



ENVIRONMENTAL PROTECTION
AGENCY



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

CLOROBENCILATO:

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.



CLOROBENCILATO:

EFFECTOS SOBRE LA SALUD Y EL AMBIENTE

DOCUMENTO PROVISIONAL

FRANKLIN MINK
CHRISTOPHER DEROSA
JERRY STARA



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

Metepec, México

1988

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

Borrador final
ECAO-CIN-P059
Agosto, 1984

United States
Environmental Protection
Agency

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

NOTAS ACLARATORIAS.

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 constituyen aprobación o recomendación para su uso.

Este documento es un borrador preliminar. No ha sido publicado formalmente por la Agencia de Protección Ambiental del gobierno de los Estados Unidos y no se debe considerar que representa las políticas de la EPA. Se circula para que se hagan observaciones sobre su exactitud e implicaciones de sus políticas.

INDICE

1. 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. DESTINO Y PROCESOS DE TRANSPORTE AMBIENTALES.....	2
3. EXPOSICION.....	4
4. FARMACOCINETICA.....	5
4.1 Absorción.....	5
4.2 Distribución.....	5
4.3 Metabolismo.....	6
4.4 Excreción.....	7
5. EFECTOS.....	7
5.1 Carcinogenicidad.....	7
5.2 Mutagenicidad.....	11
5.3 Teratogenicidad.....	13
5.4 Otros efectos sobre la reproducción.....	13
5.5 Toxicidad crónica.....	14
5.6 Otra información pertinente.....	15
6. TOXICIDAD ACUATICA.....	16
6.1 Toxicidad aguda.....	16
6.2 Efectos crónicos.....	16
6.3 Efectos sobre las plantas.....	16
6.4 Residuos.....	16
6.5 Otra información pertinente.....	16
7. GUIAS Y NORMAS EXISTENTES.....	17
7.1 Para humanos.....	17
7.2 Para ambientes acuáticos.....	17
8. EVALUACION DE RIESGO.....	17
9.REFERENCIAS.....	19

Apéndice A: Literatura investigada.

Apéndice B: Hoja de datos de cáncer para la derivación de la $q1^*$

Apéndice C: Hoja de datos de cáncer para la derivación de la $q1^*$

Apéndice D: Hoja de datos de cáncer para la derivación de la $q1^*$

Apéndice E: Hoja de datos de cáncer para la derivación de la $q1^*$

LISTA DE TABLAS

Núm.	Título	Página
5-1	Resumen de carcinogenicidad oral del estudio de NCI (1978)	8
5-2	Resumen del estudio de carcinogenicidad oral de BRL (1968) e Innes <i>et al</i> (1969)	12

LISTA DE ABREVIATURAS

CE_{50} Concentración efectiva mediana (Median effective concentration, EC_{50})

CL_{50} Concentración letal para 50% de los receptores (Concentration lethal 50% of recipients, LC_{50})

DL_{50} Dosis letal para 50% de los receptores (Dose lethal to 50% of recipients, LD_{50})

Nivel sin efectos observados (No-observed-effect level, NOEL)

ppmm Partes por millar de millones (Parts per billion, ppb)

ppm Partes por millón (Parts per million, ppm)

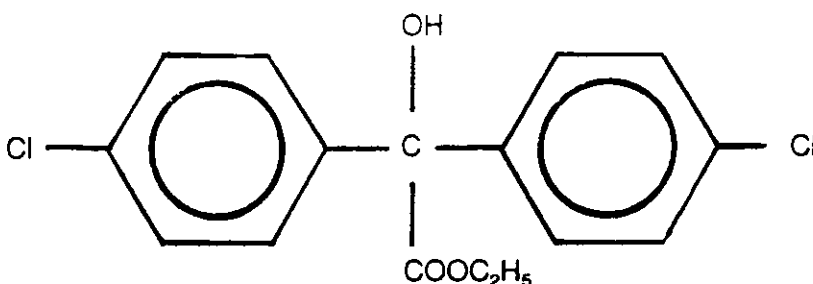
PPT Promedio ponderado en el tiempo (Time-weighted average, TWA)

UV Ultravioleta (Ultraviolet, UV)

1. INTRODUCCION

1.1 Estructura y número CAS

Clorobencilato es el nombre común del etil 4,4' diclorobencilato oetil 4-cloro-alfa-(4-clorofenil)-alfa-hidroxibencenacetato (BCPC, 1977). Este acaricida fue introducido en 1952 por T.R. Geigy, S.A. bajo las marcas comerciales de "Akar" y "Folbex" y el número de código "623992". La estructura del clorobencilato es la siguiente:



Fórmula molecular: $C_{16}H_{14}Cl_2O_3$

Peso molecular: 325,2

El Número de Registro de este compuesto en Chemical Abstracts Service (CAS) es 510-15-6.

1.2 Propiedades físicas y químicas

El clorobencilato es un sólido de color amarillo pálido. El producto de grado técnico es un líquido parduzco de aproximadamente 90% de pureza (BCPC, 1977). Algunas de las propiedades físicas del clorobencilato se enumeran a continuación:

Presión de vapor: $2,2 \times 10^6$ mm Hg a 20°C (BCPC, 1977)

Punto de ebullición: 141 a 142°C (0,06 mm Hg) (Hawley, 1977)

Solubilidad: soluble en la mayoría de los solventes orgánicos; poco soluble en agua (BCPC, 1977; Horn *et al*, 1955)

Hidrolizado por: Alcalis y ácidos fuertes (BCPC, 1977)

1.3 Datos de producción

El clorobencilato es producido por Ciba-Geigy Corporation en McIntosh, Alabama (SRI, 1983); Arsynco Inc., en Bergen, Nueva Jersey, y Consolidated Chemical Company, en Matagordat, Texas (U.S. EPA, 1980). Los datos de producción recientes para Estados Unidos no están disponibles, sin embargo, la producción de Consolidated Chemical Company en 1977 fue, según se informa, de 100 000 a 1 000 000 de libras (U.S. EPA, 1980), y en un estudio previo se estimó que la producción en 1971 fue de dos millones de libras (Quellette y King, 1977).

1.4 Datos de uso

El clorobencilato es un acaricida no sistémico. Se recomienda su uso contra ácaros fitófagos de árboles cítricos y deciduos (BCPC, 1977). De conformidad con el Federal Register (43 FR 29827), 72% del clorobencilato que se consume en Estados Unidos se usa en cultivos de cítricos en Florida y el 28% restante se emplea en Texas, Arizona y California.

2. DESTINO Y PROCESOS DE TRANSPORTE AMBIENTALES

El clorobencilato podría entrar en el ambiente durante la aplicación del insecticida por rocío en los cultivos de cítricos o durante la manufactura del compuesto. Su destino y transporte en el suelo, agua o aire no han sido bien estudiados, aunque las reacciones primarias que es probable que experimente el clorobencilato, incluirían la hidrólisis, descarboxilación y fotólisis.

