

FICHA TÉCNICA

Cihexatina

Es un plaguicida con capacidad para producir serios daños en el material genético.

Destacado

La Unión Europea decidió el 4 de abril de 2008 retirar las autorizaciones de los productos que contengan cihexatina, azociclotina y tidazurón. Los estados miembros debían cancelar todas las autorizaciones, a más tardar, el 4 de octubre de este año.

Introducción

Desde que se descubrió la propiedad biocida de los compuestos orgánicos de estaño (u organoestánicos), en 1950, se acrecentó enormemente su producción y consumo. Entre los distintos grupos de compuestos a base de este mineral, los más estudiados desde el punto de vista toxicológico son los triorganoestánicos, entre ellos el hidróxido de triciclohexilestaño (cihexatina) que fue introducido en 1967 (1).

En general, los compuestos triorganoestánicos se utilizan como plaguicidas agrícolas. También se usan como agentes preservadores de la madera, el algodón y el papel, para la fabricación del vidrio y como aditivos de las pinturas de uso náutico.

Características generales

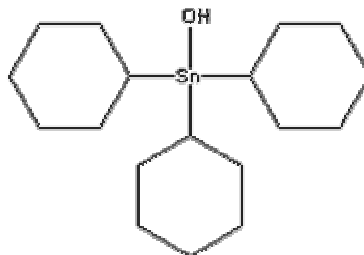
La cihexatina o cyhexatin es uno de los plaguicidas acaricidas más selectivos que se conocen (2). Este principio activo pertenece al grupo químico organoestánico (3).

Peso molecular: 384,9 g/mol.

Presión de vapor: $<0,01$ mPa ou $<7,5 \cdot 10^{-8}$ mmHg a 25°C.

Fórmula empírica: $C_{18}H_{34}SnO$.

Estructura química:



Algunos de los nombres comerciales de los plaguicidas fabricados a base de cihexatina son Acarex, Acarstin, Aracnol F, Cyhexatin 60 F, Cyhexatin 60 SC, Dowco 213, ENT 27395, M 3180, Mitacid, Ortho Plictran 50, Plictran, Plyctran, Redran 25 PB, TCTH, Triranchemia 60.

Usos

Este agrotóxico se utiliza contra un amplio rango de ácaros fitófagos en estado adulto y también en ninfas y larvas de arañas que atacan frutales, vides, hortalizas y plantas ornamentales. Se aplica en los cultivos de fresa, frambuesa, cucurbitáceas, tomate, lúpulo, crisantemos (4). También se emplea en cultivos de naranjas, manzanas, melocotón, café y berenjena, y contra la erinosis de la vid, entre otros.

Persistencia

Se adsorbe fuertemente al suelo. Por tanto, es inmóvil en este medio y no se espera que contamine aguas subterráneas. La vida media en el suelo es de 50 días. En el agua se adsorbe extensamente a las partículas en suspensión y en el sedimento. En la atmósfera, se degrada por fotólisis. La vida media en la superficie de frutas es de 20 días. Aplicado a los cultivos, tiene un periodo de carencia de 30 días (5).

Modo de acción

Los compuestos de estaño, en general, inhiben la fosforilación oxidativa en el sitio del desacople del dinitrofenol, impidiendo la formación de la molécula fosfatada de alta energía, el trifosfato de adenosina (ATP). Estos estaños trialkílicos también inhiben la fotofosforilación (un proceso de la fotosíntesis) en los cloroplastos (unidades subcelulares portadoras de la clorofila). Por tanto, también pueden ser usados como alguicidas (6).

Absorción

La cihexatina se absorbe en el organismo humano por las vías respiratoria, digestiva, dérmica y ocular (7).

Efectos en la salud: Toxicidad aguda

En diversos estudios toxicocinéticos (procesos que experimenta un tóxico en el organismo hasta que es eliminado) efectuados con cihexatina en ratones, ratas, conejos y otros seres vivos se ha demostrado que esta molécula posee una biodisponibilidad limitada (8).

Los valores para la toxicidad aguda por ingestión diaria establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) son los siguientes:

DL50* (oral) rata: 540 mg/kg

DL50 (oral) rata: 190 mg/kg.

* **DL50** (abreviatura de "Dosis Letal, 50%") es la dosis de una sustancia o radiación que resulta mortal para la mitad de un conjunto de animales de prueba. Se expresa en términos de masa de la sustancia suministrada por peso de animal sometido al ensayo (mg/kg).

