, 1971). Estas sustancias muestran una actividad insecticida más potente que los anteriores, y todos ellas contienen grupos carbonilo en la parte ácida o parte alcohólica de la molécula. Estos crisantematos se utilizan como insecticidas de uso doméstico y de uso ganadero, pero tienen

un uso limitado como productos fitosanitarios debido a que sufren una fotodegradación relativamente rápida.

La potencia insecticida y la estabilidad química se incrementaron con la introducción de sustuyentes alcoholes bencílicos, de los cuales los alcoholes fenilbencílicos eran los más atactivos, y además con la sustitución del hidrógeno del átomo carbono situado en posición α al carbono bencílico por un grupo ciano (CN) se obtenían compuestos con una mayor potencia insecticida. Así se obtuvo el fenpropatrín, primer piretroide fotoestable de uso agrícola, aunque no fue el primero comercializado de este grupo. Realmente no se trata de un crisantemato, ya que la parte ácida es el ácido 2,2,3,3-tetrametil ciclopropano carboxílico. Posteriormente en 1973, se sintetizó el permetrín, crisantemato derivado del alcohol 3-fenoxibencílico no sustituido en posición α , que presenta un grupo diclorovinilo en la parte ácida de la molécula (Elliot *et al.*, 1973).

La potencia se mejoró sensiblemente mediante la síntesis de otros ésteres de alcoholes α -ciano-fenoxibencílicos, llegándose a la síntesis de un nuevo piretroide, el cipermetrín, derivado α -ciano del permetrín y del deltametrín, que presenta en la parte ácida un grupo dibromovinilo. También en esta época en Japón se sintetizó el fenvalerato, éster del ácido clorofenilacético y el alcohol α -ciano-3-fenoxibencílico, siendo éste el primer piretroide estable a la luz comercializado. Como consecuencia de la fotoestabilidad demostrada de estos piretroides α -ciano, se estudió su actividad sobre especies de artrópodos muy diversas, demostrando ser insecticidas de contacto, muy potentes y de amplio espectro y con una gran variedad de aplicaciones (Breese, 1977); conforme la fotoestabilidad aumentaba también incrementaba la actividad residual de estos insecticidas, que se prolongaba durante varias semanas (Casida *et al.*, 1983).

En función de que la molécula contengan o no en la parte alcohólica un grupo ciano en posición α , los piretroides se han clasificado en piretroides Tipo I (no contienen grupo ciano) y piretroides Tipo II (contienen grupo ciano).

La síntesis de varios compuestos continuó y así un equipo de investigadores norteamericanos investigaron los ésteres de series de ácidos ciclopropano carboxílicos espiro-sustituídos con el alcohol 3-fenoxibencílico y su derivado α -ciano (Brown y Addor, 1979). El primero de estas características que consiguió un éxito comercial fue el cipotrín (Davis y Searle, 1977), utilizado en medicina veterinaria como acaricida. En la década de año 1980 se desarrollaron una serie de derivados piretroides α -ciano-3-fenoxibencil, tales como el flucitrinato, fluvalinato, ciflutrín y flumetrín, los cuales introdujeron

diferentes halógenos en el sustituyente en posición 3 del ciclopropano, piretroides hoy en día de gran utilización comercial. En el año 1979 una investigación realizada por Bentley *et al.* (1980) demostró que la sustitución de un átomo de cloro de la molécula del piretroide ciflutrín por un grupo trifluorometil conseguía ésteres α -ciano-3-fenoxibencil de gran actividad insecticida.

RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

Con los datos que disponemos actualmente, podemos esquematizar que existen una serie de características estructurales que deben reunir todos los piretroides y que les confieren su elevada actividad insecticida, independientemente de la estructura del resto de la molécula o de las especies de insectos utilizadas en los ensayos de eficacia.

La actividad está intensamente ligada a la mitad ácido ciclopropanocarboxílico con un carbono asimétrico en posición C1 y la presencia de un grupo dimetil en posición C2. No son un requisito absoluto los sustituyentes en posición C3 del anillo ciclopropano, y en la condición *cis* o *trans*; solo las cadenas insaturadas confieren una actividad insecticida alta así como compuestos más fotoestables (Figura 1) (Barthel, 1961; Barlow *et al.*, 1971; Lawrence y Casida, 1982). La modificación del componente alcohólico mejora la actividad insecticida y la estabilidad a la luz. Se ha demostrado que los alcoholes tipo ciclopentenolona de las piretrinas podían ser reemplazados por otras estructuras alcohólicas muy diversas y que el alcohol 3-fenoxibencílico originaba ésteres de alta actividad y muy fotoestables (Elliot, 1971; Elliot *et al.*, 1973). La introducción de un grupo α -ciano en la configuración S del alcohol 3-fenoxibencílico originaba un compuesto de actividad excepcionalmente alta y permitió descubrir el deltametrín, piretroide con una DL_{50} para insectos del orden de 0,03 mg/kg (Elliot *et al.*, 1973). Los piretroides α -ciano presentan diferencias de toxicidad entre enantiómeros, siendo más tóxicos aquellos cuya fracción alcohólica presenta configuración S en el carbono en posición α (Davies, 1985; Appel *et al.*, 1994). Finalmente, destacaremos que los átomos de elementos halógenos presentes en algunos de los piretroides sintéticos (fenflutrín, cialotrín, etc.) contribuyen a una mayor estabilidad, lo que produce una mejora de la actividad residual frente a los insectos.

La degradación biológica, y físico-química es mucho menor en los piretroides que en las piretrinas (Bradbury y Coats, 1982). Con respecto a las propiedades físico-químicas de los piretroides, éstos difieren bastante de las de las piretrinas. La solubilidad en agua es mucho menor, del orden de 10 a 80 ng/ml, la solubilidad en lípidos es superior y los coeficientes de reparto octanol/agua varían entre 10^5 y 10^6 .

que incluye el cese en la alimentación, hiperactividad y fatiga (Rice *et al.*, 1983; Hervé, 1985). No obstante, se conoce que algunas especies de insectos han desarrollado diferentes mecanismos de resistencia. Busvine (1951) describió la resistencia cruzada a insecticidas piretroides en moscas que eran resistentes a la inmovilización por el insecticida organoclorado DDT (dicloro difenil tricloroetanol). Posteriormente se descubrió que este tipo de resistencia cruzada, conocida como «resistencia a la inmovilización» o «resistencia *kdr* (*knock down resistance*)», era provocada por un gen homocigótico y recesivo, denominado gen *kdr*, ligado a la falta de sensibilidad nerviosa (Farnham, 1977). Esta selectividad genética confiere a los insectos resistencia tanto a los insecticidas tipo DDT como a los insecticidas piretroides; por este motivo se utilizan los piretroides en combinación con otros insecticidas.

Los piretroides se emplean como insecticidas de uso fitosanitario en prácticamente casi todo tipo de cultivos, como el algodón, árboles frutales, vid, cereales, café, tabaco, lúpulo, cítricos, semillas oleaginosas, patatas, soja, remolacha, hortalizas, plantas forestales y ornamentales. También se utilizan como insecticidas en zonas de almacenamiento de alimentos, principalmente de cereales (Hervé, 1985). En las plantas, son insecticidas no-sistémicos (es decir, no se absorben a través de las hojas y raíces) y por contacto tienen un efecto inmovilizante rápido de los insectos. Son eficaces frente a una amplia gama de insectos masticadores, chupadores, y perforadores, en particular en los insectos de las ordenes coleoptera, diptera, heteroptera, homoptera, lepidoptera, ortoptera, y tisanoptera; por eso se usan en muchos tipos de cultivos. Debido a su alta actividad insecticida, los piretroides puede ser aplicados a dosis tan bajas como 2,5 g/hectárea, mientras que las tasas de aplicación habitual varían ampliamente entre 5 y 200 g/hectárea dependiendo de las diferentes actividades intrínsecas y/o contenido de isómeros activos de las sustancias activas.

Aparte de su uso en agricultura, los piretroides son de gran importancia para el control de plagas de insectos en salud pública y salud animal. Por ejemplo, en los programas mundiales de control de vectores, se han utilizado más de 520 toneladas de ingrediente activo de los productos piretroides. Los piretroides juegan un papel importante entre los insecticidas que actúan frente a insectos como vectores de enfermedades endémicas de gran importancia en salud pública. Se utilizan principalmente frente a los mosquitos hembra del género *Anopheles*, vectores de la malaria originada por el *Plasmodium* spp. y también se utilizan frente a insectos hematófagos (*Triatoma infestans*, *Panstrongylus megistus* y *Rhodnius prolixus*) vectores del parásito protozoario *Trypanosoma cruzi*, causante de la enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana (Kirchhoff, 1998). Así mismo, los piretroides se utilizan como insecticidas frente a la mosca

tsetse, insecto hematófago del género *Glossina*, que es transmisora de la enfermedad del sueño que es causada por los parásitos protozoarios flagelados de la especie *Tripanosoma brucei* (subespecies *T. brucei rhodesiense* y *T. brucei gambiense*) (Hervé, 1985; Kirchhoff, 1998). También los piretroides se usan en animales como zoosanitarios, medicamentos y biocidas. La utilización de los piretroides como agentes zoosanitarios se debe fundamentalmente a su acción frente a moscas, tábanos y garrapatas. Además, también se utilizan como agentes antiparasitarios externos para el tratamiento de parasitosis en los animales domésticos.

La seguridad y eficacia de los piretroides para las diferentes aplicaciones en el control de vectores de plagas así como en la desinfección de aviones ha sido evaluado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS ha dado recomendaciones sobre el uso en salud pública de los piretroides en el control de vectores. Las más comunes aplicaciones de usos y compuestos son:

- Rociado residual interior: α -cipermetrin, bifentrin, ciflutrin, deltametrin, etofenprox y γ -cialotrin.
- Tratamiento de mosquiteras: α -cipermetrin, ciflutrin, deltametrin, etofenprox, γ -cialotrin y permetrin.
- Desinsectación de aeronaves: permetrin y fenotrin.

Los piretroides se emplean ampliamente en medicina humana contra la pediculosis causada por insectos del género *Pediculus* (piojo), en formulaciones de uso externo (0,5-1%) en forma de champú, crema, loción o aerosol, solos o en combinación con otros insecticidas o acaricidas o con compuestos sinérgicos tales como el butóxido de piperonilo. Los piretroides más usados en el hombre son el aletrín, bioaletrín, fenotrin, tetrametrín y permetrin. También se utilizan formulaciones comerciales en las que se mezclan piretrinas naturales, con butóxido de piperonilo, un sinergista que incrementa la eficacia insecticida (pero también la toxicidad) por ser inhibidor de enzimas metabolizantes (Anadón y Martínez-Larrañaga, 2008). Normalmente en su uso frente a la pediculosis, la aplicación externa puede repetirse al cabo de diez días de la primera aplicación para destruir las liendres que pudieran haber sobrevivido, aunque no se recomienda la aplicación prolongada de los piretroides como parasiticidas. En su modo de empleo siempre se debe evitar el contacto con la cara y con los ojos (Taplin y Meinking, 1990; Anadón y Martínez-Larrañaga, 2008). Permetrin al 5% en aplicación única sirve también para el tratamiento de la sarna (infecciones por *Sarcoptes scabiei*). En algunos casos puede producirse picor, edema, eritema, escozor y parestesias.

Los piretroides, en comparación con otras clases de plaguicidas, tienen una más baja toxicidad en mamíferos y excepcionalmente también en aves, pero en cambio son altamente tóxicos para los peces y algunos invertebrados acuáticos, por lo que su uso está restringido a nivel acuático y en sus proximidades (USEPA, 2002). Hay alrededor de unos 30 diferentes plaguicidas piretroides en uso.

MODO DE ACCIÓN

Todos los piretroides comparten el mismo modo de acción básico, pero los piretroides Tipo I y los Tipo II causan algunos síntomas diferentes como se ha mencionado anteriormente. Aunque los aspectos moleculares de la acción de los piretroides no se han descrito completamente, investigaciones electrofisiológicas sugieren que los canales de sodio dependientes del voltaje de la membrana nerviosa es la diana común en insectos y en mamíferos, incluyendo el hombre (Vijverberg y van den Bercken, 1990). Los piretroides Tipo II también deprimen la conductancia de cloro, por lo que amplían los efectos sobre los iones sodio y calcio.

Los mecanismos de la acción tóxica de los piretroides son complejos y se hacen más complicados cuando se formulan junto con otros compuestos como el butóxido de piperonilo, un coadyuvante (sinesgista) de plaguicidas, inhibidor del metabolismo de los piretroides. Los principales efectos de piretroides son a través de los canales de sodio y cloro. Como resultado, las células excitables (terminaciones nerviosas y fibras musculares) son las principales dianas de la toxicidad de los piretroides, lo que se manifiesta como un efecto funcional más que por una lesión estructural. Así, después de la exposición cutánea el principal efecto tóxico es la parestesia (sensación anormal, como hormigueo, picazón) supuestamente debida a una hiperactividad de las fibras nerviosas sensoriales cutáneas (Bradberry *et al.*, 2005).

Efectos sobre los canales de sodio. Los piretroides actúan primariamente sobre el sistema nervioso. El modo de acción principal es la alteración de la función de los canales de sodio dependientes de voltaje, aunque también se ven afectados los canales de cloro y calcio. El efecto sobre los canales de sodio es estereoespecífico; utilizando técnicas electrofisiológicas («*patch-clamp*») se ha podido observar que la apertura de los canales de sodio se prolongan en presencia de piretroides, efecto que tiene una marcada estereo-especificidad; algunos isómeros son más tóxicos que otros. Esta interacción con los canales de sodio conduce a una hiperexcitación en todos los tejidos excitables, acción que es dosis-dependiente, pero su duración viene determinada por la estructura, que no es dosis-dependiente. Los isómeros *cis*

suelen ser más tóxicos que los isómeros *trans*. Como un ejemplo, los isómeros 1*R* y 1*S cis* se unen de manera diferente que los isómeros 1*R* y 1*S trans* que se ensamblan de forma no competitiva (Narahashi, 1985). En mamíferos, los isómeros 1*R* son tóxicos y los 1*S* isómeros son inactivos. La estereo-especificidad, debida a la isomería existente en el tercer átomo de carbono del anillo de ciclopropano, es la causa de las diferencias de toxicidad observada en mezclas isoméricas. En general, los piretroides Tipo II retrasan la inactivación de los canales de sodio voltaje-sensible sustancialmente más que los piretroides Tipo I. Los piretroides Tipo I prolongan la apertura de los canales de sodio dependientes del voltaje, sólo el tiempo suficiente para causar descargas repetitivas de potenciales de acción tras un estímulo simple, mientras que los piretroides Tipo II prolongan la apertura de los canales de sodio durante períodos más largos así que el potencial de membrana en última instancia, se despolariza hasta el punto de que es imposible generar un potencial de acción (bloqueo despolarización-dependiente). Estas diferencias en la prolongación de la apertura de los canales de sodio contribuyen a las diferencias en los síndromes CS y síndrome T de toxicidad neurológica originados después de la exposición a los piretroides Tipo II y Tipo I, respectivamente. Los resultados de la acción de despolarización es una descarga masiva del neurotransmisor en las terminaciones nerviosas y por lo tanto una interrupción aguda de la transmisión sináptica. Han surgido algunas diferencias entre el efecto de los piretroides sobre los canales de sodio de los insectos y de los vertebrados en términos de su sensibilidad intrínseca lo que indica que la selectividad de los piretroides a insectos es al menos en parte debido a su mayor actividad sobre los canales de sodio de los insectos que sobre los canales de sodio de los vertebrados (Zlotkin, 1999), y a una diferencia de su metabolismo entre especies.

Efectos sobre los canales de cloro. Los piretroides afectan también a los canales de cloro dependientes del voltaje, disminuyendo la conductancia del ion cloro en el canal y es probable que esta acción contribuya a las características principales de la intoxicación por piretroides Tipo II, ampliando los síntomas de intoxicación mediados por los canales de sodio. Los canales de cloro dependientes del voltaje se encuentran en el cerebro, terminaciones nerviosas, fibras musculares, y glándula salival, y son modulados por la proteína C quinasa; su función es controlar la excitabilidad celular. Existen muchos tipos diferentes de canales de cloro a diferencia de los canales de sodio. La mayoría de los canales de cloro sensibles a piretroides pertenecen a la clase de canales de cloro maxi (Franciolini y Petris, 1990). Los canales de cloro maxi se activan por despolarización, tienen alta conductividad, no son dependientes de calcio, y se inactivan por fosforilación de la proteína quinasa C. Los piretroides disminuyen la corriente del canal de cloro, que sirve para aumentar la excitabilidad y por lo

tanto, podrían sinergizar las acciones sobre el canal de sodio. De los piretroides que han sido ensayados, sólo algunos Tipo II (deltametrin y fenvalerato) parecen afectar los canales de cloro maxi. Dado que los agentes farmacológicos como la ivermectina y el pentobarbital, que abren los canales de cloro, antagonizan la salivación, la coreoatetosis y la descarga repetitiva de las fibras musculares esqueléticas producidas por estos piretroides (Forshaw *et al.*, (2000), es probable que las acciones sobre el canal de cloro contribuyan a la mayoría de los síntomas de la intoxicación de los piretroides Tipo II, tales como salivación y miotonía.

A concentraciones relativamente altas, los piretroides Tipo II también pueden actuar inhibiendo el ácido γ -aminobutírico (GABA) acoplado a los canales de cloro (Bloomquist *et al.*, 1986), lo que puede contribuir a las convulsiones específicas observadas en la intoxicación aguda de los piretroides Tipo II (los piretroides pueden actuar como «pro-convulsivantes»). Estos efectos se producen sólo a dosis superiores a aquellas requeridas para alterar el flujo de sodio. Se ha sugerido que el complejo receptor-ionóforo GABA_A juega un papel determinante en la toxicidad de los piretroides Tipo II (Lawrence y Casida, 1982; Crofton y Reiter, 1987). El mecanismo «*in vitro*» por el cual los piretroides interactúan con los canales iónicos no es conocido, pero los piretroides Tipo II (tales como deltametrin, fenvalerato, cipermetrin) estimulan la fosforilización dependiente de la proteína quinasa C, a una concentración baja de 10^{-13} M (Enan y Matsumura, 1993). Dado que ambas actividades de los canales de sodio y cloro se modulan por el estado de fosforilación, esto podría ser un mecanismo de acción importante a pesar de que los piretroides son también capaces de actuar directamente en los sistemas que no tienen capacidad de fosforilación, pero a concentraciones algo superiores (Forshaw *et al.*, 1993). El fármaco diacepan (un agonista GABA) previene en animales de experimentación las convulsiones asociadas con la intoxicación aguda por piretroides (Gammon *et al.*, 1982), pero sin embargo no se ha observado esta eficacia en humanos intoxicados por fenvalerato. Por lo tanto, parece que el potencial de los piretroides Tipo II para actuar sobre el receptor GABA tiene una importancia clínica limitada, excepto en intoxicaciones agudas (Bradberry *et al.*, 2005). Los piretroides Tipo II antagonizan el receptor GABA_A (disminución de la inhibición sináptica), originando un efecto tipo estricnina, similar a la de los insecticidas organoclorados. La Tabla 1, recoge los tres principales modos de acción mencionadas de los piretroides que originan hiperexcitabilidad.

Tabla 1. Principales modos de acción de los piretroides

Piretroides Tipo I y Tipo II: actúan sobre los canales de sodio dependientes de voltaje.	Prolongación de la apertura del canal de sodio: descargas repetitivas de potenciales de acción.
Piretroides Tipo II: actúan sobre los canales de cloro, dependientes de voltaje.	Disminución de la probabilidad de apertura de los canales de cloro, incrementando los síntomas de intoxicación mediados por los canales de sodio.
Piretroides Tipo II: antagonizan el receptor GABA _A canal de dependiente de cloro.	Inhibición de los canales de cloro acoplados al receptor GABA _A .

Otras acciones. En mamíferos se han propuesto otros canales y receptores en los tejidos neuronales que podrían jugar también un papel importante en la generación de los síntomas clínicos de la intoxicación por piretroides. La naturaleza compleja de los efectos de los piretroides sobre el SNC ha llevado a varios investigadores a sugerir que también los piretroides actúan: (1) modulando la transmisión colinérgica nicotínica, (2) reduciendo la sensibilidad de los adrenoceptores presinápticos periféricos (Anadón *et al.*, 1987) lo que conduce a un aumento de la liberación de noradrenalina (Clark y Brooks, 1989), y (3) afectando al neurotransmisor serotonina (Martínez-Larrañaga *et al.*, 2003).

Sin embargo, no está claro el papel protector de los neurotransmisores específicos frente a la intoxicación por piretroides. En la bibliografía científica, se han mencionado dos características que son supuestamente típicas de los piretroides y responsables de los riesgos para la salud: (a) sus propiedades lipofílicas, los piretroides son capaces de acumularse en el tejido nervioso, y (b) no hay evidencia que indique que los efectos sobre el sistema nervioso sean reversibles o irreversibles (Appel *et al.*, 1994).

FISIOPATOLOGIA DE LOS PIRETROIDES

En general, los piretroides son menos tóxicos en mamíferos que en insectos debido a que los mamíferos tienen una mayor capacidad de

enzimas metabolizantes que detoxican los piretroides, es decir enzimas que rápidamente los metabolizan y los excretan (Narahashi, 1985).

La primera evidencia científica que indicaba que las piretrinas naturales, predecesoras de los insecticidas piretroides de síntesis, modificaban la actividad del sistema nervioso fue observada por Fujitani (1909), quién aisló el extracto «*pyrethrum*», una sustancia amarilla y viscosa, de las flores del *Chrysanthemum* que se cultivaban en Japón. Sus resultados en ensayos con preparaciones de fibras neuromusculares de ranas y en otras especies animales, fueron los primeros que indicaron que el extracto de «*pyrethrum*» producía excitación y parálisis, efectos ligados al sistema neuromuscular y en general al sistema nervioso (Fujitani, 1909). Sin embargo, no fue antes de la mitad de este siglo pasado cuando se describieron los efectos de las piretrinas naturales sobre la actividad de diversas preparaciones de fibras nerviosas procedentes de artrópodos (Lowenstein, 1942; Ellis *et al.*, 1942; Welsh y Gordon, 1947; Schallek y Wiersma, 1948; Yamasaki y Ishhii, 1952; Lalonde y Brown, 1954).

Con respecto a los piretroides, una de las primeras informaciones del mecanismo de acción del insecticida de síntesis aletrín se obtuvo con registros intracelulares del potencial de acción en axones gigantes de cucaracha (Narahashi, 1962; Narahashi, 1962a). A finales del siglo pasado, se obtuvieron detalles de los efectos relacionados con la estructura de los piretroides sobre la actividad de varias preparaciones nerviosas de la langosta del desierto (Clements y May, 1977). Aunque los estudios en animales invertebrados han representado la mayor contribución para el actual conocimiento del mecanismo de acción de los piretroides, los efectos neurotóxicos básicos en el sistema nervioso están confinados a los vertebrados.

En síntesis, los principales efectos fisiológicos originados por los insecticidas piretroides se exponen a continuación:

Actividad nerviosa periférica. Se ha sometido a estudio la capacidad de una serie de piretroides para inducir actividad repetitiva en distintas regiones del SNP (principalmente en fibras neuromusculares de la rana). Los insecticidas piretroides estudiados incluyen los piretroides Tipo I o piretroides que en su molécula no contienen un grupo α -ciano (aletrín, resmetrín, fenotrín, permetrín, fenflutrín y el análogo clorovinilo del tetrametrín) y piretroides Tipo II o piretroides que contienen en su molécula un grupo α -ciano (cifenotrín, cipermetrín, fenpropatrín, fenvalerato, deltametrín y cialotrín).

Se conoce que en el órgano sensorial de la rana, los piretroides inducen una actividad repetitiva; y se sabe también que la duración de los trenes de impulsos nerviosos como respuesta a la estimulación

eléctrica en presencia de piretroides registrada en el órgano sensorial lateral, variaba considerablemente con la estructura química del piretroide (Vijverberg *et al.*, 1982). Los piretroides alteran la permeabilidad de las células nerviosas a los iones sodio originando impulsos nerviosos repetitivos que van de pocos a numerosos. Los piretroides de Tipo I, causan trenes de impulsos nerviosos cortos, que contienen no más de una docena de impulsos nerviosos repetitivos; por el contrario, los piretroides Tipo II producen trenes de larga duración hasta de mil impulsos nerviosos repetitivos para aquellos más tóxicos que contienen en su molécula un grupo α -ciano. La duración de los trenes de impulsos nerviosos inducidos por los piretroides Tipo I y Tipo II como respuesta a la estimulación eléctrica del órgano sensorial aumenta considerablemente cuando desciende la temperatura, efecto que revierte al aumentar la temperatura. En preparaciones nerviosas periféricas de rana, los piretroides Tipo I también producen descargas repetitivas. Esto se ha observado en terminaciones nerviosas sensoriales y motoras pero no en las posiciones proximales de las fibras nerviosas motoras (Evans, 1976; Wouters *et al.*, 1977).

Cerebro y médula espinal. Los diferentes síndromes tóxicos observados inicialmente en la rata después de la administración intravenosa de piretroides, no-ciano y ciano, sugieren la hipótesis de que ambos tipos de piretroides causan efectos diferentes en el SNC y SNP (Verschoyle y Aldridge, 1980). Se ha demostrado en la rata que los diferentes signos motores inducidos por piretroides se originan a nivel de la médula espinal (Bradbury *et al.*, 1983; Gray y Rickard, 1982). Los estudios electrofisiológicos de los efectos de los piretroides, no-ciano y ciano, sobre la actividad eléctrica en médula espinal de rata, conejo y gato demuestran una excitabilidad aumentada de las interneuronas espinales, que se asemeja a la producida en los nervios periféricos (Carlton, 1977; Smith, 1980; Staatz-Benson y Hosko, 1986).

El electroencefalograma (EEG) registrado a partir de ratas tratadas con dosis elevadas de cismetrín y de deltametrín revela que, sólo los piretroides ciano, producen descargas epileptiformes generalizadas que pueden ser provocadas por una estimulación sensorial, como por ejemplo un sonido. Al mismo tiempo, se reduce la amplitud de los potenciales de acción inducidos primordialmente por vía somato-sensorial y auditiva. Los piretroides no-ciano, originan pequeñas alteraciones en el EEG y en la amplitud de los potenciales de acción inducidos en las terminaciones nerviosas auditivas a pesar de la presencia de síntomas tóxicos agudos; no obstante, sí aparecen con posterioridad componentes anormales en el potencial inducido a nivel auditivo (Ray y Cremer, 1979; Ray, 1980, 1982). Aparentemente, los piretroides pueden incrementar las respuestas excitatorias e inhibitorias en diferentes regiones del SNC.

Liberación de neurotransmisores. En general se admite que la liberación de neurotransmisores en presencia de piretroides es un efecto secundario de la modificación de los canales de sodio.

Los efectos de los piretroides sobre las características de la unión-ligando del receptor acetilcolina (ACh)-canal iónico, han llegado a sugerir que estos insecticidas retrasan o desensibilizan los canales iónicos acoplados al receptor ACh-nicotínico (Sherby *et al.*, 1986). Estudios usando «patch-clamp» en células de neuroblastoma de ratón muestran que concentraciones relativamente altas de piretroides sobre el complejo receptor ACh post-sináptico-canal iónico, reducen la amplitud sin afectar la cinética de la respuesta de la ACh. Este efecto de los piretroides sobre la corriente de entrada inducida por ACh parece no ser específico ya que es producido por isómeros con y sin actividad insecticida. También se observaron efectos similares sobre la respuesta mediada por los receptores serotoninérgicos acoplados a canales iónicos (Oortgiesen *et al.*, 1989).

