



Nota Técnica:

Compresión del impacto sanitario y ambiental del uso de *Pyriproxyfeno* en estrategias de control de vectores

30 de marzo de 2018

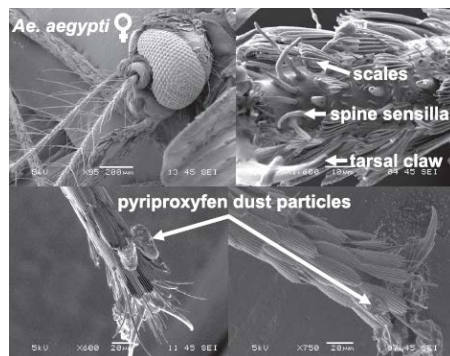
1- Contexto de la utilización ambiental masiva de *Pyriproxyfeno*

El pasado 01-03-18 los Ministerios de Salud y de Ciencia y Tecnología de la Provincia de Córdoba comunicaron la inminente implementación de un ensayo biológico apuntado a la erradicación de mosquitos mediante el uso de *Pyriproxyfeno* (Sumilarv® Somitomo Co.), un insecticida regulador del crecimiento (IRC) capaz de interrumpir el proceso normal de desarrollo de los insectos, que será colocado en ovitrampas domiciliarias en siete municipios de la provincia: **Río Cuarto, Villa María, San Francisco, Jesús María, Marcos Juárez, Salsipuedes y La Para**¹.

El proyecto denominado "DETEM-Nuevas estrategias para la vigilancia y el control de mosquitos transmisores de enfermedades virales en Córdoba" cuenta con el beneplácito del Ministro Lino Barañao, el CONICET y el financiamiento del MINCYT, siendo dirigido por el Investigador David Gorla, del Instituto Gulich. Del mismo participan, además, el Laboratorio de Arbovirus del Instituto de Virología de la UNC y el Instituto de Diversidad y Ecología Animal².

Básicamente el ensayo consiste en la colocación de pequeñas trampas en los frentes de los domicilios conteniendo agua y *Pyriproxyfeno* en polvo, un disruptor hormonal que detiene la metamorfosis de los insectos, es decir, el cambio de larvas a pupas y luego a mosquitos adultos.

La intención es que cuando las hembras del mosquito *Aedes spp* intenten realizar la postura de sus huevos en recipientes que contengan *Pyriproxyfeno* en polvo el mismo se adhiera a las patas del insecto para ser luego transportado por éste a otros recipientes o cacharros existentes en el domicilio, técnica denominada "transferencia horizontal de *Pyriproxyfeno* a sitios de oviposición de mosquitos", para así envenenar el agua e impedir que allí se desarrollen larvas y surjan mosquitos adultos.



Estos recipientes conteniendo veneno se instalarán en los domicilios y se espera que en las cercanías haya una reducción muy significativa de la abundancia de mosquitos, ya que pequeñas concentraciones de la sustancia resultan muy potentes. Simultáneamente se realizará un monitoreo con evaluación de cantidad y tipos de mosquitos presentes e identificación de las cepas virales circulantes en la zona de intervención^{3 4}.



Ovitrapa domiciliaria

2- Algunas observaciones críticas al ensayo ambiental

El primer señalamiento se refiere a que no se trata de un estudio observacional sino de un ensayo biológico, lejos está de poder ser controlado. Es decir, que en el hipotético caso que el dueño de una vivienda consienta en permitir que en su domicilio se coloquen trampas con *Pyriproxyfeno* esto no



impediría que el veneno pueda ser transportado por los mosquitos a los hogares linderos donde, quizás, sus propietarios no estén de acuerdo en exponer sus familia, perros o insectos polinizadores a la acción del veneno, siendo probablemente este el motivo por el cual los responsables no han mencionado a ningún comité de bioética ni exhibido contratos de consentimiento informado con la población.

