

FICHA TÉCNICA

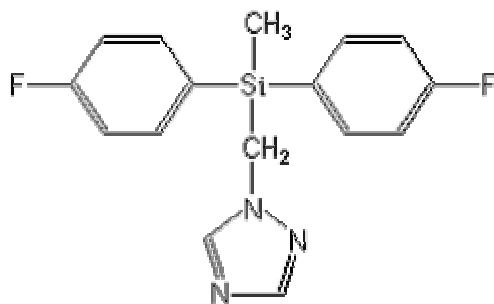
Flusilazol

¿Qué es el flusilazol?

El flusilazol, bis (4-fluorofenil)(metil)(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil) silano, (C₁₆H₁₅F₂N₃Si), N° CAS 85509-19-9 es un fungicida del grupo químico triazol, que actúa a través de la inhibición del complejo enzimático citocromo P-450.

Los derivados del triazol son antimicóticos utilizados en la agricultura, como también en la terapia clínica y veterinaria (1).

Su estructura es:



Producción

Este fungicida es fabricado por la multinacional Du Pont, solo y también en combinación con carbendazim. Algunos de los nombres comerciales más comunes son *Olymp*, *Nustar*, *Punch* y *Escudo* (este último, con carbendazim).

Usos

El flusilazol se utiliza para el control del oidio, monilia, sigatoka amarilla (*Mycosphaerella musicola*) y roya asiática de la soja, entre otros usos.

En combinación con carbendazim se emplea para el control preventivo de enfermedades de la madera en el cultivo de la vid, especialmente contra los hongos *Phaemoniella chlamydospora* y *Phaeoacremonium aleophilum*, conocidos como yesca y eutipiosis, y en menor medida contra el hongo *Eutypa lata*.

En la Unión Europea este fungicida sólo está autorizado (con restricciones) para ser usado en cultivos de cereales (a excepción del arroz), maíz, semillas de colza y remolacha, en dosis no superiores a 200 gramos de sustancia activa por hectárea y por aplicación. Por el

contrario, no se autoriza su uso en tratamiento aéreo, aplicaciones con mochila y equipos manuales (ni por aficionados ni por profesionales), ni en jardinería doméstica.

Además, de acuerdo con una directiva interna, se instruye a los Estados miembros de la Unión Europea para que presten atención especial a la protección de (2):

- Organismos acuáticos: deberá mantenerse una distancia adecuada entre las zonas tratadas y las masas de aguas superficiales. Esa distancia puede depender del empleo o no de técnicas o dispositivos para reducir la deriva.
- Aves y mamíferos: se recomienda tomar medidas de reducción del riesgo, como elaborar un calendario “prudente” de aplicación y elegir formulaciones que, gracias a su naturaleza física o a la presencia de agentes de prevención adecuados, minimicen la exposición de las especies en cuestión.
- Los trabajadores deben llevar ropa de protección adecuada, en particular guantes, monos, botas de goma y protección facial o gafas, cuando mezclen, carguen, empleen y limpien el equipo, a no ser que el diseño y la construcción del propio equipo, o la instalación de dispositivos de protección específicos en dicho equipo impidan adecuadamente la exposición a la sustancia.

Modo de acción

Es un fungicida penetrante y sistémico.

En combinación con carbendazim, es de acción persistente y selectiva. Al usarlo en madera presenta resistencia al lavado por lluvia y adaptabilidad a diversos sistemas de aplicación directa sobre las heridas de poda.

Legislación y reglamentos

En Estados Unidos la Agencia Estadounidense de Protección Ambiental (EPA) impuso cuarentena al flusilazol el 10 de noviembre de 2004. Recientemente, en un informe fechado el 7 de febrero de 2007, la EPA concedió una excepción de la cuarentena al uso de flusilazol para control de la roya de la soya hasta el 7 de febrero de 2010.

Al final del informe (párrafo 10) se establece que los stock del fungicida *Punch* (flusilazol más carbendazim) pueden ser ingresados a los canales de comercialización como parte de esta autorización. Cualquier producto no usado y no registrado debe ser devuelto al fabricante (en envases que no hayan sido abiertos) o sometido a su disposición de acuerdo a las regulaciones de Ley de Conservación y Recuperación de Recursos luego de la fecha de término de esta excepción a la cuarentena (7 de febrero de 2010).