Ciertos piretroides α -ciano aumentan la liberación de GABA y norepinefrina (NE) en sinaptosomas de cerebro de mamíferos (Nicholson *et al.*, 1983; Doherty *et al.*, 1986; Brooks y Clark, 1987). La liberación de GABA y NE inducida por piretroides α -ciano es inhibida por tetrodotoxina, toxina que bloquea selectivamente los canales de sodio, así como aquellos modificados por los piretroides (Nicholson *et al.*, 1983; Doherty *et al.*, 1987). Los piretroides no-ciano, al menos a concentraciones de 10 μ M, no tienen este efecto. Por lo contrario, la liberación de NE producida por piretroides α -ciano está correlacionada con el grado en el que la corriente de sodio se prolonga con estos piretroides (Brooks y Clark, 1987).

El sistema nervioso simpático constituye una fuente periférica de liberación de NE sensible a piretroides α -ciano (Chanh *et al.*, 1980). La liberación de ACh y dopamina (DA) en fibras musculares estriadas de conejo, aumenta por la acción de los isómeros de piretroides con actividad insecticida, tipo fenvalerato, pero no por aquellos isómeros sin actividad insecticida, efecto que es inhibido también por tetrodotoxina. Sin embargo el fenvalerato, parece no afectar la liberación de estos transmisores en hipocampo de conejo, por lo que se sugiere que existen diferencias en la sensibilidad a los piretroides α -ciano en las distintas regiones cerebrales (Eells y Dubocovich, 1988).

Los piretroides α -ciano tales como cipermetrina y deltametrina, producen un aumento en el nivel de GMPc pero no de AMPc en el cerebro de rata (Aldridge *et al.*, 1978; Lock y Berry, 1980). Este efecto que tiene lugar particularmente en cerebelo parece estar asociado con la duración de los síntomas motores, y se considera secundario al desarrollo de los signos tóxicos (Brodie y Aldridge, 1982; Brodie, 1983).

En la Bibliografía científica existe una limitada información sobre la acción neurotóxica de los piretroides sobre el sistema nervioso autónomo (SNA) de mamíferos y otros vertebrados. Anadón *et al.* (1987) describieron un análisis farmacológico de la transmisión neuromuscular en conducto deferente aislado de cobayos tratados con deltametrin. Estos investigadores demostraron que el deltametrin originaba una reducción de la sensibilidad de los α_2 -adrenoceptores presinápticos periféricos que puede dar lugar a continuación a un aumento de la liberación de NA. La relación entre la sensibilidad del receptor presináptico alterado y la liberación de NA por estimulación simpática puede ser importante y el estudio de esta situación daría lugar a un mayor conocimiento de otros procesos similares que probablemente también ocurran en el SNC.

Efectos cardiovasculares. En mamíferos, los piretroides principalmente los α -ciano inducen efectos cardiovasculares. Entre estos efectos que dependen de la dosis y de la vía de aplicación, se ha descrito fundamentalmente un aumento de la presión arterial, efecto mediado por un incremento en la liberación de catecolaminas periféricas y un efecto directo sobre el corazón inotrópico positivo (Chanh *et al.*, 1980; Forshaw y Bradbury, 1983; Bradbury *et al.*, 1983).

Efectos sobre las enzimas ATPasas. La actividad de las ATPasas, tanto en vertebrados como en invertebrados, se inhiben en grado variable por concentraciones elevadas de piretroides según la sustancia, especie animal y tejidos estudiados (Schneider, 1975; Desai *et al.*, 1975; Doherty *et al.*, 1981; Clark y Matsumura, 1982; Clark y Matsumura, 1987; Sahib *et al.*, 1987). Sin embargo hay resultados contradictorios. Existen datos, por ejemplo, con el deltametrín donde se han observado efectos estimulantes sobre la actividad de la ATPasa $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ (Jones y Lee, 1986). Por otra parte, en otro estudio, se ha demostrado que el deltametrín no afecta a las ATPasa Na^+/K^+ en cerebro de rata y en corazón de cobayo (Berlin *et al.*, 1984). Por tanto, no se sabe con certitud si los piretroides interaccionan directa o indirectamente sobre las ATPasas.

Efectos sobre enzimas microsomales. Los primeros estudios sobre el efecto de los piretroides sobre las enzimas metabolizantes de xenobióticos datan del año 1973. En aquel entonces Springfield *et al.* (1973) demostraron que el extracto de «*pyrethrum*» se comportaba como un débil inductor del metabolismo de xenobióticos. En ratas, dosis orales de 500 mg/kg p.c./día durante 4 días, provocaban hepatomegalia que iba acompañada de un incremento en la actividad de diversas enzimas hepáticas. Posteriormente, Carlson y Schoenig (1980) demostraron que el permetrín (80:20 *cis:trans*) a una dosis de 50 mg/kg p.c./día por vía oral, también producía un incremento de la acti-

vidad del citocromo P450 y de la enzima NADPH-citocromo *c* (P450) reductasa. Anadón *et al.* (1988) volvieron a confirmar que el permetrín (piretroide Tipo I o no-ciano) poseía un marcado efecto inductor enzimático microsomal, siendo este efecto dependiente de la dosis.

El primer trabajo que describe el efecto de los piretroides Tipo II o α -ciano sobre enzimas metabolizantes de xenobióticos fue publicado por Anadón *et al.* (1995). Estos autores, en contra de los efectos observados con el permetrín, describieron en un efecto inhibidor del flumetrín sobre los niveles de enzimas hepáticas y sobre la actividad catalítica de las monooxigenasas, después de la administración repetida de este piretroide en ratas, a una dosis de 40 mg/kg p.c./día durante 6 días. Este mismo efecto se pudo observar indirectamente mediante el estudio del metabolismo oxidativo de la antipirina en ratas pre-tratadas con flumetrín. Los resultados de este estudio eran inesperados ya que, hasta ese momento, tanto las piretrinas como los piretroides no α -ciano evaluados se comportaban en general como inductores enzimáticos débiles.

Por el contrario, Anadón *et al.* (2013) demostraron que el ciflutrín, piretroide Tipo II, se comportaba como inductor enzimático afectando principalmente a las isoenzimas P450 1A1 y P450 1A2, así como también a las isoenzima P4504A1 y a las enzimas peroxisomales. El ciflutrín en tratamiento oral de dosis de 20 mg/kg p.c./día, durante 6 días, originaba un aumento de la actividad de las isoenzimas 1A1 y 1A2 en un porcentaje del 85% y 39% respectivamente. También, el ciflutrín originó un aumento en la semivida de eliminación de la antipirina, así como un incremento de los metabolitos de la antipirina excretados por vía urinaria. Estos resultados obtenidos con ciflutrín y otros similares obtenidos con el piretroide λ -cialotrín (Martínez-Larrañaga *et al.*, 2001), sugieren que ciertos piretroides Tipo II pudieran originar efectos inductores de enzimas microsomales metabolizantes de xenobióticos, mecanismo importante a tener en cuenta para el análisis del riesgo de estas sustancias.

Efectos citotóxicos y de estrés oxidativo. El estrés oxidativo es causado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad de un sistema biológico de detoxificar rápidamente los intermedios reactivos o reparar el daño resultante. Todas las formas de vida mantienen un entorno reductor dentro de sus células. Este entorno reductor es preservado por las enzimas que mantienen el estado reducido a través de un aporte constante de energía metabólica. Desequilibrios en este estado normal redox pueden causar efectos tóxicos a través de la producción de peróxidos y radicales libres que dañan a todos los componentes de la célula, incluyendo las proteínas, los lípidos y el ADN.

En el ser humano, el estrés oxidativo está involucrado en muchas enfermedades, como la aterosclerosis, la enfermedad de Parkinson, la encefalopatía miálgica, la sensibilidad química múltiple, la periodontitis, el varicocele y la enfermedad de Alzheimer y también puede ser importante en el envejecimiento. Sin embargo, las ROS pueden ser beneficiosas ya que se utilizan por el sistema inmunitario como un medio para atacar y destruir a los agentes patógenos. Las ROS son también utilizadas en la señalización celular y por ello se le denominada «señalización redox».

Los efectos del estrés oxidativo dependen de la magnitud de estos cambios, si la célula es capaz de superar las pequeñas perturbaciones y de recuperar su estado original. Sin embargo, el estrés oxidativo grave puede causar la muerte celular y aún una oxidación moderada puede desencadenar apoptosis, mientras que si es muy intensa puede provocar necrosis.

Recientemente, a los piretroides se les esta atribuyendo a que son sustancias que pueden originar estrés oxidativo. Un ejemplo lo tenemos con el piretroide Tipo II deltametrin. En un estudio llevado a cabo por Romero *et al.* (2012) se examinó la neurotoxicidad *in vitro* del deltametrin y sus metabolitos ácido 3-fenoxibenzoico (3-PBA), 2'-OH-deltametrin, y 4'-OH-deltametrin. Se llevaron a cabo estudios de citotoxicidad en la línea celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y, evaluando la viabilidad celular mediante los ensayos de bromuro de 3-[4,5 dimetiltiazol-2- il]-2,5-difenil-terazolium (MTT) y láctico deshidrogenasa (LDH). De los tres metabolitos ensayados, el 3-PBA (0,01-1000 μM) no mostró citotoxicidad, siendo los metabolitos 2'-OH y 4'-OH-deltametrin (10-1000 mM) más tóxicos que el deltametrin (10-1000 mM). La citotoxicidad inducida por el metabolito 4'-OH-deltametrin fue 200 veces más alta que la del deltametrin inalterado. En células tratadas con deltametrin y 4'-OH-deltametrin se incrementaron significativamente los niveles de óxido nítrico y la peroxidación lipídica medida como malondialdehído. En comparación con otros antioxidantes, el tratamiento con melatonina (1 μM) protegió de forma eficaz frente a la peroxidación lipídica inducida por deltametrin y 4'-OH-deltametrin y frente a la producción de óxido nítrico. Estos resultados sugieren que el estrés oxidativo observado es uno de los principales mecanismos de neurotoxicidad inducida por deltametrin y pueden atribuirse en parte a la distribución orgánica del deltametrin y a su metabolismo.

Efectos sobre el comportamiento. En la rata, se ha observado que los piretroides no-ciano aumentan el reflejo de alarma acústico, pero no afectan el periodo de latencia de esta respuesta. Este efecto se produce en ausencia de signos clínicos tóxicos visibles. Por el

contrario, los piretroides α -ciano producen efectos variables sobre el reflejo de alarma así como sobre el periodo de su latencia y un efecto directo sobre la fibra muscular. Estos efectos tienen un inicio y una recuperación rápidos. Las diferencias observadas entre los efectos sobre el comportamiento de los piretroides no-ciano y piretroides α -ciano podrían estar relacionadas con sus diferentes efectos sobre el sistema nervioso sensorial (por ejemplo, los potenciales inducidos en el sistema auditivo) y sobre la fibra muscular (Crofton y Reiter, 1984; Crofton y Reiter, 1988; Tilson *et al.*, 1985; Hijzen y Slangen, 1988; Hijzen *et al.*, 1988).

Es importante para la evaluación del potencial neurotóxico de los piretroides la estimación del valor práctico de sus efectos sobre el comportamiento. Parece posible distinguir a «*grosso modo*» entre los efectos a bajas dosis de piretroides α -ciano y no-ciano. De cualquier forma, los resultados de estos efectos sobre el comportamiento deben ser validados y se comparados con los efectos de otras clases diferentes de sustancias neurotóxicas.

Efectos sobre la reproducción y el desarrollo. Actualmente, las principales preocupaciones de la exposición a los piretroides son la neurotoxicidad del desarrollo y la neurodegeneración dopaminérgica nigroestriatal (Shafer *et al.*, 2005; Singh *et al.*, 2012). Animales recién nacidos expuestos a dosis de deltametrin de 0,7 mg/kg pc/día durante el periodo post-natal de 9 a 13 días originaron en el cerebelo una aparición retardada de las fibras gliales radiales, que guían la migración de las células granulares. El mismo grupo de investigadores, años más tarde, mostró que el piretroide deltametrin al mismo régimen de dosis y período post-natal, inducía sobreexpresión de la proteína S100 β , un biomarcador de daño cerebral, y una disminución del árbol dendrítico con dendritas primarias cortas de las neuronas de Purkinje reduciendo también las ramas dendríticas hipertrofiadas y cortas (Patro *et al.*, 2009). Sin embargo, en la edad adulta el efecto de los piretroides sobre los receptores muscarínicos, es la alteración de los canales de sodio dependientes de voltaje; en otras dianas celulares, está poco correlacionado con los resultados adversos (Shafer *et al.*, 2005).

Bajas dosis de permetrin (0.8-1.5mg/kg) administradas a ratones C57B1/6 causó un aumento del 33% en la captación de DA (Karen *et al.*, 2001), de manera similar con otros estudios (Pittman *et al.*, 2003), y un aumento significativo de los niveles de proteína DAT (transportador activo de dopamina) 28 días después del tratamiento (Gillette y Blomquist, 2003). A diferencia de la DAT, la sobreexpresión máxima de la proteína α -sinucleína fue un día después del tratamiento y volvió a niveles normales a los 14 y 28 días (Gillette y

Bloomquist, 2003). Se ha demostrado que la exposición durante tres meses al piretroide permetrin (1,5 mg/kg, una vez a la semana) no originó efecto alguno sobre la expresión de la tirosina-hidroxilasa y la proteína DAT en terminaciones dopaminérgicas estriatales, mientras que la exposición durante más tiempo (seis meses) a dosis de 0,8-1,5 mg/kg mostraba una sobreexpresión de la tirosina-hidroxilasa, pero no alteraba la expresión de la DAT (Kou y Blomquist, 2007). El tratamiento concomitante de permetrin (0,8 1,5 mg/kg) con la neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) (20 mg/kg) durante 3-6 meses no aumentaba la neurotoxicidad del MPTP sobre el sistema dopaminérgico estriatal (Kou y Bloomquist, 2007). Después de la exposición a permetrina a dosis bajas durante tiempo prolongado no origina neurodegeneración en neuronas dopaminérgicas.

Con respecto a piretroides Tipo II, se conoce que deltametrin afecta a diferentes subtipos neuronales en el hipocampo, e interfiere con los mecanismos de neurotransmisión colinérgica y dopaminérgica en diferentes modelos experimentales. Se ha descrito en el estriado de ratas adultas que el piretroide deltametrin aumenta los niveles de ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) sin alterar los niveles de DA después la exposición prenatal de madres a dosis no tóxicas. Durante su vida adulta, las ratas macho mostraron una disminución de la latencia de la inmovilidad a flotar y en general a la actividad después del ensayo de natación (Lazarini *et al.*, 2001). La exposición dérmica a deltametrin (30 mg/kg/día, durante 4 semanas) utilizando una pauta de administración que mimetiza una posible contaminación ocupacional se acompaña de lesiones cerebro-corticales y pérdida de DA en el hipocampo y en el cuerpo estriado y del transportador de DA (Tayebati *et al.*, 2009). Cipermetrin, otro piretroide Tipo II, preocupa en relación con el riesgo de desarrollar enfermedad neurodegenerativa. Hay estudios que relacionan al cipermetrin con neurotoxicidad dopaminérgica nigroestriatal (Singh *et al.*, 2012, Singh *et al.*, 2012a). También se conoce que cipermetrin después de una exposición a largo plazo (12 semanas) en ratas adultas induce neurodegeneración y que la pre-exposición postnatal aumenta la susceptibilidad, cuando se re-administra durante la edad adulta (Singh *et al.*, 2012). Cipermetrin origina una pérdida de los niveles de DA, empeorando la motricidad y la pérdida de células TH+ dependientes de la activación microglial (Singh *et al.*, 2011). Además de la activación microglial, se han propuesto para cipermetrin otros mecanismos de neurotoxicidad como la medida de la generación de ROS, la modulación de enzimas antioxidantes y la inducción de CYP2E1 (Giray *et al.*, 2001; Tiwari *et al.*, 2010).

Ensayos de toxicidad sobre el desarrollo llevado, es decir llevados a cabo en roedores, han demostrado que dosis subagudas y

subcrónicas para algunos plaguicidas piretroides originan cambios neuroquímicos en las vías colinérgicas, dopaminérgicas, y catecolaminérgicas así como también cambios en el comportamiento (Aziz *et al.*, 2001; Elwán *et al.*, 2006; Eriksson y Fredriksson, 1991; Lazarini *et al.*, 2001; Shafer *et al.*, 2005).

Los piretroides en su modo de empleo recomendado no se consideran que tengan toxicidad sobre la reproducción ni efectos teratogénicos (ATSDR, 2003; WHO, 2005), aunque algunos plaguicidas piretroides y sus metabolitos han mostrado en ensayos validados tener efectos estrogénicos débiles (ATSDR, 2003; Garey y Wolff, 1998; Go *et al.*, 1999; Moniz *et al.*, 2005).

CARACTERÍSTICAS DE ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO Y EXCRECIÓN

Debido a que los piretroides presentan una amplia diversidad estructural, existen algunas diferencias inherentes en sus características de absorción, distribución, metabolismo y excreción. También, los datos de absorción oral procedentes de estudios toxicocinéticos pueden estar influenciados significativamente por el vehículo y el volumen de dosificación

Absorción. Estudios experimentales en roedores demuestran que el grado de absorción oral es significativo. La absorción de los piretroides en el tracto gastrointestinal es rápida e incompleta, con estimaciones de aproximadamente 30-70% de la dosis administrada por vía oral para la mayoría de las sustancias piretroides. Para permetrin, deltametrin, y λ -cialotrin, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron en 2-4 h (Anadón *et al.*, 1991, 1996, 2006). Un metabolismo de «primer paso» puede contribuir de forma significativa a la disminución de la biodisponibilidad. Una vez absorbidos, los piretroides se distribuyen rápidamente por todo el organismo y, particularmente, en los tejidos con alto contenido lipídico, incluyendo el SNC.

Se ha descrito que la semivida de eliminación es lenta (Anadón *et al.*, 1991, 1996, 2006), del orden de 10 y 39 h en plasma y de 14 y 35 h en cerebro. Debido a la lenta eliminación, los piretroides pueden acumularse en los tejidos grasos cuando se administran de forma repetida. La tasa de aclaramiento depende en particular de la estructura; se conoce que los isómeros *trans* sufren hidrólisis catalizada por carboxilesterasas hepáticas, mientras que los isómeros *cis* principalmente sufren oxidación. Por lo tanto, las semividas de eliminación de los isómeros *trans* son generalmente más cortas, del orden de 2 a 10 veces menores a las del isómero *cis*. El metabolismo más lento de los isómeros *cis*

puede contribuir, además a su mayor afinidad por los canales de sodio y por lo tanto a su mayor toxicidad para los mamíferos. El grado de metabolismo también está influenciado por la presencia de un grupo α -ciano, que ralentiza tanto la hidrólisis como la oxidación.

Metabolismo. Desde el punto de vista histórico, los estudios de metabolismo en mamíferos de los piretroides se pueden dividir en tres periodos (*primer periodo*, desde finales de 1960 hasta mediados de la década de 1970; *segundo periodo*, desde mediados de los años 1970 a 2000; *tercer periodo* de 2000 hasta la actualidad). Durante el *primer periodo*, los estudios de metabolismo en mamíferos de los piretroides de primera generación se realizaron principalmente en roedores en los que se evaluaron las reacciones metabólicas e identificación de los metabolitos. En el *segundo periodo*, se llevaron a cabo muchos estudios de metabolismo tanto *in vivo* como *in vitro* de los piretroides de primera y segunda generación (i.e. Tipo I y Tipo II); se examinaron las fases metabólicas en varias especies de mamíferos, incluyendo también humanos, en su mayoría utilizando sustancias radio-marcadas. Además, los isómeros geométricos y quirales de los piretroides fueron el foco de atención para comprender mejor las vías metabólicas. Desde el año 2000 (*tercer periodo*), la biología molecular ha hecho grandes progresos, y en consecuencia se han visto implicadas en el metabolismo de las isoformas del citocromo P-450 (CYP) y/o enzimas carboxilesterasas expresadas genéticamente. Se ha hecho posible determinar las enzimas responsables de las reacciones metabólicas y detectar las diferencias de especies o el polimorfismo entre el hombre y los animales de laboratorio (Kaneko, 2010).

Estudios en mamíferos han permitido identificar varios metabolitos de importancia de los insecticidas piretroides. El ácido 3-fenoxibenzoico (3PBA) es un metabolito de muchos insecticidas piretroides procedente de la oxidación del producto de hidrólisis, el alcohol 3-fenoxibencil. De manera similar, el ácido 4-fluoro-3-fenoxibenzoico (4F3PBA) es un metabolito del insecticida piretroide ciflutrin con un sustituyente fluor. También se obtienen del metabolismo insecticida piretroide derivados del ácido crisantémico. *Cis* y *trans*-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxílico ácido (*cis* y *trans*-DCCA) son metabolitos de los insecticidas piretroides clorados tales como permetrin, cipermetrin, y ciflutrin. *Cis*-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetilciclopropano-1-carboxílico ácido (*cis*-DBCA) es un metabolito selectivo del deltametrin. Estudios de isómeros de cipermetrin (Eadsforth y Baldwin, 1983; Eadsforth et al 1988) y ciflutrin (Leng et al., 1997) y estudios de exposición ocupacional (Aprea et al., 1997; Hardt y Angerer, 2003) han confirmado que muchos de estos metabolitos son biomarcadores importantes de la exposición a insecticidas piretroides en seres humanos (Leng et al., 1997).

Vías metabólicas. Una revisión de las vías metabólicas de aproximadamente 30 piretroides revelaron que las principales reacciones metabólicas son: oxidación, hidrólisis del éster a sus componentes ácido y alcohol, y posterior conjugación con glucurónido y sulfato, conjugados que se excretan en la orina (Kaneko, 2010). Estas reacciones metabólicas tienen lugar en animales en dos fases. Como primera fase, se producen las denominadas reacciones de fase I (oxidación e hidrólisis del éster). La hidrólisis del éster es importante para la detoxificación orgánica de los piretroides (Ruza *et al.*, 1978). Esta fase metabólica depende de la estructura del piretroide, hidrolizándose más rápidamente los isómeros *trans*- de los piretroides no ciano; la configuración *R* o *S* también influye en la velocidad de esta hidrólisis (Soderlund y Casida, 1977). La segunda fase, la conjugación, es una reacción de fase II que genera formas hidrófilas y lipófilas. Los conjugados hidrófilos se encuentran a menudo como glucurónidos, sulfatos, o conjugados aminoácidos, y éstos se excretan fácilmente en la orina debido a la alta solubilidad en agua. En casos menos frecuentes, se encuentran conjugados lipofílicos, que generalmente muestran bio-retención más larga que los conjugados hidrofílicos. Aunque los datos son limitados, los metabolitos de los piretroides normalmente muestran menos toxicidad que las sustancias inalteradas de modo que el metabolismo en general conduce a una baja toxicidad en mamíferos (Sonderlund *et al.*, 2002), aunque recientemente se cuestiona que el metabolismo de los piretroides sea totalmente un proceso de detoxificación. Por otra parte, otra vía metabólica ocurre por el carbono derivado del grupo CN de los piretroides, derivados alcohol α -ciano-3-fenoxibencil que muestran una excreción incompleta y una bio-retención más larga. Esta excreción lenta e incompleta es probable sea debido a la distribución en el fluido extracelular y a la unión parcial con la albúmina sérica, como es el caso del tiocianato endógeno. El grupo α -ciano de los piretroides Tipo II se excreta parcialmente como tiocianato en orina. Los intermedios son cianhidrinas inestables que rápidamente son oxidadas, formándose aldehído y ácido cianhídrico (Eben y Thyssen, 1981).

De todas las reacciones metabólicas anteriormente mencionadas, es importante señalar que: (1) la ruptura del enlace éster origina una reducción sustancial de la toxicidad del piretroide, (2) la presencia de un grupo α -ciano disminuye la velocidad de hidrólisis del enlace éster, (3) la rotura del grupo α -ciano origina una rápida conversión del grupo α -ciano a tiocianato, (4) la oxidación o hidroxilación de la molécula puede originar un metabolito de mayor toxicidad, y (5) la fase de conjugación, es un proceso claro de detoxificación para estas sustancias.

Aunque la mayor capacidad metabólica radica en el hígado, otros órganos no están exentos de procesos metabólicos. Así el SNC no puede ser excluido de que intervenga también en el metabolismo de los piretroides. El efecto neurotóxico de los piretroides principalmente está asociado con la estructura de la molécula inalterada, aunque también se han detectado en cerebro cantidades considerables de metabolitos hidroxilados y algunos investigadores asumen que estos metabolitos hidroxilados pueden producir también neurotoxicidad (Edwards *et al.*, 1986; Anadón *et al.* 1996; Romero *et al.*, 2012). Se han detectado en diferentes regiones cerebrales niveles del metabolito activo 4-hidroxi-deltametrín con una semivida de eliminación en un rango de 26-40 h, valores muy similares a los obtenidos para el insecticida deltametrín inalterado (Anadón *et al.* 1996).

En resumen, en mamíferos los piretroides se metabolizan mediante la hidrólisis del enlace éster seguido de hidroxilaciones en diferentes posiciones tanto en la estructura molecular completa como en los dos metabolitos (mitad-ácido y mitad-alcohol) obtenidos en la hidrólisis. Posteriormente, todos estos metabolitos alcoholes y fenoles sufren conjugación (con ácido glucurónico, sulfato, glicina, taurina y glutamato principalmente) (Casida *et al.*, 1983; Angerer y Ritter, 1997) y los metabolitos conjugados son eliminados principalmente por vía urinaria. La Figura 2 describe las fases del metabolismo de los piretroides en los mamíferos. La Figura 3 recoge como ejemplo las fases del metabolismo del piretroide Tipo II ciflutrín (Litchfield, 1985; Angerer y Ritter, 1997).

