

# CAPÍTULO 1

## INSECTICIDAS Y ACARICIDAS

### Introducción general

Existen compuestos químicos empleados para controlar artrópodos. Algunos controlan insectos (insecticidas), otros ácaros (acaricidas) y otros tienen acción mixta (insecticidas y acaricidas). A su vez pueden ser naturales o sintéticos. Son aplicados en distintas formulaciones y con diversos sistemas de aplicación.

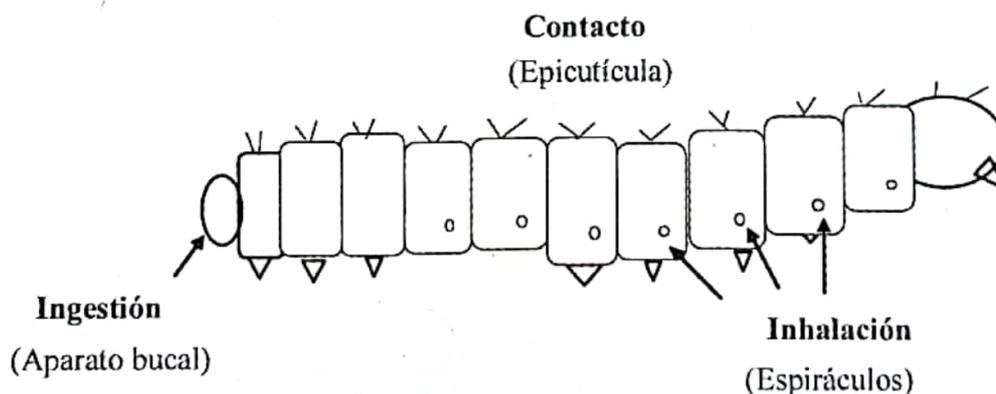
De más de 1 millón de especies conocidas de insectos y ácaros unas 10.000 se alimentan de cultivos, y de ellas, a nivel mundial, aproximadamente 700 especies causan la mayor parte del daño a los cultivos de la humanidad, tanto en el campo como en almacenamiento.

### Penetración en artrópodos

Las vías de penetración del plaguicida en el artrópodo son:

- **Ingestión:** Vía aparato digestivo
- **Contacto:** La cutícula que cubre el cuerpo y tapiza algunos órganos de los insectos es secretada por las células de la hipodermis y está compuesta por tres capas: la epicutícula, la exocutícula y la endocutícula. La cutícula garantiza una gran superficie expuesta y además la epicutícula es hidrofóbica (lipofílica). Los insecticidas son en su mayoría no polares y liposolubles. Por lo tanto, esta vía es un buen camino de penetración.
- **Inhalación:** Los productos con alta presión de vapor, también pueden penetrar por los espiráculos respiratorios

Figura 1. Vías de penetración del plaguicida



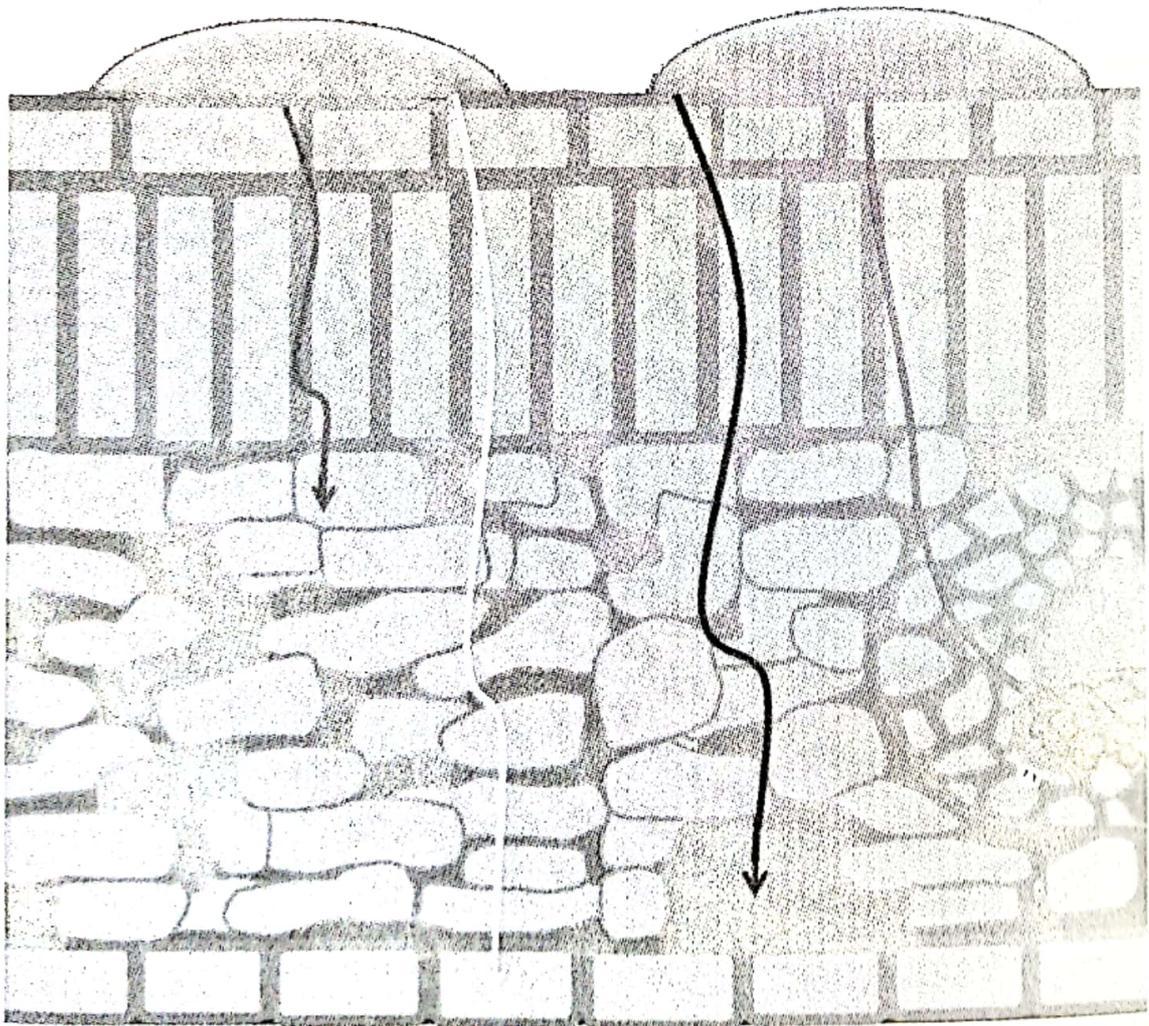
Las vías de penetración del plaguicida en la planta son:

- **Contacto:** no hay penetración. Permanecen sobre la superficie donde el producto es aplicado. Ej: piretroides.
- **Translaminar:** se depositan superficialmente en la hoja y penetran luego en el mesófilo por espacios intracelulares, formando un reservorio de ingrediente activo dentro de la hoja, sin ingresar a los tejidos conductores, llegando al envés de la hoja. Así, se proporciona cierta acción residual para, por ejemplo, el control de larvas de insectos minadores y algunas cochinillas, que toman su alimento por debajo de la cutícula y a veces hasta por debajo del

mesófilo. Ej: abamectina

- **Profundidad:** se depositan superficialmente en la hoja y penetran luego en el mesófilo por espacios intracelulares, formando un reservorio de ingrediente activo dentro de la hoja, sin ingresar a los tejidos conductores ni llegar al envés de la hoja. Ej: clorpirifós y profenofós
- **Sistémico:** se aplican al follaje o son absorbidos por las raíces en el suelo. Son solubles en agua. La planta tiene distinta capacidad para metabolizar el ingrediente activo cuando se transloca con el flujo de transpiración hasta los vasos del xilema, pero siempre una cantidad apreciable del principio activo es ingerida por la plaga. El ingrediente activo puede moverse del xilema al floema y viceversa debido a la permeabilidad de las membranas. Algunos insectos como los áfidos adquieren su alimento a partir de los vasos conductores de las plantas y por este motivo pueden ser mejor controlados por productos sistémicos con variable acción residual- Ej. dimetoato (Figura 2)

Figura 2. Movimiento en hoja y planta



— de contacto: afectan las células más superficiales de la hoja. Ej. fenitrotión, metiocarb

— translaminares: llegan al envés de la hoja sin ingresar al floema y xilema. Ej. abamectina

— sistémicos: ingresan al floema y xilema y afectan otros órganos de la planta. Ej. fipronil, clorantraniliprole

— de profundidad: no llegan al envés de la hoja y no ingresan al floema y xilema. Ej. clorpirifós

Los insecticidas pueden ser aplicados en semilla (terápicos para tratamiento de semillas). No son absorbidos ni transportados por la semilla sin germinar, ya que no posee sistema conductor. Durante la germinación pueden tener acción de contacto o sistémica y en este caso son absorbidos por la radícula y transportados por el xilema hacia la parte aérea.

### **Mecanismo o modo de acción**

El mecanismo de acción incluye la unión en el sitio de acción, los efectos bioquímicos y los síntomas hasta la muerte del insecto. El mecanismo de acción de los insecticidas y acaricidas es una propiedad específica que, en muchos casos, no depende de la estructura química ya que diferentes estructuras pueden unirse al mismo sitio de acción y tienen el mismo mecanismo. Los cambios en el sitio de acción pueden conferir resistencia a uno o varios principios activos.

#### **Clasificación de los insecticidas**

Se utilizó la siguiente clasificación en categorías de los mecanismos:

**ACCIÓN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO**

**REGULADORES DEL CRECIMIENTO**

**ACCIÓN SOBRE SÍNTESIS DE LÍPIDOS**

**DISRUPTORES DEL REVESTIMIENTO INTESTINAL**

**INHIBIDORES DE LA RESPIRACIÓN**

**TÓXICOS FÍSICOS**

**SINERGISTAS**

**REGULADORES DEL COMPORTAMIENTO**

**MECANISMO DE ACCIÓN DESCONOCIDO O INCIERTO (UN)**

Los comités de resistencia son grupos técnicos que clasifican a los plaguicidas dentro de modos de acción y en subgrupos dentro de cada modo. Dentro de las categorías precedentes y, cuando corresponde, se utiliza la nomenclatura del Comité de acción de resistencia a insecticidas (IRAC, 2018). Se analiza además dentro de cada grupo la acción insecticida, acaricida o mixta.

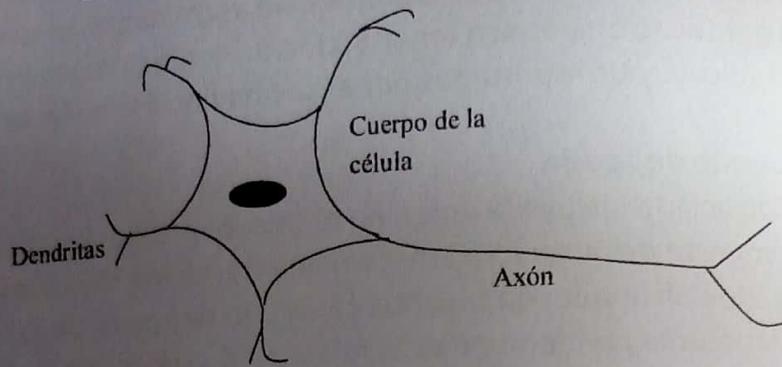
## **ACCIÓN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO**

Muchos insecticidas y acaricidas actúan sobre el sistema nervioso, por lo que se describe brevemente el funcionamiento de este sistema.

### **Sistema nervioso**

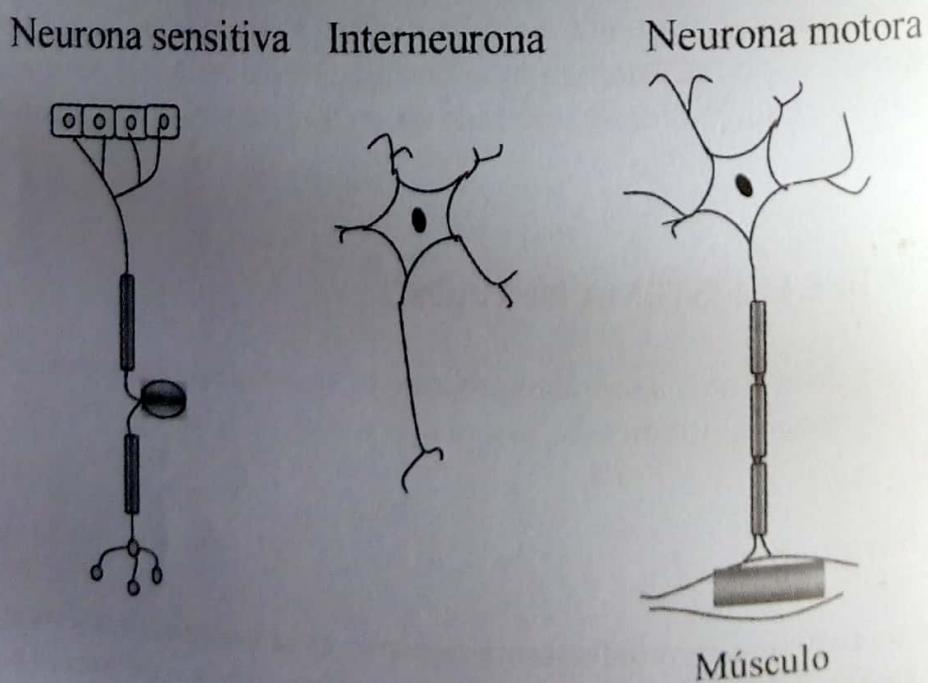
La célula o unidad funcional del sistema nervioso es la neurona, consistente en un cuerpo celular, dendritas y axón (Figura 3). Son células muy diferenciadas con escaso poder de regeneración. Típicamente se pueden distinguir tres porciones principales en una neurona: el cuerpo o soma celular, las dendritas y el axón (Figura 3).

Figura 3. Partes esenciales en una neurona



El cuerpo celular es donde se sintetizan los componentes celulares. Alberga el núcleo, los ribosomas, el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi. Las dendritas son un conjunto de prolongaciones celulares ramificadas que se extienden a partir del soma celular, proporcionan una mayor área superficial para la recepción de señales procedentes de otras células. El axón es una prolongación celular generalmente única y más larga que las dendritas que conduce los impulsos nerviosos desde el soma celular hasta el extremo distal. Este extremo se divide en numerosas ramas que distribuyen las señales simultáneamente a muchos destinos. En el citoplasma del axón, se encuentran vesículas que contienen neurotransmisores (mensajeros químicos liberados por las neuronas para comunicarse con otras células) y un gran número de mitocondrias que aportan energía y precursores de los neurotransmisores. En toda la longitud del citoplasma del axón, se encuentran microtúbulos componentes del citoesqueleto celular que interviene en el traslado de las vesículas desde el cuerpo celular hasta el extremo axónico. Las neuronas tienen numerosas formas y funciones (sensitivas, interneuronas o moto-neuronas, cuando se unen a un músculo) (Figura 4).

Figura 4. Tipos de neuronas



A través de las neuronas se transmite una señal desde una célula nerviosa a otra, a una célula muscular o a una glándula, y desde las células efectoras se transmiten a su vez, señales

En la Figura 5, se muestra un esquema de cómo un estímulo recibido por un insecto se traduce a través de una neurona sensorial en una señal eléctrica, que luego en la sinapsis con una neurona en un ganglio del sistema nervioso central del insecto, se traduce a una forma química a través de los neurotransmisores. La neurona de conexión transporta la señal en forma eléctrica hasta hacer sinapsis con la neurona motora que, nuevamente primero en forma eléctrica y luego química lleva la señal al músculo que se activa.

Figura 5. Arco reflejo monosináptico de un insecto



Las neuronas reciben estímulos, los integran y pueden conducir impulsos nerviosos, para luego comunicarse con otras células. La diferencia en la cantidad de carga eléctrica entre una región de carga positiva y otra de carga negativa se llama potencial eléctrico. Este potencial se mide en milivoltios (mV). En condiciones de reposo, el lado interno de la neurona está cargado negativamente con respecto al exterior (valor 0) y la diferencia que se establece entre ambos lados de la membrana celular es de -70 mV. Este es el denominado potencial de reposo. Este potencial de reposo puede explicarse por la distribución de iones a ambos lados de la membrana. Los iones intervinientes son: sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ), cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) y aniones proteicos. En el interior de la neurona hay elevada concentración de  $\text{K}^+$  y aniones proteicos, mientras que en el exterior de la neurona hay elevada concentración de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ .

En condiciones de reposo, los iones  $\text{K}^+$  pasan fácilmente a través de la membrana. El  $\text{Na}^+$  atraviesa con dificultad y los aniones proteicos no atraviesan la membrana. El pasaje de los iones se produce a través de canales proteicos específicos para cada tipo de ión, que se encuentran en la membrana de la neurona. Estos canales permanecen abiertos normalmente y su función primaria radica en el mantenimiento del potencial de la membrana en reposo. El transporte pasivo de iones a través de los canales mencionados, es impulsado por el gradiente de concentración y por el gradiente eléctrico que en conjunto constituyen el gradiente electroquímico. Los iones  $\text{Cl}^-$  son impulsados a entrar a la célula por estar menos concentrados en el interior, pero el gradiente eléctrico se opone a dicho pasaje (el interior de la célula es negativo). Como resultado de la acción de ambos gradientes contrapuestos, no hay pasaje neto de  $\text{Cl}^-$  en la condición de reposo. El  $\text{Na}^+$  es impulsado a entrar a la célula por el gradiente de concentración

y por el gradiente eléctrico, pero como la membrana es poco permeable al  $\text{Na}^+$ , solo pocos  $\text{Na}^+$  atraviesan la membrana. El  $\text{K}^+$  es impulsado a salir por el gradiente de concentración y a entrar por el gradiente eléctrico. La suma de ambos gradientes determina que el  $\text{K}^+$  tienda a moverse hacia el exterior. Además la membrana es relativamente permeable al  $\text{K}^+$ . Al salir más iones  $\text{K}^+$  en relación al ingreso de  $\text{Na}^+$  se acumulan cargas positivas en el exterior y consecuentemente el interior queda cargado negativamente, generando el potencial de membrana en reposo.

## Recepción de estímulos

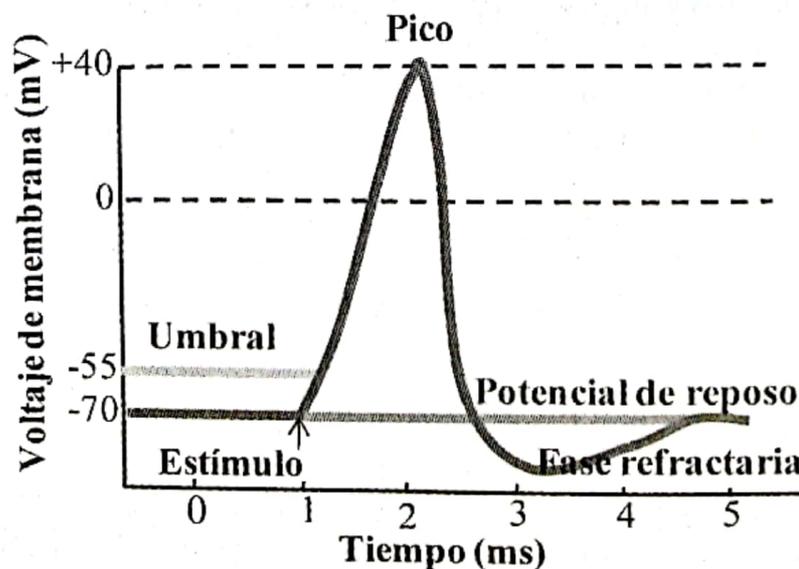
Una neurona puede recibir señales de miles de otras neuronas a nivel de la membrana de las dendritas y del cuerpo celular. Algunos de estos estímulos excitan y otros inhiben a la neurona. Además de los canales mencionados anteriormente que permanecen siempre abiertos, en la membrana hay canales proteicos que se cierran o abren dejando pasar o no iones. Existen dos formas de regulación:

- Canales dependientes de ligando: El ligando puede ser un neurotransmisor que al unirse provoca la apertura del canal.
- Canales dependientes de voltaje: Se abren o cierran según el potencial de membrana.

