

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

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 qI*

Apéndice C: Hoja de datos de cáncer para la derivación de la qI*

Apéndice D: Hoja de datos de cáncer para la derivación de la qI*

Apéndice E: Hoja de datos de cáncer para la derivación de la qI*

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

CE₅₀ Concentración efectiva mediana (Median effective concentration, EC₅₀)

CL₅₀ Concentración letal para 50% de los receptores (Concentration lethal 50% of recipients, LC₅₀)

DL₅₀ Dosis letal para 50% de los receptores (Dose lethal to 50% of recipients, LD₅₀)

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)

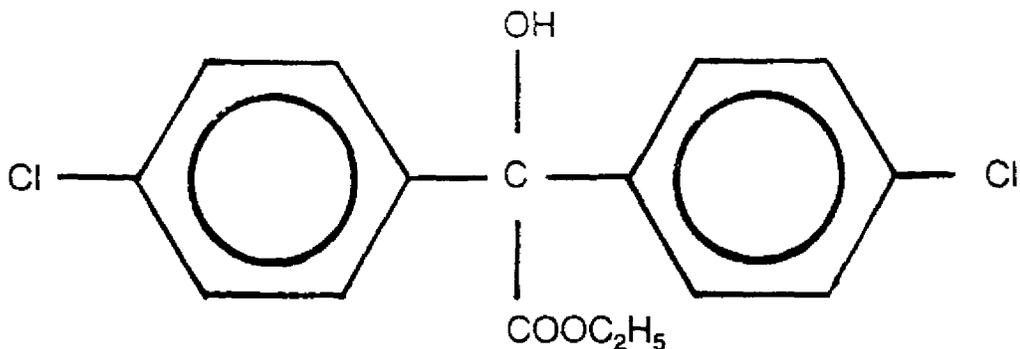
PPT Promedio ponderado en el tiempo (Time-weighted average, TWA)

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).

Mansell *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 (veáse 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 clorobencilato, aunque se puede deducir, a partir de los datos de distribución y excreción en ratas y perros (Horn *et al.*, 1955), que el clorobencilato 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 clorobencilato a perros cruzados macho y hembra, 5 días/semana durante 35 semanas, se encontró el clorobencilato 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 clorobenceno 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 clorobencilato 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 clorobencilato 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 clorobencilato 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 clorobencilato. 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 Istudlio del NCI (1978)

Especie/ (cpn)	Sexo	Dosis o Exposición* (ppm)	Duración del tratamiento (semanas)	Duración del estudio (semanas)	Pureza del compuesto	Vehículo o método de administración	Organos blanco	Tipo de tumor	Incidentes del tumor (valor P)
Ratas/ Osborne- Mendel	M	2995	78	110	grado téc- nico	dieta	siistema 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=0,024)
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/ (copia)	Sexo	Dosis o Exposición* (ppm)	Duración del tratamiento (semanas)	Duración del estudio (semanas)	Pureza del compuesto	Vehículo o estado físico	Organos blanco	Tipo de tumor	Incidencia del tumor (valor P)
ratas/ Osborne- Mendel	H	2229	78	111	grado téc- nico	dieta	tiroides	adenoma de célula la-C o carci- noma de célula-C	2/47 3/47 5/50
	H	1175	78	111					
	H	0	NA	111					
ratas/ Osborne- Mendel	H	2229	78	111	grado téc- nico	dieta	glándula mamaria	fibroadenoma	16/50 14/49 15/50
	H	1175	78	111					
	H	0	NA	111					
ratas/ Osborne- Mendel	H	2229	78	111	grado téc- nico	dieta	útero	pólipo estrumal endometrial	4/46 1/47 4/49
	H	1175	78	111					
	H	0	NA	111					
ratones/ B6C3F ₁	M	7846	78	90	grado téc- nico	dieta	hígado	carcinoma hepato- celular	22/45 (P=0,034) 13/50 (P=0,007)
	H	5908	78	91					
ratones/ B6C3F ₁	M	4231	78	90	grado téc- nico	dieta	hígado	carcinoma hepato- celular	17/48 (P=0,001) 11/49 (P=0,016)
	H	3200	78	91					
ratones/ B6C3F ₁	M	0	NA	90	grado téc- nico	dieta	hígado	carcinoma hepato- celular	4/19 0/20
	H	0	NA	90					
ratones/ B6C3F ₁	M	7846	78	90	grado téc- nico	dieta	hematopo- yético	linfoma maligno sistémico	1/48 0/50
	H	5908	78	91					
ratones/ B6C3F ₁	M	4231	78	90	grado téc- nico	dieta	hematopo- yético	linfoma maligno sistémico	1/49 7/50
	H	3200	78	91					
ratones/ B6C3F ₁	M	0	NA	90	grado técnico nico	dieta	hematopo- yético	linfoma maligno sistémico	1/19 3/20
	H	0	NA	90					

*Concentraciones en dieta, PPF
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 R₊) de *E. coli*.

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

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