



ENVIRONMENTAL PROTECTION
AGENCY



CENTRO PANAMERICANO DE ECOLOGIA HUMANA Y SALUD

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

MANEB:

EFFECTOS SOBRE LA SALUD Y EL AMBIENTE

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**

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.



ENVIRONMENTAL PROTECTION
AGENCY

MANEB:

EFFECTOS SOBRE LA SALUD Y EL AMBIENTE

Christopher Derosa
Jerry Stara



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

Metepec, México

1987

Título original en inglés:
**HEALTH AND ENVIRONMENTAL EFFECTS
PROFILE FOR: MANEB.**

**BORRADOR FINAL
ECAO-CIN-PO20
ENERO, 1984**

**UNITED STATES
ENVIRONMENTAL PROTECTION
AGENCY**

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

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

	Página
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 TRANSPORTE AMBIENTALES.....	3
3. EXPOSICION	7
4. DISPOSICION Y FARMACOCINETICA DEL COMPUESTO	8
4.1. Absorción	8
4.2. Distribución.....	8
4.3. Metabolismo.....	9
4.4. Excreción.....	9
5. EFECTOS.....	11
5.1. Carcinogenicidad.....	11
5.2. Mutagenicidad.....	13
5.3. Teratogenicidad.....	13
5.4. Otros efectos sobre la reproducción.....	18
5.5. Toxicidad crónica y subcrónica.....	19
5.6. Otra información pertinente.....	21
6. TOXICIDAD ACUATICA.....	23
6.1. Aguda	23
6.2. Efectos crónicos.....	23
6.3. Efectos sobre las plantas.....	26
6.4. Residuos.....	26
6.5. Otra información pertinente.....	26
7. GUIAS Y NORMAS EXISTENTES.....	27
7.1. Para humanos.....	27
7.2. Para ambientes acuáticos.....	27
8. EVALUACION DE RIESGOS.....	28
9. REFERENCIAS	31
Apéndice: Literatura investigada.....	39

LISTA DE CUADROS

Número	Título	Página
5-1	Pruebas de mutagenicidad del maneb.....	14
6-1	Efectos letales agudos del maneb en peces.....	24
6-2	Efectos letales agudos del maneb en organismos acuáticos.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Acido desoxirribonucleico (Deoxyribonucleic acid, DNA)
CE	Colinesterasa (Cholinesterasa, ChE)
CCD	Cromatografía en capa delgada (Thin layer chromatography, TLC)
CEF	Concentración de efectos francos (Frank effect level, FEL)
CL ₅₀	Concentración letal para 50% de los receptores (Concentration lethal to 50% of recipients, LC ₅₀)
DL ₅₀	Dosis letal para 50% de los receptores (Dose lethal to 50% recipients, LD ₅₀)
ETU	Etilentiourea (Ethylene thiourea, ETU)
GI	Gastrointestinal (Gastrointestinal, GI)
IDA	Ingestión diaria aceptable (Acceptable daily intake, ADI)
MET	Monosulfuro de etilentiuram (Ethylenethiou:am monosulfide, ETM)
NMBEAO	Nivel más bajo con efectos adversos observados (Lowest observed adverse effect level, LOAEL)
NSEO	Nivel sin efectos observados (No observed effect level, NOEL)
NSEAO	Nivel sin efectos adversos observados (No observed adverse effect level, NOAEL)
ppb	Partes por billón (Parts per trillion, ppt)
ppm	Partes por millón (Parts per millón, ppm)
TL ₅₀	Tiempo letal para 50% de los receptores (Time lethal to 50% recipients, LT ₅₀)

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,

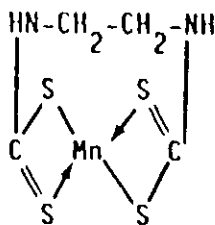
ppm	= partes por millón, 1 partes en 10 ⁶ (Parts per million, ppm)
ppmm	= partes por mil millones, 1 parte en 10 ⁹ (Parts per billion, ppb)
ppb	= partes por billón, 1 partes en 10 ¹² (Parts per trillion, ppt)

1. INTRODUCCION

1.1. Estructura y número CAS

Maneb es el nombre común del complejo [[1,2-etanodiilbis(carbamoditioato)](2-)] de manganeso, llamado anteriormente [1,2-etanodiilbis] [carbamoditioato](2-) de manganeso y [etilenbis [ditiocarbamato]] de manganeso (BCPC, 1977). Este compuesto también es conocido como complejo ácido de manganeso 1,2 etanodiilbiscarbamoditioico; etanodiilbismaneb; sal (1:1) de manganeso (2+) del etilenbis(ditiocarbamato) de manganeso, sal de manganeso del etilenbis(ácido ditiocarbámico); 1,2-etilendiilbis(carbamoditioato) de manganeso; maneb, y etilenbistiocarbamato de manganeso, entre otros nombres (IARC, 1976; NIOSH, 1983).

Maneb se introdujo en 1950 bajo el nombre comercial de Manzate por E. I. duPont de Nemours y Cia. y bajo el nombre comercial de Dithane M-22 por Rohm and Haas Company (Sanborn *et al.*, 1977; BCPC, 1977). También se conoce bajo numerosas marcas comerciales que incluyen las de Chem Neb, Chlorable M, Kypman 80, Maneb 80, Maneba, Manam, Manebgan, Manesan, Polyrarn M, Rhodianebe, Sopranebe, Sup'R Flo, Tremangol, Tubothane, Vancide y otros (IARC, 1976; NIOSH, 1983). La estructura del maneb es la siguiente (IARC, 1976):



Fórmula molecular: $C_4H_6MnN_2S_4$

Peso molecular: 265,3

El Número de Registro de este compuesto en Chemical Abstracts Service (CAS) es el 12427-38-2.

1.2. Propiedades físicas y químicas

El maneb puro es un sólido cristalino de color amarillo; el producto de grado técnico es un sólido de color claro (BCPC, 1977; San-

born *et al.*, 1977). Las propiedades físicas del maneb son las siguientes:

Punto de fusión:	Se descompone antes de su fusión (BCPC, 1977; Sanborn <i>et al.</i> , 1977).
Presión de vapor:	Inapreciable (no se da valor numérico alguno) (Hann y Jensen, 1977).
Gravedad específica:	1,92 (Hann y Jensen, 1977).
Solubilidad:	Moderadamente soluble en agua (Hann y Jensen, 1977); insoluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos (BCPC, 1977) y soluble en cloroformo y piridina (IARC, 1976).
Estabilidad:	Inestable en presencia de humedad o ácidos (BCPC, 1977; Sanborn <i>et al.</i> , 1977).

1.3. Datos de producción

Las siguientes compañías producen el Maneb (SRI, 1983):

Productor	Localización
Blue Spruce Co.	Bound Brook, Nueva Jersey
E.I. duPont de Nemours and Co., Inc.	LaPorte, Tejas
Rohm and Haas Co.	Filadelfia, Pensilvania

Se estima que durante 1972 se produjeron 12 millones de libras de maneb. Este compuesto se prepara haciendo reaccionar el producto de condensación de la etilendiamina, disulfuro de carbono e hidróxido de sodio con el sulfato de manganeso (von Rumker *et al.*, 1974).

1.4. Datos de uso

El maneb es un fungicida protector de contacto y de amplio espectro que se emplea en verduras, frutas, nueces y gramíneas, así como en hierbas, para el control de plagas, del pulgón, el mildiú y otras enfermedades producidas por hongos (von Rumker *et al.*, 1974).

2. DESTINO Y TRANSPORTE AMBIENTALES

Los datos correspondientes al destino y el transporte del maneb en el suelo provienen de estudios de laboratorio y de campo. Helling et al., (1974) estudiaron la movilidad del maneb en diversos tipos de suelo por cromatografía en capa delgada (CCD). Se aplicó una solución de maneb al 80% (100 microgramos de ingrediente activo) a placas CCD del suelo arcilloso de Hagerstown (con contenido de materia orgánica de 2,5% y de arcilla de 39,5%, pH 6,8 y contenido de agua de 34,1% a 1/3 bar), obteniendo un promedio global de R_f de 0,33 observado por bioensayo utilizando diez especies de hongos y una de alga. Se encontró que el maneb tiene manchas de origen intensas y ligeramente veteadas. Los investigadores consideraron que la mayor movilidad del maneb en comparación con el zineb ($R_f = 0,01$) se debe a la disociación del manganeso, con el movimiento resultante del etilenbis (ditiocarbamato) libre. Los valores de R_f de 1 microgramo de maneb en placas CCD de suelo con cinco tipos de suelos fueron los siguientes (el contenido de materia orgánica se indica entre paréntesis): R_f 0,42 en arena arcillosa de Norfolk (0,14%); 0 en arena arcillosa de Lakeland (0,90%); 0,22 en arcilla limosa de Hagerstown (2,5%); 0,14 en limo arcilloso de Barnes (6,9%) y 0 en estiércol de Celeryville (90,4%). Los estudios autorradiográficos de movilidad utilizando [^{14}C]-maneb revelaron la presencia de numerosas impurezas (el zineb estaba libre de contaminantes), una de las cuales tenía un R_f idéntico al de la etilentiourea (ETU). Se llegó a la conclusión de que la movilidad del maneb era levemente mayor que la del zineb.

Nash y Beall (1980) estudiaron la movilidad del maneb en suelos rociando el fungicida en plantas de tomate cultivadas en la arena arcillosa de Galestown (pH 6,7 y contenido de materia orgánica de 5,2%) en cámaras de microagroecosistemas. El maneb, detectado en la forma de etilendiamina, estuvo presente en la superficie del suelo en los 70 días que duró el experimento. No penetró a una profundidad mayor de 1 cm, pero se disipó, con una vida media de 36 días. La concentración de la etilendiamina en el agua de lixiviación fue de apenas 1,2 microgramos por litro.

En un estudio de campo en Delaware, Rhodes (1977) observó que al aplicar el [^{14}C]-maneb a una velocidad de 2 lb/acre a secciones de 4 pulgadas de diámetro de suelo (suelo limoso de Keyport) aislado por secciones de tubo de acero inoxidable de 12 pulgadas de longitud enterrados (se evitó el escape mediante una embocadura que sobresalía), desaparecieron todos los residuos de [^{14}C]-maneb con una vida media de 4 a 8 semanas. El total de lluvia en este período fue de 1 a 11 pulgadas. Los residuos radiomarcados se lixiviaron a una pro-

fundidad de suelo de 5 pulgadas y después de 52 semanas (total de lluvia = 51 pulgadas) 26,5% de la radiactividad aplicada todavía estaba presente en la pulgada superior de suelo.

Parece, a partir de los estudios citados, que el maneb o algún producto de su degradación tiene cierta movilidad en el suelo, pero escasa. La considerable mancha de origen en las placas de suelo CCD del estudio de Helling *et al.* (1974) indica que es notable la adsorción del fungicida activo en el suelo y no parece probable que se lo encuentre en el agua subterránea.