Los estímulos excitatorios se deben a neurotransmisores que provocan la apertura de los canales de  $\text{Na}^+$  regulados por voltaje. La membrana es ahora más permeable al  $\text{Na}^+$  que ingresa impulsado por el gradiente. El ingreso de cargas positivas provoca una disminución del potencial de la membrana receptora de  $-70 \text{ mV}$  a  $-55 \text{ mV}$  (Figura 6). Esta reducción en la negatividad del lado interno de la membrana con respecto al potencial de reposo, implica que la membrana se ha despolarizado en el lugar en que recibió el estímulo generando un potencial local excitatorio.

Los estímulos inhibitorios se producen por neurotransmisores que provocan la apertura de los canales de  $\text{Cl}^-$ . La concentración de  $\text{Cl}^-$  es mucho mayor fuera que dentro de la célula. Por esta razón, la apertura del canal favorece el ingreso de  $\text{Cl}^-$  y el lado interior se vuelve más negativo que en el estado de reposo. Esto implica que la membrana se ha hiperpolarizado (de  $-70 \text{ mV}$  a  $-75 \text{ mV}$ ) y se ha producido un potencial inhibitorio. Otras acciones inhibitorias son mediadas por canales que permiten el pasaje del ión  $\text{K}^+$ .

Figura 6. Fases del potencial de acción en una neurona



Los potenciales locales inhibitorios se oponen al avance de los excitatorios, es decir la hiperpolarización de ciertas regiones, contrasta con la despolarización de otras. Cuando los potenciales locales excitatorios superan a los inhibitorios, pero no se alcanza el umbral de excitación, o cuando los potenciales locales inhibitorios son mayores que los excitatorios, la neurona no transmite impulso alguno. Cuando la despolarización es mayor que la hiperpolarización y la magnitud de la diferencia es suficiente para que dicha despolarización llegue al cono axónico (inicio del axón), se ha alcanzado el umbral de excitación. El potencial de acción es una respuesta a todo o nada. En valores de potencial eléctrico, el umbral de excitación es de unos  $-55$  mV. El  $\text{Na}^+$  ingresa por los canales específicos regulados por voltaje y provoca la despolarización de la membrana del cono axónico. Esto determina que se abran en cadena todos estos canales a lo largo de axón.

La membrana del axón recupera rápidamente su impermeabilidad al  $\text{Na}^+$  (se cierran los canales de  $\text{Na}^+$ ) y aumenta la permeabilidad al ión  $\text{K}^+$  (se abren los canales específicos de  $\text{K}^+$  regulados por voltaje) y  $\text{K}^+$  el sale de la neurona. La salida de  $\text{K}^+$  compensa la entrada anterior de  $\text{Na}^+$ . De este modo se restaura la polaridad inicial de la membrana del axón, volviendo al potencial de reposo. La repolarización de la membrana permite que éste pueda volver a transmitir otro impulso nervioso.

Si la intensidad de una neurona excitatoria aumenta, no se produce un potencial de acción más intenso sino que aumenta la frecuencia. El aumento de frecuencia tiene un límite, determinado por el período refractario, que es un breve período de unos pocos milisegundos después de la iniciación del potencial de acción, durante el cual no se puede provocar otro potencial de acción.

## Bomba de sodio y potasio

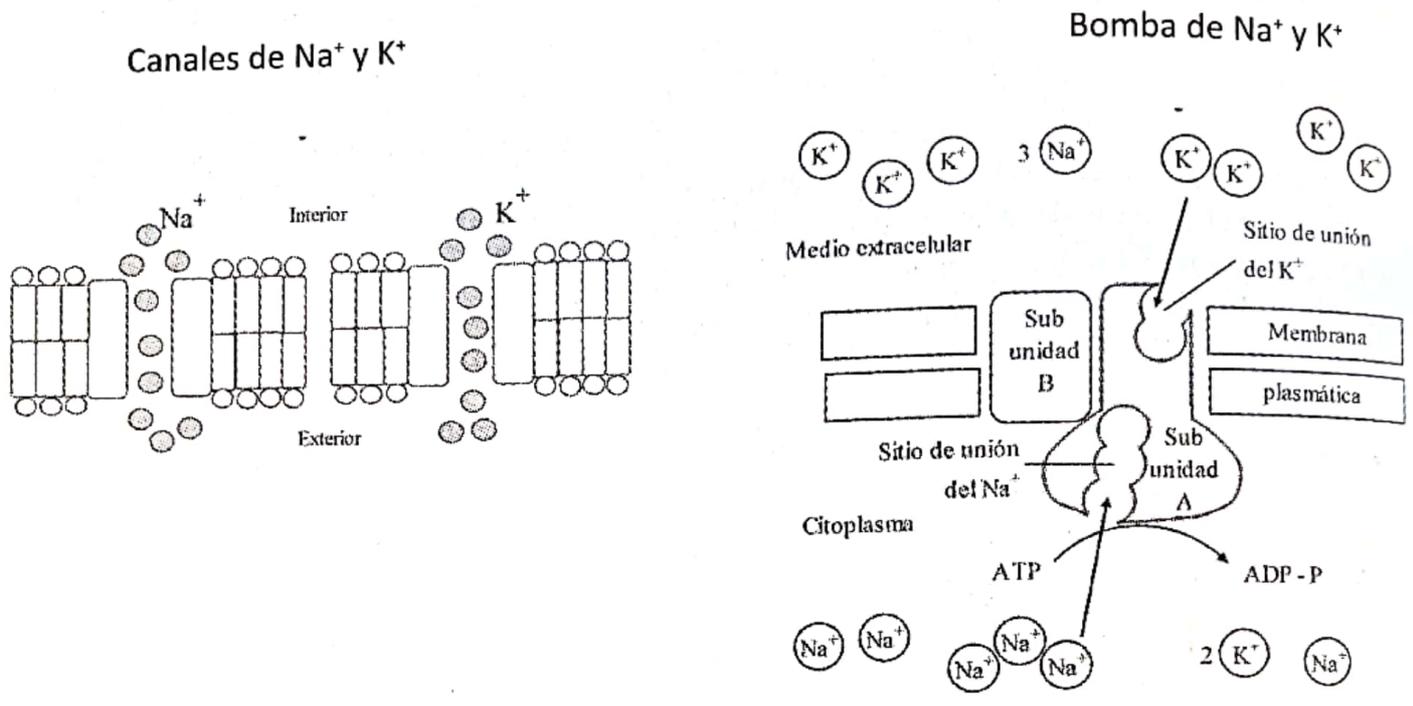
El desequilibrio iónico de la membrana se debe a la distinta permeabilidad que presenta frente a cada uno de los cationes. La permanente salida de  $\text{K}^+$  y la constante entrada de  $\text{Na}^+$  dispararía los gradientes. Para evitar esto, existe un transporte activo a través de la bomba  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  ATPasa que es la proteína membranaria que actúa como un transportador transfiriendo simultáneamente cationes e hidrolizando ATP. Consiste en dos subunidades:

**Subunidad A** Posee dos centros de unión al  $\text{K}^+$  extracelular y tres centros de unión al  $\text{Na}^+$  intracelular, que se encuentran accesibles si la proteína está fosforilada.

**Subunidad B** No sería importante para el transporte ni para la actividad ATPasa.

El ATP se hidroliza, generando ADP y liberando la energía necesaria para la actividad enzimática. La energía liberada induce un cambio en la conformación de la proteína membranaria, que implica la expulsión de tres  $\text{Na}^+$ , al exterior de la célula. Esto hace posible la unión de dos  $\text{K}^+$  en la cara extracelular, liberando los dos  $\text{K}^+$  en el medio intracelular.

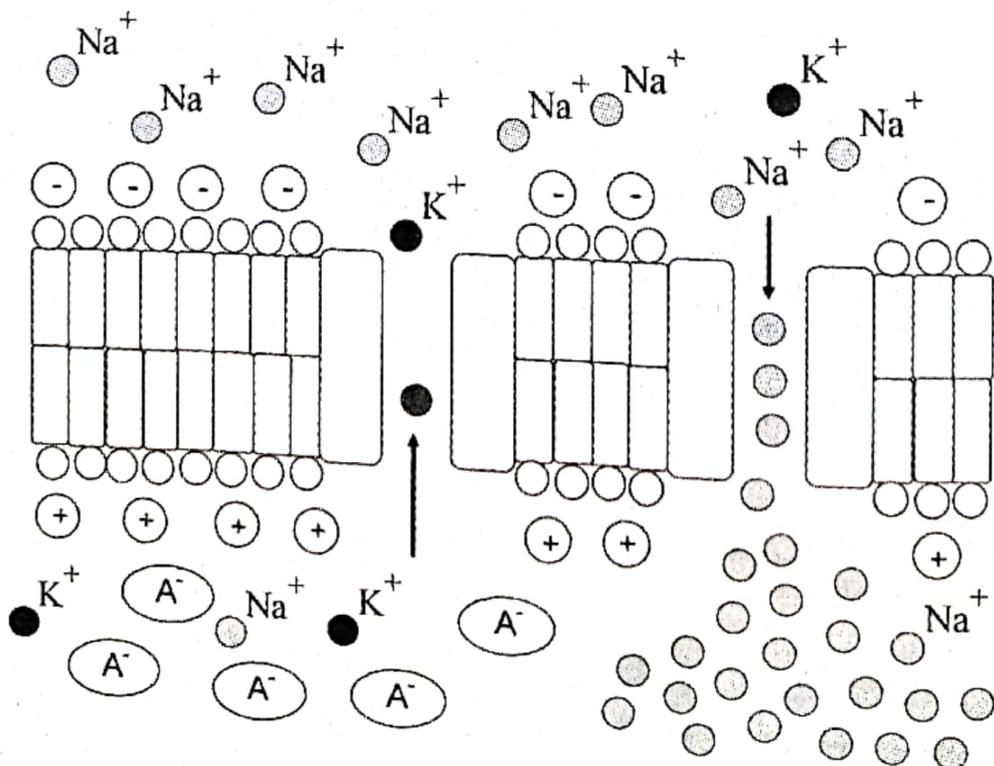
Figura 7. Canales y bomba de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> en la membrana de la neurona



Estados de la membrana en función del procesos de intercambio iónico

Como se ha mencionado antes, se distinguen diferentes estados de la membrana en función de los procesos de intercambio iónico: La despolarización, cuando se aplica un estímulo adecuado a la membrana de la neurona, se altera su permeabilidad, permitiendo la entrada de Na<sup>+</sup> a favor de su gradiente de concentración. Este ingreso es tan intenso que no puede ser compensado por la salida de Na<sup>+</sup> a través de la bomba de Na<sup>+</sup>. Así, el flujo de Na<sup>+</sup> invierte la diferencia de voltaje pasando el exterior a ser negativo y el interior positivo (Figura 8).

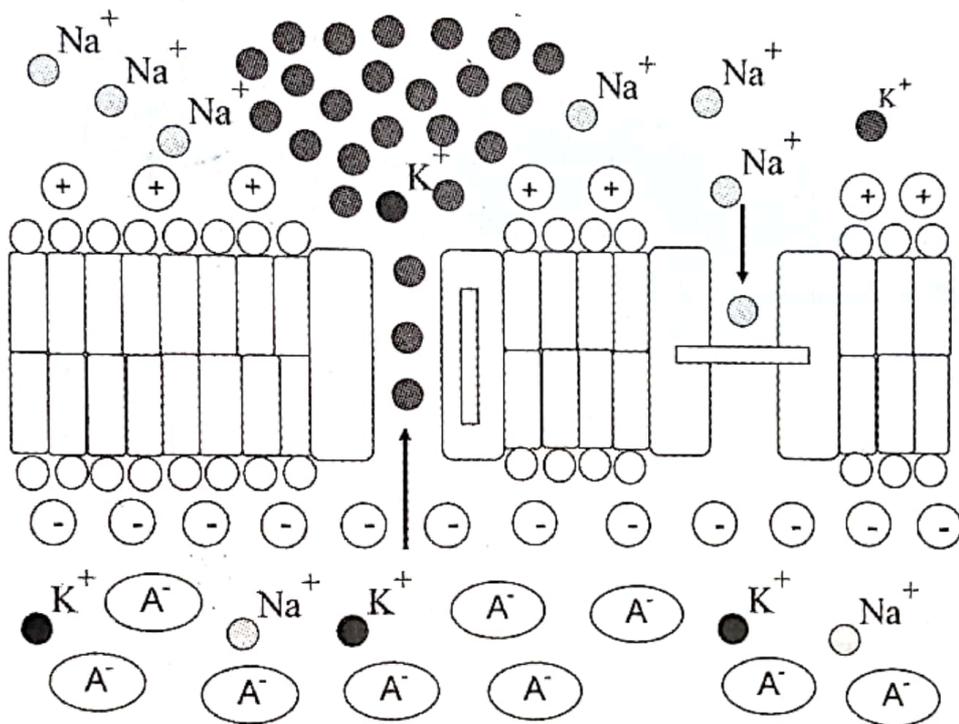
Figura 8. Despolarización



## La repolarización

Conforme se iguala el gradiente de concentración, el flujo de  $\text{Na}^+$  decrece, mientras que el  $\text{K}^+$  sale de la célula para neutralizar la electronegatividad del exterior. El tránsito de  $\text{K}^+$  se produce un milisegundo después que el de  $\text{Na}^+$ . La salida de  $\text{K}^+$  es mayor que la necesaria para restablecer el potencial de reposo, por lo que la membrana queda hiperpolarizada, con mayor electronegatividad en el interior (Figura 9).

Figura 9. Repolarización



Las zonas adyacentes al área estimulada sufren una atracción de sus cationes por la carga negativa de este sector, actuando como sumidero de  $\text{Na}^+$ . De este modo, se va transmitiendo la onda de electronegatividad a lo largo de toda la fibra nerviosa.

La transmisión nerviosa también es afectada por el anión  $\text{Cl}^-$ . La permeabilidad de los canales de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  sufre cambios durante la conducción del impulso nervioso mientras que los canales de  $\text{Cl}^-$  no cambian.

Como se comentó anteriormente, la comunicación entre neuronas se realiza por moléculas llamadas neurotransmisores, liberados en el espacio sináptico, que es un espacio interneuronal de alrededor 10 a 20 nm. Cuando el potencial de acción alcanza la sinapsis permite que se liberen neurotransmisores.

### Neurotransmisores

Acetilcolina: excitatorio en neuronas y músculos

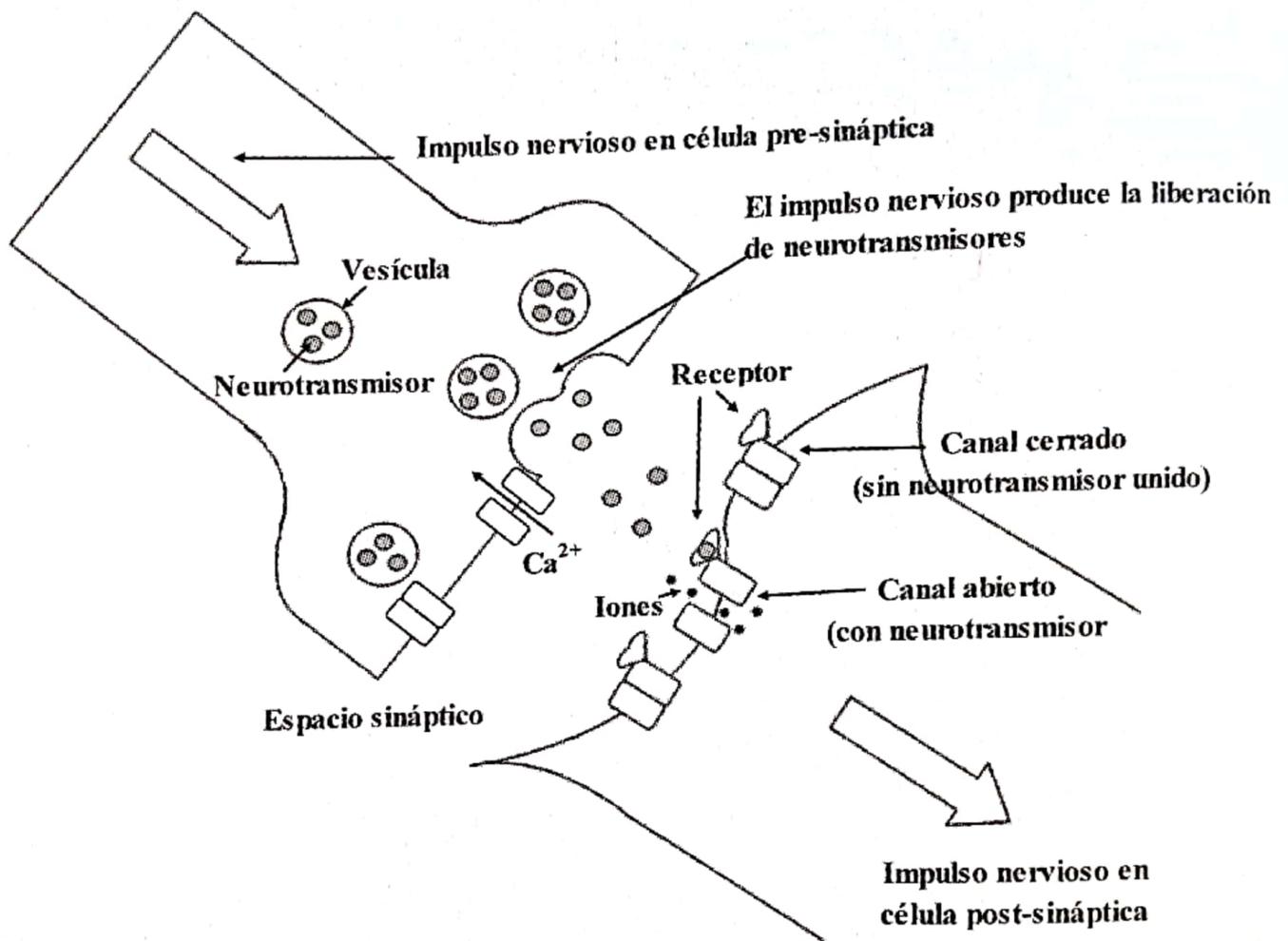
GABA: generalmente inhibitorio en neuronas

L- Glutamato: acción en la unión neuromuscular

Octopamina: modula la actividad muscular, mejorando la contracción muscular, en parte por el aumento de la velocidad de contracción y relajación. En abeja y *Drosophila* cumple función en el aprendizaje y la memoria. En las luciérnagas se libera durante la producción de luz.

Un ejemplo de comunicación entre neuronas y del proceso liberación de neurotransmisores se muestra en la Figura 10.

