



Resumen  
[http://www.uky.edu/Ag/kpn/kpn\\_00/pn000320.htm](http://www.uky.edu/Ag/kpn/kpn_00/pn000320.htm)

# **I**NSECTICIDAS **M**ISCELANEOS

Franco Morales.  
 Universidad Autónoma de Nuevo León  
 Facultad de Ciencias Biológicas.  
 Laboratorio de Entomología Médica.  
 francomfrs@gmail.com.

**T** tiempo antes de la llegada de los insecticidas, los productos de origen natural proporcionaban los medios para controlar los insectos que afectaban a la población humana, tanto directa como indirectamente. Insecticidas de origen natural incluye a productos derivados de materiales naturales como animales, plantas, bacterias y ciertos minerales. Por ejemplo, el uso de extractos de plantas o Feromonas sexuales tiene aplicaciones insecticidas. Se acepta que los ingredientes vegetales pueden presentar efectos secundarios tóxicos u otros efectos secundarios indeseables en organismos no blanco, incluidos los seres humanos. Así, la nicotina era más tóxica para los mamíferos que para las plagas de insectos. Sin embargo, la mayoría de los insecticidas vegetales son intrínsecamente menos dañinos que los plaguicidas convencionales, y por lo general, afectan al organismo blanco y algunos estrechamente relacionados, a diferencia de los insecticidas convencionales que también pueden afectar organismos tan distintos a los insectos, como lo pueden ser las aves y mamíferos. Sin embargo, cualquier material de origen natural, que se desee introducir como agente de control de plagas, debe someterse al mismo examen de para la toxicidad potencial para el hombre tal como se aplica a los plaguicidas sintéticos.

## INTRODUCCIÓN:

Un sin número de compuestos químicos se han empleado desde la antigüedad para la represión o prevención del desarrollo de las plagas (1), las cuales afectan de manera directa o indirecta al ser humano, un ejemplo de estas sustancias, es el arsénico, que se ha empleado desde el año 79 d.c. como insecticida (2), para el siglo XVII se comenzó a usar la nicotina y en 1705 el cloruro de mercurio como preservador de madera (Cremlyn, 1985); durante 1850 se introdujeron dos insecticidas naturales, que son la rotenona, obtenida de las raíces de una planta de género *Derris* y el piretro, procedente de las cabezuelas del crisantemo; posterior a estos, se presentó lo que se denomina la era de los insecticidas modernos, la cual se inició inmediatamente después de terminada la Segunda Guerra Mundial empleando DDT (el cual se descubrió su acción insecticida en 1939) para combatir insectos vectores de enfermedades que afectaban a las tropas aliadas y posteriormente su uso se extendió al combate de plagas agrícolas y el ganado (Cisneros faustos, 1995), hacia 1950 se comenzó a emplear organofosfatos, sin embargo para 1959 se reportaron aún más compuestos además de los que se seguían sintetizando (3). Durante los años 60's se desarrollaron los carbamatos actuales, liderando el compuesto oxime carbamato en 1965 (4), ulteriormente, los piretroides comenzaron a utilizarse a partir de los 80's debido a una baja toxicidad en mamíferos y casi nula acumulación en el medio, además de su importancia en el control de plagas agrícolas (5).

Sin embargo, a pesar de que la mayoría de los insecticidas se encuentran organizados en sus respectivos grupos debido a la abundancia de estos, existen grupos menores como los insecticidas misceláneos los cuales incluyen productos sintéticos y formulaciones de origen natural (6).

De entre algunos ingredientes activos que se encuentran considerados como misceláneos, se encuentran: avermectinas, spinosad, Imidacloprid, Fipronil, Indoxacarb, Diflurobenzuron, Tebufenozone, Metopreno; estas sustancias encabezan la lista de esta agrupación, donde en ésta revisión se desglosarán

cada de uno de ellos, haciendo énfasis en su modo de acción y composición química.

## Clasificación De Los Insecticidas Misceláneos, Estructura, Modo De Acción Y Toxicidad En Humanos.

### 1.-Avermectinas.

Existen antibióticos que no solo se aplican en el ámbito de la medicina, si no, también como pesticidas enfocados a hongos e insectos (7), estos se descubrieron en 1975 a partir de cultivos de *Streptomyces avermitilis* (8).

Estos compuestos denominados macrocíclicos, potencian la transmisión neuronal y neuromuscular, es decir, una hiperpolarización de las membranas neuronales media la parálisis en artrópodos.

#### 1.1- Estructura química.

Las avermectinas (figura 1), las conforma un anillo de lactona macrocíclico de 16 elementos (9), formada principalmente por compuestos diferentes como B1a, B1b, (10), de los cuales 80% corresponden al primero, mientras que al segundo se le asigna solo el 20%; la diferencia estructural radica en el grupo  $C_2H_5$  de B1a y el grupo  $CH_3$  de B1b que se encuentra unido a uno de los anillos de la estructura.

Son compuestos lipofílicos, prácticamente insolubles en agua e hidrocarburos saturados como ciclohexano, sin embargo, debido a esto, son altamente solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos.

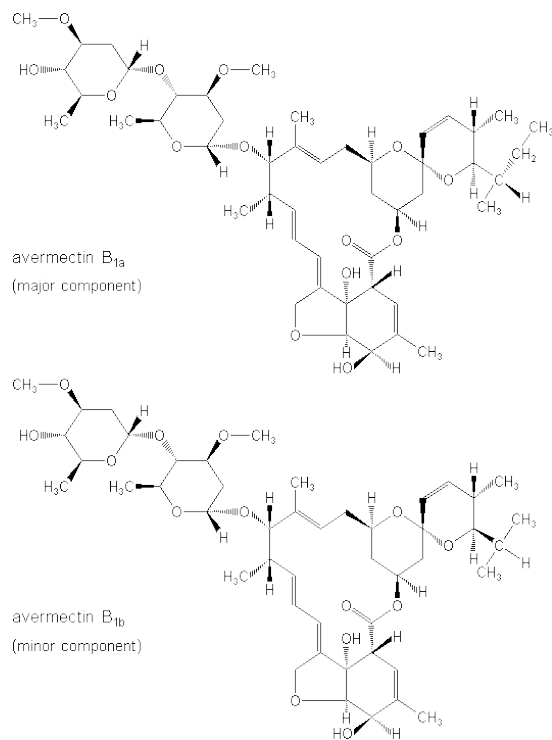


Figura 1: Estructura química de las Avermectinas, extraído de:

<http://spanish.titanunichem.com/products/abamectin-CAS-71751-41-2-95-TC-1-8-EC-5-EC-1-8-EW-avermectin-2719134.html>

## 1.2.- Mecanismo de acción.

La lipofilidad de las avermectinas favorece una absorción transcuticular, sin embargo, también depende de su formulación (11); debido a su alto peso molecular y forma irregular, hacen que la absorción por este medio sea considerada más lenta que para moléculas liposolubles de menor tamaño (7).

