

**“Informe Técnico Apoyado por la Comisión de Cooperación  
Ambiental de América del Norte”**

**Factores de Exposición  
y Toxicidad del DDT  
y de la Deltametrina en Humanos  
y en Vida Silvestre**



**Fernando Díaz-Barriga**

Correspondencia.  
Fernando Díaz-Barriga,  
Laboratorio de Toxicología Ambiental,  
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí.  
Avenida Venustiano Carranza No. 2405,  
Col. Lomas los Filtros, CP 78210,  
San Luis Potosí, SLP, Mexico

Teléfono y Fax : (52-48) 262 - 354

Correo electrónico : [fdia@prodigy.net.mx](mailto:fdia@prodigy.net.mx)



Visita la página de la  
**Agenda Ambiental**  
de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
<http://ambiental.uaslp.mx/>

URL de este documento:  
<http://ambiental.uaslp.mx/docs/FDB-DDTEfectos.pdf>

---

# Índice

<b>1. TOXICOCINÉTICA</b> .....	<b>1</b>
1.1. DELTAMETRINA.....	1
1.2. DDT.....	2
1.3. CONCLUSIONES e INCERTIDUMBRES.....	4
<b>2. EXPOSICIÓN</b> .....	<b>4</b>
2.1. DELTAMETRINA.....	4
2.2. DDT.....	5
2.3. CONCLUSIONES e INCERTIDUMBRES.....	7
<b>3. EFECTOS EN HUMANOS</b> .....	<b>8</b>
3.1. DELTAMETRINA.....	8
3.2. DDT.....	10
3.3. CONCLUSIONES e INCERTIDUMBRES.....	12
<b>4. EFECTOS EN VIDA SILVESTRE</b> .....	<b>13</b>
4.1. DELTAMETRINA.....	13
4.2. DDT.....	15
4.3. CONCLUSIONES e INCERTIDUMBRES.....	16
<b>5. REFERENCIAS</b> .....	<b>17</b>

---

En este documento se planteará el riesgo asociado con la exposición a la deltametrina y al DDT incluyendo a sus metabolitos. El trabajo se divide en las siguientes secciones: toxicocinética, biomarcadores de exposición y efectos biológicos, tanto en humanos como en vida silvestre. En dichas secciones se manejará la información necesaria para realizar estudios de riesgo en sitios contaminados con estos insecticidas.

## 1. TOXICOCINÉTICA

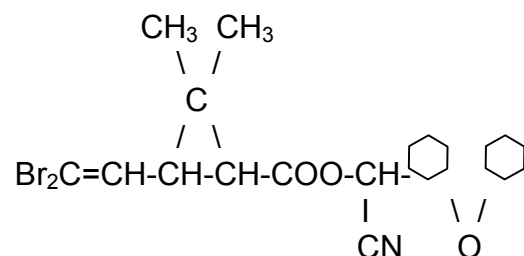
### **1.1. DELTAMETRINA**

**Absorción** .. La absorción de la deltametrina es mayor por vía oral que por vía dérmica. En ratas, del total administrado por vía oral, del 13 al 21% de la deltametrina se recupera en heces (lo cual implica una absorción del 79% al 87%)<sup>1-4</sup>. En tanto cuando se administra por vía dérmica solamente se recupera del 3% al 6%<sup>1-4</sup>. Esta limitada absorción de la deltametrina por la vía dérmica está compartida por otros piretroides del tipo II (piretroides con un grupo ciano en la molécula)<sup>5,6</sup>. La inhalación podría ser también una fuente importante de exposición, ya que estudios con voluntarios humanos expuestos por vía inhalatoria a la ciflutrina, que es un piretroide del grupo II, demostró una correlación entre la cantidad de metabolitos excretados en la orina y la dosis de exposición<sup>7</sup>. No obstante lo anterior, la exposición por vía dérmica puede ser de sumo riesgo en caso de aplicaciones masivas del insecticida.

**Distribución** .. Una vez absorbida, la deltametrina se distribuye por diversos tejidos, pero sobre todo se concentra en el tejido adiposo<sup>1</sup>. En ganado vacuno, la concentración en tejido adiposo puede ser de 10 a 100 veces más que en tejidos blandos como riñón, músculo e hígado<sup>1</sup>. En ratas tratadas con deltametrina por vía intravenosa, la concentración máxima en hígado se alcanzó a los 5 minutos y luego bajó 10 veces a los 30 minutos<sup>1</sup>. En tanto, en cerebro el máximo se alcanzó al minuto después del tratamiento y baja solamente un 50% a los 15 minutos<sup>1</sup>.

**Metabolismo** .. La primera modificación química de la deltametrina se da por la ruptura del enlace ester. Las esterases se ubican en hígado, sangre, cerebro, riñón y estómago<sup>1</sup>.

La estructura química de la deltametrina es la siguiente:



Después de la ruptura del enlace éster se generan dos moléculas derivadas de la deltametrina, la mitad izquierda se reconoce como la fracción ácida y la mitad derecha es la fracción alcohólica<sup>1-3</sup>. La primera forma el ácido 3-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetilciclopropano (DPC) y la segunda fracción genera el ácido 3 fenoxibenzoico (3-PBA)<sup>1-3</sup>.

Excreción .. En ratas tratadas con deltametrina por vía oral, ambas fracciones se eliminan en un período de 2 a 4 días<sup>1-3</sup>. En tanto el grupo ciano se elimina con una cinética más lenta (8 días) y casi todo él en forma de tiocianato<sup>1-3</sup>. El resto es eliminado por vía urinaria. Tanto el DPC como el 3-PBA pueden excretarse en forma libre o asociados al ácido glucurónico, a la glicina y de manera hidroxilada al sulfato<sup>1-3</sup>. En ratones tratados por vía intravenosa se forma además un metabolito asociado a la taurina<sup>1</sup>.

Además de la orina, la deltametrina puede excretarse por leche y se le ha cuantificado en leche de vaca, animal para el cual se ha calculado una vida media de excreción por leche de un día<sup>1</sup>. El principal compuesto detectado fue la molécula intacta de deltametrina.

Un estudio efectuado entre humanos (varones jóvenes), a los cuales se les administró 3 mg de deltametrina en una única dosis por vía oral, reportó un pico de máxima concentración en plasma 1-2 horas después de la administración<sup>1</sup>. La vida media de eliminación calculada fue de 10-11.5 horas y por la orina se recuperó 51-59% de la dosis<sup>1</sup>; sin embargo, el 90% de lo excretado en orina se colectó en las primeras 24 horas<sup>1</sup>. Hasta un 26% se recuperó en las heces, presumiblemente como material no absorbido<sup>1</sup>. Después de cuatro días se recuperó hasta un 77% de la dosis<sup>1</sup>.

## **1.2. DDT**

Absorción .. Las vías de absorción potenciales son la inhalatoria, la oral y la dérmica. La inhalatoria por lo general es de poca importancia, ya que el tamaño de los cristales del DDT,  $\geq 250 \mu\text{m}$ , evita su llegada a las profundidades del pulmón y paulatinamente son limpiadas por el epitelio respiratorio, para terminar siendo deglutidas<sup>8-10</sup>. Sin embargo, la exposición por vía inhalatoria podría existir en el caso de la presencia de partículas pequeñas o por la volatilización del DDT lo cual permite la presencia del insecticida en la fase gaseosa.

La vía oral es la más importante y en estudios controlados se ha demostrado que el pico máximo del DDT en sangre se alcanza tres horas después de la ingesta<sup>8</sup>. La absorción por el tubo digestivo es lenta y en la linfa se recupera entre un 47% y un 65% de la dosis administrada<sup>10</sup>. Asimismo, se conoce que la absorción del DDT se facilita en un ambiente graso, pero en el caso del insecticida se facilita la absorción por la presencia de la bilis o por componentes lipídicos de la dieta<sup>10</sup>.

Finalmente, la absorción dérmica es limitada. Por ejemplo, la toxicidad del DDT por vía oral es 10 veces mayor que por vía dérmica<sup>8</sup>. Un reporte de monos expuestos a suelo contaminado por vía dérmica demostró una absorción del 3.3%<sup>8</sup>.

Distribución .. El DDT y sus metabolitos se distribuyen en diferentes tejidos de acuerdo al contenido de grasa, al flujo sanguíneo y al coeficiente de partición sangre:lípido de cada uno de dichos tejidos<sup>8-10</sup>. Por ejemplo, el cociente de concentración tejido adiposo/ sangre llega a 280<sup>8</sup>. El almacén en el tejido adiposo es más firme para el p,p'-DDE y le siguieron en el siguiente orden el p,p'-DDT el o,p'-DDT y el p,p'-DDD<sup>8-10</sup>.

Además del tejido adiposo, el DDT se almacena en otros tejidos y de mayor a menor concentración serían: hígado, suprarrenales, corazón, páncreas, riñones, bazo y tiroides<sup>10</sup>. El insecticida es capaz de traspasar la barrera placentaria y en fetos para p,p'-DDT, p,p'-DDE y p,p'-DDD los tres tejidos en los que más se concentran son el riñón, el corazón y el tejido adiposo (aunque para el p,p'-DDT las suprarrenales son igualmente importantes)<sup>10</sup>. En comparación, el o,p'-DDT se almacena preferentemente en tejido adiposo, donde incluso su concentración llega a ser cuatro veces superior al p,p'-DDT<sup>10</sup>.