Figura 10. Transmisión del impulso nervioso y liberación de neurotransmisores



Un neurotransmisor se forma en la mitocondria y se almacena en las vesículas presinápticas de la neurona. En ellas se acumulan protones a expensas de ATP. Estos protones son intercambiados luego por neurotransmisores por medio de una proteína específica. La vesícula cargada con neurotransmisores es tomada por una proteína citoplasmática de transporte y llevada a través del citoplasma por los microtúbulos a la región sináptica de la neurona. Cuando un potencial de acción llega al extremo de un axón se admite la entrada de  $Ca^{2+}$  al citoplasma. Este flujo de  $Ca^{2+}$  hace que la vesícula libere los neurotransmisores en el espacio sináptico. Los neurotransmisores pasan al espacio sináptico y se enlazan con receptores postsinápticos específicos, instando el cambio de la permeabilidad de la membrana. Luego, la vesícula vacía es rodeada de proteínas llamadas clatras que la reingresan desde la membrana al citoplasma. Así, la vesícula está preparada nuevamente para acumular protones y recomenzar el ciclo.

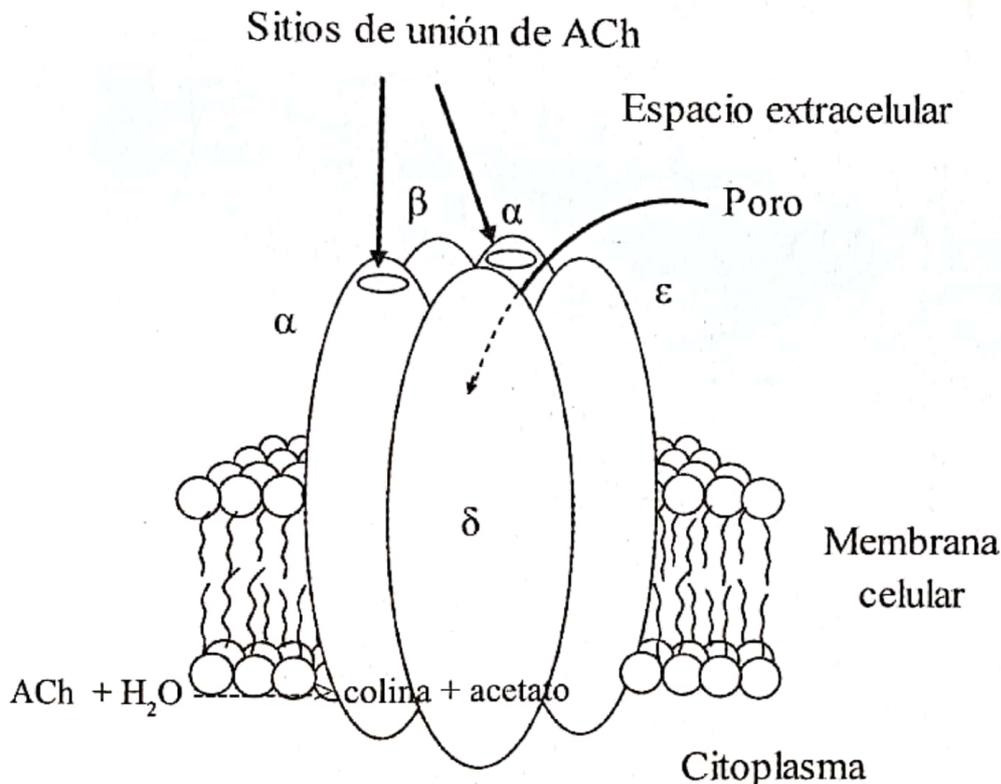
Existen insecticidas de diferentes familias químicas que interfieren con la transmisión nerviosa.

## 1. Inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE)

Los productos que poseen este mecanismo de acción incluyen a órganofosforados (OP) y a los carbamatos.

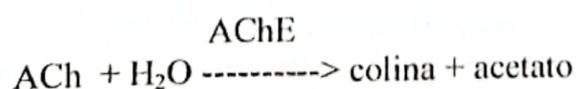
La acetilcolina (ACh) se une con los receptores nicotínicos ubicados en la célula postsináptica (nAChR) (Figura 11).

Figura 11. Esquema de un receptor nicotínico (nAChR)



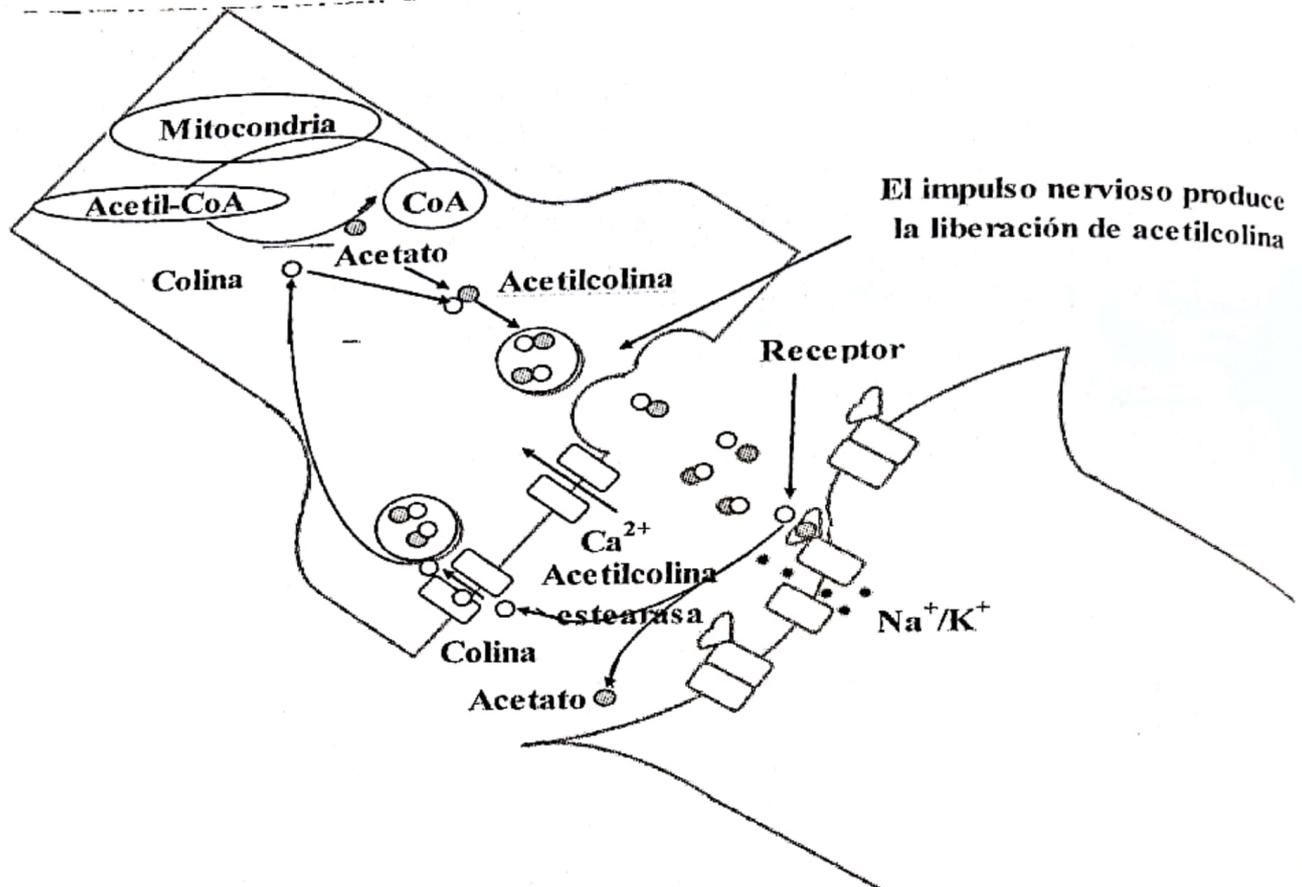
El nAChR se llama así porque se une a la nicotina. Hay también receptores de acetilcolina que se unen a la muscarina y por ello se llaman muscarínicos pero no están implicados en el mecanismo de acción de plaguicidas. El nAChR está compuesto de 5 subunidades. 2  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ . La secuencia de aminoácidos de las subunidades  $\alpha$  tiene una región de glicolípidos que contiene el sitio de unión de ACh. El receptor se activa por la unión de dos moléculas de ACh por subunidad  $\alpha$  y el canal se vuelve más simétrico, abriéndose un poro de alrededor de 0,65 nm que permite la difusión a través de la membrana de los iones Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>. El paso de otros cationes y de cualquier anión es impedido, lo que indica la alta selectividad del receptor.

Después de 1-2 ms, la ACh se libera del receptor y se cierra el poro. La ACh es eliminada del receptor por acción de la AChE y la célula entra en reposo. La AChE cataliza la siguiente reacción:



La colina es absorbida por las células presinápticas y empleada en la síntesis de más ACh, mientras que el acetato es transportado a otros tejidos y metabolizado (Figura 12).

Figura 12. Esquema de la formación y acción de la acetilcolina



La sinapsis neuromuscular de los insectos no es colinérgica como en los mamíferos sino que participa la glutamina.

Debido a su alta liposolubilidad estos productos se acumulan en tejidos ricos en grasas.

## 1A. Carbamatos

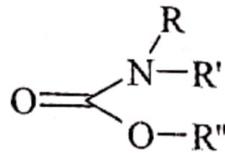
### Introducción

El primer carbamato conocido fue la fisostigmina, también conocido como eserina, es un alcaloide que se extrae de la planta *Physostigma venenosum* o haba de Calabar, planta perenne que se encuentra en África Occidental. Lo usaron las tribus nativas como "veneno de ordalia" en sus ritos de brujería y fue conocido en Europa a través de misioneros escoceses alrededor de 1840. Su actividad insecticida se descubrió en 1947 en Geigy Company en Suiza.

Los carbamatos comprenden además de insecticidas, herbicidas (butilato, EPTC) y fungicidas (carbendazim, benomil, tiabendazol). Los insecticidas carbamatos son ésteres del ácido carbámico (Figura 13). El primero que tuvo éxito comercial, el carbaril, fue introducido en 1956 por Union Carbide. A nivel mundial, este producto se ha vendido más que todos los demás carbamatos juntos. A partir de ahí, BASF, DuPont, FMC Corporation, Syngenta, Dow AgroSciences, Bayer y otra compañías desarrollaron y comercializaron insecticidas carbamatos, todos con amplio espectro de acción.

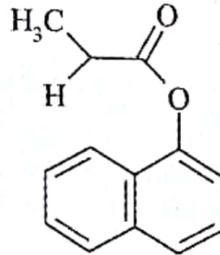
Este grupo sigue siendo utilizado aunque su uso está disminuyendo.

Figura 13. Estructura química del ácido carbámico



Algunos poseen un anillo arilo sustituyente como el carbaril (Figura 14) que es el grupo que desaparece al unirse a la AChE.

Figura 14. Fórmula estructural del carbaril



Otros carbamatos, de naturaleza más alifática, son lo suficientemente hidrosolubles como para tener además de la acción de contacto, acción sistémica.

**Acción en la plaga:** contacto, ingestión o inhalación.

**Acción en la planta:** contacto, sistémica o translaminar.

#### Mecanismo de acción

Son inhibidores de la AChE por lo que se produce acumulación de ACh en la sinapsis. Esto ocasiona hiperexcitación del sistema nervioso central ya que posee sinapsis colinérgicas. En insectos la acetilcolina no interviene en la transmisión del impulso nervioso al músculo ya que esta transmisión se hace a través de glutamato.

#### Síntomas

Son comunes con los organofosforados que se desarrollan en sección 1B.). A nivel de nervioso central, los carbamatos producen contracciones rápidas de los músculos voluntarios y finalmente, parálisis. Los síntomas se observan enseguida después de la aplicación y consisten en contracciones y muerte rápida. Sin embargo, como a menudo requieren una activación biológica y deben penetrar en el SNC, no tienen una acción tan rápida como la de los piretroides (ver sección 3A.).

#### Toxicidad

Este punto se desarrolla con mayor detalle en organofosforados. La toxicidad de los carbamatos es muy variable, pero todos son más rápidamente detoxificados y excretados que los OP aunque algunos carbamatos son muy tóxicos para mamíferos y, por tanto, deben manejarse con cuidado. La enzima unida a carbamatos (carbamilada) es mucho más estable que el intermedio acetilado. La AChE carbamilada se hidroliza en un período corto de tiempo (minutos) por lo que es una inhibición relativamente reversible. Además, algunos carbamatos son potentes inhibidores de la aliesterasa (esterasa alifática con funciones no bien conocidas).

### **Efecto sobre los enemigos naturales**

Entre los insectos, estos productos son particularmente tóxicos para los himenópteros (parasitoides y abejas). No son aptos para manejo integrado de plagas (MIP).

### **Efecto sobre el ambiente**

Se degradan con facilidad en el ambiente, de modo que poseen persistencia baja.

### **Productos registrados en Argentina**

#### ***Insecticidas***

**Benfuracarb:** insecticida sistémico (es también nematocida)

**Carbaril:** muy baja actividad sistémica

**Carbofurán:** terapico de semillas sistémico.

**Carbosulfán:** terapico de semillas sistémico

**Metiocarb y metilmercapturon:** insecticida (es también molusquicida)

**Metomil:** insecticida sistémico

**Pirimicarb:** insecticida (controla pulgones), con poder de volteo. Sistémico, poco residual con actividad traslaminar. Es absorbido por las raíces con traslocación por el xilema.

**Tiodicarb:** insecticida sistémico y terapico de semillas

#### ***Insecticidas y acaricidas***

**Formetanato clorhidrato:** No hay evidencia de actividad sistémica ni por penetración en las hojas, ni por absorción por las raíces. En citrus y ornamentales para el control de arañuelas.

## **1B. Órganofosforados (OP)**

### **Introducción**

Los OP varían mucho en estructura química, pero siempre contienen C y P en su molécula. Estos compuestos son típicamente solubles en solventes orgánicos, aunque algunos pueden mezclarse con agua. Se los suele llamar COFA (Compuestos OrganoFosforados Anticolinesterasa). A continuación se resume la historia de los OP:

**1930** Descubrimiento de su estructura por el químico alemán German Schrader en la división Bayer de Alemania y desarrollo del primer insecticida de este grupo: clorpirifosfato (tetraetil pirofosfato)

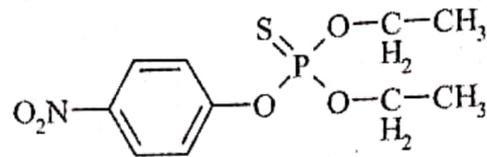
**1942** Descubrimiento del paratión

**2da. Guerra Mundial** Las propiedades insecticidas de los OP fueron estudiadas cuando se buscaban sustitutos para la nicotina, que se usaba intensamente como insecticida. Inicialmente, se estudiaron los gases nerviosos sarín, soman y tabun y posteriormente se sintetizaron más de 100 insecticidas de este grupo. Debido a la relativamente baja persistencia de la mayoría de los OP, se indujo a su uso agrícola como sustitutos de los organoclorados.

**1996** Por la relativamente alta toxicidad de los OP, la EPA en Estados Unidos realizó una reevaluación de todo el grupo. Muchos OP fueron cancelados y otros perdieron usos. Aunque su empleo está declinando, a nivel mundial se estima que representan el 34%

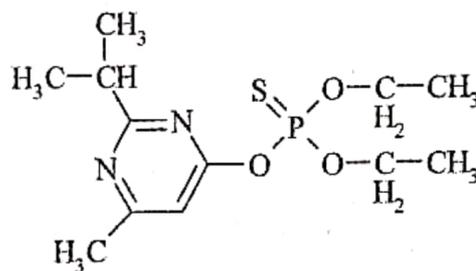


Figura 17. Estructura química de un derivado fenílico



**Derivados heterocíclicos.** Las estructuras de los anillos están compuestas por elementos diferentes -oxígeno, nitrógeno o azufre- (Figura 18). El primero de este grupo fue el diazinón, introducido en 1952. Otros compuestos pertenecientes son metil azinfos, clorpirifós, clorpirifós-metil, metidatión, fosmet y isazofós.

Figura 18. Estructura química de un derivado heterocíclico



**Acción en la plaga:** contacto, ingestión o inhalación.

**Acción en la planta:** contacto, de profundidad o sistémicos.

#### **Mecanismo de acción**

Son inhibidores de la AChE (ver A1. Carbamatos).

#### **Síntomas**

Los síntomas son comunes en los COFA (ver A1. Carbamatos).

#### **Resistencia**

Existe resistencia a OP por modificación de este sitio de acción, aunque en general se debe a un aumento en su metabolización por vía de las monooxigenasas del citocromo P450, que son enzimas que oxidan una amplia variedad de xenobióticos.

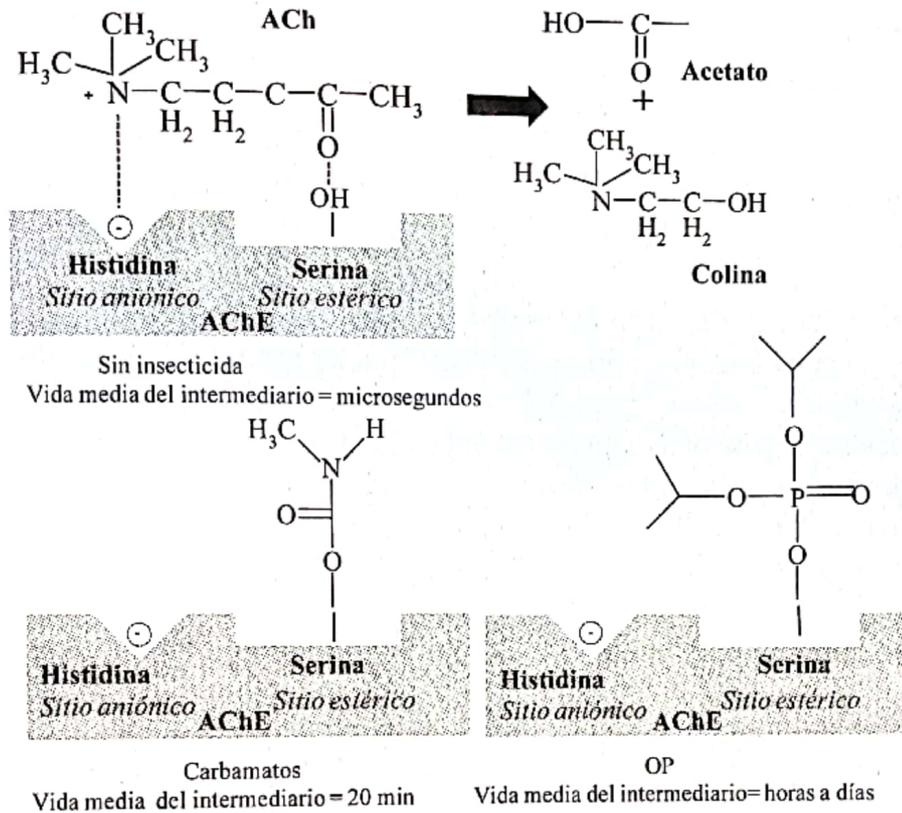
#### **Toxicidad**

La AChE de los insectos tiene más afinidad por los OP que la de los mamíferos. Además, los productos oxidados (paraoxon) son más tóxicos para los insectos que para los mamíferos. Estos últimos tienen una segunda enzima, la butirilcolinesterasa, muy abundante en el plasma sanguíneo, que reacciona inhibiendo los OP y así provee cierta reducción en la concentración en el cuerpo de la que los insectos carecen. Por otro lado, los OP que contienen azufre ligado al P mediante un doble ocurre desulfuración oxidativa por vía de las monooxigenasas del citocromo P450 que lugar de producir desactivación produce activación por lo cual el metabolito oxidado es el más tóxico.