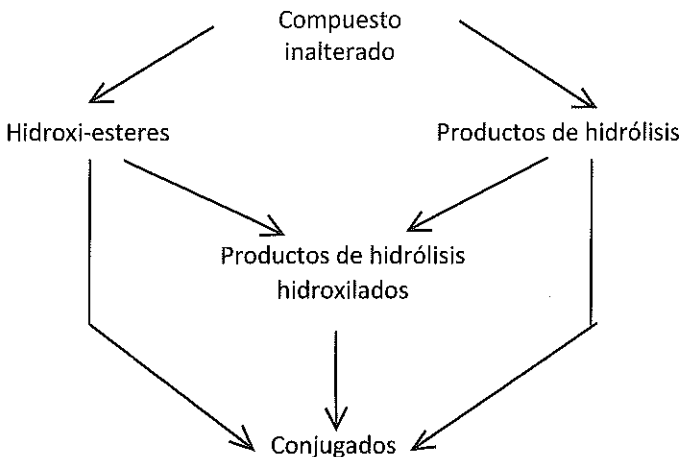


Figura 2. Fases del metabolismo de piretroides en mamíferos: reacciones de hidrólisis, reacciones de oxidación, y reacciones de conjugación (Soderlund *et al.*, 2002)

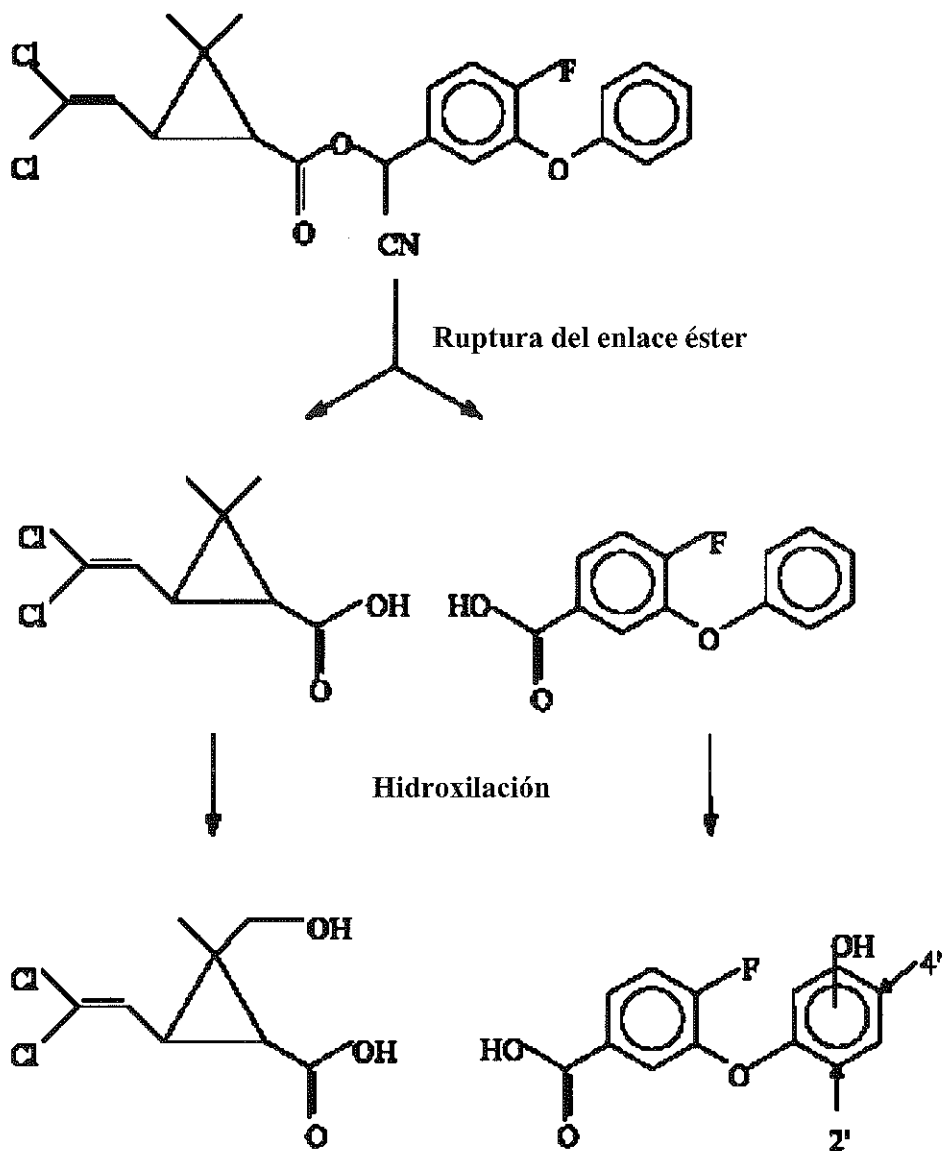


Figura 3. Principales vías del metabolismo del piretroide Tipo II ciflutrín en mamíferos

Los datos disponibles indican que las fases metabólicas de los piretroides son muy similares en insectos y en mamíferos, siendo las esterasas y las monooxigenasas las principales enzimas metabólicas en ambos casos. Sin embargo, la capacidad metabólica de estas enzimas es mayor en mamíferos que en los insectos y en los

peces por lo que la toxicidad de los piretroides es mayor en estos últimos. El incremento de la eficacia conseguido mediante la mezcla de piretroides con algunos inhibidores específicos de las esterasas y monooxigenasas confirma la importancia de la metabolización en la reducción de la toxicidad de estos insecticidas (Casida *et al.*, 1983). Por ejemplo, el butóxido de piperonilo, es un compuesto inhibidor clásico del sistema microsomal oxidasa de función mixta, que posee acción sinérgica con los piretroides, por lo que se utiliza en las preparaciones farmacéuticas en combinación con los piretroides, para obtener una acción insecticida más eficaz.

Diferencias metabólicas entre isómeros ópticos de los piretroides. En general, los piretroides tienen isómeros quirales debido a la presencia de centros de quirales. Se han descrito para diversos piretroides diferencias en la absorción, la excreción, o en las reacciones metabólicas entre los isómeros quirales. Así para el fenvalerato se ha demostrado una diferencia significativa en la formación de un conjugado lipófilico; posee cuatro isómeros quirales debido a la presencia de dos carbonos quirales, y uno de éstos, el isómero B α (2R, α S), produce un conjugado ester colesterol a partir de su mitad ácida. Este conjugado demostró ser un agente causal de las alteraciones granulomatosas que se observan en ratas y ratones cuando fenvalerato se administra durante un periodo de tiempo prolongado. Además, esta formación quiral-específica del éster colesterol ha demostrado ser mediada por reacciones de transesterificación de carboxilesterasas en microsomas de las tres vías biosintéticas conocidas de los ésteres del colesterol endógeno (acyl-CoA:colesterol O-aciltransferasa (ACAT), lecitina:colesterol O-aciltransferas (LCAT), o colesterol esterasa). Este es el primer ejemplo elucidado de un conjugado lipofílico que causa toxicidad (Soderlund, 2010).

Diferencias entre especies animales y el hombre. Los estudios comparados del metabolismo de los piretroides en seres humanos han sido limitados, pero los datos obtenidos hasta ahora indican que las reacciones metabólicas de los piretroides en el hombre son similares a las de los roedores (Woollen *et al.*, 1992). Es decir, la hidrólisis del ester y la oxidación se comparten en común. Sin embargo, se ha reportado que el grado de absorción de los piretroides a través de la piel es notablemente diferente entre el hombre y las ratas, y que los seres humanos muestran mucho menos penetración en la piel, lo que indica que los modelos en rata sobreestiman la penetración en la piel con respecto al hombre [es decir, índice de penetración (%) de la dosis: humanos *in vivo*, 1,2% en comparación con la rata *in vivo*, 12%, en 24 h) (Capt *et al.*, 2007; Tomalik-Scharte *et al.*, 2005; Hughes y Edwards, 2010). Con respecto a las enzimas principalmente implicadas en el metabolismo oxidativo de los piretroides destacan

CYP2C9 y 3A4 en humanos y CYP2C11 y CYP2C6 en ratas en términos de actividad específica (Scollon *et al.*, 2009). Las carboxil-esterasas principales para la hidrólisis del éster son hCE1 en los seres humanos e hidrolasas A y B en ratas, con una diferencia significativa de las especies donde se encuentra la esterasa sérica. El suero de rata tiene una alta actividad esterasa para los piretroides, mientras que los humanos no muestran sustancialmente actividad (Crow *et al.*, 2007).

El metabolismo comparado *in vitro* de *trans*-permetrin, marcado con C¹⁴ en la mitad alcohol, y del *trans*-fenotrin, marcado con C¹⁴ en la mitad ácido, se ha evaluado en microsomas hepáticos humanos y de rata y se evidenció que los metabolitos principales son los productos derivados de la hidrólisis del éster. Otros metabolitos a partir de reacciones de oxidación eran relativamente menores. Los microsomas hepáticos humanos y de rata muestran capacidad comparable para hidrolizar enlaces éster y oxidar varios lugares de los piretroides. Además, se ha analizado las isoformas CYP evidenciando que son responsables de la oxidación cuando se usan 9 isoformas CYP de humanos y 14 isoformas CYP de ratas. Se ha demostrado que los CYP1A2, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1 y 3A4 de humanos y los CYP1A1, 2A1, 2C6, 2C11, 3A1, y 3A2 de rata, tienen relativa alta actividad para metabolizar el *trans*-permetrin y que los CYP2B6, 2C19, 2C9 y 2D6 de humanos y los CYP1A1, 2C6, 2C11, 3A2 de rata, son más activos para el metabolismo del *trans*-fenotrin. Por otra parte, PBalc se oxida más rápidamente en la posición 4' del anillo por la isoforma CYP2E1 que por las isoformas CYP2C19 y CYP2D6 y CYP2C11. La isoforma CYP2E1 es probable que desempeñe un papel importante en la 4'-hidroxilación de la mitad alcohol 3-fenoxibencilo (Scollon *et al.*, 2009).

Distribución. Existe muy escasa información en la bibliografía científica sobre la disposición cinética de los piretroides en mamíferos. Dado que los piretroides son compuestos biodegradables, la mayoría de los estudios descritos en la bibliografía acogen principalmente las diferentes vías metabólicas que sufren estos insecticidas, estudios que han ido dirigidos principalmente a justificar que esta propiedad de biodegradación les hace merecedores de ser compuestos potencialmente menos nocivos que otros insecticidas no biodegradables tipo insecticidas organoclorados y por lo tanto para considerarles como alternativa a estos.

Se han realizado muy pocos estudios para analizar el perfil cinético de los piretroides Tipo I y Tipo II en animales de laboratorio (Gray y Rickard, 1982; Anadón *et al.*, 1991, 1996). La solubilidad de los piretroides en lípidos también permite evidenciar un acceso rápido a los tejidos, incluyendo el SNC. Los piretroides no-ciano (permetrina), así como los piretroides α -ciano (deltametrina y cialotrina) presentan

una acumulación en los tejidos nerviosos (Martínez-Larrañaga *et al.*, 2003; Anadón *et al.*, 1991, 2006). El comportamiento toxicocinético de estos piretroides revelaron una semivida de eliminación prolongada (típicamente en un orden de 10 h, pero puede ser más larga) y concentraciones altas en varias regiones cerebrales y otros tejidos nerviosos del SNP. Por ejemplo, para el piretroide λ -cialotrin, la concentración máxima en el hipotálamo (C_{\max} 24,12 $\mu\text{g/g}$) y en plexo mientérico (C_{\max} 25,12 $\mu\text{g/g}$) fue de alrededor de 1,5 veces mayor que en el plasma (C_{\max} 15,65 $\mu\text{g/ml}$) y 1,3 veces mayor que en el hígado (C_{\max} 18,42 $\mu\text{g/ml}$) (Anadón *et al.*, 2006).

Excreción. En general, los piretroides se excretan en cantidades similares en orina y en heces. La alta proporción que se detecta en heces puede ser debida a la baja absorción a partir del tracto gastrointestinal, a una eliminación biliar y presistémica o a ambas. Este hecho es apoyado por diversos investigadores que encuentran en ratas valores de biodisponibilidad del 61% para el permetrín (Anadón *et al.*, 1991) así como también excreción biliar después de la administración oral de teflutrín (Prout y Howard, 1985) o para el caso del deltametrín, la biodisponibilidad oral encontrada es aun inferior, del orden del 15% (Anadón, *et al.*, 1996).

Se cuestiona si las concentraciones de deltametrín en cerebro de rata se correlacionan con la intensidad de los efectos tóxicos (Gray y Richard, 1982). Ciertos investigadores han observado una correlación entre la aparición de las manifestaciones neurotóxicas y las concentraciones de deltametrín en sangre y en cerebro (Richard y Brodie, 1985), por lo que es importante en el diseño de las futuras investigaciones establecer el enfoque de la relación toxicocinética (TK)/toxicodinámica (TD).

Hay escasos datos referentes a la posible unión covalente de los piretroides. Estudios de unión a proteínas hepáticas *in vitro* con cismetrín, bioresmetrín y su componente alcohólico, parecen señalar que la unión depende de la formación de un metabolito reactivo, por el momento no caracterizado, ni identificado, aunque se apunta a la posibilidad de la formación de un epóxido del componente alcohólico del anillo de furano (Hoellinger *et al.*, 1985). No cabe duda que estudios en esta línea son del todo necesarios para la evaluación del riesgo de los piretroides.

En el caso del fenvalerato, se ha descrito en estudios de larga duración en ratones, alteraciones patológicas caracterizadas por microgranulomas microfocales en ganglios linfáticos, hígado y bazo. En experimentos realizados con los isómeros de fenvalerato, se ha demostrado que los isómeros (2*R*, *S*), son los responsables de estas

alteraciones. Investigaciones sobre el metabolismo de estos isómeros señalaron que la mitad ácida se unía al colesterol y como consecuencia se originaban efectos patológicos (Okuno *et al.*, 1986). Investigaciones realizadas por el grupo de Martínez-Larrañaga *et al.* (2000, 2001, 2002) apuntan también a la posibilidad de que ciertos piretroides Tipo II inducen diferentes familias del citocromo P-450 (CYP), efecto que podría estar relacionado con la formación de intermedios metabólicos reactivos. Investigaciones en curso en este campo aclararán el significado toxicológico de estos metabolitos.

Aunque existe muy limitada información de la disposición de los piretroides, en general podemos decir que los piretroides por su liposolubilidad una vez en circulación sistémica se distribuyen por difusión en todo el espacio corporal eliminándose lentamente de la sangre y de los tejidos. La Tabla 2 recoge las semividas de distribución y de eliminación ($t_{1/2\alpha}$ y $t_{1/2\beta}$) de diversos piretroides Tipo II y Tipo I en sangre y en tejido adiposo; los datos cinéticos del ciflutrín son datos no publicados recogidos de monografías de la compañía farmacéutica Bayer. Es evidente que los estudios toxicocinéticos de piretroides, deben de incorporarse a la hora de la evaluación del riesgo de estos insecticidas.

Tabla 2. *Cinética de eliminación de piretroides después de la administración oral en ratas*

Piretroides	Plasma $t_{1/2\alpha}$ / $t_{1/2\beta}$	Tejido adiposo $t_{1/2\alpha}$ / $t_{1/2\beta}$	
α -Cipermetrín		2,5 d / 17-26 d	Hutson y Logan (1986)
<i>Cis</i> -cipermetrín		18,9 d	Rhodes <i>et al.</i> (1984)
<i>Trans</i> -cipermetrín		3,4 d	Rhodes <i>et al.</i> (1984)
Permetrín	12,4 h / 17,8 h		Anadón <i>et al.</i> (1991)
Deltametrín	2,10 h / 38,50 h		Anadón <i>et al.</i> (1996)

$t_{1/2\alpha}$: semivida de distribución; $t_{1/2\beta}$: semivida de eliminación

Bajo los aspectos toxicocinéticos, la acumulación de las sustancias liposolubles tales como los piretroides es un fenómeno de gran importancia. Cuando un compuesto lipofílico se administra de forma repetida, la sustancia puede sufrir acumulación cuando la velocidad de la ingesta supera a la eliminada (proceso de saturación). Este es el caso observado en ratas para el piretroide cipermetrín, en el que la concentración sanguínea en el estado estacionario se alcanza a los 28 días de una administración diaria de 2 mg/kg (Rhodes *et al.*, 1984). Se detectaron concentraciones mas altas en tejido adiposo (1-1,4 $\mu\text{g/g}$), piel (0,7-1,9 $\mu\text{g/g}$) e hígado, riñón, glándula adrenal, intestino y ovario (0,4-0,9 $\mu\text{g/g}$); inferiores en músculo, bazo y hueso (0,04-0,07 $\mu\text{g/g}$) y más bajas en el cerebro («0,013 $\mu\text{g/g}$) (Rhodes *et al.*, 1984). Este hecho también se puede destacar a partir de los datos publicados por Appel *et al.* (1994) donde se observa que después de la administración oral de 2 mg/kg de fluvalinato, las concentraciones en cerebro (están en un rango de 0,001-0,045 $\mu\text{g/g}$) fueron siempre más bajas que las concentraciones en tejido adiposo (rango de 0,08-1,15 $\mu\text{g/g}$), de una a tres veces superiores; las concentraciones cerebrales declinaban en unos 12 días después de la administración a niveles por debajo del límite de detección analítica, mientras que las concentraciones en tejido adiposo, en este periodo de tiempo, apenas mostraban una disminución, lo que parece también indicar que el SNC participa en su metabolización.

Los piretroides penetran en el SNC. Estudios con moléculas tales como cipermetrín, permetrín, deltametrín, fenpropatrín y fenvalerato marcados radiactivamente demuestran este hecho. Diversos investigadores observan que cuando se utiliza C^{14} como marcaje de la molécula y se efectúa en la mitad ácida o en la mitad alcohólica del piretroide, este juega un papel importante en los niveles de concentración (Tabla 3).

No cabe duda que los piretroides atraviesan la barrera hematoencefálica y presentan afinidad por diversas estructuras del SNC. Anadón *et al.* (1991, 1996, 2006) demuestran niveles altos de permetrín, deltametrín y λ -cialotrin y de sus principales metabolitos en diversas regiones cerebrales alcanzando concentraciones máximas para el caso del permetrín en cerebelo, hipocampo, cuerpo estriado, corteza frontal e hipotálamo del orden de 1,5-7 veces superiores que las encontradas en plasma; para el caso del deltametrín y λ -cialotrin la razón AUC-tejido/AUCplasma fue respectivamente 2,32 y 7,4 en cuerpo estriado, 295,30 y 8,6 en hipotálamo, y valores intermedios en otros tejidos nerviosos. Las semividas de eliminación ($t_{1/2\beta}$) observadas por los piretroides permetrín, deltametrín y λ -cialotrin en cerebro están en un rango entre 9-23 h dependiendo de la región cerebral para el permetrín, de 23-40 h para el deltametrín y de 15-35 h para el λ -cialotrin.

En ambos casos, el hipotálamo es el que presenta una semivida de eliminación más prolongada (Anadón *et al.*, 1991, 1996, 2006).

Tabla 3. *Concentraciones de piretroides en tejido adiposo y en cerebro después de su administración oral.*

Piretroide y especie animal	Dosis y tiempo de sacrificio	Marcaje ¹⁴ C	Tejido	Concentración (mg/kg) isómeros <i>trans</i> y <i>cis</i>	Referencia
Cipermetrín Ratón	7-8 mg/kg 3 d	Ácido Alcohol Ácido Alcohol	Grasa Grasa Cerebro Cerebro	0,16 1,2 0,62 2,9 0,01 <0,005 0,003 0,004	Crawford <i>et al.</i> , (1981)
Cipermetrín Rata	200 mg/kg 7 d	Ciclopropil- bencil Ciclopropil- bencil	Grasa Grasa Cerebro Cerebro	21,2 15,0 <0,2 <0,2	Rhodes <i>et al.</i> , (1984)
Permetrín Rata	4,4-48 mg/kg 12 d	Ácido Alcohol Ácido Alcohol	Grasa Grasa Cerebro Cerebro	<0,025 0,458 0,086 0,618 <0,025 <0,025 <0,025 <0,025	Gaughan <i>et al.</i> , (1977)
Permetrín Cabra	0,2-0,3 mg/kg 10 d	Ácido Alcohol Ácido Alcohol	Grasa Grasa Cerebro Cerebro	0,022 0,242 0,018 0,252 0,002 0,006 0,003 0,015	Hunt <i>et al.</i> , (1977)
Permetrín Gallina	10 mg/kg 3-6 d	Ácido Alcohol	Grasa Grasa	0,21 1,03 0,18 1,36	Gaughan <i>et al.</i> , (1978)
Deltametrín Rata	0,9-1,6 mg/kg 8 d	Ácido Alcohol Ácido Alcohol	Grasa Grasa Cerebro Cerebro	0,059 0,182 0,004 0,02	Ruzo y Casida (1978)
Deltametrín Ratón	1,7-4,4 mg/kg 8 d	Ácido Alcohol Ácido Alcohol	Grasa Grasa Cerebro Cerebro	0,273 0,115 0,017 ND	Ruzo <i>et al.</i> , (1979)
Fenpropatrín Rata	2,4-3,8 mg/kg 7 d	Ácido Alcohol Ácido Alcohol	Grasa Grasa Cerebro Cerebro	0,098 0,173 0,002 ND	Kaneko <i>et al.</i> , (1987)

Tabla 3. Concentraciones de piretroides en tejido adiposo y en cerebro después de su administración oral, (continuación).

Piretroide y especie animal	Dosis y tiempo de sacrificio	Marcaje C ¹⁴	Tejido	Concentración (mg/kg) isómeros <i>trans</i> y <i>cis</i>	Referencia
Fenpropatrín Rata	18,5-27 mg/ kg 7 d	Ácido	Grasa	0,425	Kaneko <i>et al.</i> , (1987)
		Alcohol	Grasa	1,372	
		Ácido	Cerebro	ND	
		Alcohol	Cerebro	ND	
Fenvalerato Rata	7,0 mg/kg 6 d	Ácido	Grasa	1,1	Kaneko <i>et al.</i> , (1981)
		Alcohol	Grasa	1,4	
		Ácido	Cerebro	0,01	
		Alcohol	Cerebro	ND	
Fenvalerato Raton	0,7 mg/kg 6 d	Ácido	Grasa	0,72	Kaneko <i>et al.</i> , (1981)
		Alcohol	Grasa	0,89	
		Ácido	Cerebro	0,01	
		Alcohol	Cerebro	ND	

Es evidente que los estudios toxicocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción) no solamente son esenciales para interpretar datos toxicológicos, sino también son de gran valor para diseñar investigaciones futuras. Con respecto a los datos estrictamente toxicocinéticos existen muy pocas publicaciones en modelos animales y existen datos muy escasos evaluados en el hombre. Eadsforth y Baldwin (1983) evaluaron la exposición de cipermetrín en humanos determinando los metabolitos conjugados excretados en la orina. Estos investigadores observan que al igual que sucede en animales de experimentación, el cipermetrín sufre ruptura del enlace éster y los metabolitos de las dos mitades ácido y alcohol se eliminan de forma conjugada en orina así como también cipermetrín inalterado.

TOXICIDAD EN MAMÍFEROS

La toxicidad de los piretroides en mamíferos varía considerablemente, dependiendo de la estructura química de la sustancia y de la vía de administración. Después de la exposición oral aguda, la toxicidad está muy influenciada por el vehículo utilizado. La administración en suspensiones acuosas origina normalmente unas toxicidades orales agudas más bajas que con la administración a base de vehículos más liposolubles. Con algunas excepciones, la mayoría de los piretroides que se utilizan actualmente en agricultura tienen una dosis letal oral,

valor DL_{50} entre 50 y 500 mg/kg p.c. cuando se administran disueltos en aceites vegetales a ratas y, por tanto, se clasifican como «moderadamente peligrosos». Los piretroides con valores orales de DL_{50} superiores a 500 mg/kg p.c., son por lo tanto, clasificados como «ligeramente peligrosos» o «no presenta riesgo agudo en el uso normal», son en su mayoría los piretroides Tipo I. En general, los piretroides tienen toxicidades agudas bajas tras su exposición dérmica debido a su limitada absorción a través de la piel.

Dado el amplio uso de los insecticidas piretroides, la toxicidad de los piretroides ha sido y sigue siendo objeto de estudio. Los piretroides en principio fueron considerados seguros para el hombre, no obstante, desde mediados de los años 1970, se viene haciendo hincapié en la evaluación del riesgo toxicológico derivado de su uso. Hoy se clasifican a los piretroides como potentes agentes neurotóxicos en mamíferos, la toxicidad varía en función de la estereoquímica de cada sustancia y los piretroides Tipo II o α -ciano que son los que presentan mayor actividad insecticida también son los que presentan mayor toxicidad en mamíferos. La ventaja de los piretroides frente a otros insecticidas es su toxicidad selectiva, son mucho más tóxicos para insectos que para los mamíferos en general y el hombre en particular. Por ejemplo, el piretroide deltametrín presenta un valor de DL_{50} cutánea de 0,01 mg/kg en la mosca y un valor de DL_{50} oral en la rata de 135 mg/kg (Litchfield, 1985). Esta elevada selectividad puede deberse a su efecto dependiente de la temperatura, son más tóxicos a bajas temperaturas, y a la mayor actividad de las enzimas metabolizantes implicadas en el metabolismo y la detoxicación de los piretroides en los mamíferos que en los insectos.

Toxicidad aguda. Uno de los factores determinantes de la toxicidad aguda de los piretroides es la vía de administración. Los piretroides son más tóxicos cuando se administran por las vías intravenosa (i.v.), intraperitoneal (i.p.) o intracerebral (i.c.) que cuando se administran por vía oral (p.o.) (Verschoyle y Aldridge, 1980; Gray y Soderlund, 1985).

Otro factor determinante de la toxicidad en mamíferos es su estructura química y en ciertos piretroides la isomería *cis/trans*, principalmente en los piretroides no-ciano, siendo en general los isómeros *cis* más tóxicos que los isómeros *trans*. Así el piretroide Tipo I perimetrín (en proporción 80% *cis*: 20% *trans*) presenta un valor de DL_{50} oral en la rata de 224 mg/kg, mientras que el mismo piretroide (en proporción 20% *cis*: 80% *trans*) tiene un valor de DL_{50} de 6000 mg/kg; esto mismo se ha observado con otros piretroides Tipo I o no-ciano (Miyamoto, 1976; Casida *et al.*, 1983; Gray y Soderlund, 1985; Litchfield, 1985). En contraposición, los piretroides Tipo II o α -ciano presentan valores inferiores de DL_{50} por vía oral (Miyamoto, 1976; Casida *et al.*, 1983; WHO, 1996). La mayoría de los piretroides Tipo I

o no-ciano tienen una toxicidad aguda similar, generalmente inferior a la de los piretroides tipo II o α -ciano. La Tabla 4 muestra los valores de DL₅₀ en rata por vía oral y cutánea de distintos piretroides Tipo I y Tipo II administrados en aceite de maíz (WHO, 1996). La Tabla 5 muestra los valores de DL₅₀ en rata por vía oral especificando el vehículo utilizado (Soderlund *et al.*, 2002).

Tabla 4. Toxicidad aguda oral y dérmica de piretroides en ratas

Piretroides Tipo I (no-ciano)	DL ₅₀ oral (mg/kg)	DL ₅₀ cutánea (mg/kg)
Aletrín	685	>2500
Bifentrín	55	>2000 (conejo)
Bioaletrín	700	>2660
Fenfutrín	85-120	
Fenotrín	>5000	>2000
Permetrin	500	>4000
Resmetrin	2000	>3000
Tetrametrin	>5000	>5000
Piretroides Tipo II (α -ciano)		
Cifenoctrin	318	>5000
Ciflutrin	250	>5000
β -Ciflutrin	450	>5000
Cialotrin	144	>200
λ -cialotrin	56	1293-1507
Cipermetrin	250	>4920
Deltametrin	135	>2000 (conejo)
Fenpropatrin	66	>870
Fenvalerato	450	1000-3200

Tabla 5. Toxicidad aguda oral de piretroides en ratas describiendo el vehículo usado

Piretroides	Especie animal	Vehículo	Valor DL50 (mg/kg)	
			Machos	Hembras
Bioalletrin	Sprague-Dawley	Aceite de maíz	395	410
S-Bioaletrin	Sprague-Dawley	Aceite de maíz	370	320
Bifentrin	Sprague-Dawley	Aceite de maíz	70	54
λ -Cialotrin	Alderley Park	Aceite de maíz	79	56
Ciflutrin	Wistar	Aceite de cacahuete	155	160
Cipermetrin	Sprague-Dawley	Aceite de maíz	297	372
α -Cipermetrin	Sprague-Dawley	Aceite de maíz	134	86
Deltametrin	Sprague-Dawley	Aceite de maíz	95	87
Fenpropatrin	Sprague-Dawley	Aceite de maíz	71	67
Fenvalerato	Sprague-Dawley	Aceite de maíz	370	370
Esfenvalerato	Sprague-Dawley	Aceite de maíz	87	87
Permetrin	Wistar	Aceite de maíz	1200	1200
<i>Pyrethrum</i>	Sprague-Dawley	Aceite de maíz	710	320
Resmetrin	Sprague-Dawley	Aceite de maíz	1695	1640
Teflutrin	Alderley Park	Aceite de maíz	22	35
Tralometrin	Sprague-Dawley	Aceite de sésamo	99	157

La evaluación de la toxicidad aguda de los piretroides incluye entre otras observaciones los posibles efectos irritantes de la piel y los ojos. En un estudio en conejos, el permetrín causó efectos inapreciables en el compartimiento ocular y no mostró ningún efecto irritante en la piel (FAO, 1980). El cipermetrín (FAO, 1980) y el deltametrín (Glomot, 1982) resultaron ser moderadamente irritantes para los ojos, mientras que el cipermetrín produjo una irritación cutánea moderada y el deltametrín no mostró ningún efecto. Con respecto a los estudios de sensibilización cutánea realizados en cobayas, los piretroides en general han demostrado presentar efectos muy débiles (Litchfield, 1985). Sin embargo, estudios posteriores clasifican a los piretroides como sustancias con afinidad por los receptores cutáneos con efectos de parestesia y entumecimiento causados en el hombre (Aldridge, 1990).

