



ENVIRONMENTAL PROTECTION  
AGENCY



CENTRO PANAMERICANO DE ECOLOGIA HUMANA Y SALUD

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

# DIACINÓN:

*EFFECTOS SOBRE LA SALUD Y EL AMBIENTE*

*DOCUMENTO PROVISIONAL*

## NOTA

El creciente uso de sustancias químicas, y en muchos casos, el mal uso que se hace de las mismas, han dado origen a serias preocupaciones entre los profesionales e instituciones relacionadas con diversos aspectos de la salud pública. La falta de material científico actualizado y específico, en español, ha sido obstáculo serio para el desarrollo de programas cuyo objetivo es determinar la magnitud de los problemas de salud que están asociados con la producción, el transporte, el almacenamiento, el uso y el desecho de sustancias químicas sintéticas, como también los encaminados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de intoxicados con estas sustancias.

A fin de satisfacer esta necesidad, el Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud (ECO) en colaboración con la Agencia de Protección Ambiental (EPA), inicia la publicación de la presente serie de documentos, traducidos al español a partir de los borradores originales en inglés, sin modificaciones de sus contenidos.

Esperamos que estos documentos coadyuven a encauzar el interés y la preocupación de autoridades e investigadores y que redunde en el desarrollo de programas y la toma de decisiones que contribuyan a preservar la salud de la población de los países de la Región de las Américas de habla hispana.

**Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud (ECO)  
OPS/OMS**

**Esta publicación recoge las opiniones de sus autores y no representa necesariamente el criterio ni la política del Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud ni del Programa de Salud Ambiental de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud.**

---

La presente publicación se pudo llevar a cabo gracias a la contribución de la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de los Estados Unidos de América, en especial al apoyo del Environmental Criteria and Assessment Office, según contrato No. CR812894-01-0.

---

**DIACINON:**  
**EFFECTOS SOBRE LA SALUD Y EL AMBIENTE**

**DOCUMENTO PROVISIONAL**

Karen Blackburn  
Christopher Derosa  
Jerry Stara



**CENTRO PANAMERICANO DE ECOLOGIA HUMANA Y SALUD**  
ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD  
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

Título original en inglés:  
**Health and Environmental Effects  
Profile for Diazinon**

**United States  
Environmental Protection Agency**

Borrador final  
ECAO-CIN-PO74  
Agosto, 1984

Revision técnica a cargo de la:  
Dra. Nilda A.G.G. de Fernicola  
Consultora en Toxicología ECO/OPS/OMS.

**NOTAS ACLARATORIAS**

Este documento es un borrador preliminar. No ha sido publicado formalmente por la Agencia de Protección Ambiental (U.S. EPA) y no se debe considerar que representa las políticas de la EPA. Se circula para que se hagan observaciones sobre su exactitud e implicación de sus políticas.

---

Este reporte es un borrador que se circula sólo con propósitos de revisión y no constituye la política de la Agencia. La mención de nombres oficiales o productos comerciales no constituye aprobación o recomendación para su uso.

## INDICE

	Página
1.0 INTRODUCCION.....	1
1.1 Estructura y número CAS.....	1
1.2 Propiedades físicas y químicas.....	1
1.3 Datos de producción.....	2
1.4 Datos de uso.....	2
2.0 DESTINO Y PROCESOS DE TRANSPORTE AMBIENTALES.....	3
3.0 EXPOSICION.....	6
4.0 FARMACOCINETICA.....	7
4.1 Absorción.....	7
4.2 Distribución.....	7
4.3 Metabolismo.....	8
4.4 Excreción.....	10
5.0 EFECTOS.....	11
5.1 Carcinogenicidad.....	11
5.2 Mutagenicidad.....	12
5.3 Teratogenicidad.....	16
5.4 Otros efectos sobre la reproducción.....	18
5.5 Toxicidad crónica y subcrónica.....	18
5.6 Otra información pertinente.....	20
6.0 TOXICIDAD ACUATICA.....	22
6.1 Toxicidad aguda.....	22
6.2 Efectos crónicos.....	28
6.3 Efectos sobre las plantas.....	32
6.4 Residuos.....	32
6.5 Otra información pertinente.....	33
7.0 NORMAS Y GUIAS EXISTENTES.....	34
7.1 Humanos.....	34
7.2 Acuáticos.....	35
8.0 EVALUACION DE RIESGO.....	35

9.0 REFERENCIAS.....	39
Apéndice: Literatura investigada.....	51

#### LISTA DE CUADROS

Número	Título	Página
5-1	Mutagenicidad del diacinón .....	13
5-2	Toxicidad aguda del diacinón.....	21
6-1	Efectos letales agudos del diacinón en peces de agua dulce.....	23
6-2	Efectos letales agudos del diacinón en otras especies acuáticas.....	29

#### LISTA DE ABREVIATURAS

IDA	Ingestión diaria aceptable (Acceptable daily intake, ADI)
FBC	Factor de bioconcentración (Bioconcentration factor, BCF)
PC	Peso corporal
ADN	Acido desoxirribonucleico (Desoxyribonucleic acid, DNA)
CE	Concentración mediana efectiva (Median effective concentration, EC <sub>50</sub> )
CL <sub>50</sub>	Concentración letal para 50% de los receptores (Concentration lethal to 50% of recipients, LC <sub>50</sub> )
DL <sub>50</sub>	Dosis letal para 50% de los receptores (Dose lethal to 50% of recipients, LD <sub>50</sub> )
NMBEAO	Nivel más bajo con efectos adversos observados (Lowest observed adverse effect level, LOAEL)
NSEAO	Nivel sin efectos adversos observados (No observed adverse effect level, NOAEL)
NSEO	Nivel sin efectos observados (No observed effect level, NOEL)
LECP	Límite de exposición a corto plazo (Short-term exposure limit, STEL)
ICH	Intercambio de cromátidas hermanas (Sister chromatide exchange, SCE)
VUL	Valor umbral limite (Threshold limit value, TLV)
PPT	Promedio ponderado en el tiempo (Time-weighted average, TWA)
SANP	Síntesis de ADN no programada (Unscheduled DNA synthesis, UDS)

**Nota aclaratoria**

Debe recordarse que el Diccionario de la Real Academia Española, 20a. Ed., 1984, presenta las siguientes denominaciones:

Millar : conjunto de mil unidades

Millón : mil millares

Billón : un millón de millones que se expresa por la unidad seguida de doce ceros (El billón en Norteamérica equivale a un millar de millones).

Trillón: un millón de billones, que se expresa por la unidad seguida de dieciocho ceros.

por lo tanto,

ppm = partes por millón, 1 parte en  $10^6$  partes (Parts per million, ppm)

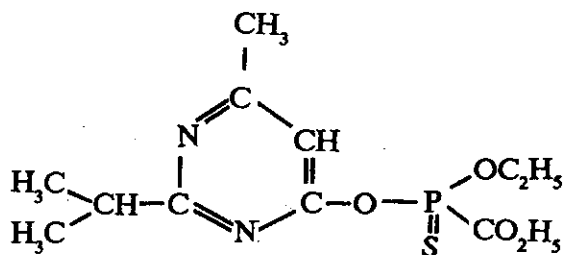
ppmm = partes por mil millones, 1 parte en  $10^9$  partes (Parts per billion, ppb)

ppb = partes por billón, 1 parte en  $10^{12}$  partes (Parts per trillion, ppt)

## 1. INTRODUCCION

### 1.1 Estructura y número CAS

Diacinón es el nombre común del O,O dietil-O-2-isopropil-6-metilpirimidin-4-il fosforotioato ó O,O-dietil-O-[6-metil-2-(1-metiletil)-4-pirimidinil]fosforotioato) (BCPC, 1977). También se lo conoce con muchos otros nombres, y entre los más comunes se incluyen: éster O,O dietil O-[6-metil-2-(1-metiletil)-4-pirimidinil del (ácido fosforotioico) alfatox; basudin; diacida; diacitol, y éster O,O-dietil-O-(2-isopropil-6-metil-4-pirimidinil) del ácido fosforotioico (NIOSH, 1983). T. R. Geigy, S. A. introdujo este insecticida en 1952 bajo el número de código 624480 y las marcas registradas Basudin, Diazitol, Neocidol, y Nucidol (BCPC, 1977). La estructura del diacinón es la siguiente:



Fórmula molecular:  $C_{12}H_{21}N_2O_3PS$

Peso molecular: 304,3

El Número de Registro de este compuesto en Chemical Abstract Service (CAS) es 333-41-5.

### 1.2 Propiedades físicas y químicas

El diacinón puro es una sustancia de aspecto oleoso, incolora y soluble en los aceites derivados del petróleo y miscible con etanol, acetona y xileno (BCPC, 1977). Se descompone a temperaturas superiores a los 120°C y es susceptible de oxidación; el diacinón de grado técnico (95% puro) es un líquido de color pardo claro a oscuro que se puede hidrolizar en agua y diluir en ácidos (BCPC, 1977). Algunas de las propiedades físicas del diacinón son las siguientes:



p <sup>Ka</sup> :	1.86 (Wolfe, 1980)
Punto de ebullición:	83-84°C (BCPC, 1977)
Presión de vapor:	1,4 x 10 <sup>-4</sup> mm Hg a 20°C (BCPC, 1977)
Solubilidad:	40 mg/l a 20°C (BCPC, 1977)
Log del coeficiente de partición en la materia orgánica:	2,12 (Brigss, 1981)
Log del coeficiente de partición en octanol/agua:	3,11 (Brigss, 1981) 3,14 (Kanazawa, 1980)
Factor de bioconcentración (experimental):	35 (Kenaga, 1980) 5.9-152 (Kanazawa, 1978)

### 1.3 Datos de producción

El diacinón es preparado por la condensación del O,O-dietil fosforocloridotoato con la pirimidina, preparada por la condensación de la isobutiramidina y el 3-oxobutirato de etilo (BCPC, 1977). Lo producen Consolidated Chemical Company, en Palacios, Texas (U.S.EPA, 1983); Ciba-Geigy Corporation en McIntosh, Alabama; Velsicol Chemical Corporation en Chicago, Illinois (USITC, 1981) y Northwest Industries, Inc., en Bayport, Texas (SRI, 1983). No se tuvieron datos sobre la producción actual del diacinón en Estados Unidos, pero en 1977 Consolidated Chemical Co. produjo entre 100 000 y 1 000 000 de libras (U.S. EPA, 1983). Esta compañía y Velsicol Chemical Corp. no quedaron incluidas en el directorio de productores de sustancias químicas de 1983, por lo que no está claro si todavía fabrican el diacinón.

### 1.4 Datos de uso

El diacinón es un insecticida no sistémico con alguna acción acaricida. Sus principales aplicaciones son en cultivos de arroz, árboles frutales, viñas, caña de azúcar, maíz, tabaco, papas y hortalizas. Se lo usa para controlar diversos insectos chupadores y comedores de hojas, y contra moscas y garrapatas en veterinaria (BCPC, 1983).

## 2. DESTINO Y PROCESOS DE TRANSPORTE AMBIENTALES

El destino del diacinón en ambientes y agua ha sido bien caracterizado. Los datos experimentales sugieren que la hidrólisis química es un mecanismo importante en la degradación del diacinón. Getzin (1967) y Konrad *et al.* (1967) describieron la degradación del <sup>14</sup>C-diacinón en el suelo como correspondiente a la hidrólisis del enlace del fosfato heterocíclico seguido por la ruta de la porción cíclica. Los principales productos formados por la hidrólisis fueron el ácido dietiltiofosfórico y la 2-isopropil-4-metil-6-hidroxi-pirimidina. Getzin (1968) caracterizó en forma adicional la hidrólisis química del diacinón al medir su desaparición en suelos estériles y no estériles con temperaturas, pH y humedad variables. Las vidas medias estimadas fueron de cinco semanas en suelos no esterilizados en autoclave y de seis semanas en suelos esterilizados en autoclave. El aumento de la temperatura, de 15 a 35°C, dio por resultado en un aumento de 8 veces la velocidad de desaparición en el suelo no estéril, mientras que la reducción del contenido de humedad de 30 a 2% incrementó la vida media a 16 semanas en el suelo estéril. Se ha observado que el diacinón es relativamente estable cuando el pH es neutro y desaparece rápidamente en ambientes ácidos. El tiempo necesario para la remoción del 50% en suelos no sometidos a autoclave con pH de 4.3; 5.5; 6.7 y 8.1 fue de 1, 2, 4 y 6 semanas, respectivamente (Getzin, 1968). La amplitud de la degradación del diacinón en suelos podría depender del grado de la adsorción inicial del compuesto en la materia orgánica. Konrad *et al.* (1967) encontró la adsorción rápida del diacinón en tres suelos, seguida por degradación en los sitios de adsorción. Se observó una mayor absorción al aumentar la acidez y el contenido de materia orgánica. Sharom *et al.* (1980a) observaron la rápida adsorción del diacinón en cuatro tipos de suelos, que llegó al máximo en el suelo que tenía 75% de materia orgánica. Briggs (1981) determinó experimentalmente un log de coeficiente de partición materia orgánica/agua de 2,12 y un log de coeficiente de partición octanol/agua de 3,11. Kenaga (1980) calculó un coeficiente de adsorción en el suelo de 530 para el diacinón a partir de ecuaciones de regresión binaria. Estos datos sugieren que el compuesto podría adsorberse en la materia orgánica de suelos.

Es factible que la degradación microbiana cumpla una función significativa en la desaparición del diacinón presente en suelos.