La toxicidad aguda de los OP para mamíferos varía sustancialmente, aunque muchos de ellos son altamente tóxicos. Al igual que los carbamatos, los OP se unen a través de un ataque

del grupo hidroxilo de serina sobre el átomo de P relativamente positivo del OP de la serina en la AChE produciendo AChE fosforilada (Figura 19). Esta unión tiene una vida media mucho mayor que en el caso de carbamatos.

Figura 19. Comparación del efecto en el sitio de acción y la vida media entre carbamatos y OP



Diagramas modificados de Wiener y Hoffman (2004).

### Efecto sobre los enemigos naturales

No son aptos para MIP.

### Efecto en el ambiente

En el ambiente, hay numerosos microorganismos capaces de degradar estos compuestos. La mayoría de los microorganismos usa a los OP como fuente de alguno de los elementos que contiene (C, P o S).

### OP como bloqueadores de citocromos P450s en plantas

Los OP bloquean a los citocromos P450s y en consecuencia se anulan los procesos de defensa de la planta a xenobióticos. En base a esto, se recomienda no aplicar insecticidas OP en maíz 14 días antes o después del tratamiento con nicosulfuron debido a los problemas de fitotoxicidad que puede producir al eliminarse el mecanismo de selectividad al herbicida.

Piperofós y anilofós, ambos insecticidas OP, se emplearon combinados con propanil para romper la resistencia en *Echinochloa colona*. En esta especie, la resistencia metabólica se debe a la presencia natural de un elevado nivel y expresión de la enzima aril-acilmidasa (AAAsa), a la presencia natural de un elevado nivel y expresión de la enzima aril-acilmidasa (AAAsa), la principal esterasa de la molécula de propanil. La AAAsa del arroz permite que el cultivo sea selectivo a propanil y tiene mayor afinidad por propanil *E. colona*. En función de esto, el efecto de

antídoto de los OP podría ser útil para controlar la maleza en el arroz. Además, el arroz puede metabolizar a piperofós y anilofós, por lo cual son herbicidas selectivos al cultivo. En *Echinochloa crus-galli* resistente a propanil los resultados de la mezcla son erráticos, quizás debido a diferencias en las isoenzimas de ambas especies. En arroz en California, el malatión bloqueó la resistencia metabólica a penoxsulam, bispiribac-sódico, tiobencarb y cihalofop-butilo y la mezcla de tiobencarb con bispiribac-sódico se usó para quebrar la resistencia a bispiribac en biotipos resistentes de *Echinochloa phyllopogon*. A la dosis y época de aplicación empleada el tiobencarb no reduce el crecimiento de la maleza, pero elimina la resistencia a bispiribac. La resistencia a bispiribac es también de tipo metabólico mediante actividad P450s. El tiobencarb es inhibidor de P450s, pero lo interesante es que *E. phyllopogon* también es resistente a tiobencarb debido a P450s. El tiobencarb sería un sustrato trampa para la enzima evitando su acción sobre bispiribac. De todas formas tiene mayor especificidad por las isoenzimas presentes en la maleza que por las del arroz, pues el control se sinergiza sólo sobre *E. phyllopogon* sin incremento alguno en la fitotoxicidad al arroz. Propanil y bispiribac-sódico se emplean en la mezcla con el agente sinérgico a dosis mucho menores que las dosis de campo recomendadas.

En Australia, recientemente el uso de un OP aplicado al suelo poco antes de la aplicación de trifluralina en preemergencia pudo revertir una forma de resistencia, haciendo a la población de malezas susceptible de nuevo. Si bien no se recomienda comercialmente, surge como una posibilidad interesante.

### Productos registrados en Argentina

#### **Insecticidas**

**DDVP:** conocido también como diclorvos. En granos almacenados, por su acción preventiva y curativa.

**Fenitrotión:** en granos almacenados. amplio espectro de acción y poca persistencia (menor a 7 días). (C)

**Piridafentión:** en hortícolas y frutales para control de lepidópteros y trips. Es selectivo de enemigos naturales lo que permite su empleo en programas de manejo integrado (C).

**Acefato:** en cereales, girasol, poroto, etc. amplio espectro de acción. Terápico de semillas controlando desde siembra hasta aparición de 4 a 6 hojas del cultivo. (C y S).

**Fentión:** empleado principalmente contra pulgones en citrus y ornamentales (S).

**Metidatión:** control de insectos masticadores, chupadores y minadores en alfalfa, algodón, citrus, frutales, hortalizas, etc. (P)

**Profenofos:** para controlar orugas en algodón y soja en combinación con lufenurón (P).

#### **Insecticidas y acaricidas**

**Fentoato:** controla lepidópteros, mosquita del sorgo.

**Pirimifos-metil:** en granos almacenados. Muy residual. No afecta poder germinativo de las semillas ni da olor al grano.

**Dimetoato:** en muchos cultivos contra insectos de aparato bucal picador-suctor y ácaros. (S)

**Oxidemeton-metil:** en algodón, cereales, hortalizas y frutales. Muy tóxico. (C y S)

**Clorpirifos-etil:** es uno de los más usados en muchos cultivos contra un amplio espectro de insectos especialmente con aparato bucal masticador (ejemplo en soja *Epinotia aporema* (barrenador del brote de la soja) o picador suctor *Rhopalosiphum maidis* (por ejemplo en maíz para pulgón del maíz) y ácaros. Como terapico para tratamiento de semillas actúa por ingestión e inhalación y poco por contacto. Se usa en tabaco en aplicaciones dirigidas con mochila.

**Clorpirifos-metil:** en granos almacenados por su efecto rápido, alto poder residual y seguridad de manipuleo (P).

**Fosmet:** alfalfa algodón y frutales contra lepidópteros y ácaros. No afecta los enemigos naturales (P).

**Triazofos:** tiene amplio espectro de acción. En hortalizas, frutales, soja, algodón (es también nematocida). (P).

(C) = contacto; (S) = sistémico, (P) = profundidad

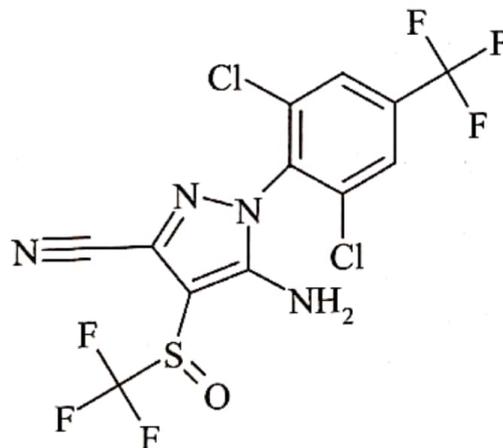
## 2. Antagonistas de los canales de cloro modulados por GABA (ácido y amino-butírico)

### 2B. Fenilpirazoles o Fiproles

#### Introducción

El fipronil fue descubierto en 1987 y registrado en 1993 por Rhone-Poulenc y adquirido por BASF en 2003. Su fórmula estructural se muestra en la Figura 20.

Figura 20. Fórmula estructural del fipronil



Es eficaz contra insectos resistentes o tolerantes a COFA y piretroides.

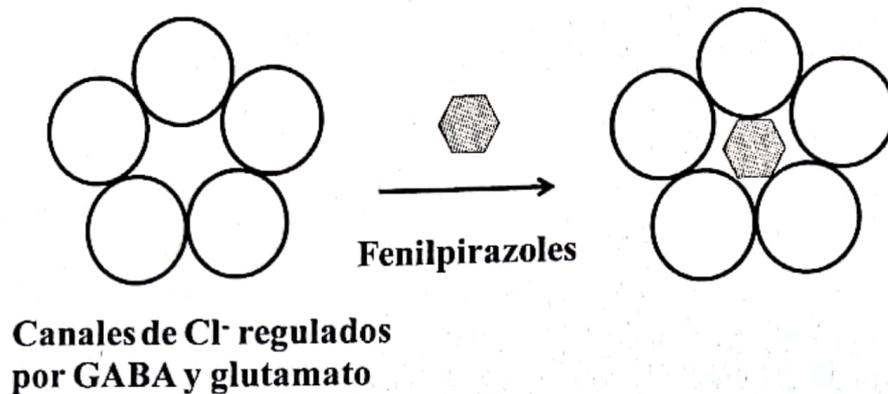
**Acción sobre la plaga:** contacto.

**Acción sobre la planta:** sistémico por raíz y en hoja.

#### Mecanismo de acción

Bloqueo de los canales de Cl<sup>-</sup> regulados por GABA y por glutamato. Al no ingresar Cl<sup>-</sup>, las neuronas se sobreestimulan (Figura 21).

Figura 21: Esquema de una vista superior de los canales de Cl<sup>-</sup> regulados por GABA y glutamato mostrando el bloqueo del canal por fenilpirazoles



### Síntomas

A las pocas horas de la aplicación se observa inactividad y luego parálisis de los insectos mientras que la muerte se produce a partir de las 48 hs de aplicado.

### Resistencia

Se pensó inicialmente que este mecanismo con dos sitios de acción podría reducir la aparición de resistencia ya que se observó inicialmente que cuando el residuo de alanina localizado cerca de la boca del poro, importante para la unión de antagonistas del GABA, muta a serina o glicina produce resistencia a ciclodienos, pero no a fipronil. Sin embargo, luego se determinó que la mutación de este residuo a asparagina en algunos insectos confiere resistencia severa a fipronil.

### Toxicidad

Moderada toxicidad aguda para mamíferos. Fipronil bloquea los receptores de GABA de los insectos en forma más potente y mayor afinidad que en ratas mientras que los canales de Cl<sup>-</sup> regulados por glutamato están presentes en insectos pero no en mamíferos. Sin embargo, los metabolitos como fipronil-sulfona son más activos en mamíferos. Posee toxicidad moderada en aves y es muy tóxico para abejas y peces.

### Efecto sobre enemigos naturales

No es apto para MIP.

### Productos registrados en Argentina

**Fipronil:** en girasol, pasturas, arroz, soja y sorgo controla hormigas, grillo topo, tucuras y astilo moteado, en césped en parques y jardines controla hormigas. En soja se usa para picudo de la soja y en algodón para picudo grande.

**Ethiprole:** en soja se combina con fipronil para picudo.

### 3. Moduladores de los canales de sodio

#### 3A. Piretroides

##### Introducción

A partir de *Chrysanthemum cinerariaefolium* (crisantemo), se obtienen diversas sustancias con propiedades insecticidas:

**Piretro:** se refiere a los capítulos secos y pulverizados de flores de crisantemo. Es poco usado en la actualidad con fines agrícolas debido a su costo y a su inestabilidad en presencia de altas temperaturas y luz solar.

**Piretrinas:** son un grupo de ingredientes activos encontrados en las flores de crisantemo. Son inestables cuando se exponen a la luz por sólo unas pocas horas. La fotodegradación resulta en la descomposición de la molécula a productos menos tóxicos.

**Piretroides:** son compuestos sintéticos (ésteres del ácido crisantémico) semejantes a las piretrinas en su estructura química, aunque más tóxicos para los insectos y más fotoestables. Su residualidad puede ser de una semana o más. Tienen un alto grado de lipofiliidad. Son productos poco selectivos para la fauna benéfica.

Los piretroides han tenido una evolución interesante que ha sido dividida en generaciones.

##### Generaciones

**Primera generación:** los piretroides se aislaron por primera vez en 1924, aunque la primera generación de piretroides sintéticos comienza alrededor de 1949, época en que se desarrollaron la aletrina y resmetrina, ambas descubiertas en la Estación Experimental de Rothamsted. La fracción ácida se basó en el ácido crisantémico, presente en la piretrina I. Este ácido tiene un anillo ciclopropano que no está presente en los compuestos piretroides más recientes. En términos de potencia insecticida, el mayor hallazgo fue la introducción de un residuo ciano (CN) en el carbono  $\alpha$  de la fracción del alcohol 3-fenoxibencil. Esa adición mejoró la actividad insecticida en alrededor de 3 a 6 veces en comparación con los piretroides no ciano.

**Segunda generación:** incluye tetrametrina (1965), seguida por resmetrina en 1967 (20 veces más eficaz que el piretro), bioresmetrina (50 veces más eficaz que el piretro) (1967), bioaletrina (1969) y fonotrina (1973). Aún fotolábiles, pero algo menos que la primera generación.

**Tercera generación:** incluye permetrina, que es el primer piretroide con menor fotolabilidad y aparecieron en 1972-73. Se convirtieron en los primeros piretroides agrícolas de amplio uso debido a su excepcional eficacia con dosis bajas (0,1 kg ia/ha) y a su fotoestabilidad. Pueden persistir en la cutícula de la planta, lo que le da una mayor residualidad comparada con otros piretroides más fotolábiles. Su residualidad es de 4-7 días sobre el follaje del cultivo.

**Cuarta generación:** incluye productos desarrollados desde 1975 hasta la actualidad y es interesante debido a su eficacia en un rango de dosis muy bajas 0,1 a 0,01 kg ia/ha. Esta generación incluye entre otros a bifentrin, cipermetrina, betaciflutrin, deltametrina, esfenvalerato, fenpropatrina, gammacialotrina, lambdacialotrina y teflutrina. Son fotoestables. Tienen una volatilidad mínima, lo que implica una residualidad extendida de hasta de 10 días en condiciones óptimas. Una adición reciente a la cuarta generación de piretroides es acrinatrina, registrada en 1998.

**Quinta generación:** no tiene uso en la agricultura porque es muy fotolábil y su uso se restringe a domos sanitarios para control de moscas y otros insectos.

### Estructura de los piretroides

Dos compuestos de piretrina son los responsables de la acción insecticida del piretro. Se designaron como piretrina I y II. Piretrina I tiene una fracción ácido monocarboxílico (ácido crisantémico), mientras que la piretrina II tiene un ácido dicarboxílico (ácido pirétrico). La otra fracción de interés en las piretrinas es un alcohol, una ciclopentenolona sustituida. Estudios iniciales con estos dos compuestos indicaron que la acción insecticida estaba localizada en la piretrina I. Sin embargo, estudios posteriores indicaban que la más potente era la piretrina II. Estas discrepancias se atribuyeron a las dificultades para aislar las piretrinas en forma pura, la fotodegradación de las fracciones y las diferencias en la selección de las especies de insectos. Finalmente, se determinó que la piretrina I era efectiva para matar los insectos mientras que la piretrina II explicaba el poder de volteo (o knockdown). Posteriormente, se diseñaron investigaciones para mejorar la eficacia de los extractos de piretro contra insectos modificando la estructura química de los compuestos constituyendo los denominados piretroides.

### Isomería

Los piretroides son muy flexibles, con muchas posibles geometrías, lo que permite la formación de isómeros. La molécula de algunos posee un centro asimétrico en la fracción ácida o alcohólica que determina la existencia de una mezcla de isómeros (cis/trans). La actividad insecticida reside principalmente en sólo uno o dos isómeros. En algunos de los piretroides comerciales, se selecciona sólo el o los isómeros activos en la mezcla (cis). Se llaman piretroides depurados. Por ejemplo, aletrina puede tener hasta cuatro isómeros o un solo isómero (S-bioaletrina). En cambio, la vía biosintética para generar deltametrina y esfenvalerato resulta en el enriquecimiento con un solo isómero. En general, los piretroides en mezcla de ésteres del tipo I R y S son los más exhiben la mayor eficacia.

### Clasificación de piretroides

En una clasificación se divide a los piretroides teniendo en cuenta toxicidad aguda y los síntomas de intoxicación luego de administración intravenosa en mamíferos. De los 18 ésteres de varios alcoholes primarios examinados, 15 compuestos produjeron síntomas de intoxicación correspondientes a los descritos hasta el momento para piretrinas y piretroides, denominándose a este grupo síndrome T (de Tremor en inglés, es decir temblor en castellano), mientras que los compuestos remanentes no produjeron síntomas de intoxicación detectables a las dosis probadas. En cambio, entre los 17 ésteres de alcoholes con  $\alpha$ -ciano-3-fenoxibencil examinados, 12 produjeron síntomas de intoxicación como los descritos hasta el momento para deltametrina, designándose a este grupo como CS (síndrome de coreoatetosis con salivación), mientras que 4 produjeron el síndrome T de intoxicación. Se encontraron un éster con  $\alpha$ -ciano-3-fenoxibencil y un compuesto en el cual el grupo  $\alpha$ -ciano estaba reemplazado por un grupo  $\alpha$ -etilil que produce elementos de ambos síndromes (temblor y salivación).

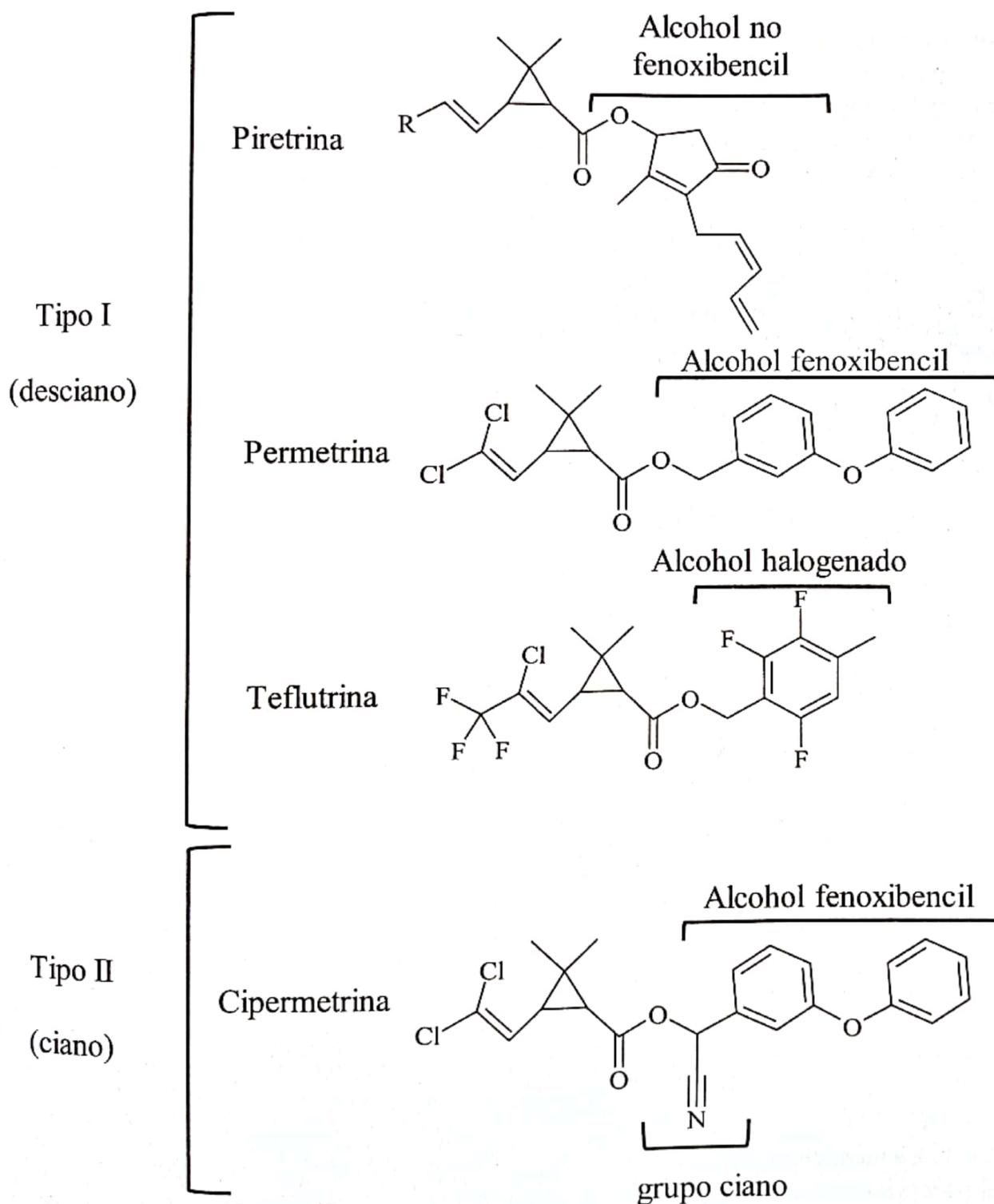
Otra clasificación se basa en la nomenclatura según estructura química (Tipo I y Tipo II)

**Tipo I:** sin grupo ciano (desciano). Los compuestos que no contienen un alcohol fenoxibencil (piretrinas, tetrametrina) son inestables frente a luz y esto impide su uso en condiciones de campo. La introducción de un alcohol fenoxibencil en permetrina o de un alcohol halogenado

en teflutrina mejoran la estabilidad química y permiten su uso a campo ya que aumenta la eficacia insecticida.