El clorobencilato podría entrar en el suelo directamente durante su aplicación a cultivos de cítricos. La vida media del clorobencilato en dos suelos de arena fue estimada entre 1,5 y 5 semanas después de una aplicación de 0.5 a 1.0 ppm; la remoción fue probablemente microbiana (Wheller *et al.*, 1973). La *Rhodotorula gracilis*, levadura aislada de suelos tratados con insecticida, metabolizó el clorobencilato a ácido 4,4'-diclorobencilico y 4,4'-diclorobenzofenona (Miyazaki *et al.*, 1969, 1970; Tu y Miles, 1976; Menzie, 1972). La vía probable de degradación incluyó la hidrólisis

del clorobencilato a ácido 4,4-diclorobencílico, seguida de descarboxilación y deshidrogenación de los ácidos a 4,4'-diclorobenzofenona (Miyazaki *et al.*, 1970). No hubo degradación total del compuesto durante el periodo de incubación de ocho semanas. Ello podría haberse debido al almacenamiento del compuesto en la grasa de las células de levadura, donde ocurriría escasa degradación enzimática (Miyazaki *et al.*, 1970).

Manseil *et al.*, (1977) investigaron la capacidad de lixiviación del clorobencilato cuando fue aplicado a una tasa de 1,4 kg/ha directamente en árboles de cítricos cultivados en una de tres áreas de tratamiento y manejo de madera. Estas incluían suelo con labranza superficial (arado a una profundidad de 15 cm), suelo con labranza profunda y mezclado hasta 105 cm, y suelo con labranza profunda a 105 cm y 56 toneladas métricas/ha de caliza dolomítica mezclada con el suelo. Como cabría predecir a partir de la virtual insolubilidad del clorobencilato en agua, no hubo esencialmente lixiviación de esta sustancia. A los cinco días después de la aplicación, el clorobencilato no fue detectado en muestras del drenaje subsuperficial o aguas de filtrado superficial relacionadas con los tres tratamientos de manejo de suelos.

El clorobencilato puede entrar directamente en el agua por dispersión del rocío durante la aplicación a cultivos o por erosión o filtrado desde el suelo. Ware *et al.*, (1980) demostraron que en agua destilada (pH 8,0) el clorobencilato podía fotodegradarse a p,p-diclorobenzofenona, p-clorobenzaldehído y productos polares y neutrales no identificados, cuando se irradia con luz UV durante 24 a 137 h en un fotorreactor simulador de la luz solar; se informó de una vida media menor de un día. El clorobencilato podría experimentar hidrólisis en presencia de álcalis o ácidos fuertes (BCPC, 1977); sin embargo no se localizó información relativa al significado de estas reacciones en el ambiente natural.

Aunque no se localizaron datos específicos acerca de la degradación microbiana del clorobencilato en agua, en la literatura disponible (véase Apéndice A), los datos proporcionados por Miyazaki *et al.* (1970) para el suelo sugieren que la degradación por microorganismos también podría ocurrir en el agua.

3. EXPOSICION

La base de datos STORET contiene datos de evaluación para 260 estaciones sobre el clorobencilato en agua. El análisis global para el clorobencilato en agua entera varió desde no detectable hasta 66,0 microgramos/L, con una media de 0,44 microgramos/L (n=323); en lodo (peso seco), las concentraciones variaron de 17,0 a 530,0 microgramos/kg con una media de 39,16 microgramos/kg (n=63) y en sedimentos, las concentraciones del clorobencilato variaron entre 80,0 y 200 microgramos/kg, con una media de 126,67 microgramos/kg (n=3).

Los residuos de clorobencilato persistieron en cáscara de limón y sobre ella después de la aplicación de 9,5 mm durante más de 160 días. Las aplicaciones promedio de 15 ppm de clorobencilato en naranjas y limones dieron como resultado una vida media de persistencia de aproximadamente 66 días (Jeppson y Gunther, 1970).

Las estimaciones de la U.S. EPA (1978) sobre la exposición de humanos al clorobencilato en la dieta se basan en los datos de residuos y la amplitud con que se usó el acaricida para la producción de alimentos según está registrado. El residuo máximo presente en cítricos y nueces se estima en 0,1 ppm; en otras frutas (por ejemplo, manzanas y peras), se estima en 5 ppm; en carnes de vaca y cordero, 0,04 ppm, y en la leche 0,002 a 0,04 ppm (EPA, 1978). La exposición promedio de humanos al clorobencilato, con base en la dieta de habitantes de Estados Unidos, ha sido estimada en 4,6 microgramos/día para la población general y 5,6 a 12,5 microgramos/día para la población de Florida (44 FR 9555).

Datos relativos a las cantidades reales de exposición a clorobencilato para los aplicadores en terreno y los recolectores de cítricos no estuvieron disponibles, pero los datos sobre exposición de trabajadores durante la aplicación de otros plaguicidas (Wolfe *et al.*, 1967) fueron empleados para estimar estas cantidades en 120 a 140 mg/día por vía dérmica y 1 mg/día por inhalación (U.S EPA, 1978). Se sabe que plaguicidas similares son absorbidos a través de la piel, a una tasa del 10% y se supone que los plaguicidas inhalados son absorbidos al 100% (Feldman y Maibach, 1974), por lo que se estimó la escala de dosis dérmica diaria entre 12 y 40 mg, y la dosis por inhalación, en 1 mg (U.S. EPA, 1978).

4. FARMACOCINETICA

4.1 Absorción

No se localizaron, en la literatura disponible, datos específicos acerca de la absorción de clorbencilato, aunque se puede deducir, a partir de los datos de distribución y excreción en ratas y perros (Horn *et al.*, 1955), que el clorbencilato es absorbido en el tracto gastrointestinal de ambas especies después de la administración oral (Secciones 4.2. y 4.4.).

4.2 Distribución

Al término de la administración oral de 12,8 mg/kg/día de clorbencilato a perros cruzados macho y hembra, 5 días/semana durante 35 semanas, se encontró el clorbencilato principalmente en la sangre (8,5 y 9,4 ppm), los riñones (1,3 y 12,5 ppm) y el hígado (3,2 y 22,5 ppm). Una dosis oral de 64,1 mg/kg/día de clorbenceno en perros durante 35 semanas produjo niveles más altos del compuesto en la sangre (17,3 y 31,6 ppm), el hígado (23,6 ppm) y los riñones (12,6 y 29,4 ppm) que en otros tejidos. Los niveles bajos del compuesto fueron detectados en encéfalo, tejido adiposo y músculo (Horn *et al.*, 1955). En el mismo estudio, Horn *et al.* (1955) alimentaron a ratas con 500 ppm de clorbencilato durante 17 semanas y 800 ppm a lo largo de 44 semanas, y al término del estudio encontraron el compuesto principalmente en el hígado (25,1 ppm y 14,7 a 25,1 ppm, respectivamente) y los riñones (no se tuvieron datos para la dosis de 500 ppm; 9,4 a 27,0 ppm, para la dosis de 800 ppm). El clorbencilato también fue detectado en cantidades menores en los tejidos encefálico, adiposo y muscular. No se analizó la sangre de las ratas, pero los autores afirman que la cantidad de clorbencilato encontrado en el hígado de ambos animales sería atribuible al mayor volumen de sangre presente en este órgano. La reacción de Schechter-Haller, que es una prueba para el grupo 4,4'-diclorodifenil metil (Horn *et al.*, 1955) fue empleado para cuantificar el clorbencilato. En consecuencia, los valores antes citados podrían referirse a metabolitos (como el ácido diclorobencílico), así como al compuesto original.