Un estudio realizado en voluntarios que recibieron DDT, demostró que una vez terminada la administración de la dosis, se observó una disminución lenta en las concentraciones del DDT depositado en el tejido adiposo. Los valores hallados después de 25.5 meses de recuperación variaron entre 32% y 35% de la cantidad máxima registrada en los depósitos de quienes habían recibido 35 mg/hombre/día, pero fueron de 66% en quienes sólo recibieron 3.5 mg/hombre/día, lo que indica que ocurrió una pérdida más lenta cuando las cifras de acumulación fueron menores<sup>10</sup>.

Metabolismo .. El presente documento no pretende detallar los pasos metabólicos que afectan al DDT, para ello se invita al lector a consultar excelentes revisiones que se han publicado sobre el tema<sup>8-10</sup>. Aquí solamente apuntaremos las generalidades de mayor importancia para el trabajo.

Los principales metabolitos del DDT son el DDD y el DDE. El DDD se continúa degradando hasta formar DDA el cual es excretado en la orina. En tanto el DDE puede excretarse de manera inalterada pero también se han detectado derivados<sup>10</sup>. Los derivados del DDE se excretan en la bilis por la vía del ácido mercaptúrico (que involucra formación de epóxidos y conjugación con el glutatión), en el intestino, estos derivados son modificados por la flora intestinal y una vez modificados son reabsorbidos de nueva cuenta. Llegando al hígado son tomados como sustratos para formar el DDE metil sulfonado (MeSO<sub>2</sub>-DDE)<sup>10,11</sup>. El cual se distribuye por todo el cuerpo humano pero se almacena con firmeza en la corteza de la glándula suprarrenal<sup>12,13</sup>.

El metabolismo del DDT en DDD y DDE se realiza en el hígado y algunos procesos que llevan a la formación del DDA se realizan en el riñón<sup>8-10</sup>. No todos los metabolitos que se han detectado en animales se han encontrado en el hombre, por ejemplo, los hamsters no sintetizan DDE<sup>9</sup>. El DDE es el metabolito que tarda más en eliminarse<sup>8</sup>. Los isómeros o,p'- se excretan con mayor rapidez probablemente debido a que sufren hidroxilaciones que no ocurren en los isómeros p,p'-<sup>10</sup>. El metabolismo del DDT es más rápido en el adulto que en el neonato<sup>9</sup>.

Excreción .. El DDT puede excretarse por orina, por vía biliar, por leche y por semen<sup>8-9</sup>. El indicador más confiable de excreción son los niveles de DDA en orina, los cuales llegan a permanecer por arriba de los niveles normales, aun meses después de terminada la exposición<sup>8</sup>.

### **1.3. CONCLUSIONES e INCERTIDUMBRES**

#### Conclusiones

1. Tomando en cuenta la rápida eliminación de la deltametrina, sería conveniente monitorear los metabolitos urinarios dentro de las primeras 24 horas después de la exposición.
2. Los metabolitos de la deltametrina que pueden monitorearse con mayor confianza serían el DPC y el 3-PBA. Ambos son metabolitos urinarios.
3. Aunque la vía oral es la más importante para la absorción del DDT, existen evidencias positivas sobre su absorción por las vías inhalatoria y dérmica.
4. Considerando la extensa vida media del DDT y de sus metabolitos en el cuerpo humano, es de esperarse que los valores sanguíneos sigan siendo mayor de lo normal en los próximos años, aunque la exposición haya disminuído como consecuencia de la eliminación del DDT de la campaña antipalúdica.

#### Incertidumbres

1. En cuanto a la exposición de la deltametrina, el monitoreo del tiocianato como biomarcador, podría tener la ventaja de contar con una cinética más lenta de excreción, pero habría que emplear métodos con límites de detección adecuados.
2. Para evaluar la exposición al DDT, sería importante la cuantificación de los metabolitos y la cuantificación de los isómeros. En este sentido, la orina no sería un fluido adecuado, ya que en ella solamente se encuentra el DDA.

## **2. EXPOSICIÓN**

### **2.1. DELTAMETRINA**

La exposición a deltametrina puede medirse en sangre y en orina, pero debido a su rápido metabolismo y rápida excreción, los mejores resultados se han obtenido a través de la cuantificación urinaria de los metabolitos. En orina, los metabolitos se presentan a una concentración 250 veces más alta que el producto original. El compuesto original se detectaría solamente en exposiciones agudas a altas concentraciones del insecticida.

La orina debe ser colectada en un período cercano al evento de exposición y puede ser una muestra espontánea<sup>14</sup>, aunque se han obtenido resultados positivos en muestras de 24 horas<sup>15</sup>. Posterior a la colección la muestra puede ser preservada con cloroformo<sup>15</sup> o puede ser congelada<sup>14,16</sup>.

Para el estudio, la orina debe ser acidificada y calentada para desconjugar y posteriormente se derivatizan las muestras con metanol a fin de formar compuestos volátiles.

Los dos métodos más completos para el análisis de los metabolitos de deltametrina son: la halogenación de los derivados metilésteres para su análisis por cromatografía de masas de alta resolución<sup>16</sup> y la extracción en fase sólida para análisis por cromatografía de masas de baja resolución<sup>14</sup>.

El biomonitoreo de la exposición no es fácil considerando que la excreción de la deltametrina es rápida; por ejemplo, en humanos 90% del total excretado en orina en forma de metabolitos se colecta en las primeras 24 horas después de la exposición<sup>1</sup>. En consecuencia podría investigarse la aplicación de nuevas alternativas. Una de ellas es el monitoreo de los tioéteres urinarios que se han detectado en animales expuestos a formulaciones comerciales de deltametrina<sup>17</sup>. Los excipientes utilizados en las formulaciones favorecerían la formación de los tioéteres. Sería importante evaluar la aplicación de estos compuestos en sujetos expuestos a la deltametrina, pensando sobre todo, en que su determinación podría favorecer a los estudios que se realizan días después de la exposición. Es decir, cuando la detección de los metabolitos ya no fuere posible por su rápida excreción. No obstante, hay que considerar dos hechos, por un lado, no todas las formulaciones comerciales incluyen a los solventes necesarios para la generación de los tioéteres y por otro lado, estos compuestos se forman por múltiples exposiciones, por ejemplo, por tabaquismo.

## **2.2. DDT**

La exposición al DDT se ha medido por lo general, mediante la cuantificación de metabolitos en sangre, en leche materna y en tejido adiposo<sup>8</sup>. Sin embargo, también se ha medido a través de la detección de metabolitos en orina, heces y semen<sup>8</sup>. Debido a su carácter lipofílico, por lo general los datos se reportan en relación al contenido de lípidos, aunque existen algunos reportes que señalan que después de una extracción total, esto no es necesario.

Sangre .. Para este tejido se han descrito varias metodologías, entre ellas, el empleo de suero y la extracción con hexano<sup>8</sup>, con ácido acético, éter de petróleo y acetona<sup>18</sup>, o con hexano-diclorometano en cromatografía líquida<sup>19</sup>. Asimismo, se ha empleado sangre total empleando la extracción en fase sólida con metanol-iso.octano<sup>20</sup>.



Debido a que las vidas medias para eliminación están ordenados de mayor a menor: DDE > DDT > DDD, la detección de mayores cocientes de DDD o DDT sobre DDE, podría ser indicativos de una exposición reciente. En países como México, Brasil, India y Pakistán la media para el p,p'-DDE se registró entre 8.5 y 14.5 ppb<sup>18</sup>. En tanto, la media para el p,p'-DDT se reportó entre 0.6 y 1.8<sup>18</sup>. Los datos para España, obtenidos con el método de extracción en fase sólida y medidos en sangre total caen dentro de estos rangos para ambos compuestos<sup>20</sup>. En Kwazulu se reportaron valores de 103 ppb para el p,p'-DDE y de 37 ppb para el p,p'-DDT<sup>21</sup>. En mujeres embarazadas no se observaron variaciones significativas durante los nueve meses del embarazo y en el posparto<sup>22</sup>.

Variaciones de acuerdo a la exposición las hemos encontrado utilizando el método de extracción en fase sólida y estudiando mujeres de una zona control y de dos zonas palúdicas expuestas al DDT (Tabla 1). Estas últimas estuvieron categorizadas como de riesgo medio y de alto riesgo según la cantidad de DDT aplicado en las comunidades estudiadas.

**Tabla 1. Niveles de DDT, DDD y DDE en Mujeres (ppb).**

LOCACION	ESTADO	DDT	DDD	DDE
Area Control	San Luis Potosi	1.8	0.4	1.8
Palúdica de Riesgo Medio	San Luis Potosi	5.7	1.7	7.1
Palúdica de Alto Riesgo	Chiapas	27.0	1.4	48.3

Leche Materna .. La leche humana contiene entre 3.5 y 4.5% de grasa, 98% de la cual es triacilglicerol. Este se encuentra en pequeños glóbulos de 3 a 4 micras de diámetro que están rodeados por una pequeña membrana que contiene proteínas bipolares, fosfolípidos y colesterol<sup>23</sup>. El DDT se encontraría dentro de estos glóbulos, por lo cual, los procesos de extracción deben controlar desde la toma de la muestra, hasta el almacenamiento y la extracción. Todos estos factores pueden modificar la estructura de los glóbulos y por lo tanto, podrían alterar la concentración de DDT cuantificada. En la literatura se han descrito varios procesos para controlar estos factores<sup>23</sup>.