Los datos iniciales de experimentos sugieren que especies bacterianas tales como *Pseudomonas meolophthora* (Boush y Matsumura, 1967) y un bastoncito cocoide no identificado (Gunner *et al.*, 1966) degradaban al diacinón. Matsumura y Boush (1968) observaron la degradación del diacinón por un hongo del suelo, *Trichoderma viride*, y Gunner y Zuckerman (1968) informan de una acción microbiana sinérgica por parte de *Arthrobacter* y *Streptomyces*, en la degradación del diacinón. Otros investigadores atribuyeron la desaparición del diacinón en suelos a acciones microbianas. Miles *et al.* (1979) midieron la vida media del diacinón en suelos orgánicos y minerales estériles y no estériles (pH 6,8) y observaron que se requería un promedio de 10 semanas en suelos estériles y de una semana en los no estériles para que tuviera lugar la degradación de 50% del compuesto. A lo largo de un mes de incubación con raíces de guisantes, 12,9% del 14C-diacinón sufrió mineralización por parte de los microorganismos de la rizosfera, en comparación con 5,0% en el suelo sin raíces (Hsu y Bartha, 1979). También se ha demostrado claramente la hidrólisis microbiana del diacinón con extractos de cultivos mixtos de bacterias (Akhyia *et al.*, 1981; Munnecke, 1976). El diacinón tiene una vida media <1 h en incubación con extractos celulares de *Pseudomonas sp.* (Barik y Munnecke, 1982), y de 25 minutos con extractos celulares de *Flavobacterium sp.* (Forrest *et al.* 1981; Brown, 1980). Sethunathan *et al.* (Sethunathan, 1973, 1972; Sethunathan y Pathak, 1972; Sethunathan *et al.*, 1971; Sethunathan y Yoshida, 1969; Sethunathan y MacRae, 1969) han realizado investigaciones sobre el metabolismo del diacinón en suelos anegados. Los resultados de estos estudios se resumen como sigue: la persistencia del diacinón en suelos anegados neutrales fue de dos meses, pero disminuyó considerablemente en suelos ácidos cuando se aplicó el diacinón inmediatamente después de su anegación. En arrozales inundados se desarrolló un factor de degradación biológica después de la aplicación repetida del insecticida, lo cual permitió el desarrollo de una población apropiada de microorganismos. El principal metabolito recuperado en los suelos anaeróbicos anegados fue la 2-isopropil-4-metil-6-hidroxipirimidina. Este producto fue resistente a degradación posterior bajo las condiciones anóxicas señaladas, lo cual hace pensar que quizá participe una oxigenasa en la ruptura del anillo de pirimidina. Los dos procesos que podrían influir en el transporte del diacinón en suelos son la lixiviación y la volatilización. Ambos dependen del grado de adsorción entre las moléculas de diacinón y el complejo del suelo, así como de la hidrosolubilidad del compuesto. Sharom *et al.* (1980a) calcularon

factores de movilidad de 7.25 en arena y 3.13 en suelo orgánico, lo que indicaría que el diacínón se lixivia más rápidamente cuando el contenido en suelo de materia orgánica es bajo. Un factor de movilidad es proporcional a la cantidad del compuesto lixiviado por diez fracciones sucesivas de 200 mL a través de una columna de suelo. Jenkins *et al.* (1978) midieron la velocidad de volatilización del diacínón en cinco tipos de suelos y observaron que era mayor en la arena con grava (770 ng 22 h<sup>-1</sup>) y disminuía conforme aumentaba el contenido de materia orgánica.

Se ha observado que la hidrólisis química contribuye a la desaparición del diacínón en el ambiente acuático, y que ocurre con mayor lentitud cuando el pH es de 5-9. Se encontró que este compuesto fue relativamente estable en agua destilada a pH 6,0, con vida media de ~ 2-3 semanas (Coward *et al.*, 1971), sin embargo a 70°C en una solución buffer (pH 6,0) de etanol y agua (20:80) Ruzicka *et al.* (1967) relataron una vida media de 37 h. Faust y Gomaa (1972) midieron, con una concentración inicial de  $6,61 \times 10^{-5}$  M y pH de 3,1; 5,0; 7,4; 9,0 y 10,4, a una temperatura de 20°C en etanol, vidas medias de 0,5; 31; 185; 136 y 6 días respectivamente. Este compuesto fue rápidamente degradado en ambientes ácidos (pH 2) (Konrad *et al.*, 1967; Getzin, 1967, 1968), y la velocidad de la hidrólisis ácida aumentó con el aumento de temperatura (Meier *et al.*, 1976).

Wolfe *et al.* (1976) determinaron una vida media de  $1 \times 10^{-3}$  h para el diacínón en una solución acuosa sometida a fotólisis en celdas de reacción de pyrex, usando una lámpara de mercurio de presión media (~ 280 nm), y Mitchell (1961) informó que el diacínón fue degradado por la luz ultravioleta; sin embargo, en ninguno de estos estudios se identificaron productos de descomposición. Pardue *et al.* (1970) identificó el hidroxidiacínón (O,O dietil-O-[2-(2-propil)-4-metil-6-pirimidinil] fosforotioato) como un producto de la irradiación del diacínón con luz ultravioleta, por luz infrarroja, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masa.

La degradación microbiana pareció cumplir una función importante en la desaparición del diacínón de sistemas acuosos, según estudios de Sharom *et al.* (1980b). La sustancia desapareció de agua natural no esterilizada con mayor rapidez (12 semanas) que de agua esterilizada o destilada pero no esterilizada (más de 16 semanas), lo que hace suponer que la degradación es tanto biológica como química. Sethunathan y Yoshida (1969), así como Sethunathan y MacRae (1969), informaron que los microorganismos cumplían una función significativa en la degradación del diacínón en suelos anegados, pero no en la del producto de

su hidrólisis (2-isopropil-4-metil-6-hidroxipirimidina). Por lo tanto, es probable que en sistemas acuosos, en los que el diacinón no se ve sometido a hidrólisis química rápida, la degradación microbiana puede contribuir significativamente a su desaparimiento. El transporte del diacinón en sistemas acuosos será influenciado por su capacidad de volatilización del agua, su adsorción en las partículas del suelo o su bioacumulación en organismos acuáticos. Si bien no se localizaron datos específicos, parece que la volatilización no es una vía significativa de desaparición de la sustancia en sistemas acuáticos.

Kanazawa (1978) determinó valores del Factor de bioconcentración que varían de 5,9 -152 para el diacinón en diversas especies de peces y caracoles, y Kenaga (1980) relató un Factor de bioconcentración experimental de 35 para el diacinón. Estos valores experimentales para el Factor de bioconcentración indican que el diacinón no se bioconcentrará considerablemente en organismos acuáticos (Kenaga, 1980). Los datos previamente discutidos sugieren que el diacinón puede adsorberse en la materia orgánica y ser transportado por esta vía en sistemas acuáticos.

No se localizaron, en la literatura disponible, datos pertinentes sobre el destino o el transporte del diacinón en la atmósfera (Véase, en el Apéndice, la literatura investigada; además, podría disponerse de datos confidenciales adicionales. Véase en el Capítulo 8 una explicación más completa).

### 3. EXPOSICION

La base de datos STORET incluye observaciones de 3 730 estaciones en cuanto a la concentración del diacinón en agua. En el análisis global incluyó: concentraciones de diacinón en 21 978 muestras de agua entera (0-33.400,0 microgramos/L; media de 1,7357); 3 745 muestras en lodo (0-266,0 microgramos/kg; media de 2,484 microgramos/kg); 359 muestras de agua filtrada (0-0,999 microgramos/L; media de 0,031 microgramos/L), y 201 muestras de fracción suspendida en agua (0-0,05; media de 0,0018 microgramos/L). Se midieron niveles de 0-140,0 microgramos/L (con media de 0,49 microgramos/L) en sedimentos del lago Erie desde 1975 hasta 1977 (Konasewich *et al.*, 1978), y de 0,07 microgramos/kg en sedimentos del río Scioso en Highby, Ohio (Ohio River Valley Water Sanit. Comm., 1978). Johnson y Manske (1977) señalaron niveles de 0,001-0,02 ppm de diacinón en carnes, verduras, frutas y productos grasos, de agosto de 1974 a julio de 1975. Fueron medidos niveles de 0,001-0,01 ppm de diacinón en alimentos que formaban parte de la dieta de lactantes y preesco-

lares, de agosto de 1975 a julio de 1976 (Johnson *et al.*, 1981). Un nivel PPT para 8 h de 100 microgramos/m<sup>3</sup> de diacinón fue medido en el aire del área de trabajo de una compañía de control de plagas de Houston y un máximo de 41 microgramos/m<sup>3</sup> fue detectado alrededor de los operadores de control de plagas (Hayes *et al.*, 1980).

#### 4. FARMACOCINETICA

##### 4.1 Absorción

La aplicación dérmica del diacinón a terneros (emulsiones al 0,15-0,20%, a intervalos de 6-7 días, sin que señale el número total de aplicaciones) dio por resultado una disminución del 24-25% en la actividad de la colinesterasa en sangre (Kan, 1971). Esto indica que el diacinón es absorbido después de la aplicación dérmica; sin embargo, la tasa y la amplitud de la absorción no fueron medidas. Ahdaya *et al.* (1981) administraron un microCi de 2-14C-diacinón (1 mg/kg) en Emulphor: etanol: agua (de 1:1:8) por cebo a ratones ICR hembra en ayunas. Al parecer, tuvo lugar la rápida absorción del diacinón en el aparato digestivo, con un  $t_{1/2}$  de 23,5 2,1 min, con base en la radiactividad presente en el contenido intestinal a diversos intervalos de tiempo después de la administración.

##### 4.2 Distribución

Maliwal y Guthrie (1981, 1983) encontraron que la albúmina del suero humano contenía 6-7 sitios hidrofóbicos ligadores para el diacinón. Uno de los sitios fue de afinidad alta, y 4-6, fueron de afinidad moderada. Los cambios en los espectros de absorción indicaron que los residuos de tirosil y triptofil estaban localizados en los sitios de afinidad moderada. La presencia de estos sitios ligadores aumentaría la solubilidad del diacinón en la sangre y facilitaría el transporte del diacinón por todo el organismo. Muecke *et al.* (1970) administraron 0,1 mg de diacinón en agua: etanol (8:2) a ratas Wistar WU macho (~ 0,5 mg/kg) durante 10 días consecutivos. Se sacrificó a los animales a diferentes tiempos después del término del periodo de administración de las dosis y se determinó la radiactividad de los órganos principales. Origi-

nalmente, el mayor nivel de radiactividad se observó en el aparato digestivo, los músculos, grasa e hígado. No fue detectada radiactividad significativa en ningún tejido dos días después del periodo de administración de la dosis.

Ahdaya *et al.* (1981) investigaron la distribución del diacinón en ratones ICR hembras en ayunas, después de una dosis única oral de 1 mg/kg. Se detectó el diacinón en sangre dentro de los 5 min de la administración, llegándose a la concentración máxima en sangre en 15-20 min, y después permaneció en un nivel constante por lo menos durante 40-45 min adicionales. Los niveles máximos se alcanzaron antes en el hígado (~ a los 10 min); sin embargo las concentraciones aproximadamente fueron iguales tanto en el hígado como en la sangre.

Talanov (1978) inyectó (por vía no especificada) diacinón (20 g/kg) a ovejas. Cinco días después del tratamiento, los niveles residuales fueron de 0,4 mg/kg en grasa y 0,01 mg/kg en el tejido muscular. Avezov (1977) ha sugerido que no se debe sacrificar al ganado vacuno durante por lo menos 22 días después de la exposición al diacinón, supuestamente a causa de las niveles residuales en tejidos; sin embargo, no se incluyen en el resumen de su investigación datos que sustenten esta recomendación.

#### 4.3 Metabolismo

Yang *et al.* (1969) investigaron el metabolismo del diacinón en los microsomas hepáticos de ratas. La principal vía del metabolismo del diacinón comprendió a la oxidación por intermedio de un sistema enzimático sensible al monóxido de carbono. Los productos más importantes de este metabolismo fueron el ácido dietilfosforotioico (ADEFT) y el ácido dietilfosfórico (ADEF). Nakatsugawa *et al.* (1969) determinaron que el metabolismo oxidativo del diacinón comprende dos vías, oxidación a diazoxón seguida por la degradación a ADEF, o una degradación oxidativa a ADEFT, resultados que fueron confirmados por Dahm (1970) y Yang *et al.* (1971). Además, Yang *et al.* (1971) informan que los sistemas de enzimas nucleares, mitocondriales y solubles podrían catalizar la conversión del diacinón al ADEF, sin embargo, las enzimas microsomales fueron las más activas.

Shishido *et al.* (1972a) encontraron en estudios *in vitro* similares estos mismos metabolitos principales e identificaron otros de importancia secundaria. Estos investigadores señalan que el diacinón

podría ser oxidado a diazoxón, hidroxidiacínón o hidroxidiacínón. La ruptura oxidativa de la unión de arilfosfato dio por resultado la formación de ADEF, ADEFT, 2-isopropil-4-metil-6-hidroxipirimidina y 2-(2'-hidroxi 2'-propil)-4-metil-6-hidroxipirimidina. También se formó ADEF por ruptura hidrolítica de la unión de arilfosfato del diazoxón, reacción catalizada por una hidrolasa microsómica no dependiente de la NADPH (Shishido y Fukami, 1972). Shishido y Fukami (1972) compararon la capacidad de varios homogenados tisulares de rata para hidrolizar el diacínón. Observaron que las tasas metabólicas decrecían en el siguiente orden: hígado, sangre, pulmones, corazón, riñones, encéfalo.

Shishido *et al.* (1972b) observaron, en ratas, que la ruptura de la unión de arilfosfato del diacínón o el diazoxón puede también comprender la conjugación con glutatión, dando por resultado la producción de S-(2-isopropil-4-metil-6-pirimidinil)-glutatión, y de ADEFT y ADEF, respectivamente. La mayor actividad correspondió al tejido hepático, aunque también catalizaron esta reacción los tejidos cardíaco, encefálico, pulmonar, renal y sanguíneo. Usui *et al.* (1977) investigaron las actividades de varias glutatión-S-transferasas y encontraron que la ruptura de la unión de arilfosfato del diacínón era catalizada por las glutatión-S-transferasas III y IV. Shishido y Fukami (1972), con base en la comparación de las actividades enzimáticas *in vitro* de fracciones de hígado de rata con las de la grasa corporal de la cucaracha, llegaron a la conclusión de que la conjugación con el glutatión tenía en la rata menor importancia que en la cucaracha. De los tres procesos metabólicos (o sea la oxidación, la hidrólisis y la conjugación con el glutatión), el tercero es el menos significativo en la rata.

Sakai y Matsumura (1968, 1971) estudiaron el metabolismo del diacínón por parte de las esterasas de cerebro de ratón y humano. Estas investigaciones confirman que los tejidos encefálicos contienen sistemas enzimáticos para los que son sustratos los insecticidas de organofosfatos. Machin *et al.* (1971, 1975) compararon el metabolismo del diacínón por los microsomas hepáticos y cortes de hígado de ovejas, bovinos, puercos, cobayos, ratas, pavos, pollos y patos. Identificaron diversos metabolitos, entre los cuales se incluyen el diazoxón, hidroxidiacínón, hidroxidiacínón, isohidroxidiacínón, isohidroxidiacínón, dehidrodiacínón y el dehidrodiacínón. Fue identificado también en forma tentativa el análogo 6-aldehído del diacínón, aunque no lograron la identificación estructural en firme. Las tasas metabólicas variaron mucho de una especie a otra, aunque no se las pudo correlacionar con la toxicidad.