En mamíferos, se ha descrito por Casida *et al.* (1983), Gray y Soderlund (1985) y NRCC (1986) una serie de respuestas bioquímicas y fisiológicas en la intoxicación aguda por piretroides. En general, la

intoxicación aguda en ratas produce alteraciones como: aumento de los niveles plasmáticos de glucosa, lactato, adrenalina y noradrenalina, disminución del pH arterial y aumento del consumo de oxígeno y alteraciones cardio-respiratorias, frecuentemente coincidentes durante las convulsiones con un aumento en la actividad muscular. Los piretroides, en particular los de Tipo II ó α -ciano, inducen en mamíferos efectos cardiovasculares, que lógicamente dependen de la dosis y de la vía de administración. Entre los efectos cardiovasculares se ha descrito un aumento de la presión arterial, mediado por un incremento en la liberación de catecolaminas periféricas y un efecto inotrópico positivo directo (Chanh *et al.*, 1980; Bradbury *et al.*, 1983; Forshaw y Bradbury, 1983). También se han descrito numerosos cambios neuroquímicos en cerebro (elevada utilización de la glucosa, y disminución de la ACh) asociados con un aumento de la actividad neuronal-cerebral, y en cerebelo (incremento en los niveles de GMPc) que reflejan una respuesta a la acción tóxica de los piretroides (Gray y Soderlund, 1985).

Aunque se ha observado en ensayos de toxicidad aguda que los piretroides causan neurotoxicidad, a dosis bajas no se producen cambios histopatológicos en las membranas de las terminaciones nerviosas de los mamíferos. Sin embargo, en ensayos de toxicidad subaguda, subcrónica y crónica a dosis elevadas (cerca del valor de la DL_{50}), los piretroides provocan degeneración axonal reversible, principalmente en el SNP, aunque también se ha descrito ocasionalmente en la médula espinal y en el cerebro. La alteración observada con mayor frecuencia a nivel periférico es la destrucción de la vaina de mielina del nervio ciático (FAO, 1980; Aldridge, 1990; Vijverberg y Van den Bercken, 1990). En un estudio de toxicidad subaguda (10 días) realizado en ratas a las que se administró fenvalerato a dosis de 3000 mg/kg, se observó una destrucción de los axones del nervio ciático, que se mantuvo tres semanas durante el periodo de recuperación, efecto que no aparecía en el examen realizado seis semanas después de la suspensión del tratamiento (FAO, 1980).

Carpenter *et al.* (1950) describieron los primeros estudios para el cálculo de la toxicidad aguda de los piretroides por vía inhalatoria. Los valores de la concentración letal 50 (CL_{50}) variaban entre los distintos piretroides, en general se clasificaban como tóxicos y/o muy tóxicos por vía inhalatoria. Miyamoto (1976) determinó la CL_{50} para el aletrín, fenotrín, resmetrín, permetrín y tetrametrín en periodos de exposición de 2, 3 o 4 horas. Los valores de la CL_{50} estaban en un intervalo de 686 mg/m³ de aire inhalado, para el permetrín y, hasta 2500 mg/m³ para el tetrametrín en ratas y ratones. En un ensayo en ratas y ratones de toxicidad por vía inhalatoria con fenvalerato en forma de aerosol en suspensión acuosa, con un periodo de exposición

de tres horas, se determinó una CL_{50} superior a 101 mg/m^3 (FAO, 1980). La CL_{50} determinada para el deltametrín, en un estudio en ratas expuestas durante 2-2,5 h a este piretroide en forma de aerosol en solución en dimetilsulfóxido (DMSO), fue de 940 mg/m^3 y 785 mg/m^3 , para machos y hembras respectivamente (Kavlock *et al.*, 1979).

Toxicidad aguda en organismos acuáticos. Los productos a base de piretroides son altamente tóxicos para los peces. Se sabe que la toxicidad relativamente alta del «*pirethrum*» y en particular de los piretroides sintéticos para los peces e invertebrados es en parte debida a la alta densidad de los lugares de unión específicos que son mucho menos frecuentes en vertebrados superiores. Por otra parte, la toxicidad del «*pirethrum*» y de los piretroides de síntesis esta indirectamente relacionado con la temperatura (es decir, mayor efecto insecticida cuando más baja es la temperatura) y directamente relacionado con el pH y la dureza del agua (Mauck *et al.*, 1976), aunque en algunos casos la actividad biológica de varios piretroides no es significativamente dependiente del pH. En muchas ocasiones, la contaminación del medio acuático en proximidades a granjas es un condicionante importante. Varios países han adoptado el tratamiento por baños de inmersión de aquellas ovejas que sufren infestaciones de parásitos externos, práctica de tratar las ovejas que se ha llevado a cabo durante más de 100 años. En la UE, el número de sustancias activas utilizadas en los baños para ovejas se ha reducido a lo largo de los años. Se viene utilizando el compuesto organofosforado diazinón, y el piretroide cipermetrin. Ambos son sumamente tóxicos agudos para organismos no-diana en el medio ambiente en particular para invertebrados y peces (WHO, 1989). En general, los piretroides se unen fuertemente a la materia orgánica. Los piretroides en estudios acuáticos de toxicidad aguda pueden alcanzar valores de CL_{50} inferiores a $1 \text{ } \mu\text{g/L}$, y pueden causar toxicidad crónica a una concentración tan baja como 0,01 o incluso de $0,001 \text{ } \mu\text{g/L}$.

Toxicidad subcrónica y crónica. En estudios de toxicidad subcrónica y crónica en mamíferos, los piretroides provocan, en general, signos de toxicidad reversibles. A dosis elevadas de estos insecticidas, se observa un retraso en el crecimiento que puede ser un efecto tóxico directo o bien que es consecuencia de la inapetencia o la disminución de ingesta de alimentos. Entre los efectos neurológicos encontrados destaca la neuropatía (Vijverberg y Van Den Bercken, 1990; Maroni y Fait, 1993). El examen histopatológico de los animales sometidos a ensayo sólo mostró alteraciones significativas en el hígado, aunque no en todos los piretroides estudiados (Litchfield, 1985).

Estudios de toxicidad subcrónica y crónica realizados con cialotrín (WHO, 2000) se describen en la Tabla 6. En dicha tabla se describen

los puntos críticos de toxicidad así como el nivel sin efecto observable (NOEL) identificado para cada uno de ellos.

Tabla 6. Toxicidad oral subcrónica y crónica del piretroide cialotrin (WHO, 2000)

ENSAYOS		RESULTADOS
Duración: 28 días Ratas: Charles River CD Grupos de 10 ratas macho y 10 ratas hembra	Dieta conteniendo 0, 5, 10, 20 y 250 mg cialotrin/kg de pienso, equivalente a 0; 0,5; 1; 2 y 25 mg/kg p.c./día	250 mg cialotrin/kg de pienso: (↓) ingesta de pienso (↓) ganancia de peso (↑) actividad aminopirina-N-demetilasa hepática NOEL: 2 mg cialotrin/kg p.c./día
Duración: 28 días Ratas: Wistar Grupos de 8 ratas macho y 8 ratas hembra	Dieta conteniendo 0, 1, 5, 10, 20 y 250 mg cialotrin/kg de pienso, equivalente a 0; 0,1; 0,5; 1; 2 y 25 mg/kg p.c./día	10-250 mg cialotrin/kg de pienso: (↓) ingesta de pienso (↓) ganancia de peso (↑) actividad aminopirina-N-demetilasa hepática NOEL: 0,5 mg cialotrin/kg p.c./día
Duración: 90 días Ratas: Wistar Grupos de 20 ratas macho y 20 ratas hembra	Dieta conteniendo 0, 10, 50 y 250 mg cialotrin/kg de pienso equivalente a 0; 1; 5 y 25 mg/kg p.c./día	10-250 mg cialotrin/kg de pienso: (↓) ganancia de peso (↓) triglicéridos séricos (↑) actividad aminopirina-N-demetilasa hepática (↑) proliferación del retículo endoplásmico liso

Tabla 6. Toxicidad oral subcrónica y crónica del piretroide cialotrin, (continuación).

ENSAYOS		RESULTADOS
Duración: 90 días Ratas: Alderley Park Grupos de 20 ratas macho y 20 ratas hembra	Dieta conteniendo 0, 10, 50 y 250 mg λ -cialotrin/kg de pienso equivalente a 0; 1; 5 y 25 mg/kg p.c./día	50-250 mg cialotrin/kg de pienso: (↓) ganancia de peso (↓) ingesta de pienso (↓) actividad alanina transaminasa (solo en machos) (↓) actividad fosfatasa alcalina (solo en hembras) (↓) triglicéridos séricos (↑) actividad aminopirina-N-demetilasa hepática (↑) peso hígado NOEL: 1 mg cialotrin/kg p.c./día
Duración: 26 semanas Grupos de 6 perros macho y 6 perros hembra	Dosis diarias orales de 0; 1; 2,5 y 10 mg/kg p.c./día de vehículo: aceite de maíz	10 mg cialotrin/kg p.c./día: Efectos neurológicos (vómitos, salivación, incoordinación, espasmos musculares, inestabilidad, convulsiones). Heces líquidas NOEL: 2,5 mg cialotrin/kg p.c./día
Duración: 52 semanas Grupos de 6 perros macho y 6 perros hembra	Dosis diarias orales de 0; 0,1; 0,5 y 3,5 mg cialotrin /kg p.c./día vehículo: aceite de maíz	3,5 mg cialotrin/kg p.c./día: Efectos neurológicos (temblores musculares, inestabilidad y vómitos) Heces líquidas 0,5 mg/kg/día: Heces líquidas NOEL: 0,5 mg cialotrin/kg p.c./día
Duración: 6 horas al día durante 3 semanas Grupos de 10 conejos macho y 10 conejos hembra New Zealand	Dosis dérmica conteniendo 10; 100 y 1000 mg cialotrin /kg p.c./día vehículo: propilenglicol	1000 mg cialotrin/kg p.c./día: (↑) incidencia de edemas y eritemas NOEL: 100 mg cialotrin/kg p.c./día

Estudios de carcinogénesis, mutagenicidad y toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo. Los estudios de carcinogénesis realizados con cialotrín (WHO, 2000) se describen en la Tabla 7.

Tabla 7. *Estudios de carcinogénesis del piretroide cialotrin*

ENSAYOS		RESULTADOS
<p>Duración: 104 semanas Ratas: Alpk/AP Grupos de 72 ratas macho y 72 ratas hembra</p>	<p>Dieta conteniendo 0, 10, 50 y 250 mg cialotrín/kg de pienso equivalente a 0; 0,47; 2,3 y 12 mg/kg p.c./día para machos y 0; 0,55; 2,7 y 14 mg/kg p.c./día para hembras</p>	<p>50-250 mg cialotrín/kg de pienso: (↓) ingesta de pienso (↓) ganancia de peso (↓) glucosa y triglicéridos séricos (↓) actividad alcalina fosfatasa (↑) urea sérica (↑) peso hígado (↑) peso glándulas adrenales No se detectaron alteraciones histopatológicas, ni incidencia de lesiones neoplásicas <i>NOEL</i>: 0,47 mg cialotrín/kg p.c./día</p>
<p>Duración: 104 semanas Ratas: Charles River CD-1 Grupos de 52 ratas macho y 52 ratas hembra</p>	<p>Dieta conteniendo 0; 10; 50 y 250 mg cialotrín/kg de pienso equivalente a 0; 1,8; 9,2 y 53 mg/kg p.c./día para machos y 0; 1; 8; 11 y 51 mg/kg p.c./día para hembras</p>	<p>100-500 mg cialotrín/kg de pienso: Piloerrección, postura encorvada, palidez, hiperactividad (↓) ingesta de pienso (↓) ganancia de peso (↑) consumo de agua (↓) glucosa sérica (↑) actividad alanina aminotransferasa (↑) aspartato aminotransferasa No se evidenció adenocarcinomas relacionados con el tratamiento <i>NOEL</i>: 1,8 mg cialotrín/kg p.c./día para machos y para hembras</p>

Es importante destacar que, con respecto a la carcinogenicidad, no existen datos que señalen a los piretroides como potenciales sustancias carcinogénicas en seres humanos después de su exposición oral, dérmica, o inhalatoria. Tampoco existen datos en relación con efectos sobre la reproducción y el desarrollo en los seres humanos por exposición a piretroides (Deguchi *et al.*, 2009).

También se ha evaluado el potencial mutagénico de algunos piretroides utilizando el test de Ames en *Salmonella typhimurium*. Los resultados obtenidos muestran que el resmetrín, permetrín, y fenvalerato no son mutágenicos en las distintas cepas de *S. typhimurium* utilizadas (Ruzo y Casida, 1977; Bartsch *et al.*, 1980; Pluijmen *et al.*, 1984). En un experimento realizado *in vitro* con cinco piretroides (fenvalerato, deltametrín, cipermetrín, permetrín y ciflutrín) en células de la línea V79 de pulmón de hámster, para evaluar la capacidad de inducción de la división mitótica, no se observaron efectos citotóxicos (Hahnagy *et al.*, 1999). Las Tablas 8 y 9 presentan, como ejemplo, que los piretroides cialotrin y λ -cialotrin son no-genotóxicos en los ensayos de genotoxicidad de mutación inversa en bacterias, en el ensayo de mutación genética en la línea celular de linfoma de ratón, en el ensayo de citotoxicidad *in vitro* de lesión de ADN y en el ensayo de micronúcleos en ratas (WHO, 2000). Hasta el momento actual no existe evidencia para adjudicar un potencial mutágeno ni cancerígeno a los piretroides.

Tabla 8. *Ensayos de genotoxicidad del piretroide cialotrin.*

Estudio	Objeto de estudio	Concentración	Pureza (%)	Resultados
Mutación <i>in vitro</i>	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	0,16-2500 $\mu\text{g/placa} \pm \text{S9}$	90,2	Negativo ^a
Transformación celular	Hamster sirio	50-1000 $\mu\text{g/ml}$ (-S9) 1000-5000 $\mu\text{g/ml}$ (+S9)	ND	Negativo ^b
Citogenotoxicidad <i>in vivo</i>	Médula espinal, rata Wistar macho	Dosis orales de 1,5, 7,5, 15 mg/kg durante 5 días en aceite de maíz	89,2	Negativo ^c
Mutación letal dominante	Ratones CD1 machos	Dosis orales de 1, 5, 10 mg/kg durante 5 días en aceite de maíz	89,2	Negativo ^d

^acontroles positivo: 2-aminoantraceno, 9-aminoacridina, *N*-óxido-4-nitroquinoleína y *N*-metil-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidina. ^bcontroles positivo: *N*-óxido-nitroquinoleína y *p*-dimetilaminoazobenceno. ^ccontrol positivo: metanosulfonato de etilo; ^d control positivo: ciclofosfamida

Tabla 9. Ensayos de genotoxicidad del piretroide λ -cialotrín.

Estudio	Objeto de estudio	Concentración	Resultados
Mutación <i>in vitro</i>	<i>Salmonella typhimurium</i> (cepas no especificadas)	$\leq 5000 \mu\text{g/placa} \pm \text{S9}$	Negativo
Mutación genética	Línea celular del linfoma de ratón L51787	$125\text{-}4000 \mu\text{g/ml} \pm \text{S9}$	Negativo
Síntesis de ADN no programado	Células humanas cultivadas HeLe	ND	Negativo
Citogenotoxicidad	Linfocitos humanos	ND	Negativo
Formación de micronúcleos	ratón	$\leq 35 \text{ mg/kg}$ (vía no especificada) ^a	Negativo

^a control positivo: ciclofosfamida

Toxicidad en animales domésticos. En la práctica médica veterinaria, es habitual el uso de champús dérmicos, de productos para unción dorsal continua («*spot-on*»), y de collares que contienen ingredientes insecticidas para el control de pulgas y garrapatas en los animales de compañía. Los gatos, tienen más probabilidad que los perros de desarrollar toxicidad a los piretroides. Los gatos, especialmente los de edad inferior a las 6 semanas de edad, son particularmente sensibles a los efectos de los piretroides de síntesis ya que tienen una baja capacidad de conjugar estas sustancias a través de la conjugación con el ácido glucurónico. La mayoría de los productos «*spot-on*» a base de permetrin se limitan a su uso exclusivo en perros. El uso inadecuado de permetrin «*spot-on*» en gatos puede causar toxicidad aguda. Estos compuestos a base de permetrin se pueden obtener sin receta en los supermercadros o tiendas de mascotas, y la toxicidad generalmente ocurre cuando se aplica por el propietario a dosis superiores a las recomendadas en los perros y sobre todo en los gatos; también aquellos gatos en contacto físico cercano con perros recién tratados pueden estar en riesgo

de exposición tóxica. En general, en pequeños animales domésticos es más fácil que suceda una sobredosis que en grandes animales (Gfeller y Messonnier, 2004). Los animales con baja masa corporal y alta densidad de pelo son más susceptibles a la intoxicación debido a la gran área de superficie creada por el pelo. Si los perros se rocían con las formulaciones de piretroides y accidentalmente el piretroide alcanza la boca, el riesgo de intoxicación aumenta de 60 a 150 veces. Las manifestaciones clínicas observadas en la intoxicación por piretroides incluyen salivación, vómitos, hiperexcitabilidad, hiperestesia, temblores y convulsiones, disnea, postración y muerte. Los signos comienzan en todas las especies animales en cuestión de minutos a horas (24-72 h), dependiendo de la vía de exposición. Los síntomas clínicos generalmente duran 2-3 días (Anadón *et al.*, 2009). El inicio de los signos clínicos generalmente ocurre en unos pocos minutos pero también puede manifestarse horas después de la exposición, incluso puede retrasarse hasta 24 h de la exposición, como resultado de la exposición prolongada (absorción dérmica o del aseo personal, y los efectos pueden durar en algunos casos 3 o más días. Los signos clínicos más comunes de la toxicidad por piretroides en los gatos y perros incluyen temblores musculares y convulsiones. También pueden observarse hipersalivación, depresión, vómitos, anorexia, e incluso la muerte. La mayoría de los gatos afectados por intoxicación por piretroides se presentan como una urgencia (Anadón *et al.*, 2009). En un estudio retrospectivo de 87 casos de intoxicación con piretroides en gatos, se observó que uno de los signos clínicos más común era una neuropatía central (Whitten, 1995). Las neuropatías centrales se manifiestan principalmente como hiperexcitabilidad, temblores, o convulsiones y ocurrieron en el 69% de los gatos intoxicados. Los signos de neuropatías periféricas como debilidad muscular esquelética y fasciculaciones ocurrieron en el 28% de gatos afectados. Los síntomas clínicos fueron evidentes sólo en gatos con edades inferiores a los 4 años, con más de la mitad de los gatos intoxicados con edades inferiores a 12 meses. En una revisión de 286 casos reportados en el «Servicio de Información de Venenos Veterinarios» de gatos expuestos de forma inapropiada a preparados a base de permetrin para unción dorsal continua, se observó que el 96% presentaba una intoxicación sintomática. El aumento de la actividad muscular era común y se produjo en el 87% de los casos. La muerte apareció en el 10,5% de los casos (Sutton *et al.*, 2007). Las manifestaciones clínicas de la toxicidad aguda por piretroides son similares en perros, gatos, y grandes animales. Las principales causas de la intoxicación por piretroides son por un uso inapropiado para el control de pulgas (principalmente por el uso de formulaciones tipo aerosol o para baños) que pueden dar lugar fácilmente a una sobredosis por exposición cutánea o por ingestión accidental de formulaciones o concentrados usados en ganadería.

Neurotoxicidad aguda y subcrónica. La realización de estudios especiales de neurotoxicidad oral subcrónica y crónica, en animales de experimentación adultos, de acuerdo con las líneas directrices regulatorias de la Agencia de Protección Medioambiental de los EE.UU. (EPA, 1998) son importantes para el caso de los piretroides ya que representan una fuente de información adicional sobre su neurotoxicidad. Estos estudios incluyen ensayos de comportamiento con datos clínicos a partir de una batería de observaciones funcionales (FOB), medidas de la actividad motora y exámenes microscópicos de tejidos nerviosos. En los estudios agudos, los ensayos de actividad motora y FOB se realizan al menos cuatro veces: (1) antes del tratamiento, (2) en el tiempo cuando los efectos son máximos (es decir cuando los signos de la intoxicación son más pronunciados) para cada sustancia, y (3) en un estudio preliminar después de una sola administración en los días 7 y 14 del tratamiento. En los estudios subcrónicos, los animales también se observan en cuatro ocasiones: (1) antes del tratamiento, y (2) durante las 4, 8 y 13 semanas de tratamiento continuado. Los animales también se evalúan por los síntomas clínicos de la intoxicación al menos una vez al día para el estudio agudo y una vez por semana para los estudios subcrónicos. La FOB fué la descrita por Moser (1989). La FOB se empieza con observaciones generales en la propia jaula donde está el animal y después se continúa con exámenes físicos, y finalmente el animal se sitúa en un campo abierto para facilitar observaciones como actividad locomotora, postura, y cualquier otro comportamiento anormal. Por último, se evalúa la reacción del animal a diversos estímulos, midiendo también la respuesta y el tamaño de la pupila. Normalmente en estos estudios siempre se incluyen sustancias de referencia como controles positivos para la reproducción de los efectos bien definidos.

En un diseño experimental para los estudios de neurotoxicidad aguda, todos los que cumplen las líneas directrices regulatorias, establecen adecuadamente los síntomas clásicos de la intoxicación por piretroides (Verschoyle y Aldridge, 1980; Lawrence y Casida, 1982). En los estudios de neurotoxicidad aguda, los animales se estudian evaluando la FOB en el tiempo cuando se alcanzan los efectos máximos, es decir cuando los animales presentan los signos de toxicidad más pronunciados. Ensayar una dosis alta es uno de los procedimientos más claros para evidenciar la toxicidad, es decir la dosis más alta a la que el animal sobrevive. Todos estos estudios deben de hacerse después de la administración oral por ingestión gástrica, más que después de la administración intravenosa o intracerebral.

En un diseño experimental de los estudios de neurotoxicidad oral subcrónica, el piretroide debe de administrarse en la dieta durante

un periodo de 13 semanas. En ocasiones no se pueden evaluar bien el efecto neurotóxico porque amenudo el animal sufre una perdida de apetito o de consumo de alimento.

Es importante determinar si los resultados de los estudios especiales de neurotoxicidad identifican las manifestaciones clínicas de la intoxicación de los piretroides después de la administración intravenosa en la misma especie animal (Verschoyle y Aldridge, 1980). Es decir es del todo importante y necesario correlacionar las observaciones encontradas en la FOB con los síntomas de intoxicación observados después de la administración intravenosa. Por ejemplo si las observaciones tales como: «locomoción anormal de los miembros posteriores», «postura encorvada al andar», y «arrastrarse al andar», entre otras, pueden considerarse coherentes con el «síndrome CS» (Verschoyle y Aldridge, 1980). Es importante definir respuestas observadas en la FOB que permitan con claridad correlacionarlas con el «síndrome CS» o el «síndrome T». También en los estudios especiales de neurotoxicidad se han introducido otras observaciones de comportamiento tales como efectos sobre la actividad motora, y respuesta a estímulo acústico (Crofton y Reiter, 1984, 1988, 1988a).

A este respecto, existen estudios especiales de neurotoxicidad oral aguda con buenos resultados para nueve piretroides, cuatro piretroides Tipo I o no ciano (bifentrin, S-bioaletrin, permetrin y «*pyrethrum*») y cinco piretroides Tipo II o ciano (ciflutrin, λ -cialotrin, cipermetrin, α -cipermetrin y deltametrin). En estos estudios los efectos fueron transitorios, con sucesos máximos observados en unas horas, y con una total recuperación entre 1-14 días después del tratamiento. También existen buenos resultados para los estudios de neurotoxicidad oral subcrónica para los mismos piretroides evaluados en los estudios agudos. En este caso la exposición del piretroide es «*ad libitum*» en la dieta y los signos de toxicidad generalmente persisten, pero no son más pronunciados a pesar de ser un tratamiento continuado de 4 semanas. Los signos de intoxicación obtenidos de estos estudios de neurotoxicidad (agudo y subcrónico) se agrupan en la Tabla 10, en la que se señalan los síntomas coherentes con el «síndrome T» de intoxicación, y los coherentes con el «síndrome CS», solo para el caso del piretroide Tipo I o no ciano, permetrin y para el piretroide Tipo II o ciano, deltametrin.

A pesar de las limitaciones propias entre los resultados obtenidos en los estudios especiales de neurotoxicidad descritos (Soderlund *et al.*, 2002), es posible en ciertos casos alcanzar conclusiones solidas. Así tenemos que:

- los piretroides deltametrin y ciflutrin producen síntomas de intoxicación que se asemejan al «síndrome CS»,
- los piretroides permetrin, S-bioalletrin y «pyrethrum» producen síntomas mixtos asociados con los síndromes T y CS, y
- los piretroides bifentrin, cialotrin y cipermetrin producen signos de intoxicación que claramente no corresponden a un determinado síndrome.

Esto nos hace pensar que los síndromes T (tremor) y CS (coreoatetosis y salivación) observados en roedores después de la administración intravenosa o intracerebral de los piretroides por los que se clasifican o se agrupan a estos compuestos no reflejan la diversidad de síntomas de intoxicación encontrados cuando los piretroides se administran por la vía oral. Por otra parte también, es muy importante clarificar si los efectos después de la administración oral subcrónica y crónica son reversibles, como sucede después de la administración aguda, así como también si estas sustancias pueden causar toxicidad acumulativa después de la exposición sostenida, e incluso efectos aditivo de las mezclas a las que el hombre en su medioambiente está expuesto.

Tabla 10. *Síntomas de intoxicación aguda observados en los estudios especiales de neurotoxicidad para los piretroides permetrin y deltametrin, correlacionados con el síndrome T y con el síndrome CS.*

Síntomas de intoxicación observados en los estudios especiales de neurotoxicidad	Permetrin	Deltametrin
Síndrome T		
Agresividad moderada	-	-
Sensibilidad aumentada al estímulo	+	+
Tremor ligero	+	±
Postración	-	-
Hipertermia	-	-
Síndrome CS		
Acción de escarbar con las patas	-	-
Salivación	+	+
Tremor agudo	±	+
Coreoatetosis	-	+
Ataques clónicos	+	+
Locomoción anormal	+	+
Hipotermia	-	+

Las observaciones de estos estudios no distinguen bien entre tremor ligero y tremor agudo.