Aunado a lo anterior, hay que considerar que diferentes muestras de leche pueden contener cantidades diversas de lípidos. Por ejemplo, el tiempo de la lactancia (calostro vs leche madura), el ritmo diurno, el grado de nutrición, etc., podrían alterar el contenido de grasas y de esta manera, diferentes muestras de leche tendrían distintos contenidos de DDT<sup>23</sup>. Además, también deben tomarse en cuenta las diferencias individuales. Así, un estudio efectuado en Polonia, demostró que en ocho donadoras no se presentó algún patrón de excreción de DDT común, a lo largo de la lactancia<sup>24</sup>. En algunas regiones, la edad de la madre es un factor que correlaciona de manera positiva con el contenido de DDT o de DDE en la leche<sup>25,26</sup> y este fenómeno se explicaría porque al aumentar la edad se incrementaría la exposición.

El tipo de alimentos en la dieta (por ejemplo la ingesta de pescado) y el vivir en áreas agrícolas, también incrementan el contenido del DDT y del DDE en leche materna<sup>26,27</sup>. Esto se reflejó en las zonas rurales de algunos países palúdicos. Durante los años 70s, cuando la aplicación de este insecticida para el control de la enfermedad era una práctica común, las concentraciones del DDT total en leche materna alcanzaron valores máximos de 76 ppm en Guatemala, 32 ppm en El Salvador y 13 ppm en México<sup>28</sup>. Como comparación, durante la misma época en Finlandia las concentraciones se registraban en las 2 ppm<sup>28</sup>. En todos los continentes los niveles de DDT han disminuído de manera importante en los últimos 35 años, lo cual refleja de alguna manera el éxito de haber controlado el uso del DDT tanto en el control del paludismo como en la fumigación del algodón<sup>28</sup>. Por cierto, América Latina continúa siendo la región del mundo que registra las mayores concentraciones de DDT en leche materna<sup>28</sup>.

Tejido Adiposo .. Como ya lo apuntamos en la sección anterior, el DDT y sus metabolitos se concentran en tejido adiposo. Por ende, la determinación de los niveles de estos compuestos en dicho tejido, puede definir no solamente la exposición sino que, sería sobre todo un marcador de exposición crónica. En este punto, también deben considerarse factores que alteran las concentraciones del DDT y sus metabolitos. Por ejemplo, se ha reportado que los hombres concentran más que las mujeres<sup>29</sup>, para la cantidad del p,p'-DDE existe una correlación positiva con la edad<sup>29</sup>, en los últimos años se ha mostrado una disminución, como en Jordania, donde de 1990 a 1996 el contenido de DDT total disminuyó un 65%<sup>29</sup>. Finalmente, la relación DDE/DDT en niños se ha reportado con un valor de dos, en tanto en adultos, esta relación tendría un valor de siete<sup>29</sup>. Para el DDT y el DDE los isómeros más abundantes serían los p,p'-, en tanto para el DDD los isómeros más abundantes serían los o,p'-<sup>29</sup>.

En la literatura se han descrito diversos métodos de extracción para el tejido adiposo, el cual normalmente es obtenido durante las intervenciones quirúrgicas<sup>8,30</sup>. Sin embargo, también se ha reportado el uso de lípidos dérmicos superficiales<sup>31</sup>. De hecho, individuos expuestos ocupacionalmente al DDT presentan valores dos veces mayores que la población control<sup>31</sup>. No obstante, los autores advierten de que los lípidos superficiales podrían no ser adecuados debido a la adsorción externa durante la aplicación del insecticida<sup>31</sup>. En algunos países como en Costa Rica, los niveles de DDT total se han registrado a valores tan altos como 30 ppm<sup>32</sup>, en Nigeria 6.7 ppm<sup>33</sup>, en Groenlandia en 3.0 ppm<sup>34</sup> y en Nicaragua en 1.7<sup>35</sup>. Es decir, diferentes países, diferentes exposiciones y distintas concentraciones.

## **2.3. CONCLUSIONES e INCERTIDUMBRES**

### Conclusiones

1. Como ya lo apuntamos en la sección de toxicocinética, debido a la rápida eliminación de la deltametrina, sería conveniente monitorear los metabolitos urinarios dentro de las primeras 24 horas después de la exposición.

2. En cuanto al posible empleo de los tioéteres como biomarcadores de exposición para la deltametrina, ello es poco factible por dos razones: (A) la formulación empleada en las zonas palúdicas es un polvo humectable que no contiene solvente y por ende, la formación de los tioéteres sería limitada; y (B) numerosos compuestos, entre ellos el tabaco, pueden generar tioéteres y sería muy difícil establecer el origen de los mismos.

3. De los tres tejidos más utilizados para el monitoreo biológico del DDT, esto es, tejido adiposo, sangre y leche materna, el que podría utilizarse con mayor facilidad a nivel de estudio en comunidades específicas, es la sangre. La colecta de tejido adiposo en pacientes ambulatorios no es ético (generalmente la colecta de este tejido es en pacientes hospitalizados) y el número de mujeres en lactancia pudiera no ser representativo de la población. Aunado a lo anterior, existe una cierta correlación entre sangre y tejido adiposo. Algunos autores señalan que el cociente de concentración sangre / tejido adiposo sería de 280<sup>8</sup>.

4. Sobre el DDT habría que estudiar los metabolitos. De ser posible sería interesante evaluar los isómeros y para el caso del o,p'-DDT podría analizarse a los diferentes enantiómeros.

### Incertidumbres

1. El monitoreo biológico para la deltametrina debe valorarse en los sujetos más expuestos, esto es, en los individuos que habitan las casas fumigadas. Ello aumentaría las probabilidades de detección.

2. En estos mismos sujetos habría que valorar la exposición al DDT, a fin de correlacionar la exposición simultánea de ambos insecticidas (DDT residual y exposición actual a la deltametrina).

## **3. EFECTOS EN HUMANOS**

### **3.1. DELTAMETRINA**

Posiblemente los efectos mas asociados a una exposición a deltametrina, son los efectos neurológicos<sup>1-3</sup>. En pacientes expuestos de forma aguda se han observado parestesias dérmicas (picor, hormigueo, quemazón), salivación, temblor, convulsiones lateralizadas, accesos convulsivos tónicos y coreoatetosis. La rinorrea, el lagrimeo y el vértigo también son síntomas que se presentan en algunos casos. Otros efectos no neurológicos como la hipotensión o los síntomas de alergia al insecticida, aunque menos comunes, no pueden descartarse en sujetos expuestos. Los piretroides como la deltametrina, son capaces de afectar los canales iónicos, prolongando la permeabilidad del sodio<sup>1</sup>. La depolarización sostenida ocasiona un incremento en la secreción de acetilcolina, de dopamina, de norepinefrina, y de ácido glutámico. Sin embargo, se ha reportado la unión al receptor de GABA (ionóforo de cloro) y además, la toxicidad de los piretroides tipo II es proporcional a este efecto<sup>1,36</sup>.

En sujetos usuarios de pabellones tratados con ciflutrina, se han presentado muchos de los efectos descritos en el párrafo anterior, aunque los reportes se refieren a que dichos efectos son de naturaleza transitoria<sup>37</sup>.

La deltametrina podría ocasionar daño en el sistema inmune, por ejemplo, una de las manifestaciones residuales por la exposición a este insecticida es un incremento en infecciones gastrointestinales, urinarias y respiratorias<sup>38</sup>. En tanto, a nivel experimental se ha descrito una atrofia del timo en ratones tratados con dosis intraperitoneales únicas<sup>39</sup>, en este caso el mecanismo podría ser una inducción de la apoptosis por incremento en las concentraciones de calcio<sup>39</sup>.

Recientemente se reportó que algunos piretroides podrían estar asociados al fenómeno de la disrupción endócrina. Por un lado son capaces de inducir la expresión de genes asociados al receptor de estrógeno<sup>40</sup> y por otro lado, también son capaces de inducir la proliferación dependiente de estrógeno de una línea celular de carcinoma humano de mama<sup>40</sup>. Las concentraciones a las que los piretroides inducen estas acciones son mayores a la del estradiol, pero podrían alcanzarse en escenarios de exposición crónica o de disminución del metabolismo por la aplicación simultánea de organofosforados (ver adelante). Aunado a lo anterior, se ha observado la interacción con receptores de andrógeno<sup>41</sup> y un incremento en las hormonas tiroideas<sup>42</sup>. Los efectos de disrupción endócrina se han observado con piretroides cuya similitud estructural es el componente bifenilo y uno de ellos es el fenvalerato que tiene estructura similar a la deltametrina.

En cuanto a la genotoxicidad, la deltametrina tiene efectos moderados como inhibidor de la mitosis<sup>43</sup>, pero su mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* es baja<sup>1</sup>. Por ejemplo, en un estudio *in vitro* con leucocitos humanos, se demostró que la deltametrina no induce micronúcleos o cromátides hermanas<sup>44</sup>, aunque a mayores concentraciones y en presencia de activación metabólica si hubo fragmentación del ADN mediante la técnica de la electroforesis unicelular en gel<sup>44</sup>.

No se han observado efectos reproductivos o teratogénicos<sup>1-3</sup>. Los efectos observados se limitan a una disminución del peso fetal medio (en ratones y conejos) y una osificación ligeramente retrasada en ratas<sup>1-3</sup>. La NOAEL para efecto reproductivo en ratas es mayor a 2.5 mg/kg/día<sup>3</sup>.