4.3 Metabolismo

Se localizaron varios estudios que sugieren que el clorobencilato es metabolizado por sistemas de mamíferos con la generación de 4,4'-diclorobenzofenona y ácido diclorobencílico.

Knowles y Ahmad (1971) incubaron ^{14}C -clorobencilato (marcado en ambos átomos de carbono alifático del ácido bencílico) con fracciones de hígado de rata y NADPH durante 4 h. El clorobencilato fue metabolizado por todas las fracciones hepáticas (nuclear, sobrenadante nuclear, mitocondrial, microsomal y soluble). La actividad máxima se asoció con el sobrenadante nuclear (es decir, el sobrenadante que resulta de la sedimentación de núcleos a 600 xg) y la fracción microsomal, cada una de las cuales metabolizó aproximadamente 75% del compuesto agregado. Los principales productos de degradación fueron identificados como 4,4'-diclorobenzofenona y ácido p'-clorobenzoico. La exclusión de la NADPH de las mezclas de incubación soluble y microsomal, tuvo efecto escaso sobre la desaparición del clorobencilato, sin embargo si aumentó la acumulación de ácido 4,4'-diclorobenzoico, lo que sugiere que fue degradado parcialmente por enzimas oxidativas (Knowles y Ahmad, 1971). En el mismo estudio, los autores incubaron una cantidad mayor (10 mg) de clorobencilato no marcado con microsomas hepáticos de rata y NADPH durante 4 h, a fin de identificar la vía de degradación. Los resultados indicaron que el clorobencilato es hidrolizado en el enlace de éster, con la generación de ácido 4,4'-diclorobencílico. Este compuesto es descarboxilado subsecuentemente a 4,4'-diclorobenzhidrol, que es deshidrogenado a 4,4'-diclorobenzofenona y después convertido a ácido p-clorobenzoico (Knowles y Ahmad, 1971).

En un resumen de un estudio realizado por Brady *et al.* (1982) el ácido p,p'-diclorobenzoico, el p,p'-diclorobenzhidrol y la p,p'-diclorobenzofenona fueron identificados como metabolitos urinarios después de que se administró dosis de clorobencilato a ratas por sonda (0,1; 0,01; 0,001 de la DL_{50}) o fueron tratadas por vía dérmica con 1 g/kg.

Levy *et al.* (1981) midieron un valor promedio global de 1,3 ppm de p,p'-clorobenzofenona en la orina de trabajadores de campo (hombres) de cultivo de cítricos expuestos a 3,8 kg/ha de clorobencilato, 10 h/día durante 23 días.

4.4 Excreción

Los metabolitos del clorobencilato al parecer son excretados con bastante rapidez en la orina después de la administración oral del compuesto a perros. Horn *et al.* (1955) administraron oralmente 12,8 ó 64,1 mg/kg/día a perros cruzados macho y hembra por espacio de cinco días. La orina y las heces fueron analizadas en busca de clorobencilato y sus metabolitos mediante la reacción de Schechter-Haller (veáse la Sección 4.3) cada 24 h durante 10 días, empezando con el día en que se administró la primera dosis. En cuanto a los animales del nivel bajo de dosis, aproximadamente 42,7% y 41,8% de las dosis totales administradas (461,5 y 391,0 mg, respectivamente) fueron excretadas en la orina, y 4,3 y 7,5 fueron excretadas en las heces, dentro de un lapso de 10 días. Con el nivel de dosis alto, aproximadamente 21,8 y 15,1% de las dosis totales administradas (2 755,5 y 3 108,0 mg, respectivamente) fueron excretados en la orina, y 6,6% fue excretado en las heces, también dentro de los 10 días. Para ambos niveles de dosis, la excreción del clorobencilato (metabolito) ya no pudo ser detectada a los 3 a 4 días después de la última dosis. La identidad del compuesto excretado no fue establecida, ya no estuvo presente el enlace de éster pero si la porción de metil 4,4'-diclorofenil, y los autores sacaron en conclusión que el compuesto excretado podría haber sido el ácido 4,4'-diclorobenzoico.

5. EFECTOS

5.1 Carcinogenicidad

NCI (1978) sometió a prueba la oncogenicidad del clorobencilato en ratas Osborne-Mendel y ratones B6C3F1 (Tabla 5-1). En ratas aumentó la incidencia de adenomas corticales de las glándulas suprarrenales de manera estadísticamente significativa, con relación a los valores control, en machos de dosis baja y hembras de dosis alta (veáse el cuadro 5-1). Además, los resultados de la prueba Cochran-Armitage para la tendencia relacionada con la dosis indicaron una asociación positiva entre la dosificación y la incidencia de este tumor en hembras. Al parecer, hubo un aumento leve (pero no estadísticamente significativo) en la incidencia de lin-

CUADRO 5-1
Resumen de la Carcinogenicidad Oral del Estudio del NCI (1978)

Especie/ (Cepa)	Sexo	Dosis o Exposición* (ppm)	Duración del tra- tamiento (semanas)	Duración del es- tudio (semanas)	Pureza del compuesto	Vehículo o estado físico	Organo blanco	Tipo de tumor	Inciden- cia del tumor (valor P)
ratas/ Osborne- Mendel	M	2995	78	110	grado téc- nico	dieta	sistema hema- topoyético	linfoma ma- ligno	2/50
	H	2229	78	111					3/50
ratas/ Osborne- Mendel	M	1600	78	110	grado téc- nico	dieta	sistema hema- topoyético	linfoma ma- ligno	5/50
	H	1175	78	111					0/49
ratas/ Osborne- Mendel	M	0	NA	111	grado téc- nico	dieta	sistema hema- topoyético	linfoma ma- ligno	1/49
	H	0	NA	111					1/50
ratas/ Osborne- Mendel	M	2995	78	110	grado téc- nico	dieta	sistema cir- culatorio	hemangiosar- coma	1/50
	H	2229	78	111					0/50
ratas/ Osborne- Mendel	M	1600	78	110	grado téc- nico	dieta	sistema cir- culatorio	hemangiosar- coma	4/50
	H	1175	78	111					1/49
ratas/ Osborne- Mendel	M	0	NA	111	grado téc- nico	dieta	sistema cir- culatorio	hemangiosar- coma	12/49
	H	0	NA	111					4/50
ratas/ Osborne- Mendel	M	2995	78	110	grado téc- nico	dieta	suprarrenal	adenoma corti- cal	3/49
	H	2229	78	111					5/47 (P=0,026)
ratas/ Osborne- Mendel	M	1600	78	110	grado téc- nico	dieta	suprarrenal	adenoma corti- cal	6/49
	H	1175	78	111					(P=0,049) 2/47
ratas/ Osborne- Mendel	M	0	NA	111	grado téc- nico	dieta	suprarrenal	adenoma corti- cal	0/46
	H	0	NA	111					0/50