En la Unión Europea el flusilazol fue autorizado con restricciones el 2006, por el Comité Permanente de la Cadena Alimentaria y de Sanidad Animal la Comisión de las Comunidades Europeas (Directiva del 13 de junio de 2006, que modificó la Directiva 91/414/CEE) (3). La Directiva 2006/133/CE incluye este principio activo en el Anexo I, restringiendo su uso, debido a su “peligrosidad”, en cuanto al periodo de inclusión y a los cultivos autorizados. La inclusión entró en vigencia el 1 de enero de 2007 y caduca el 31 de diciembre de 2013. En la nueva Directiva se estableció que se debía desarrollar un proceso de revisión y que al 30 de junio de 2007 todo producto existente en el mercado que contenga flusilazol deberá estar etiquetado incluyendo las condiciones de uso y las medidas de mitigación de riesgo especificadas. Como consecuencia de dicha revisión, se canceló la autorización de la mayoría de los productos autorizados con flusilazol quedando autorizado únicamente el producto Punch CS (Nº 19.489-DuPont).

Una de las consideraciones para restringir el uso del flusilazol fue “sus efectos tóxicos intrínsecos, en especial sus posibles propiedades de disrupción endocrina”. En la Directiva del Consejo de la Unión Europea se señala: “Actualmente no hay consenso científico sobre el alcance exacto del riesgo. Aplicando el principio de precaución y teniendo en cuenta el estado actual de los conocimientos científicos, deben imponerse medidas de reducción del riesgo a fin de conseguir el elevado nivel de protección de la salud humana y animal, y del medio ambiente por el que ha optado la Comunidad” (4).

Entre las disposiciones específicas de la directiva (Anexo I), se señala: “Los Estados miembros deben garantizar que los titulares de la autorización informen, a más tardar el 31 de diciembre de cada año, sobre la incidencia de problemas de salud de los operarios. Los Estados miembros pueden exigir que se faciliten elementos tales como datos de ventas y un estudio sobre las modalidades de utilización, a fin de tener una imagen real de las condiciones de uso y el posible impacto toxicológico del flusilazol. Los Estados miembros solicitarán que se presenten estudios adicionales sobre las posibles propiedades de disrupción endocrina que tiene el flusilazol en el plazo de dos años a partir de la adopción de las directrices de ensayo sobre la disrupción endocrina de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE)” (5).

En Brasil, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) rechazó una solicitud de registro del flusilazol presentada por Du Pont en 2004 por sus comprobados y graves efectos crónicos. El análisis toxicológico reveló efectos embriotóxicos/teratogénicos (que dañan al embrión o feto durante la gravidez) para dos especies (ratones y conejos), como también produjo efectos sobre la reproducción en conejos, además de efectos hormonales y de interferencia endocrina. También se le reconoce como potencial cancerígeno. Estos resultados contravienen disposiciones vigentes en la legislación brasileña, que prohíben el registro de agrotóxicos con características que ponen en riesgo la salud y la calidad de vida de las presentes y futuras generaciones.

En el resto de los países de América Latina el flusilazol está autorizado.

Toxicidad aguda

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el flusilazol se ubica en el Grupo 3, como “poco peligroso”. Esta calificación contrasta con los graves efectos crónicos que provoca en los seres humanos.

Este fungicida, además, no tiene antídoto específico.

Efectos crónicos

Los principales órganos que pueden ser afectados por el flusilazol son la vejiga, el hígado y los testículos, de acuerdo con los resultados de diversos estudios (6,7,8). No obstante, gran parte de lo que se sabe sobre los posibles peligros del flusilazol se considera un secreto industrial, ni siquiera disponible para los funcionarios estatales que investigan quejas de salud. Y lo que sí logra saber la gente sobre el fungicida proporciona escasa conformidad a quienes lo aplicaron en tierras agrícolas de La Florida, como un ingrediente no revelado, en algunas partidas de Belate 50 DF.

Problemas reproductivos y teratogénicos

El flusilazol reveló efectos reproductivos adversos y repercusiones en el desarrollo de dos especies (ratón y conejo).