Diversos autores han investigado el metabolismo del diacínón *in vivo* en ratas (Muecke *et al.*, 1970), ovejas (Janes *et al.*, 1973) y perros (Iverson *et al.*, 1975). Muecke *et al.* (1970) administraron 1 mg de diacínón en etanol: agua (2:8) por sonda gástrica o vía intravenosa en la vena de la cola de ratas Wistar WU macho. Marcaron el diacínón con <sup>14</sup>C en el anillo de pirimidina. En las heces encontraron cantidades pequeñas de diacínón no metabolizado y tres metabolitos principales, que representaron ~ el 70% de la radiactividad administrada. Estos metabolitos fueron identificados como 1,6-dihidro-2-isopropil-4-metilpirimidina-6-ona, 1,6-dihidro-2-(1-hidroxiisopropilo)-4-metilpirimidin-6-ona y la 1,6-dihidro-2-(2-hidroxiisopropil)-4-metilpirimidin-6-ona. La orina contuvo estos tres metabolitos principales y un número no determinado de otros metabolitos polares de menor importancia. Janes *et al.* (1973) administraron 1 g de diacínón/kg a dos ovejas por sonda gástrica y recolectaron la orina durante 2 - 3 días. Observaron signos moderados e inespecíficos de intoxicación. Dieron muerte a una de las ovejas al cabo de 48 horas y permitieron que la otra se recuperara. Aislaron dos metabolitos de la orina y uno del tejido adiposo de la oveja sacrificada. Los dos metabolitos urinarios fueron formados por hidroxilación del diacínón en la posición del 2-isopropilo (hidroxidiacínón) o en la del grupo metilo. El metabolito presente en la grasa es formado por deshidratación del hidroxidiacínón. Iverson *et al.* (1975) administraron 4 mg de diacínón/kg por vía oral a dos perras pachón. Recolectaron la orina a lo largo de un período de 24 h y la analizaron en busca de metabolitos de la sustancia. Los metabolitos aislados fueron idénticos a aquellos encontrados en ratas por Muecke *et al.* (1970).

Estos datos indican que las ratas y los perros, pero no las ovejas, tienen sistemas enzimáticos eficientes para la ruptura de la unión del arilfosfato.

#### 4.4 Excreción

Ahdaya *et al.* (1981) observaron que 26,4% de una dosis oral de [2-<sup>14</sup>C] diacínón (1 mg/kg) administrada a ratones fue excretada en la orina dentro de una hora después de su administración. Sólo fueron detectadas cantidades pequeñas en la forma de CO<sub>2</sub> exhalado. Muecke *et al.* (1970) administraron [2-<sup>14</sup>C] diacínón por vía oral (0,8 mg/rata, ~4 mg/kg) a ratas Wistar. La recuperación total de la radiactividad en el agua de lavado de la jaula, orina, heces y aire exhalado a lo largo de un periodo de 168 h fue de 98,3% en machos

y 94,6% en hembras. La vida media biológica en ambos sexos fue de 12 h, y en el aire exhalado se identificó menos del 0,05% de la radiactividad administrada. Los machos excretaron 80% en la orina y 17,9% en las heces, de la dosis administrada. Las hembras excretaron 68,9% en la orina y 25,4% en las heces. La radiactividad tuvo una vida media biológica de 7 h cuando se administró a ratones macho una dosis de [etil- $^{14}\text{C}$ ] diacinón. La recuperación total fue del 90,2%, con 5,6% excretado en el aire exhalado, 65,4% en la orina y 18,9% en las heces. Los datos farmacocinéticos indican que el diacinón es absorbido rápidamente, metabolizado y excretado. No hubo datos que indicaran que el diacinón o sus metabolitos se podrían acumular en algún tejido con dosis repetidas o con el aumento en el tiempo de exposición.

## **5. EFECTOS**

### **5.1 Carcinogenicidad**

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI, 1979) sometió a prueba el diacinón en cuanto a su carcinogenicidad en ratas F344 y ratones B6C3F1. Se alimentó durante 103 semanas a grupos de 50 ratas machos o hembras con dietas que contenían 400 u 800 ppm de diacinón. Se sacrificó a las hembras una semana después de terminada la dosis, y a los machos después de dos semanas. Por otra parte, a grupos de 50 ratones machos o hembras se los alimentó con dietas que contenían 100 ó 200 ppm de diacinón, durante 103 semanas, sacrificándolos al cabo de otras dos semanas más. Estos niveles del insecticida no ejercieron efecto apreciable sobre la mortalidad o las medias de peso corporal de uno u otro sexo de ambas especies. Es probable que las dosis altas no correspondían a las dosis máximas tolerables. No hubo una incidencia significativa de tumores en hembras de ambas especies. En los grupos de dosis baja, las ratas macho presentaron con mayor frecuencia linfomas o leucemias (25/50, comparado con 5/25 ratas en control,  $p=0,011$ ), al mismo tiempo que los ratones macho tuvieron más carcinomas hepatocelulares (20/46, comparados con 4/21 en los ratones control,  $p=0,046$ ). Sin embargo, la incidencia de tumores en los grupos de dosis alta no fue significativamente mayor que en los grupos control. Los autores llegaron a la conclusión de que los datos no sustentaban una correlación entre la administración de diacinón y el desarrollo de tumores.

## 5.2 Mutagenicidad

En el cuadro 5-1 se resume la mutagenicidad del diacinón. Los resultados en todos los ensayos con bacterias para determinar la mutagenicidad del diacinón, han sido firmemente negativos, con activación metabólica o sin ella por la mezcla de mamíferos S9.

Los resultados fueron variables en ensayos de cultivos de células de mamíferos. En las pruebas de Intercambio de cromátidas hermanas (SCE) y Síntesis de ADN no programada, fueron obtenidos sólo resultados negativos (Chen *et al.*, 1981, 1982; Sobti *et al.*, 1982; Waters *et al.*, 1982). Se obtuvieron resultados positivos cuando el punto terminal empleado fueron las rupturas de cromosomas o las aberraciones cromosómicas (Matsvoka *et al.*, 1979; Tosoneva-Maneva *et al.* 1969, 1971). Kiraly *et al.* (1976, 1977, 1979) describen, en un conjunto de informes, los resultados de estudios cromosómicos en 34 trabajadores en la producción de diacinón en Budapest, Hungría. Estos trabajadores habían participado en la fabricación del diacinón durante por lo menos 6 meses. Los grupos control consistieron de 49 personas que se sometieron a exámenes cromosómicos en el Centro de Asesoría Genética del Instituto Nacional de Higiene y de los cuales no se sabía que hubieran estado expuestos a sustancias químicas mutagénicas o radiaciones, además de 14 empleados de fábrica que nunca estuvieron expuestos directamente a plaguicidas. La concentración en el aire de la fábrica fue, según se informa, de 0,45 mg/m<sup>3</sup>, pero se limitó la exposición mediante el uso de máscaras faciales tipo Tucán y ventilación con aire por lo menos 15 veces por hora. Los grupos expuestos tuvieron una mayor incidencia de aberraciones cromosómicas y de cromátidas, en comparación con cualquiera de los grupos control.

Yoder *et al.* (1973) investigaron la incidencia de aberraciones cromosómicas en los linfocitos periféricos de 42 aplicadores de plaguicidas en Idaho. El grupo de personas expuestas se dividió en 16 trabajadores expuestos a insecticidas, entre los que se incluyó el diacinón, y 26 expuestos a herbicidas. La población control consistió en 16 empresarios, estudiantes, profesionales de ciencias de la salud y maestros que no tenían antecedentes de exposición a plaguicidas y a los cuales se emparejó con el grupo de individuos expuestos, en la medida de lo posible, en lo relativo a edades y características físicas. Se obtuvieron cultivos de linfocitos durante los meses de mayor aplicación de plaguicidas y hacia mediados del invierno, en que la exposición a estas sustancias fue mínima. Hubo un aumento notable en la frecuencia de lesiones en las cromátidas,

**CUADRO 5-1**  
**Mutagenicidad del diacínón**

Prueba	Organismo indicador	Aplicación	Concentración dosis	Sistema de activación	Respuesta	Referencia
Mutación inversa	<i>S. typhi-</i> <i>murium</i> TA1535, TA15- 37, TA1538, TA98 y TA100	Incorpora- ción en placas	Hasta 10 mg/placa	+/-	-	Waters et al., 1982
Mutación inversa	<i>S. typhi-</i> <i>murium</i> TA1535, TA15- 37, TA1538 TA98 y TA100	Incorpora- ción en placas	NR	+/-	-	Moriya et al., 1983
Mutación anversa	<i>E. coli</i> K-12	Incorpora- ción en placas	NR	-	-	Mohn, 1973a
Mutación anversa	<i>E. coli</i> NR	NR	NR	-	-	Mohn, 1973b
Mutación inversa	<i>E. coli</i> WP2uvrA <i>E. coli</i> WP2her	Incorpora- ción en placas	Hasta 10 mg/placa - NR	+/- +/-	- -	Waters et al., 1982 Moriya et al., 1983
Prueba- rec	<i>B. subtilis</i> H17Rec <sup>+</sup> y M45Rec <sup>-</sup>	Prueba de manchas	NR	-	-	Shirasu et al., 1976

NR = No referido

CUADRO 5.1, cont  
Mutagenicidad del diacínón

Prueba	Organismo indicador	Aplicación	Concentración o dosis	Sistema de activación	Respuesta	Referencia
ICH	Hámster chino V-79	Suspensión líquida	10 - 80, g/m.	+	-	Chen et al., 1982
ICH	Hámster chino V-79	Suspensión líquida	10 - 40, g/m.	-	-	Chen et al., 1981
ICH		Suspensión líquida	0.02 - 2.0, g/m	+	-	Sobti et al., 1982
Aberra- ciones cromo- sómicas	Pulmón de Hámster chino	Suspensión líquida	0.1 mg/m	+	+	Matsuoka et al., 1979
Aberra- ciones cromo- sómicas	Linfocito humano	Suspensión líquida	0.5, g/m	-	+	Tosoneva-Ma- neva et al., 1969

Prueba	Organismo indicador	Aplicación	Concentración dosis	Sistema de activación	Respuesta	Referencia
Rompi- mientos cromo- sómicos	Linfocito humano	Suspensión líquida	NR	-	+	Tosoneva-Mane- va et al., 1971
UDS	Pulmón humano Fibro- blasto, WI-38	Suspensión líquida	NR	+/-	-	Waters et al., 1982

**NR = No referido**

habiendo ocurrido rupturas y huecos en las cromátidas, en la población expuesta, durante la temporada de aplicación. La incidencia de lesiones de las cromátidas no difirió significativamente de la correspondiente a los grupos control, en las muestras obtenidas hacia mediados del invierno.

### 5.3 Teratogenicidad

Robens (1968, 1969) investigó la teratogenicidad del diacínón en hámsters sirios dorados (0,125 ó 0,25 mg/kg) y conejos blancos de Nueva Zelanda (7 ó 30 mg/kg). La administración oral de diacínón durante la organogénesis (días 6-8 en hámsters y 5-15 en conejos) no provocó malformaciones en los fetos examinados. Tampoco se advirtió aumento en la mortalidad fetal. Kimbrough y Gaines (1968) administraron una dosis única intraperitoneal de 100, 150 ó 200 mg de diacínón/kg peso corporal a grupos de seis ratas Sherman preñadas, en el día 11 de gestación. Se fijaron los fetos en la solución de Bouin y se los examinó por corte con navaja de rasurar o se los fijó y tiñó con rojo de alizarina para el examen de la estructura del hueso. La dosis más alta resultó en un promedio de 11,0 resorciones por rata, en comparación con 0,8 resorciones por rata en los grupos control. El tratamiento con diacínón dio por resultado un feto con hidrocefalia, otro con ectromelia y uno con ausencia de la primera falange distal, en las seis crías que sobrevivieron en el grupo de dosis alta. Earl *et al.* (1973a,b) administraron cápsulas que contenían diacínón en aceite de maíz, en dosis de 1, 2 ó 5 mg/kg peso corporal/día, a grupos de seis perros pachón, o cápsulas con 5 ó 10 mg/kg peso corporal/día, a grupos de siete puercos miniatura Hormel-Hanford a lo largo de la gestación. No se observaron malformaciones en los perros con la dosis de 1 mg/kg/día; sin embargo, con la de 2 mg/kg/día hubo modificaciones en la conducta de lactancia, lo cual dio por resultado la inanición de tres crías de dos camadas. Se observó con esta dosis, dos casos de engrosamiento edematoso de la pared duodenal, de un total de 33 crías. Con la dosis de 5 mg/kg/día, hubo un caso de fontanela protuberante y falta de dientes, otro de engrosamiento de la pared duodenal y un caso de adherencias fibrosas de órganos internos, de un total de 49 crías. No se observaron anomalías en la descendencia de los puercos de dosis alta. En los grupos de dosis baja, 3 de 48 puercos fueron anormales, dos con malformaciones del cráneo y uno con malformaciones de las patas anteriores. No se

señalaron malformaciones en los grupos control de una u otra especie.

Green (1970) alimentó a ratas Sprague-Dawley con dietas que contenían diacínón en la concentración máxima permisible para alimentos de consumo humano, a lo largo de cuatro generaciones. El autor no especifica cuál es esta concentración. No se observaron malformaciones sin embargo; aumentó el número de crías por camada en todas las generaciones, y las de la cuarta generación fueron mucho más pequeñas y maduraron mucho más lentamente que las ratas control.

Barnett *et al.* (1980) y Cranmer *et al.* (1979) administraron diacínón por vía oral a ratones dihíbridos F2 [(6 x A) x (He x C)] en dosis de 0,18 ó 9,00 mg/kg a lo largo de la gestación. Aunque no hubo anormalidades macroscópicas al nacer, si se observó un aumento en la frecuencia de muertes a causa de infecciones respiratorias entre el nacimiento y el destete. Las mediciones de las inmunoglobulinas en suero indicaron alteraciones transitorias de la IgG1 y la IgG2b, que regresaron a la normalidad hacia el día 400 después del parto. Estos datos sugieren que el diacínón podría tener un efecto sobre el desarrollo inicial del sistema inmunitario. El tratamiento con el diacínón también altera la función suprarrenal e inhibe el metabolismo hepático de la corticosterona (Cranmer *et al.*, 1978).

En diversos estudios (Hoberman *et al.*, 1979; Spyker y Avery, 1977) se investigaron los efectos de la exposición *in utero* al diacínón sobre las funciones bioquímica y de comportamiento. Hoberman *et al.* (1979) administraron dosis orales de diacínón en aceite de cacahuete (0; 40; 50; 60 ó 75 mg/kg/día) a ratas CFN en los días 7-19 de gestación. La dosis alta fue tóxica para las madres. No se apreciaron anormalidades macroscópicas en los grupos de las dosis restantes, sin embargo, se redujo la actividad de la esterasa en encéfalo con todas las dosis.

Spyker y Avery (1977) administraron diariamente dosis orales de 0; 0,18 ó 9,00 mg de diacínón/kg a grupos de seis ratones hembra preñadas a lo largo de la gestación. Todas las crías fueron más o menos normales; sin embargo, la descendencia del grupo de dosis alta presentó disminución en las tasas de crecimiento durante el primer mes después del parto. Las pruebas de conducta de las crías del grupo de dosis baja indicó retraso significativo ( $p < 0,05$ ) del desarrollo del reflejo de contacto y de la madurez sexual (es decir, descenso de los testículos o abertura vaginal). No se observó retraso alguno en el desarrollo de los descendientes del grupo de dosis alta. Una vez alcanzada su madurez, los descendientes de ambos grupos



de tratamiento tuvieron resistencia y coordinación disminuidas. El examen al microscopio reveló neuropatología agregados focales densos del contenido de cromatina de las células en el prosencéfalo de ratones de los grupos de dosis alta, 101 días después del parto.