El destino del maneb en el suelo también depende de su volatilidad. Se considera que la hidrosolubilidad del maneb es moderada, y su presión de vapor, despreciable (no se da valor alguno) (Hann y Jensen, 1977), de modo que es factible que la volatilización no sea una vía de eliminación importante. Ello se refleja en el estudio previamente descrito del microagroecosistema de Nash y Beall (1980). Las concentraciones atmosféricas del maneb en las cámaras, medido en la forma de etilendiamina, fueron menores de 10 ng/m^3 en el día 0, aunque sus concentraciones en el suelo y las hojas (de plantas de tomate) fueron de $\sim 0,4$ y 60 mg/kg , respectivamente.

Hylin (1973) estudió la degradación oxidativa del maneb en el suelo mezclando 20 mg de maneb con 100 g de suelo a un pH 7; pasó aire húmedo a través de la mezcla y midió la emisión del disulfuro de carbono, (CS_2). Hubo apenas 5 micromoles de CS_2 después de 10 horas, comparado con 25 micromoles de gas después de 7 horas, al suspender el maneb en medio acuoso con el mismo pH. Así que, la oxidación del maneb en el suelo puede ser más lenta que la oxidación en suspensiones acuosas; sin embargo, puede constituir una vía de degradación del compuesto en el suelo.

Hubo poca información disponible sobre la degradación del maneb por microbios en el suelo. Es factible que tal degradación constituya una vía secundaria, ya que el compuesto se ve sometido a hidrólisis por la humedad presente en el suelo (Sanborn *et al.*, 1977).

Se ha investigado el metabolismo microbiano de la 5,6-dihidro-3H-imidazo(2,1-c)-1,2,4-ditiazol-3-tiona. Este compuesto químico, que es producto de la degradación espontánea del maneb, se conoce comúnmente como monosulfuro de etilentiuram (MET). El MET fue metabolizado por microbios para producir ETU (Vonk y Sijpesteijn, 1976), sustancia carcinógena en animales (IARC, 1974, 1982). La ETU fue degradada a etilenurea y CO_2 por mecanismos químicos y microbianos en los primeros cuatro días que estuvo en el suelo (Kaufman y Fletcher, 1973).

Chinn (1973) estudió la persistencia del maneb en el suelo utilizando varias especies de hongos en un bioensayo. Cuando se aplicó el maneb a 100 ppm (con base en el peso seco del suelo), la actividad fungicida persistió durante una semana, y con 1 000 ppm lo hizo por espacio de 11 semanas, aunque el nivel del fungicida activo disminuyó considerablemente al cabo de 4 semanas.

La vía principal de entrada del maneb a los medios acuáticos sería probablemente a través de partículas suspendidas en el agua corriente, lo que es compatible con la tendencia observada en experimentos, de adsorberse en partículas. El destino del maneb en el agua depende de la medida en que se vea sometido a hidrólisis, oxidación, fotodegradación, volatilización y degradación microbiana.

Hyllin (1973) informó que, al suspender 20 mg de maneb en 100 ml de buffer de fosfato con pH 7 y hacer pasar aire por el sistema, el CS_2 fue detectable después de 30 minutos y alcanzó un nivel de aproximadamente 25 micromoles dentro de 7 horas. Con un pH 6 el CS_2 alcanzó niveles de 30 micromoles en el lapso de 4 horas. Los productos de degradación identificados en la suspensión acuosa fueron ETU, MET, sulfuro y etilendiamina. El nitrógeno gaseoso empleado como portador evitó la degradación del maneb en la suspensión acuosa. En contraste, Viel y Chancogne (1964) observaron que 0,3 g de maneb suspendidos en agua desionizada con pH 8 en atmósfera de nitrógeno se hidrolizaron en un 50% en 20 días a una temperatura de 20°C y en 5 horas a 76°C. La dificultad para excluir el oxígeno del sistema podría explicar esta aparente contradicción. Muskat y Schlemmer (1976) informan que 330 microgramos de maneb suspendidos en agua se redujeron a 326 microgramos en 5 min y 220 microgramos en 3,5 h. En consecuencia, las concentraciones de MET y ETU aumentaron.

Muskat y Schlemmer (1976) presentaron los únicos datos que se pudieron encontrar sobre la fotodegradación del maneb. Este compuesto fue convertido en su totalidad a ETU en 5 días cuando se rociaron suspensiones acuosas en papel de filtro y se las expuso a luz ultravioleta (no informaron sobre la longitud de onda) bajo condiciones de humedad.

El maneb no parece volatilizarse del agua por su presión de vapor insignificante (Hann y Jensen, 1977). No se encontró información sobre la degradación microbiana, sin embargo, dado que el maneb se degrada rápidamente por hidrólisis, oxígeno y luz, resulta difícil medir la degradación microbiana en el medio acuático.

Uno de los productos de la degradación del maneb es la ETU, pero es fotodegradada rápidamente en medios acuosos a etilenurea, hidantoína y sulfato de glicina (Cruickshank y Jarrow, 1973; Rhodes, 1977). En aguas negras de drenaje, la ETU se degradó en un 90% por la luz solar en 24 días (Ross y Crosby, 1973).

Es poca la información sobre el destino y el transporte del maneb en la atmósfera. Su presión de vapor es insignificante y no parece probable que se volatilice en gran cantidad. Nash y Beall (1980), observaron que la concentración atmosférica del maneb (detectado como etilendiamina) fue únicamente $\sim 10 \text{ ng/m}^3$ en el día 0, en la cámara del microagroecosistema previamente descrito. Es más probable que las vías principales de entrada del maneb a la atmósfera sean la dispersión del rocío durante su aplicación y la ocasionada por el

viento respecto del maneb adsorbido en las partículas del suelo. La amplitud de la degradación en el aire depende del contenido de humedad, temperatura, fotodegradación y oxidación. Se ha determinado que la vida media del maneb en la atmósfera es de 7 a 14 días (Nash y Beall, 1980).

3. EXPOSICION

La base de datos STORET no contiene datos de evaluación para el maneb, y no se localizó tampoco información relativa a las concentraciones ambientales del maneb en el suelo, el agua o el aire.

La exposición de seres humanos al maneb tiene lugar principalmente por medio de los residuos presentes en alimentos. Duggan *et al.* (1966) midieron el contenido de plaguicidas de los alimentos utilizando la dieta total (todos los alimentos consumidos a lo largo de un período de 2 semanas por un hombre de 18 años). Estos investigadores recolectaron 82 alimentos de 18 supermercados en Boston (Massachusetts), Kansas City (Missouri) y Los Angeles (California); los separaron en 12 clases y después los mezclaron formando una pasta. De los 216 compuestos analizados, cinco contenían residuos de ditiocarbamato que variaron de 0,4 a 0,8 ppm, calculados como concentraciones equivalentes de zineb. Estos alimentos fueron principalmente gramíneas y cereales, así como verduras de hoja, crudas y procesadas. Además de la exposición a través de los residuos en alimentos, los seres humanos que se dedican a la aplicación del maneb en cultivos o los que viven en la vecindad de las áreas de aplicación también pueden estar expuestos.

El interés relacionado con la exposición a los residuos del maneb en los alimentos se intensifica por los aumentos en los niveles de la ETU observados en alimentos cocidos y procesados. Son pequeños los niveles de la ETU que se han encontrado en manzanas, tomates, uvas, peras, papas, pepinos, calabazas o melones cosechados; sin embargo, la cocción, procesamiento o almacenamiento de tales alimentos han dado por resultado aumentos detectables en los niveles de la ETU (Ross *et al.* 1978; Ripley y Cox, 1978; Ripley *et al.* 1978; Ripley y Simpson, 1977; Pease y Holt, 1977, y Watts *et al.*, 1974).

4. DISPOSICION Y FARMACOCINETICA DEL COMPUESTO

4.1. Absorción

No se localizaron en la literatura disponible detalles explícitos sobre la absorción del maneb, tal como los niveles en plasma sanguíneo o la cinética de absorción. Sin embargo, con base en los datos de metabolismo, distribución y excreción puede inferirse que el maneb es absorbido hasta cierto punto desde el aparato gastrointestinal (GI) después de su administración oral a ratas y ratones (Brockner y Schlatter, 1979; Seidler *et al.* 1970; Jordan y Neal, 1979).

Brockner y Schlatter (1979) administraron [^{54}Mn]-maneb a dos ratas hembra por intubación gástrica, con un nivel de 2×10^5 mol/kg y observaron 96,8 y 94,3% de las dosis administradas del material radiactivo en las heces, dentro de las 20 horas siguientes a la administración. Considerando la intensa actividad del [^{54}Mn] en las heces y su actividad [^{54}Mn] residual en el hígado ($2,84 \times 10^{-3}$ y $4,46 \times 10^{-3}$ de la dosis administrada de este elemento radiactivo por gramo de tejido húmedo), los autores llegaron a la conclusión de que el Mn (II) no se absorbió en gran proporción en el intestino, y que la mayor parte de lo absorbido fue retenido por el hígado y ulteriormente excretado a los intestinos por los conductos biliares. Brockner y Schlatter (1979) informan de una mayor absorción del [^{14}C]-maneb (no especificándose la localización del marcado) en comparación con la absorción del [^{54}Mn] maneb desde el tracto GI. Estas tasas de absorción diferentes podrían deberse al fenómeno de hidrólisis ácida observado por Seidler *et al.*, (1970), en la que la hidrólisis del [^{14}C]-maneb dio origen a etilendiamina y disulfuro de carbono bajo condiciones de acidez similares a las presentes en el estómago. Parecería que los metabolitos orgánicos marcados con [^{14}C] originados por hidrólisis ácida se absorben con rapidez por el tracto GI, mientras que los metabolitos inorgánicos marcados con [^{54}Mn] no se absorben por el tracto GI sino que se excretan casi en su totalidad en las heces.

4.2. Distribución

Seidler *et al.* (1970) administraron [^{14}C]-maneb (no especifican la localización del marcado) en dosis única oral de 390 mg/kg de peso corporal a ratas. En los días 1 y 5 después del tratamiento, 1,2 y 0,18% de la dosis administrada, respectivamente, fue detectada en forma de metabolitos del maneb en la glándula tiroides, hígado, riñones, bazo y el encéfalo. No se discuten otros detalles en el resumen de que se dispone, de este estudio.

Brocker y Schlatter (1979) detectaron actividad residual del [^{54}Mn] en el hígado y los riñones de dos ratas hembra a las que se administró la dosis única oral por intubación gástrica de maneb marcado con [^{54}Mn] con una concentración de 2×10^{-5} mol/kg. Las actividades residuales en el hígado de cada uno de los animales fueron de $2,84 \times 10^{-3}$ y $4,46 \times 10^{-3}$, expresadas como la fracción de la dosis administrada marcada con [^{54}Mn] por gramo de tejido húmedo, mientras que la actividad residual en los riñones fue de $1,51 \times 10^{-3}$ y $< 1,23 \times 10^{-3}$.