En algunos organismos como los nemátodos, la absorción transcuticular es tan importante como la absorción oral. Sin embargo, en parásitos hematófagos y artrópodos ectoparásitos, probablemente la ruta oral contribuya sustancialmente a la absorción (9), por lo que los planes de control deben estar basados en su totalidad en el tipo de organismo en el que se busca la efectividad.

Estos insecticidas poseen un proceso de biotransformación, es decir, la sustancia original la modifica, transformándola en otra diferente en el caso de que se requieran ser ingeridos por mamíferos, la baja toxicidad en el huésped, se ha

justificado en función de que en los mamíferos, las neuronas GABA se encuentran en el sistema nervioso central donde estas sustancias se difunden pobremente (12), además que presentan afinidad por lo receptores de los invertebrados 100 veces mayor que por los receptores GABA en vertebrados.

En parásitos, el efecto más evidente se produce sobre la motilidad, observándose disminución de la misma y parálisis muscular, además de una reducción en la formación de número de huevos en el organismo. El principal mecanismo es un aumento en los iones cloruro, es decir, un flujo de iones cargados negativamente, hacia el interior de la neurona, provoca su hiperpolarización, lo que resulta en bloqueo de la transmisión postsináptica de impulsos nerviosos, causando parálisis y muerte en los artrópodos que se consideren sensibles (13,14); estudios sugieren que estas sustancias pueden modular alostéricamente el flujo de iones inducido por GABA, por medio de una interacción con lugares de unión distintos (15); sin embargo, otros estudios han identificado a canales de cloruro regulados por glutamato, sensibles a las Avermectinas en menores concentraciones de las consideradas necesarias para estimular los canales dependientes de GABA (16).

## 1.3 Toxicidad en humanos

Ya que el uso de esta sustancia es empleada también en humanos, surge la pregunta de toxicidad en los mismos, sobre todo en el caso de la ivermectina, que es un fármaco empleado para el tratamiento de oncocercosis humana (7) y aun cuando se han empleado más de 50,000,000 de dosis distintas no se presenta algún reporte de toxicidad atribuida a este (5).

## 2.- Spinosinas (spinosad)

Estos insecticidas, son de uso agrícola conocidos, debido a una baja toxicidad en animales y humanos, además de ser considerado como pesticidas “verdes”, ya que son una fermentación natural producida por la bacteria *Saccharopolyspora spinosa*, además cabe recalcar, que es la única bacteria que secreta spinosad (17).

## 2.1.- Estructura química

Se consideran como metabolitos secundarios de la fermentación aeróbica de *S. spinosa*, sin embargo, la composición principal de este insecticida son dos espinosinas denominadas A con un 85% y D con entre 10-15% (18,19), estos compuestos poseen un único anillo tetracíclico al cual se encuentran unidos dos tipos de azúcares (20), sin embargo estos a su vez, difieren entre ellos por la sustitución de hidrógeno, por un grupo metil.

La síntesis de la espinosina A cuenta con una macrociclización en tándem y una reacción TDA Transannular Diels-Alder (figura 2), además de una reacción MBH Morita-Baylis-Hillman para su construcción total (21) (figura 3)

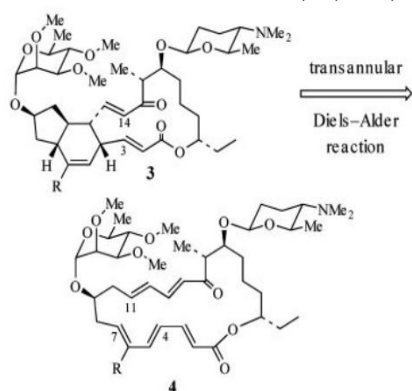


Figura 2.- Reacción TDA Transannular Diels-Alder. Mergott, D. J., Frank, S. A., & Roush, W. R. (2004). Total synthesis of (-)-spinosyn A. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101(33), 11955-11959.

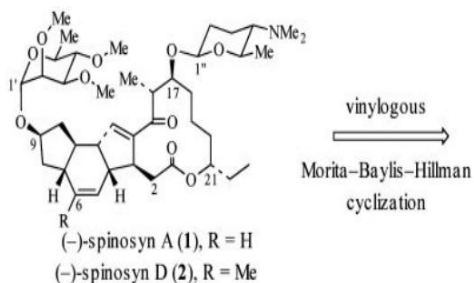


Figura 3.- Reacción MBH Morita-Baylis-Hillman. Extraído de: Mergott, D. J., Frank, S. A., & Roush, W. R. (2004). Total synthesis of (-)-spinosyn A. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101(33), 11955-11959.

En la espinosina A (figura4) se une un sacárido neutral (2,3,4-tri-O-metil- $\alpha$ -L-rhamnosyl) en el grupo hidroxil del C-9 y un aminoazúcar ( $\beta$ -D-forsaminy) en el C-17 del grupo hidroxil (22), mientras que la espinosina D (figura 4), al cual es 6-metil-espinosin A, está conformado por propionato en lugar de acetato durante la unión con el policétido (23,24).

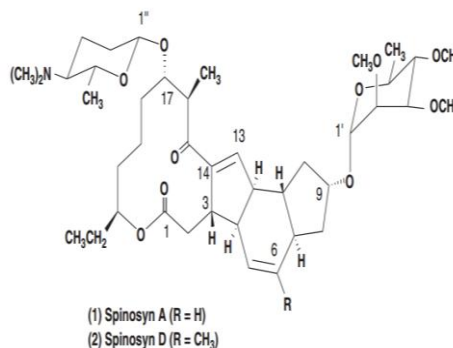


Figura 4.-Estructura de espinosin A y D. Kirst, H. A. (2010). The spinosyn family of insecticides: realizing the potential of natural products research. The Journal of antibiotics, 63(3), 101-111.

## 2.2.- Mecanismo de acción.

El spinosad es un insecticida de ingestión-contacto (figura 4), por lo que es particularmente activo contra lepidópteros y dípteros.

Se le considera como una neurotoxina, que incluye, pérdida de la coordinación, prostración, temblores y otras contracciones involuntarias del músculo, que llevan a una parálisis y muerte (5); el insecticida involucra a receptores nicotínicos de acetilcolina además de los receptores GABA (25,26), lo que mediante una exposición prolongada da como consecuencia al cese de alimentación, seguido en 24 horas por parálisis y muerte.

La aplicación foliar de este insecticida no se considera altamente sistémico, sin embargo, se ha demostrado movimiento translamar y actividad en insectos plaga (27), debido a esto y a una baja toxicidad en aves y mamíferos (28), es considerado como un insecticida de bajo riesgo (29).