La segunda cuestión se refiere a que los antecedentes de esta estrategia remiten a países donde las enfermedades transmitidas por *Aedes spp* son endémicas, como el sudoeste asiático, los casos son autóctonos y la población de mosquitos es elevada todo el año. En Argentina, en cambio, los virus Dengue, Zika y Chikungunya no son endémicos. Los brotes se presentan en forma esporádica dependiendo del clima, condiciones socioambientales, capacidad vectorial de los mosquitos y, sobre todo, el ingreso de personas infectadas desde otros países (casos importados).

En tercer lugar, la eficacia de la estrategia ha sido cuestionada en una revisión reciente (2017) realizada por Maoz y col., publicada en el PLOS Neglected Tropical Diseases de la Public Library of Science sobre enfermedades tropicales desatendidas, en la cual la efectividad comunitaria del *Pyriproxyfeno* para el control del Dengue encuentra que las trampas y la transferencia horizontal del *Pyriproxyfeno* habrían tenido un efecto beneficioso en disminuir la presencia de mosquitos *en contextos muy controlados pero esto no pudo verificarse en ambientes abiertos y menos aún pudo comprobarse la disminución de la transmisión del dengue*, concluyendo que se necesitan estudios más grandes y mejor diseñados con medidas de resultado estandarizadas apropiadas antes de que el *Pyriproxyfeno* se incorpore en los programas de control de vectores en forma rutinaria⁵. Además, se ha informado que la resistencia al *Pyriproxyfeno* necesita investigación, lo que hace suponer, por el estado actual del conocimiento científico, que esta estrategia (uso amplio y descontrolado de *Pyriproxyfeno*) no sólo puede ser infructuosa, sino, además, precipitada.

3- Efectos de *Pyriproxyfeno* sobre la biodiversidad

Seguidamente, considerando que se podría concretar el transporte del veneno llevado por la hembra de *Aedes spp* con suficiente dosis hacia otros potenciales criaderos acuáticos, preocupa el impacto sobre vertebrados e insectos que también utilicen esa agua para su existencia y/o reproducción; Vieira Santos y Col demostraron recientemente (2017) que el *Pyriproxyfeno* puede producir efectos adversos en el



ecosistema acuático a las concentraciones requeridas para controlar a los *Aedes spp*⁶. También se ha señalado el efecto perjudicial del *Pyriproxyfeno* sobre artrópodos que son predadores naturales de los mosquitos y sobre insectos polinizadores con importancia ecológica para el mantenimiento de la biodiversidad, situación referida al efecto deletéreo de *Pyriproxyfeno* sobre las abejas melíferas, incluso a dosis muy bajas^{7 8 9}.

4.1- Riesgos para los humanos del *Pyriproxyfeno*

El reparo de muchos investigadores sobre el uso del *Pyriproxyfeno* estriba en que dicha sustancia no resulta inocua (de hecho se trata de un veneno tipo IRC al igual que su análogo *Methopreno*), empleado como agrotóxico para el control de insectos en cultivos de cítricos y granos como la mosca blanca, donde actúa como un inhibidor del desarrollo en las larvas, alterando la muda o metamorfosis (*huevo* → *larva* → *pupa* → *adulto*) mediante la generación de alteraciones en este proceso, hecho que se verifica en los mosquitos provocando su malformación, muerte o incapacidad.