4.3 Metabolismo

Seidler *et al.* (1970) detectaron etilendiamina, monosulfuro de etilenditiuramo (sinónimo de MET) y ETU como metabolitos del maneb en la orina y las heces de animales tratados, después de la administración oral de una dosis única de 390 mg de maneb marcado con [^{14}C] por kilogramo de peso corporal en ratas. En las 24 horas después de la administración, 49,5% de la dosis fue excretada en la orina y las heces en la forma de etilendiamina, MET y ETU; 5 días después de administrada la dosis, se encontró el 55% de ésta, en la forma de estos metabolitos, en la orina y las heces de los animales tratados.

Jordan y Neal (1979) administraron [^{14}C]-maneb suspendido en 0,15 ml de aceite de oliva a ratones macho adultos ND/4(s)BR mediante cebos en dosis de 0,05 y 0,25 mmol/kg. La mayor parte de la actividad del [^{14}C] detectada en la orina (77,8%), con la dosis más alta, consistió en metabolitos polares no identificados; los metabolitos identificados fueron el ETU (15,8%) y la etilenurea (4,0%). A los metabolitos polares no identificados les correspondió 82,4% de la radiactividad en la orina de los ratones a los que se administró [^{14}C]-maneb en una dosis de 0,05 mmol/kg; también se detectaron ETU (7,8%) y etilenurea (6,8%) como metabolitos urinarios. El [^{14}C]-maneb no fue metabolizado a [^{14}C]-bióxido de carbono o [^{14}C]-sulfuro de etilendisotiocianato.

4.4. Excreción

Seidler *et al.* (1970) administraron dosis orales únicas de [^{14}C]-maneb a ratas en una dosis de 390 mg/kg. En las primeras 24 horas subsecuentes a la dosis, 49,5% de la dosis administrada fue excretada como metabolitos en las heces y la orina, mientras que el 55% fue excretada como metabolitos en heces y orina dentro de los cinco días después del tratamiento. Aproximadamente un 33% de la actividad del [^{14}C] recuperado se excretó en la orina, y ~67% fue excretado en las heces.

Brocker y Schlatter (1979) informaron que >99% de una dosis oral única administrada a dos ratas hembra (por intubación gástrica) de 2×10^{-5} mol/kg de [^{14}C]-maneb fue recuperado en la orina y las heces en las 72 horas posteriores al tratamiento. Las recuperaciones de la actividad del carbono radiactivo en la orina fueron de 48,5 y 41,0%; en las heces, de 63,2 y 53,7%, y en el aire exhalado, de 0,24 y 0,60%. Brocker y Schlatter (1980) observaron además que la actividad del carbono 14 excretado en la orina de las ratas fue independiente de la dosis de [^{14}C]-maneb que se administró. Los datos de excreción de 39 ratas hembra indicaron que cerca del 50% de la radiactividad administrada fue excretada en la orina, después de una dosis única oral de [^{14}C]-maneb de 23 microgramos a 1,4 g/kg de peso corporal.

Brocker y Schlatter (1979) administraron una dosis oral única de [^{54}Mn]-maneb por intubación gástrica, con un nivel de 2×10^{-5} mol/kg, a dos ratas hembra. Dentro de las 20 horas posteriores a la administración, 94,3 y 96,8% de la actividad del [^{54}Mn] se excretó en las heces de los dos animales tratados.

Jordan y Neal (1979) administraron [^{14}C]-maneb (no se especificó la localización del marcado) con cebo, en una sola dosis, de 0,05 ó 0,25 mmol/kg de peso corporal, a ratones macho adultos ND/4(s)BR. Del total de la actividad del carbono radiactivo excretado en la orina y las heces con la dosis más baja, 68,5 y 31,5% fueron detectados en los días 1 y 2, respectivamente, después del tratamiento. Con la dosis más alta, 83,9% de la actividad recuperada del [^{14}C] en la orina y las heces fue excretada en las 24 horas subsiguientes a la administración, mientras que la excreción del 16,1% restante se encontró entre las 24 y 48 horas posteriores a la administración de la dosis. Más del 90% de la actividad del [^{14}C] recuperada en las primeras 48 horas con ambas dosis fue detectada en las heces, y < 10% en la orina de los animales tratados. La mayor parte de la radiactividad del [^{14}C] excretada en la orina correspondió a metabolitos polares no identificados; también estuvieron presentes en la orina cantidades menores de ETU y etilenurea, marcados con [^{14}C]. El [^{14}C]-maneb no fue excretado por vía pulmonar en la forma de bióxido de carbono marcado con [^{14}C] y tampoco fue detectado en la orina el sulfuro de etilendisotiocianato marcado con el elemento radiactivo.

5. EFECTOS

5.1. Carcinogenicidad

No se observó aumento significativo en los tumores de ratones (C57BL/6 x C3H/Anf) F_1 o (C57BL/6 x AKR) F_1 , después de la administración de la dosis máxima tolerada (DMT) de maneb administrado en cebos y dieta en forma combinada (Innes *et al.*, 1969; BRL, 1968). Se administraron en cebos dosis de maneb de 0 ó 46,4 mg/kg/día, en gelatina al 0,5%, durante tres semanas, a grupos de 18 ratones hembra y 18 machos de cada cepa, y en forma subsecuente, fueron administradas en la dieta concentraciones de maneb de 0 ó 158 ppm respectivamente, *ad libitum* por espacio de 81 a 83 semanas. No se ajustó la DMT con relación a los cambios en el peso corporal durante la fase de administración con cebos de este estudio, pero sí se realizó el ajuste antes de iniciada la dieta. En cuanto a la cepa (C57BL/6 x C3H/Anf) F_1 , el número de machos con tumores fue de 2/18, en comparación con 22/79 en el grupo control, mientras que en las hembras la relación fue de 0/17, en contraste con 8/87 del grupo control. En lo relativo a la cepa (C57BL/6 x AKR) F_1 , el número de machos con tumores fue de 4/18 y 16/90 en el grupo control, mientras que el número de hembras fue de 3/18 comparado con 7/82 para el de control. No hubo una diferencia significativa entre las cepas de ratones tratadas y sus controles respectivos, para ambos sexos, en cuanto a la incidencia del reticulosarcoma, linfoma maligno, adenoma pulmonar, carcinoma pulmonar, hepatoma, carcinoma mamario o papiloma gástrico.

Se administró una sola dosis subcutánea de maneb en gelatina al 0,5% con un nivel de 0 ó 100 (DMT) mg/kg a grupos de 18 ratones macho y 18 hembras de las cepas (C57BL/6 x C3H/Anf) F_1 y (C57BL/6 x AKR) F_1 , y se los observó subsecuentemente durante 18 meses (BRL, 1968). No hubo aumento significativo en el número de animales con tumores de una u otra cepa de animales tratados. El número de machos con tumores en la cepa (C57BL/6 x C3H/Anf) F_1 fue de 2/17 y de 27/141 en el grupo control, mientras que las hembras con tumores fueron 0/18 comparado con 9/154 en el grupo control. El número de machos con tumor de la cepa (C57BL/6 x AKR) F_1 fue de 1/18, en comparación con 8/161 en el grupo control; el número de hembras que presentaron tumores fue de 1/17 en el grupo en experimentación, mientras que en el grupo control fue de 17/157. No hubo diferencia significativa en las cepas de ratones tratadas y sus controles respectivos, para ambos sexos, en cuanto a la incidencia de reticulosarcoma, linfoma maligno, adenoma pulmonar, carcinoma pulmonar, hepatoma, carcinoma mamario o papiloma gástrico.

Se administraron con cebos dosis de maneb de 0 ó 500 mg/kg de peso corporal seis veces por semana durante un máximo de nueve

de ratones y en el escaso número de ratas que sobrevivieron al tratamiento, en los ensayos de carcinogenicidad de que se dispuso, hicieron imposible una evaluación de la carcinogenicidad del maneb en animales en experimentación. No se tienen datos relativos a la carcinogenicidad de la sustancia en humanos. La IARC (1982) no considera al maneb en su más reciente evaluación como una sustancia química para la cual haya evidencia suficiente de carcinogenicidad en animales en experimentación.

5.2. Mutagenicidad

La genotoxicidad del maneb ha sido sometida a prueba en diversos ensayos con bacterias, levaduras, la mosca *Drosophila melanogaster* y células de mamíferos. Los resultados de estas pruebas se resumen en la tabla 5-1.

El maneb no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa efectuada con *Salmonella typhimurium* (De Lorenzo *et al.*, 1978), o presentó actividad mutagénica débil (Warren *et al.*, 1976) al someter a prueba las cepas TA1535, 1537, 1538, 98 y 100. No obstante, maneb indujo un número significativo de mutaciones inversas en la cepa B de *Escherichia coli* (Warren *et al.*, 1976). Además, arrojó resultados positivos (cepa D-7) y negativos (cepa D-4) que dependieron de las cepas de *Saccharomyces cerevisiae*, en una prueba de conversión mitótica de genes (Warren *et al.*, 1976; Guerzoni *et al.*, 1976; Siebert *et al.*, 1970).

Vasudev y Krishnamurthy (1980) administraron 0; 5; 10 ó 15 mg de maneb en 100 ml de alimento, a larvas de *Drosophila melanogaster*. Con la dosis más alta hubo un aumento leve, pero no estadísticamente significativo, en la frecuencia de mutaciones letales recesivas autosómicas o relacionadas con el sexo.

La aplicación de 10 microgramos de maneb por mililitro de medio dio por resultado una inhibición del 42% en la síntesis de ADN de los timocitos de ratas, otra del 63% en la síntesis programada del ADN de linfocitos humanos, y una del 58% en la síntesis no programada del ADN de linfocitos humanos (Rocchi *et al.*, 1980).

5.3. Teratogenicidad

En un estudio de teratogenicidad que consistía de tres experimentos, Petrova-Vergieva e Ivanova-Chemishanska (1973) administraron maneb a ratas blancas preñadas, en dosis única oral de 0; 0,5; 1,0; 2,0 ó 4,0 g/kg en los días 11 ó 13 de la gestación, o en la forma de dosis orales repetidas de 0; 125; 250 ó 500 mg/kg/día por espacio de 20 días a partir del día 2 de la gestación. Se efectuó la cesárea en el día 21 de la gestación. En los dos primeros experimentos.