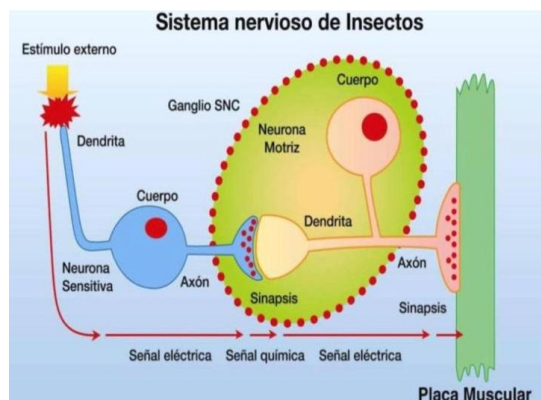


Figura 4.-Mecanismo de acción de spinosad.

<http://docplayer.es/14317459-Spinosad-green-insecticida-de-quimica-verde-y-su-uso-en-agricultura-organica-a-nivel-mundial.html>

### 2.3.-Toxicidad en humanos

Debido a que no se presentan reportes de genotoxicidad en humanos o actividad mutagénica asociada a este insecticida, no es considerado de peligro para el humano (6), además de presentar una casi nula actividad en aves y otros mamíferos, no obstante, posee una toxicidad moderada para organismos acuáticos.

### 3.-Insecticidas cloronicotiniles (imidacloprid)

La propiedad insecticida la nicotina se conoce desde una cantidad importante de años (30), sin embargo, debido a una alta toxicidad en mamíferos, no se ha empleado desde 1940, sin embargo en 1979 con el empleo de la niacina otras sustancias fueron descubiertas (31), entre ellas el imidacloprid, pero hasta 1992, y fue considerado como un insecticida neonicotenoide nuevo, incluso con una tal aceptación, que más de 120 países lo emplean (32).

#### 3.1.-Estructura química

El imidacloprid (1-[6-cloro-3-pyridinyl)metil]-N-nitro-2-imidazolidinamina) (Figura 5) es un neonicotenoide, con una baja persistencia en el suelo, alta actividad insecticida y relativamente baja toxicidad en mamíferos (33,34), algunas veces cuando se hace referencia a los neonicoténoides también se engloba a los nitrometileno, nitroimina o grupo cianoimina (35).

El insecticida en cuestión contiene una mitad 6-cloro-3-piridil, además que la presencia de su

terminación electronegativa, consiste de un grupo ciano o nitro y el cual se une a un sitio catiónico en receptores del insecto (36).

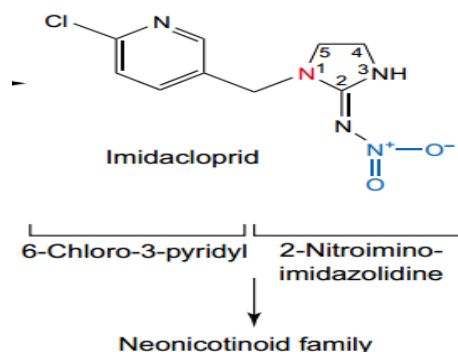


Figura 5.- Estructura de imidacloprid. Matsuda, K., Buckingham, S. D., Kleier, D., Rauh, J. J., Grauso, M., & Sattelle, D. B. (2001). Neonicotinoids: insecticides acting on insect nicotinic acetylcholine receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 22(11), 573-580.

#### 3.2.-Mecanismo de acción

Posee un alto potencial de actividad ante insectos chupadores (37), induciendo despolarizaciones caracterizadas por temblor en apéndices locomotores, seguido de temblor en todo el cuerpo y posteriormente la muerte (38). Actúa principalmente en tres receptores de acetilcolina (AChR), sin embargo, es considerado inefectivo en receptores muscarínicos, como explicación en un insecto tipo (Figura 6), este insecticida evoca despolarización en la cual alcanza un pico que dará como consecuencia un paro en la actividad del ganglio terminal abdominal.

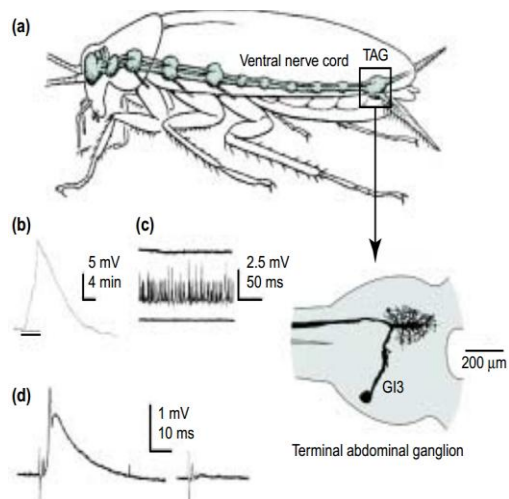


Figura 6.-Efectos en insectos. Matsuda, K., Buckingham, S. D., Kleier, D., Rauh, J. J., Grauso, M., & Sattelle, D. B. (2001). Neonicotinoids: insecticides acting on insect nicotinic acetylcholine receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 22(11), 573-580.

La selectividad de este tipo de compuestos para insectos es opuesta a la de los mamíferos ya que depende de la ionización del pirrolidin nitrógeno; además, que el imidacloprid es pobremente ionizado en un medio neutro, lo que da como resultado un insecticida que puede ser utilizado con medidas de seguridad en el agua no dañando considerablemente a crustáceos (39).

### 3.3.- Toxicidad en humanos

No se tiene registro de toxicidad en humanos en concentraciones menores, es decir menores a 30 ml con concentraciones de 17.8%, lo que ocasiona taquicardia, somnolencia, presión sanguínea con valores de 100/70 mm Hg (31).

### 4.-Insecticidas fenilpirazoles

Clase de insecticidas cuyo representante principal es el fipronil, el cual fue descubierto en 1987 (40) y autorizado como de uso agrícola y no agrícola en 1993 (41); posee un amplio rango de poder insecticida, además de actividad biológica y herbicida.

Su presentación es variada, ya que se puede mostrar de diferentes maneras, en las que destaca spray o granulado (43,44).

#### 4.1.- Estructura química

Su fórmula molecular es:  $C_{12}H_4C_{12}F_6N_4OS$  (Figura 7) con una solubilidad de 2mg/l en agua,

además de presentar una absorción limitada en la piel (45).

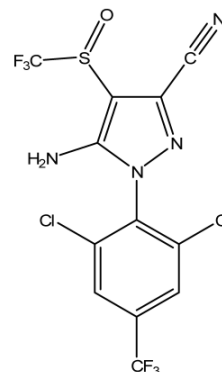


Figura 7.- Estructura del fipronil. Extraído de:

Gunasekara, A. S., Truong, T., Goh, K. S., Spurlock, F., & Tjeerdema, R. S. (2007). Environmental fate and toxicology of fipronil. *Journal of Pesticide Science*, 32(3), 189-199.