CUADRO 5-1 (cont)
Resumen de la Carcinogenicidad Oral del Estudio del NCI (1978)

Especie/ Cepa	Sexo	Dosis o Exposición* (ppm)	Duración del tra- tamiento (semanas)	Duración del es- tudio (semanas)	Pureza del compuesto	Vehículo o estado físico	Organo blanco	Tipo de tumor	Incidencia del tumor (valor P)
ratas/ Osborne- Mendel	H	2229	78	111	grado téc- nico	dieta	tiroides	adenoma de célula	2/47
	H	1175	78	111				la-C o carci- noma de célula-C	3/47
	H	0	NA	111					5/50
ratas/ Osborne- Mendel	H	2229	78	111	grado téc- nico	dieta	glándula mamaria	fibroadenoma	16/50
	H	1175	78	111					14/49
	H	0	NA	111					15/50
ratas/ Osborne- Mendel	H	2229	78	111	grado téc- nico	dieta	útero	pólipo estromal	4/46
	H	1175	78	111				endometrial	1/47
	H	0	NA	111					4/49
ratones/ B6C3F ₁	M	7846	78	90	grado téc- nico	dieta	hígado	carcinoma hepato- celular	22/45 (P=0,034)
	H	5908	78	91					13/50 (P=0,007)
	M	4231	78	90	grado téc- nico	dieta	hígado	carcinoma hepato- celular	37/48 (P=0,001)
	H	3200	78	91					11/49 (P=0,016)
	M	0	NA	90	grado téc- nico	dieta	hígado	carcinoma hepato- celular	4/19
	H	0	NA	90					0/20
ratones/ B6C3F ₁	M	7846	78	90	grado téc- nico	dieta	hematopo- yético	linfoma maligno sistémico	1/48
	H	5908	78	91					0/50
	M	4231	78	90	grado téc- nico	dieta	hematopo- yético	linfoma maligno sistémico	1/49
	H	3200	78	91					7/50
	M	0	NA	90	grado técnico nico	dieta	hematopo- yético	linfoma maligno sistémico	1/19
	H	0	NA	90					3/20

*Concentraciones en dieta, ppm
NA= no se aplica

fomas malignos entre las ratas tratadas, y una asociación negativa entre tratamiento e incidencia de hemangiosarcoma. En ratones las incidencias de carcinoma hepatocelular aumentaron de manera estadísticamente significativa en todos los grupos tratados, en comparación con los controles. NCI (1978) notó una posible asociación negativa entre el tratamiento y la incidencia de linfomas malignos en ratones hembra. El Instituto sacó en conclusión que estos resultados aportan evidencia suficiente sobre la carcinogenicidad del clorobencilato en ratones B6C3F1 pero no en ratas Osborne-Mendel (NCI, 1978).

Horn *et al.* (1955), en un estudio de dos años en que usaron 0; 50 y 500 ppm de clorobencilato en la dieta de ratas, observaron tumores en algunos de los animales, incluidos los controles. El número de animales sometidos a exámenes histopatológicos fue demasiado pequeño para un análisis estadístico apropiado, y las incidencias de tumores en el grupo control con frecuencia fueron mayores que en los grupos de experimentación, por lo que estos datos no son indicadores no confiables de carcinogenicidad (U.S. EPA, 1978).

La U.S. EPA (1978) ha revisado los resultados de un estudio de carcinogenicidad inédito realizado para Ciba-Geigy Corporation por Woodard Research Corporation (1976). En este estudio, las ratas fueron alimentadas con clorobencilato en la dieta. Los consultores de U.S. EPA (1978) sacaron en conclusión que los datos del estudio Woodard : "... no fueron confiables para evaluar la oncogenicidad del clorobencilato", ya que los animales que murieron antes del término del estudio no fueron sometidos a necropsia, y los exámenes histopatológicos fueron practicados en no más de 20% de los animales de cada grupo. Las incidencias de tumores en los grupos control fueron con frecuencia mayores que en los grupos de tratamiento. Por lo tanto, estos resultados no son útiles para evaluar la oncogenicidad del clorobencilato.

Además del estudio de alimentación crónico, BRL (1968) llevó a cabo una prueba de rastreo en la que se administró, a ratas macho y hembra de las cepas (C57BL/6 x C3H/Anf)F1 y (C57BL/6 x AKR)F1, la inyección subcutánea única de 1 000 mg de clorobencilato/kg, y se la sometió a necropsia aproximadamente 18 meses después. No se encontraron aumentos estadísticamente significativos en las incidencias de tumores.

Reuber (1977, 1980) examinó de nuevo las secciones histológicas de los estudios de carcinogenicidad oral en ratones y ratas (es decir, NCI, 1978; Innes *et al.*, 1969) e informó sobre incidencias de diferentes tumores (y lesiones no neoplásicas) entre los grupos tratados que fueron relatados por los investigadores originales. Las evaluaciones originales de estos estudios han estado sujetas a revisiones rigurosas, no así las reevaluaciones de Reuber, y Reuber ha sido criticado por el NCI a causa de sus reevaluaciones de sus estudios de carcinogenicidad de plaguicidas (Pesticide and Toxic Chemical News, 1981), de modo que sus interpretaciones no serán consideradas en lo sucesivo para la evaluación de la carcinogenicidad de esta sustancia química.

El IARC (1974) consideró inadecuados los estudios de alimentación disponible, de Innes *et al.* (1969) y Horn *et al.* (1955) para la evaluación del potencial carcinogénico del clorobencilato, y en 1983 no enumeró al clorobencilato como un compuesto químico para el que se tenga evidencia suficiente de carcinogenicidad en animales (IARC, 1983). No está claro si IARC evaluó los datos de NCI (1978) sobre el clorobencilato al compilar la lista de 1982.

5.2. Mutagenicidad

Se ha informado de resultados negativos con el clorobencilato en el ensayo de reversión de Ames con *Salmonella typhimurium* (cepas TA100, TA98, TA1535, TA1537 y TA1538) y una cepa (WP2 her) de *Escherichia coli*, cuando se las probó en dosis hasta de 5 000 microgramos/placa, con y sin la fracción metabólica S-9 (Moriya *et al.*, 1983). El informe no incluye datos.

Fahrig (1974) informó que el clorobencilato no indujo mutaciones en los siguientes ensayos *in vitro* con microorganismos:

Prueba de mancha: mutación inversa en dos cepas auxotróficas (a21 y a742) de *Serratia marcescens* y mutaciones anversas en una cepa galactosa negativa (Gal R₁) de *E. coli*.

Prueba de retención de líquidos: mutación anterógrada a la resistencia a la estreptomina en *E. coli* y conversión mitótica de genes en *Saccharomyces cerevisiae*.