CUADRO 5-1
Pruebas de mutagenicidad del maneb

Prueba	Organismo indicador	Aplicación	Concentración o dosis	Sistema de activación	Respuesta*	Comentario	Referencia
Mutación inversa	<i>S. Typhimurium</i>	Incorporación en placa	10 – 1,500 mg/placa	± S-9		NC	De Lorenzo <i>et al.</i> , 1978
	TA1535				=		
	TA1537				=		
	TA1538				=		
	TA98				=		
	TA100				=		
Mutación inversa	<i>S. Typhimurium</i>	NR	NR	NR		La actividad mutágena de maneb fue débil ("±") en las cepas de <i>S. Typhimurium</i> investigadas	Warren <i>et al.</i> , 1976
	TA1535				±		
	TA1537				±		
	TA1538				±		
	TA98				±		
	TA100				±		
Mutación inversa	<i>E. Coli</i> cepa B	NR	NR	Ninguno	+	NC	Warren <i>et al.</i> , 1976
Conversión mitótica de genes	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> cepa D-7	NR	NR	Ninguno	+	NC	Warren <i>et al.</i> , 1976
Conversión mitótica de genes	<i>S. cerevisiae</i> cepa NR	NR	5 ppm	Ninguno	+	NC	Guerzoni <i>et al.</i> , 1976
Conversión mitótica de genes	<i>S. cerevisiae</i> cepa D-4	Maneb con células en medios de incubación	750 ppm	Ninguno	-	NC	Siebert <i>et al.</i> , 1970

* Respuestas: +, positiva; -, negativa; =, negativa con y sin el sistema de activación S-9 ±, positiva con el sistema de activación S-9 y negativa sin él; ±, negativa con el sistema de activación S-9 y positiva sin él.
NR = No referido; NC = No hay comentario.

CUADRO 5-1 (continuación)
Pruebas de mutagenicidad del maneb

Prueba	Organismo indicador	Aplicación	Concentración o dosis	Sistema de activación	Respuesta*	Comentario	Referencia
Letal recesiva ligada al sexo	<i>Drosophila melanogaster</i>	Alimentación de larvas	0, 5, 10 ó 15 mg de maneb/100 mL de alimento	Ninguno	-	Hubo un aumento leve pero no estadísticamente significativo en la frecuencia de mutaciones con el nivel de 15 mg/100 mL	Vasudev y Krishnamurthy, 1980
Letal recesiva autosómica	<i>Drosophila melanogaster</i>	Alimentación de larvas	0, 5, 10 ó 15 mg de maneb/100 mL de alimento	Ninguno	-	Hubo un aumento leve pero no estadísticamente significativo en la frecuencia de mutaciones con el nivel de 15 mg/100 mL	Vasudev y Krishnamurthy, 1980
Inhibición de la síntesis de ADN	Timocitos de rata	Cultivo de células	0, 1, 10 ó 100 microgramos/mL	Ninguno	+	Inhibición de 42% en la síntesis de ADN con el nivel de 10 microgramos/mL	Rocchi et al., 1980
Inhibición de la síntesis programada de ADN	Linfocitos humanos	Cultivo de células	10 microgramos/mL	Ninguno	+	Inhibición 63% en la síntesis programada de ADN	Rocchi et al., 1980
Inhibición de la síntesis no programada de ADN	Linfocitos humanos	Cultivo de células	10 microgramos/mL	Ninguno	+	Inhibición de 58% en la síntesis no programada de ADN	Rocchi et al., 1980

* Respuestas: +, positiva; -, negativa; =, negativa con y sin el sistema de activación S-9 ±, positiva con el sistema de activación S-9 y negativa sin él; =, negativa con el sistema de activación S-9 y positiva sin él.
NR = No referido; NC = No hay comentario.

Se consideró que las malformaciones macroscópicas incluían, para los fines de este estudio, exencefalia, encefalocele, hidrocefalia, exoftalmo, paladar hendido, labio hendido, micrognatia, retraso en el desarrollo de las patas anteriores o posteriores y aparición de dedos hipocráticos, ectrodactilia u oligodactilia de patas anteriores, ectrodactilia o polidactilia de patas posteriores, acortamiento de la cola, cola retorcida y hernia umbilical. No se observaron efectos significativos en las madres o sus descendientes que recibieron en el día 11 de la gestación una dosis que los expuso a 0,5 g/kg, mientras que sí hubo un aumento significativo en la incidencia del número total de fetos con malformaciones macroscópicas ($p < 0,001$) con las dosis de 1,0; 2,0 y 4,0 g/kg. Se observó también un aumento significativo en la mortalidad fetal ($p < 0,001$) con las dosis de 2,0 y 4,0 g/kg administradas en el día 11 de la gestación, apreciándose también un aumento significativo en el número de resorciones ($p < 0,001$) con la dosis de 4,0 g/kg administrada el día 11 de la gestación. No se observó efecto alguno en las madres o los fetos con la dosis de 0,5 g/kg en animales tratados el día 13 de la gestación, mientras que sí hubo un aumento significativo en el número total de fetos con malformaciones macroscópicas ($p < 0,001$) con las dosis de 1,0; 2,0 y 4,0 g/kg. Se estableció una NSEO de maneb de 500 mg/kg de peso corporal, a partir de estos experimentos con una sola dosis y, por lo tanto, se administró la sustancia en dosis ≤ 500 mg/kg/día a lo largo de la gestación (días 2 al 21). No hubo efectos sobre las madres o los fetos con las dosis de 125 y 250 mg/kg/día, mientras que con 500 mg/kg/día se redujo levemente el peso fetal corporal promedio aunque no hubo un efecto significativo en la incidencia de malformaciones (apenas 1 de 100 fetos tratados las presentaba, en comparación con 0 de 73 fetos control). Los autores advirtieron que las dosis que indujeron efectos teratogénicos fueron muy altas, equivalentes a $> 1\,000$ o más veces la ingestión humana diaria que resultaría del consumo de alimentos que contengan los máximos residuos permitidos de maneb (Petrova-Vergieva e Ivanova-Chemishanska, 1973).

Larsson *et al.* (1976) administraron maneb con cebo en niveles de 0; 400; 770 ó 1 420 mg/kg a ratones hembras NMRI preñadas en los días 9 ó 13 de la gestación, o a ratas Sprague-Dawley preñadas en el día 11 de la gestación. Se dio muerte a los animales de ambas especies en el día 18 de la propia gestación. Las malformaciones macroscópicas consideradas para los fines de este estudio incluyeron: paladar hendido, braquignatia, posición anormalmente baja de la oreja, ojos abiertos; exoftalmia, anoftalmia o microftalmia; exencefalia, hidrocefalia, meromelia, sindactilia, adactilia u oligodactilia; pie zambo, acortamiento de la cola, hernia umbilical, edema y constricción de la región del cuello. En los fetos de estos ratones no se observaron efectos teratogénicos, relacionados con la administración de la sustancia o con la intoxicación de la madre, con ninguna de las dosis

utilizadas. En ratas tampoco hubo malformaciones fetales con la dosis de 400 mg/kg, mientras que aumentó la frecuencia de resorción. El incremento en la incidencia de resorciones y malformaciones macroscópicas fue apreciable en los fetos de ratas tratadas con dosis de 770 y 1 420 mg/kg; todos los fetos viables con ambas dosis presentaban malformaciones (es decir, 24/24 y 45/45, respectivamente), en cambio, sólo hubo malformaciones en 1/102 fetos control viables. De los fetos examinados, 7/7 descendientes de ratas tratadas con 770 mg/kg y 2/2 descendientes del grupo de 1 420 mg/kg presentaban malformaciones del esqueleto, incluidas entre ellas fusión de costillas y malformaciones de la columna vertebral y de los miembros; 5/7 de la dosis 770 mg/kg y 10/10 de la dosis de 1 420 mg/kg presentaron malformaciones internas, como hidrocefalia, malformaciones de la médula espinal y de los ojos, dilatación de la pelvis renal y hemorragias internas. En cuanto a los fetos control estudiados, 0/36 tenían malformaciones del esqueleto y 1/14 sufrió malformación interna.

Se observó una disminución progresiva en los efectos teratogénicos al administrar dosis cada vez mayores de acetato de cinc (0; 15; 30 y 60 mg/kg) junto con el maneb (este último en dosis de 750 mg/kg) a ratas en el día 11 de la gestación (Larsson *et al.*, 1976; Larsson, 1976). Los autores plantearon la hipótesis de que el mecanismo de la teratogenicidad del maneb depende de la disponibilidad de cinc, considerando los datos de teratogenicidad de otros ditiocarbamatos que contienen cinc, ya que el maneb es una sustancia quelante que se puede ligar al cinc, elemento que requieren muchos sistemas enzimáticos.

Chernoff *et al.* (1979) efectuaron un estudio de teratogenicidad con ratas y ratones expuestos al maneb in utero y un estudio posnatal con ratas expuestas al maneb in utero y por la leche de las madres en el período de lactancia. Se administró el maneb por intubación gástrica a ratones hembra CD-1 preñadas en dosis de 0; 375; 750 ó 1 500 mg/kg/día en los días 7 a 16 de la gestación, mientras que ratas Sprague-Dawley preñadas recibieron por intubación gástrica dosis de 0; 120; 240 ó 480 mg/kg/día en los días 7 al 16 de la gestación. Se dio muerte a los ratones el día 18 de la gestación, y a las ratas en el día 21. El maneb fue administrado por intubación gástrica a ratas Sprague-Dawley preñadas para el estudio posnatal a niveles de 0; 240 ó 480 mg/kg/día a partir del día 7 de la gestación y hasta el día 15 del puerperio. Se observaron en las madres tratadas un aumento significativo de la relación del peso del hígado sobre el peso corporal ($p > 0,001$) y una reducción en el número de centros de osificación caudal de los fetos ($p < 0,05$), relacionados con la dosis administrada. Se observó intoxicación materna entre las ratas tratadas, que se manifestó por una disminución significativa relacionada con la dosis, en el aumento de peso ($p < 0,001$) y un aumento en la relación

entre el peso del hígado sobre el peso corporal ($p < 0,001$). Los efectos fueron apreciables sólo con la dosis de 480 mg/kg/día en ratas y comprendieron una depresión significativa del peso fetal ($p < 0,05$), disminución significativa del grado de osificación caudal ($p < 0,05$) e hidrocefalia en 18 fetos, de 4 de 29 camadas. (Ningún feto de las 21 camadas control tuvo hidrocefalia). En cuanto al estudio posnatal, ocurrieron cambios menores estadísticamente significativos ($p < 0,05$) en neonatos, incluyendo un aumento del peso corporal de las hembras en el día 1 después del nacimiento y un retraso en la fecha en que los machos abrieron los ojos. La exposición perinatal y posnatal combinada de maneb no fue seguida por efectos relacionados con la dosis en el parto o el tamaño de las camadas, ni por cambios en la conducta o el desarrollo de las ratas recién nacidas (Chernoff *et al.*, 1979; Kavlock y Chernoff, 1978).