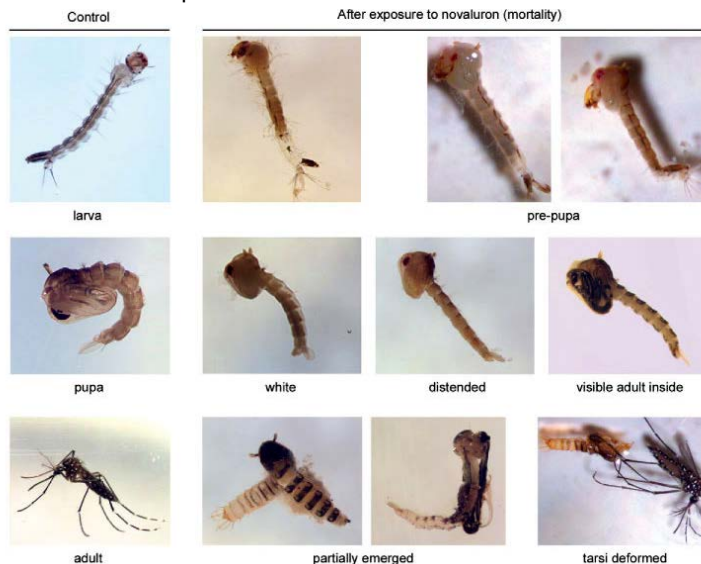
El mecanismo por el cual dicha sustancia puede ejercer su efecto estriba en su semejanza farmacodinámica con la hormona juvenil de los insectos en quienes puede alterar el desarrollo de las alas, la maduración de los órganos genitales externos, provocar trastornos reproductivos o detener la metamorfosis manteniéndolo con aspecto "inmaduro" (ninfa o larva), etc. Es decir, el *Pyriproxyfeno* actúa por disrupción hormonal y resulta teratogénico para los insectos¹⁰.

En base a estudios de toxicidad elaborados por el fabricante (Sumitomo Co.), la Organización Mundial de la Salud, ha admitido su utilización en agua de consumo humano¹¹. Sin embargo, la Agencia de Control Ambiental de Estados Unidos (EPA) señala que su empleo debe ser sumamente restringido y alejado de



fuentes de agua debido a la inespecificidad de la acción del producto sobre distintos tipos de animales y el ser humano.

La actividad de la hormona juvenil está vinculada a la transcripción de genes Hox, encargados de la regulación del desarrollo embrionario de artrópodos y vertebrados. Dichos genes, fueron descubiertos en 1984 en la mosquita blanca de la fruta, pero luego fueron identificados en diferentes especies animales. En los humanos, Hox representa un complejo de 39 genes que se activan reguladamente a través de la mediación del ácido retinoico (un metabolito de la vitamina A) generando el desarrollo anteroposterior del eje neural, en especial las estructuras cefálicas del embrión¹².



Aspecto morfológico de las muestras de *Aedes aegypti* después de la exposición a un IRC.

Tomado de Nathalia Giglio Fontoura, Diogo Fernandes Bellinato, Denise Valle, José Bento Pereira Lima. The efficacy of a chitin synthesis inhibitor against field populations of organophosphate-resistant *Aedes aegypti* in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro. Vol. 107(3): 387-395. Mav 2012

insectos¹⁶, y que la hormona juvenil y sus análogos se unen al receptor del ácido retinoico en vertebrados^{17 18 19}. Es posible, por tanto, que el *Pyriproxyfeno*, un potente análogo de hormona juvenil²⁰, pueda unirse a receptores del ácido retinoico en vertebrados y activarlos en determinados momentos del desarrollo, o bien actuar como bloqueador evitando que el ácido retinoico pueda unirse al receptor cuando sea necesario. El receptor de ácido retinoico normalmente activa la expresión génica Hox en el desarrollo por lo que podría esperarse que una activación inapropiada o una inhibición en un momento crítico conduzcan a anomalías del desarrollo embrionario de los vertebrados.

Se sabe que ciertas sustancias similares al *Pyriproxyfeno*, como el agrotóxico *Metopreno*, presentan metabolitos que se unen al receptor retinoide X de mamíferos causando trastornos en el desarrollo^{21 22}. La *Isotretinoína*, un retinoide ampliamente utilizado en medicina dermatológica, está contraindicada en mujeres embarazadas por el riesgo de provocar microcefalia por activación del receptor retinoide X en el embrión, a partir de la exposición materna^{23 24}.