Se realizaron las pruebas sólo en ausencia de activación. No se

CUADRO 5-2
Resumen de la Carcinogenicidad Oral del Estudio del NCI (1978)

Especie/ Cepa	Sexo	Dosis o Exposición ^a (ppm)	Duración del tra- tamiento ^a (semanas)	Duración del es- tudio (semanas)	Pureza del compuesto	Vehículo o estado físico ^a	Órgano blanco	Tipo de tumor	Incidencia del tumor (valor P)
ratones/ (C57BL/6 x C3H/Anf)F ₁	M	603	82	82	99,3%	dieta	hígado estómago	hepatoma papiloma	4/17 3/17
ratones/ (C57BL/6 x C3H/Anf)F ₁	H	603	82	82	99,3%	dieta	hígado estómago	hepatoma papiloma	0/18 6/18
ratones/ (C57BL/6 x C3H/Anf)F ₁	M	0,0	NA	82	NA	dieta	hígado estómago	hepatoma papiloma	8/79 ^b 9/79
ratones/ (C57BL/6 x C3H/Anf)F ₁	H	0,0	NA	82	NA	dieta	hígado estómago	hepatoma papiloma	0/87 ^b 27/87
ratones/ (C57BL/6 x AKR)F ₁	M	603	82	82	99,3%	dieta	hígado	hepatoma	7/17
ratones/ (C57BL/6 x AKR)F ₁	H	603	82	82	99,3%	dieta	hígado	hepatoma	0/18
ratones/ (C57BL/6 x AKR)F ₁	M	0,0	NA	82	NA	dieta	hígado	hepatoma	5/90 ^b
ratones/ (C57BL/6 x AKR)F ₁	H	0,0	NA	82	NA	dieta	hígado	hepatoma	1/82 ^b

^a Tratamiento por sonda, a 215 mg/kg de clorobencilato/kg/día en gelatina al 0,5% entre los días 7-28 de vida. El compuesto fue entonces administrado en la dieta a 603 ppm durante 79 semanas más y los sobrevivientes fueron sacrificados cuando tenían 83 semanas de edad.

^b Total de ratones control negativo a los que se les hizo necropsia.

NA = no se aplica.

informa de concentraciones de prueba ni se brindan datos.

En un resumen, Sobti *et al.* (1981) afirman que el clorobencilato, en niveles de 3 microgramos/mL, no aumentó la frecuencia del intercambio de cromátidas hermanas pero sí indujo aberraciones estructurales numéricas de cromátidas y cromosomas en células linfoides de humanos (LAZ-007). En un informe subsecuente del mismo laboratorio (Sobti *et al.*, 1983), se informó que el clorobencilato era citotóxico y causó retrasos de la división celular, pero no indujo el intercambio de cromátidas hermanas cuando se le probó con concentraciones molares de 10^{-6} ; 10^{-5} y 10^{-4} en la misma línea celular que en el estudio previo. Estas concentraciones corresponden a 0,3; 3 y 30 microgramos/mL. La prueba fue realizada sin activación, y no se calificaron las aberraciones cromosómicas en este informe.

Se obtuvieron resultados negativos para el clorobencilato (pureza del 97%) en el ensayo de morfología de espermatozoides de ratón. El estudio fue efectuado con ratones macho de la cepa (C57BL/6 x C3H)F1 a los que se inyectaron dosis intraperitoneal de 0,75; 0,38; 0,19; 0,09 y 0,05 g/kg/día de clorobencilato en 0,25 mL de aceite de maíz durante cinco días consecutivos (Osterloh *et al.*, 1983).

5.3. Teratogenicidad

En la literatura disponible, no se localizaron datos pertinentes acerca del potencial teratogénico del clorobencilato.

5.4. Otros efectos sobre la reproducción

En un estudio de 99 días en el que se usaron 20; 100; 500 ó 2 500 ppm de clorobencilato en la dieta, se encontraron lesiones espermáticos y atrofia testicular en 25% (5/20) de las ratas tratadas con 2 500 ppm de clorobencilato. Se identificó un "nivel sin efecto observado"(NOEL) de 500 ppm para este estudio (Potrepka, 1978).

En un estudio de tres generaciones, las ratas F0 fueron alimentadas con 50 ppm, y generaciones subsecuentes fueron alimentadas con 25 ó 50 ppm de clorobencilato en la dieta. Se encontró una disminución significativa de los pesos testiculares en machos

F_{1b} con el nivel de dosis de 50 ppm, en comparación con los controles (Woodard Research Corporation, 1976).

En estudios crónicos (véase la Sección 5.5.) también ha sido observada la atrofia testicular con incidencias más altas en ratas alimentadas con clorobencilato en la dieta, en comparación con las ratas que recibieron la dieta control (NCI, 1978; Horn *et al.*, 1955).

5.5. Toxicidad crónica

Alguna información sobre toxicidad puede obtenerse del estudio de carcinogenicidad de NCI (1978). Hubo aumentos significativos y relacionados con la dosis en la atrofia testicular en ratas Osborne-Mendel macho alimentadas con dietas con "promedio ponderado en el tiempo" de 1 600 ó 2 995 de clorobencilato durante 78 semanas (NCI, 1978). Los detalles de los experimentos se presentan en la Sección 5.1. Hubo atrofia testicular en 53% (26/49) de las ratas alimentadas con 1 600 ppm y 63% (31/49) de las ratas alimentadas con 2 995 ppm de clorobencilato, en comparación con 20% (9/44) para los controles. No se observaron otros efectos histopatológicos no neoplásicos en ambos sexos de ratas del estudio de NCI (1978), y la supervivencia no se vio afectada por el tratamiento. Ocurrieron depresiones leves y relacionadas con la dosis en los pesos medios corporales durante las semanas 10 a 90, tanto en machos como en hembras. Las hembras habían recibido 1 175 ó 2 229 ppm de clorobencilato en la dieta. Ratones B6C3F1 alimentados con 4 231 ó 7 846 ppm (machos) y 3 200 ó 5 908 ppm (hembras) de clorobencilato en la dieta no tuvieron efectos adversos sobre la supervivencia ni efectos histopatológicos no neoplásicos (NCI, 1978). Se observó una depresión leve y relacionada con la dosis en la media de peso corporal de hembras a lo largo del estudio, y en machos hasta la semana 80 del estudio.

Horn *et al.* (1955) encontraron atrofia testicular en 69% (9/13) de ratas Carworth Farm macho alimentadas con 50 ppm y 100% (14/14) en las alimentadas con 500 ppm de clorobencilato durante dos años, en comparación con 25% (4/16) para el grupo control. También se observó una reducción significativa en el crecimiento para los machos del grupo de 500 ppm (Horn *et al.*, 1955). No se notaron otros efectos histopatológicos, y la supervivencia no se vio afectada por el tratamiento. Veinte machos y 20 hembras fueron

probadas con niveles de 0 y 500 ppm, y 20 machos y ninguna hembra lo fueron con el nivel de dosis de 50 ppm.