DL50 (oral) conejo: 500 mg/kg.
 DL50 (oral) conejillo de indias: 700 mg/kg.
 DL50 (intraperitoneal) rata: 13 mg/kg.
 DL50 (piel) conejo: >2000 mg/kg.
 CL50 trucha arco iris: 6 mcg/L/24 H

Informes del IPCS (International Programme on Chemical Safety) del año 2005 agregan nuevos datos sobre dosis letales de cihexatina. En el caso de la DL50 dérmica los valores obtenidos en estudios efectuados con ratas fueron de 7.600 mg/kg en los machos y 3.600 mg/kg en las hembras. Los estudios por vía inhalatoria presentaron una CL50 que varía entre 0,016 y 0,04 mg/l (9).

En 13 estudios sobre toxicidad aguda de la cihexatina realizados con ratas, conejos y cobayas se utilizaron las formas micronizada y no micronizada, y la exposición se efectuó por vía oral, inhalatoria, transdérmica y ocular. Ya en el organismo, este principio activo mostró que puede canalizarse hacia órganos como el hígado y los riñones (10).

Por otra parte, un análisis cinético efectuado en conejas preñadas detectó una importante presencia de estaño en la placenta, en el líquido amniótico y en los fetos. Incluso después de 7 días de recuperación, los niveles de estaño en el cerebro de los fetos aún no retornaban a los patrones observados en los animales de control (11).

Clasificación

La cihexatina está clasificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la clase III (ligeramente peligroso) de toxicidad aguda. En algunos países, como Brasil, ha sido clasificada en la clase toxicológica IV cuando es absorbida por vía dérmica; en las clases III o IV si es ingerida por vía oral, y en las clases II o I (altamente y extremadamente tóxico, respectivamente) cuando la exposición ocurre por vía inhalatoria. En tanto, en Argentina la cihexatina está clasificada como clase II.

Irritación dérmica y ocular

La Agencia de Protección del Medio Ambiente de Estados Unidos (EPA) considera a este agrotóxico moderadamente irritante, en particular para los ojos. Sostiene, además, que es probable que la cihexatina pueda absorberse a través de la piel, y que “la absorción de dosis sustanciales cause una lesión en el sistema nervioso”. El manejo de las intoxicaciones por cihexatina debe proceder a partir del supuesto de que este insecticida acaricida es altamente tóxico (12).

Por otra parte estudios de irritación dérmica y ocular, y de sensibilización dérmica, han mostrado un alto potencial tóxico de la cihexatina cuando se administra por vía ocular, con desarrollo de cuadros de opacidad irreversible. Para muchos expertos, este efecto por sí solo determina su inclusión en la clase I de toxicidad aguda, es decir, extremadamente tóxico. Al administrar cihexatina por vía transdérmica se observaron en las zonas aplicadas efectos relacionados con irritación dérmica, como eritema y edema, perdurando hasta 72 horas después de la aplicación. En un caso, estos efectos aún se percibieron 14 días después de haber sido aplicada (13). También produce irritación en las membranas mucosas (14).

Síntomas

La intoxicación aguda se caracteriza por pérdida del apetito, dolor de garganta, náuseas, cólicos abdominales, diarrea y vómitos (15).

Efectos en la salud: Toxicidad crónica

Daño hepático y hematológico

En seis estudios subcrónicos incluidos en el informe de IPCS del año 2005, ratones, ratas y conejos a los que se suministraron dosis repetidas de cihexatina por vía oral, inhalatoria y transdérmica presentaron efectos tóxicos relevantes, como alteraciones hepáticas (en el hígado) y hematológicas (en la sangre). Estos efectos sirvieron de base para la fijación del NOAEL (Non Observed Adverse Effects Level, es decir, nivel en el cual no se observan efectos adversos) de 0,68 mg/kg/día, observado en ratas Wistar machos. Los mismos efectos se evidenciaron en estudios de toxicidad aguda, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva (16).

Genotoxicidad

Numerosos estudios demuestran que la cihexatina es genotóxica. Esto significa que puede producir daños en el ADN, aberraciones cromosómicas y formación de micronúcleos. Arroja resultado positivo en la prueba de Ames, que es un test para determinar el potencial mutagénico (capacidad para producir alteraciones en el material genético).