#### **5.4 Otros efectos sobre la reproducción**

No se localizaron, en la literatura disponible, datos pertinentes acerca de otros efectos del diacinón sobre la reproducción.

#### **5.5 Toxicidad crónica y subcrónica**

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI, 1979) sometió a prueba el diacinón en cuanto a su carcinogenicidad en ratas F344 y ratones B6C3F1. Las ratas recibieron dietas que contenían 400 u 800 ppm (dietas con 400 u 800 mg/kg) de diacinón, y los ratones, 100 ó 200 ppm (dietas con 100 ó 200 mg/kg). Se expusieron 50 animales de cada sexo a cada nivel de dosis durante 103 semanas. Los grupos control consistieron de 25 animales por sexo, por especie. El tratamiento con diacinón no afectó adversamente las medias de peso corporal, la supervivencia o la incidencia de lesiones no neoplásicas en uno u otro sexo de ambas especies. Se apreció cierta hiperactividad en los grupos de ambas especies sometidos a las dosis de la sustancia. Se informó que la hiperactividad fue rara en los grupos control de ratones, y no fue mencionada para los grupos control de ratas. Otros signos clínicos mencionados en ratas fueron la descoloración de la orina de las hembras tratadas con la dosis alta, así como edemas, derrames y hemorragias vaginales en las hembras tratadas. La incidencia de taquipnea fue mayor en los grupos de ratas tratadas que en los de control. Earl *et al.* (1971) administraron dosis orales diarias de 0; 2,5; 5,0; 10,0 ó 20,0 mg de diacinón/kg de peso corporal/día a grupos de tres machos y tres hembras de perro pachón y de 0; 1,25; 2,5; 5,0 ó 20,0 mg/kg de peso corporal/día a grupos de tres machos y tres hembras de puercos Hormel-Hanford, durante ocho meses. La mayor parte de los animales de los grupos de dosis alta murieron a causa de la toxicidad del diacinón, pero ninguno murió con dosis bajas. Hubo una diferencia notable entre los sexos en cuanto a susceptibilidad a la toxicidad del diacinón, siendo más sensibles los perros macho que los perros hembra. En los puercos se invirtió esta relación y la diferencia no fue tan considerable. En dos de los tres

perros macho de dosis alta hubo atrofia testicular antes de su muerte. El hallazgo más común fue el engrosamiento edematoso del intestino delgado en ambas especies. Se apreció nefritis crónica localizada en dos perros que recibieron 10 mg/kg/día, y cambios hepáticos relacionados con cirrosis en ambas especies. El NSEO fue de 5 mg/kg/día en perros. En puercos hubo algunos efectos con todos los niveles de dosis.

Davies y Holub (1979, 1980a,b) investigaron, en un conjunto de estudios, los efectos del diacinón administrado en la dieta a ratas Wistar macho y hembra. En los estudios iniciales, se alimentó a grupos de ratas de ambos sexos durante 7-30 días con dietas que contenían 0, 2 ó 25 ppm. Se observó que las hembras eran más sensibles que los machos, usando la actividad de la acetilcolinesterasa como punto final, y se apreció que la actividad de la colinesterasa en plasma era un indicador más sensible de la exposición al diacinón que la colinesterasa en eritrocito o encéfalo. La actividad de la colinesterasa en plasma resultó inhibida en hembras pero no en machos con 2 ppm. Con 25 ppm hubo inhibición de la actividad de la colinesterasa en plasma y en eritrocitos en machos y hembras, y la actividad de la colinesterasa en encéfalo fue inhibida en hembras. En estudios subsecuentes se administraron dietas con 0; 5; 10 ó 15 ppm de diacinón durante 92 días a grupos de 50 ratas hembra. Como en ellos la inhibición máxima de la actividad de la colinesterasa se alcanzó en 35 días, y después la amplitud de la inhibición permaneció constante, los experimentos restantes tuvieron una duración menor. Grupos de 16 ratas hembra recibieron dietas con 1; 2; 3 ó 4 ppm de diacinón durante 42 días, y grupos de 10 ratas hembra, dietas con 0; 0,1; 0,5; 1,0 ó 2,0 ppm de diacinón durante 35 días. Con base en la inhibición de la actividad de la colinesterasa en plasma, un nivel en la dieta de 0,1 ppm, que corresponde a una dosis de 9 microgramos/kg de peso corporal/día, fue el NSEO de estos estudios. La actividad de la colinesterasa en eritrocito resultó disminuida en los grupos que recibieron niveles en la dieta > 4 ppm de diacinón. No hubo inhibición de actividad de la colinesterasa en encéfalo con dosis < 15 ppm. Tampoco se observaron signos evidentes de toxicidad, como temblores o hiperexcitabilidad, con ninguno de los niveles en la dieta (0,1-25 ppm) empleados en estos estudios. Los resultados de las investigaciones de Davies y Holub (1979, 1980a,b) sugieren que los niveles de 1-15 ppm de diacinón en la dieta son los NSEO para la rata hembra, si consideramos a la inhibición de la actividad de la colinesterasa en encéfalo como un posible efecto adverso. Estos niveles en la dieta

corresponderían a dosis de 0,09-1,35 mg/kg peso corporal/día, con base en la proporción de la dosis con el nivel en la dieta señalada para 0,1 ppm. En forma semejante, 25 ppm corresponderían a 2,25 mg/kg peso corporal/día y sería un Nivel más bajo con efectos adversos observados (LOAEL) para la rata hembra.

Hinkle *et al.* (1980) expusieron a 80 ratas Sprague-Dawley (40 machos y 40 hembras) a atmósferas que contenía no más que 1,34 microgramos de diacinón/m<sup>3</sup> (promedio = 0,82 microgramos/m<sup>3</sup> durante 30 días. No se detectaron cambios en la actividad de la colinesterasa en eritrocito o en plasma como resultado de este tratamiento.

## 5.6 Otra información pertinente

En el cuadro 5-2 se resume la toxicidad aguda del diacinón. Esta sustancia es moderadamente tóxica para los mamíferos, con DL<sub>50</sub> orales que varían, según informes, desde 118 hasta 1 200 mg/kg peso corporal.

Se han señalado diversos efectos por interacción relativos al diacinón. Keplinger y Deichmann (1967) investigaron los efectos recíprocos de la administración oral simultánea de varias combinaciones de plaguicidas en ratas y ratones. La administración del diacinón con aldrín o DDT dio por resultado un efecto menos que aditivo en la rata, lo que implica cierto grado de antagonismo entre los efectos de estas sustancias químicas. Se observaron efectos sinérgicos con aramita y diacinón en ratones. Dressel *et al.* (1979, 1982) demostraron que se puede inducir la pancreatitis aguda en perros con el diacinón (75 mg/kg administrado por vía intravenosa) e infusión de secreción (2 unidades/kg/h). El tratamiento previo con atropina (200 microgramos/kg por vía intravenosa), sustancia inhibidora de los receptores colinérgicos, evitó la formación de estas lesiones.

Diversos autores han indicado que gran parte de la toxicidad de las preparaciones con diacinón podría ser atribuible a la presencia de impurezas altamente tóxicas. Se ha identificado al Sulfotepp como una impureza tóxica en muchas formulaciones de diacinón. Meier *et al.* (1979) demostraron que este compuesto es relativamente estable en el medio ambiente y se acumula en áreas donde se usa el diacinón. Los análisis indican que se introduce el Sulfotepp en el proceso de producción, que es mucho más tóxico que el diacinón para las especies acuáticas y que podría explicar algunas propiedades

CUADRO 5-2  
Toxicidad aguda del diacínón

Especies	Vía de exposición	DL <sub>50</sub>	Referencia
Rata	Oral	250 mg/kg	Gaines, 1969
Rata (macho)	Oral	300-850 mg/kg	Martin y Worthin, 1977
Rata (hembra)	Oral	250 mg/kg	Gaines, 1969
Rata	Dérmica	500-1200 mg/kg	Noakes y Sanderson, 1969
Rata	Dérmica	> 2150 mg/kg	Martin y Worthin, 1977
Conejo	Oral	118 mg/kg	Khaitov et al., 1973

insecticidas de las formulaciones de diacínón. Soliman *et al.* (1982) han indicado que el almacenamiento inadecuado de las formulaciones concentradas emulsificables de diacínón podría dar como resultado la conversión del diacínón en productos de transformación, incluyendo el Sulfotepp y el monotiono-TEPP. Gaines (1969) observó que la toxicidad del diacínón en ratas guardaba relación directamente proporcional con el tiempo que dicho compuesto había estado expuesto al aire.

El diacínón también puede producir efectos locales cuando se aplica localmente. Slem *et al.* (1972) investigaron los efectos de una cantidad de plaguicidas sobre el ojo de conejo. Una solución de diacínón al 1% dio por resultado úlceras de la córnea y conjuntivitis purulenta dentro de los 30 días del tratamiento. No se observaron efectos con una solución al 0,1%.

## 6. TOXICIDAD ACUATICA

### 6.1 Toxicidad aguda

La toxicidad aguda y los efectos letales del diacínón se han estudiado en muchas especies de peces de agua dulce (cuadro 6-1). Las especies más sensibles fueron la trucha, *Salmo clarkii*, con un valor de CL<sub>50</sub>, 96 h de 0,0017 mg de diacínón/L (Johnson y Finley, 1980). Bajo condiciones de pruebas similares, el pez luna de agallas azules, *Lepomis macrochirus*, resultó más sensible al diacínón que la trucha arco iris *Salmo gairdneri* con valores de CL<sub>50</sub>, 96 h de 0,022 y 0,090 mg/L, respectivamente (Cope, 1965, 1966). Al parecer, la carpa lerda *Pimephales promelas*, es la especie más tolerante entre las sometidas a prueba, con valores CL<sub>50</sub>, 96 h de 3,7-10,3 mg diacínón/L (Dennis *et al.*, 1979; Allison y Hermanutz, 1977; Meier *et al.*, 1979). Otras especies que resultaron afectadas en forma muy similar, ya que los valores de su CL<sub>50</sub>, 48 h fueron de 3,2; 5,1 y 5,3 mg diacínón/L, son la carpa, *Cyprinus carpio* la Carpa dorada *Carassius auratus* y *Oryzias latipes* (Hashimoto y Nishiuchi, 1981).

El valor de la CL<sub>50</sub>, 96 h de la salpa marina, *Cyprinodon variegatus* determinada en un sistema de flujo, es de 1,470 mg diacínón/L (Goodman *et al.*, 1979). Se ha informado de cambios histopatológicos en el hígado, el aparato digestivo, riñón y agallas de dos especies de peces tratadas con diacínón (Sastry y Sharma, 1981; Sastry y Malik, 1982). El hígado del *Ophiocephalus punctatus*, resultó gravemente

CUADRO 6-1  
Efectos Letales Agudos del Diacinón para Peces de Agua Dulce

Especies	Duración (horas)	Concentración (mg/L)	Método	Efecto	Referencia
Trucha arcoiris, Salmo gairdneri	96	0.12	estático	CL <sub>50</sub>	Meier et al., 1976
Trucha arcoiris, S. gairdneri	96	0.090	estático	CL <sub>50</sub>	Johnson y Finley, 1980
23 Trucha arcoiris, S. gairdneri	3	5.0	estático	100% mortalidad	Applegate et al., 1980
Trucha arcoiris, S. gairdneri	24	0.380	estático	CL <sub>50</sub>	Cope, 1965
	48	0.170	estático	CL <sub>50</sub>	Cope, 1965, 1966
	96	0.090	estático	CL <sub>50</sub>	Cope, 1965
Trucha arcoiris, S. gairdneri	96	1.35	estático	CL <sub>50</sub>	Meier et al., 1979

CUADRO 6-1 (cont.)  
Efectos Letales Agudos del Diacinón para Peces de Agua Dulce

Especies	Duración (horas)	Concentración (mg/L)	Método	Efecto	Referencia
Trucha asesina <i>Salmo clarkii</i>	96	0,0017	estático	CL <sub>50</sub>	Johnson y Finley, 1980
Trucha de lago <i>Salvelinus namaycush</i>	96	0,602	estático	CL <sub>50</sub>	Johnson y Finley, 1980
Trucha de arroyo <i>Salvelinus fontinalis</i>	96	0,770	flujo	CL <sub>50</sub>	Allison y Her- mauntz, 1977
Pez luna <i>Lepomis macrochirus</i>	96	0,13	estático	CL <sub>50</sub>	Meier et al., 1976
Pez luna <i>L. macrochirus</i>	96	0,168	estático	CL <sub>50</sub>	Johnson y Finley, 1980
Pez luna <i>L. macrochirus</i>	96	5,0	estático	100% de mortalidad	Applegate et al., 1957
Pez luna <i>L. macrochirus</i>	2	0,052	estático	CL <sub>50</sub>	Cope, 1965
Pez luna <i>L. macrochirus</i>	24	0,030	estático	CL <sub>50</sub>	Cope, 1965, 1966

CUADRO 6-1 (cont.)

Efectos Letales Agudos del Diacín para Peces de Agua Dulce

Especies	Duración (horas)	Concentración (mg/L)	Método	Efecto	Referencia
<b>Pez luna</b> <i>L. macrochirus</i>	96	0,022	estático	CL <sub>50</sub>	Cope, 1966
<b>Pececillo tonto</b> <i>P. promelas</i>	96	3,7	estático	CL <sub>50</sub>	Dennis et al., 1979
<b>Pececillo tonto</b> <i>P. promelas</i>	96	10,3	estático	CL <sub>50</sub>	Meier et al., 1979
<b>Pececillo tonto</b> <i>P. promelas</i>	96	6,9	flujo	CL <sub>50</sub>	Jarvinen y Tanner, 1982
<b>Locha de charca</b> <i>Misgurnus anguillicandatus</i>	48	0,5	NR	CL <sub>50</sub>	Hashimoto y Nishiuchi, 1981
<b>Pez arlequín</b> <i>Rasbora heteromorpha</i>	24	1,45	estático	CL <sub>50</sub>	Alabaster, 1969
<b>Pez bandera</b> <i>Jordanella floridae</i>	96	1,600	flujo	CL <sub>50</sub>	Allison y Her- mauntz, 1977
<b>Sacrobanchus</b> <i>fossilis</i>	24	3,03	estático	CL <sub>50</sub>	Verma et al.,



CUADRO 6-1 (cont.)