En un estudio inédito, efectuado por Hazelton Laboratories (1965), perros sabuesos adultos no cruzados (tres machos y tres hembras/grupo de dosis) fueron alimentados con 0; 100 ó 500 ppm de clorobencilato en la dieta durante 104 semanas. Otro grupo de perros recibieron 5 000 ppm de clorobencilato durante 1 a 14 semanas y 3 000 ppm de clorobencilato a lo largo de 20 a 104 semanas. Los efectos del tratamiento con clorobencilato fueron resumidos por Reuber (1980), que aparentemente tuvo acceso al informe. Los perros que ingirieron el nivel de dosis de 5 000 ppm de clorobencilato tuvieron apetito escaso, disminuyeron de peso y desarrollaron anemia hacia la 13a semana. También hubo aumentos en la fosfatasa alcalina sérica, disminución de las proteínas séricas y reversión de la relación de albúmina/globulina. Un perro que recibió la dosis de 3 000 ppm experimentó diarrea, disminución de peso y anemia hacia la 56a semana. Algunos perros de cada grupo de dosis desarrollaron anemia y cambios cardíacos, y perros del grupo de dosis de 5 000 ppm tuvieron agrandamiento de bazo e hígado. El examen histológico reveló hematopoyesis extramedular del hígado y el bazo e hiperplasia eritroidea de médula o sea en el grupo de dosis más alta (Reuber, 1980).

5.6. Otra información pertinente

Las DL₅₀ orales agudas para ratas fueron, según se informa, de 1 040 mg/kg para machos y 1 220 mg/kg para hembras (Gaines, 1960, 1969). También se informó de una DL₅₀ de 700 mg/kg para las ratas (NIOSH, 1983). Una DL₅₀ oral para los ratones fue de 729 mg/kg (NIOSH, 1983) y de 700 mg/kg para los hámsters (NIOSH, 1983; Cabral *et al.*, 1979).

Una CL₅₀ por inhalación de 500 ppm para un mamífero no especificado fue mencionada en NIOSH (1983), y una DL₅₀ dérmica para ratas fue >5 000 mg/kg (Gaines, 1960).

Después de la administración oral de 100 a 3 160 mg/kg a ratones y ratas albino macho se observaron hinchazón y depresión con todos los niveles (Horn *et al.*, 1955). También hubo signos de lagrimeo, salivación, diarrea y respiración rápida y profunda. Con los niveles de dosis más altos muchos animales presentaban los

miembros anteriores distendidos y carecían de reflejos de dolor, ubicación y enderezamiento seguidos de coma y muerte. Al realizar la necropsia, se observó en los animales hemorragia pulmonar e irritación intestinal (Horn *et al.*, 1955).

6. TOXICIDAD ACUATICA

6.1. Toxicidad aguda

El valor de CL_{50} estático en 48 h para el clorobencilato en la trucha arcoiris *Salmo gairdneri* fue 0,710 mg/L (USDt, 1968).

La CE_{50} en 48 h para la inmovilización de *Daphnia pulex*, fue de 0,870 mg de clorobencilato/L (Sanders y Cope, 1966). La inmovilización de *Daphnia magna* en el lapso de 50 h requirió 1,4 mg de clorobencilato/L (Anderson, 1960). Otra especie común de cladocero *Simocephalus serrulatus*, fue levemente más sensible que *Daphnia sp.*, con CE_{50} en 48 h para la inmovilización de 0,550 mg de clorobencilato/L (Sanders y Cope, 1966).

6.2. Efectos crónicos

No se localizaron, en la literatura disponible, datos pertinentes acerca de los efectos de la exposición crónica del clorobencilato para organismos acuáticos.

6.3. Efectos sobre las plantas

No se localizaron, en la literatura disponible, datos pertinentes acerca de los efectos del clorobencilato para plantas acuáticas.

6.4. Residuos

No se localizaron, en la literatura disponible, datos pertinentes acerca de los residuos de clorobencilato en organismos acuáticos o el medio acuático.

6.5. Otra información pertinente

El clorobencilato, según se informa, inhibió la actividad de la

Na⁺K⁺ ATPasa y la Mg²⁺ ATPasa, *in vitro* (Cutkomp *et al.*, 1972). Las actividades de las ATPasas, derivadas del encéfalo del pez de agallas azules fueron reducidas en 19,3 y 18,7%, respectivamente, con la concentración del clorobencilato de 41,7 mM.

7. GUIAS Y NORMAS EXISTENTES

7.1. Para humanos

No se han establecido las guías o normas que sugieran concentraciones de exposición permisibles para el aire.

La EPA ha establecido tolerancias para los residuos de clorobencilato en o sobre ciertos productos agrícolas como sigue: 15 ppm en o sobre las vainas de almendra; 5 ppm en o sobre manzanas, cítricos, sandías y peras; 0,5 ppm en o sobre semillas de algodón, carne, grasa y productos secundarios de la carne de vaca y oveja, y 0,2 ppm en o sobre almendras y nueces (Code of Federal Regulations, 1980).

FAO/WHO (1969) han establecido una IDA en humanos para el clorobencilato de 0,02 mg/kg/día o 1,2 mg/día para un humano de 60 kg. Debe notarse que esta recomendación fue hecha antes de la disponibilidad de los resultados de bioensayos de cáncer. La cancelación de algunos de los usos ha sido recomendada con base en la evidencia de que el clorobencilato es un carcinógeno en animales de experimentación que se ha demostrado tiene efectos testiculares adversos (44 FR 9562).

7.2. Para ambientes acuáticos

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

8. EVALUACION DE RIESGO

Se ha encontrado que el clorobencilato es carcinogénico en ratones B6C3F1 macho y hembra (NCI, 1978) y en ratones macho

de dos cepas [(C57B1/6 x C3H/Anf F1) y (C57B1/6 x AKR) F1] (Innes *et al.*, 1969). Los datos de mutagenicidad disponibles sobre el clorobencilato son demasiado limitados para su uso en la evaluación del riesgo.

En un estudio de 99 días, 2 500 ppm de clorobencilato causaron lesiones espermáticas y atrofia testicular en ratas (Potrepka, 1978), y en un estudio de tres generaciones, ratas F_{1b} alimentadas con 50 ppm tuvieron disminución de pesos testiculares (Woodard Research Corporation, 1976).

Hubo aumentos significativos en las incidencias de atrofia testicular en ratas alimentadas con 1 600 o 2 995 ppm de clorobencilato durante 78 semanas (NCI, 1978), y en ratas alimentadas con 50 ó 500 ppm durante dos años (Horn *et al.*, 1955). Perros que recibieron 3 000 y 5 000 ppm de clorobencilato experimentaron cambios cardíacos, hematopoyesis extramedular del hígado y el bazo e hiperplasia de la médula ósea (Reuber, 1980).

Apéndice ICC con relación a la evaluación del riesgo.

El Apéndice ICC de este documento revisa otros estudios del clorobencilato en animales, pero los datos no requieren un cambio en la evaluación del riesgo.