Toxicidad para el hombre y datos epidemiológicos. En humanos, se han descrito una amplia variedad de síntomas reversibles, entre los que principalmente se encuentran la parestesia facial con sensación de quemazón, entumecimiento y picazón, así como la irritación de piel, mucosas y tracto respiratorio (HE *et al.*, 1988; 1989). Los primeros síntomas son el resultado de descargas repetitivas en las terminaciones nerviosas sensoriales (Vijverberg y van Den Bercken, 1990; Appel *et al.*, 1994). La parestesia facial, se provoca esencialmente por los piretroides α -ciano (Pauluhn, 1996), y no va acompañada de manifestaciones clínicas cutáneas como eritema y edema (Lequesne *et al.*, 1980; Knox *et al.*, 1984). Otros síntomas inespecíficos incluyen dolor de cabeza, sudoración, vértigo, náuseas, dolor epigástrico y fatiga (He *et al.*, 1988; 1989). En algunos casos se ha descrito hipersensibilidad del tracto respiratorio (Wax *et al.*, 1991; Lessenger, 1992). Después de la exposición a dosis elevadas se han descrito manifestaciones clínicas de fasciculación muscular, calambres, inconsciencia, coma y parálisis respiratoria, así como un incremento en el ritmo cardíaco y edema pulmonar (He *et al.*, 1989; Wax *et al.*, 1991). No se han descrito efectos crónicos después de la exposición ni tampoco efectos neurológicos reseñables (Lequesne *et al.*, 1980); podría producirse una neuropatía clínica (Vijverberg y van Den Bercken, 1990; Maroni y Fait, 1993).

Se han publicado diversos estudios epidemiológicos de la población expuesta a piretroides, esencialmente en los trabajadores que manipulan y aplican estos productos conteniendo estas sustancias activas (He *et al.*, 1989; Chen *et al.*, 1991; Zhang *et al.*, 1991; Kolmodin-Hedman *et al.*, 1995; Satpathy *et al.*, 1997; Wieseler *et al.*, 1998). La exposición se produce principalmente en las fases de manipulación, mezclado y aplicación de estos insecticidas. La mayoría de los operarios sometidos a estudio presentaban parestesia facial, vértigos, dolor de cabeza, fatiga, náuseas y pérdida de apetito. Sólo una minoría evidenció síntomas sistémicos con fasciculación muscular y aturdimiento (Chen *et al.*, 1991).

En los estudios epidemiológicos publicados no se ha encontrado una correlación entre las manifestaciones clínicas y la monitorización sanguínea de los metabolitos de piretroides (He *et al.*, 1989; Zhang *et al.*, 1991; Kolmodin-Hedman *et al.*, 1995; Wieseler *et al.*, 1998).

El tratamiento de la intoxicación por piretroides comienza por alejar a la persona afectada de la fuente de exposición. Otras medidas incluyen la administración de esteroides por vía tópica o sistémica,

dependiendo de la gravedad de la dermatitis alérgica de contacto, y la utilización de aerosoles de aplicación nasal con antihistamínicos, descongestivos y esteroides para la rinitis alérgica, todo ello asociado con antagonistas β_2 -adrenérgicos y esteroides por vía inhalatoria, en el caso de que se produzca asma. La parestesia cutánea puede ser tratada con vitamina E, agente profiláctico y terapéutico, que actúa bloqueando los canales de sodio de las terminaciones nerviosas de la piel, y así originar la estabilización de las membranas (Tucker *et al.*, 1984; Flannigan y Tucker, 1985; Song y Narahashi, 1995; O'Malley, 1997). Además de la vitamina E, las cremas a base de vitamina A y D y benzocaína, son efectivas en la prevención de la parestesia; sin embargo, la difenhidramina, la indometacina y el óxido de zinc en forma de pomada no muestran efectos (Miyamoto *et al.*, 1995). También se utilizan relajantes de la musculatura esquelética como la mefenesina y el metocarbamol (Bradbury *et al.*, 1981; Hiromori *et al.*, 1986), mientras que la atropina suprime la hipersalivación provocada por los piretroides Tipo I y II.

Parestesia. Por el amplio uso de los piretroides, hoy en día se poseen datos de exposición ocupacional es decir datos clínicos de trabajadores que manejan los formulados de productos a base de piretroides (Vijverberg y van den Berken, 1990; Clark, 1995). El síntoma frecuentemente más descrito en los trabajadores después de la exposición cutánea a piretroides es la parestesia que se caracteriza por entumecimiento, picazón, quemazón y hormigueo de la piel. Estas sensaciones generalmente ocurren en ausencia de eritema, edema, u otros signos de irritación cutánea, y generalmente están limitadas al área de la piel directamente expuesta. La parestesia es transitoria y reversible en unas horas después de la exposición, pero algunas veces puede durar hasta 48 horas. En los estudios realizados en los trabajadores que experimentaron sensaciones cutáneas, no se observaron otros signos clínicos característicos de las intoxicaciones agudas. Además, tampoco en estos trabajadores se detectaron efectos sobre los parámetros hematológicos, o funcionales en corazón, pulmón, hígado, riñón y sistema nervioso. Estudios electrofisiológicos de la función nerviosa periférica no detectaron ninguna anomalía relacionada con la exposición a piretroides.

Los estudios epidemiológicos por exposición ocupacional, se han ampliado con estudios en voluntarios humanos y con estudios experimentales en animales. Flannigan y Tucker (1985) evaluaron 4 piretroides (cipermetrin, fenvalerato, flucitrinato y permetrin) tras su aplicación en el lóbulo de la oreja. Permetrin causó el menor efecto y flucitrinato originó la parestesia más pronunciada, mientras que cipermetrin y fenvalerato originaron un efecto intermedio. En todos los casos la parestesia se desarrolló en unos 30 minutos después de la exposición, el efecto máximo se manifestó a las 8 horas y este fue revertido a las 24-32 horas después de la exposición.

En los estudios experimentales llevados a cabo en cobayas, el inicio de la sensibilidad anormal de seis piretroides (cipermetrin, deltametrin, esfenvalerato, fenvalerato, flucitrinato y permetrin) se evaluó por el comportamiento de morderse, arañarse, y lamerse que experimentaban los animales en el lugar de la aplicación cutánea del piretroide (Cagen *et al.*, 1984). El inicio de los síntomas normalmente ocurría a la hora de la aplicación. Permetrin fue el piretroide que originó la respuesta menor de los seis piretroides ensayados.

Si se analizan los resultados de los experimentos controlados en animales y en voluntarios sanos junto con los datos de los trabajadores expuestos se observa que la parestesia es el único efecto local, ocurre solo en el lugar de exposición de la piel y no está correlacionado con una respuesta de erupción u otro signo de irritación cutánea, ni con signo de intoxicación sistémica. En base a estas observaciones, los orígenes propuestos de la parestesia en el sistema nervioso sensorial (Rizzo *et al.*, 1996), «parestesia inducida por piretroides» ha sido postulada como un efecto excitatorio sobre las terminaciones nerviosas sensoriales de la piel más que una respuesta clásica por irritación cutánea.

En función de todo lo expuesto, se concluye que la parestesia es un efecto transitorio de los piretroides limitado al lugar de exposición. La parestesia por lo tanto es un efecto diferente de los signos originados en una intoxicación sistémica.

EVALUACION DEL RIESGO ACUMULATIVO

Riesgo por la exposición múltiple de piretroides. Los plaguicidas piretroides se formulan generalmente como productos que contienen sólo piretroides (incluyendo uno o más isómeros y enantiómeros) y/o mezclas complejas de piretroides (Gan *et al.*, 2008). A pesar del uso generalizado de los insecticidas piretroides que conlleva una exposición frecuente en la población, se han realizado pocos estudios para evaluar cuantitativamente la existencia de efectos aditivos de dosis de piretroides utilizando una medida funcional involucrada en el modo de acción tóxico común. En general el lugar común considerado para los piretroides son los canales de sodio dependientes del voltaje, pero sin embargo otros modos de acción están también implicados en la intoxicación por estos compuestos, y por ello también en el estudio de efectos aditivos de mezclas de piretroides. Wolansky *et al.* (2009) describen los efectos a dosis bajas de una mezcla de seis piretroides, sobre la respuesta motora *in vivo*. Recientemente Cao *et al.* (2011, 2011a) evaluaron *in vitro* la actividad aditiva de una mezcla de once piretroides. A este respecto, en nuestro Departamento se ha evaluado

la existencia de una potencia aditiva para producir estrés oxidativo de seis piretroides Tipo II (α -cipermetrin, ciflutrin, λ -cihalotrin, deltametrin, cifenotrin y esfenvalerato) evaluando la producción de óxido nítrico (NO) y la peroxidación lipídica como producción de malondialdehído (MDA) en tres modelos de cultivos celulares *in vitro* (líneas celulares: SH-SY5Y, HepG2 y Caco-2). Se determinó la curva concentración-respuesta para los seis piretroides así como la respuesta a las mezclas de los seis piretroides. La actividad aditiva se ensayó asumiendo un «modelo aditivo de la dosis». La línea celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y fue la más sensible como modelo *in vitro* para evaluar estrés oxidativo. Cuando los seis piretroides estaban presentes en la mezcla en una proporción de toxicidad equivalente, la acción sobre la producción de NO y MDA era claramente consistente con un «modelo aditivo de dosis» (Romero *et al.* 2015).

Hoy en día se asume un riesgo acumulativo para los piretroides; es el caso, por ejemplo, para los efectos de dos compuestos que actúan por el mismo mecanismo de acción en el mismo lugar molecular. Los modelos de actividad aditiva deben contemplar la multiplicidad de los lugares diana, es decir deben distinguir las acciones de los diferentes piretroides en el mismo y/o en diferentes lugares diana.

Riesgo por la exposición de piretroides y otras clases de plaguicidas. La exposición del hombre a los piretroides puede ocurrir en el contexto de una exposición conjunta con otros agentes químicos medioambientales y farmacológicos, y es necesario considerar la posibilidad de que los piretroides pueden compartir efectos tóxicos y sus mecanismos de acción comunes con otras sustancias químicamente o funcionalmente relacionadas.

Existe evidencia de que algunos lugares de acción de los piretroides son también lugares de acción de otras sustancias químicas. Los canales de sodio dependientes del voltaje son lugares diana para sustancias activas de numerosos plaguicidas. En este caso concreto tenemos que agrupar únicamente aquellas sustancias con el mismo mecanismo de acción. Por ejemplo el insecticida indoxacarb y los insecticidas pirazolininas que forman parte del mismo con estructura-actividad relacionada (McCann *et al.*, 2001) tienen efectos opuestos sobre los canales de sodio, son antagonistas frente a la prolongación de la apertura de los canales de sodio, por lo que en este caso no se agrupan con un mismo mecanismo de acción. Una situación similar existe en el caso de los canales de cloro dependientes de voltaje que son los lugares dianas para los insecticidas del grupo de las avermectinas. Las avermectinas activan los canales de cloro dependientes de voltaje (Payne y Soderlund, 1991), un efecto que es opuesto al efecto de bloqueo encontrado para algunos piretroides.

Aunque no están claramente reconocidos en intoxicaciones *in vivo*, otros lugares de acción comunes para los piretroides y otros plaguicidas serían los receptores GABA, lugares de acción de diversos plaguicidas como los clorados ciclodienos (ejemplo, endosulfan) y los fenilpirazoles (ejemplo, fipronil) (Bloomquist, 1998), y los receptores ACh-nicotínicos, serían los lugares de acción comunes con los insecticidas cloronicotinoides (ejemplo, imidacloprid).

En la última década, el riesgo de enfermedad crónica en el hombre por una exposición a largo plazo de bajas dosis de piretroides principalmente por su uso insecticida en los hogares o residencias y/o por una exposición laboral está siendo objeto de gran debate en la bibliografía científica e incluso empieza a rechazarse su empleo (Leng *et al.*, 2003). Existen estudios contradictorios, algunos apuntan a: disfunción órgano-cerebral, desordenes locomotores implicados en esclerosis múltiple o enfermedad de Parkinson, polineuropatía e inmunosupresión. Otros argumentan que estos estudios tienen un diseño experimental inapropiado, y también apuntan a una exposición de una mezcla de sustancias tóxicas, además de piretroides, que no pueden ser excluida tales como compuestos tipo hexaclorobenzol, dioxinas, y solventes o una combinación de los mismos. Sin embargo, otros investigadores consideran a los piretroides como posibles detonantes del «Síndrome de Sensibilidad Química Múltiple» (MCS), por los efectos neurotóxicos que originan principalmente sensibilización facial y parestesia sensorial (Kolaczinski y Curtis, 2004).

El síndrome MCS es un síndrome crónico de etiología y patogenia desconocidas por el que el paciente experimenta una gran variedad de síntomas que relaciona con la exposición a diversos productos químicos en muy bajas dosis, y que varios estudios e investigadores atribuyen a causas psicosomáticas (Das-Munshi *et al.*, 2006; Eis *et al.*, 2008). Aunque es una patología de la que se habla especialmente a partir de finales de la década de los años 2000, sus orígenes se remontan a mediados del siglo XX. En 1987, Mark R. Cullen, Profesor estadounidense de Medicina y Epidemiología, acuñó por primera vez el término MSC y definió siete criterios para diagnosticar este trastorno. Los criterios incluían la exposición ambiental demostrable a productos químicos y a la afectación de más de un órgano. Se han propuesto otros muchos nombres alternativos para esta patología: «enfermedad ambiental», «enfermedad del siglo XX», «síndrome de respuesta a las sustancias químicas», «síndrome de alergia total», «pérdida de tolerancia inducida por químicos» e «hipersensibilidad química». En 1996, el IPCS (International Programme on Chemical Safety), publicó las conclusiones de un taller celebrado en Berlín en el que se recomienda por primera vez la denominación «intolerancia ambiental idiopática» (IAI) en lugar de «sensibilidad química múlti-

ple». En las conclusiones se establece que la IAI se caracteriza por ser un trastorno adquirido con múltiples síntomas recurrentes, asociado a diversos factores ambientales y no causado por trastorno médico o psiquiátrico conocido.

El síndrome MSC ha sido objeto de numerosas investigaciones. Uno de los primeros estudios, en 1993, se dirigió a comprobar la posible hiperactividad del hipocampo y la sensibilización neurológica como mecanismos centrales (Bliss y Collingridge, 1993). Estudios posteriores han examinado el papel de los procesos inflamatorios y han encontrado una correlación entre la inflamación cerebral y los síntomas de MSC (Pall, 2003). En 1999, se propuso que el síndrome MSC estaba provocado por sustancias con bajo peso molecular que se adhieren a los quimiorreceptores, lo que provoca la liberación de mediadores de la inflamación (Meggs, 1999). En general, la mayoría de las hipótesis neurológicas se centran en disfunciones neurológicas de las áreas de procesamiento de olores del cerebro (Orriols *et al.*, 2009). También se han propuesto cierto número de genes cuya alteración podría causar o favorecer la aparición del síndrome MSC. Entre otros, estos genes incluyen el CYP2D6 (McKeown-Eyssen *et al.*, 2004) que se encuentra involucrado en la eliminación de xenobióticos, el PON1 que codifica una enzima responsable de la eliminación de compuestos organofosforados o el NAT2, que codifica la *N*-acetiltransferasa.

Los principales manifestaciones clínicas del síndrome MSC incluyen broncoespasmo y dolor pectoral, dermatitis, arritmias, efectos gastrointestinales, intolerancias alimenticias, dolor muscular y articular, fatiga extrema, disnea, disfagia, cefaleas y migrañas, irritación ocular, visión borrosa, dificultad en el acoplamiento (enfoque), intolerancia al sonido, problemas neuro-cognitivos, y alteraciones orgánicas afectando a hígado, metabolismo de las porfirinas, sistema inmune, SNC, y SNP.

Sin embargo a todo lo expuesto, ensayos clínicos realizados muestran que pacientes con síndrome MSC reaccionan de la misma manera a las sustancias químicas como a los placebos, incluyendo el aire puro (Das-Munshi *et al.*, 2006). Estos resultados han llevado a un amplio sector de la comunidad científica a concluir que dichos síntomas tienen una causa psicosomática o, al menos, un importante componente psicosomático (Gots, 1995). El síndrome MCS no está reconocido por la OMS en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) como una enfermedad orgánica causada por exposición a agentes químicos, ni tampoco por la Asociación Médica Estadounidense (AMA). En España, en septiembre de 2014, el Ministerio de Sanidad codificó la enfermedad en la CIE dentro del grupo de «alergias no específicas».

Con el fin de evitar que muchos usuarios se acojan, bien psicológicamente o bien por una exposición excesiva en el medio laboral o en el medio doméstico, a la hipótesis de que sufren el síndrome MSC, los insecticidas piretroides, como otros insecticidas, están siendo sometidos hoy en día a regulaciones más estrictas, principalmente requiriendo al solicitante datos de toxicidad más amplios antes de aprobar su comercialización.

Lo que es evidente es que los insecticidas piretroides fueron introducidos en el mercado como «productos completamente inofensivos que se asemejan a los compuestos naturales», frase totalmente inadecuada y que ha perjudicado en su práctica de uso común, pues muchos usuarios los aplicaban a su discreción sin ajustarse al modo de empleo recomendado. Las autoridades regulatorias en un principio presentaban a los piretroides como compuestos que se metabolizan y se excretan extensamente, y que aunque podrían persistir en pequeñas cantidades en los tejidos, no estaba probada una acumulación en el SNC. Con el paso del tiempo, principalmente por un informe realizado en Alemania por la BgVV («Federal Institute for Risk Assessment») presentando, entre los años 1990-1993, 65 casos de intoxicación por piretroides, se inicia el reconocimiento de que puede existir una lesión crónica por la exposición a piretroides, y aunque se necesitan mayores investigaciones, se recomienda que en base al «principio de precaución o de cautela» y para minimizar el riesgo, los piretroides solo deben de ser aplicados principalmente en el medioambiente doméstico si absolutamente son necesarios (Appel y Michalak, 1996). La aplicación de piretroides en el hogar debe ser controlada, y en las formulaciones de piretroides, su folleto informativo debe incluir advertencias tales como «prohibida la aplicación en las habitaciones de los niños», «prohibida la aplicación en las camas», entre otras. Solamente cuando se considera propiamente un beneficio, como es el caso del uso de piretroides, sin otra alternativa comparable, frente al control de plagas o como terapéutico, los usuarios o manipuladores deben aplicarlos siguiendo estrictamente las condiciones de empleo. Se cuestiona si este aumento de exposición al polvo del hogar contaminado por los piretroides u otros plaguicidas puede incidir en las alergias que cada vez más se detectan y se les adjudica como enfermedades medioambientales (Pauluhn, 1996). Con respecto a la contaminación por piretroides en los hogares, no existe un criterio uniforme sobre la concentración del piretroide que puede afectar a la salud pública. Valores en las viviendas de 1-5 mg piretroide/kg de polvo son indicadores de exposición a piretroides, y se recomiendan únicamente concentraciones de 100 µg piretroide/kg de polvo, como concentraciones límites (Kolaczinski y Curtis, 2004).

Otro es el caso de la exposición regular de bajas concentraciones de piretroides para su uso frente al vector de la malaria. Es claro que el

uso de piretroides sustancialmente reduce la mortalidad y morbilidad inducida por malaria (Lengeler, 1998), uso promovido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otras Organizaciones; los piretroides están reconocidos como el método más eficaz para control del vector de la malaria. En estudios experimentales de inhalación en ratas realizados por la compañía farmacéutica Bayer establecen para el piretroide ciflutrin, dependiendo de la duración del estudio, niveles sin efecto observado (NOEL) de 0,44, 0,09, y 0,5 mg/m³ de aire. Los efectos adversos observados se manifestaron con alteraciones en el peso corporal y en el reflejo de la bradipnea. El NOEL más alto (0,5 mg/m³ de aire) dividido por un factor de incertidumbre o de seguridad de 100 podría ser considerado como el valor máximo tolerable para el hombre (Bomann, 1995). Sin embargo estos estudios de toxicidad por inhalación, ninguno está dirigido a la evaluación de efectos crónicos potenciales. Por ejemplo, en estos estudios anteriormente descritos, el NOEL no se aplica a efectos crónicos de comportamiento como una neurotoxicidad crónica que podría presentarse en el hombre. Por ello no se puede establecer una dosis «segura» con respecto a efectos crónicos, ya que no existen datos científicos de estudios crónicos en animales que puedan ser aplicados a medidas legislativas.

CONCLUSIONES

A pesar de que actualmente los piretroides son los plaguicidas menos tóxicos, se han constatado efectos disruptores endocrinos, alteraciones en la función hepática, alteraciones respiratorias, y fundamentalmente del SNC y SNP. Sus mecanismos de toxicidad incluyen además de la neurotoxicidad, el estrés oxidativo, la peroxidación lipídica y la alergia, entre otros. Existe un gran debate sobre los datos de toxicidad aguda de piretroides y los datos de efectos crónicos observados, y sobre si estos efectos crónicos son debidos no solo a la exposición a piretroides sino también debidos a mezclas de piretroides y otros agentes neurotóxicos. En general, los pacientes con exposición crónica a piretroides, solventes orgánicos, insectidas organofosforados, metales pesados (plomo y mercurio), entre otros presentan principalmente síntomas de fatiga, pérdida de memoria, depresión, y perdida de atención, síntomas que pueden ser signos de neurotoxicidad previos a una polineuropatía (Hartman, 1988; Winneke, 1992). No hay duda, de que estudios epidemiológicos controlados son necesarios para clarificar los potenciales efectos crónicos de los piretroides. Estudios en áreas geográficas deprimidas con poblaciones que necesitan piretroides para el control del vector de la malaria, donde sufren también malnutrición y numerosas enfermedades infecciosas no son datos fiables para evaluar los efectos crónicos por exposición a piretroides. Por ello los datos

epidemiológicos deben evaluarse en un escenario «caso por caso» y «exposición por exposición».

En conclusión nosotros deseamos dar énfasis que el riesgo por el uso de piretroides debe ser balanceado frente a sus beneficios relevantes. En nuestro entorno, el uso de piretroides puede en ocasiones ser objeto de un empleo excesivo y fuera del uso recomendado, pero la situación en los países tropicales donde la malaria causa la muerte al menos a un millón de niños y se constatan de 300 a 500 millones de casos clínicos por año (WHO, 2003), los piretroides son un peaje básico en vistas de la salud pública.

RECOMENDACIONES

El hombre está expuesto ampliamente a los insecticidas piretroides, principalmente por una exposición medioambiental, ocupacional o laboral y en hogares o residencias, por ello en su análisis de riesgo se recomienda:

- Mejorar las condiciones de trabajo, las medidas higiénicas, y la suplementación de antioxidantes a los trabajadores expuestos.
- Realizar exámenes clínicos y laboratoriales periódicos en los trabajadores expuestos a piretroides, exámenes para la detección precoz de cualquier manifestación clínica de anormalidad.
- Restringir del uso ilimitado de los insecticidas piretroides, especialmente en viviendas habituales.
- Controlar su modo de empleo de como compuestos fitosanitarios en agricultura.
- Abordar futuras investigaciones para evaluar los posibles efectos de los piretroides y para obtener mayor información sobre la exposición, el metabolismo y los mecanismos de toxicidad y cualquier otra información implicada en la peligrosidad para la salud pública.

BIBLIOGRAFIA

- Aldridge WN (1990). An assessment of the toxicological properties of pyrethroids and their neurotoxicity. *Crit Rev Toxicol* 21, 89-104.
- Aldridge WN, Clothier B, Forshaw P, Johnson MK, Parker VH, Price RJ, Skilleter DN, Verschoyle RD, Stevens C (1978). The effect of DDT and the pyrethroids cismethrin and decamethrin on the acetylcholine and cyclic nucleotide content of rat brain. *Biochem Pharmacol* 27, 1703-1706.

- Anadón A, Martínez-Larrañaga MR (2008). Fármacos antiparasitarios. En: Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica* (Capítulo 53). Lorenzo, P, Moreno A., Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, M.A. y Portolés, A. (Eds.), 18ª Ed., Editorial Médica Panamericana S.A., Madrid, pp. 893-918.
- Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Díaz MJ (1987). Changes in neuromuscular transmission of guinea pig vas deferens produced by decamethrin treatment. *Toxicol Appl Pharmacol* 90, 96-102.
- Anadón A, Díez MJ, Sierra M, Sánchez JA, Terán MT (1988). Microsomal enzyme induction by permethrin in rats. *Vet Hum Toxicol* 30, 309-312.
- Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Díaz MJ, Bringas P (1991). Toxicokinetics of permethrin in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 110, 1-8.
- Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Díaz MJ, Bringas P, Fernández MC, Martínez MA, Fernández-Cruz ML (1995). Effects of flumethrin on hepatic drug-metabolizing enzymes and antipyrine disposition in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 132, 14-18.
- Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Fernández-Cruz ML, Díaz MJ, Fernández MC, Martínez MA (1996). Toxicokinetics of deltamethrin and its 4'-HO-metabolite in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 141, 8-16.
- Anadón A, Martínez M, Martínez MA, Díaz MJ, Martínez-Larrañaga MR (2006). Toxicokinetics of lambda-cyhalothrin in rats. *Toxicol Lett* 165, 47-56.
- Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Martínez MA (2009). Use and abuse of pyrethrins and synthetic pyrethroids in veterinary medicine. *Vet J* 182, 7-20.
- Anadón A, Martínez MA, Martínez M, Castellano V, Ares I, Romero A, Fernández R, Martínez-Larrañaga MR (2013). Differential induction of cytochrome P450 isoforms and peroxisomal proliferation by cyfluthrin in rats. *Toxicol Lett* 220, 135-142.
- Angerer J, Ritter A (1997). Determination of metabolites of pyrethroids in human urine using solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B* 695, 217-226.
- Appel KE, Michalak H, Gericke S (1994). Health risks from pyrethroids? – Data on their neurotoxicity, toxicokinetics and human health disorders. *Wiss Umwelt* 2, 95-108.
- Appel KE, Michalak H (1996). Pyrethroide: Toxikologische Aspekte (Pyrethroids: Toxicological aspects). *Materialien zur Umweltmedizin* 8, 13-21.

- Aprea C, Stridori A, Sciarra G (1997). Analytical method for the determination of urinary 3-phenoxybenzoic acid in subjects occupationally exposed to pyrethroid insecticides. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 695(2), 227-236.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2003. Pyrethrins and Pyrethroids. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. September 2003. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp155.pdf>
- Aziz MH, Agrawal AK, Adhami VM, Shukla Y, Seth PK (2001). Neurodevelopmental consequences of gestational exposure (GD14-GD20) to low dose deltamethrin in rats. *Neurosci Lett* 300, 161-165.
- Barlow F, Elliott M, Farnham AW, Hadaway AB, Janes NF, Needham PH, Wickham JC (1971). Insecticidal activity of pyrethrins and related compounds. IV. Essential features for insecticidal activity in chrysanthemates and related cyclopropane esters. *Pestic Sci* 2, 115-118.
- Barthel WF, 1961. Synthetic pyrethroids. In: *Advances in Pest Control Research*. Metcalf, R.L. (Ed), Vol. 4, Interscience Publishers, Inc., New York, pp. 33-74.
- Bartsch H, Malaveille C, Camus AH, Martel-Planche G, Brun G, Hautefeuille A, Sabadie, N, Barbin A, Kuroki T, Drevon C, Piccoli C, Montesano R (1980). Bacterial and mammalian mutagenicity tests: validation and comparative studies on 180 chemicals. *Mutat Res* 76, 1-50.
- Bentley PD, Cheetham R, Huff RK, Pascoe R, Sayle JD (1980). Fluorinated analogues of chrisanthemic acid. *Pestic Sci* 11, 156-164.
- Berlin JR, Akera T, Brody TM, Matsumura F (1984). The inotropic effects of a synthetic pyrethroid decamethrin on isolated guinea pig atrial muscle. *Eur J Pharmacol*, 98, 313-322.
- Bliss TV, Collingridge GL (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361, 31-39.
- Bloomquist JR, Adams PM, Soderlund DM (1986). Inhibition of gamma-aminobutyric acid-stimulated chloride flux in mouse brain vesicles by polychloroalkane and pyrethroid insecticides. *Neurotoxicology* 7, 11-20.
- Bloomquist JR (1998). Chemistry and toxicology of the chlorinated cyclo-dienes and lindane. *Rev in Toxicol* 2, 333-355.
- Bomann W (1995). How safe are pyrethroid-treated mosquito nets?. An evaluation based on the example of Solfac EW 050. *Public Health* 12, 30-35.