**Tipo II:** con grupo ciano. En algunos importantes piretroides de este grupo, se ha incluido un anillo fenílico como es el caso de cipermetrina, lambdacialotrina, fenvalerato y fluvalinato (Figura 22)

Figura 22. Estructura química de los piretroides



En general, se considera que los compuestos Tipo I producen el síndrome T de intoxicación mientras que los Tipos II producen el síndrome CS de la primera clasificación. Sin embargo, la correspondencia entre los Tipo I/II (en base a estructuras) y T/CS (en base a toxicidad y síntomas) no es perfecta ya que algunas estructuras Tipo II producen tanto intoxicaciones con síndrome T o que exhiben elementos de los síndromes T y CS.

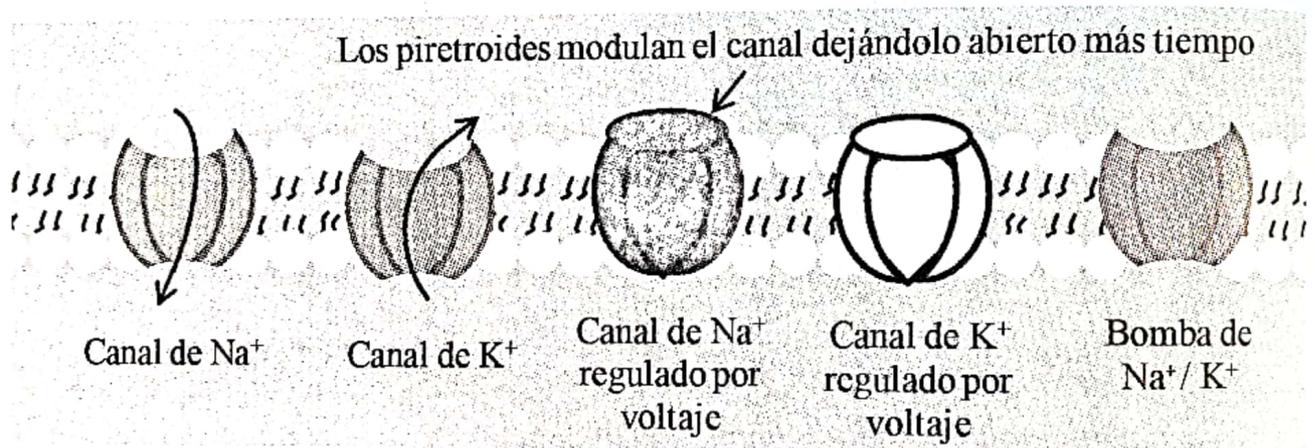
**Acción en la plaga:** contacto ( $K_{ow}$  alto los hace lipofílicos y de fácil penetración en cutícula) e ingestión. Esto contribuye a explicar el alto poder de volteo o knock-down.

**Acción en la planta:** contacto

### Mecanismo de acción

Los piretroides modulan la actividad del canal de  $Na^+$  regulado por voltaje que se encuentra en el axón. La modulación consiste en que reducen el cierre del canal, causando que permanezca abierto más tiempo. Las acciones diferentes observadas para ambos tipos de compuestos se deben a la duración del flujo de  $Na^+$  (Figura 23).

Figura 23: Acción de los piretroides en el axón



En experimentos electrofisiológicos realizados en ranas, calamares y peces se determinó que los piretroides tipo I producen descargas repetitivas a partir de un simple estímulo que duran décimas o centésimas de milisegundos. Es el resultado del aumento de la despolarización después del potencial de reposo que se prolonga más que el normal. Los del Tipo II causan despolarización de la membrana y bloqueo de la conducción estímulo-dependiente, que dura algunos minutos o aún más. Estos efectos sobre el flujo de  $Na^+$  causan un profundo incremento en la liberación de glutamato de la terminal nerviosa.

En general, los piretroides producen en artrópodos hiperexcitabilidad, convulsiones y temblores de todo el cuerpo, que se manifiestan 1 a 2 minutos después del tratamiento, pérdida de la postura normal y de la locomoción (efecto de choque).

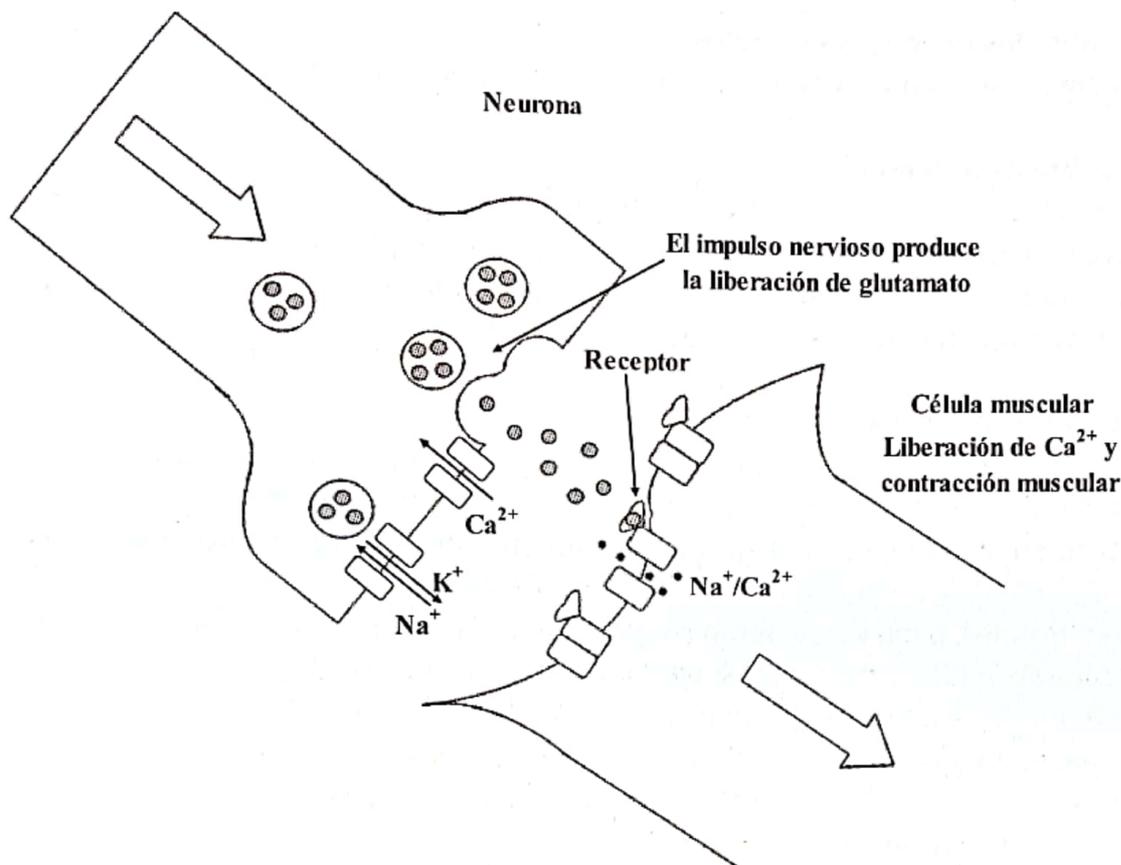
Se ha postulado que los piretroides tipo II tienen un mecanismo adicional que consiste en que son antagonistas del GABA y así reducen las corrientes de  $Cl^-$  a través de los canales de  $Cl^-$  dependientes de voltaje. Otros autores consideran que este efecto es muy reducido

### Efecto en músculos

El potencial excitatorio generado por el piretroide contrae los músculos por la liberación de  $Ca^{2+}$  y debido a que los axones alcanzan a todo el cuerpo del insecto incluidos los órganos

sensoriales a nivel de la cutícula, los piretroides causen síntomas apenas ingresan al organismo (Figura 24).

**Figura 24. Transmisión neuromuscular**



En artrópodos, se puede sinergizar la acción tóxica de los piretroides con butóxido de piperonilo (ver explicación más adelante).

### Resistencia

Existen muchos casos de resistencia a piretroides y la misma puede ser de sitio de acción o de tipo metabólica. La resistencia por sitio de acción se denomina resistencia knockdown (*kdr*) y se produce generalmente por mutación de 5 diferentes aminoácidos en el dominio II del canal de  $Na^+$  regulado por voltaje. La resistencia metabólica se debe a que existe un número amplio de citocromos P450s que están sobreexpresados en los insectos resistentes identificados.

### Toxicidad

Los piretroides presentan moderada toxicidad aguda. Hasta 2005 solo se habían detectado en el mundo 11 muertes debidas a piretroides. Son unas 2250 más tóxicos en artrópodos que en mamíferos debido que tienen mayor sensibilidad en el canal de  $Na^+$  y menor tamaño de cuerpo. Esto se debe a que la absorción en mamíferos por la piel es mucho menor que la de los insectos a través de su exoesqueleto. A su vez, los mamíferos pueden metabolizar en mayor medida a los piretroides a metabolitos no tóxicos. El efecto tóxico aumenta con la concentración o con la dosis del piretroide y además es mayor con la reducción de la temperatura lo que también lo hace menos tóxico para mamíferos (homeotermos) que para insectos (poiquilotermos). En roedores y humanos los Tipo I producen el "Síndrome T" (Temblor) con movimientos

incontrolados involuntarios y convulsión y los Tipo II producen el "Síndrome CS" (Coreoatetosis o incoordinación motora y Salivación), cuadro que tiene parecido con el de los COFA por lo que se debe tener cuidado en el diagnóstico diferencial. No existen antídotos para mamíferos en el caso de piretroides.

#### **Efecto sobre los enemigos naturales**

No son amigables con los enemigos naturales por lo que no pueden ser utilizados en MIP:

#### **Efecto sobre el ambiente**

En el ambiente, se degradan rápidamente en suelo y plantas. Los principales mecanismos de degradación son a través de la luz UV, agua y oxígeno. Los piretroides no se magnifican en el ambiente, ya que tienen baja solubilidad en agua y son fuertemente adsorbidos a las partículas del suelo, lo que resulta en baja movilidad en el suelo y es mínimo el potencial de lixiviación.

#### **Productos registrados en Argentina**

**Acrinatrina:** en manzano para gusano de la pera y la manzana

**Alfamestrina:** en muchos cultivos, para larvas de lepidópteros y chinches

**Beta ciflutrin:** en algodón, campos de golf, girasol, maíz y soja para control de larvas de lepidópteros

**Bifentrin:** en frutales, papa y soja, terapico para tratamiento de semillas para control de gusano blanco y aplicado al follaje para isocas, pulgones, chicharritas y trips.

**Ciflutrin:** en florales para isocas en amplia variedad de cultivos y hormigas.

**Cipermetrina:** en una amplia variedad de cultivos para isocas, chinches y vaquitas.

**Deltametrina:** en varios cultivos y en granos almacenados (tratamientos preventivos) para un amplio espectro de acción contra insectos.

**Esfenvalerato:** en una amplia variedad de cultivos controla isocas.

**Fenvalerato:** en una amplia variedad de cultivos controla isocas y chinches y granos almacenados (tratamientos preventivos).

**Fenpropatrina:** en tomate para mosca blanca.

**Gammacialotrina:** en amplia variedad de cultivos para isocas y chinches.

**Lambdacialotrina:** en amplia variedad de cultivos para isocas y chinches.

**Permetrina:** en amplia variedad de cultivos y granos almacenados controla isocas y chinches.

**Zetametrina:** en amplia variedad de cultivos controla isocas y chinches.

## **4. Moduladores competitivos del receptor nicotínico (nAChR) de la acetilcolina**

Son compuestos que por tener estructura similar a la ACh compiten con ella por los receptores en la membrana post-sináptica.

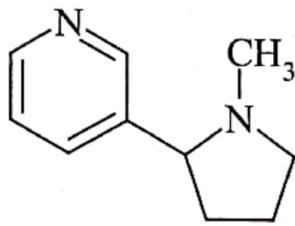
### **4A. Neonicotinoides**

#### **Introducción**

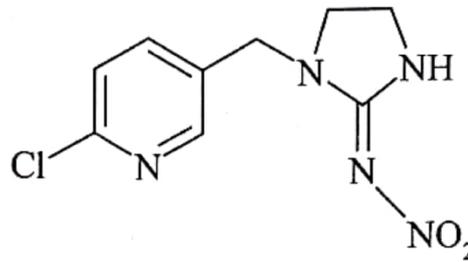
La nicotina, alcaloide del tabaco, ha sido usada como insecticida desde la antigüedad. Es conocida como insecticida desde mediados del siglo XVIII.

Las estructuras químicas de la nicotina y los neonicotenoideos mantienen semejanza (Figura 25).

Figura 25. Estructura química de la nicotina y un neonicotenoide



Nicotina



Neonicotenoide

#### Nicotina

Soluble en agua. A menudo se formula como sal sulfato.

Excelente actividad de contacto por su capacidad de ingresar en la exocutícula de los insectos.

#### Neonicotenoideos:

Poseen las mismas relaciones estructura-actividad y el mismo mecanismo de acción que la nicotina, pero mejores características insecticidas y mucha menor toxicidad para mamíferos.

Su tiempo de carencia es bajo.

#### Generaciones

En 1978 se desarrolló un compuesto, nitiiazina-nitrometileno, con propiedades insecticidas muy similares a la nicotina, que en el insecto actuaba mejor por ingestión y de acción sistémica en las plantas. Este compuesto no se comercializó por ser muy inestable en el campo.

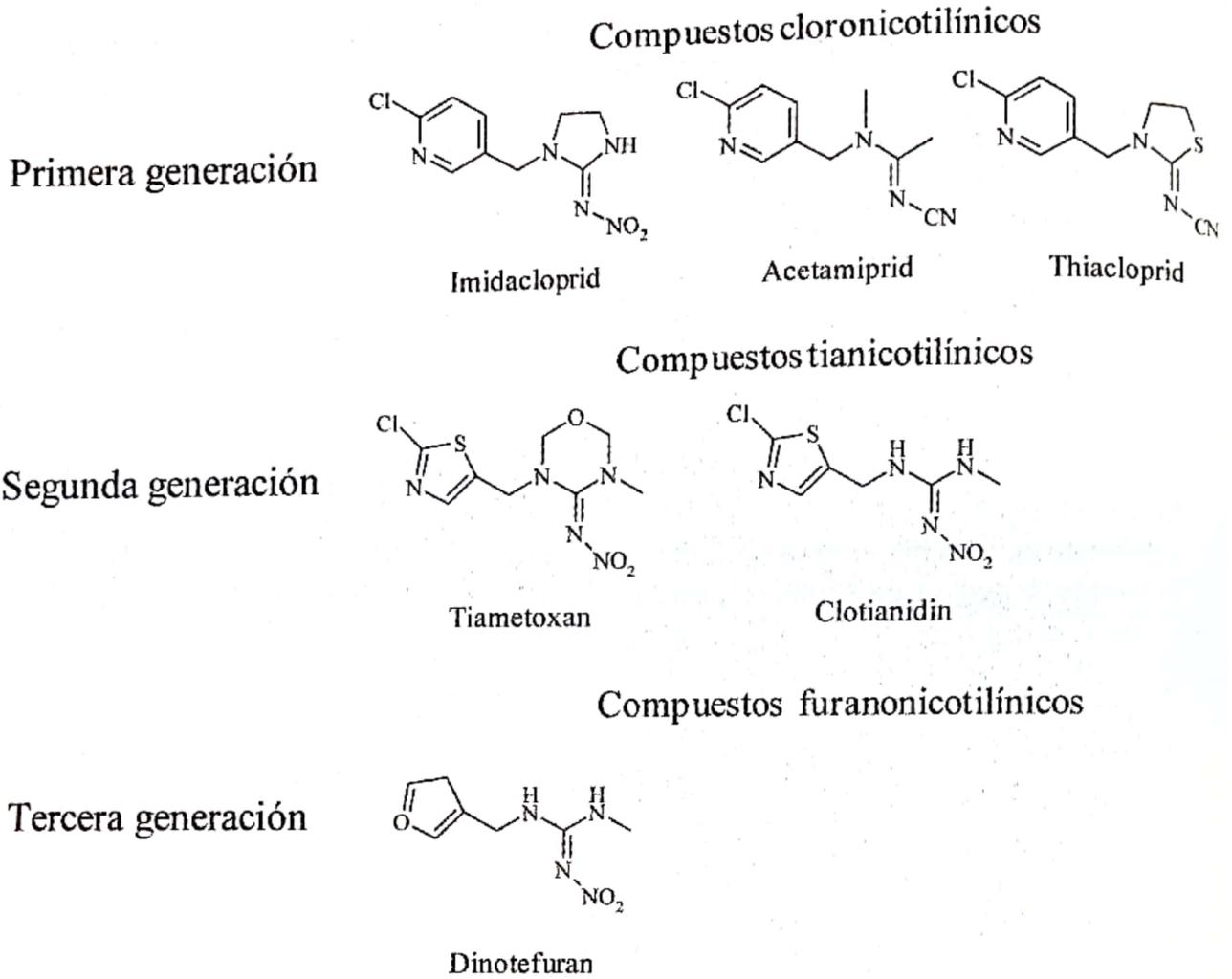
La primera generación se inicia en 1990 cuando se introdujo en nitiiazina-nitrometileno un grupo 3-piridilmetil en el nitrometileno heterocíclico, con lo cual se obtuvo un producto más estable, sin pérdida de sus propiedades insecticidas. Este compuesto, denominado imidacloprid, fue el primer neonicotinoide, junto con de acetamiprid y tiacloprid. Poseen Cl o S en la molécula.

La segunda generación es la de los compuestos tianicotilínicos incluyendo a tiametoxan y clotianidin. Poseen Cl en la molécula.

La tercera y última es la de los compuestos furanonicotilínicos con el dinotefuran como representante. Posee un anillo tetrahydrofuril y la molécula está compuesta solo por C, H, O y N. Tiene mejor eficacia y poder de volteo sobre adultos y ninfas de chinches.

Las estructuras químicas de productos de cada una de las generaciones se muestra en la Figura 26.

Figura 26. Estructuras químicas de los neonicotinoides de distintas generaciones



**Acción en la plaga:** contacto, ingestión.

**Acción en la planta:** poseen buen movimiento sistémico por vía apoplasto trasladándose por el xilema, lo que aporta residualidad y permite la protección de raíces, plántulas y plantas jóvenes algunos días después de la emergencia. Acetamiprid es también translaminar.