REFERENCIAS

- ANDERSON, B.G. 1960. The toxicity of organic insecticides to *Daphnia*, In: C.M. Tarzwell (comp.), Biological Problems in Water Pollution Trans. 1959 Seminar. Cincinnati, Ohio, Robt. A. Taft San. Eng. Center Tech. Rept. W60-3, p. 94-95. (Citado en Battelle's Columbus laboratories, 1971)
- BARTSCH, E., D. EBERLE, K. RAMSTEINER, A. TOMANN y M. SPINDLER. 1971. The carbinole acaricides: Chlorobenzilate and chloropropylate. *Residue Rev.* 39: 1-88.
- BATELLE'S COLUMBUS LABORATORIES. 1971. Water Quality Criteria Data Book. Vol. 3. Effects of Chemicals on Aquatic Life. U.S. EPA, Washington, DC. Water Pollut. Contr. Res. Ser. 18050GW05/71.
- BCPC (British Crop Protection Council). 1977. Pesticide Manual, 5th ed. 594 p.
- BRADY, S.S., K.A. LEVY, H.F. ENOS, R.C. DUNCAN y C.D. PFAFFENBERGER. 1982. Development of methodology for determining human exposure to chlorobenzilate. ACS Symp. Ser. ISS Pestic. Residues Exposure. 182:105-118.
- BRL (Bionetics Research Laboratories). 1968. Evaluation of Carcinogenic, Teratogenic and Mutagenic Activities of Selected and Industrial Chemicals. I. Carcinogenic Study. Prepared for National Cancer Institute Report No. NCI DCCP-C6 1973-1-1. NTIS PB-223-157.
- CABRAL, J.R.P, F. RAITANO, T. MOLLNER, S. BRONCAYK y P. SHUBIK. 1979. Acute toxicity of pesticides in hamsters. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 48(1): A192.
- CODE OF FEDERAL REGULATIONS. 1980. Ethyl 4,4-dichlorobenzilate. Tolerances for residues. 67 CFR 301.09.
- CUTKOMP, L.K., D. DESAIAH y R.B. KOCH. 1972. In vitro sensitivity of fish brain ATPases to organochlorine acaricides. *Life Sci.* 11(23): 1123-1233.
- FAHRIG, R. 1974. Comparative mutagenicity with pesticides. *IARC Sci. Publ.* 10: 161-181.
- FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organization)., 1969. Pesticide Residues in Food. Report of the

1968 joint meeting of the FAO working party of experts on pesticide residues and the WHO expert committee on pesticide residues. FAO Agric. Studies No. 78; WHO Tech. Report Ser. No. 417. (Cited in Bartsch et al., 1971)

FELDMAN, R.J. y E.I. MAIBACH. 1974. Percutaneous penetration of some pesticides and herbicides in man. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 28: 126-132.

GAINES, T.B. 1960. The acute toxicity of pesticides to rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2: 88-99.

GAINES, T.B. 1969. Acute toxicity of pesticides. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 14(3): 515-534.

HAWLEY, G.G. (Ed.). 1977. *The Condensed Chemical Dictionary*. Ninth edition. Van Nostrand Reinhold Company, NY. p. 194.

HAZELTON LABORATORIES. 1965. Two-year Dietary Feeding Study - Purebred Beagles; Chlorobenzilate, Final Report, Hazelton Laboratories. Estudio no publicado. (Citado en Reuber, 1980)

HORN H.J., R.B. BRUCE y O.E. PAYNTER. 1955. Toxicology of chlorobenzilate. *J. Agric. Food Chem.* 3(9): 752-756.

IARC (International Agency for Research on Cancer). 1974. En: *Some Organochlorine Pesticides*. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Lyon, France: IARC, WHO, Vol. 5, p. 75.

IARC (International Agency for Research on Cancer). 1983. En: *Miscellaneous Pesticides*. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Lyon, France: WHO. IARC, Vol. 30, p. 73.

INNES, J.R.M., B.M. ULLAND, M.G. VALERIO, et al 1969. Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: A preliminary note. *J. Natl. Cancer Inst.* 42: 1101-1114.

JEPPSON, L.R. y F.A. GUNTHER. 1970. Acaricide residues on citrus foliage and fruits and their biological significance. *Residue Rev.* 33: 101-136.

KNOWLES, C.O. y S. AHMAD. 1971. Comparative metabolism of chlorobenzilate, chloropropylate, and bromopropylate acaricides by rat hepatic enzymes. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 49(6): 590-597.

LEVY, K.A., S.S. BRADY y C.D. PFAFFENBERGER. 1981. Chlorobenzilate residues in citrus worker urine. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 27(2): 235-238.

- MANSELL, R.S., D.V. CALVERT, E.H. STEWART, et al. 1977. Fertilizer and pesticides movement from citrus groves in Florida flatwood soils. Prepared for U.S. EPA, Environmental Research Laboratory, Athens, GA. EPA 600/2-77-177. NTIS PB 272-889.
- MENZIE, C.M., 1972. Fate of Pesticides in the Environment. *Ann. Rev. Entomol.* 17: 199.
- MIYAZAKI, S., G.M. BOUSH y F. MATSUMURA. 1969. Metabolism of 14 C-chlorobenzilate and 14 C-chloropropylate by *Rhodotorula gracilis*. *Appl. Microbiol.* 18(6): 972-976.
- MIYAZAKI, S., G.M. BOUSH y F. MATSUMURA. 1970. Microbial degradation of chlorobenzilate (ethyl 4,4-dichlorobenzilate) and chloropropylate (isopropyl 4,4-dichlorobenzilate). *J. Agric. Food Chem.* 18(1): 87-91.
- MORIYA, M., T. OHTA, K. WATANABE, T. MIYAZAWA, K. KATO y Y. SHIRASU. 1983. Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay system. *Mutat. Res.* 116(3-4): 185-216.
- NCI (National Cancer Institute). 1978. Bioassay of chlorobenzilate for possible carcinogenicity. NCI Carcinogenesis Tech. Rep. Sci. No. 75. DHEW/PUB/NIH-78-1325. PB-287123. 89 p.
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)., 1983. RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances). May. 1983. Online.
- OSTERLOH, J., G. LETZ, S. POND y C. BECKER. 1983. An assessment of the potential testicular toxicity of 10 pesticides using the mouse-sperm morphology assay. *Mutat. Res.* 116(3-4): 407-415.
- QUELLETTE, R.P. y T.A. KING. 1977. Chemical Week Pesticides Register. McGraw-Hill Book Company, NY. p. 160.
- PESTICIDE AND TOXIC CHEMICALS NEWS. 1981. Dr. Mel Reuber, pathologist, gest sharp censure, warning from his supervisor. 9(21): 22-23.
- POTREPKA, R.F. (CED.). 1978. EPA memo of June 5, 1978 to T.B. Boyd (SPRD). Testicular atrophy in rats from chlorobenzilate. Position Document 3, U.S. EPA, Arlington, VA. (Citado en U.S. EPA., 1978)
- REUBER, M.D. 1977. Carcinomas of the liver and forestomach in mice ingesting chlorobenzilate. *Digestion.* 16: 308-316.
- REUBER, M.D. 1980. Carcinogenicity of chlorobenzilate in mice, rats and dogs, *Clin. Toxicol.* 16(1): 67-98.
- SANDERS, H.O. y O.B. COPE. 1966. Toxicities of several pesti-

cides to two species of cladocerans. *Trans. Am. Fish Soc.* 95(2): 165-169.

SOBTI, R.C., A. KRISHAN, C. PFAFFENBERGER, P.W.A. MANSELL y J. DAVIES. 1981. Cytogenetic monitoring of environmental pollutants in south Florida, USA. *Proc. Assoc. Cancer Res. Am. Soc. Clin. Oncol.* 22(0): 110.