- Bradberry SM, Cage SA, Proudfoot AT, Vale JA (2005). Poisoning due to pyrethroids. *Toxicol Rev* 24, 93-106.
- Bradbury JE, Gray, AJ, Forshaw PJ (1981). Protection against toxicity in rats with mephenesin. *Toxicol Appl Pharmacol* 60, 382-384.
- Bradbury SP, Coats JR (1982). Toxicity of fenvalerate to bobwhite quail (*Colinus virginianus*) including brain and liver residues associated with mortality. *J Toxicol Environ Health* 10, 307-319.
- Bradbury SP, Coats JR (1989). Comparative toxicology of the pyrethroid insecticides. *Rev Environ Contam Toxicol* 108, 133-177.
- Bradbury JE, Forshaw PJ, Gray AJ, Ray DE (1983). The action of mephenesin and others agents on the effects produced by two neurotoxic pyrethroids in the intact and spinal rat. *Neuropharmacology* 22, 907-914.
- Bradbury SP, Coats JR, McKim JM (1985). Differential toxicity and uptake of two fenvalerate formulations in fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Environ Toxicol Chem* 4, 533-554.
- Bradbury SP, McKim JM, Coats JR (1987). Physiological response of rainbow trout (*Salmo gairdneri*) to acute fenvalerate intoxication. *Pestic Biochem Physiol* 27, 275-288.
- Bradbury SP, Symonik DM, Coats JR, Atchison GJ (1987a). Toxicity of fenvalerate and its constituent isomers to the fathead minnow (*Pimephales promelas*) and bluegill (*Lepomis macrochirus*). *Bull Environ Contam Toxicol* 38, 727-735.
- Breese MH (1977). The potential for pyrethroids as agricultural, veterinary, and industrial insecticides. *Pestic Sci* 8, 264-269.
- Brodie ME (1983). Correlations between cerebellar cyclic GMP and motor effects induced by deltamethrin: independence of olivo-cerebellar tract. *Neurotoxicology* 4, 1-11.
- Brodie ME, Aldridge WN (1982). Elevated cerebellar cyclic GMP levels during the deltamethrin-induced motor syndrome. *Neurobehav Toxicol Teratol* 4, 109-113.
- Brooks MW, Clark JM (1987). Enhancement of norepinephrine release from rat brain synaptosomes by alpha cyano pyrethroids. *Pestic Biochem Physiol* 28, 127-132.
- Brown DG, Addor RW (1979). Benzospiro pyrethroids. In: *Advances in Pesticide Science (Zurich, 1978)*. Geissbuhler, H. (Ed), Vol. 2, Pergamon Press, Oxford, pp. 190-195.
- Busvine JR (1951). Mechanism of resistance to insecticide in houseflies. *Nature (Lond)* 168, 193-195.

- Cagen SZ, Malley LA, Parker CM, Gardiner TH, van Gelder, GA, Jud VA (1984). Pyrethroid-mediated skin sensory stimulation characterized by a new behavioral paradigm. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 76, 270-279.
- Cao Z, Shafer TJ, Murray TF (2011). Mechanisms of pyrethroid insecticide-induced stimulation of calcium influx in neocortical neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 336, 197-205.
- Cao Z, Shafer TJ, Crofton KM, Gennings C, Murray T (2011a). Additivity of pyrethroid actions on sodium influx in cerebrocortical neurons in primary culture. *Environ Health Perspect* 119, 1239-1246.
- Capt A, Luzy AP, Esdaile D, Blank O (2007). Comparison of the human skin grafted onto nude mouse model with in vivo and in vitro models in the prediction of percutaneous penetration of three lipophilic pesticides. *Reg Toxicol Pharmacol* 47, 274-287.
- Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Smyth HF (1950). Comparative acute and subacute toxicities of allethrin and pyrethrins. *Arch Ind Hyg Occup Med* 2, 420-432.
- Carlton M (1977). Some effects of cismethrin on the rabbit nervous system. *Pestic Sci* 8, 700-712.
- Carlson GP, Schoenig GP (1980). Induction of liver microsomal NADPH cytochrome *c* reductase and cytochrome P-450 by some new synthetic pyrethroids. *Toxico. Appl Pharmacol* 52, 507-512.
- Casida JE, Gammon DW, Glickman AH, Lawrence LJ (1983). Mechanisms of selective action of pyrethroid insecticides. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 23, 413-438.
- Chanh PH, Navarro-Delmas C, Chanh APH, Clavel P, Gayrel P (1980). Toxicity and cardiovascular effects of decamethrin on anaesthetized dogs. *IRCS Med Sci* 8, 388-392.
- Chen YL, Casida JE (1974). Photodecomposition of pyrethrin, allethrin, phthalthrin and dimethrin. *J Agric Food Chem* 22, 212-214.
- Chen S, Zhang Z, He F, Yao P, Wu Y, Sun J, Liu L, Li Q (1991). An epidemiological study on occupational acute pyrethroid poisoning in cotton farmers. *Br J Ind Med* 48, 77-81.
- Clark JM (1995). Effects and mechanisms of action of pyrethrin and pyrethroid insecticides. In: *Handbook of Neurotoxicology*. Chang, L.W., Dyer, R.S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 511-546.
- Clark JM, Brooks MW (1989). Neurotoxicology of pyrethroids: single or multiple mechanism of action?. *Environ. Toxicol. Chem.* 16, 2369-2374.

- Clark JM, Matsumura F (1982). Two different types of inhibitory effects of pyrethroids on nerve Ca^{+} and Ca^{+} Mg ATPase in the squid, *Loligo pealei*. *Pestic Biochem Physiol* 4, 232-238.
- Clark JM, Matsumura F (1987). The action of two classes of pyrethroids on the inhibition of brain Na/Ca and Ca/Mg ATP hydrolyzing activities of the American cockroach. *Comp Biochem Physiol* 86 C, 135-145.
- Clements AN, May TE (1977). The actions of pyrethroids upon the peripheral nervous system and associated organs in the locust. *Pestic Sci* 8, 661-680.
- Cole LM, Casida, J.E. (1983). Pyrethroid toxicology in the frog. *Pestic. Biochem. Physiol.* 20, 217-224.
- Crawford HI, Croucher A, Hutson DH (1981). Metabolism of *cis*- and *trans*-cypermethrin in rats. Balance and tissue retention study. *J Agric Food Chem* 29, 130-135.
- Crofton KM, Reiter LW (1984). Effects of two pyrethroid insecticides on motor activity and acoustic startle response in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 75, 318-328.
- Crofton KM, Reiter LW (1987). Pyrethroid insecticides and the gamma-aminobutyric acid receptor complex: Motor activity and the acoustic startle response in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 243, 946-954.
- Crofton KM, Reiter LW (1988). The effects of type I and II pyrethroids on motor activity and the acoustic startle response in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 10, 624-634.
- Crofton KM, Reiter LW (1988a). Pyrethroid insecticides and the gamma-aminobutyric acid receptor complex. Motor activity and acoustic startle response in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 243, 946-954.
- Crow JA, Borazjani A, Potter PM, Ross MK (2007). Hydrolysis of pyrethroids by human and rat tissues: Examination of intestinal, liver and serum carboxylesterases. *Toxicol Appl. Pharmacol* 221, 1-12.
- Das-Munshi J, Rubin GJ, Wessely S (2006). Multiple chemical sensitivities: A systematic review of provocation studies. *J Allergy Clin Immunol* 118, 1257-1264.
- Davies JH (1985). The pyrethroids: an historical introduction. In: The pyrethroid insecticides. Leahey, J.P. (Ed.), Taylor & Francis Ltd., London and Philadelphia, pp. 1-41.
- Davis RH, Searle RJG (1977). Pyrethroid insecticides derived from some spiroalkane cyclopropanecarboxylic acids. In: Synthetic Pyrethroids, ACS Symposium Series No. 42, Elliot, M (Ed.). American Chemical Society, Washington, DC, pp. 37-44.

- Deguchi Y, Yamada T, Hirose Y, Nagahori H, Kushida M, Sumida K, Sukata T, Tomigahara Y, Nishioka K, Uwagawa S, Kawamura S, Okuno Y (2009). Mode of action analysis for the synthetic pyrethroid metofluthrin-induced rat liver tumors: evidence for hepatic CYP2B induction and hepatocyte proliferation. *Toxicol. Sci.* 108, 69-80.
- Desaiah D, Cutkomp LK, Veal EV, Koch RB (1975). The effect of three pyrethroids on ATPase of insects and fish. *Gen Pharmacol* 6, 31-34.
- Doherty JD, Salem N, Jr, Lauter CJ, Trams EG (1981). Mn^{2+} and Ca^{2+} ATPases in lobster axon plasma membranes and their inhibition by pesticides. *Comp. Biochem. Physiol.* 69 C, 185-190.
- Doherty JD, Lauter CJ, Salem N, Jr. (1986). Synaptic effects of the synthetic pyrethroid resmethrin in rat brain in vitro. *Comp. Biochem. Physiol.* 84 C, 373-379.
- Doherty JD, Nishimura K, Kurihara N, Fujita T (1987). Promotion of norepinephrine release and inhibition of calcium uptake by pyrethroids in rat brain synaptosomes. *Pestic. Biochem. Physiol.* 29, 187-196.
- Eadsforth CV, Baldwin UK (1983). Human dose-excretion studies with the pyrethroid insecticide, cypermethrin. *Xenobiotica* 13, 67-72.
- Eben A, Thyssen J (1981). Thiocyanate excretion in rats urine after intraperitoneal administration of FRC 1272 and decamethrin in comparable doses and after exposure to defined FRC 1272 concentrations and the inhalation air, Bayer report No. 10130.
- Edwards R, Millburn P, Hutson DH (1986). Comparative toxicity of cis-cypermethrin in rainbow trout, frog, mouse and quail. *Toxicol Appl Pharmacol* 84, 512-522.
- Eells JT, Dubocovich ML (1988). Pyrethroid insecticides evoke neurotransmitter release from rabbit striatal slices. *J Pharmacol Exp Ther* 246, 514-521
- Eis D, Helm D, Mühlhans T, Birkner N, Dietel A, Eikmann T, Gieler U, Herr C, Lacour M, Mowak D, Pedrosa Gil F, Podoll K, Renner B, Andreas Wiesmüller, G, Worm M, 2008. The German multicentre study on multiple chemical sensitivity (MCS). *Int J Hyg Environ Health* 211, 658-681.
- Elliot M (1971). The relationship between the structure and the activity of pyrethroids. *Bull World Health Organ* 44, 315-324.
- Elliott M, Janes NF (1978). Synthetic pyrethroids –a new class of insecticides. *Chem Soc Rev* 7, 473-505.
- Elliot M, Farnham AW, Janes NF, Needham PH, Pulman DA, Stevenson JH (1973). A photoestable pyrethroid. *Nature (Lond.)* 246, 169-170.

- Ellis CH, Thienes CH, Wiersma CAG (1942). The influence of certain drugs on the crustacean nerve-muscle system. *Biol. Bull.* 83, 334-352.
- Elwan MA, Richardson JR, Guillot TS, Caudle WM, Miller GW (, 2006. Pyrethroid pesticide-induced alterations in dopamine transporter function. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 211, 188-197.
- Enan E, Matsumura F (1993) Activation of phosphoinositide protein kinase C pathway in rat brain tissue by pyrethroids. *Biochem Pharmacol* 45, 703-710.
- EPA (1998). U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances, Health Effects Test Guideline 870.6200, Neurotoxicity Screening Battery (August 1998).
- Eriksson P, Fredriksson A (1991). Neurotoxic effects of two different pyrethroids, bioallethrin and deltamethrin, on immature and adult mice: changes in behavioral and muscarinic receptor variables. *Toxicol Appl Pharmacol* 108, 78-85.
- Evans MH (1976). End-plate potentials in frog muscle exposed to a synthetic pyrethroid. *Pestic Biochem Physiol* 6, 547-550.
- Farnham AW (1977). Genetics of resistance of houseflies (*Musca domestica* L.) to pyrethroids. I. Knock-down resistance. *Pestic Sci* 8, 631-636.
- FAO (1980). Pesticide residues in food-1979 evaluations. FAO Plant Production and Protection Paper 20 Suppl. Food and Agricultural Organisation of the United Nations, Rome.
- Eadsforth CV, Bragt PC, van Sittert NJ (1988). Human dose-excretion studies with pyrethroid insecticides cypermethrin and alphacypermethrin: relevance for biological monitoring. *Xenobiotica* 18, 603-614.
- Farnham AW (1977). Genetics of resistance of houseflies (*Musca domestica* L.) to pyrethroids. I. Knock-down resistance. *Pestic Sci* 8, 631-636.
- Flannigan SA, Tucker SB (1985). Variation in cutaneous sensation between synthetic pyrethroid insecticides. *Contact Dermat* 13, 140-147.
- Forshaw PJ, Bradbury JE (1983). Pharmacological effects of pyrethroids on the cardiovascular system of the rat. *Eur J Pharmacol* 91, 207-213.
- Forshaw PJ, Lister T, Ray DE (1993). Inhibition of a neuronal voltage-dependent chloride channels by the Type II pyrethroid, deltamethrin. *Neuropharmacology* 32, 105-111.
- Forshaw PJ, Lister T, Ray DE (1987). The effects of two types of pyrethroid on rat skeletal muscle. *Eur J Pharmacol* 134, 89-96.

- Forshaw PJ, Lister T, Ray DE (2000). The role of voltage-gated chloride channels in type II pyrethroid insecticide poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol* 163, 1-8.
- Franciolini F, Petris A (1990). Chloride channels of biological membranes. *Biochem Biophys Acta* 1031, 247-259.
- Fujitani J (1909). Chemistry and pharmacology of insect powder. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 61, 47-75.
- Gammon DW, Brown MA, Casida JE (1981). Two classes of pyrethroid action in the cockroach. *Pestic Biochem Physiol* 15, 181-191.
- Gammon DW, Lawrence LJ, Casida JE (1982). Pyrethroid toxicology: protective effects of diazepam and phenobarbital in the mouse and the cockroach. *Toxicol Appl Pharmacol* 66, 290-296.
- Gan J, Spurlock F, Hendley P, Weston D (2008). Synthetic pyrethroids use patterns, properties, and environmental effects. Chapter 1: In: *Synthetic Pyrethroids, Occurrence and Behavior in Aquatic Environments*, vol. 991. American Chemical Society, Washington, D.C., pp. 3-25.
- Garey J, Wolff MS (1998). Estrogenic and antiprogestagenic activities of pyrethroid insecticides. *Biochem Biophys Res Commun* 251, 855-859.
- Gaughan LC, Unai T, Casida JE (1977). Permethrin metabolism in rats. *J Agric Food Chem* 25, 9-17.
- Gaughan LC, Robinson RA, Casida JE (1978). Distribution and metabolic fate of *trans*- and *cis*-permethrin in laying hens. *J Agric Food Chem* 26, 1374-1380.
- Gfeller RG, Messonnier SP (2004). *Handbook of Small Animal Toxicology and Poisonings*, second ed. Mosby, St. Louis, MO, USA.
- Gillette JS, Bloomquist JR (2003). Differential up-regulation of striatal dopamine transporter and alpha-synuclein by the pyrethroid insecticide permethrin. *Toxicol Appl Pharmacol* 192, 287-293.
- Giray B, Gürbay A, Hincal F (2001). Cypermethrin-induced oxidative stress in rat brain and liver is prevented by vitamin E or allopurinol. *Toxicol Lett* 118, 139-146.
- Glickman AH, Hamid AAR, Rickert DE, Lech JJ (1981). Elimination and metabolism of permethrin isomers in rainbow trout. *Toxicol Appl Pharmacol* 57, 88-98.
- Glickman AH, Casida JE (1982). Species and structural variations affecting pyrethroid neurotoxicity. *Neurobehav Toxicol Teratol* 4, 793-799.

- Glomot R (1982). Toxicity of deltamethrin to higher vertebrates. In: *Deltamethrin* (Roussel-Uclaf), pp, 109-137.
- Gnadinger CB, Corl CS (1929). Pyrethrum flowers, I: the quantitative determination of the active principles. *J. Am. Chem. Soc.* 51, 3054-3064.
- Go V, Garey J, Wolff MS, Pogo BG (1999). Estrogenic potential of certain pyrethroid compounds in the MCF-7 human breast carcinoma cell line. *Environ Health Perspect* 107, 173-177.
- Gots RE (1995). Multiple chemical sensitivities-public policy. *J Toxicol Clin Toxicol* 33, 111-113
- Gray AJ, Rickard J (1982). Toxicity of pyrethroids to rats after direct injection into the central nervous system. *Neurotoxicity* 3, 25-35.
- Gray AJ, Rickard J (1982a). The toxicokinetics of deltamethrin in rats after intravenous administration of a toxic dose. *Pestic Biochem Physiol* 18, 205-215
- Gray AJ, Soderlund DM (1985). Mammalian toxicology of pyrethroids. In: *Progress in Pesticide Biochemistry and Toxicology*, Vol. 5. Insecticides, Huston DH, Roberts TR (Eds), John Wiley & Sons Ltd., New York, pp. 193-248.
- Hadnagy W, Seemayer NH, Kuhn KH, Leng G, Idel H (1999). Induction of mitotic cell division disturbances and mitotic arrest by pyrethroids in V79 cell cultures. *Toxicol Lett* 107, 81-87
- Hardt J, Angerer J, 2003. Biological monitoring of workers after the application of insecticidal pyrethroids. *Int Arch Occup Environ Health* 76, 492-498.
- Hartman D (1988). Neuropsychology of solvents. In: *Neuropsychological Toxicology: Identification and assessment of Human Neurotoxic syndromes*. Hartman, D. (Ed.), New York, Plenum Press.
- He F, Wang S, Liu L (1989). Clinical manifestations and diagnosis of acute pyrethroid poisoning. *Arch Toxicol* 63, 54-58.
- Head SW (1973). Composition of pyrethrum extract and analysis of pyrethrins. In: *Pyrethrum*. Casida, J.E. (Ed.), chapter 3, Academic Press, New York & London.
- Hervé JJ (1985). Agricultural, public health and animal health usage. In: *The pyrethroid insecticides*. Leahey JP (Ed.), Taylor & Francis Ltd., London and Philadelphia, pp. 343-425.
- Hijzen TH, Slangen JL (1988). Effects of type I and type II pyrethroids on the startle response in rats. *Toxicol Lett* 40, 141-152.

- Hijzen TH, De Beun R, Slangen JL (1988). Effects of pyrethroids on the acoustic startle reflex in the rat. *Toxicology* 49, 271-276.
- Holcombe GW, Phipps GL, Tanner DK (1982). The acute toxicity of kelthane, dursban, disulfoton, pydrin and permethrin to fathead minnows *Pimephales promelas* and rainbow trout *Salmo gairdneri*. *Environ. Pollut.* 29 A, 167-178.
- Hirromori T, Nakanishi T, Kawaguchi S, Sako H, Suzuki T, Miyamoto J (1986). Therapeutic effects of methocarbamol on acute intoxication by pyrethroids in rats. *J Pestic Sci* 11, 9-14.
- Hoellinger H, Sonnier M, Grey AI, Connors TA, Pichon J, Nguyen HN (1985). *In vitro* covalent binding of cismethrin, bioresmethrin and their common alcohol to hepatic proteins. *Toxicol Appl Pharmacol* 77, 11-18.
- Hughes MF, Edwards BC (2010). In vitro dermal absorption of pyrethroid pesticides in human and rat skin. *Toxicol Appl Pharmacol* 246, 29-37.
- Hutson HD, Logan CI (1986). The metabolic fate in rats of the pyrethroid insecticide WL 85871, a mixture of two isomers of cypermethrin. *Pest Sci* 17, 548-558.
- Jones OT, Lee GA (1986). Effects of pyrethroids on the activity of a purified (Ca²⁺-Mg²⁺)-ATPase. *Pestic Biochem Physiol* 25, 420-430.
- Kaneko H, Ohkawa H, Miyamoto J (1981). Comparative metabolism of fenvalerate and the (2S, S)-isomer in rats and mice. *Pest Sci* 6, 317-326.
- Kaneko H, Shiba K, Yoshitake A, Miyamoto J (1987). Metabolism of fenprothrin (S-3206) in rats. *Pest Sci* 12, 385-395.
- Kaneko H (2010). Pyrethroid chemistry and metabolism. Chapter 76. In: Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology (3rd ed). Krieger, R. (Ed), Elsevier: Amsterdam, The Netherlands
- Karen DJ, Li W, Harp PR, Gillette JS, Bloomquist JR (2001). Striatal dopaminergic pathways as a target for the insecticides permethrin and chlorpyrifos. *Neurotoxicology* 22, 811-817.
- Kavlock R, Chernoff N, Baron R, Linder R, Rogers E, Carver B, Dilley J, Simmon V (1979). Toxicity studies with decamethrin synthetic pyrethroid insecticide. *J Environ Pathol Toxicol* 2, 751-765.
- Kirchhoff LV (1998). Tripanosomiasis. En: Harrison. Principios de medicina interna, Vol. I (14^a Ed.). Fasci A.S, Braunwald E, Isselbacher EM, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (Eds), Mc Graw Hill, Interamericana de España, S.A.U., Madrid, pp. 1367-1371.
- Knox JM II, Tucker SB, Flannigan SA (1984). Paresthesia from cutaneous exposure to a synthetic pyrethroid insecticide. *Arch Dermatol* 120, 744-746.

- Kolaczinski JH, Curtis CF (2004). Chronic illness as a result of low level of exposure to synthetic pyrethroid insecticides: A review of the debate. *Food Chem Toxicol* 42, 697-706.
- Kolaczinski JH, Curtis CF (2004). Chronic illness as a result of low level of exposure to synthetic pyrethroid insecticides: A review of the debate. *Food Chem Toxicol* 42, 697-706.
- Kolmodin-Hedman B, Akerblom M, Flato S, Alex G (1995). Symptoms in forestry workers handling conifer plants treated with permethrin. *Bull Environ Contam Toxicol* 55, 487-493.
- Kou J, Bloomquist JR (2007). Neurotoxicity in murine striatal dopaminergic pathways following long-term application of low doses of permethrin and MPTP. *Toxicol Lett* 171, 154-161.
- Kunimatsu T, Yamada T, Ose K, Sunami O, Kamita Y, Okuno Y, Seki T, Nakatsuka I (2002). Lack of (anti-) androgenic or estrogenic effects of three pyrethroids (esfenvalerate, fenvalerate, and permethrin) in the Hershberger and uterotrophic assays. *Regul Toxicol Pharmacol* 35, 227-237.
- Lalonde DIV, Brown AWA (1954). The effect of insecticides on the action potentials of insect nerve. *Can J Zool* 32, 74-81.
- Lawrence LJ, Casida JE (1982). Pyrethroid toxicology: mouse intracerebral structure-toxicity relationships. *Pestic Biochem Physiol* 18, 9-14.
- Lazarini CA, Florio JC, Lemonica IP, Bernardi MM (2001). Effects of prenatal exposure to deltamethrin on forced swimming behavior, motor activity, and striatal dopamine levels in male and female rats. *Neurotoxicol Teratol* 23, 665-673.
- Lequesne PM, Maxwell IC, Butterworth STG (1980). Transient facial sensory symptoms following exposure to synthetic pyrethroids: a clinical and electrophysiological assessment. *Neurotoxicology* 2, 1-11.
- Leng G, Leng A, Kuhn KH, Lewalter J, Pauluhn J (1997). Human dose- excretion studies with the pyrethroid insecticide cyfluthrin: urinary metabolite profile following inhalation. *Xenobiotica* 27, 1273-1283.
- Leng G, Ranft U, Sugiri D, Hadnagy W, Berger-Preib E, Idel H (2003). Pyrethroids used indoors- Biological monitoring of exposure to pyrethroids following an indoor pest control operation. *Int J Hyg Environ Health* 206, 85-92.
- Lengeler C (1998). Insecticide treated bednets and curtains for malaria control (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3. Oxford, Update Software.
- Lessenger JE (1992). Five office workers inadvertently exposed to cypermethrin. *J Toxicol Environ Health* 35, 261-267.

- Lhoste J (1964). Les pyrethrines. *Phytoma, defense des cultures* 161, 21-25.
- Litchfield MH (1985). Toxicity to mammals. In: The pyrethroid insecticides. Leahey, J.P. (Ed.), Taylor & Francis Ltd., London and Philadelphia, pp. 99-150.
- Lock EA, Berry PN (1980). Biochemical changes in the rat cerebellum following cypermethrin administration. *Dev Toxicol Environ Sci* 8P, 623-626.
- Lowenstein O (1942). A method of physiological assay of pyrethrum extract. *Nature* 150, 760-762.
- Maroni M, Fait A (1993). Health effects in man from long-term exposure to pesticides. A review of the 1975-1991 literature. *Toxicology* 78, 1-180.
- Martínez-Larrañaga MR, Fernández R, Díaz MJ, Martínez MA, Frejo MT, Martínez M, Tafur M, Anadón A (2000). Effect of cyfluthrin on antipirine pharmacokinetics and metabolism in rats. XXXVIII European Congress of Toxicology (EUROTOX 2000). Imperial College London (U.K.), 17-20 September. Abstracts, 204. *Toxicol Lett* 116 (Suppl. 1), 55.
- Martínez-Larrañaga MR, Martínez M, Martínez MA, Díaz MJ, Frejo MT, Castellano VJ, Díaz R, Anadón A (2001). Testosterone hydroxylases in evaluating induction of cytochrome P-450 isoenzymes by cyhalothrin. Society of Toxicology. 40th Annual Meeting. San Francisco, California (USA), March 25-29, Abstracts, 1309. *Toxicol Sci* 60 (1), 275.
- Martínez-Larrañaga MR, Díaz MJ, Martínez MA, Martínez M, Frejo MT, Castellano VJ, Fernández R, Anadón A (2002). Induction of cytochrome P4501A1/2 and P4504A1 activities by pyrethroids. Society of Toxicology. 41th Annual Meeting. Nashville, Tennessee (USA), March, 17-21. Abstracts, 1566. *Toxicol Sci* 66 (1-S), 320.
- Martínez-Larrañaga MR, Anadón A, Martínez MA, Martínez M, Castellano VJ, Díaz MJ (2003). 5-HT loss in rat brain by type II pyrethroid insecticides. *Toxicol Ind Health* 19, 147-155
- Mauck WL, Olson LE, Marking LL (1976). Toxicity of natural pyrethroids and five pyrethroids to fish. *Arch Environ Contam Toxicol* 4, 18-29.
- McCann SF, Annis GD, Shapiro R, Piotrowski DW, Lahm GP, Long JK, Lee KC, Hughes, MM, Myers BJ, Griswold SM, Reeves BW, March RW, Sharpe PL, Lowder P, Barnette WE, Wing KD (2001). The discovery of indoxacarb: oxadiazines as a new class of pyrazoline-type insecticide. *Pest Manag Sci* 57, 153-164.
- McKeown-Eyssen G, Baines C, Cole DE, Riley N, Tyndale RF, Marshall L, Jazmaji V (2004). Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR. *Psychosom Med* 33, 971-978.