Finalmente, en cuanto a susceptibilidad individual, es muy importante recordar que la degradación de los piretroides es un fenómeno rápido, que tiene como enzima clave a una carboxilesterasa. Se ha reportado que distintos individuos metabolizan con diferente eficiencia a los piretroides y esta distinción recide precisamente en la actividad de dicha enzima<sup>45,46</sup>. De hecho, en sujetos expuestos de manera controlada a ciflutrina y a metilparatión, la degradación de la ciflutrina se hace más lenta y los pacientes presentan parestesias dérmicas<sup>45</sup>. Estos resultados concuerdan con un reporte de nuestro grupo, donde durante una exposición simultánea a insecticidas organofosforados y piretroides en ratas, se incrementa la toxicidad de estos últimos<sup>47</sup>. Los organofosforados como el metilparatión estarían inhibiendo la actividad de la carboxilesterasa<sup>45,47</sup>.

Esta actividad diferente de la carboxilesterasa también podría presentarse a nivel tisular, y así, algunos tejidos serían más susceptibles que otros. En ratas se ha demostrado que la vida media de la deltametrina en hipotálamo e hipocampo es más larga que otras zonas como el cerebelo y la corteza frontal<sup>48</sup>. Lo cual pudiera explicar por ejemplo, porque el hipotálamo es una región donde los piretroides son más activos. Se ha reportado que la cipermetrina (piretroide semejante a la deltametrina), induce una sobreexpresión de proteínas como la c-Fos y la c-Jun en hipotálamo y tálamo de la rata<sup>49</sup>. La sobreexpresión de estas proteínas está asociada a procesos neurodegenerativos<sup>49</sup>.

Según un reporte de 1990<sup>1</sup>, la deltametrina es un insecticida que ha sido considerado como moderadamente peligroso por parte de la Organización Mundial de la Salud<sup>1</sup>. Es más, la Dosis Diaria Aceptable (ADI) es de 0.010 mg/kg<sup>3</sup>. No obstante, reportes más recientes, como los aquí exhibidos indicarían que existen evidencias suficientes para valorar con mayor cuidado la toxicidad de este compuesto.

### **3.2. DDT**

Los efectos descritos para el DDT y sus metabolitos son el daño neurológico, el daño hepático, los efectos reproductivos y el daño genético<sup>8</sup>. Está en discusión, la capacidad cancerígena del DDT y de sus metabolitos<sup>50</sup>.

A nivel experimental el hígado aparenta ser uno de los principales órganos blanco del DDT. Dependiendo de la dosis, este insecticida puede ocasionar hipertrofia, necrosis o hiperplasia del hepatocito<sup>8,51</sup>. Además, incrementa el nivel sérico de las enzimas hepáticas<sup>52</sup>, hecho que por cierto también se ha reportado en trabajadores que estuvieron expuestos al DDT<sup>53</sup>, aunque en este último caso, el resultado es confuso ya que dichos trabajadores también estaban expuestos a otros plaguicidas. Con respecto a su efecto sobre el tejido hepático, un punto importante es que el DDT es capaz de estimular la actividad de las enzimas oxidativas (oxidasa de función mixta), encargadas del metabolismo de drogas, xenobióticos y hormonas esteroides<sup>8</sup>.

En humanos expuestos a altas dosis de DDT se producen síntomas neurológicos tales como: parestesias, temblores, hiperexcitabilidad y convulsiones<sup>8,10</sup>. Este hecho ha sido confirmado a nivel experimental y puede explicarse por alteraciones en los receptores muscarínicos y en los niveles de algunos neurotransmisores<sup>8,54,55</sup>, provocando por ejemplo, una deficiencia en serotonina<sup>55</sup>. Debe recordarse que el DDT retrasa el cierre del canal de sodio y previene la apertura total del canal de potasio<sup>56</sup>. Algunos organoclorados, como ciertos congéneres de los bifenilo policlorados, han demostrado tener un claro efecto en el proceso de aprendizaje en humanos<sup>57,58</sup>; por lo cual, resulta atractivo el resultado experimental que demostró alteraciones en el aprendizaje, en ratones adultos que estuvieron expuestos al DDT durante la etapa perinatal<sup>59</sup>.

El efecto reproductivo del DDT a nivel experimental está bien demostrado. Por ejemplo, una exposición crónica a dosis de 0.35 a 39 mg/kg/día, causa disminución de la fertilidad y un incremento en la mortalidad fetal en roedores<sup>8,60</sup>. Este efecto es más

espectacular en machos y puede deberse a un efecto estrogénico<sup>61</sup> o a un efecto antiandrogénico<sup>62</sup>. El primero se debería sobre todo al isómero o,p'-DDT<sup>61</sup> y el segundo al isómero p,p'-DDE<sup>62</sup>. En humanos no se ha demostrado un claro efecto reproductivo<sup>8,10</sup>. Aunado a lo anterior, a nivel experimental el DDT también ha mostrado ser un compuesto fetotóxico. Entre los efectos reportados están: disminución del peso corporal fetal, disminución del peso de los órganos fetales, incremento en la mortalidad y pubertad prematura<sup>8</sup>.

En cuanto al daño genético, destacan dos estudios en humanos. Uno en trabajadores de una planta de DDT en los cuales se encontró un incremento en las aberraciones cromosómicas<sup>63</sup> y otro estudio que demostró un incremento de aberraciones cromosómicas y de intercambio de cromátidas hermanas en trabajadores que estuvieron expuestos al DDT<sup>64</sup>. Estos resultados se apoyan en datos obtenidos *in vitro*. Linfocitos humanos incubados a diferentes dosis del insecticida, presentaron una mayor frecuencia de aberraciones cromosómicas<sup>65</sup>. Un estudio reciente de nuestro grupo demostró en mujeres expuestas al DDT mayor fragmentación del ADN en células sanguíneas, que en mujeres controles. Además, estos resultados estuvieron correlacionados con los niveles de DDT en sangre. La genotoxicidad del DDT ha sido demostrada en diversos estudios realizados a nivel experimental<sup>8</sup>.

El efecto cancerígeno del DDT está aún en debate. En humanos se ha encontrado una asociación con cáncer mamario, aunque ella no ha sido confirmada en otros estudios<sup>66,67</sup>. A nivel experimental se han reportado diferentes tipos de cánceres en roedores tratados con el insecticida. Entre otros, hepatomas, adenomas pulmonares y linfomas<sup>8</sup>. Para la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) y para la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), el DDT es un probable cancerígeno humano<sup>8,68</sup>.

Con respecto al daño inmunológico, el DDT ha mostrado ser inmunosupresor<sup>69,70</sup>. Inclusive en ratones se reportó, que una exposición *in utero* o por lactancia, generó inmunosupresión en las crías, efecto que por cierto se observó hasta por tres meses después de la exposición<sup>71</sup>. Considerando que el DDT puede ser excretado por leche materna, la importancia de este último resultado es evidente (por ejemplo, en las zonas palúdicas de Chiapas, el período de lactancia se extiende por más de una año). Sobre daño inmunológico en humanos, no hemos encontrado literatura; sin embargo, en un estudio reciente de nuestro grupo, se encontró una mayor frecuencia de “cometas” en células mononucleares del tejido sanguíneo de mujeres indígenas expuestas al DDT (estos resultados ya se comentaron en párrafos anteriores). Los “cometas” que implican fraccionamiento del ADN, han sido relacionados con el fenómeno de apoptosis<sup>72</sup> y a su vez, la apoptosis en tejido sanguíneo se ha correlacionado con inmunosupresión<sup>73</sup>. De hecho, recientemente se reportó que el DDT causa apoptosis en timocitos y genera atrofia del timo en ratas<sup>74</sup>. Dos puntos que también merecen apuntarse con respecto al carácter inmunosupresor del DDT, es que sus efectos se incrementan en animales con dietas deficientes de proteínas<sup>70</sup> y que los efectos de los metabolitos DDD y DDE pudieren ser mayores que los del DDT<sup>70</sup>.

Uno de los metabolitos más estables del DDT es el DDE metil sulfonado (MeSO<sub>2</sub>-DDE). En algunas especies este metabolito se fija a la glándula suprarrenal, donde se

localiza solamente en la *zona fasciculata*<sup>75</sup>. La localización tan específica de dicho metabolito se debe a su interacción con el citocromo P450-11 $\beta$ , que es una forma mitocondrial del citocromo P450<sup>76-78</sup>. Este citocromo convierte a la 11-deoxicorticosterona en cortisol. De hecho, la 11-deoxicorticosterona es un potente inhibidor de la unión covalente del MeSO<sub>2</sub>-DDE al citocromo P450-11 $\beta$ <sup>76</sup>. En ratones tratados con el MeSO<sub>2</sub>-DDE, se produce vacuolación y necrosis de las glándulas suprarrenales<sup>75</sup>; efecto que se acompaña de una disminución en los niveles plasmáticos de glucocorticoides<sup>76</sup>. El MeSO<sub>2</sub>-DDE ha sido localizado en fetos y es excretado por leche materna<sup>13</sup>, lo cual explica la disminución en los glucocorticoides reportada en ratones lactantes<sup>79</sup>. En los humanos, el MeSO<sub>2</sub>-DDE se ha cuantificado en tejido adiposo y en leche materna<sup>80</sup>. Nuestro grupo ha encontrado niveles altos en sangre de mujeres expuestas al DDT. Estudios realizados en cortes histológicos de glándula suprarrenal humana, han demostrado un comportamiento del MeSO<sub>2</sub>-DDE similar al reportado para otras especies, como es el caso de los ratones<sup>12</sup>.