La literatura rusa incluye varios estudios sobre teratogenicidad, pero sólo en forma de resúmenes y, por lo tanto, son pocos los detalles disponibles en lo concerniente al diseño y los resultados de los experimentos. El maneb indujo efectos teratogénicos y embriotóxicos significativos cuando se administró en dosis única oral durante la gestación o diariamente a lo largo de esta última en una concentración de 0,25 a 4,0 g/kg a ratas preñadas (Ivanova-Chemishanska *et al.*, 1975a). Ivanova-Chemishanska (1971) informa de efectos embriotóxicos y teratogénicos en los fetos de ratas después de la administración oral de maneb en dosis de 1/20 a 1/5 de la DL_{50} . Matokhnyuk (1971) informa que no hubo efectos embriotóxicos en los descendientes de ratas expuestas a los vapores del maneb en una concentración de 30 mg/m³ durante la gestación (no se informa del régimen de exposición).

Grolleau *et al.* (1975) rociaron maneb en una concentración de 10,0 kg/ha sobre huevos de codorniz japonesa. No se observaron cambios histopatológicos relacionados con el tratamiento en los pollos, al nacimiento, y tampoco hubo efectos en la tasa de anomalías o malformaciones en los pollos al nacer o en los pollos un mes después de salir del cascarón.

5.4. Otros efectos sobre la reproducción

En la literatura rusa se han publicado varios estudios relacionados con mamíferos. Los resúmenes de tales investigaciones publicados en inglés brindan información muy limitada.

Ivanova-Chemishanska *et al.* (1975b) administraron maneb por vía oral a ratas hembra y macho en una dosis equivalente a 0,002-0,1 de la DL_{50} (no se informa cuál fue la dosis real) dos veces por semana a lo largo de 4,5 meses. Los efectos relacionados con las dosis en las hembras tratadas incluyeron estimulación de la atresia folicular, trastornos de la ovulación, alteración en la maduración de

los folículos de De Graaf y alteraciones del desarrollo de los cuerpos lúteos; niveles alterados de estrógenos y progesteronas produjeron una alteración del ciclo del estro. En cuanto a los machos tratados, hubo ausencia de espermatozoides maduros y una reducción de la movilidad y viabilidad del esperma, como resultado de disminución en los niveles de andrógenos testiculares. El tratamiento de machos o hembras dio por resultado una disminución en el número de gestaciones a término; en dos generaciones sucesivas (F_1 y F_2) se observaron reducciones en la fertilidad, la gestación y la lactación.

Shtenberg *et al.* (1969) administraron dosis orales de maneb en aceite de girasol a ratas macho y hembra con niveles de 5; 10 ó 30 mg/kg por espacio de 4; 7 u 11 a 12 meses. Estos autores informan de efectos de alteración de los espermatozoides y el ciclo del estro, que fueron dependientes de la dosis y cuya gravedad aumentó conforme se prolongó la exposición. Los efectos relacionados con el tratamiento que se apreciaron con las dos dosis más elevadas, incluyen disminución de la fertilidad entre las hembras, aumento en la incidencia de partos de feto muerto, aumento de la mortalidad fetal una semana después del nacimiento, reducción del peso corporal fetal y retraso del desarrollo físico de los fetos. También se apreciaron efectos reproductivos no especificados en la tercera generación (F_2).

Se observó disminución de las actividades testiculares de la deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato y de la deshidrogenasa del succinato en ratas macho que recibieron dosis orales de maneb de 30 mg/kg/día durante 11 meses (Shtenberg *et al.*, 1973).

Weppelman *et al.* (1980) no observaron ningún efecto sobre la producción de huevos o sobre los órganos reproductores de gallinas ponedoras a las que se administraron 600 ppm de maneb en la dieta durante 7 días.

5.5. Toxicidad crónica y subcrónica

Sobotka *et al.* (1972) investigaron los efectos de concentraciones bajas de maneb en la dieta sobre la conducta y el sistema neuroendocrino al administrar maneb a ratas machos jóvenes Osborne-Mendel. Las ratas fueron expuestas a 0; 0,5; 1,0 ó 10 ppm de maneb (ya sea directamente o, en las ratas recién nacidas, por exposición de las madres) en 1 de 3 períodos de exposición: 28 días a lo largo del período neonatal, 5 meses después del destete o durante los períodos neonatal y posdestete. No se observaron efectos sobre el peso corporal o el de la tiroides y del encéfalo con todas las dosis y períodos de exposición. La conducta como parámetro de actividad exploratoria en los animales destetados de 30 días de edad presentó depresión por exposición a 10 ppm en la dieta durante el período neonatal, mientras que mejoró la capacidad de aprendizaje de este mismo grupo de ratas en la edad adulta y también el de las ratas ex-

puestas a 1 ppm de maneb en la dieta durante el período neonatal. Se observó un aumento en los niveles plasmáticos de corticosterona en ratas expuestas a 0,5 ó 10 ppm sólo en el período de posdestete. Las ratas expuestas en los períodos neonatal o posdestete, pero no en ambos, presentaron disminuciones estadísticamente significativas de 7 a 23% en la actividad de la colinesterasa encefálica en todos los niveles de exposición.

En varios estudios de toxicidad subcrónica citados en la literatura rusa se evaluaron uno o varios aspectos toxicológicos; sólo se tuvo acceso a resúmenes de estos estudios, en los que se brindan detalles limitados. *Przezdziecki et al.* (1969) alimentaron ratas hembra Wistar con una dieta que incluyó 163 mg de maneb/kg por espacio de 7 meses y observaron disminuciones estadísticamente significativas en el peso de riñones, glándulas suprarrenales y ovarios, así como un aumento en el peso de la tiroides. No midieron efecto alguno sobre los índices hematológicos, mientras que los exámenes al microscopio no revelaron alteraciones patológicas de los órganos parenquimatosos. *Orlova et al.* (1971) observaron disminución de la actividad enzimática de las glándulas sexuales, encéfalo e hígado de ratas de ambos sexos después de la administración oral de 30 mg/kg/día de maneb durante 5 meses. *Matokhnyuk* (1971) expuso ratas a los vapores del maneb en una concentración de 300 mg/m³ durante un mes y observó un aumento en el piruvato sanguíneo, así como disminuciones en los eritrocitos y en la deshidrogenasa del succinato en riñones y corazón. Se informó que la concentración umbral para que se manifieste la toxicidad derivada de la exposición al maneb por inhalación fue de 4,7 mg/m³.

La administración oral subcrónica del maneb a ratas dio por resultado alteraciones en la glándula tiroides y sus funciones normales. Después de su inclusión en la dieta, en concentraciones de 0; 250; 500; 1 000 ó 1 500 ppm durante 60 días a ratas Osborne-Mendel, *Sobotka* (1971) observó cambios relacionados con las dosis en el patrón electroforético de proteínas solubles del tejido tiroideo. En el manuscrito del estudio no está clara la nocividad de estos cambios o su relación con la dosis. *Bankowska et al.* (1970) administraron concentraciones en la dieta de 0; 500 ó 5 000 ppm de maneb a ratas macho por espacio de seis semanas y observaron cambios microscópicos y macroscópicos en la glándula tiroides, así como una reducción en la captación de ¹²⁴I por la glándula tiroides con ambos niveles de dosis. *Ivanova-Chemishanska et al.* (1971) administraron maneb por vía oral en una suspensión acuosa equivalente a 0,1 de la DL₅₀ a 12 ratas macho albinos diariamente, por espacio de 30 días. Los cambios en la tiroides, determinados por medio de microscopia simple y electrónica, incluyeron incremento en la función tiroidea e hiperplasia. Estos cambios en la tiroides, junto con la disminución en la concentración de yodo por la tiroides, llevaron a los autores a la

conclusión de que el aumento de la estimulación por la tirotropina indujo los cambios observados.

Diversos estudios subcrónicos por vía oral en ratas y conejos indicaron que la sangre es también un órgano blanco para la toxicidad del maneb. Olefir y Karpenko (1971) advirtieron disminución en las propiedades protectoras de los leucocitos, en particular la habilidad de los neutrófilos para digerir microbios fagocitados, después de la administración oral de maneb en dosis de 5% de la DL_{50} a ratas durante 4 meses. Kurbat (1968) administró maneb por la vía oral en dosis de 50 a 500 mg/kg/día en suspensión del 2 al 20% en almidón, a conejos hembra y macho durante 78 días. Se encontró leucopenia con todas las dosis, y se produjo la muerte de todos los animales tratados entre los días 12 y 78 subsecuentes a la administración de la dosis. En la autopsia se observaron hemorragias petequiales múltiples de la mucosa del aparato GI, las capas externas del miocardio y debajo de la pleura visceral. Karpenko *et al.* (1978) administraron dosis oral de 250 mg/kg/día de maneb a conejos por espacio de 2,5 meses, e informaron de inflamación, ruptura de fibras y hemorragia de los vasos sanguíneos del corazón, pulmones, riñones y piel, efectos relacionados con el tratamiento. En un estudio a más corto plazo (dos a cuatro semanas), usando el mismo esquema de dosis, Karpenko (1975) observó aumento en la coagulación de la sangre de los conejos tratados, lo cual podría explicar las condiciones hemorrágicas y trombóticas previamente mencionadas que se observaron en experimentos subcrónicos.

5.6 Otra información pertinente

La DL_{50} oral del maneb en ratas es, según informes, de 6 750 mg/kg (NIOSH, 1983). También se señala (NIOSH, 1983) que la dosis oral tóxica más baja del maneb en ratas preñadas de 11 días fue de 1 000 mg/kg. La sustancia presenta alto grado de irritación para la piel y es alergena, y produjo una hipersensibilidad notable por contacto cuando se aplicó a la piel de conejillos de indias (no se informa de la duración de la exposición ni de la dosis) (Matsushita *et al.*, 1976, 1978).

Koizumi *et al.* (1979) informan sobre un estudio del caso de un hombre de 62 años de edad que, sin exposición previa al maneb, sufrió una exposición aguda a éste cuando aplicaba el plaguicida en un jardín de 200 m². El sujeto presentó síntomas transitorios de oliguria, diarrea y ronquera, con insuficiencia renal aguda y anormalidades en el electrocardiograma que se corrigieron mediante hemodiálisis. Aproximadamente una semana después de la exposición se observó un exantema pruriginoso en la espalda y el abdomen de esta persona.

Wattenberg *et al.* (1977) observaron, en ratones hembras CF₁, mantenidos con una dieta complementada con 5 g de maneb/kg, la inhibición completa del cáncer de colon inducido por la administración subcutánea de 1,2-dimetilhidracina.

6. TOXICIDAD ACUATICA

6.1. Aguda

Se han empleado diversas especies de peces, de agua dulce y de agua salada, en pruebas de mortalidad aguda con maneb (usualmente con una pureza de 80 a 85%). Como se resume en el Cuadro 6-1, la más sensible de las especies sometidas a prueba parece ser la marina *Pagurus major*; mientras que las más tolerantes a esta sustancia fueron la lisa *Mugil cephalus* y el pez luna de agallas azules *Lepomis macrochirus*. Los valores de la CL_{50} , para las diversas especies, variaron de 0,18 a 0,99 ppm para 96 h; 0,33 a 1,45 para 48 h y de 0,90 a 2,25 ppm para 24 h.