Efectos Letales Agudos del Diacín para Peces de Agua Dulce

20

Especies	Duración (horas)	Concentración (mg/L)	Método	Efecto	Referencia
Pez luna <i>Lepomis macrochirus</i>	48	0,086	estático	CL <sub>50</sub>	Cope, 1966
Pez luna <i>L. macrochirus</i>	48	0,030	estático	CL <sub>50</sub>	FWPCA, 1968
Pez luna <i>L. macrochirus</i>	96	0,460	flujo	CL <sub>50</sub>	Allison y Her- mauntz, 1977
Pez luna <i>L. macrochirus</i>	96	0,53	estático	CL <sub>50</sub>	Dennis et al., 1979
Pez luna <i>L. macrochirus</i>	96	0,12	estático	CL <sub>50</sub>	Meier et al., 1979
Carpa <i>L. macrochirus</i>	48	3,2	NR	CL <sub>50</sub>	Hashimoto y Nishiuchi, 1981
Pez dorado <i>Carassius auratus</i>	48	5,1	NR	CL <sub>50</sub>	Hashimoto y Nishiuchi, 1981
Pececillo tonto <i>Pimephales promelas</i>	96	7,800	flujo	CL <sub>50</sub>	Allison y Her- mauntz, 1977

CUADRO 6-1 (cont.)  
Efectos Letales Agudos del Diacinón para Peces de Agua Dulce

Especies	Duración (horas)	Concentración (mg/L)	Método	Efecto	Referencia
Oryzias latipes	96	625 mg/kg <sup>a</sup>	estático	CL <sub>50</sub>	Hshimoto y Nishiuchi, 1981
Tilapia mossambica	96	50 mg/kg <sup>b</sup>	estático	CL <sub>50</sub>	Qadri et al., 1982
Larva de Lamprea Petromyzon marinus	12	5,0	estático	100% mortalidad	Applegate et al., 1957

<sup>a</sup>Se administró diacinón de grado técnico (90%) en la dieta.

<sup>b</sup>Se administró una formulación de diacinón (EC20) en la dieta.

NR No referido

dañado por fibrosis, degeneración de los núcleos de los hepatocitos y necrosis, especialmente en el área centrilobular (Sastry y Sharma, 1981), después de 15 y 30 días de exposición a 0,2 y 0,4 mg diacínón/L. Los cambios en el estómago y el intestino del *O. punctatus* fueron leves e incluyeron cierta erosión celular de la mucosa y degeneración de las vellosidades. La gravedad del daño renal aumentó en proporción directa al tiempo de exposición, e incluyó lesiones de los túbulos proximales, encogimiento glomerular, descamación de los túbulos y ruptura de los túbulos distales. Hubo lesiones similares en el hígado, el estómago y el intestino de *Heteropneustes fossilis*, con la exposición a 3,3 mg diacínón/L durante 15 y 30 días (Sastry y Malik, 1982). Las lesiones centrilobulares fueron más extensas, con vacuolas y agrandamiento de los núcleos en los hepatocitos. Estos autores también informan de erosión leve de la mucosa estomacal. Sin embargo, el epitelio cilíndrico del intestino resultó más gravemente afectado, con necrosis de las vellosidades y degeneración de las células apicales de membranas y citoplasma.

En diversos estudios se ha evaluado la toxicidad aguda de diacínón en larvas de diversas especies de dáfnidos, anfípodos y plecópteros (cuadro 6-2). De manera constante, los dáfnidos resultaron más sensibles al diacínón que las demás especies sometidas a prueba, incluyendo los peces. En una concentración muy baja, de 0,0008 mg/L, el diacínón causó pérdida del equilibrio en *Daphnia pulex*, en bioensayos de 48 h (Johnson y Finley, 1980). Al parecer, *Daphnia magna* y *Simocephalus serrulatus* resultaron similarmente afectadas por el diacínón, con valores de CL<sub>50</sub>, 48 h cercanos a 0,002 mg/L (Sanders y Cope, 1966; Meier *et al.*, 1976, 1979). El anfípodo *Gammarus lacustris* fue más resistente al diacínón, con valores de la CL<sub>50</sub>, 24, 48 y 96 h de 0,80; 0,50 y 0,20 mg/L, respectivamente (Sanders, 1969).

## 6.2 Efectos crónicos

Los efectos de la exposición al diacínón sobre el desarrollo embrionario y la supervivencia de la carpa *Cyprinus carpio* fueron determinados por Malone y Blaylock (1970). Se observó mortalidad del 100% durante tres pruebas repetidas con 1,0 mg diacínón/L, mientras que la mortalidad de los embriones expuestos a 0,1 mg de diacínón no difirió significativamente ( $p < 0,05$ ) respecto de los grupos control (mortalidad del 2,6%).

**CUADRO 6-2**  
**Efectos Letales Agudos del Diacínón para Otras Especies Acuáticas**

Especies	Duración (horas)	Concentración (mg/L)	Método	Efecto	Referencia
Pulga de agua <i>Daphnia magna</i>	48	0,0023	estático	CE <sub>50</sub> <sup>*</sup>	Meier et al., 1976
Pulga de agua <i>D. magna</i>	48	0,00125	estático	Cl 50	Dennis et al., 1979
Pulga de agua <i>D. magna</i>	48	0,0020	estático	CE 50	Meier et al., 1979
Pulga de agua <i>D. magna</i>	48	0,0008	estático	CE 50	Johnson y Finley, 1980
Pulga de agua <i>Daphnia pulex</i>	48	0,0009	estático	CL 50	FWPCA, 1968
Pulga de agua <i>D. pulex</i>	48	0,0009	estático 50 °F	CE 50	Sanders y Cope, 1966
Dáfnido <i>Simocephalus serrulatus</i>	48	0,0014	estático	CE 50	Johnson y Finley, 1980
Dáfnido <i>S. serrulatus</i>	48	0,002	estático	CE 50	Cope, 1966

\*CE<sub>50</sub> = Concentración para pérdida del equilibrio o muerte en el 50% de los animales de prueba.

CUADRO 6-2 (cont.)

Efectos Letales Agudos del Diacínón para Otras Especies Acuáticas

Especies	Duración (horas)	Concentración (mg/L)	Método	Efecto	Referencia
Dáfnido	48	0,0018	estático; 60°F	EC50	Sanders y
<i>S. serrulatus</i>	48	0,0014	estático; 70°F	EC50	Cope, 1966
<i>Gammarus fasciatus</i>	48	0,0002	estático	EC50	Johnson y Finley, 1980
<i>Gammarus lacustris</i>	48	0,500	estático	CL50	FWPCA, 1968
G. lacustris	24	0,80	estático	CL50	Sanders, 1969
G. lacustris	48	0,50	estático	CL50	Sanders, 1969
G. lacustris	96	0,20	estático	CL50	Sanders, 1969
Mosca de piedra	48	0,025	estático	EC50	Johnson y Finley, 1980
<i>Pteronacys californica</i>					
Mosca de piedra	48	0,060	estático	CL50	FWPCA, 1968
<i>P. californica</i>					
Camarón mysido juvenil	96	0,005	flujo	CL50	Nimmo et al., 1981
<i>Mysidopsis bahia</i>					

La administración del diacinón durante 32 días en estudios de embriones y larvas de *Pimephales promelas* con concentraciones de 0,090 mg/L redujeron significativamente ( $p < 0,05$ ) la media de aumento de peso corporal de los peces expuestos (Jarvinen y Tanner, 1982). La mortalidad aumentó en forma significativa ( $p < 0,05$ ) en larvas expuestas a 0,290 y 0,500 mg diacinón/L, mientras que la eclosión de embriones no resultó afectada adversamente por estas concentraciones. No se mencionan efectos del diacinón en ninguno de los peces expuestos a 0,050 mg diacinón/L (Jarvinen y Tanner, 1982).

Kaur y Toor (1977) estudiaron los efectos del diacinón sobre la incubación de huevos y el desarrollo embrionario de la carpa *Cyprinus carpio communis*. La eclosión ocurrió en el 95% de los huevos control, mientras que entre los huevos expuestos a 0,01; 0,05; 0,1; 1,0 y 1,5 mg diacinón/L la eclosión ocurrió en el 43,7; 30,7; 28,5; 12,0 y 8,3%, respectivamente. Las deformidades, entre las cuales se incluyeron las de ausencia del desarrollo caudal y malformaciones vertebrales, fueron altas en los grupos de dosis baja (38,4 y 25% para 0,01 y 0,05 mg diacinón/L, respectivamente) y muy pocos embriones sobrevivieron en los grupos de dosis altas para poder interpretar los datos. Los autores (Kaur y Toor, 1977) basados, en estos estudios, informaron una CE<sub>50</sub> para la incubación de huevos de 0,008 mg de diacinón/L. Goodman *et al.* (1979) expusieron a la salpa marina, *Cyprinodon variegatus*, a diacinón en pruebas de ciclo vital parcial, para determinar los efectos embriolarvales, y los efectos tóxicos crónicos. Se permitió la maduración y reproducción de los miembros jóvenes de esta especie durante la exposición, y fueron determinados los efectos sobre la producción y la fertilidad de los huevos, la supervivencia de embriones y el desarrollo embrionario. Se expuso a los grupos a 0,00047; 0,00098; 0,0018; 0,0035 y 0,0065 mg diacinón/L durante un total de 108 días, con un período de recuperación de 32 días. No se relató mortalidad relacionada con el diacinón en la generación paterna de *C. variegatus*, pero se citan como signos de toxicidad el estrés entre los peces de los tres grupos de dosis más altas (Goodman *et al.*, 1979). La producción de huevos se redujo significativamente ( $p < 0,05$ ) en las salpas marinas, en todos los grupos expuestos de manera relacionada con la dosis. Sin embargo, no resultó afectada la fertilidad de los huevos. La mortalidad y el desarrollo embrionario, así como la progenie juvenil no fueron afectadas por la exposición materna o embrionaria al diacinón, (durante los 28 días subsecuentes a la fertilización) en las concen-

traciones sometidas a prueba (Goodman *et al.*, 1979). La concentración máxima aceptable de esta sustancia tóxica en las salpas marinas fue  $< 0,00047$  mg/L, con base en la disminución significativa de la producción de huevos.

Nimmo *et al.* (1981) expusieron al camarón misidáceo estuarino, *Mysidopsis bahia*, al diacinón, en varias concentraciones, durante 28 días (a lo largo de dos ciclos de vida). La concentración máxima aceptable del agente tóxico fue determinada entre 0,00115 y 0,00327 de diacinón/L, para que continúen la supervivencia y la reproducción. El factor más sensible durante la exposición crónica no fue la reproducción o la supervivencia en las etapas juveniles, sino la supervivencia de los adultos a lo largo de todo el ciclo de vida (Nimmo *et al.*, 1981).

### 6.3 Efectos sobre las plantas

El alga azulverdosa *Cylindrospermum sp.* toleró niveles de diacinón de hasta 300 mg/L durante 7 y 18 días de exposición antes de que se redujera en forma notable el crecimiento (Singh, 1973). Otras dos especies de algas azulverdosas *Aulosira fertilissima* y *Plactonema boryanum*, no resultaron afectadas a niveles de hasta 600 mg diacinón/L. El diacinón, en concentraciones nominales de 0,1 y 1,0 mg/L durante 10 días, no tuvo efectos sobre el número de células, la biomasa, o la captación del  $^{14}\text{C}$  como una medida de la fotosíntesis, en el alga verde *Scenedesmus quadricaudata* (Stadnyk *et al.*, 1971).

### 6.4 Residuos

El Factor de bioconcentración para el diacinón en la salpa marina *Cyprinodon variegatus* se determinó que era de 147 para los peces expuestos a 0,0018 y 0,0035 mg/L, y de 213 para los peces expuestos a 0,0065 mg/L (Goodman *et al.*, 1979). La absorción fue rápida y alcanzó el estado estable dentro de los cuatro días de exposición. Seguchi y Asaka (1981) señalan un Factor de bioconcentración de 130; 92; 24 y 4 para la carpa *Cyprinus carpio*, la trucha arco iris *Salmo gairdneri*, la locha *Misgurnus anguillicandatus* y el camarón *Penaeopsis joyneri*, respectivamente. En este estudio se alcanzaron los Factores de bioconcentración de estado estable al cabo de tres días de exposición. El Factor de bioconcentración para el diacinón en *Pseudorasbora parva* fue de 64 después de 30 días de exposición

(Kanazawa, 1975), y también se señala de 152 para esta especie (Kanazawa, 1982). Miller *et al.* (1966) informaron que *Fundulus heteroclitus* y el mejillón *Elliptio complanatus* acumularon rápidamente el diacínón concentrado en agua, pero lo excretaron con rapidez al disminuir la concentración del diacínón en el agua. El diacínón fue detectado en todas las muestras de agua entera analizadas por Miles (1976) y Miles y Harris (1978) de ríos de Ontario, Canadá. Al parecer, el diacínón permanece en solución y no se adsorbe en los sedimentos (Miles, 1976). Su degradación es de ~ 75% dentro de 30 días (Kanazawa, 1975). La carpa, esturión blanco y las salpas tuvieron 0,07, 0,01 y < 0,01 mg/kg de diacínón, mientras que otras especies de peces tenían concentraciones no detectables (Miles y Harris, 1978).

#### 6.5. Otra información pertinente

Los preparados de microsomas hepáticos del bagre *Ictalurus punctatus*, metabolizaron *in vitro* el diacínón a diazoxón y otros metabolitos hidrosolubles (Hogan y Knowles, 1972). En fecha más reciente, Fujii y Asaka (1982) informaron que los preparados de hígado de la carpa, la trucha arco iris, el bagre, la breca (*Tribolodon hakonensis*), el jurel (*Seriola quinqueradiata*) metabolizaron el diacínón, el hidroximetildiacínón y la hidroxipirimidina y el diazoxón. Se ha informado de cambios en los hepatocitos dentro de las primeras 24 h de tratamiento con diacínón (0,37 mg/L) en *Channa punctatus* (Anees, 1978). Asimismo, se advirtieron lesiones intestinales, que incluyeron degeneración de las capas musculares y necrosis de la submucosa, después de 96 h y 14 días de exposición al diacínón a 0,28 y 0,15 mg/L, respectivamente (Anees, 1976). Se ha demostrado que la exposición al diacínón reduce significativamente ( $p < 0,05$ ) la actividad de la acetilcolinesterasa en encéfalo poco después de la exposición de los *Cyprinodon variegatus* tratados con 0,00047 mg/L (Goodman *et al.*, 1979). Estos autores señalan disminuciones significativas y esporádicas en la actividad de la acetilcolinesterasa en encéfalo dentro de los 4 días, en peces tratados con 0,00047 y 0,00098 mg diacínón/L, mientras que aquellos tratados con 0,0018 y 0,0035 mg/L mostraron depresión de la actividad de la acetilcolinesterasa en cerebro en forma constante desde el día 4 durante el estudio de 108 días. El tratamiento con 0,0065 mg diacínón/L inhibió en un 63% la actividad de la acetilcolinesterasa en encéfalo dentro del primer día de exposición, y continuó disminuida significativamente ( $p < 0,05$ ) durante el



estudio (Goodman *et al.*, 1979). El tratamiento con diacínón 0,31 mg/L causó reducción en la actividad en cerebro de la fosfatasa alcalina, la fosfatasa ácida, glucosa 6-fosfatasa, deshidrogenasa láctica, deshidrogenasa pirúvica y la deshidrogenasa succínica, además de disminuir la actividad de la acetilcolinesterasa (Sastry y Sharma, 1980). Aumentó levemente la actividad de la adenosintrifosfatasa activada por sodio y potasio, después de 96 h y 15 días de exposición.