Es un hecho que el *Pyriproxyfeno*, un análogo de la hormona juvenil de los insectos, posee reactividad cruzada con el sistema regulador de ácido retinoico / vitamina A en los mamíferos, y que la exposición al ácido retinoico en dosis elevadas ha demostrado, también, ser causa de microcefalia²⁵. Durante la vida prenatal el cerebro humano se desarrolla a partir de células del ectodermo formando un complejo órgano constituido por billones de células altamente especializadas, intensamente interconectadas y específicamente localizadas. Los numerosos procesos que esto implica se producen dentro de un determinado período de tiempo y las distintas etapas se cumplen en plazos y secuencias establecidos. Si uno de estos procesos es detenido o inhibido hay pocas posibilidades para que se repare. Cuando nos referimos a los trastornos del neurodesarrollo hacemos mención a un grupo amplio de trastornos motores y/o de la comunicación y/o cognitivos y/o psicológicos, sensoriales y que se manifiestan en algún

La hormona juvenil y el ácido retinoico son terpenoides solubles en aceites que actúan como moléculas de señalización y control de una amplia diversidad de procesos de desarrollo embrionario y posembriionario de insectos y vertebrados. La hormona juvenil es mejor conocida por su papel en el control de la metamorfosis y la reproducción de los insectos^{13 14}, mientras que el ácido retinoico está involucrado en el desarrollo del sistema nervioso en vertebrados¹⁵.

Estas dos clases de moléculas, similares a hormonas, comparten algunas semejanzas moleculares y son capaces de cierto grado de reactividad cruzada. De hecho, se sabe que el ácido retinoico imita algunos de los efectos de la hormona juvenil cuando se emplea en



momento del desarrollo. Ejemplos de estos van desde evidentes microcefalias hasta el autismo, déficit de atención, trastornos del aprendizaje, retardo mental, trastornos del desarrollo del lenguaje, etc ²⁶.

4.2- Pruebas de toxicidad de *Pyriproxyfeno* en vertebrados

Una revisión reciente (2017) de los análisis de toxicidad reproductivos con *Pyriproxyfeno* realizados inicialmente y presentados por Sumitomo Co, encontró bajo peso cerebral frecuente e incluso arrinencefalia (ausencia de los bulbos olfatorios) en ratas expuestas, evidenciando una neurotoxicidad minimizada por Sumitomo y "llamativamente" ignorada por las autoridades sanitarias de regulación²⁷. Un par de estudios también recientes (2016 y 2018) demostraron toxicidad del neurodesarrollo en vertebrados (incluyendo defectos cráneo-faciales) en un modelo de embriones de pez cebra expuestos a *Pyriproxyfeno*^{28 29}. Otro informe sobre un modelo de análisis computacional de riesgos con *Pyriproxyfeno* en humanos, publicado este año (2018), halló neurotoxicidad del desarrollo³⁰, reafirmando la posibilidad de efecto teratogénico no sólo en mosquitos, sino, también, en peces y ratas, en coincidencia con lo mencionado anteriormente.

4.3- Piriproxifeno y/o Zika como causas de microcefalia humana en Brasil

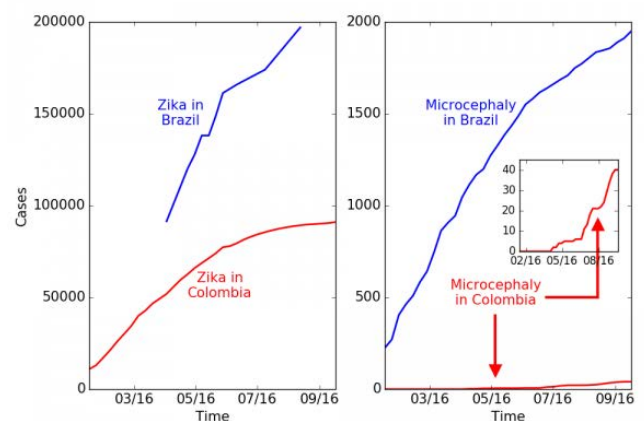
Pyriproxyfeno fue denunciado por médicos de Brasil y también por la Red de Médicos de Pueblos Fumigados por ser una probable causa o concausa de malformaciones congénitas neurológicas, sobre todo microcefalia en hijos de mujeres infectadas con virus Zika en la epidemia de Brasil en los años 2015-2016, principalmente porque poco tiempo antes de los primeros casos el Ministerio de Salud brasileño había autorizado la adición de *Pyriproxyfeno* a la red de agua de consumo humano en la favelas de Pernambuco³¹.