Este insecticida puede ser formulado sólido, spray líquido o granulado, no posee partículas volátiles y es degradado vía fotólisis, además de ser considerado susceptible a hidrólisis bajo condiciones alcalinas (46), sin embargo, llega a producir distintos metabolitos tras su degradación, los cuales son extremadamente estables y más tóxicos que el compuesto original (figura 8) (47).

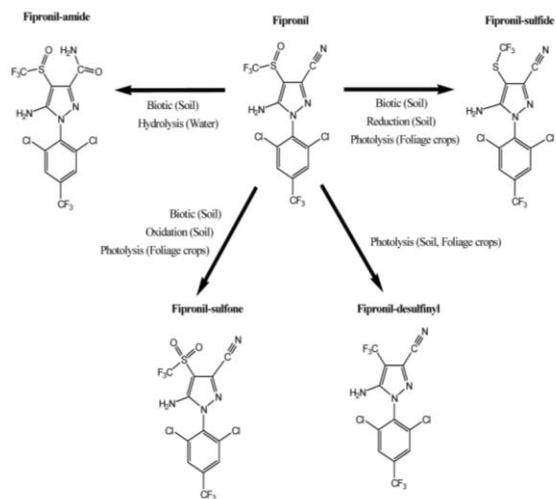


Figura 8.-metabolitos de fipronil. Gunasekara, A. S., Truong,

T., Goh, K. S., Spurlock, F., & Tjeerdema, R. S. (2007). Environmental fate and toxicology of fipronil. *Journal of Pesticide Science*, 32(3), 189-199.

#### 4.2.- Mecanismo de acción

Es una molécula extremadamente activa y un potente alterador del sistema nervioso central de insectos, vía canales de cloro regulados por GABA (48), interrumpiendo el flujo neuronal normal y a una dosis suficiente, causando una excitación neural excesiva, parálisis y como consecuencia la muerte (figura 9) (49,50).

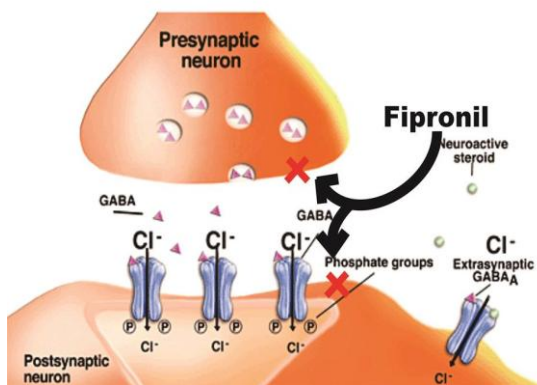


Figura 9.- Modo de acción del fipronil.

<https://blogparapet.wordpress.com/ectoparasitarios/fipronil/>

Esta molécula insecticida presenta una gran afinidad a los receptores GABA de insectos que de mamíferos (51), lo que lo hace relativamente específico.

#### 4.3.-Toxicida en mamíferos

Se considerad neurotóxico tanto en ratas como perros, según lo reportado en varios estudios en ratas y dos estudios crónicos sobre perros (52), en lo que respecta a humanos, se han presentado casos de envenenamiento por este insecticida en por lo menos siete personas, caracterizándolo principalmente por vómito y convulsiones (53), sin embargo, no se reportan fatalidades ni casos de genotoxicidad.

#### 5.-insecticidas oxidiazinas

De estos insecticidas el indoxacarb es su representante, el cual fue descubierto en 1972 como una alternativa para combatir plagas en cultivos(54), es un insecticida foliar que fue el primero en comercializarse como un bloqueador de los canales de sodio, afectando principalmente a plagas de lepidópteros (54), por otro lado, se ha mostrado con nula actividad ante abejas y otros artrópodos benéficos (55).

Está compuesto de un isómero insecticida activo e inactivo, además de que el ingrediente activo de sus formulaciones puede contener los isómeros mencionados en una proporción aproximada de 3:1 (5), optimizando así su acción insecticida.

#### 5.1.- Estructura química.

La fórmula del indoxacarb es  $C_{22}H_{17}ClF_3N_3O_7$  (Figura 10) y está conformado por dos enantiómeros (S:R), designados como DPX-KN128 y DPX-KN127 respectivamente, sin embargo, solo el enantiómero S posee actividad insecticida (56).

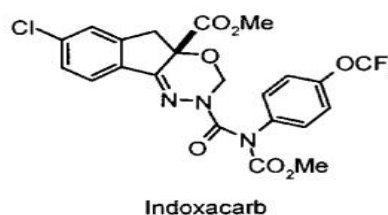


Figura 10.- Estructura del indoxacarb. McCann, S. F., Annis, G. D., Shapiro, R., Piotrowski, D. W., Lahm, G. P., Long, J. K., ... & Reeves, B. M. (2001). The discovery of indoxacarb: oxadiazines as a new class of pyrazoline- type insecticides. *Pest management science*, 57(2), 153-164.

Para la síntesis de este compuesto, sucede una introducción de un quiral en la fase de hidroxilación del 2-carbono methoxindanona de su forma 1 a la 5 (figura 11).

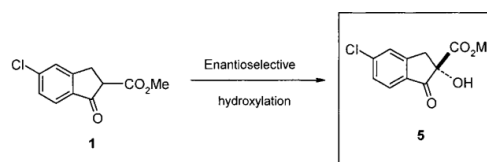


Figura 11.-primera parte de síntesis. McCann, S. F., Annis, G. D., Shapiro, R., Piotrowski, D. W., Lahm, G. P., Long, J. K., ... & Reeves, B. M. (2001). The discovery of indoxacarb: oxadiazines as a new class of pyrazoline- type insecticides. *Pest management science*, 57(2), 153-164.

Posteriormente se adicionan los reactivos AD  $\alpha$  y  $\beta$  donde cada enantiómero enriquecido,

brindando 54% y 51% respectivamente de los isómeros positivos (+) y negativos (-) (figura 12).

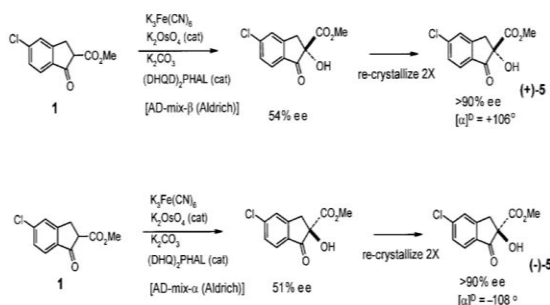


Figura 12.-adición del reactivo  $\alpha$  y  $\beta$ . McCann, S. F., Annis, G. D., Shapiro, R., Piotrowski, D. W., Lahm, G. P., Long, J. K., ... & Reeves, B. M. (2001). The discovery of indoxacarb: oxadiazines as a new class of pyrazoline- type insecticides. *Pest management science*, 57(2), 153-164.