Se han efectuado pruebas de mortalidad aguda con maneb en otros tipos de organismos acuáticos (Cuadro 6-2). Los valores de la TL_{50} con diversas concentraciones de maneb se determinaron en salamandras acuáticas adultas de ambos sexos, *Triturus cristatus* (Zaffaroni *et al.*, 1978). Las hembras fueron menos sensibles y sobrevivieron casi el doble de tiempo que los machos con una concentración dada de maneb. Cuando ésta fue de 125 ppm, los valores de la TL_{50} para las hembras fueron de 16 y para los machos de 8,8 h. Los tiempos de supervivencia con concentraciones de maneb de 100; 75 y 50 ppm fueron cada vez mayores, y los machos considerablemente más sensibles. Todos los machos murieron en un lapso de 25 días ($TL_{50} = 255$ h) con la dosis de 25 ppm de maneb, mientras que algunas hembras todavía estaban vivas después de cinco meses (Zaffaroni *et al.*, 1978).

La CL_{50} de 48 horas para el molusco berberecho (*Cardium edule*) y para el equinodermo estrella de mar (*Asterios rubens*) variaron de 100 a 300 y 33 a 100 ppm de maneb, respectivamente. Se utilizaron cuatro crustáceos, a saber, el camarón café *Crangon crangon*, el copépodo *Nitocra spinipes*, la pulga de agua *Daphnia pulex* y el anfípodo *Hyalella azteca*, para pruebas de toxicidad aguda del maneb (véanse datos específicos en el Cuadro 6-2). La CL_{50} de 96 horas para el copépodo importante fuente de alimento de muchos peces, se determinó en 0,11 ppm de maneb (Linden *et al.*, 1979). La CL_{50} para la larva del mosquito *Culex restuans* fue alta ($> 4\ 900$ ppm), lo cual indica su tolerancia al maneb.

6.2. Efectos crónicos

Bancroft y Prahlad (1973) informaron que 2,5 a 5,0 ppm de maneb causaron retraso en el crecimiento y cambios histopatológicos y macroscópicos en los embriones del anfibio *Xenopus laevis*. La reducción en el tamaño y el retraso o la interrupción de la producción

CUADRO 6-1
Efectos letales agudos del maneb para peces

Especie	Duración	Concentración (mg/L)	Método	Efecto	Referencia
<i>Lepomis macrochirus</i>	24 h	2,25	NR	CL ₅₀	Schneider, 1979
	48 h	1,45	NR	CL ₅₀	Schneider, 1979
	96 h	0,99	NR	CL ₅₀	Schneider, 1979
<i>Alburnus alburnus</i>	96 h	0,52	estático*	CL ₅₀	Linden <i>et al.</i> , 1979
<i>Rasbora heteromorpha</i>	24 h	0,90	flujo constante	CL ₅₀	Tooby <i>et al.</i> , 1975
	48 h	0,77	flujo constante	CL ₅₀	Tooby <i>et al.</i> , 1975
	96 h	0,53	flujo constante	CL ₅₀	Tooby <i>et al.</i> , 1975
<i>Mugil cephalus</i>	96 h	0,97	NR	CL ₅₀	Igarashi <i>et al.</i> , 1981
<i>Pagrus major</i>	96 h	0,18	NR	CL ₅₀	Igarashi <i>et al.</i> , 1981
<i>Agonus cathaphractus</i>	48 h	0,33 – 1,0	estático aireado	CL ₅₀	Portmann y Wilson, 1971

* Condiciones del agua: 10°C, alcalinidad de 75 mg/l, pH 7,8 y salinidad de 7 ppb.**

NR = No referido.

** Ver nota aclaratoria en la Lista de Abreviaturas.

de melanina en ojos y piel fueron los primeros cambios que se observaron, seguidos por disminución en el movimiento y trastornos de la conducta. El examen histológico reveló una reducción en la producción de melanina, así como ensanchamiento y malformación en el desarrollo de la notocordia. Los embriones expuestos a 4-5 ppm no nadaron, y murieron de inanición.

Se señalan diversos efectos de la exposición a largo plazo al maneb en una serie de estudios efectuados con la salamandra acuática de cresta *T. cristatus carnifex* (Zaffaroni *et al.*, 1978; 1979; Arias y Zavanella, 1979; Zavanella *et al.*, 1980). Los individuos de esta especie expuestos a 0,5; 2,5 y 5,0 ppm de maneb durante 19 a 23 semanas (por exposición continua, pero sin alimentos!) ó 37 a 40 semanas (exposición de cuatro días por semana con alimentación) no tuvieron cambios significativos en los recuentos leucocitarios. Sin embargo, los machos de esta especie expuestos a 5 ppm de maneb presentaron reducción del 40 al 60% en los eritroblastos (Zaffaroni *et al.*, 1979). La exposición a 5 ppm de maneb hasta 12 semanas retrasó la regeneración de los miembros anteriores y causó deformaciones del esqueleto en los miembros regenerados (Arias y Zavanella, 1979). También se observaron vasodilatación, hemorragias dérmicas y reducción en el desarrollo de pigmentos. Zaffaroni *et al.*, (1978) informan de cambios patológicos macroscópicos en la piel, lesiones graves de los glomérulos renales y congestión hepática y vascular después de la exposición de 25 a 125 ppm de maneb. Zavanella *et al.* (1980) señalan que el maneb no produjo efectos significativos sobre el desarrollo de melanomas en las salamandras acuáticas tratadas.

6.3. Efectos sobre las plantas

No se localizaron, en la literatura investigada, datos pertinentes acerca de los efectos del maneb sobre las plantas acuáticas.

6.4. Residuos

No se localizaron, en la literatura investigada, datos pertinentes sobre residuos del maneb en organismos acuáticos.

6.5. Otra información pertinente

No se localizó en la literatura disponible información adicional sobre los efectos tóxicos del maneb en organismos acuáticos.

7. GUIAS Y NORMAS EXISTENTES

7.1. humanos

La Reunión Conjunta del Grupo de Trabajo de Expertos de la FAO sobre Residuos de Plaguicidas y el Comité de Expertos de la OMS, establecieron una IDA temporal de 0 a 0,005 mg/kg de peso corporal para todos los compuestos fungicidas derivados del ditiocarbamato (IARC, 1976).

De conformidad con la Ley Federal de Alimentos, Drogas y Cosméticos de E.U.A., las tolerancias para los residuos de maneb han quedado establecidas como sigue: 2 ppm, dentro o sobre manzanas [37 (182) FR 19134-19135]; 4 ppm, dentro o sobre plátanos [37(143) FR 14783], pepinos, melones, calabazas (verano e invierno) y tomates [37(135) FR 13695-13696]; y 5 ppm, dentro o sobre el apio [37(135) FR 13695-13696] y el maíz dulce [38(30) FR 4394].

La URSS recomienda que la exposición atmosférica máxima permisible al maneb para seres humanos sea de 0,5 a 1 mg/m³ (Kangas y Koskinen, 1978; Matokhnyuk, 1971).

7.2. acuáticos

En la literatura investigada no se localizaron guías y pautas para la protección de organismos acuáticos de los efectos tóxicos del maneb.

8. EVALUACION DE RIESGO

El maneb ha sido sometido a pruebas de carcinogenicidad en ratas y ratones. Se obtuvieron resultados contradictorios sobre la incidencia de adenomas pulmonares en cuatro cepas de ratones y en un número pequeño de ratas que sobrevivieron al tratamiento. El maneb arrojó resultados positivos en las pruebas de genotoxicidad de mutación inversa en la cepa B de *E. coli* (Warren *et al.*, 1976), la conversión mitótica de genes en *S. cerevisiae* (Warren *et al.*, 1976; Guerzoni *et al.*, 1976) y la síntesis programada y no programada de ADN en cultivos de células de mamíferos (Rocchi *et al.*, 1980). La IARC (1976, 1982) ha llegado a la conclusión de que la evidencia no es suficiente para clasificar al maneb como carcinogénico en animales en experimentación. No obstante, hay suficiente evidencia de que la ETU, producto de degradación y metabolito del zineb, es carcinogénico en animales en experimentación (IARC, 1974, 1982; 42 FR 40618). Además, el Carcinogen Assessment Group (CAG) de la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de E.U.A., realizó una evaluación de riesgo para el etilenbisditiocarbamato (EBDC) fundamentada en el hecho de que un contaminante y metabolito de la ETU, era carcinogénico (EPA E.U.A., 1979). La ETU también es un metabolito y un producto de degradación ambiental del zineb, por lo que se debe considerar en una evaluación de riesgo similar a la previamente efectuada.

Se observaron efectos fetotóxicos y teratogénicos en los fetos de ratas a las que se administró durante la gestación maneb por vía oral en dosis ≥ 250 mg/kg. (Petrova-Vergieva e Ivanova-Chemishanska, 1973; Ivanova-Chemishanska *et al.*, 1975a; Larsson *et al.*, 1976; Chernoff *et al.*, 1979), mientras que sólo se observó fetotoxicidad en ratones a los que se administró el maneb por vía oral en dosis ≥ 240 mg/kg (Chernoff *et al.*, 1979). Por otra parte, Sobotka *et al.*, (1972) administraron en la dieta concentraciones de maneb, de 0; 0,5; 1,0 ó 10 ppm a ratas macho Osborne-Mendel por espacio de 5 meses después del destete. Se consideró insuficiente el número de animales tratados con la dosis de 1,0 ppm y, por lo tanto, no se informó sobre los resultados en este grupo. Se observó aumento de la concentración plasmática de corticosterona y disminución de la actividad de CE en el encéfalo con dosis de 0,5 y 10 ppm; con la dosis más alta mejoró el aprendizaje operativo. Sin embargo, estos efectos adversos y, en consecuencia, la utilidad de estos datos particulares para una evaluación de riesgos de toxicidad, no resulta clara. No se investigaron efectos histológicos en este último estudio. La administración oral de maneb a ratas en dosis de 5 a 30 mg/kg de peso corporal por día en un máximo de 11 a 12 meses indujo, en animales tratados de ambos sexos, numerosos defectos en la reproducción con gravedad variable (Shtenberg *et al.*, 1969, 1973). En otros estu-

dios subcrónicos por vía oral, efectuados por Przezdziecki *et al.*, (1969), Orlova *et al.* (1971), Sobotka (1971), Bankowska *et al.* (1970), Kurbat (1968) y Karpenko *et al.* (1978), no se informa de dosis que causaran efectos adversos menores que los descritos por Shtenberg *et al.* (1969), cuando se administró 5 mg/kg de peso corporal por día durante 11 a 12 meses.