Queda en evidencia que a nivel de exposición aguda el daño neurológico quizá fuere el efecto más aparente. En tanto, a nivel crónico, la genotoxicidad podría ser el mejor indicador de daño por la exposición al DDT, pero el daño inmunológico, de confirmarse, podría ser uno de los más graves.

### **3.3. CONCLUSIONES e INCERTIDUMBRES**

#### Conclusiones

1. Los individuos en las zonas palúdicas estarán expuestos de manera simultánea a la deltametrina y al DDT residual, lo cual incluye por supuesto, la exposición a los metabolitos del DDT. En consecuencia, resulta muy importante destacar lo sorprendente que son los efectos similares que se han reportado para sujetos expuestos a ambos insecticidas. Por ejemplo, tanto la deltametrina como el DDT ocasionan efectos neurológicos, atrofia del timo por apoptosis, disrupción endócrina, fraccionamiento del ADN e inmunosupresión. Además, los mecanismos de neurotoxicidad son muy semejantes. En consecuencia habría que razonar sobre mecanismos comunes de toxicidad y en este sentido, apuntamos su actividad inhibitoria sobre calmodulina<sup>81</sup>

2. Si bien los efectos se presentan de manera transitoria o a niveles altos, y a pesar de que muchos de ellos solamente han sido reportados a nivel experimental, el hecho de que sean semejantes, implicaría un riesgo de aditividad y en consecuencia, habría que suponer un riesgo para los individuos de las zonas palúdicas.

#### Incetidumbres

1. A pesar de que la exposición a los piretroides aplicados en los pabellones pudiera ser mínima, habrá que realizar mayores esfuerzos para definir con mayor claridad este punto. Por ejemplo, en los usuarios de los pabellones impregnados con deltametrina, sería conveniente evaluar la exposición mediante el uso de biomarcadores.

2. Para algunas formulaciones comerciales, la toxicidad de las formulaciones es mayor que la toxicidad del principio activo<sup>82</sup>. Esto podría deberse al empleo de solventes como vehículos<sup>47</sup>, a la presencia de impurezas<sup>43</sup>, o bien al uso de coadyuvantes como el butóxido de piperonilo<sup>83,84</sup>. En este sentido, sería muy importante definir la toxicidad de las formulaciones empleadas en las fumigaciones de las zonas palúdicas, buscando que ellas sean las que pueden suspenderse en agua, ya que son las menos tóxicas<sup>1</sup>.

3. Es interesante que el sistema endócrino puede ser un sistema blanco tanto de la deltametrina como del DDT. Por ejemplo, el hipotálamo para la deltametrina y las glándulas suprarrenales para el DDT. Habría que incrementar los estudios para valorar las funciones de estos tejidos en individuos expuestos a tales insecticidas.

4. Describimos la importancia de la susceptibilidad individual para el caso del metabolismo de los piretroides por parte de la carboxiesterasa. Sería muy importante valorar este punto en las diferentes etnias que habitan zonas palúdicas, para aquellos individuos susceptibles, los piretroides podrían representar un gran riesgo. En otro aspecto, el monitoreo de la carboxiesterasa es trascendente dado que su actividad correlaciona con los efectos tóxicos<sup>45</sup>, en tanto, los metabolitos urinarios no<sup>85</sup>. Lo cual es de esperarse si suponemos que el efecto tóxico reside en la molécula original y no en los metabolitos. Así, los buenos metabolizadores tendrían menores efectos.

5. El efecto de disrupción endócrina del DDT debe investigarse, enfatizando el monitoreo de los diferentes isómeros y enantiómeros. Recordemos que ellos tienen distintas actividades, tanto estrogénicas<sup>86</sup>, como antiandrogénicas<sup>62</sup>.

6. Finalmente, habrá que prestar atención a los efectos que pudieran resultar de la interacción entre plaguicidas. Para lo cual se hace necesario adicionar el papel de los organofosforados, que en muchas áreas palúdicas también se aplican, fuere para fines agrícolas o fuere para fines de salud pública (control del dengue, etc.). Se han reportado interacciones entre piretroides y organofosforados<sup>1,45,47</sup>, entre DDT y organofosforados<sup>87</sup> y entre piretroides y DDT<sup>88</sup>. En este último caso, se ha reportado que en ratones, una exposición neonatal al DDT induce un incremento a la susceptibilidad a los piretroides en la etapa adulta<sup>88</sup>.

## **4. EFECTOS EN VIDA SILVESTRE**

### **4.1. DELTAMETRINA**

La deltametrina es particularmente tóxica para los peces, aunque esto se da sobre todo a nivel de estudios en laboratorio, ya que en el campo, la deltametrina no sería tan tóxica<sup>3</sup>. Lo anterior se debería entre otros factores a: una menor biodisponibilidad como consecuencia de la afinidad del insecticida por el sedimento; a las bajas concentraciones que se aplican para conceptos agrícolas; y a su corta vida media<sup>3,89</sup>. La toxicidad aguda se presenta a concentraciones muy bajas. Por ejemplo, para la trucha arcoiris, la LC50 para un tratamiento de 96 horas es de 0.39 µg/L<sup>90</sup>. Para tener una idea de las concentraciones, la norma canadiense de calidad de agua dulce para la



protección de la vida acuática es de 0.4 ng/L<sup>90</sup>. La exposición crónica a deltametrina (28-30 días en condiciones de laboratorio), también causa efectos en peces. Entre ellos, alteraciones en el metabolismo energético<sup>91</sup> y modificaciones en la homeostasis del calcio y del fosfato<sup>92</sup>. Esto último es particularmente importante ya que estaría relacionado con la síntesis de la vitelogenina, proteína involucrada en la reproducción de los peces<sup>91</sup>.

La norma canadiense busca la protección de todas las especies acuáticas, lo cual incluye a los organismos invertebrados. Así por ejemplo, en estudios de campo, mientras una concentración de 7 µg/L causa ligeras alteraciones en el comportamiento de los peces<sup>1</sup>, a concentraciones de 0.004 µg/L la deltametrina bloquea el crecimiento de *Daphnia magna*<sup>90</sup>. Es más, aplicando deltametrina en una poza a razón de 13 µg/L (no se indica la concentración final alcanzada), todo el zooplancton muere en menos de 24 horas<sup>90</sup>.

Las aves y los mamíferos son relativamente resistentes a la deltametrina ya que son capaces de metabolizar con rapidez a este insecticida<sup>90</sup>. Sin embargo, las abejas podrían estar en algún riesgo<sup>1,89,90</sup>.

Otra norma que también ha surgido de las autoridades canadienses, es la de calidad de agua suministrada al ganado. Esta norma, cuyo valor es de 2.5 µg/L<sup>90</sup>, se publicó para la protección de la salud del ganado y no para controlar el contenido de la deltametrina en los tejidos del ganado<sup>90</sup>. Esto es importante señalarlo, ya que se ha reportado la presencia del insecticida en leche de vaca, aunque los niveles registrados representan solamente el uno por ciento de la dosis<sup>89</sup>.

Con respecto al suelo se conoce que la presencia de la deltametrina aumenta la oxigenación posiblemente por un incremento en la actividad bacteriana al darse la biodegradación<sup>1</sup>. No obstante, también se ha demostrado que este hecho favorece el crecimiento de los hongos y una inhibición parcial en el crecimiento bacteriano<sup>1</sup>. Un mes después del tratamiento los suelos impactados con deltametrina vuelven a la normalidad<sup>1</sup>. Una concentración de 10 mg/kg de deltametrina en suelo no afecta a algunas especies de lombrices de tierra<sup>1</sup>. Efectos significativos se han reportado sobre las lombrices aplicando deltametrina a niveles cinco veces por arriba de lo recomendado<sup>1</sup>.

Los efectos de la deltametrina deben valorarse de acuerdo a la formulación empleada. Por ejemplo, mientras que la LC50 en 96 horas para salmones es de 1.9 µg/L cuando se utiliza el producto técnico; llega a 0.6 µg/L cuando el estudio se realiza con la formulación comercial<sup>90</sup>. Además, se demostró que los efectos embriotóxicos observados en huevos de aves cuando la formulación comercial de deltametrina es aplicada de manera directa, se debe más al xileno empleado como vehículo de la formulación que al principio activo<sup>90</sup>.

En conclusión, los invertebrados y quizá las abejas, por su susceptibilidad, pudieren ser organismos centinelas de la toxicidad de la deltametrina. No obstante, a fin de evaluar los riesgos ecológicos asociados con este insecticida, habrá que definir no solamente la concentración ambiental, sino también la formulación empleada.

## 4.2. DDT

El DDT es muy tóxico para las especies acuáticas de invertebrados<sup>93</sup>. Por ejemplo, las LC50 de 48 horas para las daphnias es de 4.7 µg/L y de 15.0 para los camarones de mar<sup>93</sup>. Los estadios tempranos del desarrollo son más susceptibles que las etapas adultas. En los invertebrados acuáticos se ha descrito la reversibilidad de algunos efectos ocasionados por el DDT, así como la aparición de resistencia<sup>93</sup>.