En ese momento tales denuncias se realizaron para alertar sobre un probable efecto tóxico de *Pyriproxyfeno* en seres humanos, quienes compartimos con otros seres vivos (susceptibles al veneno) mecanismos biológicos exitosos para el desarrollo de la vida. Dichos mecanismos pueden ser muy sensibles a ciertas drogas o tóxicos ambientales.

Algo que Andrés Carrasco evidenció en el caso del *Glifosato*, el cual actúa provocando malformaciones en embriones de vertebrados a partir de idénticos receptores, es decir, de interactuar o disrumpir receptores para ácido retinoico³². Reafirmando estas advertencias, a fines de 2017, Parens y col. publicaron en Plos One una extensa revisión de datos epidemiológicos de las epidemias de Zika de 2015-2016 en Brasil y en Colombia, contrastando la elevada frecuencia de microcefalia en el nordeste de Brasil, donde las madres estaban expuestas a *Pyriproxyfeno*, con Colombia, donde esto no ocurría³³.

En dicho momento Brasil contabilizó 200.000 infectados de Zika y 2.000 casos de microcefalias, es decir el 1%, mientras que Colombia, en el mismo momento, presentó 90.000 infectados y sólo 57 casos de microcefalia, es decir el 0,06%.

A comienzos de la epidemia los casos de microcefalia de Brasil, con absoluto predominio en el nordeste, se adjudicaron oficialmente al Zika, omitiendo que menos de un año previo el gobierno había incorporado el *Pyriproxyfeno* en el agua que consumían las mujeres pobres que luego habrían de quedar embarazadas.



Casos notificados de microcefalia y de Zika en Brasil y Colombia

A Casos acumulados de Zika en Brasil y Colombia. B. Total de casos de microcefalia notificados en Brasil y casos de microcefalia asociada al zika informados en Colombia. El número de casos de Zika en Colombia es menor en un factor de 2, mientras que el número de casos de microcefalia es menor en un factor de 50. (Brasil informa el número total de microcefalias y no distingue a los vinculados al Zika. Colombia informa solo vinculado al Zika casos de microcefalia. La tasa de antecedentes históricos de microcefalia en Colombia es de 140 por año).



Asimismo, **sólo en el 15% de las madres brasileñas de recién nacidos con microcefalia se pudo demostrar la infección con Zika**, lo que puso más en duda un nexo causal suficiente y necesario en la mayoría de los casos.

También Parens y su grupo analizaron un estudio sobre la distribución geográfica de los casos de microcefalia que destacaba la no coincidencia de esta afección con los municipios que utilizaban *Pyriproxifeno* en el agua de consumo. Sin embargo, el análisis detallado de dicho estudio no proporcionó una fuente confiable para el uso geográfico de *Pyriproxifeno* ni estableció adecuadamente la residencia o domicilio (no el centro médico

donde nació) de la madre durante el embarazo que resulto afectado³⁴.

Los autores observaron, además, que en la relación Zika-Microcefalia-*Pyriproxifeno* existía una discrepancia definida o una incertidumbre persistente, señalando la necesidad de reexaminar las condiciones en Brasil, particularmente en los estados del nordeste que padecieron la mayoría de los casos de microcefalia.

Frente a este escenario, si el virus Zika no es causa suficiente para la mayoría de los defectos de nacimiento, resulta razonable asumir que deban existir otros factores exclusivos del Brasil. Recientemente varios informes han sugerido que distintos cofactores son responsables de esta situación^{35 36 37}. Por caso, si el Zika está implicado, pero la presencia de alguna otra sustancia presente en el ambiente aumenta la susceptibilidad de los embriones humanos. También, que, incluso sin infecciones por Zika, otros factores sean responsables si su presencia o exposición se evidenció aproximadamente al mismo tiempo, por caso el pesticida *Pyriproxifeno*, etc.