## **7. NORMAS Y GUIAS EXISTENTES**

### **7.1 Humanos**

La American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH, 1980, 1982) estableció un Valor umbral límite (TLV) de 0,1 mg/m<sup>3</sup> y un Intercambio de cromátidas hermanas (SCE) de 0,3 mg/m<sup>3</sup>. Según el Code of Federal Regulations (1982) norteamericano, la EPA estableció tolerancias para los cultivos alimentarios que varían de 0,05 a 1,0 ppm. La OMS/FAO (Organización Mundial de la Salud/Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura) recomendaron una Ingestión diaria aceptable de 2 microgramos/kg de peso corporal/día con base en los Niveles sin efectos observados (NOEL) para la inhibición de la colinesterasa en plasma en perros y humanos, y un factor de seguridad de 10 (Vettorazzi, 1975). Estos Niveles sin efectos observados (NOEL) se derivaron de estudios inéditos. El estudio en humanos realizado por los Industrial Bio-Test Labs fue considerado inválido en forma subsecuente (U.S. EPA, 1982). La EPA (Oficina de Programas de Plaguicidas) derivó una Ingestión diaria aceptable para el diacínón, después de considerar estudios de alimentación de 106 semanas en monos, 90 días en ratas, 90 días en perros, dos años en ratas y dos años en perros, además de un estudio teratológico en conejos y otro de desmielinización en gallinas, que no están disponibles en la literatura abierta al público (Federal Register, 1981, 1982). El Federal Register no proporcionó detalles de tales estudios. Se identificó un Nivel sin efectos observados (NOEL) de 20 microgramos/kg de peso corporal/día, con base en la inhibición de la colinesterasa en el estudio de alimentación de 90 días en perros. La EPA derivó una Ingestión diaria aceptable de 2 microgramos/kg de peso corporal/día usando este Nivel sin efectos observados (NOEL) y un factor de incertidumbre de 10.

## 7.2 Acuáticos

No se localizaron, en la literatura disponible, normas y guías para la protección de organismos acuáticos contra los efectos tóxicos del diacinón.

## 8. EVALUACION DE RIESGO

Se investigó la carcinogenicidad del diacinón en un estudio de alimentación de 103 semanas en el que se usaron ratas F344 y ratones B6C3F1 (NCI, 1979). A grupos de 50 animales de cada sexo, se administraron dietas que contenían 400 u 800 ppm (dietas de 400 u 800 mg/kg) de diacinón, en el caso de las ratas, y de 100 ó 200 ppm (dietas de 100 ó 200 mg/kg) de diacinón a ratones. Suponiendo que una rata consume diariamente una cantidad de alimentos equivalentes al 5% de su peso corporal, y que dicho consumo diario es en ratones igual al 13% de su propio peso, estos niveles en la dieta podrían corresponder a 20 ó 40 mg diacinón/kg de peso corporal/día para ratas y 13 y 26 mg/kg de peso corporal/día para ratones. No hubo correlación entre la administración de diacinón y el desarrollo de tumores. No se observaron lesiones no neoplásicas relacionadas con la administración del plaguicida en una u otra especie, aunque se observaron signos francos de toxicidad en los grupos de ambas especies a los que se administró la sustancia. Entre estos signos de toxicidad se incluyeron la hipersensibilidad en machos y hembras tratados con diacinón en ratones y ratas taquípnea en las ratas tratadas de ambos sexos; inflamación, derrame y hemorragia vaginales en las ratas hembra tratadas, y descoloración de la orina de las ratas hembra del grupo de dosis alta. No se señalan las incidencias reales, de modo que tampoco está claro el significado de estos hallazgos. Earl *et al.* (1973a,b) administraron cápsulas que contenían 0; 1; 2 ó 5 mg diacinón/kg de peso corporal/día a grupos de seis perras pachoñ preñadas, a lo largo de la gestación. No llevaron a cabo análisis estadísticos pero observaron malformaciones únicamente en los grupos que recibieron 2 ó 5 mg/kg de peso corporal/día. La EPA revisó este estudio y lo consideró inadecuado en cuanto a los números de animales empleados y la observación de las madres durante el tratamiento (Federal Register, 1980). En varias publicaciones de un solo laboratorio se mencionan numerosos efectos bioquímicos de la exposición *in utero* a dosis de diacinón tan bajas como 0,18 mg/kg de peso corporal/día durante

la gestación (Barnett *et al.*, 1980; Cranmer *et al.*, 1978, 1979; Hoberman *et al.*, 1979; Spyker y Avery, 1977). Los exámenes histológicos revelaron neuropatologías 10 días después del parto en el prosencéfalo de ratones expuestos *in utero* a 9 mg/kg de peso corporal/día durante la gestación (Spyker y Avery, 1977). Las alteraciones de conducta (retraso del desarrollo y disminución de la resistencia y la coordinación) fueron observados con la dosis más baja empleada (0,18 mg/kg de peso corporal/día) (Spyker y Avery, 1977). Earl *et al.* (1971) han relatado diferencias significativas en la susceptibilidad de diversas especies a la toxicidad del diacinón. No observaron cambios histológicos en 6 perros pachoñ que recibieron dosis orales diarias de 5 mg/kg de peso corporal/día durante de ocho meses, pero si fueron observados signos de toxicidad (hemorragia intestinal y cambios cirróticos leves en el hígado) en puercos miniatura, con la dosis más baja sometida a prueba (1,25 mg/kg de peso corporal/día durante ocho meses). Otros investigadores emplearon la inhibición de la colinesterasa en plasma, y no los efectos adversos reales, como punto terminal de sus estudios. En una serie de experimentos, Davies y Holub (1979, 1980a,b) alimentaron a ratas durante 35-92 días con dietas que contenían 0,1-1,25 ppm de diacinón. El nivel de 0,1 ppm (9 microgramos/kg de peso corporal/día) fue un Nivel sin efectos observados (NOEL) para inhibición de la actividad de la colinesterasa en suero, eritrocito y encéfalo. Los niveles en la dieta de 1-15 ppm (0,09-1,25 mg/kg de peso corporal/día) fueron Niveles sin efectos adversos observados (NOAEL); ocurrió la inhibición de las colinesterasas en suero y en eritrocito pero la actividad de la colinesterasa en encéfalo no fue inhibida, y no se observaron signos francos de toxicidad. La colinesterasa en encéfalo resultó inhibida con de 25 ppm (2,25 mg/kg de peso corporal/día), pero sin signos francos de toxicidad.

Mientras que, 9 microgramos/kg de peso corporal/día parece ser una aproximación razonable del umbral para la inhibición de la colinesterasa en suero, el umbral correspondiente a efectos adversos es mucho más elevado. La dosis más baja con la que se han señalado tales efectos es de 0,18 mg/kg peso corporal/día en un estudio de teratogénesis de la conducta en ratones (Spyker y Avery, 1977). Dosis levemente mayores (1,25 mg/kg peso corporal/día) produjeron efectos histopatológicos en un estudio de administración del diacinón por vía oral durante ocho meses a cerdos miniatura (Earl *et al.*, 1971). No se ha informado de efectos claramente adversos con dosis menores que el Nivel más bajo con efectos adversos observados (LOAEL) de 0,18 mg/kg peso corporal/día. EL Nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) adecuado más alto que se ha señalado

y que no es mayor o igual que este Nivel más bajo con efectos adversos observados (LOAEL) sería, por lo tanto, el nivel en la dieta de 1 ppm de diacínón (~ 0,09 mg/kg peso corporal/día) de los estudios de alimentación subcrónicos de Davies y Holub (1979, 1980a,b). Este nivel de dosis inhibió las colinesterasas en suero y eritrocito pero no la actividad de la colinesterasa en encéfalo en ratas hembra, y no produjo signos francos de toxicidad, como temblores o hiperexcitabilidad. Los resultados de los estudios crónicos de alimentación (NCI, 1979) indicaron que los ratones pueden tolerar 26 mg/kg de peso corporal/día de diacínón y las ratas pueden tolerar 40 mg/Kg de peso corporal/día de diacínón sin efectos histopatológicos u otros efectos adversos sobre la supervivencia (aunque se observó un poco de hiperactividad), por lo que sería apropiado un factor de incertidumbre de 100 (10 para considerar la extrapolación interespecies y 10 para la protección de individuos extraordinariamente sensibles dentro de la población). La aplicación de este factor de incertidumbre da por resultado una Ingestión diaria aceptable de 0,9 microgramos/kg de peso corporal/día, o 63 microgramos/día para un hombre de 70 kilogramos.

Las referencias de literatura disponible en este documento corresponden a fuentes publicadas y susceptibles de ser citadas, y en ninguna forma se implica que no haya datos confidenciales, que no se pudieron citar. Tales datos, que se consideran como Información Comercial Confidencial (ICC), están disponibles en forma de resumen como un Apéndice ICC al que pueden tener acceso los individuos debidamente autorizados. Las conclusiones derivadas del Apéndice ICC acerca de la evaluación de riesgo se pueden presentar en este capítulo.

Los datos adicionales de animales que se revisaron en el Apéndice ICC no necesitan un cambio en la Ingestión diaria aceptable derivada en párrafos precedentes. Aunque los Niveles sin efectos adversos observados (LOAEL) orales crónicos de ~0,5 mg/kg de peso corporal/día fueron determinados para ratas y monos, estos valores no se los podría emplear como base de una Ingestión diaria aceptable porque ellos son más altos que el Nivel más bajo con efectos adversos observados (LOAEL) de 0,18 mg/kg de peso corporal/día previamente descrito. Sin embargo, estos datos ICC sustentan en forma adicional el factor de incertidumbre de 100 usado precedentemente en la estimación de la Ingestión diaria aceptable a partir de un Nivel sin efectos observados (NOEL) subcrónico en animales.

## REFERENCIAS

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). 1980. Documentation of the Threshold Limit Values for Substances in Workroom Air, 4th ed. with supplements through 1981. Cincinnati, OH. p. 121.
- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). 1982. TLVs. Threshold Limit Value for Chemical Substances and Physical Agents in the Work Environment with Intended Changes in 1982. Cincinnati, OH. p. 15.
- AHDAYA, S.M., R.J. Monroe y F.E. Guthrie. 1981. Absorption and distribution of intubated insecticides in fasted mice. Pestic. Biochem. Physiol. 16(1): 38-46.
- AKHYA, T.K., Sudhakar-Barik y N. Sethunathan. 1981. Hydrolysis of selected organophosphorus insecticides by two bacteria isolated from flooded soil. J. Appl. Bacteriol. 50(1): 167-181.
- ALABASTER, J.S. 1969. Survival of fish in 164 herbicides, insecticides, fungicides, wetting agents and miscellaneous substances. Int. Pest. Control. 11(2): 29-35.
- ALLISON, D.T. y R.O. Hermanutz. 1977. Toxicity of diazinon to brook trout and fathead minnows. National Environmental Research Center Ecological Research Series, U.S. EPA. EPA 600/3-77-060. (Citado en Goodman *et al.*, 1979)
- ANEES, M.A. 1976. Intestinal pathology in a freshwater teleost, *Channa punctatus* (Bloch) exposed to sublethal and chronic levels of three organophosphorus insecticides. Acta Physiol. Lat. Am. 26(1): 63-67.
- ANEES, M.A. 1978. Hepatic pathology in a freshwater teleost. *Channa punctatus* (Bloch) exposed to sublethal and chronic levels of three organophosphorus insecticides. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 19(5): 524-527.
- APPLEGATE, V.C., J.H. Howell, A.E. Hall, Jr. y M.A. Smith. 1957. Toxicity of 4,346 Chemicals to Larval Lampreys and Fishes. Special Scientific Reports, Fisheries No. 207. Fish and Wildlife Service, USDI, Washington, DC.
- AVEZOV, S.R. 1977. Toxicological evaluation of slaughtered animal products following Basudin poisoning. Veterinariya. 8: 105-106. (Rus.) (CA 87: 150361d).
- BARIK, S. y D.M. Munnecke. 1982. Enzymic hydrolysis of concentrated

- diazinon in soil. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 29(2): 235-239.
- BARNETT, J.B., J.M. Spyker-Cranmer, D.L. Avery y A.M. Hoberman. 1980. Immuno-competence over the lifespan of mice exposed *in utero* to carbofuran or diazinon: I. Changes in serum immunoglobulin concentration. J. Environ. Pathol. 4(5-6): 53-63.
- BCPC (British Crop Protection Council). 1977. Pesticide Manual, 5th ed., H. Martin and C.R. Worthing, Ed. Issued by the British Crop Protection Council, Worcesteshire, England.
- BOUSH, G.M. y F. Matsumura. 1967. Insecticidal degradation by *Pseudomonas meolophthora*, the bacterial symbiote of the apple maggot. J. Econ. Entomol. 60(4): 918-920.
- BRIGGS, G.G. 1981. Theoretical and experimental relationships between soil adsorption, octanol-water partition coefficients, water solubilities, bioconcentration factors, and the parachor. J. Agric. Food Chem. 19(5): 1050-1059.
- BROWN, K.A. 1980. Phosphotriesterases of *Flavobacterium* sp. Soil Biol. Biochem. 12(2): 105-112.
- CHEN, H.H., J.L. Hsueh, S.R. Sirianni y C.C. Huang. 1981. Induction of sister-chromatid exchanges and cell cycle delay in cultured mammalian cells treated with eight organophosphorus pesticides. Mutat Res. 88(3): 307-316.
- CHEN, H.H., S.R. Sirianni y C.C. Huang. 1982. Sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells treated with seventeen organophosphorus compounds in the presence of a metabolic activation system. Environ. Mutagen. 4(5): 621-624.
- CODE of Federal Regulations. 1982. 0,0-Diethyl 0-(2-isopropyl-6-methyl-4-pyrimidinyl) phosphorothioate; tolerances for residues. 40 CFR 180.153.
- COPE, O.B. 1965. Effects of Pesticides on Fish and Wildlife. 1964 Research Findings of the Fish and Wildlife Service. USDI Fish and Wildlife Service. Circular 226. Washington, DC.
- COPE, O.B. 1966. Contamination of the freshwater ecosystem by pesticides. J. Appl. Ecol. 3 (Supplement on pesticides in the environment and their effects on wildlife): 33-44.
- COWART, R.P., F.L. Bonner y E.A. Epps, Jr. 1971. Rate of hydrolysis of seven organophosphate pesticides. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 6(3): 231-234.
- CRANMER, J.S., D.L. Avery, R.R. Grady y J.I. Kitay. 1978. Postnatal

endocrine dysfunction resulting from prenatal exposure to carbofuran, diazinon or chlordane. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2: 357-370. (CA 90: 146646v)

CRANMER, J.S., D.L. Avery y J.B. Barnett. 1979. Persistent postnatal effects on the immune system following prenatal exposure to the anticholinesterase pesticides diazinon or carbofuran. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 48(1): A88.