En cuanto a los peces, se ha reportado que el DDT es en extremo tóxico para algunas especies. Así, la LC50 de 96 horas es de 4.7 µg/L en el salmón y de 8.7 µg/L para la trucha arcoiris. Además, cuando menos en el salmón, la toxicidad es mayor para los animales pequeños que para los animales grandes. En la actualidad, el efecto del DDT que mayor notoriedad ha alcanzado, es su capacidad para desregular el sistema endócrino<sup>94,95</sup>, y por ejemplo, el tratamiento de tilapia con 1 mg DDT/L de agua por 20 días, causa la inhibición de enzimas esteroidogénicas tanto en testículos como en ovarios<sup>95</sup>. Los fenómenos de bioacumulación del DDT en peces, ha sido ampliamente documentado<sup>93</sup>.

En cuanto a los mamíferos marinos, debe declararse que son altamente susceptibles al DDT. Por un lado, se ubican en la punta de diferentes cadenas alimenticias y por otro, su ecosistema se ubica en zonas en extremo contaminadas (costas, estuarios, etc.). Así, los organoclorados, entre los que se listan el DDT y sus metabolitos, podrían ocasionar alteraciones en el sistema endócrino ocasionando daños en el sistema reproductivo, en las glándulas adrenales y en el sistema inmune<sup>95,96</sup>. Los efectos se han reportado en delfines, en ballenas, en leones marinos y en focas. Estos efectos, no son exclusivos de los mamíferos marinos, los reptiles también las sufren<sup>94-96</sup>.

En el caso de las aves, los efectos mas espectaculares se han registrado por exposición al DDE y el efecto mas notorio ha sido el adelgazamiento del cascarón, sobre todo de los huevos de las aves de presa (como el halcón)<sup>97</sup>. Además, estudios de laboratorio mostraron efectos reproductivos; por ejemplo, en la conducta de cortejamiento y en la tardanza en el apareamiento<sup>93</sup>. Todos estos efectos se presentan en las aves, no tanto como resultado de exposiciones agudas sino de la cronicidad. La principal ruta de exposición de las aves es la cadena alimenticia, ya fuere por ingesta de organismos acuáticos (peces) o de organismos terrestres (lombrices). En ambos casos, las aves se localizan en los últimos niveles tróficos y por consiguiente, están sujetas a los fenómenos de bioacumulación y biomagnificación.

A diferencia de la deltametrina, el DDT no ha mostrado ser tóxico para las lombrices de tierra o para las abejas<sup>93</sup>. No obstante, algunos estudios de laboratorio reportan susceptibilidad de los vampiros a este insecticida<sup>93</sup>. Lo cual representaría un riesgo por el reconocido papel que juegan estas especies en la reproducción vegetal.

### **4.3. CONCLUSIONES e INCERTIDUMBRES**

#### Conclusiones

Los peces podrían ser particularmente susceptibles ya que son sensibles tanto para la deltametrina como para el DDT. Además, el DDT y sus metabolitos podrían actuar como disruptores endócrinos. En lo referente a los peces, distintas especies tendrían diferente susceptibilidad. Ello dependería por ejemplo, de los hábitos alimenticios del pez y de la localización de los insecticidas. Por ejemplo, los sedimentos con una elevada concentración de insecticidas serían particularmente riesgosos para los organismos bentónicos.

Los efectos de la deltametrina deben valorarse de acuerdo a la formulación empleada. Así, las formulaciones comerciales pueden ser más tóxicas por la presencia de solventes y adyuvantes en el material excipiente.

Para el caso del DDT, las aves y los peces, están sujetos a los fenómenos de bioacumulación y biomagnificación.

Los mamíferos marinos, por estar en el tope de las cadenas alimenticias, son particularmente susceptibles a los efectos del DDT. Además, concentran gran parte del material insecticida que es transportado vía atmosférica hasta su habitat natural (como en el caso de los mamíferos que habitan los casquetes polares).

#### Incertidumbres

1. Una exposición crónica a DDT y deltametrina podría afectar la concentración de invertebrados y ello a su vez podría alterar cadenas alimenticias enteras.
2. Debido a la toxicidad asociada a ellos, la evaluación del DDT debe incluir la cuantificación tanto de los metabolitos como de los isómeros.
3. Si bien las formulaciones comerciales de deltametrina son más tóxicas, las formulaciones solubles en agua, son más disponibles y podrían absorberse con mayor facilidad. En este sentido, se facilitaría la toxicidad aguda de los organismos que tuvieran una reducida actividad de la carboxiesterasa, que es la encargada del metabolismo de piretroides.
4. Deberá evaluarse la posible interacción con los insecticidas organofosforados.

## **5. REFERENCIAS**

1. WHO (1990) Deltamethrin. Environmental Health Criteria 97. International Program on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva.
2. Deltamethrin, Hazardous Substances Data Bank, 1999.
3. Extoxnet (1999) Deltamethrin. Extension Toxicology Network. Oregon State University. <http://ace.ace.orst.edu/cgi-bin/mfs/01/pips/deltamet.htm>
4. ECDIN (1999) Deltamethrin. <http://ecdin.etomep.net/> . Colocar el término deltamethrin en el recuadro de "búsqueda" (del inglés "search"). Environmental Chemicals Data and Information Network.
5. Kühn KH, Wieseler B, Leng G e Idel H (1999) Toxicokinetics of pyrethroids in humans: consequences for biological monitoring. Bull Environ Contam Toxicol 62: 101-108.
6. Woollen BH, Marsh JR, Laird WJD y Lesser JE (1992) The metabolism of cypermethrin in man: differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. Xenobiotica 22: 983-991.
7. Leng G, Leng A, Kühn KH, Lewalter J y Pauluhn J (1997) Human dose-excretion studies with the pyrethroid insecticide cyfluthrin: urinary metabolite profile following inhalation. Xenobiotica 27: 1273-1283.
8. ATSDR (1994) Toxicological profile for 4,4'-DDT, 4,4'-DDE, and 4, 4'-DDD. Agency for Toxic Substances and Diseases Registry. US Public Health Service. Atlanta, GA.
9. DDT, Hazardous Substances Data Bank, 1999.
10. OMS (1982) DDT y sus derivados. Criterios de Salud Ambiental 9. Organización Mundial de la Salud, Ginebra.
11. Johansson M (1998) Effects of aryl methyl sulfones on the glucocorticoid homeostasis. Licentiate Thesis. Swedish University of Agricultural Sciences. Faculty of Veterinary Medicine. Department of Pharmacology & Toxicology.
12. Jönsson CJ y Lund BO (1994) In vitro bioactivation of the environmental pollutant 3-methylsulphonyl-2,2-bis (4-chlorophenyl)-1,1-dichloroethene in the human adrenal gland. Toxicol Lett 71:169-175.
13. Jönsson C, Lund BO, Bergman A, and Brandt I (1992) Adrenocortical toxicity of 3-methylsulphonyl-DDE; 3: studies in fetal and suckling mice. Reprod Toxicol 6: 233-240.

14. Angerer J y Ritter A (1997) Determination of metabolites of pyrethroids in human urine using solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B* 695: 217-226.
15. Leng G, Kühn KH e Idel H (1996) Biological monitoring of pyrethroid metabolites in urine of pest control operators. *Toxicol Lett* 88: 215-220.
16. Leng G, Kühn KH, Leng A, Gries W, Lewalter J e Idel H (1997) Determination of trace levels o pyrethroid metabolites in human urine by capillary gas chromatography-high resolution mass spectrometry with negative chemical ionization. *Chromatographia* 46: 265-274.
17. Moretti M, Villarini M, Scassellati-Sforzolini G, Pasquini R y Monarca S (1997) Applicability of aspecific noninvasive methods for biomonitoring of occupational exposure to deltamethrin: preliminary study using an animal model. *Arch Environ Contam Toxicol* 33: 323-328.
18. Waliszewski SM, Aguirre AA, Benitez A, Infanzon RM, Infanzon R y Rivera J (1999) Organochlorine pesticide residues in human blood serum of inhabitants of Veracruz, Mexico. *Bull Environ Contam Toxicol* 62: 397-402.
19. Bucholtski KA, Begerow J, Winneke G y Dunemann L (1996) Determination of polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides in human body fluids and tissues. *J Chromatogr A* 754: 479-485.
20. Guardino X, Serra C, Obiols J, Rosell MG, Berenguer MJ, Lopez F y Brosa J (1996) Determination of DDT and related compounds in blood samples from agricultural workers. *J Chromatogr A* 719: 141-147.
21. Bouwman H, Cooppan RM, Becker PJ y Ngxongo S (1991) Malaria control and levels of DDT in serum of two populations in KwaZulu. *J Toxicol Environ Health* 22: 141-155.
22. Longnecker MP, Klebanoff MA, Gladen BH y Berendes HW (1999) Serial levels of serum organochlorines during pregnancy and postpartum. *Arch Environ Health* 54: 110-114.
23. Jensen RG, Lammi-Keefe CJ y Koletzko B (1997) Representative sampling of human milk and the extraction of fat for analysis of environmental lipophilic contaminants. *Toxicol Environ Chem* 62: 229-247.
24. Czaja K, Ludwicki JK, Goralczyk K y Strucinski P (1999) Effect of changes in excretion of persistent organochlorine compounds with human breast milk on related exposure of breast-fed infants. *Arch Environ Contam Toxicol* 36: 498-503.
25. Barkatina EN, Pertsovsky AL, Murokh VI, Kolomiets ND, Shulyakovskaya OV, Navarich ON y Makarevich VI (1998) Organochlorine pesticide residues in breast milk in the Republic of Belarus. *Bull Environ Contam Toxicol* 60: 231-237.