Toxicidad reproductiva y malformaciones congénitas

En estudios de toxicidad reproductiva en ratas realizados por Barrow y colaboradores (1994) se observaron efectos directos sobre la gestación y las crías relacionados con la cihexatina. Por ejemplo, reducción del peso materno. Uno de los estudios analizó los posibles efectos reproductivos de la cihexatina en dos generaciones de crías. Se utilizaron dosis de 0, 10, 30 y 100 ppm de una cihexatina micronizada que puede aumentar la absorción de la sustancia, haciendo más pronunciados sus efectos potenciales. En los grupos sometidos a prueba se presentaron diversos efectos reproductivos, como reducción del tamaño de la camada y retraso del tiempo medio de apertura de los ojos de las crías (17) (18).

Por otra parte, un estudio reproductivo conducido por Breslin y colaboradores (1987) (19) mostró con una dosis alta de cihexatina (6mg/kg) efectos de hiperplasia del conducto biliar, que se detectaron posteriormente en estudios de toxicidad crónica referidos a carcinogenicidad.

Un estudio similar realizado en 1986 por Shardein en ratas, por vía oral (forzada), pero siguiendo los protocolos aceptados internacionalmente, tuvo como resultado reducción del peso materno y aumento del peso relativo del hígado, indicando toxicidad materna por efecto directo de la cihexatina (20). Un estudio posterior de desarrollo en ratas, por vía oral (forzada), utilizando exactamente las mismas dosis del estudio anterior, dio cuenta de la aparición de malformaciones fetales en todas las dosis en los grupos tratados. Las malformaciones fueron microftalmia (uno o ambos ojos más pequeños que lo normal), fusión de los huesos del cráneo, fisura palatina (del paladar), fisura labial y alteraciones de las vértebras presacras. Esta última malformación ocurrió en 6 fetos de 6 camadas.

En relación con los conejos expuestos a la cihexatina, el hallazgo más común, repetido en diversos estudios y por diferentes vías (oral-forzada y dérmica), fue la hidrocefalia (acumulación excesiva de líquido cefalorraquídeo dentro de la cabeza). En un estudio de Shardein (1986b) a partir de la dosis de 1mg/kg/día hubo abortos post implantación (posterior a la anidación del óvulo) y en la dosis de 3mg/kg/día se produjeron efectos como reabsorción total de la camada, hidrocefalia y cabeza cónica (evento considerado raro), sin evidencia de toxicidad materna. Un segundo estudio mostró hidrocefalia

incluso con la dosis de 0,75mg/kg/día (intermedia entre las dosis de 0,5 y 1mg/kg/día). En ese nivel de dosis tampoco hubo toxicidad materna, lo que corrobora los hallazgos anteriores y, por tanto, la conclusión es que la hidrocefalia fue un efecto directo de la cihexatina en el embrión (21).

Otros estudios también dan cuenta de la aparición de fetos con malformaciones en todas las dosis, como hidrocefalia y cabeza cónica.

Por último, siempre en los conejos, pero por la vía dérmica, hay al menos un estudio que describe nuevamente la ocurrencia de hidrocefalia en dosis de 3mg/kg/día, sin mortalidad o toxicidad materna, lo que refuerza el efecto directo de la cihexatina sobre el embrión (22).

Además de estos hallazgos de malformación en ratas y en conejos (por vía oral y dérmica), hay numerosos estudios que ratifican la relación de la cihexatina con efectos embriofetotóxicos. Entre ellos, un estudio en ratones en el que se usó trifenilhidróxido de estaño (Sarpa et al., 2007) y cihexatina, reveló efectos teratogénicos indesmentibles, como fisura palatina y trastornos reproductivos.

Efectos en el medio ambiente

La cihexatina es de extrema toxicidad para peces y crustáceos, y de baja toxicidad para aves y abejas. No se espera que se bioconcentre en los organismos acuáticos (23).

Prohibiciones y restricciones

La Comisión de las Comunidades Europeas decidió el 4 de abril de 2008 retirar las autorizaciones de los productos que contengan cihexatina, azociclotina y tidazurón. De acuerdo a esta decisión, los estados miembros de la Unión Europea debían cancelar todas las autorizaciones, a más tardar, el 4 de octubre de este año. Sólo en casos muy especiales se podían conceder prórrogas que no pueden prolongarse más allá del 4 de octubre de 2009 (24).

Al margen de esta decisión, varios países europeos habían prohibido la cihexatina con bastante anticipación. El Reino Unido lo hizo en 1987 fundamentando su determinación por los efectos teratogénicos (malformaciones congénitas) que este agrotóxico produce en mamíferos. El mismo año fue prohibido en Hungría, por ser teratogénico en dosis bajas y por su capacidad para penetrar a través de la piel, y en Suecia, debido al daño constatado en fetos de animales (aún en dosis bajas) en diversos experimentos y también porque puede ser absorbida por vía dérmica. Asimismo, su uso se encontraba suspendido en Italia y España, y había sido restringido en Alemania, Austria y Finlandia (25).