DAHLM, P.A. 1970. Aspects of the metabolism of parathion and diazinon. *Biochem. Toxicol. Insectic., Proc. U.S.-Jap. Coop. Sci. Program.* p. 51-63.

DAVIES, D.B. y B.J. Holub. 1979. Comparative susceptibility of male and female rats to dietary diazinon toxicity. *J. Nutr.* 109(6): xxviii.

DAVIES, D.B. y B.J. Holub. 1980a. Comparative subacute toxicity of dietary diazinon in the male and female rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 54(3): 359-367.

DAVIES, D.B. y B.J. Holub. 1980b. Toxicological evaluation of dietary diazinon in the rat. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 9(6): 637-650.

DENNIS, W.H., Jr., E.P. Meier, W.F. Randall, A.B. Rosencrance y D.H. Rosenblatt. 1979. Degradation of diazinon by sodium hypochlorite. Chemistry and aquatic toxicity. *Environ. Sci. Technol.* 13(5): 594-598.

DRESSEL, T.D., R.L. Goodale, Jr., M.A. Arneson y J.W. Borner. 1979. Pancreatitis as a complication of anticholinesterase insecticide intoxication. *Ann. Surg.* 189: 199-204.

DRESSEL, T.D., R.L. Goodale, Jr., B. Zweber y J.W. Borner. 1982. The effect of atropine and duct decompression on the evolution of diazinon induced acute canine pancreatitis. *Ann. Surg.* 195(4): 424-434.

EARL, F.L., B.E. Melveger, J.E. Reinwall, G.W. Bierbower y J.M. Curtis. 1971. Diazinon toxicity-comparative studies in dogs and miniature swine. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 18(2): 285-295.

EARL, F.L., E. Miller y E.J. Van Loon. 1973a. The teratogenic effects of pesticides and related compounds in beagle dogs and miniature swine. *Ind. Med. Surg.* 42(5): 32.

EARL, F.L., E. Miller y E.J. Van Loon. 1973b. Reproductive, teratogenic and neonatal effects of some pesticides and related compounds in beagle dogs and miniature swine. *Pestic. Environ. Inter-Am. Conf. Toxicol. Occup. Med.* p. 253-266.

FAUST, S.D. y H.M. Gomaa. 1972. Chemical hydrolysis of some organic phosphorus and carbamate pesticides in aquatic environments. *Environ. Lett.* 3: 171-201.

- FEDERAL Register. 1980. Determination not to initiate a Rebuttable Presumption Against Registration (RPAR) of pesticide products containing carbaryl. Federal Register. 45(241): 81869-81876.
- FEDERAL Register. 1981. Tolerances for pesticides in food administered by the Environmental Protection Agency; 0-0-diethyl 0-(2-isopropyl-6-methyl-4-pyrimidinyl) phosphorothioate. Federal Register. 46(32): 12699-12701.
- FEDERAL Register. 1982. 0,0-diethyl 0-(2-isopropyl-6-methyl-4-pyrimidinyl) phosphorothioate; Proposed tolerances. Federal Register. 47(87): 19382-19383.
- FORREST, M., K.A. Lord, N. Walker y H.C. Woodville. 1981. The influence of soil treatments on the bacterial degradation of diazinon and other organophosphorus insecticides. Environ. Pollut. Ser. A. 24(2): 93-104.
- FUJII, Y. y S. Asaka. 1982. Metabolism of diazinon and diazoxon in fish liver preparations. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 29(4): 455-460.
- FWPCA (Federal Water Pollution Control Administration). 1968. Water Quality Criteria Report of the National Technical Advisory Committee to the Secretary of the Interior. USDI, Washington, DC.
- GAINES, T.B. 1969. Acute toxicity of pesticides. Toxicol. Appl. Pharmacol. 14(3): 515-534.
- GETZIN, L.W. 1967. Metabolism of diazinon and zinophos in soils. J. Econ. Entomol. 60(2): 505-508.
- GETZIN, L.W. 1968. Persistence of diazinon and zinophos in soil: Effects of autoclaving, temperature, moisture and acidity. J. Econ. Entomol. 61(6): 1560-1565.
- GOODMAN, L.R., D.J. Hansen, D.L. Coppage, J.C. Moore y E. Matthews. 1979. Diazinon: Chronic toxicity to, and brain acetylcholinesterase inhibition in, the sheepshead minnow, *Cyprinodon variegatus*. Trans. Am. Fish. Soc. 108(5): 479-488.
- GREEN, V.A. 1970. Effects of pesticides on rat and chick embryo. Trace Subst. Environ. Health. Proc. Univ. Mo. Annu. Conf. p. 183-209.
- GUNNER, H.B. y B.M. Zuckerman. 1968. Degradation of diazinon by synergistic microbial action. Nature. 217(5134): 1183-1184.
- GUNNER, H.B., B.M. Zuckerman, R.W. Walker, W. Charles, K.H. Deubert y R.E. Longley. 1966. Distribution and persistence of diazinon applied to plant and soil and its influence on rhizosphere and soil microflora. Plant Soil. 25(2): 249-264.



- HASHIMOTO, Y. y Y. Nichiuchi. 1981. Establishment of bioassay methods for the evaluation of acute toxicity of pesticides to aquatic organisms. *J. Pestic. Sci. (Jap)*. 6: 257. (Citado en Spehar *et al.*, 1982).
- HAYES, A.L., R.A. Wise y F.W. Weir. 1980. Assessment of occupational exposure to organophosphates in pest control operators. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 41(8): 568-575.
- HINKLE, D.K., J.E. Suggs y M.D. Jackson. 1980. Environmental and biological effects following application of diazinon impregnated strips within a laboratory animal room. *Lab. Anim. Sci.* 30(6): 981-983.
- HOBERMAN, A.M., J.S. Cranmer, D.L. Avery y M.P. Cranmer. 1979. Transplacental inhibition of esterases in fetal brain following exposure to the organophosphate diazinon. *Teratology*. 19(2): 30A-31A.
- HOGAN, J.W. y C.O. Knowles. 1972. Metabolism of diazinon by fish liver microsomes. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 8(1): 61-64 HSU, T.S. y R. Bartha. 1979. Accelerated mineralization of two organophosphate insecticides in the rhizosphere. *Appl. Environ. Microbiol.* 37(1): 36-41.
- IVERSON, F., D.L. Grant y J. Lacroix. 1975. Diazinon metabolism in the dog. *Bull. Environ. Contam.* 13(5): 611-618.
- JANES, N.F., A.F. Machin, M.P. Quick, H. Rogers, D.E. Mundy y A.J. Cross. 1973. Toxic metabolites of diazinon in sheep. *J. Agric. Food Chem.* 21(1): 121-124.
- JARVINEN, A.W. y D.K. Tanner. 1982. Toxicity of selected controlled release and corresponding unformulated technical grade pesticides to the fathead minnow, *Pimephales promelas*. *Environ. Pollut.* 27(3): 179-195.
- JENKINS, D., S.A. Klein, M.S. Yang, R.J. Wagenet y J.W. Biggar. 1978. The accumulation, translocation and degradation of biocides at land wastewater disposal sites: The fate of malathion, carbaryl, diazinon and 2,4-D butoxyethyl ester. *Water Res.* 12(9): 713-723.
- JOHNSON, R.D. y D.D. Manske. 1977. Pesticide and other chemical residues in total diet samples. XI. *Pestic. Monit. J.* 11(3): 116-131.
- JOHNSON, R.D., D.D. Manske, D.H. New y D.S. Podrebarac. 1981. Pesticide, heavy metal, and other chemical residues in infant and toddler total diet samples - (II)- August 1975-July 1976. *Pestic. Monit. J.* 15(1): 39-50.
- JOHNSON, W.W. y M.T. Finley. 1980. Handbook of Acute Toxicity of Chemicals to Fish and Aquatic Invertebrates. Summaries of toxicity tests conducted at Columbia National Fisheries Research Laboratory, 1965-1978. USDI, Fish and Wildlife Service, Resource Publication 137. Wash-

ington, DC.

KAN, P.T. 1971. Toxicity of Dursban and diazinon to cattle following external application. Tr. Vses. Nauch.-Issled. Inst. Vet. Sanit. 39: 203-206. (Rus.) (CA 80:91816m).

KANAZAWA, J. 1975. Uptake and excretion of organophosphorus and carbamate insecticides by fresh water fish, Motsugo, *Pseudorasbora parva*. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 14(3): 346-352.

KANAZAWA, J. 1978. Bioconcentration ratio of diazinon by freshwater fish and snail. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 20(5): 613-617.

KANAZAWA, J. 1980. Prediction of biological concentration potential of pesticides in aquatic organisms. Rev. Plant Prot. Res. 13: 27-36.

KANAZAWA, J. 1982. Relationship between the molecular weight of pesticides and their bioconcentration factors by fish. Experientia. 38: 1045-1046.

KAUR, K. y H.S. Toor. 1977. Toxicity of pesticides to embryonic stages of *Cyprinus carpio communis* Linn. Ind. J. Exp. Biol. 15(3): 193-196.

KENEGA, E.E. 1980. Predicted bioconcentration factors and soil sorption coefficients of pesticides and other chemicals. Ecotoxicol. Environ. Saf. 4: 26-38.

KEPLINGER, M.L. y W.B. Deichmann. 1967. Acute toxicity of combinations of pesticides. Toxicol. Appl. Pharmacol. 10(3): 586-595.

KHAI TOV, R. Kh., E. Daminov y K. Tagaev. 1973. Toxicity of basudin for laboratory animals. Tr. Uzb. Nauchno-Issled. Vet. Inst. 23: 220-222. (Rus.) (CA 83:202552f).

KIMBROUGH, R.D. y T.B. Gaines. 1968. Effect of organic phosphorus compounds and alkylating agents on the rat fetus. Arch. Environ. Health. 16(6): 805-808.

KIRALY, J., I. Szentesi, M. Ruzicska y E. Czeizel. 1976. Chromosome studies in workers exposed organophosphorus insecticides. Munkavidelem. 22(7-9): 27-33. (Hung.) (CA 86:194330b).

KIRALY, J., A. Czeizel y I. Szentesti. 1977. Genetic study on workers producing organophosphate insecticides. Mutat. Res. 46: 224.

KIRALY, J., I. Szentesi, M. Ruzicska y A. Czeize. 1979. Chromosome studies in workers producing organophosphate insecticides. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 8(3): 309-319.

KONASEWICH, D., W. Traversy y H. Zar. 1978. Status Report on Organic and Heavy Metal Contaminants in the Lakes Erie, Michigan, Huron and Superior Basins. Great Lake Water Qual. Board.

- KONRAD, J.G., D.E. Armstrong y G. Chesters. 1967. Soil degradation of diazinon, a phosphorothioate insecticide. *Agron. J.* 59(6): 591-594.
- MACHIN, A.F., M.P. Quick, H. Rogers y P.H. Anderson. 1971. Conversion of diazinon to hydroxydiazinon in the guinea pig and sheep. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 6(10): 26-27.
- MACHIN, A.F., H. Rogers, A.J. Cross, M.P. Quick, L.C. Howells y N.F. Janes. 1975. Metabolic aspects of the toxicology of diazinon. I. Hepatic metabolism in the sheep, cow, pig, guinea pig, rat, turkey, chicken and duck. *Pestic. Sci.* 6(5): 461-473. (CA 84:100484p).
- MALI WAL, B.P. y F.E. Guthrie. 1981. Interaction of insecticides with human serum albumin. *Mol. Pharmacol.* 20(1): 138-144.
- MALI WAL, B.P. y F.E. Guthrie. 1983. Chemical modifications of the insecticide binding sites on human serum albumin: Role of indole, bilirubin, and fatty acid binding sites. *Pestic. Biochem. Physiol.* 19(1): 104-113.
- MALONE, C.R. y B.G. Blaylock. 1970. Toxicity of insecticide formulations to carp embryos reared *in vitro*. *J. Wildl. Manage.* 34(2): 460-463.
- MARTIN, H. y C.R. Worthing, Ed. 1977. *Pesticide Manual. Basic Information on the Chemical used as Active Components of Pesticides*, 5th ed. British Crop Protection Council, Worcestershire, England.
- MATSUMURA, F. y G.M. Boush. 1968. Degradation of insecticides by a soil fungus, *Trichoderma viride*. 61(3): 610-612.
- MATSUOKA, A., M. Hayashi y M. Ishidate, Jr. 1979. Chromosomal aberration tests on 29 chemicals combines with S9 mix *in vitro*. *Mutat. Res.* 66(3): 277-290.
- MEIER, E.P., M.C. Warner, W.H. Dennis, W.F. Randall y T.A. Miller. 1976. Chemical Degradation of Military Standard Formulations of Organophosphate and Carbamate Pesticides. I. Chemical Hydrolysis of Diazinon. U.S. Army Medical Research and Development. Command Tech. Report 7611. Washington, DC.
- MEIER, E.P., W.H. Dennis, A.B. Rosencrance, W.F. Randall, W.J. Cooper y M.C. Warner. 1979. Sulfotepp, a toxic impurity in formulations of diazinon. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 23(1-2): 158-164.
- MILES, J.R.W. 1976. Insecticide residues on stream sediment in Ontario, Canada. *Pestic. Monit. J.* 10(3): 87-91.
- MILES, J.R.W. y C.R. Harris. 1978. Insecticide residues in water, sediment, and fish of the drainage system of the Holland Marsh, Ontario, Canada, 1972, 1975. *J. Econ. Entomol.* 71(1): 125-131.
- MILES, J.R.W., C.M. Tu y C.R. Harris. 1979. Persistence of eight

- organophosphorus insecticides in sterile and non-sterile mineral and organic soils. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 22(3): 312-318.
- MILLER, C.W., B.M. Zuckerman y A.J. Charig. 1966. Water translocation of diazinon-C14 and parathion-S35 off a model cranberry bog and subsequent occurrence in fish and mussels. *Trans. Am. Fish. Soc.* 95(4): 345-349.
- MITCHELL, L.C. 1961. The effect of ultraviolet light (2537 Å) on 141 pesticide chemicals by paper chromatography. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 44: 643. (Citado en Paris and Lewis, 1973).
- MOHN, G. 1973a. 5-Methyltryptophan resistance mutations in *Escherichia coli* K-12. Mutagenic activity of monofunctional alkylating agents including organophosphorus insecticides. *Mutat. Res.* 20(1): 7-15.
- MOHN, G. 1973b. Comparison of the mutagenic activity of eight organophosphorus insecticides in *Escherichia coli*. *Mutat. Res.* 21: 196.
- MORIYA, M., T. Ohta, K. Watanabe, T. Miyazawa, K. Kato y Y. Shirasu. 1983. Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat. Res.* 116(3-4): 185-216.
- MUECKE, W., K.O. Alt y H.E. Esser. 1970. Degradation of carbon-14 labeled diazinon in the rat. *J. Agric. Food Chem.* 18(2): 208-212.
- MUNNECKE, D.M. 1976. Enzymic hydrolysis of organophosphate insecticides, a possible pesticide disposal method. *Appl. Environ. Microbiol.* 32(1): 7-13.
- NAKATSUGAWA, T., N.M. Tolman y P.A. Dahm. 1969. Oxidative degradation of diazinon by rat liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.* 18(3): 685-688.
- NCI (National Cancer Institute). 1979. Bioassay of diazinon for possible carcinogenicity. NCI Carcinogenesis Tech. Rep. Ser. Co. 137. 96 p.
- NIMMO, D.R., T.L. Hamaker, E. Matthews y J.C. Moore. 1981. An overview of the acute and chronic effects of first and second generation pesticides on an estuarine mysid. *Biol. Monit. Mar. Pollut. (Proc. Symp. Pollut. Physiol. Mar. Org.)* p. 3-19.
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health). 1983. RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances). July, 1983: Online.
- NOAKES, D.N. y D.M. Sanderson. 1969. Determining the dermal toxicity of pesticides. *Br. J. Ind. Med.* 26(1): 59-64.
- OHIO River Valley Water Sanitation Commission. 1978. Ohio River Mainstem: Assessment of 1977 and future water quality conditions. For inclusion in 1978 State Water

Quality Reports to the Administration, U.S. EPA.