26. Torres-Arreola L, Lopez-Carrillo L, Torres-Sanchez L, Cebrian M, Rueda C, Reyes R y Lopez-Cervantes M (1999) Levels of dichloro-dyphenyl-trichloroethane (DDT) metabolites in maternal milk and their determinant factors. *Arch Environ Health* 54: 124-129.
27. Pardo VT, Waliszewski SM, Aguirre AA, Coronel H, Burelo GV, Inflancon RM y Rivera J (1998) DDT and its metabolites in human milk collected in Veracruz City and suburban areas (Mexico). *Bull Environ Contam Toxicol* 60: 852-857.
28. Smith D (1999) Worldwide trends in DDT levels in human breast milk. *Int J Epidemiol* 28: 179-188.
29. Alawi MA, Tamimi S y Jaghabir M (1999) Storage of organochlorine pesticides in human adipose tissues of Jordanian males and females. *Chemosphere* 38: 2865-2873.
30. Van der Hoff RG, Van Beuzekom AC, Brinkman UAT, Baumann RA y Van Zoonen P (1996) Determination of organochlorine compounds in fatty matrices. Application of rapid off-line normal-phase liquid chromatographic clean-up. *J Chromatogr A* 754: 487-496.
31. Dua VK, Pant CS, Sharma VP y Pathak GK (1998) HCH and DDT in surface extractable skin lipid as a measure of human exposure in India. *Bull Environ Contam Toxicol* 60: 238-244.
32. Barquero M y Costenla MA (1986) Organochlorine pesticide residues in human adipose tissue in Costa Rica. *Rev Biol Trop* 34: 7-12.
33. Wassermann M, Sofoluwe GO, Tomatis L, Day WE, Wassermann D y Lazarovici S (1972) Storage of organochlorine insecticides in people of Nigeria. *Environm Physiol Biochem* 2: 59-67.
34. Fromberg A, Cleeman M y Carlsen L (1999) Review on persistent organic pollutants in the environment of Greenland and Faroe Islands. *Chemosphere* 38: 3075-3093.
35. Cruz-Granja AC, Dorea JG y Lacayo-Romero ML (1997) Organochlorine pesticides in adipose tissue of Nicaraguan mothers. *Toxicol Environ Chem* 60: 139-147.
36. Miyamoto J, Kaneko H, Tsuji R y Okuno Y (1995) Pyrethroids, nerve poisons: how their risks to human health should be assessed. *Toxicol Lett* 82/83: 933-940.
37. Satpathy SK, Tyagi PK, Das BS, Srivastava P y Yadav RS (1997) Evaluation of possible toxic effects of cyfluthrin during short-term relevant community exposure. *Bull Environ Contam Toxicol* 59: 681-687.

38. Müller-Mohnssen H (1999) Chronic sequelae and irreversible injuries following acute pyrethroid intoxication. *Toxicol Lett* 107: 161-175.
39. Enan E, Pinkerton KE, Peake J y Matsumura F (1996) Deltamethrin-induced thymus atrophy in male Balb/c mice. *Biochem Pharmacol* 51: 447-454.
40. Go V, Garey J, Wolff MS y Pogo BGT (1999) Estrogenic potential of certain pyrethroid compounds in the MCF-7 human breast carcinoma cell line. *Environ Health Perspect* 107: 173-177.
41. Eil C y Nisula BC (1990) The binding properties of pyrethroids to human skin fibroblast androgen receptors and to sex hormone binding globulin. *J Steroid Biochem* 35: 409-414.
42. Kaul PP, Rastogi A, Hans RK, Seth TD, Seth PK y Srimal RC (1996) Fenvalerate-induced alterations in circulatory thyroid hormones and calcium stores in rat brain. *Toxicol Lett* 89: 29-33.
43. Hadnagy W, Seemayer NH, Kühn KH, Leng G e Idel H (1999) Induction of mitotic cell division disturbances and mitotic arrest by pyrethroids in V79 cell cultures. *Toxicol Lett* 107: 81-87.
44. Villarini M, Moretti M, Pasquini R, Scassellati-Sforzolini G, Fatigoni C, Marcarelli M, Monarca S y Rodriguez A (1998) In vitro genotoxic effects of the insecticide deltamethrin in human peripheral blood leukocytes: DNA damage (comet assay) in relation to the induction of sister-chromatid exchanges and micronuclei. *Toxicology* 130: 129-139.
45. Leng G, Lewalter J, Röhrig B e Idel H (1999) The influence of individual susceptibility in pyrethroid exposure. *Toxicol Lett* 107: 123-130.
46. Butte W y Kemper K (1999) A spectrophotometric assay for pyrethroid-cleaving enzymes in human serum. *Toxicol Lett* 107: 49-53.
47. Ortiz D, Yáñez L, Gómez H, Martínez-Salazar JA y Díaz-Barriga F (1995) Acute toxicological effects in rats treated with a mixture of commercially formulated products containing Methyl Parathion and Permethrin. *Ecotox Environ Safety* 32: 154-158.
48. Anadon A, Martinez-Larrañaga, Fernandez-Cruz ML, Diaz MJ, Fernandez MC y Martinez MA (1996) Tokicokinetics of deltamethrin and its 4'-HO-metabolite in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 141: 8-16, 1996.
49. Hassouna I, Wickert H, El-Elaimy I, Zimmermann M y Herdegen T (1996) Systemic application of pyrethroid insecticides evokes differential expression of c-Fos and c-Jun proteins in rat brain. *Neurotoxicol* 17: 415-432.

50. López-Carrillo L, Torres L, Torres L, Espinosa F, Jiménez C, Cebrián M, Waliszewski S y Saldate O (1995) Is DDT use a public health problem in Mexico. *Environ Health Perspect* 104: 584-588.
51. Jonsson HT, Walker EM, Greene WB, Hughson MD y Hennigar GR (1981) Effects of prolonged exposure to dietary DDT and PCB on rat liver morphology. *Arch Environ Contam Toxicol* 10: 171-183.
52. De Waziers I y Azais V (1987) Drug-metabolizing enzyme activities in the liver and intestine of rats exposed to DDT: effects of vitamin A status. *Arch Environ Contam Toxicol* 16: 343-348.
53. Morgan D y Lin L (1978) Blood organochlorine pesticide concentrations, clinical hematology and biochemistry in workers occupationally exposed to pesticides. *Arch Environ Contam Toxicol* 7: 423-447.
54. Hong J, Herr D, Hudson P y Tilson HA (1986) Neurochemical effects of DDT in rat brain in vivo. *Arch Toxicol* 9: 14-26.
55. Hwang E y Van Woert M (1979) *p,p'*- DDT-induced myoclonus: serotonin and alpha noradrenergic interaction. *Res Commun Chem Path Pharmacol* 23: 257-266.
56. Narahashi T (1992) Nerve membrane Na<sup>+</sup> channels as targets of insecticides. *Trends Pharmacol Sci* 13: 236-241.
57. ATSDR (1995) Toxicological Profile for Polychlorinated Biphenyls. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia.
58. Jacobson JL, Jacobson SW y Humphrey HEB (1990) Effects of exposure to PCBs and related compounds on growth and activity in children. *Neurotoxicol Teratol* 12: 319-326.
59. Eriksson P, Archer T y Fredriksson A (1990) Altered behaviour in adult mice exposed to a single low dose of DDT and its fatty acid conjugate as neonates. *Brain Res* 514: 141-142.
60. Deichmann W y Keplinger M (1966) Effect of combinations of pesticides on reproduction of mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 8: 337-338.
61. Welch R, Levin W y Conney A (1969) Estrogenic action of DDT and its analogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 14: 358.
62. Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA y Wilson EM (1995) Persistent DDT metabolite *p,p'*-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* 375: 581-585.



63. Rabello M, Dealmeida W, Pigati P, Ungaro M, Murata T, Perira C y Becak W (1975) Cytogenetic study on individuals occupationally exposed to DDT. *Mutat Res* 28: 449-454.
64. Rupa DS, Rita P, Reddy PP y Reddi OS (1988) Screening of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of vegetable garden workers. *Human Toxicol* 7: 333-336.
65. Lessa J, Becak W, Rabello M, Pereira C y Ungaro M (1976) Cytogenetic study of DDT on human lymphocytes in vitro. *Mutat Res* 40: 131-138.
66. Krieger N, Wolff M, Hiatt R, Rivera M, Vogelmann J y Orentreich N (1994) Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. *J Natl Cancer Inst* 86: 589-599.
67. Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera MK y Dubin N (1993) Blood levels of organochlorine residues and risks of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 85: 648-652.
68. EPA (1999) p,p'-Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT). IRIS, United States, Environmental Protection Agency.
69. Street J y Sharma R (1975) Alteration of induced cellular and humoral immune responses by pesticides and chemicals of environmental concern. Quantitative studies on immunosuppression by DDT, Aroclor 1254, carbaryl, carbofuran, and methylparathion. *Toxicol Appl Pharmacol* 32: 587-602.
70. Banerjee BD (1999) The influence of various factors on immune toxicity assessment of pesticide chemicals. *Toxicol Lett* 107: 21-31.
71. Rehana T y Rao PR (1992) Effect of DDT on the immune system in Swiss albino mice during adult and perinatal exposure: humoral responses. *Bull Environ Contam Toxicol* 48: 535-540.
72. Nelms BE, Moravec R y Riss T (1997) Measuring apoptosis in individual cells with the comet assay. *Promega Notes Magazine* No. 64 : 13-16.
73. Gougeon M-L y Montagnier L (1993) Apoptosis in AIDS. *Science* 260: 1269-1270.
74. Tebourbi O, Rhouma KB y Sakly M (1998) DDT induces apoptosis in rat thymocytes. *Bull Environ Contam Toxicol* 61: 216-223.
75. Lund BO, Bergman A y Brandt I (1988) Metabolic activation and toxicity of a DDT-metabolite, 3-methylsulphonyl-DDE, in the adrenal *zona fasciculata* in mice. *Chem-Biol Interact* 65: 25-40.
76. Brandt I, Jönsson C y Lund BO (1992) Comparative studies on adrenocorticolytic DDT-metabolites. *Ambio* 21: 602-605.

