

# Clorpirifos: Un posible COP a nivel global

Meriel Watts, PhD

[merielwatts@xtra.co.nz](mailto:merielwatts@xtra.co.nz)

**Para Pesticide Action Network Norteamérica (PANNA)  
Agosto de 2012**

**Traducción de Lucía Sepúlveda Ruiz**

**Oficina de Comunicaciones y Administración**

**Red de Acción en Plaguicidas y sus Alternativas de América Latina (RAP-AL)**

**Santiago de Chile**

## **1. Identificación de la sustancia química**

1.1 Nombre y número de registro

1.2 Estructura

1.3 Impurezas toxicológicamente relevantes

1.4 Metabolitos toxicológicamente relevantes

1.5 Propiedades físico-químicas

## **2. Persistencia**

2.1 Persistencia en el suelo

2.2 Sedimento y Agua

2.3 Metabolitos

2.4 Degradación

2.5 Factores que afectan la persistencia

2.6 Resumen de persistencia

## **3. Bioacumulación**

3.1 Bioacumulación y factores de bioacumulación

3.2 Potencial de Bioacumulación- Log Kow

3.3 Resumen de bioacumulación

3.4 El score PB

## **4. Potencial para transporte a larga distancia**

4.1 Permanencia en la atmósfera

4.2 Información estadística del Ártico y niveles medidos

4.3 Resumen del potencial para transporte a larga distancia

## **5. Efectos dañinos**

5.1 Toxicidad en el ser humano

5.2 Ecotoxicidad

5.3 Clasificación y etiquetado

5.4 Resumen de efectos dañinos

## **6. Resumen de propiedades del COP**

### **Referencias**

## Resumen ejecutivo

Clorpirifos es un plaguicida organofosforado que tiene una amplia variedad de usos en cultivos y también fuera de cultivos. Estudios de modelación indican que clorpirifos cumple con los criterios de la Convención de Estocolmo para persistencia bajo condiciones del Ártico y se ha encontrado en el hielo del Ártico en fechas tan lejanas como en el año 1971. Clorpirifos persiste en tratamientos contra termitas usando altas tasas de aplicación y en sedimentos de agua fresco bajo condiciones anaeróbicas. Clorpirifos excede los criterios para bioacumulación de la Convención de Estocolmo con la mayor parte de los valores reportados de log Kow cumplidos, o bien sobrepasados en 5.0. Clorpirifos se mantiene en un desplazamiento de larga distancia y se ha medido en forma consistente en el Ártico, en hielo, nieve, bruma, aire, agua de mar, sedimentos lacustres, peces y vegetación.

Está entre los contaminantes con las mayores concentraciones presentes en el Ártico, sobrepasando los clásicos plaguicidas COPs. Clorpirifos es altamente tóxico para organismos acuáticos y es una potente neurotoxina para el desarrollo en bajos niveles de exposición, que están por debajo de aquellos que desencadenan inhibición de la colinesterasa fetal. Clorpirifos es un alterador del sistema endocrino con propiedades anti- androgénicas y estrogénicas y reduce los niveles de suero de cortisol y tiroides de la hormona T4. Las exposiciones en el útero y a comienzos de la niñez pueden llevar a trastornos de comportamiento en la adolescencia y edad adulta. Estudios epidemiológicos en humanos han encontrado desarrollo cognitivo y psicomotor retrasado y Coeficiente Intelectual (IQ) disminuido. Clorpirifos ha sido detectado en la leche materna, moco cervical, en semen, cordón umbilical y el meconio de bebés recién nacidos.

Clorpirifos es liberado directamente al ambiente cuando se aplica como plaguicida. El uso de esta sustancia ha aumentado mucho desde su introducción en 1965. Hay alternativas técnicas disponibles para la mayor parte de sus usos. Entre ellas hay alternativas culturales y mecánicas, controles biológicos y otras sustancias químicas. Como clorpirifos se puede trasladar lejos de su fuente, los países o regiones no pueden protegerse en forma individual o tomar medidas para disminuir la contaminación causada por esta sustancia. Debido a las propiedades dañinas como COP y los riesgos relacionados con su producción extendida y su uso, se requiere acción internacional para controlar el clorpirifos.