Además de la Unión Europea, el acaricida cihexatina no está en uso en los siguientes 14 países, ya sea porque su registro no ha sido autorizado o porque fue prohibido por las razones que se indican (26):

- Belice (1988): Fetotóxico y teratogénico.
- Bolivia: No registrado.
- Chipre (1988): Efectos teratogénicos.
- Costa Rica (1990): Puede producir malformaciones congénitas en el niño por nacer cuando la mujer embarazada se expone al contacto de este producto.
- Estados Unidos (1987): Cancelado voluntariamente. Márgenes no aceptables de seguridad para trabajadoras en edad de procrear.
- Etiopía: Nunca se ha usado.

- Filipinas: No registrado.
- Honduras (sin fecha): Razón de la prohibición no disponible.
- India: No registrado.
- Mongolia (1994): Razón de la prohibición no disponible.
- Mozambique: No registrado.
- Nepal: No registrado.
- Nigeria: No registrado.
- Sri Lanka: No registrado.

La Agencia de Protección del Medio Ambiente de Estados Unidos (EPA, por su nombre en inglés) canceló los registros de este insecticida acaricida para uso en alimentos en 1989. Por su parte, la EPA del Estado de California caracterizó a la cihexatina como sustancia tóxica para el sistema reproductivo y para el desarrollo (27).

La EPA (nacional) revocó las tolerancias existentes para residuos de la cihexatina en alimentos importados. Sin embargo, decidió mantener una sola tolerancia del agrotóxico en el caso del jugo de naranja de importación, asumiendo que “hay una certeza razonable de que no derivaría en daño a cualquier subgrupo de la población por la exposición de cihexatina a naranjas utilizadas para la elaboración de jugo”. En todo caso, la EPA creó una regulación de seguridad para esta tolerancia y fijó un periodo límite de 4 años a partir de 2005 para continuar efectuando análisis y revocar o continuar permitiendo esta medida de excepción (28).

Aparte de los países mencionados, la cihexatina está prohibida en todas sus formulaciones y en todos sus usos en varios países signatarios del Convenio de Rotterdam, como por ejemplo en Canadá, por ser dañino para la salud humana (29).

Por otra parte, en los siguientes 29 países la cihexatina se encuentra restringida: Barbados, Burundi, Camerún, Chad, China, Congo, Cuba, Ecuador, Fiji, Gambia, Líbano, Malasia, Malta, Mauricio, México, Noruega, Nueva Zelandia, Omán, Qatar, República Árabe Siria, República de Guinea, Samoa Occidental, Santa Lucía, Sudán, Surinam, Tailandia, Turquía, Vietnam y Zaire (30).

Situación en América Latina y el Caribe

En síntesis, en América Latina y el Caribe la cihexatina está prohibida o no está registrada en Belice, Bolivia, Costa Rica, Honduras y, más recientemente, también en Colombia. Su uso está restringido en Barbados, Cuba, Ecuador, México y Surinam.

En Argentina hubo una suspensión temporal de la importación, pero en el 2008 la cihexatina estaba permitida y era utilizada en manzanos, perales, naranjos y florales. Sin embargo, la disposición 2/87 prohíbe el uso y manipulación por mujeres (Decreto 2121/90). Esta decisión se basó en estudios de exposición por vía dermal con cihexatina que mostraron hidrocefalia en crías de conejas en gestación (31).

Este plaguicida sigue registrado en Uruguay y en Chile, entre otros países latinoamericanos. En Chile está clasificado en el grupo II (moderadamente peligroso), aunque no se autoriza su uso en fumigaciones aéreas. Es paradójico que este plaguicida llegue a Chile importado desde Italia por Sipcam, país en el que este producto no se puede vender.

En Brasil, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) sometió a la cihexatina a una reevaluación toxicológica que concluyó el año 2008 con la

recomendación de cancelar el registro de los productos que contienen este ingrediente activo debido a su acentuada toxicidad reproductiva y para el desarrollo. Luego de analizar numerosos estudios de toxicidad reproductiva, el Consejo Nacional de ANVISA llegó a la convicción de que este plaguicida expone a una alta toxicidad a la madre y a su futuro hijo. Esta entidad destacó, además, que algunos estudios muestran evidencias de riesgo de muerte para el embrión o de niños que nacen con graves malformaciones. El Instituto Brasileño de Defensa del Consumidor (IDEC) apoyó la prohibición de la cihexatina y sugirió que la ciudadanía participe en la iniciativa de consulta pública pidiendo la suspensión inmediata del uso de este agrotóxico en el país (32).