Finalmente Parens y su grupo definen un posible enlace entre *Pyriproxifeno* y microcefalia y dada la combinación de información sobre mecanismos moleculares y evidencia toxicológica, recomiendan reiteradamente que se suspenda el uso de *Pyriproxifeno* en Brasil hasta que se investigue aún más su posible vínculo causal con la microcefalia en aquel país.

5- Recomendación ante el uso ambiental y masivo de piriproxifeno

- A. Recomendamos encarecidamente **que se suspenda el uso de *Pyriproxifeno*** en nuestro país hasta que se investigue aún más el posible vínculo causal con la microcefalia en niños, otras malformaciones neurológicas o de cualquier tipo en recién nacidos, sustentados en la información actual sobre mecanismos moleculares y evidencia toxicológica del piriproxifeno, y si aun quedaran dudas **reclamamos la aplicación del principio precautorio** que consiste en que *frente a una eventual intervención o actividad con posibles impactos negativos en el ambiente, permite que la decisión política que no da lugar a su realización, se base exclusivamente en indicios del posible daño sin necesidad de requerir la certeza científica absoluta.*
- B. **Que se evite someter la población a la exposición con un veneno de probable toxicidad en el neurodesarrollo humano** de manera injustificada, generando un riesgo inaceptable desde el punto de vista bioético y de la relación daño/beneficio, ya que los estudios científicos disponibles no han demostrado contar, a esta estrategia, con la eficacia comunitaria suficiente para disminuir los índices aélicos y/o impedir la emergencia de nuevos casos de Dengue, Chikungunia y Zika.
- C. En dirección al desarrollo de nuevas estrategias de control de vectores y toda otra iniciativa de interés para la salud humana y la preservación de un ambiente saludable, **requerimos que las autoridades de salud acrediten las correspondientes constancias de farmacovigilancia exigibles a la industria**, en especial las concernientes a la inocuidad y a la relación daño/beneficio de los productos aplicados, como el *Pyriproxifeno*, con inversión de la carga de la prueba por parte de las empresas involucradas en diferentes ensayos biológicos con riesgo para la salud, tal como es de rigor para la industria farmacéutica.



- D. **Que se concreten otras estrategias de comprobada eficiencia comunitaria** como mejorar las condiciones ambientales, de saneamiento y económicas de la población, y se evite la intervención con *Pyriproxifeno* que en Brasil parece ser una causa de microcefalias congénitas de igual o mayor peso que el Zika que se quería combatir.
- E. **No olvidar** que la pobreza, la marginalidad, la fragilidad ecológica, la pérdida de biodiversidad y la falta de acceso a los servicios de salud son, fundamentalmente, las razones de fondo a partir de las cuales se genera el avance de las enfermedades transmitidas por artrópodos. Acentuar esta situación sólo generará un contexto socio-ambiental más proclive a la evolución de las mismas en nuestro país.