## Introducción

Clorpirifos es un insecticida clorado organofosforado de amplio espectro utilizado actualmente. Se usa en fruta, granos, nueces, hortalizas, ganado, plantas ornamentales, campos de golf, edificios y para tratar madera. Se formula en forma líquida o en forma de granos y en concentrados líquidos, en polvo humectado y polvos. En la agricultura clorpirifos generalmente se usa como un spray para hojas o se aplica directamente en el suelo incorporándolo antes de la siembra. Se incorpora en pinturas como forma de control de

vectores. Clorpirifos es considerado uno de los insecticidas usado en forma más extendida, y el uso se da en la mayor parte de las regiones.

Existen alternativas técnicas para evitar el uso de clorpirifos disponibles para todos o la mayor parte de sus usos. Entre ellas están enfoques ecosistémicos para el manejo de plagas de cultivos, tales como el uso de variedades resistentes, la reducción del estrés abiótico, la preparación de suelos saludables, la práctica de diversidad de cultivos, la rotación de cultivos, la siembra de varios cultivos, la optimización del tiempo de siembra y el manejo de malezas, la conservación de los predadores y el manejo de los niveles de nutrientes del cultivo para reducir la reproducción de los insectos. Hay preparados biológicos tales como azadirachtin, trampas, señuelos y controles biológicos que incluyen patógenos, parásitos y predadores. Estas son algunas de las abundantes técnicas utilizadas orientadas al control de las plagas para las cuales se utiliza clorpirifos.

Este documento sólo se enfoca en la información requerida bajo los párrafos 1 y 2 del Anexo D de la Convención de Estocolmo y se basa principalmente en la información de las siguientes fuentes: la revisión de clorpirifos realizada en 2005 por la Autoridad Sanitaria Europea EFSA; documentos de revisión realizados por EPA; la base de datos sobre propiedades de los Plaguicidas de la Universidad de Hertfordshire; estudios publicados por la Compañía Dow y estudios con revisión de pares publicados en revistas científicas.

## 1. Identificación de la sustancia química

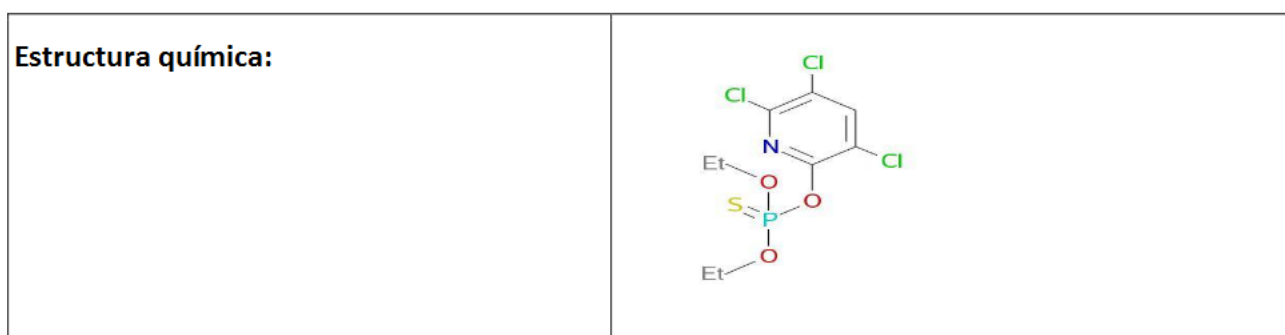
### 1.1 Nombre y números de registro<sup>1</sup>

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| <b>Nombre común:</b>               | Clorpirifos  |
| <b>Nombre IUPAC:</b>               | O,O-dietil O-3,5,6-tricloro-piridil -2-il fosforotiato |
| <b>Número CAS:</b>                 | 2921-88-2  |
| <b>Algunos nombres comerciales</b> | Lorsban, Dursban, Suscon Green, Empire, Equity         |

### 1.2 Estructura

---

<sup>1</sup> EFSA 2005; PPDB 2012



Fórmula molecular: C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>PS

Peso molecular: 350.6

### 1.3 Impurezas toxicológicamente relevantes

| Impurezas          | Concentración | Referencia                  |
|--------------------|---------------|-----------------------------|
| Sulfotep           | 3 g/kg        | Especificación OMS (máximo) |
| Acetone insolubles | 5 g/kg        | Especificación OMS (máximo) |