SOBTI, R.C., A. KRISHAN y J. DAVIES. 1983. Cytokinetic and cytogenetic effect of agricultural chemicals on human lymphoid cells in vitro. II. Organochlorine pesticides. *Arch. Toxicol.* 52(3): 221-231.

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

TU, C.M. y J.R.W. MILES. 1976. Interactions between insecticides and soil microbes. *Residue Rev.* 64: 17-65.

USDI (United States Department of the Interior). 1968. *Water Quality Criteria: Report of the National Technical Advisory Committee to the Secretary of the Interior*. Fed. Water Pollut. Contr. Admin.. Washington, DC.

U.S. EPA. 1978. Chlorobenzilate: Position Document 3. Prepared by J.B. Boyd, Special Pesticide Review Division. U.S. EPA, Arlington, VA, for U.S. EPA, Washington, DC. NTIS PB 80-21-3887. 123 p.

U.S. EPA. 1980. 1977 TSCA Plant and Production file. On tape.

WARE, G.W., D.G. CROSBY y J.W. GILES. 1980. Photodecomposition of DDA. *Arch. Environ. Toxicol.* 9(2): 135-146.

WHEELER, W.B., D.F. ROTHWELL y D.H. HUBBELL. 1973. Persistence and microbial effects of Acrol and chlorobenzilate to two Florida soils. *J. Environ. Qual.* 2(1): 115-118.

WOLFE, H.R., W.F. DURHAM y J.F. ARMSTRONG. 1967. Exposure of workers to pesticides. *Arch. Environ. Health.* 14: 622-633. (Citado en U.S. EPA., 1978)

WOODARD RESEARCH CORPORATION. 1976. *Chlorobenzilate Safety Evaluation by Dietary Feeding to Rats for 104 Weeks: Final Report*. (Unpublished). Geigy Chemical Corporation, Yonkers, NY. Confidential. (Citado en U.S. EPA., 1978 and Reuber, 1980)

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 6,7 y 8, y se revisaron las siguientes fuentes secundarias:

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). 1980. TLVs: Documentation of the Threshold Limit Values, 4th ed. (Includes Supplemental Documentation, 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 and 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.

APENDICE B

Hoja técnica de cáncer para la derivación del q_1^*

Compuesto: Clorobencilato

Referencia: BRL, 1968; Innes et al., 1969

Especies, cepas, sexo: ratones, (C57BL/6 x C3H/Anf) F_1 , macho

Peso corporal: 0,36 kg (medido)

Tiempo de exposición (L_e) = 574 días

Duración del experimento (L_e) = 574 días

Tiempo de vida del animal (L) = 730 días (supuesto)

Lugar y tipo de tumor: hígado/hepatoma

Vía, vehículo: oral, por sonda en gelatina al 0,5% durante 21 días,
luego en la dieta durante 533 días.

Dosis o Exposiciones Experimentales	Dosis Transformada (mg/kg/día)	Incidencia No. de Respuestas/ No. Probados (o Examinados)
0	0	8,79
215 mg/kg/día x 21 días	83,4	9,17
603 ppm en la dieta x 533 días		

$$q_1^* \text{ humano} = 1,66 \times 10^{-1} \text{ (mg/kg/día)}^{-1}$$

$$10^{-5} \text{ nivel de riesgo} = 6,02 \times 10^{-5} \text{ mg/kg/día} = 4,21 \times 10^{-3} \text{ mg/día para un hombre de 70 kg}$$

APENDICE C

Hojas técnicas de cáncer para la derivación del q_1^*

Compuesto: Clorobencilato

Referencia: BRL, 1968; Innes *et al.*, 1969

Especies, cepas, sexo: ratones, (C57BL/6 x C3H/KR) F_1 , macho

Peso corporal: 0.36 kg (medido)

Tiempo de exposición (t_e) = 574 días

Duración del Experimento (t_e) = 574 días

Duración de vida del animal (L) = 730 días (supuesto)

Lugar y tipo de tumor: hígado/hepatoma

Vía, vehículo: oral, por sonda en gelatina al 0,5% durante 21 días, luego en la dieta durante 553 días.

Dosis o Exposiciones Experimentales	Dosis Transformada (mg/kg/día)	Incidencia/ No. de Respuestas/ No. Probados (o Examinados)
0	0	5/90
215 mg/kg/día x 21 días 603 ppm en la dieta x 553 días	83,4	7/17

$$q_1^* \text{ humano} = 1,264 \times 10^{-1} \text{ (mg/kg/día)}^{-1}$$

$$10^{-5} \text{ nivel de riesgo} = 7,91 \times 10^{-5} \text{ mg/kg/día} = 5,54 \times 10^{-3} \text{ mg/día para un hombre de 70 kg.}$$

APENDICE D

Hojas técnicas de cáncer para la derivación del q_1^*

Compuesto: Clorobencilato

Referencia: NCI, 1978

Especies, cepas, sexo: R ratones, B6C3F₁, macho

Peso corporal: 0,03 kg dosis baja, 0,025 kg dosis alta (medida)

Tiempo de exposición (L_e) = 546 días

Duración del experimento (L_e) = 630 días

Duración de vida del animal (L) = días

Lugar y tipo de tumor: carcinoma hepatocelular

Vía, vehículo: oral, dieta

Dosis o Exposiciones Experimentales	Dosis transformadas (mg/kg/día)	Incidencia No. de Respuestas/ No. Probados (o Examinados)
0	0	4/19
4231 ppm durante 546 días	476,7	32/48
7546 ppm durante 546 días	884,0	22/45+

+ Esta respuesta se omitió porque una prueba de χ^2 (45 FR 79318) indicó un ajuste pobre a un modelo de etapas múltiples.

$$q_1^* \text{ humano} = 5,51 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/día)}^{-1}$$

$$10^{-5} \text{ nivel de riesgo} = 1,81 \times 10^{-4} \text{ mg/kg/día} = 1,27 \times 10^{-2} \text{ mg/día para un hombre de 70 kg.}$$

APENDICE E

Hojas técnicas de cáncer para la derivación del q_1^*

Compuesto: Clorobencilato
Referencia NCI, 1978
Especies, cepas, sexo: ratones, B6CBF₁, hembra
Peso corporal: 0,02^b kg dosis baja, 0,023 kg dosis alta
Tiempo de Exposición (t_e) = 546 días
Duración del experimento (L_e) = 637 días
Duración de vida del animal (L) = 730 días

Lugar y tipo de tumor: carcinoma hepatocelular
Vía, vehículo: oral, dieta

Dosis o Exposiciones Experimentales	Dosis Transformada (mg/kg/día)	Incidencia No. de Respuestas/ No. Probados (o Examinado)
0	0	0/20
3200 ppm durante 546 días	356,6	11/49
5908 ppm durante 546 días	658,3	13/50

$$q_1^* \text{ humano} = 1,69 \times 10^{-2} (\text{mg/kg/día})^{-1}$$

$$10^{-5} \text{ nivel de riesgo} = 6,17 \times 10^{-4} \text{ mg/kg/día} = 4,32 \times 10^{-2} \text{ mg/día para un hombre de 70 kg.}$$