Sin bien los estudios subcrónicos citados en último término corresponden únicamente a resúmenes en la literatura, al igual que los de Shtenberg *et al.* (1969, 1973), en forma colectiva constituyen un conjunto de datos útiles para la estimación de una IDA. Pareciera que el estudio más apropiado sobre el cual se debe basar la IDA del maneb es el de Shtenberg *et al.* (1969). La dosis elegida, de 5 mg/kg/día, corresponde a la NMBEAO tomada de la base de datos total. La IDA se estima como sigue:

$$IDA = \frac{5 \text{ mg/kg/día} \times 70 \text{ kg}}{1000}$$

$$\sim 0,35 \text{ mg/día}$$

donde 70 kg es el peso corporal promedio supuesto de una persona y el factor de incertidumbre de 1 000 representa un factor de 10 para las diferencias de ambas respuestas, interespecie e intraespecie, a la toxicidad del maneb, y un tercer factor de 10 porque la IDA se basa en una NMBEAO y no en una NSEAO de acuerdo a las guías previas (45 FR 73353). Nótese que se considera que el estudio es de suficiente duración, de modo que no es necesario un factor de incertidumbre adicional a causa de la duración del estudio.

REFERENCIAS

- ANDRIANOVA, M.M. y I.V. Alekseev. 1970. Carcinogenic properties of the pesticides sevine, maneb, ziram and zineb. J. Vop. Pitan. 29(6):71-74. (Rus.) (Cited in IARC, 1976).
- ARIAS, E. y T. Zavanella. 1979. Teratogenic effects of manganese ethylene bisdithiocarbamate (maneb) on forelimb regeneration in the adult newt, *Triturus cristatus carnifex*. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 22(3):297-304.
- BALIN, P.N. 1970. Experimental data on the blastomogenic activity of the fungicide, maneb. J. Varch. Delo. 4:21-24. (Rus.) (Cited in IARC, 1976 and Chem Abstr. 73:34122p).
- BANCROFT, R. y K.V. Prahlad. 1973. Effect of ethylenebis (dithiocarbamic acid) disodium salt (nabam) and ethylenebis (dithiocarbamate) manganese (maneb) on *Xenopus laevis* development. Teratology. 7:143-150.
- BAMKOWSKA, J., A. Bojanowska, W. Komorowska-Malewska, et al. 1970. Influence of zineb and maneb on the functional state of the thyroid gland and some related enzymic systems. Roczn. Panstw. Zakl. Hig. 21(2):117-127. (Pol.) Chem. Abstr. 73:108713f.
- BCPC (British Crop Protection Council). 1977. Pesticide Manual, 5th ed. H. Martin and C.R. Worthing, Ed. p. 329.
- BOWMAN, M.C., W.L. Oller, T. Cairns, A.B. Gosnell y K.H. Oliver. 1981. Stressed bioassay systems for rapid screening of pesticide residues. Part I: Evaluation of bioassay system. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 10(1):9-24.
- BRL (Bionetics Research Laboratory). 1968. Evaluation of Carcinogenic, Teratogenic and Mutagenic Activities of Selected Pesticides and Industrial Chemical, Vol. 1, Carcinogenic Study. U.S. Department of Commerce, Washington, DC.
- BROCKER, E.R. y C. Schlatter. 1979. Influence of some cations on the intestinal absorption of maneb. J. Agric. Food Chem. 27(2):303-306.
- BUERZONI, M.E., L. Del Cupolo y I. Ponti. 1976. Mutagenicity activity of pesticides. J. Riv. Sci. Tecnol. Alimenti Nutr. Um. 6(3): 161-165. (Ital.) Chem. Abstr. 86(3)12493b.
- CHERNOFF, N., R.J. Kavlock, E.H. Rogers, B.D. Carver y S. Murray. 1979. Perinatal toxicity of maneb, ethylene thiourea, and ethylenebis(isothiocyanate) sulfide in rodents. J. Toxicol. Environ. Health. 5:821-834.
- CHERNOV, O.V., I.I. Khitsenko y P.N. Balin. 1972. Blastomogenic properties of some derivatives of dithiocarbamic acid and their metabolites. J. Onkologiya (Kiev). 3:123-126. (Rus.) Chem. Abstr. 79(11)62413b.
- CHINN, S.H.F. 1973. Effect of eight fungicides or microbial activities in soil or measured by bioassay method. Can. J. Microb. 19:771-777.
- CRUICKSHANK, P.A. y H.C. Jarrow. 1973. Ethylenethiourea degradation. J. Agric. Food Chem. 21: 33-335.
- DE LORENZO, F., N. Staiano, L. Silengo y R. Cortese. 1978. Mutagenicity of diallate, sulfallate, and triallate and relationship between structure and mutagenic effects of carbamates used widely in agriculture. J. Cancer Res. 38(1): 13-15.
- DUGGAN, R.E., H.C. Barry y L.Y. Johnson. 1966. Pesticide residues in total-diet samples. Science. 151: 101-104.
- GROLLEAU, G., G. Siou y Y. Froux. 1975. Effect of different fungicides on the reproduction of the Japanese quail, *Coturnix coturnix japonica*, after their application by spraying on eggs. J. Phytiatr. -Phytapharm. 24(1): 27-47. (Fre.) Chem. Abstr. 83(23)189030n.

- HANN, R.W., Jr. y P.A. Jensen. 1977. Water quality characteristics of hazardous materials. Texas A&M Univ. College Station Environmental Engineering Division. NTIS PB-285946, p. 1751.-
- HELLING, C.S., D.D. Gayle y D.D. Kaufman. 1974. Fungicide movement in soils. *Phytopathology*. 64(8): 1091-1100.
- HYLIN, J.W. 1973. Oxidative decomposition of ethylenebis (dithiocarbamates). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 10(4): 227-233.
- IARC (International Agency for Research on Cancer). 1974. Ethylenethiourea. In: Some Anti-thyroid and Related Substances, Nitrofurans and Industrial Chemicals. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. IARC, WHO, Lyon, France. Vol. 7, p. 45-52.
- IARC (International Agency for Research on Cancer). 1976. Maneb. In: Some Carbamates, Thiocarbamates and Carbazides. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. IARC, WHO, Lyon, France. Vol. 12, p. 137-149.
- IARC (International Agency for Research on Cancer). 1982. Chemicals, Industrial Process and Industries Associated with Cancer in Humans. IARC Monographs. Volumes 1-29. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. IARC, WHO, Lyon, France. Monographs Supplement 4. p.12, 267-270.
- IGARASHI, Y., T.K. Ai y Y. Harada. 1981. The influence of pesticides on mullet and sea bream. Shizuoka-ken Suisan Shikenjo Kenkyu Hokoku. 15: 59- 65. (Jap.) Chem. Abstr. 96:117179p.
- INNEES, 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: 1101-114.
- IVANOVA-CHEMISHANSKA, L. 1971. Toxicology of some dithiocarbamates. *J. Gig. Sanit.* 36(11): 95-98. (Rus.) Chem. Abstr. 76(13)6819f.
- IVANOVA-CHEMISHANSKA, L., D.V. Markov y G. Dashev. 1971. Light and electron microscopic observations on rat thyroid after administration of some dithiocarbamates. *J. Environ. Res.* 4(3): 201-212.
- IVANOVA-CHEMISHANSKA, L., T. Petrova-Vergieva y E. Mirkova. 1975a. Embryotoxic and teratogenic action of some pesticides. *J. Eksp. Med. Morfol.* 14(1): 29-33. (Blug.) Chem. Abstr. 83(19)158773c.
- IVANOVA-CHEMISHANSKA, L., V. Vulcheva, E. Chakurov, C.H. Nachev y T.S. Takeva. 1975b. Changes in the gonads and reproductivity capacity of white rats following oral manebe poisoning. *J. Probl.Khig.* 1: 25-30. (Blug.) Chem. Abstr. 87(1)892p.
- JORDAN, L.W. y R.A. Neal. 1979. Examination of the *in vivo* metabolism of manebe and zineb to ethylenethiourea (ETU) in mice. *J. Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 22(1-2): 271-277.
- KANGAS, J. y A. Koskinen. 1978. Exposure of Finnish forestry nursery workers to manganese ethylene bisdithiocarbamate (manebe). *J. Vortr.-Konf. Sicherheitstech. Landwirtsch. Chem.* p. 159-161. Chem. Abstr. 90(24)191823m.
- KARPENKO, V.N. 1975. Effect of the dithiocarbamate pesticides zineb, manebe, and polymarzin on the blood coagulation system. *J. Vrach. Delo.* 1: 122-124. (Rus.) Chem. Abstr. 83(7)54227m.
- KARPENKO, B.N., L.A. Matokhrnyuk y V.M. Volkova. 1978. Vascular changes under the effect of dithiocarbamate pesticides. *J. Vrach. Delo.* 4: 131-133. (Rus.) Chem. Abstr. 89(15)124198c.

- KAUFMAN, D.D. y C.L. Fletcher. 1973. Degradation of ethylenethiourea in soil. Abstracts, Am. Chem. Soc. 165th Natl. Meeting, Dallas, TX.
- KAVLOCK, R. y N. Chernoff. 1978. Postnatal toxicity of maneb, ebis and ETU in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45:358.
- KOIZUMI, A., S. Shiojima, M. Omiya, S. Nakano, N. Sato y M. Ikeda. 1979. Acute renal failure and maneb (Manganous ethylenebis [dithiocarbamate]) exposure. *J. Am. Med. Assoc.* 242(23): 2583-2585.
- KURBAT, N.M. 1968. Effect of ethylenebisdithiocarbamates on the blood and hematopoietic organs of animals. *J. Zdravookhr. Beloruss.* 2: 49-51. (Rus.) Chem. Abstr. 71(11)48683t.
- LARSSON, K. S. 1976. Teratogenic mechanisms of dithiocarbamates. *Teratology.* 14: 373.
- LARSSON, K.S., C. Arnander, E. Cekanova y M. Ejellberg. 1976. Studies of teratogenic effects of the dithiocarbamates maneb, mancozeb, and propineb. *J. Teratology.* 14(2): 171-184.
- LINDEN, E., B.E. Bengtsson, O. Svanberg y G. Sundstrom. 1979. The acute toxicity of 78 chemicals and pesticide formulations against two brackish water organisms, the bleak (*Alburnus alburnus*) and the harpacticoid (*Nitrocrassipinipes*). *Chemosphere.* 8(11-12): 843- 851.
- MATOKHNYUK, L.A. 1971. Toxicology of the fungicide maneb entering the body by inhalation. *Gig. Sanit.* 36(5): 22-26. (Rus.) Chem. Abstr. 75(9)62515d.
- MATSUSHITA, T., Y. Arimatsu y S. Nomura. 1976. Experimental study on contact dermatitis caused by dithiocarbamates maneb, mancozeb, zineb, and their related compounds. *J. Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 37(3): 169-178. Chem. Abstr. 85(21)154818q.
- MATSUSHITA, T., M. Yoshioka, K. Aoyama y T. Yamashita. 1978. Experimental study on contact hypersensitivity caused by dithiocarbamate fungicides ferbam, ziram and their related compounds. *J. Acta Med. Univ. Kagoshima.* 20(2): 99-106. Chem Abstr. 90(5)34683y.
- MUSKAT, E. y U. Schlemmer. 1976. Decomposition behavior of fungicides under natural and standardized conditions from the nutritional point of view. Part 3: Formation of metabolites in the decomposition of manganeseethylenebis (dithiocarbamate) and their toxicological significance. *Mitteilungsbl. GDCh-Fachgruppe Lebensmittelchem. Gerichtl. Chem.* (Ger.) 30(11): 201-206. Chem. Abstr. 86:70214x.
- NASH, R.G. y M.L. Beall, Jr. 1980. Fate of maneb and zineb fungicides in microagroecosystem chambers. *J. Agric. Food Chem.* 28(2): 322- 330.
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health). 1983. RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances). Feb., 1983: online.
- OLEFIR, A.I. y V.N. Karpenko. 1971. Immunohematological parallels during poisoning with carbamate pesticides. *Gig. Tr.* 7(11):89-93. (Rus.) Chem. Abstr. 76(23)136558q.
- ORLOVA, N.V., L.A. Khovaeva y M.Y. Akincheva. 1971. Specific features of the action produced by pesticides of different chemical structure on warm blooded animals. *J. Vop. Pitan.* 30(6): 32-28. (Rus.) Chem. Abstr. 76(17)95445e.
- PEASE, H.L. y R.F. Holt. 1977. Manganese ethylenebis (dithio carbamate) (maneb)/ethylenethiourea (ETU) residue studies on five crops treated with ethylenebis (dithiocarbamate) (EBDC) fungicides. *J. Agric. Food Chem.* 25(3): 561-567.