### 1.4 Metabolitos toxicológicamente relevantes

| Metabolito   | Importancia  | Referencia    |
|--|--------------|---------------|
| 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCP)  | primaria     | EFSA (2005)   |
| 3,5,6-trichloro-2-methoxypyridine (TMP)  | secundaria   | EFSA (2005)   |
| O-ethyl-O-(3,5,6-trichloro-2-pyridoyl) phosphorothioic acid (phosphorothioate) | No informada | EFSA (2005)   |
| Clorpirifos oxon   | menor        | US EPA (2009) |

Se considera que TCP tiene una toxicidad similar al clorpirifos para pájaros, mamíferos y agua corriente así como para peces en estuarios y mares y para invertebrados. Oxon de Clorpirifos puede ser más tóxico que clorpirifos para estos organismos (US EPA 2009).

### 1.5 Propiedades físico-químicas

Clorpirifos es un sólido cristalino de color blanco a tostado que se derrite entre los 41.5 - 45.5 grados centígrados. Es relativamente estable a hidrólisis en un pH natural y soluciones acuosas ácidas. Su estabilidad disminuye a medida que aumenta el pH. La estabilidad hidrolítica, combinada con la fotólisis acuosa con una media de 30 días, y la relativamente baja volatilización y degradación bajo condiciones aeróbicas, indican que clorpirifos puede ser persistente en las aguas de algunos sistemas acuáticos con tiempos de residencia hidrológica relativamente largos (NMFS 2008).

| Revisión de propiedades físico-químicas seleccionadas<br>Propiedad                               | Valor   | Indicación y referencia  |
|--|---|--|
| Presión a vapor  | $1.0 \times 10^{-3}$ Pa a $25^{\circ}\text{C}$<br>$2.546 \times 10^{-3}$ Pa a $25^{\circ}\text{C}$<br>$6.8 \times 10^{-4}$ Pa at $25^{\circ}\text{C}$<br>$3.35 \times 10^{-3}$ Pa a $25^{\circ}\text{C}$<br>$1.43 \times 10^{-3}$ Pa a $20^{\circ}\text{C}$ (99.8%) | Presión intermedia a vapor<br>OMS (2009)<br><br>EFSA (2005)<br><br>Volátil – PPDB (2012)           |
| Solubilidad en agua  | $0.39$ mg/L at $19^{\circ}\text{C}$<br>$0.941$ mg/l at $20^{\circ}\text{C}$<br>$0.588$ mg/L at $20^{\circ}\text{C}$<br><br>$1.05$ mg/l at $20^{\circ}\text{C}$  | Baja solubilidad en agua<br>OMS (2009)<br><br>EFSA (2005)  |
| Coeficiente de división octanol/agua<br><br>( $20^{\circ}\text{C}$ )<br>( $25^{\circ}\text{C}$ ) | $\text{Log } K_{ow} = 5.0$ at $24.5^{\circ}\text{C}$<br>$\text{Log } K_{ow} = 4.7$ at $20^{\circ}\text{C}$<br><br>$\text{Log } P_{ow} = 4.7$ at $20^{\circ}\text{C}$<br><br>$\text{Log } K_{ow} = 4.96 - 5.11$<br>$\text{Log } K_{ow} = 5.2 - 5.267$                | OMS (2009)<br><br>EFSA (2005)<br><br>Gebremariam et al (2012)                                      |
| Coeficiente de absorción del suelo, $K_{oc}$   | 652-30,381 L/kg   | Alta absorción especialmente en suelos de alto contenido orgánico<br>Gebremariam et al (2012)      |
| Absorción en sedimento acuático, $K_{oc}$  | 3,000-25,565 L/kg<br>Mean = 13,439 L/kg<br>Median = 15,500 L/kg   | Afinidad relativamente más alta para sedimento acuático que para suelo<br>Gebremariam et al (2012) |

|  |  |  |
|--|--|--|
| Ley Constante de Henry<br>(determina solubilidad de gas<br>en líquido) | 0.478 Pa x m <sup>3</sup> x<br>mol <sup>-1</sup><br><br>2.8 x 10 <sup>-04</sup> at<br>20°C | EFSA (2005)<br><br>Volátil – PPDB (2012) |
|--|--|--|

## 2. Persistencia

Los criterios para persistencia del Anexo D1(b) son:

(i) *Pruebas de que la vida media de la sustancia química en agua es mayor a dos meses, o que su vida media en suelo es mayor que los seis meses, o que su vida media en sedimentos es mayor que seis meses; o*

(ii) *Pruebas de que la sustancia química es de alguna otra forma suficientemente persistente como para justificar que sea incluida dentro del ámbito de esta Convención.*

Un examen inicial de la estadística mostrada en la tabla que figura más adelante, parece indicar que clorpirifos no cumple con los umbrales de criterio del Anexo D1(b) (i), con excepción de la estadística entregada por EPA DE Estados Unidos al Comité de Revisión de Cops sobre vida media en suelos.