- McLaughlin GA (1973). History of pyrethrum. In: *Pyrethrum: The Natural Insecticide*. Casida, J.E. (Ed), Academic Press, Orlando, pp. 3-15.
- Meggs WJ (1999). Mechanisms of allergy and chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health* 15, 331-338
- Moser VC (1989). Screening approaches to neurotoxicity: a functional observational battery. *J Am Coll Toxicol* 8, 85-93.
- Miyamoto J (1976). Degradation, metabolism and toxicity of synthetic pyrethroids. *Environ Health Perspect* 14, 15-28.
- Miyamoto J, Kaneko H, Tsuji R, Okuno Y (1995). Pyrethroids, nerve poisons: how their risks to human health should be assessed. *Toxicol Lett* 82/83, 933-940.
- Moniz AC, Cruz-Casallas PE, Salzgeber SA, Varoli FM, Spinosa HS, Bernardi MM (2005). Behavioral and endocrine changes induced by perinatal fenvalerate exposure in female rats. *Neurotoxicol Teratol* 27, 609-614.
- NRCC (National Research Council Canada) (1986). Pyrethroids: their effects on aquatic and terrestrial ecosystems. National Research Council of Canada, Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality, Subcommittee on Pesticides and Industrial Organic Chemicals, Publication No. NRCC 24376 of the Environmental Secretariat, Ottawa.
- Narahashi T (1962). The effect of the insecticide allethrin on membrane potentials of cockroach giant axons. *J Cell Comp Physiol* 59, 61-66.
- Narahashi T (1962a). Nature of the negative after potential increased by the insecticide allethrin in cockroach giant axons. *J Cell Comp Physiol* 59, 67-76.
- Narahashi T (1985). Nerve membrane ionic channels as the primary target of pyrethroids. *Neurotoxicology* 6, 3-22.
- Nicholson RA, Wilson RG, Potter C, Black MH (1983). Pyrethroid- and DDT-evoked release of GABA from the nervous system in vitro. In: *Pesticide Chemistry, Human Welfare and the Environment*, vol. 3. Miyamoto J, Kearney PC (Eds). Pergamon Press, Oxford, pp. 75-90
- Okuno Y, Seki T, Ito S, Kaneko H, Watanabe T, Yomodo T, Miyamoto J (1986). Differential metabolism of fenvalerate and granuloma formation II. *Toxicol Appl Pharmacol* 83, 157-169.
- Oortgiesen M, Van Kleef RGM, Vijverberg HPM (1989). Effects of pyrethroids on neurotransmitter-operated ion channels in cultured mouse neuroblastoma cells. *Pestic Biochem Physiol* 34, 164-173.
- Orriols R, Costa R, Cuberas G, Jacas C, Castell J, Sunyer J (2009). Brain dysfunction in multiple chemical sensitivity. *J Neurol Sci* 287, 72-78.

- Pall ML (2003). Elevated nitric oxide/peroxynitrite theory of multiple chemical sensitivity: central role of N-methyl-D-aspartate receptors in the sensitivity mechanism. *Environ Health Perspect* 111, 1461-1464.
- Patro N, Shrivastava M, Tripathi S, Patro IK (2009). S100beta upregulation: a possible mechanism of deltamethrin toxicity and motor coordination deficits. *Neurotoxicol Teratol* 31, 169-176.
- Payne GT, Soderlund DM (1991). Activation of aminobutyric acid insensitive chloride channels in mouse brain synaptic vesicles by avermectin B_{1a}. *J Biochem Toxicol* 6, 283-292.
- Pauluhn J (1996). Risk assessment of pyrethroids following indoor use. *Toxicol Lett* 88, 339-348.
- Pittman JT, Dodd CA, Klein BG (2003). Immunohistochemical changes in the mouse striatum induced by the pyrethroid insecticide permethrin. *Int J Toxicol* 22, 359-370.
- Pluijmen M, Drevon C, Montesano RM, Malaveille C, Hautefeuille A, Bartsch H (1984). Lack of mutagenicity on synthetic pyrethroids in *Salmonella typhimurium* strains and in V79 Chinese hamster cells. *Mutat Res* 137, 7-15.
- Prout MS, Howard EF (1985). PP321: Comparative absorption study in the rat (1 mg/kg) (Unpublished proprietary report No. CTL/P/1214, submitted to WHO by ICI).
- Ray DE, Cremer JE (1979). The action of decamethrin (a synthetic pyrethroid) on the rat. *Pestic Biochem Physiol* 10, 333-340.
- Ray DE (1980). An EEG investigation of decamethrin-induced choreoathetosis in the rat. *Exp Brain Res* 38, 221-227.
- Ray DE (1982). The contrasting actions of two pyrethroids (deltamethrin and cismethrin) in the rat. *Neurobehav Toxicol Teratol* 4, 801-804.
- Rhodes C, Jons BK, Croucher A, Hutson DH, Logan CI, Hopkins R, Holl BE, Vickers IA (1984). The bioaccumulation and biotransformation of *cis, trans*-cypermethrin in the rat. *Pest Sci* 25, 471-481.
- Rice AD, Gibson RW, Stribley MF (1983). Effects of deltamethrin on walking, flight and potato virus Y-transmission by pyrethroid-resistant *Myzus persicae*. *Ann Appl Biol* 102, 229-236.
- Richard I, Brodie ME (1985). Correlation of blood and brain levels of the neurotoxic pyrethroid deltamethrin with the onset of symptoms in rats. *Pest Biochem Physiol* 23, 143-156.
- Rizzo MA, Kocsis JD, Waxman SG (1996). Mechanisms of paresthesiae, dysthesiae, and hyperesthesiae: role of Na⁺ channel heterogeneity. *Eur Neurol* 36, 1-12.

- Romero A, Ares I, Ramos E, Castellano V, Martínez M, Martínez-Larrañaga MR, Anadón A, Martínez MA (2015). Evidence for dose-additive effects of a typeII pyrethroid mixture. *In vitro* assessment. *Environ Res* 138, 58-66.
- Ruzo LO, Casida JE (1977). Metabolism and toxicology of pyrethroids with dihalovinyl substituents. *Environ Health Perspect* 21, 285-292.
- Ruzo LO, Unai T, Casida JE (1978). Decamethrin metabolism in rats. *J Agric Food Chem* 26, 918-925.
- Ruzo LO, Engel JL, Casida JE (1979). Decamethrin metabolites from oxidative, hydrolytic, and conjugative reactions in mice. *J Agric Food Chem* 27, 725-731.
- Sahib IKA, Prasada-Rao KS, Desaiiah D (1987). Pyrethroid inhibition of basal and calmodulin stimulated Ca^{2+} ATPase and adenylate cyclase in rat brain. *J Appl Toxicol* 7, 75-80.
- Satpathy SK, Tyagi PK, Das BS, Srivastava P, Yadav RS (1997). Evaluation of possible toxic effects of cyfluthrin during short-term, relevant community exposure. *Bull Environ Contam Toxicol* 59, 681-687.
- Schallek W, Wiersma CAG (1948). The influence of various drugs on a crustacean synaps. *J Cell Comp Physiol* 31, 35-47.
- Schechter MS, Green N, Laforge FB (1949). Constituents of pyrethrum flowers. XXIII. Cinerolone and the synthesis of related cyclopentenolones. *J. Am. Chem. Soc.* 71, 3165-3173.
- Schneider RP (1975). Mechanism of inhibition of rat brain (Na^+/K^+) -adenosine triphosphatase by 2,2-bis(p-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT). *Biochem Pharmacol* 24, 939-946.
- Scollon EJ, Starr JM, Godin SJ, DeVito MJ, Hughes MF (2009). In vitro metabolism of pyrethroid pesticides by rat and human hepatic microsomes and cytochrome P450 isoforms. *Drug Metab Dispos* 37, 221-228.
- Scott JG, Matsumura F (1983). Evidence of two types of toxic actions of pyrethroids on susceptible and DDT-resistant German cockroaches. *Pestic Biochem Physiol* 19, 141-150.
- Shafer TJ, Meyer DA, Crofton KM (2005). Developmental neurotoxicity of pyrethroid insecticides: critical review and future research needs. *Environ Health Perspect* 113, 123-136.
- Shepard HH (1939). In: *The Chemistry and Toxicology of Insecticides*, Burgess Publ. Minneapolis, Minnesota, p.270.
- Sherby SM, Eldefrawi AT, Deshpande SS, Albuquerque EX, Eldefrawi ME (1986). Effects of pyrethroids on nicotinic acetylcholine receptor binding and function. *Pestic Biochem Physiol* 26, 107-115.

- Singh AK, Tiwari MN, Dixit A, Upadway G, Patel DK, Singh D, Prakash O, Singh MP (2011). Nigrostriatal proteomics of cypermethrin-induced dopaminergic neurodegeneration: microglial activation-dependent and -independent regulations. *Toxicol Sci* 122, 526-538.
- Singh AK, Tiwari MN, Prakash O, Singh MP (2012). A current review of cypermethrin-induced neurotoxicity and nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration. *Curr Neuropharmacol* 10, 64-71.
- Singh AK, Tiwari MN, Upadhyay G, Patel DK, Singh D, Prakash O, Singh MP (2012a). Long term exposure to cypermethrin induces nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in adult rats: postnatal exposure enhances the susceptibility during adulthood. *Neurobiol Aging* 33, 404-415.
- Smith PR (1980). The effect of cismethrin on the rat dorsal root potentials. *Eur J Pharmacol* 66, 125-128.
- Soderlund DM (2010). Toxicology and mode of action of pyrethroid Insecticides. In: Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology (3rd Ed). Chapter 7. Krieger R (Ed), Elsevier: Amsterdam, The Netherlands.
- Soderlund DM, Casida JE (1977). Effects of pyrethroid structure on rates of hydrolysis and oxidation by mouse liver microsomal enzymes. *Pestic Biochem Physiol* 7, 391-401
- Soderlund DM, Clark JM, Sheets LP, Mullin LS, Piccirillo VJ, Sargent D, Stevens JT, Weiner ML (2002). Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology* 171, 3-59.
- Song JH, Narahashi T (1995). Selective block of tetramethrin-modified sodium channels by (\pm)- α -tocopherol (vitamin E). *J Pharmacol Exp Ther* 275, 1402-1411.
- Springfield AC, Carlson GP, Defeo, JJ (1973). Liver enlargement and modification of hepatic microsomal drug metabolism in rats by pyrethrum. *Toxicol Appl Pharmacol* 24, 298-308.
- Staatz CG, Bloom AS, Lech JJ (1982). A pharmacological study of pyrethroid neurotoxicity in mice. *Pestic Biochem Physiol* 17, 287-292.
- Staatz-Benson CG, Hosko MJ (1986). Interaction of pyrethroids and mammalian spinal neurons. *Pestic Biochem Physiol* 25, 19-30.
- Staudinger H, Ruzicka L (1924). "Insektentotenstoffe", Parts 7-10. *Helv Chim Acta* 7, 390-458.
- Sutton NM, Bates N, Campbell A (2007). Clinical effects and outcome of feline permethrin spot-on poisonings reported to the Veterinary Poisons Information Service (VPIS), London. *J Feline Med Sur* 9, 335-339

- Taplin D, Meinking TL (1990). Pyrethrins and pyrethroids in dermatology. *Arch Dermatol* 126, 213-221.
- Tayebati SK, Di Tullio MA, Ricci A, Amenta F (2009). Influence of dermal exposure to the pyrethroid insecticide deltamethrin on rat brain microanatomy and cholinergic/dopaminergic neurochemistry. *Brain Res* 1301, 180-188.
- Tilson HA, Hong JS, Mactutus CF (1985). Effects of 5,5, diphenylhydantoin (Phenytoin) on neurobehavioral activity of organochlorine insecticides and permethrin. *J Pharmacol Exp Ther* 233, 285-289.
- Tiwari MN, Singh AK, Ahmad I, Upadhyay G, Singh D, Patel DK, Singh C, Prakash O, Singh MP (2010). Effects of cypermethrin on monoamine transporters, xenobiotic metabolizing enzymes and lipid peroxidation in the rat nigrostriatal system. *Free Radic Res* 44, 1416-1424.
- USEPA (U.S. Environmental Protection Agency) (2002). Permethrin, resmethrin, sumithrin synthetic pyrethroids for mosquito control. April 2002.
- Tomalik-Scharte D, Lazar A, Meins J, Bastian B, Ihrig M, Wachall B, Jetter A, Tantcheva-Poor I, Mahrle G, Fuhr U (2005). Dermal absorption of permethrin following topical administration. *Eur J Clin Pharmacol* 61, 399-404.
- Verschoyle RD, Aldridge WN (1980). Structure-activity relationships of some pyrethroids in rats. *Arch Toxicol* 45, 325-329.
- Vijverberg HPM, Ruijt GSF, van Den Bercken J (1982). Structure-related effects of pyrethroid insecticides on the lateral-line sense organ and on peripheral nerves of the clawed frog *Xenopus laevis*. *Pestic Biochem Physiol* 18, 315-324.
- Vijverberg HPM, De Weille JR (1985). The interaction of pyrethroids with voltage-dependent Na channels. *Neurotoxicology* 6, 23-34.
- Vijverberg HPM, van den Bercken J (1990). Neurotoxicological effects and the mode of action of pyrethroid insecticides. *Crit Rev Toxicol* 21, 105-126.
- Wax PM, Hoffman RS, Goldfrank LR (1991). Fatality associated with inhalation of a pyrethrin insecticide. *Vet Hum Toxicol* 33, 363.
- Welsh JH, Gordon HT (1947). The mode of action of certain insecticides on the arthropod nerve axon. *J Cell Comp Physiol* 30, 147-171.
- Whitten T (1995) Pyrethrin and pyrethroid insecticide intoxications in cats. The Compendium. *Compend Contin Educ Vet Pract* 17, 489-492.
- WHO (World Health Organization) (1996). The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 1996-1997.

- WHO (World Health Organization) (1989). The use of impregnated bednets and other materials for vector-borne disease control. WHO mimeographed document (WHO/VBC/89.981). World Health Organization, Geneva, pp 45.
- WHO (World Health Organization) (2003). The Africa Malaria Report 2003. WHO/CDS/MAL/2003. 1093. World Health Organisation, Geneva,
- WHO (World Health Organization) (2005). Safety of Pyrethroids for Public Health Use. Communicable Disease Control, Prevention and Eradication WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES) and Protection of the Human Environment Programme on Chemical Safety (PCS) WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2005.10
- WHO/PCS/RA/2005.1 <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp155.pdf>
- WHO (World Health Organization) (2000). Cyhalothrin. In: Toxicological Evaluation of certain veterinary drug residues in food. International Programme on Chemical Safety World Health Organization / Food Additives Series 45, World Health Organisation, Genova, pp. 41-74.
- Wieseler B, Kühn KH, Leng G, Idel H (1998). Effects of pyrethroid insecticides on pest control operators. *Bull Environ Contam Toxicol* 60, 837-844.
- Winneke G (1992). Cross species extrapolation in neurotoxicology: Neurophysiological and neurobehavioural aspects. *Neurotoxicology* 13, 15-26.
- Witthöft M, Rist F, Bailer J (2008). Evidence for a specific link between the personality trait of absorption and idiopathic environmental intolerance. *J Toxicol Environ Health Part A* 71, 795-802.
- Wolansky MJ, Gennings C, DeVito MJ, Crofton KM (2009). Evidence for dose-additive effects of pyrethroids on motor activity in rats. *Environ Health Perspect* 117, 1563-1570.
- Woollen BH, Marsh JR, Laird WJD, Lesser JE (1992). The metabolism of cypermethrin in man: differences in urinary metabolic profiles following oral and dermal administration. *Xenobiotica* 22, 983-991.
- Wouters W, van Den Bercken J, van Ginweken A (1977). Presynaptic action of the pyrethroid insecticide allethrin in the frog motor end plate. *Eur J Pharmacol* 43, 163-171.
- Yamasaki T, Ishihii T (1952). Studies on the mechanism of action of insecticides. IV. The effects of insecticides on the nerve conduction of insects, Oyo-Kontyu. *J Nippon Soc Appl Entomol* 7, 157-164.
- Zhang Z, Sun J, Chen S, Wu Y, He F (1991). Levels of exposure and biological monitoring of pyrethroids in sprayman. *Br J Ind Med* 48, 82-86.
- Zlotkin E 1999. The insect voltage-gated sodium channel as target of insecticides. *Annu Rev Entomol* 44, 429-455.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN
POR EL ACADÉMICO DE NÚMERO
EXCELENTÍSIMO SEÑOR DOCTOR
DON LUIS MARDONES SEVILLA

**Excmo. Señor Presidente,
Señoras y Señores Académicos,
Señoras y Señores:**

Constituye para mí un honor, en nombre de la Real Academia de Doctores de España, el privilegio de representarla en esta ocasión para presentar al Profesor Arturo Ramón Anadón Navarro en su toma de posesión como Académico de Número, quien viene a ocupar la medalla número 40 de la Sección 10 «Veterinaria», representada entre 1978 a 2001 por el Excmo. Sr. Dr. D. Gaspar González González a quien tributamos hoy también un emocionado recuerdo. Cuando se convocó la medalla número 40, firmaron la propuesta los Académicos Numerarios, Excelentísimos Señores Doctores D. Guillermo Suarez Fernández, Don Amalio de Juan Sardón, y Doña María Cáscales Angosto que avalaron la candidatura del Profesor Arturo Anadón Navarro, a ellos le agradezco su apoyo

El Profesor Arturo Anadón es una personalidad académica internacionalmente reconocida, que ha dedicado toda su vida al trabajo académico de la docencia y la investigación así como a una actividad profesional muy brillante y excepcional, y un componente humano no menos importante. Su incorporación a la Real Academia de Doctores de España a mi entender constituye un gran acierto pues va a enriquecer el acervo cultural de la sección a la que se incorpora por su vocación científica, investigadora y sanitaria y a su vez a mejorar la proyección de esta Real Academia dado que es una persona entusiasta y vitalista.

PERFIL BIBLIOGRAFICO

El Profesor Arturo Ramón Anadón Navarro nació en Lleida en el seno de una familia con tradición veterinaria, ya que su abuelo Arturo, su padre Ramón y su hermano Luis Blas fueron veterinarios y miembros destacados del Cuerpo Nacional Veterinario. Tiene otros tres

hermanos veterinarios, Enrique del Cuerpo Nacional Veterinario, José Ignacio, Veterinario de la Generalitat de Catalunya y Jorge veterinario clínico. De su padre Ramón, buen amigo mío, ha heredado el sentido de responsabilidad y disciplina, tenacidad, honestidad y amor a su profesión. Toda su etapa de formación trascurrió en las Universidades de Zaragoza y Complutense de Madrid, obteniendo en esta última, en el año 1971, el Grado de Licenciado con la calificación de «Sobresaliente y Premio Extraordinario». Nada más acabar su Licenciatura se integra en la Cátedra de Farmacología, Terapéutica, Toxicología y Veterinaria Legal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense, siendo discípulo de quien era titular en aquel entonces el catedrático Profesor Félix Sanz Sánchez, que fue también Académico de Número de esta Real Academia a quien quiero hacer un recuerdo y rendir mi respeto y admiración. La vocación universitaria del Profesor Anadón por la docencia y la investigación se plasma desde la finalización de su licenciatura, actividad que nunca abandonará.

Recién licenciado y después de un periodo de tres años obtiene en 1974 el Grado de Doctor en Veterinaria con la calificación de Sobresaliente *Cum Laude* por unanimidad, gracias a una Beca del Plan de Formación de Personal Investigador del Ministerio de Educación y Ciencia que obtiene por su magnífico expediente académico. Desde 1971 al año 1974 compagina la investigación, con la docencia y la preparación de oposiciones a dos Cuerpos de Estado (Cuerpo de Veterinarios Titulares y Cuerpo Nacional Veterinario). Desde 1971 comenzó a impartir clases y durante todos estos años ha seguido ininterrumpidamente con sus labores docentes hasta la actualidad teniendo la oportunidad de enseñar y transmitir sus conocimientos. En 1974, fue designado Profesor Ayudante de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense y un año después ingresa como funcionario de carrera del Cuerpo de Veterinarios Titulares del Ministerio de Sanidad y Consumo y en 1977, ingresa como funcionario de Carrera del Cuerpo Nacional Veterinario del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, con el número uno de su promoción y a continuación se diploma en organización y métodos por el Instituto Nacional de Administración Pública (INAP) en Alcalá de Henares (Madrid). Como funcionario del Cuerpo Nacional Veterinario desempeña funciones en el Ministerio de Agricultura y en el Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA), actividades relacionadas con los ámbitos de la Farmacología y la Toxicología, especialidades que compagina con su actividad universitaria y que le proporcionara una buena complementariedad formativa que le marcaran su futuro profesional. En este Instituto fué Jefe de Equipo y Director de Proyectos de la Unidad de Farmacología y Toxicología del Departamento de Calidad, Contrastación y Análisis Instrumental. Un año después de

ingresar en el Cuerpo Nacional Veterinario obtuvo por oposición la plaza de Profesor Adjunto Numerario de Farmacología, Terapéutica, Toxicología y Veterinaria Legal de la Universidad Complutense. Su inquietud por el aprendizaje le llevo en 1978, a obtener el Diploma en la Especialidad de Farmacología Básica, por la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Alcanza enseguida un bien ganado prestigio de rectitud, amplia capacidad conceptual y método de trabajo y un especial sentido de creatividad. A los cuatro años de ser del Cuerpo de Profesores Adjuntos de Universidad obtuvo en 1978 la plaza de Profesor Agregado numerario de Farmacología, Terapéutica, Toxicología y Veterinaria Legal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba, permaneciendo en Madrid durante un año en Comisión de servicios, para seguidamente obtener una Cátedra de la misma disciplina en la Universidad de León. Como vio que era muy difícil compaginar dos actividades al mismo tiempo se inclinó por la dedicación exclusiva en la Universidad así que causó baja voluntaria en el INIA y se le nombra Investigador *Ad Honorem* de este organismo. Comienza entonces un magisterio ejemplar, caracterizado por su claridad y su metódica forma de comunicación, en una forma sencilla y sin retóricas innecesarias.

En 1984 consiguió por concurso la plaza de Catedrático Numerario de Farmacología, Terapéutica, Toxicología y Veterinaria Legal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de León permaneciendo hasta 1987. En esta Facultad realizó docencia e investigación en Farmacología, Terapéutica, Toxicología y Veterinaria Legal, y ocupó el cargo de Director del Departamento de Farmacología y Toxicología. Al cabo de unos años de permanecer en la Universidad de León regresa a la Universidad de origen la Complutense de Madrid.

Así en el año 1988 el Profesor Anadón, regresa a la Universidad Complutense como Profesor numerario en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina donde impartió docencia en Farmacología Humana, y docencia posgrado en Toxicología de medicamentos; participo también en las actividades científicas del Instituto Mixto de Farmacología y Toxicología, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y la Universidad Complutense de Madrid donde creo un grupo de investigación que trasladó en 1991 al Departamento de Toxicología y Farmacología de la Facultad de Veterinaria, año que el Profesor Anadón obtuvo brillantemente por concurso-oposición la plaza de Catedrático del Área de Conocimiento «Toxicología y Legislación Sanitaria» de la Universidad Complutense de Madrid. En 1997, es nombrado Diplomado-fundador del European College of Veterinary Pharmacology and Toxicology (Dip. ECVPT) y Especialista Veterinario Europeo en Farmacología y Toxicología.

El Profesor Anadón ha sido y es en la actualidad, Director del Departamento de Toxicología y Farmacología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid, mantiene un grupo de investigación validado por la universidad complutense donde se desarrollan investigaciones subvencionadas por contratos de investigación, habiendo disfrutado de 42 contratos (10 derivados del Artículo 11 de la Ley de Reforma Universitaria y 32 derivados del Artículo 83 de la Ley Orgánica de Universidades) en particular con el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y con el Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medioambiente. Es y ha sido investigador principal de 46 proyectos de investigación de financiación pública, financiados de forma continuada durante su carrera académica, obtenidos en convocatorias nacionales de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CICYT), Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FIS), Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria, Comunidad de Madrid e internacionales de la Comisión Europea, entre otras. Cabe destacar entre los últimos proyectos desarrollados aquellos encuadrados en el Programa Consolider-Ingenio 2010 sobre «Nuevos Ingredientes de alimentos funcionales para mejorar la salud», un proyecto de Naturaleza, Científica y/o Tecnológica concedido por el Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (CNPq), un proyecto de la Agencia del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MCTI) de Brasil con la Universidad Estadual de Campinas (UNICAMP) (Estado de Sao Paulo), un proyecto de investigación del Fondo de Fomento al Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDEF) de la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT)-2012 del Gobierno de Chile y uno proyecto dentro de los programas de actividades de I+D entre grupos de investigación de la Comunidad de Madrid en Tecnologías 2013 cofinanciada con fondos estructurales 2014-2017. En la actualidad forma parte como Investigador de la Red de Excelencia (Red Consolider) sobre «Alimentos Funcionales para una Nutrición Personalizada» del Programa Estatal de Investigación Científica y Técnica de Excelencia, Subprograma Estatal de Generación de Conocimiento, Ministerio de Economía y Competitividad. Todo ello confirma la importante y competitiva actividad investigadora del grupo de investigación de excelencia que dirige el Profesor Anadón. El Profesor Anadón tiene concedidos por la Comisión Nacional Evaluadora de la actividad Investigadora del Ministerio de Educación, Cultura y Deportes los seis sexenios de investigación a parte de los 6 quinquenios de docencia.

En la Universidad Complutense ha impartido y dirigido sus enseñanzas de pregrado en la especialidad en Toxicología y Farmacología en las Licenciaturas y Grado en Veterinaria, en Farmacia, en Medicina, en Ciencia y Tecnología de los Alimentos y en Nutrición Humana

y Dietética, y Cursos de Posgrado en los Programas de Doctorado de los Departamentos de Toxicología y Farmacología de la Facultad de Veterinaria de las Universidades de León y de la UCM, siendo Director del Programa de Doctorado «Ciencias Veterinarias» de la UCM con «Mención de Calidad» (2003-2005). También ha impartido docencia a nivel de Posgrado en la Facultad de Medicina de la UCM (Programa de Doctorado en Neurociencia), en el Master de Nutrición Humana y Dietética Aplicada, y en el Master de Producción y Sanidad Animal entre las Universidades Complutense y Politécnica de Madrid y en numerosos Cursos de Especialización, de Experto y de Másteres oficiales de diversas Universidades Nacionales e Internacionales. Imparte de forma regular otros Másteres oficiales que se llevan a cabo en las Universidades de Alcalá, Navarra, Valencia, La Laguna, Sevilla, e Instituto de la Salud Carlos III entre otros. Además, ha impartido numerosos cursos en ámbitos regionales, nacionales e internacionales a través de programas o proyectos de cooperación.