Como fase final, el anillo se forma de una manera protegida de carbamato de bencilo, la cual posteriormente se acoplará con el cloruro de carbamoil, dando como resultado el indoxacarb (figura 13).

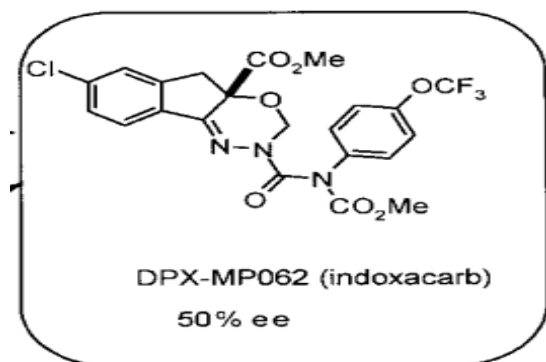


Figura 13.- Indoxacarb. McCann, S. F., Annis, G. D., Shapiro, R., Piotrowski, D. W., Lahm, G. P., Long, J. K., ... & Reeves, B. M. (2001). The discovery of indoxacarb: oxadiazines as a new class of pyrazoline- type insecticides. *Pest management science*, 57(2), 153-164.

## 5.2.- Modo de acción

Este compuesto, bloquea los canales de sodio en insectos por medio del N-decarbometoxil metabolito, posteriormente a su ingesta.

Además de esto, el ya mencionado metabolito posee una lenta disociación una vez unido al canal de sodio, lo que explica el porqué de su alta respuesta ante los insectos, principalmente lepidópteros (74).

## 5.3.- Toxicidad en humanos

En mamífero en general causa toxicidad a altas dosis (200mg/kg) presentando ataxia y reducida actividad motora, a una prolongada exposición causa degeneración neuronal en el hipocampo y posteriormente la muerte, sin embargo, en humanos no se han presentado efectos perjudiciales, incluso con el personal en cargado de manufactura (5)

## REGULADORES DE CRECIMIENTO

Una característica que destaca a los insectos es la formación de un exoesqueleto, el cual lo protege contra la pérdida de agua, debido a que es una estructura impermeable (57); el exoesqueleto está formado por varias partes, como son la cutícula, que es la más importante y recubre externamente el cuerpo del insecto además de intervenir en una gama importante de procesos fisiológicos (58), esta capa se divide en varias como la epicutícula y cuticulina que es la más importante ya que limita el crecimiento al ser inelástica (59).

Debido a la gran importancia de la cutícula en el insecto, ofrece una oportunidad de control para organismos considerados plagas, lo cual recae en la necesidad del organismo de desarrollarse-crecer y donde no llega a ser así, tener la oportunidad de ser depredado.

Habiendo establecido este punto, en esta parte del escrito se plantearán reguladores de crecimiento, que de alguna forma alteran dicho desarrollo interfiriendo la formación normal de la cutícula (60).

## 6.-Inhibidores de la síntesis de quitina.

Para este fin, existen los insecticida denominados benzoilureas, que interfieren con la formación de cutícula, inhibiendo la síntesis de quitina (61), donde en este grupo destaca el diflubenzurón, el cual exhibe actividad ante larvas (62) y considerado también como ovicida, interrumpiendo el almacenamiento de quitina en la cutícula (5).

### 6.1.- Estructura química

El diflubenzurón está formado por  $C_{14}H_9ClF_2N_2O_2$  (figura 14), posee un peso molecular de 310 g/mol y punto de fusión de 230-



232°, por lo que es considerado estable; se logra sintetizar mediante la reacción de 2,6 difluorobenzamida con p-clorofenil isocianato (figura 15)

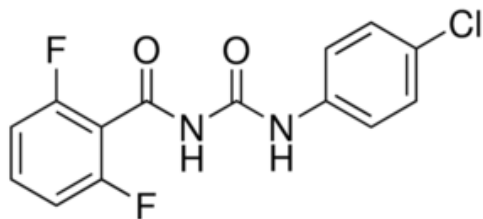


Figura 14.- estructura de diflubenzurón.

<http://www.source-chem.com/product/321-diflubenzuron-in001-1266/>

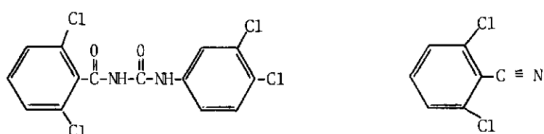


Figura 15.- síntesis de diflubenzurón. Grosscirt, A. C. (1980). *Some physiological aspects of the insecticidal action of diflubenzurón, an inhibitor of chitin synthesis* (Doctoral dissertation, [sn]).

## 6.2.-Modo de acción.

Esta benzoilurea, inhibe la formación de quitina en el insecto, dependiendo del estadio de desarrollo en el que se aplique, ya que el efecto del insecticida es visible generalmente hasta el siguiente estadio del artrópodo, donde la larva es incapaz de mudar (63), en algunas especies de insectos, la larva no es capaz de mudar por lo que permanece inmóvil y eventualmente muere (figura 16), además existen los denominados efectos ovicidas, los cuales no son del todo bien denominados, puesto que se caracterizan solamente por inhibición de emergencia, los efectos en los huevos se obtienen por aplicación tópica o por contaminación de hembras grávidas donde la larva a pesar de que se forma completamente no es capaz del todo de romper las paredes del huevo (64).

Además de la inhibición en la formación de la síntesis de quitina también existe a la vez una acumulación del precursor UDP-Glc-NAc(65)

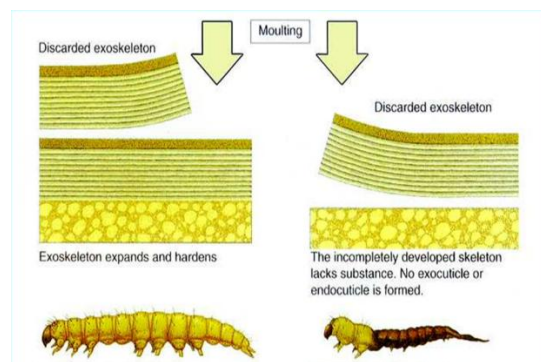


Figura 16.- efecto de diflubenzurón en insectos.

<https://www.garrards.com.au/technical-tips/241-starycide-for-cockroach-silverfish-or-flea-control-programs>

## 6.3.-Toxicidad en humanos

La genotoxicidad de este insecticida se investigó por medio de pruebas *in vivo*, de los cuales se arrojaron resultados negativos (5), sin embargo existe la posibilidad de methemoglobinemia, aunque no existen reportes de esto en humanos (66), de lo mencionado se puede decir que este insecticida es prácticamente inofensivo para el humano.

## 7.-Tebufenozide

Este compuesto agrupado como benzoil hidracinas, actúa contra la hormona de la muda a nivel molecular principalmente en lepidópteros, lo que da como consecuencia, variaciones hormonales no solo en insectos, si no, también en crustáceos (67,68).