6- Referencias

- ¹ Nuevo Plan para control de mosquitos que transmiten enfermedades. Municipalidad de Jesús María. 27/02/18. <https://www.jesusmaria.gov.ar/nuevo-plan-para-controlar-mosquitos-que-transmiten-enfermedades/>
- ² El MINCYT financiará plan de control de mosquitos por 2 millones de pesos. 08/09/17. <http://www.mincyt.gob.ar/noticias/el-mincyt-financiará-plan-de-control-de-mosquitos-por-2-millones-de-pesos-13137>
- ³ Córdoba proyecta un plan de control de mosquitos. Mirada Profesional. 12/07/17. <https://miradaprofesional.com/ampliarpagina?id=48897>
- ⁴ Colocarán trampas para mosquitos en Río IV, Villa María, Marcos Juárez, San Francisco, Jesús María, La Para y Salsipuedes. Córdoba Interior Informa. 07/09/17. <https://cordobainteriorinforma.com/2017/09/07/colocaran-trampas-para-mosquitos-en-rio-iv-villa-maria-san-francisco-jesus-maria-la-para-y-salsipuedes/>
- ⁵ Maoz D, Ward T, Samuel M, Müller P, Runge-Ranzinger S, Toledo J, et al. Community effectiveness of Pyriproxifeno as a dengue vector control method: A systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Jul; 11(7): e0005651. Published online 2017 Jul 17. doi: [10.1371/journal.pntd.0005651](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005651)
- ⁶ Vieira Santos VS, Caixeta ES, Campos Júnior EO, Pereira BB. Ecotoxicological effects of larvicide used in the control of *Aedes spp aegypti* on nontarget organisms: Redefining the use of pyriproxifeno. J Toxicol Environ Health A. 2017;80(3):155-160
- ⁷ Fisher A 2nd, Colman C, Hoffmann C, Fritz B, Rangel J. The Effects of the Insect Growth Regulators Methoxyfenozide and Pyriproxifeno and the Acaricide Bifenazate on Honey Bee (Hymenoptera: Apidae) Forager Survival. J Econ Entomol. 2018 Jan 18. doi: [10.1093/jee/tox347](https://doi.org/10.1093/jee/tox347).
- ⁸ Corrêa Fernandez F, et al. Influence of the insecticide Pyriproxifeno on the flight muscle differentiation of *Apis mellifera*. Microsc Res Tech. 2012.
- ⁹ Fourrier J, et al. Larval Exposure to the Juvenile Hormone Analog Pyriproxifeno Disrupts Acceptance of and Social Behavior Performance in Adult Honeybees. PLoS One. 2015; 10(7): e0132985.
- ¹⁰ Dhadialla TS, Carlson GR, Le DP. (1998) New insecticides with ecdysteroidal and juvenile hormone activity. Annual Review of Entomology 43: 545-569.
- ¹¹ World Health Organization 2008. Pyriproxifeno in Drinking - water: Use for Vector Control in Drinking - water Sources and Containers. www.who.int/water.../water.../pyriproxifeno-background.pdf
- ¹² Carrasco AE, López SL. The puzzle of Hox genes. Int J Dev Biol. 1994 Dec; 38(4):558-64.
- ¹³ Riddiford LM. (2012) How does juvenile hormone control insect metamorphosis and reproduction? General and Comparative Endocrinology 179(3): 477-484
- ¹⁴ Wheeler DE, Nijhout HF. (2003) A perspective for understanding the modes of juvenile hormone action as a lipid signaling system. Bioessays 25(10):994-1001. doi: [10.1002/bies.10337](https://doi.org/10.1002/bies.10337).