La actividad investigadora del Profesor Anadón se inicia en 1971 cuando obtiene una Beca del Plan de Formación de Personal Investigador del Ministerio de Educación y Ciencia entre 1971 y 1974. Continuó su formación posdoctoral en diversas Instituciones Internacionales de reconocido prestigio. Dichas estancias transcurrieron como Becario en la Cátedra de «Pathologie Medicale du Betail et des Animaux de Basse-Cour» de la Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (Francia) entre 1971 y 1975, bajo la dirección del Profesor Jules Tournut, desarrollando estudios de fisiopatología para evidenciar trastornos del comportamiento, las consecuencias de las agresiones ulceras gastroesofágicas, la modificación de la flora intestinal, y modelos experimentales para estudios traslacionales de agentes anti-infecciosos, tranquilizantes, bacterias con efecto-barrera sobre la flora intestinal, así como estudios de patología de origen alimentario en aves, porcino y ovino e intoxicaciones por metales pesados, cobre y nitratos. Durante estos años realiza estudios clínicos de comprobación de los resultados de los estudios experimentales en colaboración del Dr. Pierre Brocas, Veterinario-Sanitario, y Experto Clínico por la República Francesa entre los que destacan: (1) Estudios de fenómenos de acidosis en rumiantes por una alimentación hiperenergética y de fenómenos de alcalosis por la administración de urea; (2) Estudios de etiopatogenia y terapéutica de las enfermedades pulmonares en rumiantes y (3) Estudios de profilaxis en los trastornos que aparecen en el curso del «gavaje» en ocas y patos.

La colaboración investigadora con el Profesor Jules Tournut continuó durante los años 1975-1998 realizando estudios sobre: (1) Evaluación de residuos de aditivos promotores del crecimiento y de principios activos para alimentos medicamentosos en animales pro-

ductores de alimentos, y (2) Toxicovigilancia de derivados Quinoxalinas y Quinolonas: modificación de la flora intestinal.

Ha sido becado por el IRI Research Institute de Nueva York (EE.UU.) (Fundación Rockefeller), en el Medical Research Council, Departamento de Fisiología del Royal College of Surgeons de Londres (1978-1979), donde desarrolló un proyecto de investigación de gran interés sobre «aislamiento y purificación de sustancias activas a partir del plexo de Auerbach» y «caracterización de transmisores motores postgangliónicos y de nuevos transmisores inhibitorios» bajo la dirección del Profesor Nachman Ambache. Durante esta estancia de posgrado aprendió metodología y técnicas de investigación neurofisiológica, desarrollando importantes estudios dirigidos a elucidar mecanismos de efectos tóxicos y/o farmacológicos.

Con el Dr. Ambache y como Visiting Research Fellow, en conexión con un programa de Investigación subvencionado por el Medical Research Council del Reino Unido en el que llevo a cabo en colaboración con el Bland-Sutton Institute of Pathology, The Middlesex Hospital, Medical School, London (Inglaterra) llevo a cabo bioensayos con plexos de Auerbach para determinar nucleótidos adenina en terminaciones nerviosas no adrenérgicas y no colinérgicas en 1982.

Posteriormente, volvió al Reino Unido en los años 1982 y 1984 para desarrollar en el Departamento de Farmacología del Royal College of Surgeons de Londres estudios de prostaglandinas endógenas y leucotrienos en procesos fisiopatológicos incluyendo los modelos de edema pulmonar.

A lo largo de su carrera científica ha realizado estancias de aprendizaje en varias universidades europeas y de los EE.UU. En los EE.UU. disfruto de una estancia en 2008, como Director del Grupo Avanzado de Investigación 2008 sobre «Regulación de responsabilidad en el comercio internacional de alimentos y organismos genéticamente modificado; hacia un sistema internacional de seguridad alimentaria», y como fellow del Real Colegio Complutense at Harvard University. Durante esta estancia mantuvo relaciones con la European Law Research Center, la Harvard School of Public Health y la Kennedy School of Government de la Universidad Harvard.

Toda esta movilidad universitaria en lugares de calidad y excelencia en el pensamiento le han ocasionado una impronta y una modelización en las formas de pensar con actitudes positivas y con un comportamiento basado en la modestia, tolerancia y profundo sentido de la ética.

A lo largo de su carrera, el Profesor Anadón ha publicado más de 240 trabajos de investigación, la mayoría en revistas científicas internacionales incluidas en el Journal Citation Reports of Science Citation Index de reconocido prestigio (artículos originales, y de revisión) y 350 contribuciones en congresos y reuniones nacionales e internacionales; es autor y/o co-autor de 140 capítulos en libros publicados en editoriales de prestigio tales como: MTP Press Limited, Lancaster (UK); Marcel Dekker, Inc., New York; McGraw-Hill/Interamericana, S.A., Madrid; Comunidades Europeas; World Health Organization, Geneva (Switzerland); American Chemical Society, Washington; DC, USA; Elsevier/Academic Press, San Diego, CA, USA.; Thomson-Aranzadi; Springer Verlag Berlin Heidelberg (Germany); CRC Press LLC Taylor & Francis Group, Boca Raton FL (USA); Editorial Médica Panamericana, S.A., Madrid:

Son exponentes de su incesante trabajo y extraordinario aporte al acervo científico sus trabajos publicado en revistas internacionales de reconocido prestigio y significancia mundiales tales como «Toxicology and Applied Pharmacology», «Archives in Toxicology», «Toxicon», «Toxicology Letters», «Antimicrobial Agents and Chemotherapy», «American Journal of Veterinary Research», «Veterinary and Human Toxicology», «Journal of Physiology (London)», «Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology», «Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics (including Veterinary Toxicology)», «Toxicology Letters», «Avian Pathology», «Research in Veterinary Science», «Livestock Production Science», «Toxicology and Industrial Health», «Veterinary Record», «Regulatory Toxicology and Pharmacology», «Reviews of Environmental Contamination and Toxicology, Journal of Food Protection», «Food and Chemical Toxicology», «Journal Agricultural and Food Chemistry», «The Veterinary Journal», «Toxicology», «Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology», «Journal of Chromatography B», «Toxicology *in vitro*», «Medicina Clínica (Barcelona)», «Mutation Research / Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis», «BMC Pharmacology and Toxicology», «Environmental Research», entre otras.

Ha sido invitado a presentar más de 150 ponencias en foros nacionales e internacionales y ha presidido numerosas sesiones científicas y mesas redondas y a formar parte de sus Comités Científicos en numerosos congresos nacionales e internacionales de su especialidad.

Además, ha dirigido 6 Tesinas de Licenciatura, 27 Diplomas de Estudios Avanzados (DEA), 1 trabajo de Fin de Carrera (Université Libre de Bruxelles), 5 Trabajos de Fin de Master en Ciencias Veterinarias y 32 Tesis Doctorales, dos presentadas en la Universidad de Utrecht y en la Universidad de Belo Horizonte) para obtener el Grado

de Doctor en Veterinaria, en Farmacia, en Medicina y en Odontología. Toda esta actividad avala su importante trayectoria científica.

De entre sus múltiples nombramientos sólo reseñaré, aquéllos que me han parecido más relevantes. A nivel nacional ha sido y es miembro de varias Comisiones y Comités Científicos. Miembro de la Comisión Nacional de Evaluación y Registro de Productos Zoonosológicos del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (1977-1995) de la que también ha sido su Presidente (1995-1999), Vocal del Comité de Evaluación de Medicamentos para Uso Veterinario de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (1995-) de la que es actualmente Vicepresidente, miembro del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y de Nutrición (AESAN), ambas Agencias adscritas al Ministerio de Sanidad y Consumo (2003-2008) y recientemente nombrado miembro de la Sección de Consumo del Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) (2014-) y Presidente de la misma. Miembro del Comité de Experimentación Animal de la Universidad Complutense de Madrid (2004-). Experto especializado de la Comisión Nacional de Bioseguridad del Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente (2011-), Miembro del Comité Español de Toxicología (2008-), entre otros. En estos comités ha realizado informes científicos de evaluación sobre medicamentos veterinarios y productos zoonosológicos, sobre sustancias químicas, sobre seguridad de alimentos, aditivos y contaminantes, y sobre organismos modificados genéticamente. También es miembro del Grupo Coordinador Técnico del «Plan nacional para reducir el riesgo de desarrollo de resistencias Antimicrobianas» de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Madrid, miembro del Grupo Consultivo de la Plataforma Tecnológica Española de Sanidad Animal, Vet+i (2014) y miembro de la Red de Riesgos Emergentes de la AECOSAN/EFSA (2014-).

A nivel internacional, ha sido reconocido como Experto en Farmacología y Toxicología, Experto Analista y Experto Clínico por la República Francesa (1981-), miembro del Comité Científico de la Comisión Europea en Alimentación Animal (1986-2002) y Vicepresidente (1986-1995 y 1997-2000), Miembro del Comité Científico de Plaguicidas de la Comisión Europea (1986-1997); Miembro del Grupo de Trabajo de Residuos del Comité de Medicamentos Veterinarios de la Comisión Europea (1990-1995), Miembro del Grupo de Trabajo de Seguridad de Residuos y del Grupo de Trabajo de Seguridad del Comité de Medicamentos Veterinarios de la Agencia Europea de Medicamentos (1995-2013), Miembro del Panel Científico de Aditivos y Sustancias para la Alimentación Animal de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) (2003-2006), Miembro del Panel Científico de

Materiales de Contacto con los Alimentos, Enzimas y Saborizantes de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) (2008-2011), Experto en Seguridad alimentaria de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Miembro del Comité Mixto FAO/OMS (JECFA) en Aditivos Alimentarios (2000-). Experto de la Agencia Internacional de Energía Atómica (2003), Experto de la Organización de Estados Americanos (OEA) (2004), Experto de la Agencia Europea de Medicamentos (1995-), y Experto Externo en la Evaluación de Riesgos de la Dirección General de Salud y Seguridad Alimentaria de la Comisión Europea (2013-), entre otros Comités Científicos. En todos estos comités ha emitido informes científicos de gran transcendencia para la seguridad del consumidor y el legislador.

El Profesor Anadón pertenece como miembro de diferentes Academias Nacionales e Internacionales. Miembro Consejero Adjunto del Instituto de Estudios Ilerdenses del Patronato "José María Cuadrado" del CSIC Lérida (1977-) hoy adscrito al Institut d'Estudis Catalans, Académico Correspondiente de la Academia de Ciencias Veterinarias de Barcelona (1978-1987) y de Cataluña (1987-), Membre Correspondant Etranger et Membre Associe de l'Académie Vétérinaire de France (1992-), Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia (2005-); Académico de Número (2006), Vicepresidente (2007-2011) y Presidente (2011-) de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España; Académico Correspondiente Extranjero de la Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria de la República de Argentina (2011-), Académico Correspondiente Extranjero de la Academia Colombiana de Ciencias Veterinarias (2012-), Académico Correspondiente de la Academia Nacional de Veterinaria de la República Oriental de Uruguay (2012-), Académico Correspondiente de la Academia Veterinaria Mexicana A.C. (2013), Huésped de Honor de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (Argentina) (2009) y Secretario General Permanente de la Asociación Iberoamericana de Academias de Ciencias Veterinarias (2012-). Ha sido propuesto como Académico de Honor de la Real Academia de Medicina de Santa Cruz de Tenerife (Distrito de Canarias) y de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental en el año 2014.

El Profesor Anadón ha recibido numerosos premios, entre los que destaca el «Award of Honorary Membership de la European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology» como reconocimiento a su labor docente y trayectoria científica.

El Dr. Arturo Anadón pertenece a numerosas Sociedades Científicas y Profesionales Nacionales e Internacionales entre ellas es Miembro de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas, Miembro Fundador

de la Sociedad Española de Farmacología, Miembro Fundador de la Sociedad Española de Química Terapéutica, Miembro de la Asociación Española de Toxicología, Member of the World Association of Veterinary Physiologists, Pharmacologists and Biochemists (WAVPPB), Member of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology (EAVPT), Member Correspondant de l'Association Française des Pharmacologistes, Membre de la Société Française de Pharmacologie, Ordinary Membership of the British Pharmacological Society, Full Membership of the British Toxicology Society, Member of the European Society of Toxicology, Full Membership of the Society of Toxicology (USA), Member of the International Society for the Study of Xenobiotics (USA) y Socio «*Ad honorem*» de la Asociación Iberoamericana para el Derecho Alimentario (AIBADA).

Entre los servicios que ha prestado a las Sociedades Científicas hay que destacar que ha sido Vocal de la Sociedad Española de Toxicología, Junior-Vice President (1997-2000), President (2000-2009) y Senior Vice-President (2009-) de la European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology" (EAVPT), IUTOX Member Society Representative (2008-), Councilor in the Hispanic Organization of Toxicologists (HOT) (2010-2011), Councilor Sister Organizations in the HOT (2011-2013) de la Society of Toxicology (EE.UU), Member of the EUROTOX Nomination Committee (2011-2014), Deputy delegate of the EUROTOX Individual Member (2012-2014) y Delegate of the EUROTOX Individual Member (2014-). También ha sido Miembro de los Comités: Credencial (1997-2003), Nominación (2004-2012), Presidente del Comité de Examinación (2004-2009) y es miembro del Comité General (2009-) del European College of Veterinary Pharmacology and Toxicology (ECVPT).

El Profesor Anadón ha colaborado en varias revistas nacionales e internacionales como revisor (referee) y es miembro de Consejos Editoriales de Revistas científicas Nacionales (Revista de Toxicología, Albéitar, Medicina Veterinaria, ARGOS Informativo Veterinario, Avances en Tecnología Porcina, Revista del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria) e internacionales (Bulletin de l'Academie Vétérinaire de France, Food and Chemical Toxicology). Actualmente forma parte del comité de rédaction de las siguientes revistas nacionales: Producción Animal (1998-), Revista Complutense de Ciencias Veterinarias (2007-), Revista Universitaria de Sanidad (2007-) e internacionales [Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics (1994-), Rivista Obiettivi e Documenti Veterinari (1998-), Trakia Journal of Experimental Sciences (2003-), Toxicology Mechanisms and Methods (2008-), Toxins (2009-), Pharmaca Serbica (Journal of Therapeutics and Clinical Pharmacology) (2009-), ISNR Veterinary Science (2010-), Veterinary Medicine: Research and Re-

ports (2010-), Veterinarski GLASNIK (Serbian scientific Veterinary Journal), ISNR Veterinary Science (2010-), Veterinary Medicine: Research and Reports (2010-), Revista de Medicina Veterinaria de la Universidad de La Salle (Colombia) (2011-), Revista Medicina Veterinaria y Zootecnia Academia Colombiana de Ciencias Veterinarias (2012-), Revista *Spei Domus* (2013-) de la Universidad Cooperativa de Colombia, Bucaramanga (Colombia), Interdisciplinary Toxicology (Slovak Toxicology Society) (2014-) y Specialty Chief Editorship for the Section Veterinary Pharmacology and Toxicology of Frontiers in Veterinary Science (2015-)].

A estas alturas de mi relación personal con el Prof. Anadón, creo que todos los presentes hemos podido evaluar la gran actividad docente, investigadora y profesional desarrollada por el nuevo Académico en los últimos treinta y cinco años, que lo confirman como una persona de calado científico, abierto a la modernidad y a todos los intereses del saber.

EL DISCURSO

El discurso que acabamos de escuchar titulado «Neurotoxicidad de insecticidas piretroides. Evaluación del riesgo» por parte del Prof. Arturo Anadón, es de gran rigor científico no solo porque aporta nuevos conocimientos a esta clase nueva clase de insecticidas denominados piretroides sino por la gran trascendencia que tiene su uso en diferentes áreas agro-ganaderas, animales de compañía, medio doméstico y salud pública. La revisión de los hitos científicos teniendo en cuenta su estructura, presentación y revisión es muy notable en un discurso de esta naturaleza.

El Dr. Anadón ha cultivado y explorado diferentes líneas de investigación como he comentado anteriormente, pero en esta línea de investigación sobre «Neurotoxicidad de insecticidas piretroides» ha proporcionado grandes aportaciones al conocimiento de sus mecanismos de acción y metabolismo, cinética de distribución en el organismo y sus efectos sobre el sistema nervioso central y periférico. Las etapas que sigue en su presentación son coherentes con hipótesis de trabajo y resultados que se han ido obteniendo.

El nuevo Académico hace una breve introducción sobre la historia de las piretrinas naturales y los piretroides sintéticos, importante para conocer como se realizan los desarrollos de nuevas sustancias químicas que tendrán aplicabilidad en la prevención y tratamiento de enfermedades. La piretrinas se conoce se utilizan desde el Siglo I a. de C. y se introdujeron en Europa y en los EE.UU en el Siglo XIX.

Las piretrinas como ocurre con otros tantos productos naturales con el tiempo se fueron sustituyendo por sustancias sintéticas como los piretroides por el hecho de que eran muy sensibles a la luz y por ello se descomponían rápidamente.

El Dr. Anadón se detiene en aspectos como la relación estructura-actividad, la clasificación de los piretroides basados en signos de intoxicación en animales de laboratorio y en concreto en mamíferos roedores y en anfibios. Las diferencias en la sintomatología de la intoxicación aguda han proporcionado la clasificación de dos tipos de piretroides, Tipo I y Tipo II. Detalla el espectro de acción y usos siendo eficaces en insectos de las ordenes coleoptera, diptera, heteroptera, homoptera, lepidoptera, ortoptera, y tisanoptera implicados en muchos cultivos vegetales, en sanidad animal y en salud pública. Es de destacar como señala el profesor Anadón la importancia que tienen el uso de estos compuestos para el control de plagas de insectos en salud animal y salud pública. En este último campo los usos que tienen en el tratamiento de vectores de la malaria, enfermedad de Chagas, y del sueño son de importancia creciente. En medicina humana se usan también contra la pediculosis causada por insectos del género *Pediculus* (piojo). Hay que destacar que algunos piretroides se usan como Biocidas de gran trascendencia en la actualidad.

Señalaré que la comercialización y uso de biocidas están regulados por el Reglamento (UE) N° 528/2012. Este Reglamento deroga la Directiva 98/8/CE (transpuesta a nuestro ordenamiento jurídico mediante el Real Decreto 1054/2002, de 11 de octubre, por el que se regula el proceso de evaluación para el registro, autorización y comercialización de biocidas). En España, la legislación nacional la compone el Real Decreto 3349/1983 por el que se aprueba la reglamentación técnica sanitaria para la fabricación, comercialización y utilización de plaguicidas. De acuerdo a la legislación europea mencionada anteriormente, los biocidas se engloban en 22 tipos de productos estando los piretroides incluidos en el grupo 3 (moduladores del canal de sodio) del tipo de producto 18 (insecticidas, acaricidas y productos empleados para el control de artrópodos).

A lo largo de la presentación de este discurso se destacan los aspectos sobre los mecanismos de acción tóxica de estos compuestos, describiendo los efectos principales a nivel de los canales de sodio, los canales de cloro y los efectos complejos de sobre el sistema nervioso central sugiriendo que actúan a través: (1) de la modulación de la transmisión colinérgica nicotínica, (2) de la reducción de la sensibilidad del adrenoceptor presináptico periférico lo que conduce a un aumento de la liberación de noradrenalina, y (3) del neurotransmisor serotonina. En todos estos efectos el grupo de investigación que di-

rige el Prof. Anadón ha contribuido de forma dinámica en elucidar nuevos mecanismos de acción. La aportación fisiopatológica basada en la actividad de los piretroides sobre el sistema nervioso periférico, el sistema nervioso central, cerebro y la medula espinal, sobre la liberación de neurotransmisores, los efectos cardiovasculares, los efectos sobre las ATPasas, los efectos sobre las enzimas microsomales, los efectos citotóxicos y de estrés oxidativo, los efectos sobre el comportamiento, y los efectos sobre la reproducción y el desarrollo son de gran relevancia científica. Todo este conocimiento científico es del todo indispensable para ser incorporado en la evaluación del riesgo de estos insecticidas.

En el entorno del mundo real, los seres humanos rara vez están expuestos a un solo contaminante. Con los contaminantes en el aire, el agua y los alimentos, las exposiciones de bajo nivel a múltiples contaminantes son comunes. Las mezclas pueden provocar respuestas biológicas que son más importantes que los compuestos usados de forma individual debido a los fenómenos de adición, sinergia, u otros tipos de interacción que se producen entre los componentes de la mezcla, incluso cuando están por debajo de sus respectivos niveles de umbral toxicológicos. En el Departamento Universitario del Profesor Anadón han evaluado la existencia de una potencia aditiva para producir estrés oxidativo de seis piretroides Tipo II (α -cipermetrin, ciflutrin, λ -cihalotrin, deltametrin, cifenotrin y esfenvalerato) evaluando la producción de óxido nítrico (NO) y la peroxidación lipídica en tres modelos de cultivos celulares *in vitro* (líneas celulares humanas: SH-SY5Y, HepG2 y Caco-2). Como modelo de estudio *in vitro* para evaluar el estrés oxidativo, la línea celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y fue la más sensible. Cuando los seis piretroides se combinaban en forma de mezcla en una proporción de toxicidad equivalente, la acción sobre la producción de óxido nítrico y peroxidación lipídica, demostró una actividad aditiva de dosis.

En este discurso también se pone de manifiesto el interés de las características de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los piretroides, demostrando que presentan afinidad por el sistema nervioso central. Estos estudios se ha correlacionado con los efectos neurotóxicos de los piretroides principalmente dado que se han identificado en el cerebro cantidades considerables de metabolitos hidroxilados con una semivida de eliminación prolongada entre 26 y 40 horas, como por ejemplo es el caso para el metabolito del deltametrin, el 4-hidroxi-deltametrin, metabolito que presenta mayor toxicidad que el compuesto padre inalterado. Habida cuenta que existe muy escasa información en la bibliografía científica sobre la disposición cinética de los piretroides Tipo I y Tipo II en mamíferos, el Profesor Anadón y su grupo han evidenciado la toxicocinética de

diversos piretroides, incluidos el permetrín, deltametrín y lambda-cialotrin y de sus principales metabolitos, en plasma, y en las regiones cerebrales cerebelo, hipocampo, cuerpo estriado, corteza frontal e hipotálamo, trabajos que han dado lugar a diferentes publicaciones en revistas internacionales de impacto, que están siendo citadas por numerosos investigadores.

La toxicidad de los piretroides en mamíferos varía en función de la vía de exposición y el vehículo usado para su administración. Otro factor determinante de la toxicidad es su estructura química y en ciertos piretroides la isomería *cis/trans*, principalmente en los piretroides no-ciano, siendo en general los isómeros *cis* más tóxicos que los isómeros *trans*. En ensayos de neurotoxicidad subaguda, subcrónica y crónica a dosis elevadas próximas a la dosis letal cincuenta (DL_{50}) los piretroides provocan degeneración axonal reversible, principalmente a nivel del sistema nervioso periférico, aunque también se ha descrito a nivel central en cerebro y la médula espinal de forma ocasional.

En este capítulo de toxicidad se señala bien que los piretroides son altamente tóxicos para los peces e invertebrados. Este efecto parece ser debido a que el efecto insecticida es mayor cuando más baja es la temperatura del agua y está directamente relacionado con el pH y la dureza del agua. Con respecto a la toxicidad subcrónica y crónica se destacan los efectos de neuropatía observados.

Con respecto a su modo de empleo, en la práctica veterinaria, es habitual el uso de champús dérmicos, los productos tipo solución para unción dorsal continua, y los collares que contienen ingredientes insecticidas para el control de pulgas y garrapatas en los animales de compañía. Estos collares pueden plantear problemas tomando escenarios de exposición aguda como son para el propietario del animal de compañía (durante el manejo del collar y los abrazos al perro portador del collar), la exposición crónica para el niño por vía dérmica (contacto repetido con animales tratados) y a través de la vía oral cuando se chupa o se muerde el collar o se lleva de forma repetida de la mano a la boca tras contacto con el animal tratado (acariciado del animal) o bien accidentalmente para el niño por vía dérmica.

Se conoce que los gatos, tienen más probabilidad que los perros de desarrollar toxicidad a los piretroides. Los gatos son particularmente sensibles a los efectos de los piretroides sintéticos ya que tienen una baja capacidad hepática de conjugar estos compuestos a través de la conjugación con el ácido glucurónico y son especialmente sensibles los que tienen una edad inferior a las 6 semanas.

Otro aspecto que es importante a destacar como ha señalado el Profesor Anadón es la exigencia de llevar a cabo para los plaguicidas, estudios de neurotoxicidad aguda y subcrónica por vía oral de acuerdo con los requerimientos de agencias regulatorias como la EPA de los EE.UU. y Europeas, como la Agencia Europea de Medicamentos y la Agencia Europea de Productos Químicos.

Por último el capítulo de toxicidad de piretroides para el hombre es de especial interés el clarificar si existe riesgo de toxicidad crónica. La parestesia facial descrita en humanos con sensación de quemazón, entumecimiento y picazón, así como irritación de piel, mucosas y tracto respiratorio, síntomas que son el resultado de descargas repetitivas en las terminaciones nerviosas sensoriales por ello se le denomina «parestesia inducida por piretroides». Suele ocurrir solo en el lugar expuesto de la piel y no está correlacionado con una respuesta de erupción u otro signo de irritación cutánea, ni con ningún signo de intoxicación sistémica, y parece ser un efecto reversible.

Finalmente, el profesor Anadón, discute que la exposición del hombre a los insecticidas piretroides puede ocurrir en el contexto de una exposición combinada con otros agentes químicos medioambientales y farmacéuticos, por lo que también podría relacionarse la toxicidad de los piretroides con el «Síndrome de Sensibilidad Química Múltiple». El «Síndrome de Sensibilidad Química Múltiple» es un síndrome crónico de etiología y patogenia desconocidas por el que el paciente experimenta una gran variedad de síntomas que relaciona con la exposición a diversos productos químicos en muy bajas dosis, y que varios estudios e investigadores atribuyen a causas psicósomáticas. Los principales síntomas del síndrome de «Sensibilidad Química Múltiple» incluyen broncoespasmo y dolor pectoral, dermatitis, arritmias, efectos gastrointestinales, intolerancias alimenticias, dolor muscular y articular, fatiga extrema, disnea, disfagia, cefaleas y migrañas, irritación ocular, visión borrosa, dificultad en el acoplamiento (enfoque), intolerancia al sonido, problemas neuro-cognitivos, y alteraciones orgánicas afectando a hígado, metabolismo de las porfirinas, sistema inmune, sistema nervioso central y periférico.

El síndrome «Sensibilidad Química Múltiple» no está reconocido por la OMS en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) como una enfermedad orgánica causada por exposición a agentes químicos, ni tampoco por la Asociación Médica Estadounidense (AMA). En España, en septiembre de 2014, el Ministerio de Sanidad codificó la enfermedad en la CIE dentro del grupo de «alergias no específicas».

Quiero concluir mi contestación al discurso del Excmo. Sr. Dr. D. Arturo Ramón Anadón Navarro, estatuido para su ingreso en esta

Real Academia de Doctores de España, para ocupar el sillón correspondiente a la Medalla número 40 de la Sección 10 «Veterinaria». Al honor que me habéis concedido he unido la alegría de presentaros a un compañero con reconocidos méritos académicos y científicos y que está dispuesto a integrarse y a participar de forma muy activa en las actividades de esta Corporación.

Todo este amplio y elogiabile «*curriculum vitae*» es testimonio de un riguroso planteamiento académico: la metodología de sus intervenciones e investigaciones, la sistemática docente y lo cuantitativo de sus trabajos meritorios, hacen al Dr. Anadón merecedor de su propuesta y elección como Académico Electo y ahora Numerario, para darle firme acomodo en el colectivo de dignos colegas en el elenco de los académicos de número de la Real Academia de Doctores de España.

Tendrá por delante una vinculación y operatividad de disciplinas verticales y más horizontales complementarias, compartiendo iniciativas y planteamientos con los componentes de las secciones hermanas académicas tales como Medicina, Farmacia y Derecho, principalmente.

Sea pues bienvenido a la Real Academia de Doctores de España el Profesor Doctor Arturo Ramón Anadón Navarro, deseándole una grata y fructífera convivencia académica, así se lo deseamos el Presidente y miembros de esta Real Academia.

He dicho.