Se considera un insecticida muy amigable (69), sin embargo, debido a esto, no es degradado por muchos insectos.

### 7.1.- Estructura química

La fórmula del tebufenozoide es  $C_{22}H_{28}N_2O_2$ , siendo capaz de descomponerse antes de la temperatura de ebullición y con una LD50 >5000mg/kg, además de no ser irritante.

Este compuesto se sintetiza (Figura 17) substituyendo en primer lugar al cloruro aryloxyoxalyl (II), el cual se prepara por distintas reacciones de diferentes ésteres de hidoxibenzoatos con cloruro oxalyl en diclorometano empleando a la piridina como receptor ácido; posteriormente el intermediario reacciona con el que será el tebufenozoide,

posteriormente usando hidruro de sodio como alcalí se obtiene una sustitución de carboxilato (III). El nuevo derivado N-oxalyl contiene sustitutos de ácido carboxílico, formando así el nuevo compuesto (Figura 18).

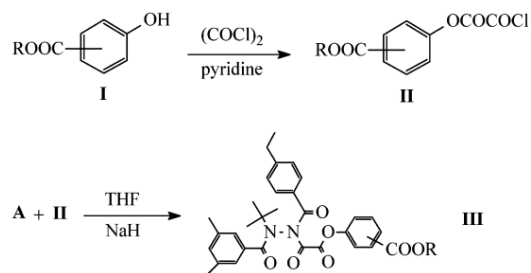


Figura 17.- reacción de síntesis de tebufenozide. Mao, C. H., Wang, Q. M., Huang, R. Q., Bi, F. C., Chen, L., Liu, Y. X., & Shang, J. (2004). Synthesis and insecticidal evaluation of novel N-oxalyl derivatives of tebufenozide. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(22), 67376741.

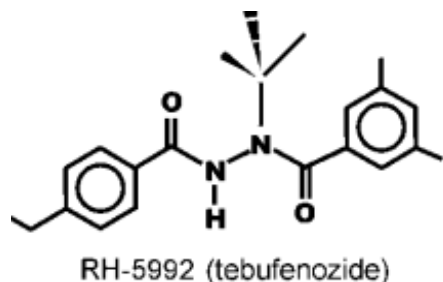


Figura 18.- tebufenozide. Retnakaran, A., Gelbic, I., Sundaram, M., Tomkins, W., Ladd, T., Primavera, M., ... & Krell, P. (2001). Mode of action of the ecdysone agonist tebufenozide (RH- 5992), and an exclusion mechanism to explain resistance to it. *Pest management science*, 57(10), 951-957., c

## 7.2.-Modo de acción

Es un insecticida considerado de ingestión y en una menor medida de contacto, actuando como regulador de crecimiento considerándose agonista no esteroide de la ecdisoma, causando que el proceso de muda no se efectúe por completo (70), como en el caso de larvas de lepidóptero que induce el proceso precoz de la muda. Para explicar esto, la hormona 20E, tiene un pico de actividad durante cada estadio (Figura 19), expresando así los genes involucrados en el ciclo de la muda, el tebufenozide imitará la actividad del ecdisteroide formando una esclerotización incompleta (Figura 20) (5).

No eleva los contenidos endógenos de la ecdisoma, sino que actúa directamente sobre los tejidos, principalmente en los estadios L1-L4, sin

embargo, el insecto al no estar preparado, las larvas dejan de alimentarse y mueren; además de esto, diversos mecanismos regulados por la ecdisona se ven igualmente perturbados.

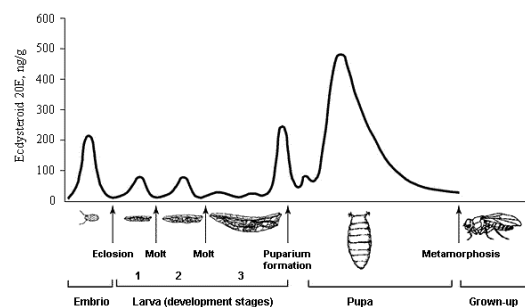


Figura 19.- 20 Ecdisona en cada estadio. Extraída de: [https://leuzea.ru/leuzea\\_ecdysteroids.htm](https://leuzea.ru/leuzea_ecdysteroids.htm)

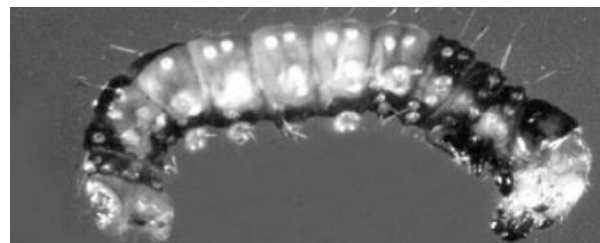


Figura 20.-inhibición de escloratización en larva. Extraído de:

Retnakaran, A., Gelbic, I., Sundaram, M., Tomkins, W., Ladd, T., Primavera, M., ... & Krell, P. (2001). Mode of action of the ecdysone agonist tebufenozide (RH- 5992), and an exclusion mechanism to explain resistance to it. *Pest management science*, 57(10), 951-957., c

## 7.3.-Toxicidad en humanos.

No existe genotoxicidad a este insecticida, además que no se presentan casos de envenenamiento en humanos (5), sin embargo, con una sobreexposición aguda se llega a presentar midriasis, es decir, dilatación de la pupila, ataxia, temblores musculares, náuseas, vómitos, irritación dermal y ocular (71).

## CONCLUSIONES

El grupo de los insecticidas misceláneos, al tener integrantes con distintos mecanismos de acción fungen una importante y variada opción para el control de plagas tanto agrícolas como de importancia médica, sin embargo, se debe tener un uso responsable de los mismos, ya que puede dar en la generación de resistencia a los mismo en caso de una aplicación continua, mala práctica al

no conocer la metodología correcta o no analizar los mecanismos de defensa de los organismos en donde se busca el efecto deseado de control, por otro lado, no solo se debe tomar en cuenta el organismo blanco, ya que pueden existir daños colaterales en caso de que no tomen en cuenta las precauciones que cada insecticida.

Dejando de lado las precauciones de estos compuestos, son una gran opción para poder implementar un plan de manejo de plagas, debido a sus modos y mecanismos de acción específicos, sin embargo, realizar un análisis detallado del tipo de plaga que se desea controlar, siempre es estar un paso adelante para evitar efectos no deseados.