-
- ¹⁵ Rhinn M, Dolle P. (2012) Retinoic acid signalling during development. *Development* 139: 843-858. doi: 10.1242/dev.065938
- ¹⁶ Nemeč V, Kodrik D, Matolin S, Laufer H. (1993) Juvenile hormone-like effects of retinoic acid in insect metamorphosis, embryogenesis and reproduction. *Journal of Insect Physiology* 39: 1083-1093. doi: 10.1016/0022-1910(93)90132-B.
- ¹⁷ Palli SR, Riddiford LM, Hiruma K. (1991) Juvenile hormone and "retinoic acid" receptors in *Manduca* epidermis. *Insect Biochemistry* 21: 7-15. doi: 10.1016/0020-1790(91)90059-N.
- ¹⁸ Jones G. (1995) Molecular mechanisms of action of juvenile hormone. *Annual Review of Entomology* 40: 147-16
- ¹⁹ Harmon MA, Boehm MF, Heyman RA, Mangelsdorf DJ. (1995) Activation of mammalian retinoid X receptors by the insect growth regulator methoprene. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 92: 6157-6160.
- ²⁰ Dhadialla TS, Carlson GR, Le DP. (1998) New insecticides with ecdysteroidal and juvenile hormone activity. *Annual Review of Entomology* 43: 545-569.
- ²¹ Harmon MA, Boehm MF, Heyman RA, Mangelsdorf DJ. (1995) Activation of mammalian retinoid X receptors by the insect growth regulator methoprene. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 92: 6157-6160
- ²² Unsworth B, Hennen S, Krishnakumaran A, Ting P, Hoffman N. (1974) Teratogenic evaluation of terpenoid derivatives. *Life Sciences* 15(9): 1649-1655.
- ²³ Stem RS. (1989) When a uniquely effective drug is teratogenic. *New England Journal of Medicine* 320: 1007-1009.
- ²⁴ Irving DW, Willhite CC, Burk DT. (1986) Morphogenesis of isotretinoin-induced microcephaly and micrognathia studied by scanning electron microscopy. *Teratology* 34(2): 141-153.
- ²⁵ Tantibanchachai C. (2014) Retinoids as teratogens. *The Embryo Project Encyclopedia*. ISSN: 1940-5030.
- ²⁶ Arroyo H A, FERNANDEZ MC. Tóxicos ambientales y su efecto sobre el neurodesarrollo. *Medicina (B. Aires)*, v. 73, supl. 1, p. 93-102, sept. 2013. Disponible en <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000500014&lng=es&nrm=iso>
- ²⁷ Parens R, Nijhout HF, Morales A, Xavier Costa F, Bar-Yam Y. A Possible Link Between Pyriproxyfeno and Microcephaly. *PLoS Currents*. 2017;9:
- ²⁸ Truong L, Gonnerman G, Simonich MT, Tanguay RL. Assessment of the developmental and neurotoxicity of the mosquito control larvicide, pyriproxyfen, using embryonic zebrafish. *Environ Pollut.* 2016 Nov;218:1089-1093.
- ²⁹ Maharajan K¹, Muthulakshmi S¹, Nataraj B², Ramesh M³, Kadirvelu K¹. Toxicity assessment of Pyriproxyfeno in vertebrate model zebrafish embryos (*Danio rerio*): A multi biomarker study. *Aquat Toxicol.* 2018 Mar;196:132-145.
- ³⁰ Audouze K, Taboureau O, Grandjean P. A systems biology approach to predictive developmental neurotoxicity of a larvicide used in the prevention of Zika virus transmission. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018 Feb 21. pii: S0041-008X(18)30060-7
- ³¹ Informe de Médicos de Pueblos Fumigados sobre Dengue-Zika y fumigaciones con venenos químicos. 03/02/16. <http://reduas.com.ar/informe-de-medicos-de-pueblos-fumigados-sobre-dengue-zika-y-fumigaciones-con-venenos-quimicos/>



³² Paganelli A, Gnazzo V, Acosta H, López SL, Carrasco AE. Glyphosate-based herbicides produce teratogenic effects on vertebrates by impairing retinoic acid signaling. *Chem Res Toxicol*. 2010 Oct 18; 23(10): 1586-95.

³³ Parens R, Nijhout HF, Morales A, Xavier Costa F, Bar-Yam Y. A Possible Link Between Pyriproxyfeno and Microcephaly. *PLoS Currents*. 2017;9:

³⁴ de Albuquerque M, de Souza W, Mendes A, Lyra T, Ximenes R, et al. (2016) Pyriproxyfeno and the microcephaly epidemic in Brazil - an ecological approach to explore the hypothesis of their association. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*.

³⁵ Butler D. (2016) Brazil asks whether Zika acts alone to cause birth defects. *Nature* 535(7613): 475-476.

³⁶ McNeil Jr. DG, Cobb JS. (2016) Colombia Is Hit Hard by Zika, but Not by Microcephaly. *The New York Times*.

³⁷ Phillips D, Miroff N. (2016) Scientists are bewildered by Zika's path across Latin America. *The Washington Post*.

Red Universitaria de Ambiente y Salud / Médicos de pueblos Fumigados

Equipo de producción:

Dr. Fabian Lang, Dr. Eduardo Maturano y Dr. Medardo Avila Vazquez.-