Un estudio realizado con el objetivo de examinar el potencial teratogénico de los compuestos de triazol que se usan como fungicidas en la agricultura se basó en una experiencia con ratas Wistar preñadas. Estos roedores recibieron dosis orales únicas de flusilazol o bitertanol a los 9, 10, 11 ó 13 días de gestación (frotis vaginal positivo=día 1) a niveles de 1/5, 1/10 y 1/50 de la DL50. Las dosis se calcularon a partir de los valores reportados de DL50 de 1.272 mg/kg para el flusilazol y de 5.000 mg/kg para el bitertanol. Los resultados del estudio demostraron que ambos compuestos inducen anomalías congénitas cuando se administran los días 9, 10 u 11, a niveles correspondientes a 1/5 y 1/10 de la DL50. Los tipos de malformaciones registrados luego del tratamiento con flusilazol fueron exoftalmia (propulsión del globo ocular fuera de la órbita, enfermedad vulgarmente conocida como “ojos saltones”), hipognatia (gemelos unidos desiguales, en los cuales el parásito rudimentario está adosado a la mandíbula del gemelo autósito), macroglosia (lengua excesivamente grande) y paladar fisurado (hendido). Se estableció una clara relación entre la dosis y la respuesta(9).

Los efectos reproductivos observados en conejos incluyen hidrocefalia, aumento en el número de abortos y reabsorciones fetales (fetos evanescentes). Estudios con embriones de ratones *in vitro* también revelan anomalías, como hipoplasia (alteración que impide que un órgano o un tejido llegue a su completa formación) y fusión entre los arcos branquiales, desorganización y fusión de los nervios craneales, entre otras anomalías neuroembrionarias (10, 11).

Un documento de la comisión de especialistas de la Unión Europea apunta en la misma dirección (12), concluyendo que el flusilazol debe ser clasificado para toxicidad reproductiva.

En otra investigación comparativa *in vitro* de la actividad teratogénica del triazol, flusilazol, y fluconazol (derivado bis-triazol de uso clínico), embriones de rata, de 9,5 días de vida (1 a 2 somitas) fueron expuestos *in vitro* a 500 a 5.000 microM de triazol, 3.125 a 250 microM de flusilazol, o 62,5 a 500 microM de fluconazol. Después de 48 horas en cultivo, los embriones fueron examinados morfológicamente y procesados para el análisis histológico y bioquímico. El flusilazol y el fluconazol (medicamento antimicótico) mostraron efectos teratogénicos similares (anormalidades a nivel de aparato branquial y muerte celular a nivel del mesenquima branquial) a niveles de concentración de 6,25 microM y superiores, y de 125 microM y superiores para el grupo triazo (13).

Se hizo también una evaluación de una de las sustancias químicas que componen el flusilazol: el silano (Bis(4-fluorofenil)] (metil)(1H,1,2,4-triazol-1-ilmetil-INH-6573 (CAS# 85509-19-9) para determinar su toxicidad embriofetal y su potencial teratogénico. Se administró silano por sonda esofágica a veinticinco ratas (cepa CD, Lab. Charles River) por grupo de tratamiento, en los días 7 al 16 de la gestación, en dosis de 0, 10, 50, y 250 mg/kg de peso corporal. A 250 mg/kg se produjeron muertes maternas y toxicidad manifiesta expresada como reducción del aumento de peso y del consumo de alimento, como también por un aumento significativo de cromodaciorrea, cromorinorrea, vientre húmedo y manchado, y alopecia. Una leve toxicidad materna a 50 mg/kg se expresó como una reducción significativa en consumo de alimento. El peso medio relativo del hígado aumentó significativamente en grupos de tratamiento de 250 y 50 mg/kg. No se observó toxicidad materna a dosis de 10 mg/kg y menos. Se observó toxicidad embriofetal en todos los niveles de tratamiento. A dosis de 250 mg/kg se informó de disminución del peso corporal fetal y de un aumento de las muertes fetales. La incidencia de variaciones esqueléticas aumentó significativamente en relación a los controles en todos los niveles de tratamiento. Se reportó un aumento de malformaciones de la cabeza a nivel fetal en todos los grupos, incluidos los controles. No se informó sobre la proporción de hembras y machos en las camadas. Debido a la incidencia de malformaciones de la cabeza a nivel fetal a través de todos los grupos, no se informó de dosis sin efecto observado (DSEO) en este estudio (14).

Endocrinos

Este ingrediente activo presenta un efecto hormonal y de interferencia endocrina, siendo un potente inhibidor de aromatase (efecto antiestrogénico) (15-16). El desequilibrio hormonal es utilizado para explicar la formación de tumores testiculares (células de Leydig) en ratones (17).