### Literatura Consultada

- 1.- Cisneros, F. 1995. Control de plagas agrícolas. Lima. Perú.
- 2.- Lagunes-Tejeda, A., & Villanueva Jiménez, J. A. 1994. Toxicología y manejo de insecticidas.
- 3.- Metcalf, R. L., 1959. Bull. Emomo/. Soc. Am. 5, 3.
- 4.- Weiden, M. H. J., Moorefield, H. H., and Payne, L. K., J. Econ. Entomol. 58,154 1965.
- 5.- Soderlund, D. M. 2012. Molecular mechanisms of pyrethroid insecticide neurotoxicity: recent advances. Archives of toxicology, 86: 165-181
- 6.- Solecki, R. 2004. Toxicology of Miscellaneous Insecticides. Pesticide Toxicology and International Regulation, 1, 159.
- 7.- Marrs, T. T., & Ballantyne, B. 2004. Pesticide toxicology and international regulation (Vol. 1). John Wiley & Sons.
- 8.- Carrasco, M. D., Espuny, A., Escudero, E., & Cárceles, C. M. 2000. Farmacología De Los Endectocidas: Aplicaciones Terapéuticas (II). In Anales de Veterinaria de Murcia (Vol. 16, pp. 15-40).
- 9.- Burg, R.W., Miller, B.M., Baker, E.E., Birnbaum, J, Currle, S.A., Hartman, R., Kong, Y.L., Monaghan, R.L., Olson, G., Putter, Y., Tunac, J.B., Wallick, H., Stapley, E.O., Oiwa, R. and Omura, S., 1979: Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. Antimicrob. Agents Ch., 15: 361-367.
- 10.- Mckellar, Q.A. and Benchaoui, H.A., 1996: Avermectins and milbemycins. J Vet. Pharmacol. Ther., 19: 33 1-351.
- 11.- Lo, P.A., Fink, D.W., Williams, J.B. and Blodinger, J., 1985: Pharmacokinetic studies of ivermectin: effects offormulation. Vet. Res. Commun., 9: 251 -268
- 12.- Bennett, D.G., 1986: Clinical pharmacology of ivermectin. Javma, 189: 100- 104
- 13.- Parri, H.R., Djamgoz, M.B.A., Holdendye, L. and Walker, R.J. 1993. An ion-sensitive microelectrode study on the effect of a high concentration of ivermectin on chloride balance in the somatic muscle bag cells of *Ascaris suum*. Parasitology, 106: 421-427
- 14.- Shoop, W.L., Mrozik, H. and Fisher, M.H., 1995a: Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. Vet. Parasitol., 59: 139-156
- 15.- Drexler, G. and Sieghart, W., 1984: Evidence for association of a high affinity avermectin binding site with the benzodiazepine receptor. Eur. J. Pharmacol., 101: 201-207.
- 16.- Cully, D.F., Vassilatis, D.K., Liu, K.K., Paress, P.S., Vanderploeg, L.H.T., Schaeffer, J.M. and Arena, J.P., 1994: Cloning of an avermectin sensitive glutamate-gated chloride channel from *Caenorhabditis elegans*. Nature, 371: 701-711.
- 17.- Pan, Y., Yang, X., Li, J., Zhang, R., Hu, Y., Zhou, Y. Zhu, B. 2011. Genome Sequence of the Spinosyns-Producing Bacterium

Saccharopolyspora spinosa NRRL 18395. *Journal of Bacteriology*, 193(12), 3150–3151. <http://doi.org/10.1128/JB.00344-11>

18.-Kirstha, Michel KH, Mynderse JS, Chaoeh, and Paschel JW, Deeter J. Band Thompson GD. 1992. Discovery, isolation and structure elucidation of a family of structurally unique fermentation derived tetracyclic macrolides, In *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals III*. Ed by Baker DR, Fenyes J and Steffens JJ, American Chemical Society, Washington, DC. 214±225.

19.-Copping LG, 1998. *The BioPesticide Manual*, BCPC, Farnham, U.K., 38±40.

20.- Thompson, G. D., Dutton, R., & Sparks, T. C. 2000. Spinosad—A case study: an example from a natural products discovery programme. *Pest Management Science*, 56(8), 696-702.

21.- Mergott, D. J., Frank, S. A., & Roush, W. R. 2004. Total synthesis of spinosyn A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(33), 11955-11959.

22.- Kirst, H. A. 2010. The spinosyn family of insecticides: realizing the potential of natural products research. *The Journal of antibiotics*, 63(3), 101-111.

23.-Kirst, H. A. et al. 1992. Discovery, isolation, and structure elucidation of a family of structurally unique, fermentation-derived tetracyclic macrolides. In *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals III* 214–225.

24.- Nakatsukasa, W. M. et al. 1990. The use of <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy in biosynthetic studies of the insecticide, A83543. *Abstr. Second Int. Conf. Biotechnol. Microb. Prod.*, P-21.

25.- Salgado, V. L. 1997. The modes of action of Spinosad and other insect control products. *Down to Earth* 52, 35–43

26.- Salgado, V. L. 1998. Studies on the mode of action of Spinosad: Insect symptoms and physiological correlates. *Pestic. Biochem. Physiol.* 60, 91–102.

27.-Larson LL, Effects of adjuvants on the activity of Tracer 2480S Concotton in the laboratory, 1996. 1997. *Arthropod Management Tests* 22:415±416.

28.- Cisneros, J., Goulson, D., Derwent, L. C., Penagos, D. I., Hernández, O., & Williams, T. 2002. Toxic effects of spinosad on predatory insects. *Biological Control*, 23(2), 156-163.

29.-Saunders, D. G., and Bret, B. L. 1997. Fate of Spinosad in the environment. *Down to Earth* 52, 14–20.

30.- Buczacki, S. T. and Harris, K. M. (1981). *Collins Guide to the Pests, Diseases and Disorders of Garden Plants*. Collins, London.

31.- David, D., George, I. A., & Peter, J. V. 2007. Toxicology of the newer neonicotinoid insecticides: Imidacloprid poisoning in a human. *Clinical Toxicology*, 45(5), 485-486.

32.-Buffin D. Imidacloprid. *Pesticides News* 2003; 62:22–23. (Accessed July 24, 2006 at <http://www.panuk.org/pestnews/Actives/imidaclo.htm>).

33.- Mullins, J. W. 1993. Imidacloprid – a new nitroguanidine insecticide. *ACS Symp. Series* 254, 183–198.

34.- Nauen, R. 1995. Behaviour modifying effects of low systemic concentrations of Imidacloprid on *Myzus persicae* with special reference to an antifeeding response. *Pestic. Sci.* 44, 145–153.

35.- Matsuda, K., Buckingham, S. D., Kleier, D., Rauh, J. J., Grauso, M., & Sattelle, D. B. 2001. Neonicotinoids: insecticides acting on insect nicotinic acetylcholine receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 22(11), 573-580.