Documento elaborado por la Red de Acción en Plaguicidas y sus Alternativas para América Latina (RAP-AL) - Oficina de Comunicaciones y Administración, julio 2008.

Traducción: Graciela Carboneto (portugués), Lucía Sepúlveda (inglés).

Referencias:

- (1) Ware W., Whitacre David M. The Pesticide Book, 6th ed. 2004. MeisterPro Information Resources, Ohio.
- (2) Ibid.
- (3) Fichas técnicas de plaguicidas a prohibir o restringir incluidos en el acuerdo N° 9 de la XVI Reunión del Sector Salud de Centroamérica y República Dominicana (RESSCAD). Documento preparado por: Oscar Nieto Z., consultor OPS/OMS. Revisión técnica: Samuel Henao H., coordinador subregional Proyecto PLAGSALUD OPS/OMS, San José, Costa Rica, julio de 2001.
- (4) Ibid.
- (5) Ibid.
- (6) Op. cit. 1.
- (7) Op. cit. 3.
- (8) Informes del IPCS (International Programme on Chemical Safety) de 1991 a 2005.
- (9) Ibid.
- (10) Ibid.
- (11) Ibid.
- (12) Morgan, Donald P, Diagnóstico y Tratamiento de los Envenenamientos por Plaguicidas, EPA/Organización Panamericana de la Salud, Cuarta Edición, Septiembre 1995.
- (13) Op. cit. 8.
- (14) Op. cit. 3.
- (15) Ibid.
- (16) Op. cit 8.
- (17) Op.cit. 3.
- (18) Barrow, P.C (1994a) One generation oral (dietary admixture) reproduction toxicity study in the rat with peer-feeding. Relatório não publicado No. IIA/5.6.1/03 da Hazleton, France. Submetido à WHO por Cerexagri SA, Oxon Italia SpA. Relatório No. 827/027.
- (19) Barrow, P.C (1994b) Two generation oral (dietary admixture) reproduction toxicity study in the rat. Relatório não publicado No. IIA/5.6.1/02 da Hazleton. Submetido à WHO por Cerexagri SA, Oxon Italia SpA. Relatório No.396039RE.
- (20) Breslin, W.J., Berdasco, N.M., Keyes, D.G. & Kociba, R.J (1987) Cyhexatin: two-generation dietary reproduction study in Sprague-Dawley rats. Relatório não publicado No. IIA/5.6.1/01 por Dow Chemical. Submetido à WHO por Cerexagri SA, Oxon Italia SpA. Relatório No. K-053361-038.

- (21) Schardein, J. (1986). Cyhexatin: Teratology study in rats: Laboratory Project Identification 133-048. Relatório não publicado preparado por International Research and Development Corp.
- (22) Schardein, J.L. (1986) Cyhexatin: teratology study in rabbits. Relatório não publicado No. IIA/5.6.2/04 da IRDC, USA. Submetido à WHO por Cerexagri SA, Oxon Italia SpA. Relatório No. 133-049.
- (23) Op. cit. 3.
- (24) Diario Oficial de la Unión Europea. 11 de abril de 2008.
- (25) Op. cit. 3.
- (26) Ibid.
- (27) State of California Environmental Protection Agency. Chemicals known to the state to cause cancer or reproductive toxicity. September 30, 2005.
- (28) Organización Mundial de Comercio. Comité de Medidas Sanitarias y Fitosanitarias. G/SPS/N/USA/1098. 8 de agosto 2005.
- (29) Secretaría para el Convenio de Rotterdam sobre el procedimiento de consentimiento fundamentado previo aplicable a ciertos plaguicidas y productos químicos peligrosos objeto de comercio internacional - Apéndice IV - Partes CIRCULAR CFP XXII – Diciembre de 2005.
- (30) Op. cit. 3.
- (31) Decreto 2121/90. Prohíbese la importación, fabricación, fraccionamiento, comercialización y uso de productos de aplicación agrícola formulados a base de determinados principios activos. Buenos Aires, 9 de octubre de 1990.
- (32) Consumers International.
www.consumidoresint.org/novedades/detallenovedad.asp?id=1219289151