Cancerígeno

El flusilazol mostró potencial carcinogénico para ratones, sin tener todavía condiciones para prever cuál es la significación de ese resultado para seres humanos. Las evidencias de carcinogénesis son consideradas en la Unión Europea para establecer la frase de riesgo (Carc. Cat. 3; R40) “posibilidad de efectos cancerígenos”.

Destino final en el medio ambiente

Es importante destacar que el flusilazol posee elevada persistencia en el suelo ($DT_{50} > 60$ días y $DT_{90} > 365$ días).

Vida silvestre

El flusilazol tiene gran potencial para causar impacto en el proceso reproductivo en peces y demás organismos acuáticos (18). Por eso, en la comunidad europea fue clasificado en la categoría R51/R53 (“tóxico para organismos acuáticos, pudiendo causar efectos nefastos a largo plazo en el ambiente acuático”).

Referencias

- (1) Antifungal triazoles induce malformations in vitro; by Menegola E, Broccia ML, Di Renzo F, Giavini E. *Reprod Toxicol* 2001 Jul-Aug;15(4):421-7
<http://www.fluoridealert.org/pesticides/Flusilazole.PubMed.Abstrcts.htm>
- (2) Comisión de las Comunidades Europeas. Directiva del Consejo por la que se modifica la Directiva 91/414/CEE del Consejo a fin de incluir en ella la sustancia activa flusilazol. Bruselas, 13 de junio de 2006. COM (2006) 294 final.
- (3) Ibid.
- (4) Ibid.
- (5) Ibid.
- (6) Pastoor, T.P. Ninety day feeding and one generation reproduction study in rats with INH=6573. E.I. Du Pont de Nemours and Co./Haskell Lab. for Toxicol. And Indust. Med., HLR 483=83, 1983.
- (7) Pastoor, T.P. Four week range finding and ninety day feeding study in mice with INH=6573. E.I. Du Pont de Nemours and Co./Haskell Lab. for Toxicol. And Indust. Med., HLR 341=83 RERV1, 1984.
- (8) Keller, D.A. Subchronic oral toxicity: 90 day study with DPX=H6573=193 feeding study in mice. E.I. Du Pont de Nemours and Co./Haskell Lab. for Toxicol and Indust. Med., HLR 60=90, 1990.
- (9) Vergieva T (1990). *Teratology* 1990 Aug;42(2):27A-28A. Triazoles teratogenicity in rats. Abstract from Toxnet.
- (10) Menegola, E. et al Antifungal triazoles induce malformations in vitro. *Reprod. Toxicol.* 15(4): 421-7, 2001.
- (11) Massa, V. et al. Mechanisms Involved In Triazole-Induced Teratogenesis: In Vitro Study. *Toxicol. Lett.* 144 (Suppl. 1): S107, 2003.
- (12) European Commission. Directorate General Joint research Centre - Commission Group of Specialised Experts in the fields of Carcinogenicity, Mutagenicity and Reprotoxicity, Jun 1998.
- (13) Antifungal triazoles induce malformations in vitro; by Menegola E, Broccia ML, Di Renzo F, Giavini E. *Reprod Toxicol* 2001 Jul-Aug;15(4):421-7
<http://www.fluoridealert.org/pesticides/Flusilazole.PubMed.Abstrcts.htm>
- (14) 1992 – Initial submission: Embryo-Fetal Toxicity Study and Teratogenicity Study of INH-6573-39 by Gavage in the Rat (Final Report) with attachments and cover letter dated 03-27-92. Haskell Lab [E I Dupont de Nemours & Co]. Report No. NTIS/OTS0535920 from The National Technical Information Service.
- (15) Trosken, E.R. et al. - Comparative assessment of the inhibition of recombinant human CYP19 (aromatase) by azoles used in agriculture and as drugs for humans. *Endocr. Res.* 30(3): 387-94, 2004.
- (16) Advice from the Advisory Committee on Pesticides (ACP): Revision Of Directive 91/414/EEC (v. item 29). http://www.pesticides.gov.uk/acp_print.asp?id=729

- (17) Cook, J.C. – Mechanisms of rats Leydig Cell tumor induction by DPX-H6573-193 (Flusilazole). DuPont HLR 410-93, 1993.
- (18) Opinion of the Scientific Committee on Plants on Specific Questions from the Commission Concerning the Evaluation of Flusilazole in the Context of Council Directive 91/414/EEC. European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General SCP/FLUSILAZOLE/002-Final, 2002. Disponible en:
http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scp/out131_ppp_en.pdf