- PETROVA-VERGIEVA, T. y L. Ivanova-Chemishanska. 1973. Assessment of the teratogenic activity of dithiocarbamate fungicides. *J. Food Cosmet. Toxicol.* 11(2): 239-244.
- PORTMANN, J.E. y K.W. Wilson. 1971. The toxicity of 140 substances to the brown shrimp and other marine animals. Shellfish Information Leaflet, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Fisheries Experiment Station, Conway, N. Wales.
- PRZEZDZIECKI, A., J. Bankowska, W. Komorowska-Malewska y T. Janicka. 1969. Chronic short-term toxicity of zineb, maneb, and captan. *J. Rocz. Panstw. Zakl. Hig.* 20(1): 133-140. (Pol.) *Chem. Abstr.* 71(11)48674r.
- RHODES, R.C. 1977. Studies with manganese (14C) ethylenebis (dithiocarbamate) ([14C] maneb) fungicide and (14C) ethylenethiourea ([14C] ETU) in plants, soil, and water. *J. Agric. Food. Chem.* 26(5): 1137-1143.
- RIPLEY, B.D. y D.F. Cox. 1978. Residues of ethylenebis (dithiocarbamate) and ethylenethiourea in treated tomatoes and commercial tomato products. *J. Agric. Food Chem.* 26(5): 1137-1143.
- RIPLEY, B.D. y C.M. Simpson. 1977. Residues of zineb and ethylene thiourea in orchard treated pears and commercial pear products. *Pestic. Sci.* 8:487-491.
- RIPLEY, B.D., D.F. Cox, J. Wiebe y R. Frank. 1978. Residues of dika and ethylenethiourea in treated grapes and commercial grape products. *J. Agric. Food Chem.* 26: 134-136.
- ROCCHI, P., P. Perocco, W. Alberghini, A. Fini y G. Prodi. 1980. Effect of pesticides on scheduled and unscheduled DNA synthesis of rat thymocytes and human lymphocytes. *J. Arch. Toxicol.* 45(2): 101-108.
- ROSS, R.D. y D.G. Crosby. 1973. Photolysis of ethylenethiourea. *J. Agric. Food Chem.* 21: 335-337.
- ROSS, R.G., F.A. Wood y R. Stark. 1978. Ethylenebisdithiocarbamate and ethylenethiourea residues in apples and apple products following sprays in mancozeb and metiram. *Can. J. Plant. Sci.* 58:601-604.
- SANBORN, J.R., B.M. Francis y R.L. Metcalf. 1977. The degradation of selected pesticides in soil: A review of the published literature. *EPA 600/9-77-022*. p. 573-582.
- SCHNEIDER, B.A. 1979. Toxicology Handbook Mammalian and Aquatic Data. Book 1. Toxicology Data. Off. Pest. Progr., U.S. EPA, Washington, DC. EPA 5409-79-033A. NTIS PB80-196876.
- SEIDLER, H., M. Haertig, W. Schnaak y R. Engst. 1970. Metabolism of certain insecticides and fungicides in the rat. Distribution and degradation of carbon-14-labeled Maneb. *J. Nahrung.* 14(5): 363-73. (Ger.) (Cited in IARC, 1976; Jordan and Neal, 1979).
- SHTENBER, A.I., A.E. Kirlich y N.V. Orlova. 1969. Toxicological characteristics of maneb used in the treatment of food crops. *J. Vop. Pitan.* 28(6): 66-72. (Rus.) *Chem. Abstr.* 72(13)65765j.
- SHTENBER, A.I., N.V. Orlova y A.M. Torchinskii. 1973. Action of pesticides of different chemical structure on the gonads and embryogenesis of experimental animals. *Gig. Sanit.* 8: 16-20. (Rus.) *Chem. Abstr.* 80(1)594y.
- SIEBERT, D., F.K. Zimmermann y E. Lemperle. 1970. Genetic effects of fungicides. *Mutat Res.* 10:533-543.

- SOBOTKA, T. 1971. Comparative effects of 60-day feeding of maneb and of ethylenethiourea on thyroid electrophoretic patterns of rats. *J. Food Cosmet. Toxicol.* 9(4): 537-540.
- SOBOTKA, T.J., R.E. Brodie y M.P. Cook. 1972. Behavioral and neuroendocrine effects in rats of postnatal exposure to low dietary levels of maneb. *J. Develop. Psychobiol.* 5(2): 137-148.
- SRI (Stanford Research Institute) International. 1983. Directory of Chemical Producers, United States.
- TOOBY, T.E., P.A. Hursey y J.S. Alabaster. 1975. Acute toxicity of 102 pesticides and miscellaneous substances to fish. *J. Chem. Ind. (London)*. 12: 523-526.
- VASUDEV, V. y N.B. Krishnamurthy. 1980. Non-mutagenicity of the fungicide dithane M-45 as inducer of recessive lethals after larval feeding in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res.* 77(2): 189-191.
- VIEL, G. y M. Chancogne. 1964. Decomposition of maneb suspensions. The action of water. *Phytiat. Phytophaim.* 13: 171-176. (Fre.) CA 63: 13964c.
- VONK, J.W. y A.K. Sijpesteijn. 1976. Formation of ethylene-thiourea from 5,6-dihydro-3H-imidazo[2,1-C]-1,2,4-dithiazole-3-thione by microorganisms and reducing agents. *J. Environ. Sci. Health. Part B* 11: 33-47. CA 84: 160304q.
- VON RUMKER, R., E.W. Lawless, A.F. Meiners, et al. 1974. Production, Distribution, Use and Environmental Impact Potential of Selected Pesticides. Prepared by: Midwest Research Institute (Contract No. EQC-311) for The Council on Environmental Quality, Washington, DC.
- WARREN, G., P.D. Skaar y S.J. Rogers. 1976. Genetic activity of dithiocarbamate and thiocarbamoyl disulfide fungicides in *Saccharomyces cerevisiae*, *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. *Mutat Res.* 38:391-392.
- WATTENBER, L.W., L.K.T. Lam, A.V. Fladmoe y P. Borchert. 1977. Inhibitors of colon carcinogenesis. *J. Cancer (Philadelphia)*. 40(5): 2432-2435.
- WATTS, R.R., R.W. Storherr y J.H. Onley. 1974. Effects of cooking on ethylenebis (dithiocarbamate) degradation to ethylene thiourea. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 12(2): 224-226.
- WEPPELMAN, R.M., R.A. Long, A. Van Iderstine, et al. 1980. Antifertility effects of dithiocarbamates in laying hens. *J. Biol. Reprod.* 23(1): 40-46.
- ZAFFARONI, N.P., E. Arias, G. Capodanno y T. Zavanella. 1978. The toxicity of manganese ethylenebis(dithiocarbamate) to the adult newt, *Triturus cristatus*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 20(2): 261-267.
- ZAFFARONI, N.P., T. Zavanella y E. Arias. 1979. Peripheral blood cells in the crested newt after long-term exposure to the fungicide manganese ethylenebis (dithiocarbamate) (Maneb). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 23(4-5): 597-591.
- ZAVANELLA, T., N.P. Zaffaroni y E. Arias. 1980. Testing of the fungicide maneb for carcinogenicity in 2 populations of the European crested newt (*Triturus cristatus carnifex*). *Cancer Lett.* 10(2): 109-116.

APENDICE: BUSQUEDAS BIBLIOGRAFICAS

Esta publicación está basada en datos encontrados mediante búsquedas computarizadas de literatura:

CA SEARCH (Files 308, 209, 310, 311, 320)

TOXLINE

MEDLINE

RTECS

SCI SEARCH

OHM TADS

STORET

SRC Environmental Fate Data Bases

SANSS

AQUIRE

EPCASR

Chemical Industry Notes

La mayoría de estas búsquedas se llevaron a cabo en febrero de 1985; unas pocas en marzo-mayo 1985. Además, se hicieron búsquedas a mano del Chemical Abstracts (Índices Congresados 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. Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances in Work Air. Cincinnati, OH. 94 p.
- BRUIN, P., G.J. Bergen y J.J. Desta, Ed. 1980. Handling Chemicals Safely, 2nd ed. Dutch Assoc. of Safety Experts, Dutch Chemical Industry Assoc., and Dutch Safety Institute, The Netherlands. 1913 p.
- CLAYTON, G.D. y F.E. Clayton, Ed. 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, Ed. 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, Ed. 1982. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd rev. ed., Vol. 2C. John Wiley and Sons, NY. 3817-5112 p.

- 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.
- MUIR, G.D., Ed. 1977. Hazards in the Chemical Laboratory, 2nd Ed. The London Chemical Society, London. 473 p.
- NTP (National Toxicology Program). 1982. Carcinogenesis Testing Program. Chemicals on Standard Protocol. Management Status.
- PROCTOR, N.H. y J.P. Hughes. 1978. Chemical Hazards of the Workplace. J.B. Lippincott Ct., Philadelphia, PA. 533 p.
- SAX, I.N. 1979. Dangerous Properties of Industrial Materials, 5th ed. Van Nostrand Reinhold Co., NY.