- 36.- Tomizawa M, Casida JE. Neonicotinoid insecticide toxicology: Mechanisms of selective action. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45:247–68.
- 37.- Moriya K, Shibuya K, Hattori Y, Tsuboi S, Shiokawa K and Kagabu S, *Biosci Biotech Biochem* 56:364–365 (1992).
- 38.- Sone, S., Nagata, K., Tsuboi, S., and Shono, T. 1994. Toxic symptoms and neural effect of a new class of insecticide, imidacloprid, on the American cockroach, *Periplaneta americana* (L.). *J. Pestic. Sci.*, 19, 69–72.
- 39.- Song, M. Y., Stark, J. D., and Brown, J. J. 1997. Comparative toxicity of four insecticides, including imidacloprid and tebufenozide, to four aquatic arthropods. *Environ. Toxicol. Chem.*, 16(12), 2494–2500.
- 40.- C. C. Tingle, J. A. Rother, C. F. Dewhust, S. Lauer and W. J. King: *Rev. Environ. Contam.* 2003. *Toxicol.* 176, 1–66.
- 41.- C. D. S. Tomlin: “The Pesticide Manual,” 12th Ed., The British Crop Protection Council, Surrey, U.K., 2000 pp. 413–415 pp.
- 42.- Motoyama, N. Pesticides and the Future 43.- L. White: *Int. J. Pest. 1998. Manag.* 44, 115–117.
- 44.- U.S. EPA. EPA 737-F-96-005. 1996. Office of Pesticide Programs, Washington, D.C., pp. 1–10.
- 45.- O’Neil, M. J. 2013. The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. RSC Publishing.
- 46.- Gunasekara, A. S., Truong, T., Goh, K. S., Spurlock, F., & Tjeerdema, R. S. 2007. Environmental fate and toxicology of fipronil. *Journal of Pesticide Science*, 32(3), 189-199.
- 47.- Fipronil for use on Rice (Regent, Icon) and Pets (Frontline), HED Risk Assessment, Chemical 129121, Barcodes D242090, D245656, D245627, & D241676, Cases 288765, 031271, 060305, & 061662, Submissions S535772, S541670, S541551, S534929, USEPA Washington DC 20460, US, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, 1998, 90 pp.
- 48.- Rhône-Poulenc Agro to boost fipronil production, *Agrow* 1997, 294, 17.
- 49.- Aajoud, P. Raveland and M. Tissut: *J. 2003. Agric. Food Chem.* 51, 1347–1352.
- 50.- L. M. Cole, R. A. Nicholson and J. E. Casida. 1993. *Pestic. Biochem. Phys.* 46, 47–54.
- 51.- D. Hainzl and J. E. Casida. 1996. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93, 12764–12767.
- 52.- Evaluation on: Fipronil use as a public hygiene insecticide, Issue No. 187, The Health and safety Executive, UK, 1999.
- 53.- F. Mohammed, L. Senarathna, A. Percy, M. Abeyewardene, G. Eaglesham, R. Cheng, S. Azher, A. Hittarage, W. Dissanayake, M. H. R. Sheriff, W. Davis, N. A. Buckley and M. Eddleston: 2004. *J. Toxicol.* 42, 955–963.
- 54.- McCann, S. F., Annis, G. D., Shapiro, R., Piotrowski, D. W., Lahm, G. P., Long, J. K., & Reeves, B. M. 2001. The discovery of indoxacarb: oxadiazines as a new class of pyrazoline type insecticides. *Pest management science*, 57(2), 153-164.
- 55.- Wing, K.D., Schnee, M.E., Sacher, M. & Connair, M. 1998. A novel oxadiazine insecticide is bioactivated in lepidopteran larvae. *Arch. Insect Biochem. Physiol*, 37, 91-103.
- 56.- Mueller, U., & Moretto, A. First draft prepared by U. Mueller1 and Angelo Moretto2.
- 57.- Wigglesworth, V. B., 1974: *Insect physiology*. Chapman and Hall. 7.a ed., 166 pp.
- 58.- Hadley, N. F., 1984: *Cuticle: Ecological Significance*. En: *Biology of the integument*, 1:

- 685-693. BereitherHahn, J.; Matoltsy, A. G.; Richards, K. S. Ed. Springer-Verlag. Berlin.
- 59.- Gillot, C , 1980: Entomology. Plenum Press. New York, 729 pp.
- 60.- Chen, A. C ; Mayer, R. T., 1985: Insecticides: effects on the cuticle. En: Comprehensive insect physiology biochemistry and pharmacology, 12. Insect control. 57-77.
- 61.-Post, L.C. and Vincent, W. R. 1973. Naturwissenschaften 60,431.
- 62.- Grosscurt, A. C. 1978. Diflubenzuron: some aspects of its ovicidal and larvicidal mode of action and an evaluation of its practical possibilities. Pest Management Science, 9(5), 373-386.
- 63.- Grosscurt, A. C. 1978. Diflubenzuron: some aspects of its ovicidal and larvicidal mode of action and an evaluation of its practical possibilities. Pest Management Science, 9(5), 373-386.
- 64.- Grosscurt, A. C. Meded. Fac. Landbouwwet. Rijksuniv. Cent 1976, 41, 949.
- 65.- Mitsui, T.; Nobusawa, C; Fukami, J., 1981: Inhibition of chitin synthesis by diflubenzuron in *Mamestra brassicae*. J. Pest. Sci., 6: 155-161.
- 66.- Reigart, J. R. and Roberts, J. R. 1999. Recognition and Management of Pesticide Poisonings, 5th edn. OPP USEPA (<http://www.epa.gov/pesticides/safety/healthcare>).
- 67.- Wing, K. D. 1988. RH-5849, a nonsteroidal ecdysone agonist: Effects on a *Drosophila* cell line. Science 241, 467-469.
- 68.- Clare, A. S., Rittschof, D., and Costlow, J. D. (1992). Effects of nonsteroidal ecdysone mimic RH 5849 on larval crustaceans. J. Exp. Zool. 262, 436-440.
- 69.-Oberlander H, Silhacek DL and Porcheron P, Non-steroidal ecdysone agonists: Tools for the study of hormonal action. Arch Insect Biochem Physiol 28:209-223.
- 70.- Retnakaran, A., Gelbic, I., Sundaram, M., Tomkins, W., Ladd, T., Primavera, M., & Krell, P. 2001. Mode of action of the ecdysone agonist tebufenozide (RH-5992), and an exclusion mechanism to explain resistance to it. Pest management science, 57(10), 951-957.
- 71.-  
<http://www.antalien.net/modulos/productos/archivos/2f3d1c1c6f44ead461db70e6d9ecaf75.pdf>
- 72.- Riddiford, L. M. 1994. Cellular and molecular actions of juvenile hormone I. General considerations and premetamorphic actions. Advances in Insect Physiology 24: 213-274.
- 73.- United States Environment Protection Agency, última revisión 28 de abril del 2017, Extraído de <https://www.epa.gov/>
- 74.- Wing, K. D., Sacher, M., Kagaya, Y., Tsurubuchi, Y., Mulderig, L., Connair, M., & Schnee, M. 2000. Bioactivation and mode of action of the oxadiazine indoxacarb in insects. Crop Protection, 19(8), 537-545.