#### Mecanismo de acción

Bloqueo irreversible de los nAChR. Mientras que la nicotina ionizada se une a un subsitio aniónico del receptor nicotínico, accediendo con dificultad a su objetivo mientras que los neonicotinoides, sin ionizar, acceden fácilmente al nAChR y se unen por un extremo nitro o ciano con un único subsitio con residuos de aminoácidos catiónicos. Tanto nicotina como neonicotinoides activan nAChR de manera persistente, ya que no son sensibles a la acción de una enzima que los degrade como es el caso de la AChE. Se produce una sobrestimulación de las sinapsis colinérgicas. Sin embargo, la mayoría de los receptores no permanecen activados indefinidamente cuando se une un agonista, sino que puede desensibilizarse. La desensibilización involucra la transición conformacional del complejo receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR)-insecticida a un estado muy estable desensibilizado que no conduce iones, y se une al insecticida 500 veces más fuertemente que el estado activado. La mayoría de los receptores puede sufrir

desensibilización, pero algunos insectos también poseen receptores no desensibilizables que son insensibles a los neonicotinoides.

### **Síntomas**

Hiperexcitación, convulsiones, parálisis, y muerte del insecto.

### **Toxicidad**

En insectos, producen parálisis en pocas horas y muerte rápida. Sin embargo, son mucho menos tóxicos para los mamíferos ya que inhiben una vía que es más abundante en insectos que en mamíferos. Existen diferencias entre los nAChR de insectos y de mamíferos, lo que confiere una marcada selectividad a los neonicotinoides.

### **Efecto sobre los enemigos naturales**

Se ha comprobado que a medida que el vegetal crece, el nivel de insecticida disminuye, quedando muy bajas concentraciones al llegar a floración. No obstante, los niveles que permanecen en flores, néctar y polen podrían ser perjudiciales para organismos que no son blanco, especialmente abejas. La tercera generación tiene menor impacto ambiental y es más amigable para la fauna benéfica.

### **Resistencia**

Algunos insectos tienen potencial de desarrollar resistencia por degradación metabólica. El primer caso de resistencia se ha observado en *Myzus persicae* en España y Francia como resultado de una mutación del sitio de unión en un gen de una de las 6 subunidades de nAChR. No se han denunciado casos de resistencia cruzada con carbamatos, organofosforados o piretroides.

### **Productos registrados en Argentina**

#### **Insecticidas**

**Imidacloprid:** en arroz, maíz, girasol, colza, papa, remolacha, hortalizas y frutales. utiliza como terapico para tratamiento de semillas y en aplicaciones foliares. Principalmente contra homópteros (pulgones, moscas blancas, cochinillas) y también sobre algunas especies de trips, termitas, y ciertos escarabajos. Usado en bajas concentraciones posee cierto efecto antialimentario en pulgones.

**Acetamiprid:** insectos chupadores (pulgones, mosca blanca, chicharritas, psílidos) y también en *Carpocapsa (Cydia pomonella)*. En pasturas para hormigas cortadoras (*Acromyrmex striatus*) en tratamientos de semilla.

**Tiacloprid:** terapico para tratamiento de semillas y en duraznero, manzano, peral para el control de *Cydia pomonella* en aplicaciones foliares a nivel de huevos, larvas y adultos. Controla también pulgones.

**Clothianidin:** terapico para tratamiento de semillas e insecticida foliar en girasol, maíz, soja y otros cultivos para control de orugas cortadoras, gusanos blancos y tenebriónidos. Es más afin por el receptor nicotínico de la ACh que el imidacloprid, haciéndolo más potente como insecticida.

**Tiametoxan:** se metaboliza formando clothianidin. Controla insectos chupadores y algunos minadores en frutales y hortícolas. Puede aplicarse en tratamientos foliares y de suelo. Se emplea también en tratamientos de semilla para el control de pulgones y de insectos de suelo en soja, trigo, maíz, girasol y pasturas.

**Dinotefuran:** en soja controla chinche verde (*Nezara viridula*), chinche de la alfalfa (*Piezodorus*

*guildinii*), chinche de los cuernos (*Dichelops furcatus*), alquiche chico (*Edessa meditabunda*), en el cultivo de soja además para coléopteros y mosca blanca, trips. En arroz controla chinche del tallo (*Tibraca limbativentris*).

## 4D. Mesoiónicos

### Introducción

Los mesoiónicos son una clase nueva de insecticidas de DuPont Crop Protection con un producto que controla langostas y tucuras incluyendo a *Nilaparvata lugens* que posee resistencia a neonicotinoides como imidacloprid.

### Mecanismo de acción

Son antagonistas de la acetilcolina ya que inhiben a nAChR en forma rápida y prolongada. Triflumezopyrim es un producto de este grupo para el control de langostas y tucuras pero aún no se comercializa en Argentina

## 5. Moduladores alostéricos de los receptores nicotínicos (nAChR) de la acetilcolina

### Espinosinas

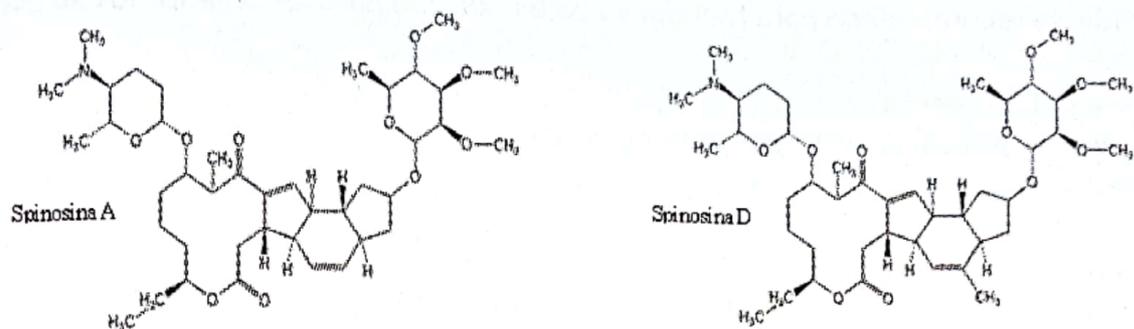
#### Introducción

El actinomicete aeróbico, gram positivo y filamentoso del suelo *Saccharopolyspora spinosa* tiene, como productos de fermentación natural, metabolitos activos contra insectos llamados espinosinas.

Las espinosinas son lactonas macrocíclicas e integran una clase de insecticidas llamados "Naturalyte". Este nombre se basa en que el insecticida es producido de manera natural. Son parte de los insecticidas llamados bioracionales<sup>1</sup>. A partir de las espinosinas más activas (A y D) se obtiene el spinosad. Las letras A y D, del final del nombre común del producto, corresponden a la sigla de las dos espinosinas utilizadas. Estructuralmente las espinosinas poseen un anillo lactónico al cual están ligados dos azúcares (Figura 27).

<sup>1</sup> Un producto biorracional está constituido por moléculas de origen natural con un mecanismo de acción único. Estos productos pueden ser derivados de agentes naturales tales como reguladores del crecimiento de los insectos (IGR) como las hormonas llamadas compuestos aceleradores de la muda (CAM) o los inhibidores de la formación de quitina de los insectos (IQ) y a productos de origen microbiano (virus, bacterias, hongos, etc) como *Bacillus thuringiensis* (Bt), spinosad o avermectinas. En general deben ser ingeridos por la plaga por lo cual es importante lograr una buena calidad de la aplicación. También incluyen a las feromonas.

Figura 27. Fórmulas moleculares de las espinosinas que constituyen el spinosad



Su primer registro fue para algodón en 1997. Es especialmente eficaz y de acción rápida contra larvas de lepidópteros. También controla minadores de la hoja y trips. Tiene larga residualidad.

El spinometoram tiene como componentes activos las espinosinas J y L.

### Receptores cys-loop

Es la familia principal de los canales iónicos transmembrana regulados por ligandos cys-loop, especialmente por neurotransmisores. Son un grupo de proteínas que se abren para permitir la formación del poro de iones a través del cual los iones atraviesan la membrana. En reposo, el poro es muy pequeño y no pasan iones. Los sitios moduladores de los canales iónicos activados por ligando cys-loop están ubicados dentro de la membrana pero lejos del sitio agonista que está ubicado hacia afuera de la membrana. Tanto la unión del modulador como la del agonista permiten que se abra el poro.

**Acción en la plaga:** contacto e ingestión

**Acción en la planta:** profundidad, poco sistémicos.

### Mecanismo de acción

- 1) Las espinosinas se unen a un sitio conocido como sitio de unión de la lactona macrocíclica que se encuentra en los canales de  $\text{Cl}^-$  abiertos por ligando cys-loop que modula al receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) alostéricamente, o sea en distinto lugar que sitio de unión de ACh. El resultado final es un efecto agonista de nAChR, lo que resulta en la hiperexcitación del sistema nervioso.
- 2) A su vez, como efecto secundario las espinosinas son agonistas del canal de  $\text{Cl}^-$  regulado por GABA.

### Síntomas

Los insectos de cualquier estado larval pueden ser afectados. Los adultos pueden experimentar batido anormal de alas e hinchazón abdominal debido al excesivo ingreso de aire por los espiráculos. Después del período de excitación, se produce fatiga neuromuscular, postración, parálisis y la muerte.

### Toxicidad

Presenta baja toxicidad para mamíferos y moderada para abejas. Prácticamente no tóxico para aves y peces.

### **Efecto sobre enemigos naturales**

Es un producto recomendado para MIP por su baja toxicidad para los organismos no blanco.

### **Efecto sobre el ambiente**

Se descompone principalmente por fotodegradación y degradación microbiana a sus componentes naturales: carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno.

### **Resistencia**

No se conoce resistencia en espinosinas por degradación metabólica. La mayoría de los casos de resistencia son de tipo target, asociadas con mutaciones de pérdida de la función en una subunidad del receptor nicotínico. Estas mutaciones ocurren frecuentemente, pero están asociadas a pérdida en adaptación. Debido a que no interactúan en los mismos sitios de acción de neonicotinoides, fiproles y abamectinas, es poco probable la aparición de resistencia cruzada con insecticidas de estos grupos químicos.

En tratamientos al follaje es conveniente utilizar el sistema de alarma y monitoreo en trampas.

Según el tipo de insecto puede no ser necesario el agregado de coadyuvantes pero los tensioactivos y penetrantes como aceite mineral al 0,25% aumentan la acción de profundidad y la actividad sobre insectos minadores de las hojas. Realizar aplicaciones en un intervalo entre 14 y 21 días.

### **Productos registrados en Argentina**

#### **Insecticidas**

**Spinosad:** en frutales de carozo, pepita y citrus se usa para el control del complejo de mosca de las frutas y a dosis más altas en algodón, frutales, soja y tomate para control de lepidópteros.

**Spinetoram:** en duraznero y nectarina para gusano del brote del duraznero (*Cydia molesta*) y en manzano y peral para gusano de la pera y de la manzana (*Cydia pomonella*).

## **6. Moduladores alostéricos de canales de cloro abiertos por glutamato (GluCl)**

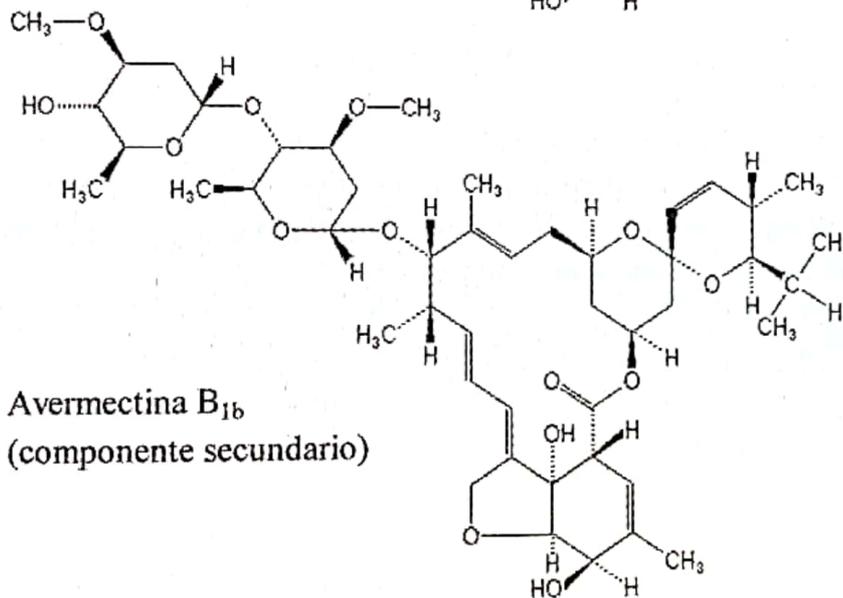
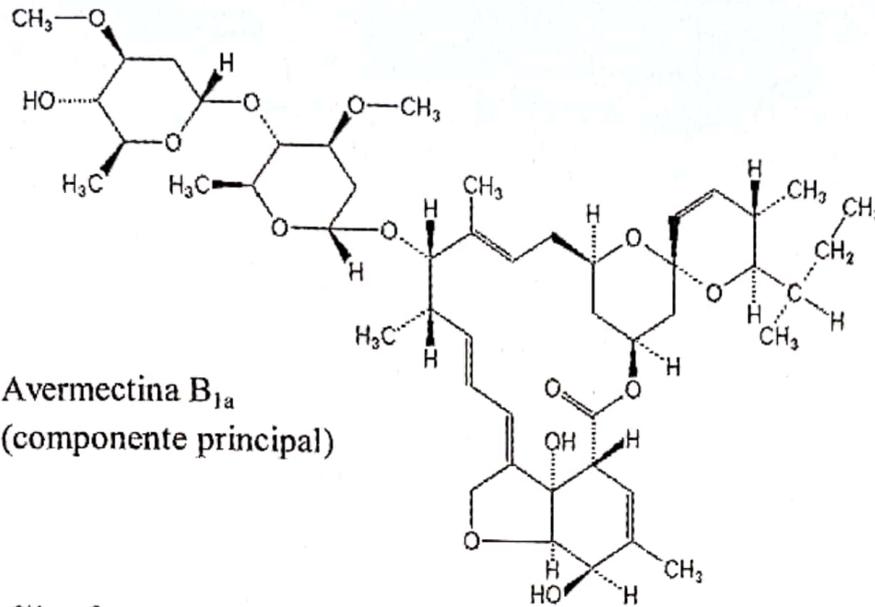
### **Avermectinas**

#### **Introducción**

Las avermectinas son lactonas macrocíclicas aisladas de los productos de fermentación del actinomicete *Streptomyces avermitilis*.

Abamectina es una mezcla que contiene 80% de los homólogos avermectina B1a y 20% de B1b, que tienen casi igual actividad biológica (Figura 28).

Figura 28. Estructura molecular de las avermectinas



**Acción en la plaga:** contacto e ingestión.

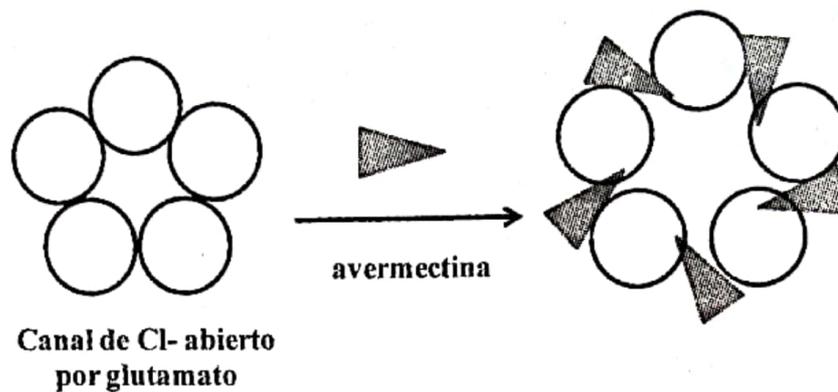
**Acción en la planta:** translaminar

### Mecanismo de acción

Abamectina en insectos y nemátodos se une en dos lugares diferentes del canal de de Cl<sup>-</sup> abiertos por GABA con efectos duales:

- 1) Activación del canal de Cl<sup>-</sup> abierto por glutamato cys-loop en un sitio modulador de alta afinidad o sitio de unión de la lactona macrocíclica (Figura 29). Este es el sitio de acción más sensible. La apertura del canal aumenta la permeabilidad de la membrana a los Cl<sup>-</sup> con la consiguiente hiperpolarización de las neuronas o de las células del músculo esquelético

Figura 29: Esquema de la unión de avermectina con apertura del canal de Cl<sup>-</sup> abierto por glutamato



- 2) Bloqueo del canal de Cl<sup>-</sup> al unirse en sitio de baja afinidad causando hiperexcitabilidad y convulsiones

### Síntomas

El sitio de acción más sensible explica los síntomas de parálisis muscular por bloqueo de las placas neuro-musculares de artrópodos y nemátodos. Esto resulta en la muerte de la plaga en forma directa o por inanición. Las actividades de alimentación y oviposición se detienen poco después de la exposición del insecto al producto, se produce parálisis irreversible pero la muerte de ninfas y adultos puede ocurrir hasta 4 días después de la exposición (actividad lenta). En los nemátodos, el efecto principal es en el tubo neural.

### Toxicidad

Moderadamente tóxico para mamíferos. La selectividad en humanos de las avermectinas se atribuye a que los mamíferos no poseen canales de Cl<sup>-</sup> abiertos por glutamato y a que las avermectinas poseen escasa afinidad con los canales de Cl<sup>-</sup> abiertos por ligando de los humanos. En mamíferos, en condiciones normales la avermectina (por su alto peso molecular) no atraviesa la barrera hematoencefálica. La parte que queda en la superficie del vegetal se degrada rápidamente. Altamente tóxico para abejas. Prácticamente no tóxico para aves. Muy tóxico para peces.

### Efecto sobre enemigos naturales

Bajo impacto. Recomendados para MIP.

### Efecto sobre el ambiente

Son compuestos rápidamente fotodegradables e insolubles en agua.

### Productos registrados en Argentina

#### **Insecticida**

**Emamectina** (benzoato de emamectina): en girasol para *Rachiplusia nu*, en duraznero, manzano y peral para *Cydia* spp., en tomate para *Tuta absoluta* polilla del tomate y en vid para *Lobesia botrana*.

En soja y maíz, en mezcla con lufenuron para larvas de lepidópteros.