PARDUE, T.R., E.A. Hansen, R.P. Barron y J.T. Chen. 1970. Diazinon residues on field-sprayed kale. Hydroxydiazinon-- A new alteration product of diazinon. J. Agric. Food Chem. 18: 405.

PARIS D.F. y D.L. Lewis. 1973. Chemical and microbial degradation of ten selected pesticides in aquatic systems. Res. Rev. 45: 95-124.

QADRI, S.S.H., H. Sultana y F. Anjum. 1982. Selective toxicity of organophosphorus and carbamate pesticides to honeybee and freshwater fish. Int. Pest Control. 24(5): 124-126.

ROBENS, J.F. 1968. Teratogenic effects of carbaryl and other pesticides in the hamster, the rabbit and the guinea pig. Toxicol. Appl. Pharmacol. 12: 294.

ROBENS, J.F. 1969. Teratologic studies of carbaryl, diazinon, norela, disulfiram and thiram in small laboratory animals. Toxicol. Appl. Pharmacol. 15(1): 152-163.

RUZICKA, T.H., T. Thompson y B.B. Wheals. 1967. The gas chromatographic determination of organophosphorus pesticides. Part II. A comparative study of hydrolysis rates. J. Chromatogr. 31: 37.

SAKAI, K. y F. Matsumura. 1968. Esterases of mouse brain active in hydrolyzing organophosphate and carbamate insecticides. J. Agric. Food Chem. 16(5): 803-807.

SAKAI, K. y F. Matsumura. 1971. Degradation of certain organophosphate and carbamate insecticides by human brain esterases. Toxicol. Appl. Pharmacol. 19(4): 660-666.

SANDERS, H.O. 1969. Toxicity of pesticides to the crustacean, *Gammarus lacustris*. Tech. Paper no. 25, Bur. Sports Fish, Wildl.

SANDERS, H.O. y O.B. Cope. 1966. Toxicities of several pesticides to two species of cladocerans. Trans. Am. Fish. Soc. 95(2): 165-169.

SASTRY, K.V. y K. Sharma. 1980. Diazinon effect on the activities of brain enzymes from *Ophiocephalus* (*Channa*) *punctatus*. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 24(3): 326-332.

SASTRY, K.V. y K. Sharma. 1981. Diazinon-induced histopathological and hematological alterations in a freshwater teleost, *Ophiocephalus punctatus*. Ecotoxicol. Environ. Saf. 5(3): 329-340.

SASTRY, K.V. y P.V. Malik. 1982. Histopathological and enzymological alterations in the digestive system of a freshwater teleost fish, *Heteropneustes fossilis*, exposed acutely and chronically to diazinon. Ecotoxicol. Environ. Saf. 6(3): 223-235.

- SEGUCHI, K. y S. Asaka. 1981. Intake and excretion of diazinon in freshwater fishes. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 27(2): 244-249.
- SETHUNATHAN, N. 1972. Diazinon degradation in submerged soil and rice-paddy water. *Adv. Chem. Ser.* 111: 244-255.
- SETHUNATHAN, N. 1973. Microbial degradation of insecticides in flooded soil and in anerobic cultures. *Residue Rev.* 47: 143-165.
- SETHUNATHAN, N. y I.C. MacRae. 1969. Persistence and biodegradation of diazinon in submerged soils. *J. Agric. Food Chem.* 17(2): 221-225.
- SETHUNATHAN, N. y M.D. Pathak. 1972. Increased biological hydrolysis of diazinon after repeated application in rice paddies. *J. Agric. Food Chem.* 20(3): 586-589.
- SETHUNATHAN, N. y T. Yoshida. 1969. Fate of diazinon in submerged soil. Accumulation of hydrolysis product. *J. Agric. Food Chem.* 17(6): 1192- 1195.
- SETHUNATHAN, N., S. Caballa y M.D. Pathak. 1971. Absorption and translocation of diazinon by rice plants from submerged soils and paddy water and the persistence of residues in plant tissues. *J. Econ. Entomol.* 64(3): 571-576.
- SHAROM, M.S., J.R.W. Miles, C.R. Harris y F.L. McEwen. 1980. Behavior of 12 insecticides in soil and aqueous suspensions of soil and sediment. *Water Res.* 14(8): 1095-1100.
- SHIRASU, Y., M. Moriya, K. Kato, A. Furuhashi y T. Kada. 1976. Mutagenicity screening of pesticides in the microbial system. *Mutat. Res.* NEED VOLUME AND PAGE RANGE.
- SHISHIDO, T. y J. Fukami. 1972. Enzymic hydrolysis of diazoxon by rat tissue homogenates. *Pestic. Biochem. Physiol.* 2(1): 39-50.
- SHISHIDO, T., K. Usui, M. Sato y J. Fukami. 1972a. Oxidative metabolism of diazinon by microsomes from rat liver and cockroach fat body. *Pestic. Biochem. Physiol.* 2(1): 27-38.
- SHISHIDO, T., K. Usui, M. Sato y J. Fukami. 1972b. Enzymic conjugation of diazinon with glutathione in rat and American cockroach. *Pestic. Biochem. Physiol.* 2(1): 51-63.
- SINGH, P.K. 1973. Effect of pesticides on blue-green algae. *Arch. Mikrobiol.* 89(4): 317-320.
- SLEM, G., Y. Ayan y E. Baykal. 1972. Experimental study on the effects of insecticides on the rabbit eye. *Ann. Ophthalmol.* 4(10): 874-875.
- SOBTI, R.C., A. Krishan y C.D. Pfaffenberger. 1982. Cytokinetic and cytogenetic effects of some agricultural chemicals on human lymphoid

cells *in vitro*: Organophosphates. *Mutat. Res.* 102(1): 89-102.

SOLIMAN, S.A., G.W. Sovocool, A. Curley, *et al.* 1982. Two acute human poisoning cases resulting from exposure to diazinon transformation products in Egypt. *Arch. Environ. Health.* 37(4): 207-212.

SPEHAR, R.L., G.M. Christensen, C. Curtis, A.E. Lemke, T.J. Norberg y Q.H. Pickering. 1982. Effects of pollution on freshwater fish, *J. Water Pollut. Control Fed.* 54(6): 877-922.

SPYKER, J.M. y D.L. Avery. 1977. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to the organophosphate diazinon in mice. *J. Toxicol. Environ. Health*, 3: 989-1002.

SRI (Stanford Research Institute). 1983. Directory of Chemical Producers. Menlo Park, CA.

STADNYK, L., R.S. Campbell y B.T. Johnson. 1971. Pesticide effect on growth and C14 assimilation in a freshwater alga. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 6(1): 1-8.

TALANOV, G.A. 1978. Pesticide movement in the tissues of farm animals. U.S. EPA Office of Research and Development. EPA 600-9-78-003. p. 190-193.

TSONEVA-MANEVA, M.T., F. Kaloyanova y V. Georgieva. 1969. Mutagenic effect of diazinon on human peripheral blood lymphocytes *in vitro*. *Eksp. Med. Morfol.* 8(3): 132-136. (Bul.) (CA 72:89210a).

TSONEVA-MANEVA, M.T., F. Kaloyanova y V. Georgieva. 1971. Influence of diazinon and lindane on the mitotic activity and the caryotype of human lymphocytes, cultivated *in vitro*. *Bibl. Haematol.* 38(Pt. 1): 344-347. (CA 77:1530z).

U.S. EPA. 1981. Summary of the IBT Review Program. Office of Pesticide Programs, U.S. EPA, Washington, DC, July 1983.

U.S. EPA. 1983. TSCA (Toxic Substances Control Act). 1977 Production File. July, 183: Online.

USITC (United States International Trade Commission). 1981. Synthetic Organic Chemicals, United States Production and Sales, 1981. USITC Publ. 1292, Washington, DC.

USUI, K., T. Shishido y J. Fukami. 1977. Gluthathione S-transferases of rat liver active on organophosphorus triesters. *Agric. Biol. Chem.* 41(12): 2491-2493.

VERMA, S.R., S.K. Bansal, A.K. Gupta, *et al.* 1982. Bioassay trials with twenty three pesticides to a fresh water teleost, *Saccobranchus fossilis*. *Water Res.* 16(5): 525-529.

VETTORAZZI, G. 1975. Toxicological decisions and recommendations

resulting from the safety assessment of pesticide residues in food. *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 4(2): 125-183.

WATERS, M.D., S.S. Sandhu, V.F. Simmon, *et al.* 1982. Study of pesticide genotoxicity. *Basic Life Sci.* 21: 275-326.

WOLFE, N.L. 1980. Organophosphate and organophosphorothionate esters: Application of linear free energy relationships to estimate hydrolysis rate constants for use in environmental fate assesment. *Chemosphere.* 9(9): 571-580.

WOLFE, N.L., R.G. Zepp, G.L. Baughman, R.C. Fincher y T.S. Gordon. 1976. Chemical and photochemical transformation of selected pesticides in aquatic systems. EPA 600/3-76-067. U.S. EPA, Athens, GA. 153 p.

YANG, R.S.H., W.C. Dauterman y E. Hodgson. 1969. Enzymic degradation of diazinon by rat liver microsomes. *Life Sci.* 8(1): 667-672.

YANG, R.S.H., E. Hodgson y W.C. Dauterman. 1971. Metabolism *in vitro* of diazinon and diazoxon in rat liver. *J. Agric. Food Chem.* 19(10): 10-13.

YODER, J., M. Watson y W.W. Benson. 1973. Lymphocyte chromosome anlysis of agricultural workers during extensive occupational exposure to pesticides. *Mutat. Res.* 21: 335-340.



## **APENDICE A: LITERATURA INVESTIGADA**

Este perfil está basado en datos identificados mediante investigaciones computarizadas de literatura de:

CA SEARCH (Archivos 308, 309, 310, 311, 320)  
TOXLINE  
MEDLINE  
RTECS  
SCI SEARCH  
OHM TADS  
STORET  
SRC Environmental Fate Data Bases  
SANSS  
AQUIRE

Estas investigaciones fueron llevadas a cabo en agosto de 1983. Además se hicieron investigaciones manuales en el Chemical Abstracts (Indices Colectivos 6 y 7), y se revisaron las siguientes fuentes secundarias:

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists)., 1980. TLVs: Documentation of the Threshold Limit Values, 4th ed. (Incluye Documentación Suplementaria, 1981). Cincinnati, OH. 486 p.  
ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists)., 1982. TLVs: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents in the Workroom Environment. Cincinnati, OH. 94 p.  
BCPC (British Crop Protection Council)., 1977. Pesticide Manual, 5th ed., H. Martin y C.R. Worthing, Ed. British Crop Protection Council. 593 p.  
CLAYTON, G.D. y F.E. Clayton (Eds.), 1981. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd rev. ed., Vol. 2A. John Wiley and Sons, NY. 2878 p.  
CLAYTON, G.D. y F.E. Clayton (Eds.), 1981. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd rev. ed., Vol. 2B. John Wiley and Sons, NY. 2879-3816 p.  
CLAYTON, G.D. y F.E. Clayton (Eds.), 1982. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd rev. ed., Vol. 2C. John Wiley and Sons, NY. 3817-5112 p.  
GRAYSON M. y D. Eckroth, (Eds.), 1978-1983. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 3rd ed. John Wiley and Sons, NY. 23 Volúmenes.  
HAMILTON, A. y H.L. Hardy 1974. Industrial Toxicology, 3rd ed.

Publishing Sciences Group, Inc., MA. 575 p.

ITII (International Technical Information Institute). 1982. Toxic and Hazardous Industrial Chemicals Safety Manual for Handling and Disposal with Toxicity and Hazard Data. ITII, Tokyo, Japan. 700 p.

NTP (National Toxicology Program)., 1983. Carcinogenesis Testing Program. Chemicals on Standard Protocol. Management Status.

QUELLETE, R.P. y J.A. King 1977. Chemical Week Pesticide Register McGraw-Hill Book Co., NY.

SAX, I.N., 1979. Dangerous Properties of Industrial Materials, 5th ed. Van Nostrand Reinhold Co., NY.

SRI (Stanford Research Institute)., 1983. Directory of Chemical Producers. Menlo Park, CA.

U.S. EPA., 1982. Chemical Activities Status Report, 3rd ed., (EPACASR). Offices of Pesticides and Toxicology Substances, Washington, DC, EPA 560/TIIS-82-002b.

U.S. EPA., 1982. Status Report on Rebuttable Presumption Against Registration (RPAR) or Special Review Process. Registration Standards and the Data Call In Program. Office of Pesticide Programs, Washington. DC.

U.S. EPA., 1983. CHIB Existing Chemical Assessment Tracking System. Name and CAS Number Ordered Indexes. Office of Toxic Substances, Whashington, DC.

USITC (United States International Trade Commission)., 1982. Synthetic Organic Chemicals. U.S. Production and Sales, 1981. Washington, DC.

VERSCHUEREN, K., 1983. Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 2nd ed. Van Nostrand Reinhold Co., NY.