77. Jönsson CJ, Rodríguez-Martínez H, Lund BO, Bergman A y Brandt I (1991) Adrenocortical toxicity of 3-methylsulphonyl-DDE in mice. II. Mitochondrial changes following ecologically relevant doses. *Fund Appl Toxicol* 16: 365-374.
78. Lund BO y Lund J (1995) Novel involvement of a mitochondrial steroid hydroxylase (P450c11) in xenobiotic metabolism. *J Biol Chem* 270: 20895-20897.
79. Jönsson C (1993) Decreased plasma corticosterone levels in suckling mice following injection of the adrenal toxicant, MeSO<sub>2</sub>-DDE, to the lactating dam. *Pharmacol Toxicol* 73: Short communication.
80. Haraguchi K, Kuroki H y Masuda Y (1989) Occurrence and distribution of chlorinated aromatic methylsulfones and sulfoxides in biological samples. *Chemosphere* 19: 487-492.
81. Rashatwar SS y Matsumura F (1985) Interaction of DDT and pyrethroids with calmodulin and its significance in the expression of enzyme activities of phosphodiesterase. *Biochem Pharmacol* 34: 1689-1694.
82. Williamson EG, Long SF, Kallman MJ y Wilson MC (1989) A comparative analysis of the acute toxicity of technical-grade pyrethroid insecticides and their commercial formulations. *Ecotox Environ Safety* 18: 27-34.
83. Diel F, Horr B, Borck H, Savtchenko H, Mitsche T y Diel E (1999) Pyrethroids and piperonyl-butoxide affect human T-lymphocytes in vitro. *Toxicol Lett* 107: 65-74
84. Selim S, Preiss FJ, Gabriel KL, Jonkman JHG y Osimitz TG (1999) Absorption and mass balance of piperonyl butoxide following and 8-h dermal exposure in human volunteers. *Toxicol Lett* 107: 207-217.
85. Wieseler B, Kühn KH, Leng G e Idel H (1998) Effects of pyrethroid insecticides on pest control operators. *Bull Environ Contam Toxicol* 60: 837-844.
86. Chen CW, Hurd C, Vorojeikina DP, Arnold SF y Notides AC (1997) Transcriptional activation of the human estrogen receptor by DDT isomers and metabolites in yeast and MCF-7 cells. *Biochem Pharmacol* 53: 1161-1172.
87. Becker JM y Nakatsugawa T (1990) Hepatic breakthrough thresholds for parathion and paraoxon and their implications to toxicity in normal and DDE-pretreated rats. *Pestic Biochem Physiol* 36: 83-98.
88. Eriksson P, Johansson U, Ahlbom J y Fredriksson A (1993) Neonatal exposure to DDT induces increased susceptibility to pyrethroid (bioallethrin) exposure at adult age. Changes in cholinergic muscarinic receptor and behavioural variables. *Toxicology* 77: 21-30.
89. Deltamethrin. Hazardous Substances Data Bank, 1999.

90. Pawlisz AV, Busnarda J, McLauchlin A, Caux PY y Kent RA (1998) Canadian water quality guidelines for deltamethrin. *Environ Toxicol Water Qual* 13: 175-210.
91. Kumar S, Lata S y Gopal K (1999) Deltamethrin induced physiological changes in freshwater cat fish *Heteropneustes fossilis*. *Bull Environ Contam Toxicol* 62: 254-258.
92. Srivastav AK, Srivastava SK y Srivastav SK (1997) Impact of deltamethrin on serum calcium and inorganic phosphate of freshwater catfish, *Heteropneustes fossilis*. *Bull Environ Contam Toxicol* 59: 841-846.
93. Extoxnet (1999) DDT. Extension Toxicology Network. Oregon State University. <http://ace.ace.orst.edu/cgi-bin/mfs/01/pips/ddt.htm>
94. European Commission (1996) European workshop on the impact of endocrine disrupters on human health and wildlife. European Commission, Weybridge, UK.
95. Olsson PE, Borg B, Brunström B, Hakansson H, Klasson-Wehler E (1998) Endocrine disrupting substances (impairment of reproduction and development). Swedish Environmental Protection Agency, Stockholm, pp. 70-73.
96. US EPA (1997) Special report on environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis. Risk Assessment Forum. Office of Research and Development. United States Environmental Protection Agency, Washington DC.
97. Ritter L, Solomon KR, Forget J, Stemeroff M y Leary CO (1995) Persistent organic pollutants. An assessment report on: DDT, aldrin, dieldrin, endrin, chlordane, heptachlor, hexachlorobenzene, mirex, toxaphene, polychlorinated biphenyls, dioxins and furans. International Program on Chemical Safety.

## ARTICULO No. 1

78. WHO (1999) Population protected with vector control measures, 1996. Ref internet.

CanJ Physiol Pharm 54: 629-632.

Rev Environ Contam Toxicol 103: 1-59.

science 269, 1851, 1995

environ sci technol 29, 2905, 1995

31, 999, 1997

29, 2267, 1995

27, 1201, 1993

Renner R (1998) "Natural" remediation of DDT, PCBs debated. Environ Sci Technol 360-363.

Bidleman TF y Falconer RL (1999) Using enantiomers to trace pesticide emissions. Environ Sci Technol : 206-209.

## ARTICULO No. 2

98. Eil C y Nisula BC (1990) The binding properties of pyrethroids to human skin fibroblast androgen receptors and to sex hormone binding globulin. J Steroid Biochem 35: 409-414.

48 Toxicol Applied Pharmacol 141: 8-16, 1996.

99. Jonsson H, Walker E y Greene W (1981) Effects of prolonged exposure to dietary DDT and PCB on rat liver morphology. Arch Environ Contam Toxicol 10: 171-183.

100. De Waziers I y Azais V (1987) Drug-metabolizing enzyme activities in the liver and intestine of rats exposed to DDT: effects of vitamin A status. Arch Environ Contam Toxicol 16: 343-348.

101. Morgan D y Lin L (1978) Blood organochlorine pesticide concentrations, clinical hematology and biochemistry in workers occupationally exposed to pesticides. Arch Environ Contam Toxicol 7: 423-447.

102. HongJ, Herr D y Hudson P (1986) Neurochemical effects of DDT in rat brain in vivo. Arch Toxicol 9: 14-26.

103. Hwang E y Van Woert M (1979) *p,p'*- DDT-induced myoclonus: serotonin and alpha noradrenergic interaction. Res Commun Chem Path and Pharmacol 23: 257-266.

104. Narahashi T (1992) Nerve membrane Na<sup>+</sup> channels as targets of insecticides. Trends Pharmacol Sci 13: 236-241.
105. ATSDR (1995) Toxicological Profile for Polychlorinated Biphenyls . Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia.
106. Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HEB, et. al (1990) Effects of exposure to PCBs and related compounds on growth and activity in children. Neurotoxicol Teratol 12: 319-326.
107. Eriksson P, Archer T y Fredriksson A (1990) Altered behaviour in adult mice exposed to a single low dose of DDT and its fatty acid conjugate as neonates. Brain Res 514: 141-142.
108. Deichmann W y Keplinger M (1966) Effect of combinations of pesticides on reproduction of mice. Toxicol Appl Pharmacol 8: 337-338.
109. Welch R, Levin W y Conney A (1969) Estrogenic action of DDT and its analogs. Toxicol Appl Pharmacol 14: 358.
110. Kelce WR, Stone CR, Laws SC, Gray LE, Kemppainen JA y Wilson EM (1995) Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. Nature 375: 581-585.
111. Rabello M, Becak W, Dealmeida W, et al. (1975) Cytogenetic study on individuals occupationally exposed to DDT. Mutat Res 28. 449-452.
112. Rupa DS, Rita P, Reddy PP (1988) Screening of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of vegetable garden workers. Human Toxicol 7: 333-336.
113. Lessa J, Becak W, Rabello M (1976) Cytogenetic study of DDT on human lymphocytes in vitro. Mutat Res 40: 131.



Visita la página de la  
**Agenda Ambiental**  
de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
<http://ambiental.uaslp.mx/>

URL de este documento:  
<http://ambiental.uaslp.mx/docs/FDB-DDTEfectos.pdf>