#### **Insecticida, acaricida y nematocida**

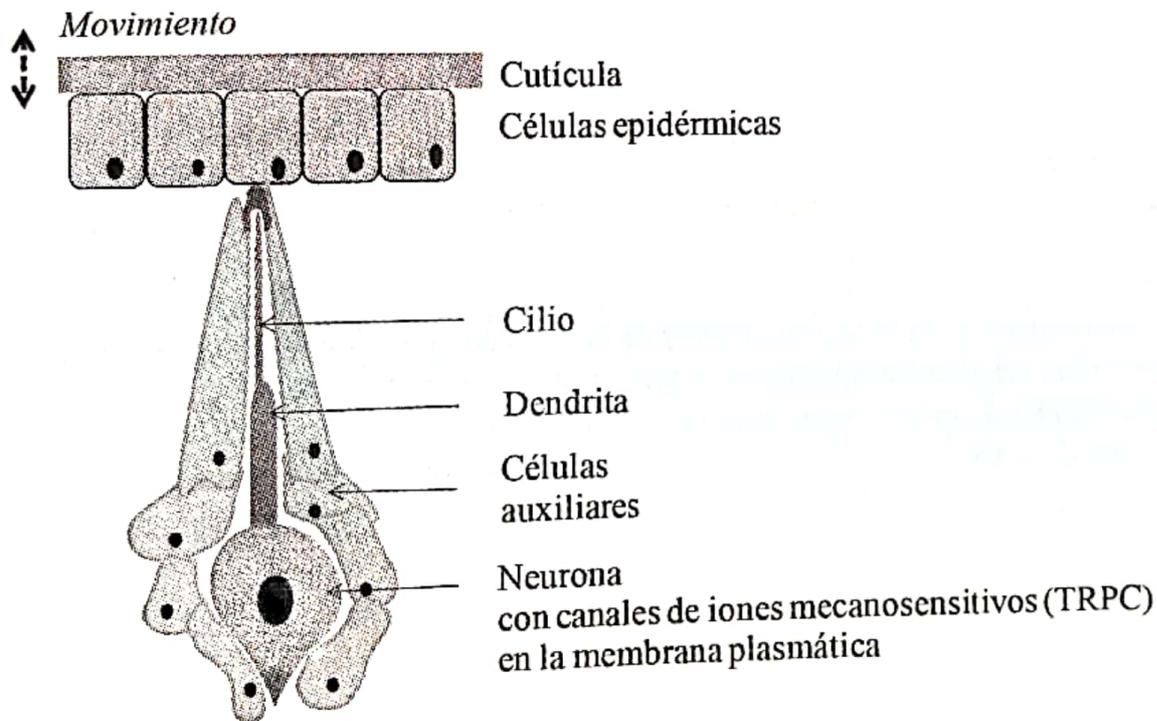
**Abamectina**: en algodón, hortícolas, florales, ornamentales y frutales, soja.

## 9. Moduladores de órganos cordotonales

### Introducción

El órgano cordotonal (que incluye a la neurona cordotonal) es un receptor interno mecánico de los artrópodos que al estar en contacto con la cutícula, percibe el grado en que la misma está siendo deformada. Esta deformación por presión informa al artrópodo sobre el movimiento de partes del cuerpo, gravedad (propriocepción) y vibraciones del aire circundante que forma ondas sonoras (audición). Estos órganos son parte del sistema nervioso periférico. Las neuronas sensoriales que lo constituyen, una vez formadas, se desplazan por el embrión hasta agruparse para generar precursores de estos órganos sensitivos. La neurona está a su vez rodeada de células auxiliares que proporcionan el ambiente iónico necesario para la transducción de señales (Figura 30).

Figura 30. Esquema del órgano cordotonal



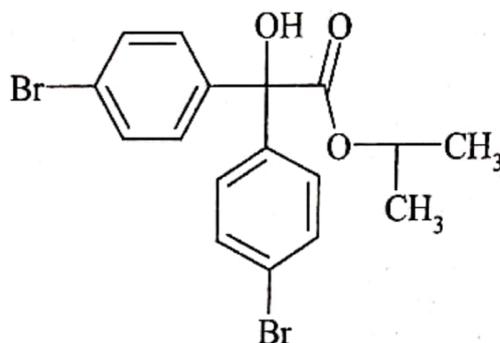
En los órganos cordotonales, los canales de iones mecanosensitivos TRPC (Transient Receptor Potential Channels) están localizados en la membrana de la célula y actúan como receptores de potencial depolarizando la neurona sensitiva. Traducen la señal externa recibida (fuerza mecánica) en un potencial que transfiere el estímulo al sistema nervioso central. La traducción de la señal comienza en el cilio inmerso en una matriz extracelular de soporte que lo conecta con las células auxiliares. Existe un tipo de TRPC tipo vanilloide que consiste en dos proteínas (Nanchung e Inactive) que se co-expresan exclusivamente en las neuronas de los órganos cordotonales del insecto. La proteína Nanchung forma la primera interfase de unión mientras que la co-expresión de Inactive aumenta mucho la afinidad de la unión.

Un conjunto (cluster) de cinco órganos cordotonales en paralelo, posicionados diagonalmente al músculo, permiten al artrópodo sentir los diferentes cambios en los paquetes musculares relativos al movimiento. Median también una variedad de sensaciones como dolor, temperatura, gustos y presión, etc.

**Acción en la plaga:** ingestión, con alguna actividad de contacto  
**Acción en la planta:** sistémicos en forma acrópeta y basípeta y translaminar.

## 9B. Pymetrozine

Figura 31. Fórmula estructural del pymetrozine



### Mecanismo de acción

Actúan sobreestimulando y finalmente silenciando los canales TRPV (tipo vanilloide).

### Síntomas

Se observa disturbio de la coordinación y de la habilidad para alimentarse. Se produce además inhibición de las glándulas salivales lo que genera inmediata inhibición de la alimentación evitando daños al cultivo y minimizando la transmisión de virus. Las plagas mueren por inanición en 4 a 10 días. La actividad residual controla insectos chupadores (especialmente áfidos) que arriban a la planta luego de la aplicación.

### Toxicidad

No afecta la función de los canales TRPV y TRPV4 en mamíferos. Baja toxicidad aguda para humanos, aves y organismos acuáticos. No tóxico para abejas.

### Efecto sobre enemigos naturales

No tóxico para *Eretmocerus* sp. ni *Orius insidiosus*. Apto para MIP.

### Producto registrado en Argentina

#### Insecticida

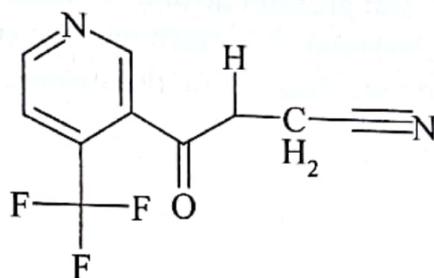
**Pymetrozine:** en algodón, papa y tomate para pulgones y en tomate para control de moscas blancas.

En otros países está registrado otro producto de este grupo, el pirifluquinazon contra áfidos y langostas. Un nuevo insecticida del grupo, afidopyropen es eficaz en mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*), pulgón verde la alfalfa (*Acyrtosiphon pisum*) y langosta (*Schistocerca americana*). El afidopyropen marcado con tritio se une más fuertemente y tiene mayor afinidad al TRPVs que pymetrozine y compite con este último por la unión.

## 9. Moduladores del órgano cordotonal. Sitio de acción no definido.

El único producto es el flonicamid

Figura 32. Fórmula estructural del flonicamid



### Mecanismo de acción

No activa los canales TRPV del insecto ni compete con los insecticidas del grupo 9, indicando que posee un diferente sitio de acción aún no definido. Los síntomas son inhibición del movimiento produciendo muerte por inanición.

**Acción en el insecto:** contacto e ingestión

**Acción en la planta:** sistémico y translaminar

### Toxicidad

Baja toxicidad aguda para humanos, aves y organismos acuáticos.

### Efecto sobre enemigos naturales

Apto para MIP

### Producto registrado en la Argentina

Insecticida

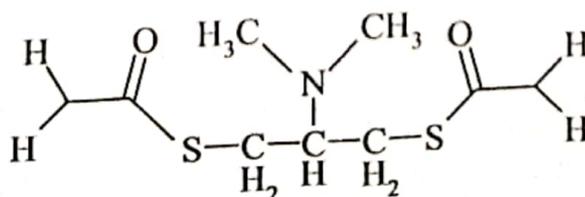
**Flonicamid:** en duraznero para pulgón verde del duraznero (*Myzus persicae*).

## 14 A. Análogos de la nereistoxina

### Introducción

Los análogos de la nereistoxina se conocen desde hace décadas. Una proporción importante del desarrollo y uso de estos compuestos ha tenido lugar en Japón. Se basan en una toxina natural de los poliquetos marinos *Lumbrineris heteropoda* y *L. brevicirra*.

Figura 33. Fórmula estructural del cartap



**Acción en la plaga:** ingestión y cierto efecto de contacto

**Acción en la planta:** sistémico

### Mecanismo de acción

Los integrantes de este grupo son proinsecticidas. Luego de ser aplicados se degradan a un componente activo específico (nereistoxina). Son antagonistas de la acetilcolina y compiten con ella por los receptores provocando hiperexcitación del sistema nervioso.

### Toxicidad

Moderadamente tóxico para mamíferos. Tóxico para abejas. Moderadamente tóxico para peces.

### Efecto sobre enemigos naturales

No apto para MIP

### Producto registrado en Argentina

#### **Insecticida**

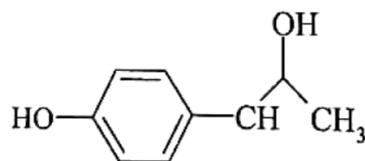
**Cartap:** en horticolas para coleópteros, lepidópteros, moscas blancas y mosca minadora (*Liriomyza* spp.)

## 19. Agonistas de los receptores de octopamina. Amitraz

### Introducción

La octopamina es una amidina descubierta en las glándulas salivales del pulpo por Erspamer y Boretti en 1951. Está presente en altas concentraciones en varios tejidos de insectos. Es una amina neuroactiva cuyo receptor neuronal en los insectos es un blanco interesante para la obtención de nuevos insecticidas (Figura 34).

Figura 34. Fórmula estructural de la octopamina



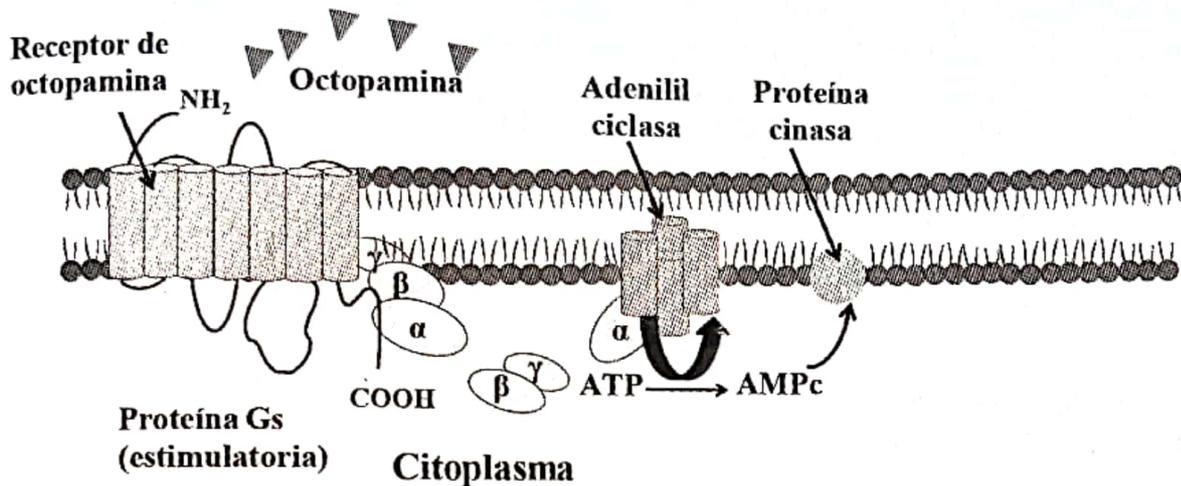
Es un neurotransmisor modulador agonista restringido a invertebrados que incrementa el nivel de actividad en forma similar a la adrenalina en los mamíferos actuando periféricamente en músculos, tejidos grasos (induce la movilización de lípidos), actividad glandular (induce movilización de glúcidos), cuerpos cardíacos y cuerpos alados, órganos sensoriales en invertebrados.

Genera y controla comportamientos tales como memoria, marcha, lucha<sup>2</sup>, oviposición, saltos, vuelo.

<sup>2</sup> La avispa esmeralda (*Ampulex compressa*) inyecta veneno con su aguijón en los ganglios cerebrales de la cucaracha. El veneno bloquea los receptores de octopamina. La inhibición de la octopamina impide la huida de la cucaracha que se acicala en exceso y se comporta con docilidad. La avispa la conduce a su tirando de las antenas de la cucaracha que será huésped para la cría de sus larvas.

Las neuronas octopaminérgicas liberan octopamina en el SNC y en tejidos periféricos, activan las vías de señales en las células postsinápticas. Estos receptores están acoplados a proteína G y en vista de costado, están constituidos por una hebra de proteína que penetra en la membrana por el primer segmento transmembranal (Figura 35).

Figura 35. Receptor de octopamina



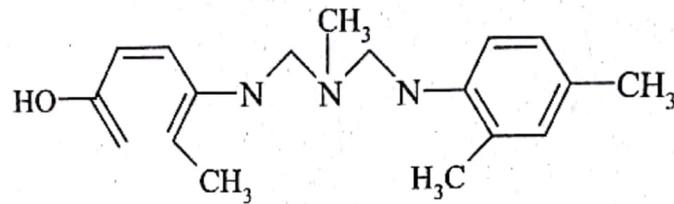
Como puede observarse en la Figura 54, el extremo amino terminal ( $\text{NH}_2$ ) de la proteína, se ubica en el exterior de la célula. La hebra penetra la membrana y sale formando un nuevo segmento transmembranal, vuelve a entrar y así sucesivamente hasta formar siete dominios transmembranales. El extremo terminal carboxilo ( $-\text{COOH}$ ) de la proteína se sitúa en el interior de la célula. Observando a este receptor desde arriba está constituido por dominios transmembranales en forma de columnas, que atraviesan la membrana plasmática. Entre las columnas existe un espacio que es el sitio de acción de la octopamina.

Una vez unida la octopamina al receptor (sitio de acción) actúa como *mensajero* y produce una señal intracelular denominada *segundo mensajero*. Este proceso desde la activación del receptor hasta la formación del *segundo mensajero* (compuesto en el interior de la célula) se llama transducción ya que transforma una señal extracelular a una señal intracelular. La octopamina estimula a la adenililciclase a través de una proteína G localizada en la membrana. Las proteínas G pueden actuar sobre la enzima en forma estimuladora, llamadas Gs ("s" por *stimulation* = estimulación) o en forma inhibitoria, llamadas Gi ("i" por inhibición). En este caso se trata de una Gs formadas por subunidades (alfa, beta y gamma). La subunidad alfa se separa y estimula a la adenililciclase que se localiza en la membrana plasmática. El segundo mensajero sintetizado por la adenililciclase, es denominado AMP cíclico (AMPc). En resumen, según las cantidades del neurotransmisor octopamina puede actuar como modulador aumentando o disminuyendo los niveles de AMPc en el interior de la célula. El AMPc es reconocido por su receptor, la proteína quinasa. Las proteínas quinasa fosforilan a algunas proteínas de la célula inhibiendo o activando procesos como: metabolismo, contracción, secreción y diferenciación o proliferación celular, entre otros. La propagación se lleva a cabo en forma de "cascada de amplificación", es decir que en cada paso, el proceso se va haciendo más amplio.

Los integrantes de este grupo poseen propiedades insecticidas y acaricidas. El principal compuesto era el clordimeform, pero se ha limitado su uso por problemas potenciales de carcinogenicidad.

El compuesto más importante de este grupo, que aún hoy se usa es el amitraz, que pasa por una conversión metabólica y se convierte en un metabolito activo llamado U-40481 o BTS 27271. Este metabolito tiene estructura similar a la octopamina (Figura 36).

Figura 36. Estructura química del amitraz



Tiene efecto ovicida y larvicida y además reduce el éxito de la cópula entre adultos. Es ligeramente soluble en agua y soluble en solventes orgánicos. Es moderadamente tóxico para mamíferos.

**Acción en la plaga:** ingestión y parcialmente de contacto

**Acción en la planta:** contacto

#### **Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción de amitraz en vertebrados no es claro. El amitraz que, en artrópodos produce sobreestimulación de las sinapsis octopaminérgicas, siendo así agonistas de la acción de la octopamina lo cual resulta en temblores, convulsiones, y un patrón de vuelo continuo en los adultos, anorexia y falta de reproducción.

#### **Toxicidad**

Amitraz en mamíferos actúa como agonista de los receptores de adrenalina alpha2 lo que produce bradicardia, hipotensión, sedación e hipomotilidad intestinal, y como débil antisero-tónico. Es ligeramente tóxico para aves pero puede afectar negativamente su reproducción, moderadamente tóxico para peces y relativamente inocuo para abejas.<sup>3</sup>

#### **Producto registrado en Argentina**

##### **Insecticida y acaricida**

**Amitraz:** en peral para controlar psílidos. En manzano, naranjo y peral para control de ácaros como la arañuela roja europea (*Panonychus ulmi*).

<sup>3</sup> El mecanismo de acción de amitraz en vertebrados no es claro. Si bien interactúa específicamente con los receptores de octopamina en artrópodos, este hecho no necesariamente reduce la toxicidad para vertebrados. Se usa en animales como antiparasitario, insecticida y acaricida pero no es bien tolerado por caballos, gatos y es muy tóxico para numerosos roedores. Se ha propuesto como mecanismo la interferencia en la fosforilación oxidativa y la inhibición de la acción de monoamino oxidasa, afectando la transmisión de fibras nerviosas adrenérgicas e interfiriendo en el metabolismo de las catecolaminas. Puede estar también involucrado en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas E2 y se ha observado un efecto depresor sobre el SNC que puede estar relacionado con el solvente de la formulación (xileno). Hay antídotos como Atipamezol, de efecto es muy rápido pero dura sólo unas 2-4 horas, tras lo cual puede ser necesario administrar yohimbina cada 6 horas hasta la recuperación completa.

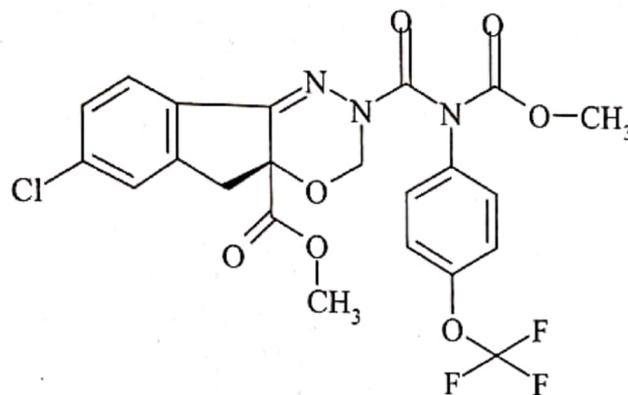
## 22. Bloqueadores del canal de sodio dependiente de voltaje

para la descripción del canal ver 3A. Piretroides.

### 22A. Indoxacarb (Oxadiazinas)

Es eficaz a dosis bajas y posee una residualidad de 7 a 14 días. Es seguro para insectos benéficos por lo cual es posible utilizarlo en programas de manejo integrado de plagas. Tiene resistencia al lavado por lluvias hasta 60 mm a 1 hora posterior a las aplicaciones.

Figura 37. Estructura química del indoxacarb



**Acción en la plaga:** ingestión (principal vía) y con actividad secundaria de contacto.

**Acción en la planta:** contacto y translaminar.

#### Mecanismo de acción

Bloqueo del canal de  $\text{Na}^+$  dependiente de voltaje interrumpiendo la transferencia de iones en el axón y la consecuente transmisión de impulsos entre las células nerviosas.

#### Síntomas

Parálisis y muerte. La muerte de la larva ocurre de 24 a 48 horas después de la aplicación, pero antes se deja de alimentarse inmediatamente entre 1 y 8 horas luego de la aplicación por parálisis, regurgitación, seguida de muerte. La actividad ovilarvicida se debe a la absorción del producto dentro del corión y la subsecuente absorción por la larva. Puede haber muerte del embrión dentro del huevo y en ocasiones, se pueden ver los huevos con la cabeza de la larva saliendo.

La eficacia aumenta con la temperatura ya que se incrementa la desecación y la velocidad de la muerte.

No se observó resistencia cruzada con insecticidas actualmente disponibles.

#### Toxicidad

Reducida ecotoxicidad y toxicidad a mamíferos y aves, animales domésticos y fauna silvestre en general, insectos y ácaros benéficos y abejas, una vez que los residuos de la pulverización se han secado ya que expuesto al sol se descompone rápidamente. Su tiempo de carencia es de un día. No es persistente en ecosistemas acuáticos.

**Efecto sobre enemigos naturales**  
Es apto para MIP.

**Producto registrado en Argentina**

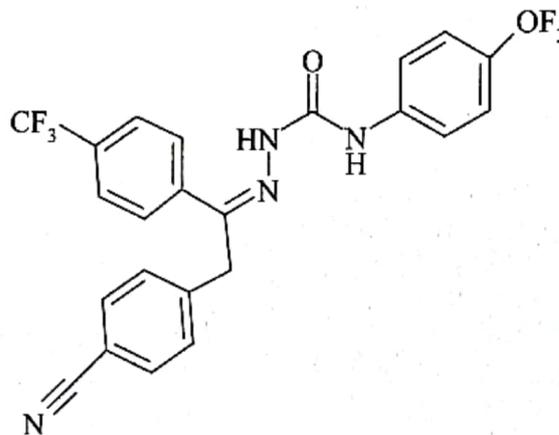
**Insecticida**

**Indoxacarb:** En peras y manzanas para carpocapsa. Posee buen control de un amplio número de plagas del orden lepidóptera (*Heliothis*, *Spodoptera*, *Plutella*, *Trichoplusia*, *Lobesia*, *Cydia*) algunas de los órdenes homóptera y coleóptera.

## 22B. Metaflumizone (*Semicarbazonas*)

Controla con mucha eficacia Lepidópteros, Coleópteros, Hemípteros, Himenópteros, Dípteros e Isópteros. Más eficaz con alta temperatura.

Figura 38. Estructura química de metaflumizone



**Acción en la plaga:** ingestión.

**Acción en la planta:** contacto y con limitado movimiento translaminar.

**Mecanismo de acción**

Bloquea canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje.

**Síntomas**

Parálisis. Las larvas interrumpen su alimentación entre 2 y 8 horas después de la aplicación. Comúnmente la muerte del insecto ocurre de 1 a 2 días después de haber entrado en contacto con el insecticida.

**Toxicidad**

Baja toxicidad en mamíferos. No tóxico para abejas. Prácticamente no tóxico para aves. Muy tóxico para peces.

**Efecto sobre enemigos naturales**

Baja toxicidad para insectos benéficos por lo que es apto para MIP:

## Productos registrados en Argentina:

### *Insecticida*

**Metaflumizone:** en tomate para *Tuta absoluta*.

## 28. Moduladores del receptor de rianodina

### Introducción

Para comprender el mecanismo de acción de los insecticidas que actúan sobre receptores de rianodina es importante conocer aspectos de la fibra muscular. Las fibras musculares están inervadas por fibras motoras  $\alpha$  o motoneuronas. Cada motoneurona inerva varias fibras musculares que activa de manera sincrónica. La estructura básica, en torno a la cual se articula la fisiología muscular, es la unidad motora. Una unidad motora está formada por una neurona motora, su prolongación (axón) que avanza en el nervio periférico y el conjunto de las fibras musculares inervadas por la motoneurona. Cada axón motor se divide en una serie de ramificaciones, cada una de las cuales inerva una única fibra muscular.

### Componentes de la fibra muscular

**Núcleos:** son numerosos y están distribuidos en la periferia de la célula.

**Sarcolema:** es la membrana distribuida regularmente a lo largo de la fibra muscular en la que penetra profundamente con invaginaciones tubulares (túbulos T)

**Sarcoplasma:** es el citoplasma de la fibra muscular, que contiene las organelas responsables de su funcionamiento (retículo endoplásmico, mitocondrias) y el citoesqueleto. Contiene reservas de glucógeno ("combustible" de la célula muscular) así como mioglobina (proveedor de oxígeno de la célula muscular).

**Retículo sarcoplásmico y túbulo T:** la fibra muscular posee un retículo sarcoplásmico (RS) liso, especialmente desarrollado, que forma cisternas que rodean cada túbulo T formando una tríada (2 cisternas con un túbulo T central). La tríada es la estructura que permite el paso de la señal nerviosa (potencial de acción) durante la liberación del  $\text{Ca}^{2+}$ .

**Miofibrillas:** cada fibra muscular contiene varios cientos o millares de miofibrillas con una estructura filamentosa (miofilamentos). Confieren al músculo el aspecto estriado que se observa al microscopio.

**Miofilamentos:** las estrías de las miofibrillas están formadas por una disposición ordenada de dos tipos de filamentos de proteína o miofilamentos. Los filamentos gruesos están formados por moléculas de miosina, los filamentos finos están formados principalmente por actina. La actina está rodeada por tropomiosina, que es una proteína en forma espiralada. Unida a ella existen tres proteínas denominadas troponinas. La troponina I tiene gran afinidad por la actina, la troponina T por la tropomiosina y la C por el  $\text{Ca}^{2+}$ .

### La bomba de $\text{Ca}^{2+}$

La bomba de  $\text{Ca}^{2+}$  es un complejo proteico cuya función es transportar el  $\text{Ca}^{2+}$  hacia el exterior de la célula para mantener baja su concentración en el citoplasma. La energía es proporcionada por la hidrólisis de ATP. La concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  dentro de la célula es diez mil veces menor que en el medio externo.

Las variaciones en la concentración intracelular del  $\text{Ca}^{2+}$  se producen como respuesta a diversos estímulos.

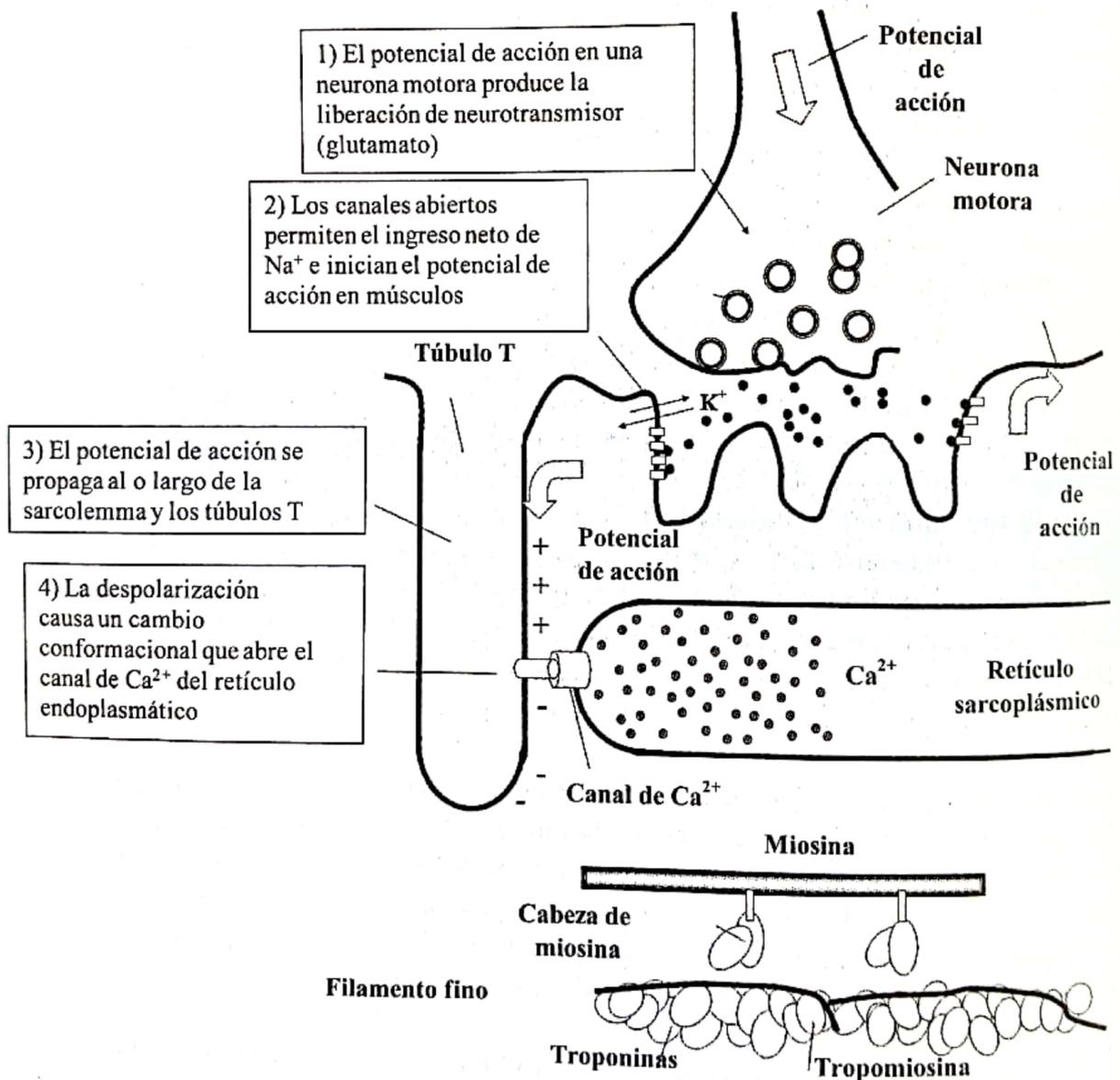
## Mecanismo de la contracción muscular

Un potencial de acción viaja por un nervio motor hasta su final en la fibra muscular. Se segrega un neurotransmisor que en los insectos sería glutamina que actúa sobre numerosos canales de  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ , que transportan el potencial de acción, abriendo múltiples canales a lo largo de la fibra muscular.

El potencial de acción se transporta por el sarcolema. Por acción sobre los receptores de la rianodina, provoca la liberación de grandes cantidades de  $\text{Ca}^{2+}$  que estaban almacenadas en el retículo endoplásmico hacia las miofibrillas, (Figura 39).

El  $\text{Ca}^{2+}$  reacciona con la troponina C, que desplaza a la tropomiosina en los filamentos de actina. De esta manera, se exponen los sitios de unión de este filamento con la miosina. Por acción de otras troponinas (T e I), se provoca un desplazamiento de miosina sobre los filamentos de actina que da lugar a la contracción.

Figura 39. Esquema de la contracción muscular



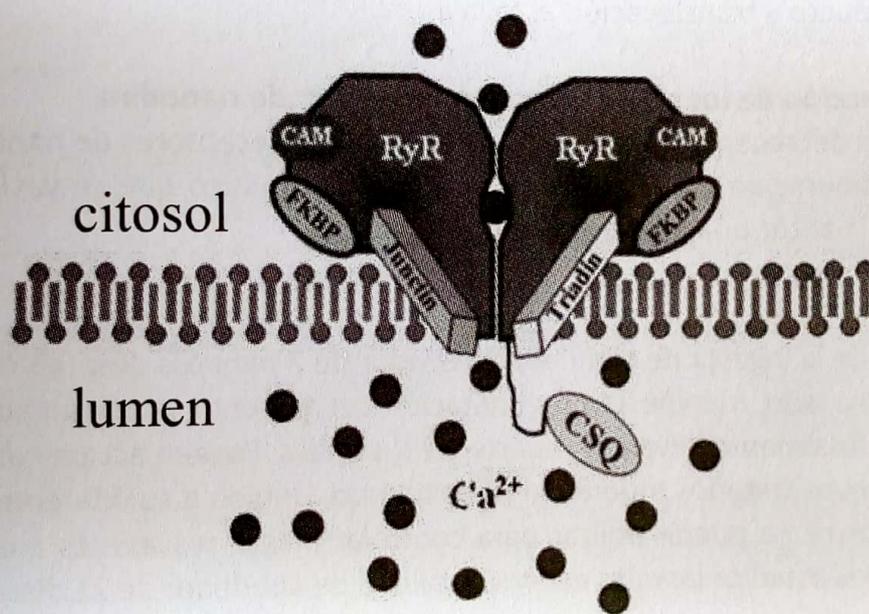
## Receptores de rianodina

La rianodina es un alcaloide vegetal venenoso usado como insecticida presente en *Ryania speciosa* (Flacourtiáceas) que fue usado como ligando para caracterizar y purificar a los receptores de rianodina (RyRs) que son una clase de canales de calcio activados por ligando que con

trolan la liberación de calcio de sitios donde se almacena intracelularmente. Están localizados en el retículo sarcoplásmico del músculo y en retículo endoplasmático de muchas otros tipos de células.

En la Figura 40 se muestra la representación esquemática del receptor rianodina y sus proteínas asociadas. El receptor es un tetrámero de subunidades idénticas; por simplicidad solo se muestran dos de las cuatro subunidades. Cada subunidad tiene 4 regiones transmembrana en el retículo endoplasmático (retículo sarcoplásmico en las células musculares) cerca del C-terminal con una muy larga región N-terminal, que se extiende dentro del citoplasma. Se muestran algunas de las proteínas asociadas que interactúan directamente con los receptores de rianodina: calmodulina CAM, proteína de unión FKBP, calsequestrina CSQ y cationes  $Ca^{2+}$ .

Figura 40. Representación esquemática del receptor rianodina y sus proteínas asociadas

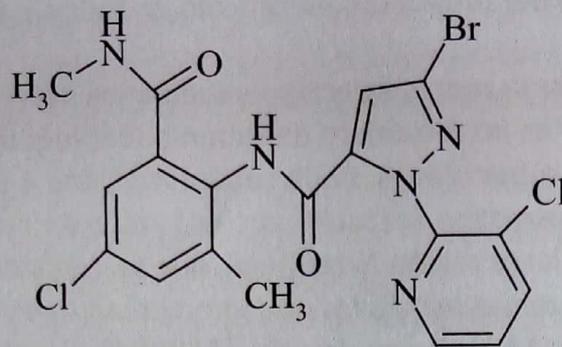


Las células movilizan tanto las fuentes internas como las externas de  $Ca^{2+}$  para generar señales intracelulares de  $Ca^{2+}$ . El almacenamiento interno de  $Ca^{2+}$  se mantiene dentro del retículo endoplasmático, o en el caso de las células musculares, en el retículo sarcoplásmico del músculo. La liberación de  $Ca^{2+}$  a través de RyRs depende de una interacción del receptor con un canal de  $Ca^{2+}$  regulado por voltaje (el receptor dihidropiridina, DHPR) en los túbulos T de la membrana. Hay gran similitud entre los RyRs de insectos en la secuencia de aminoácidos pero a su vez estas secuencias difieren mucho de la de los humanos.

#### **Insecticidas moduladores de los receptores de rianodina**

La diamida del ácido ftálico, flubendiamida, fue el primer insecticida con blanco en RyRs conocido. Poco después se descubrieron las amidas antranílicas que incluyen rynaxypyr (Figura 41) también llamado clorantraniliprole, registrado en Argentina en 2008, cyazypyr y cyantraniliprole.

Figura 41. Fórmula estructural del rynaxapyr



**Acción en la plaga:** ingestión y menos eficaz por contacto.

**Acción en la planta:** sistémico con buena movilidad por xilema, pero nula por floema y también translaminar. En tratamientos aplicados cerca de la raíz, hay una rápida absorción distribución del producto y translocación al follaje.

#### **Mecanismo de acción de los moduladores del receptor de rianodina**

Los moduladores del receptor de rianodina se unen a los receptores de rianodina causando una descontrolada liberación de  $Ca^{2+}$  del retículo endoplasmático que se vacía. Así, la célula queda impedida de realizar una nueva contracción.

#### **Síntomas**

Rápida cesación de la ingesta de alimento, alrededor de 7 minutos después de ser expuesta al insecticida. Por otro lado, manifiestan regurgitación del alimento ya consumido, letargo y parálisis muscular que finalmente lleva a la muerte en 1 a 3 días. Poseen acción ovicida y las larvas que nacen de los huevos tratados mueren al poco tiempo. Debido a su diferente mecanismo de acción, clorantraniliprole se puede utilizar para controlar plagas resistentes a otros productos. Actúan sobre todos los estadios larvales con residualidad de alrededor de 21 días sobre el cultivo.

#### **Toxicología**

Poseen baja toxicidad para los mamíferos. Rynaxypyr tiene valores de DL50 de 40-50 mg/kg en neuronas de insectos y  $> 5000$  en ratas. Los receptores de mamíferos son 500 veces menos susceptibles a la unión con los insecticidas de este grupo que los receptores de los insectos. Actualmente no tóxicos para abejas. Prácticamente no tóxicos para aves ni organismos acuáticos.

#### **Efecto sobre enemigos naturales**

Muy selectivos para enemigos naturales. Aptos para MIP.

#### **Productos registrados en Argentina**

##### **Insecticidas**

**Cyazapir o Cyantraniliprole:** en muchos cultivos frutales y hortícolas controla orugas, dípteros, minadores, mosca de la fruta, mosca blanca, thrips incluso los transmisores de virus, áfidos, psílidos conservado los predadores y enemigos naturales.

**Flubendiamida:** en soja, algodón, poroto, tabaco, tomate y peral y manzano para para oruga.

**Rynaxapyr o clorantraniliprole:** en soja, maíz, girasol, tomate, algodón y peral, manzanos y duraznero para lepidópteros, coleópteros, hemípteros, dípteros e isópteros. Puede aplicarse

suelo, bajo la línea de siembra por irrigación o como tratamiento foliar. Es utilizado en cultivos hortícolas y frutales, vid y algodón. El tiempo de carencia y de reingreso al lote es muy corto.

## REGULADORES DEL CRECIMIENTO

Son antialimentarios y disminuyen la movilidad. Interfieren con los mecanismos normales de desarrollo y producen la muerte antes del estado adulto. En los adultos, reducen la fertilidad y fecundidad al afectar órganos reproductivos, disminuyen la longevidad y pueden ser ovicidas.

En lepidópteros, la eficacia de estos compuestos es máxima cuando se aplican con la aparición de los primeros estadios que consumen menos del diez por ciento de lo que consume toda la etapa larval. La duración de estos cuatro estadios es de unos siete a diez días, según las especies por lo que se requieren monitoreos periódicos para determinar el momento de aplicación temprano. Poseen actividad especialmente sobre lepidópteros y hemípteros, aunque se han observado efectos en casi todos los órdenes de insectos. Tienen toxicidad extremadamente baja para mamíferos.

### Muda y hormonas que intervienen

Los insectos poseen un exoesqueleto característico que les confiere protección contra el estrés ambiental y físico. La metamorfosis es una serie de cambios fisiológicos y estructurales internos y externos que ocurren en los artrópodos que crecen en tamaño pasando por distintos estadios hasta llegar a adulto. Los artrópodos deben periódicamente eliminar su exoesqueleto viejo y sintetizar una cutícula nueva y más grande. Estos procesos implican que el insecto cesa de alimentarse, restringe su movilidad y consume energía. En esta etapa se vuelve vulnerable a la predación, al daño mecánico y/o a la desecación.

Las hormonas son mensajeros químicos segregados por células especializadas, localizadas en glándulas de secreción interna o glándulas endócrinas o en células epiteliales e intersticiales. Se mueven en la hemolinfa y afectan la función de otras células.

En la Figura 42 se encuentra el esquema de las hormonas y glándulas que intervienen en la muda.

Figura 42. Esquema de las hormonas y glándulas que intervienen en la muda.