Sin embargo, estadísticas adicionales muestran lo siguiente:

(i) Varios estudios muestran que los umbrales de persistencia se cumplen tanto para suelo como para agua (ver las secciones adicionales sobre suelo, sedimento, agua y otros más abajo).

(ii) Estudios de modelación indican que los criterios de persistencia se cumplen bajo condiciones del Ártico.

Los criterios del Anexo D1(b)(ii) de la Convención de Estocolmo aseguran que hay “evidencia de que la sustancia química es de alguna manera suficientemente persistente para justificar su consideración dentro del ámbito de esta convención”. Las secciones siguientes describen una serie de estudios que indican que clorpirifos cumple este aspecto de criterios de persistencia de la convención.

**Estadísticas de degradación de EFSA (2005) y PPDB (2012), pero con alcance y condiciones agregados en paréntesis cuadrados<sup>2</sup>**

|   | <b>Clorpirifos</b>   | <b>TCP</b>                                  | <b>Chlorpyrifos oxon</b> | <b>Referencia</b> |
|---|--|---|--------------------------|-------------------|
| <b>CAS No.</b>  | 2921-88-2  | 6515-38-4                                   | 5598-15-2                |                   |
| <b>DT<sub>50</sub> suelo en lab. (días) [20°C aeróbico]</b>   | 74 [43-111]  | 10-67                                       | No disponible            | EFSA (2005)       |
| <b>DT<sub>50</sub> sedimento en agua/sistema total (días)</b> | 22-51  | No data                                     | No disponible            | EFSA (2005)       |
| <b>DT<sub>50</sub> suelo en campo (días)</b>                  | Norteamérica: 1-77<br>En literatura: 1.3-120<br>Valor propuesto por el Relator: 14 | France: 8<br>Spain: 96                      | No disponible            | EFSA (2005)       |
| <b>DT<sub>50</sub> suelo en lab. (días)</b>                   | 76   | 38.5  | No disponible            | PPDB              |
| <b>DT<sub>50</sub> sedimento en agua/sistema total (días)</b> | 36.5   | 19.6  | No disponible            | PPDB              |
| <b>DT<sub>50</sub> suelo en campo (días)</b>                  | 21.0   | 52  | No disponible            | PPDB              |
| <b>DT<sub>50</sub> suelo (días)</b>                           | 180 <sup>3</sup>   | persistente en ausencia de luz <sup>4</sup> |                          | US EPA            |

## 2.1 Persistencia en suelo

Hay un amplio rango de vidas medias reportado en la literatura para persistencia en el suelo, que va de unos pocos días hasta 4 años, en dependencia de la tasa de aplicación, el tipo de ecosistema y factores ambientales varios.

La vida media de disipación es significativamente más larga en suelos orgánicos que en suelos minerales (Gebremariam et al 2012).

<sup>2</sup> Las estadísticas del Cuadro 6 fueron aportadas por el Documento de Antecedentes para el informe “Evaluación de alternativas a Endosulfan y DDT”, sometido al Secretariado de POPRC en mayo de 2012, y se basaban en EFSA (2005) y el PPDB (2012).

<sup>3</sup> UNEP-POPS-POPRC7CO-SUBM-ENDOSU-DDT-US\_2-120623.En.

<sup>4</sup> US EPA 2006

Racke et al (1994) de la Dow Chemical, fabricante de clorpirifos, encontró vidas medias de 175, 214, 230, 335, y 1.576 días en cinco suelos de diferentes estados de Estados Unidos, en estudios de laboratorio de disipación bajo condiciones estándar de laboratorio (25°C, oscuridad, capacidad de humedad de terreno). Estos eran tratamientos termiticidas, con tasas de aplicación de 738-897 µg/gm. Las tasas de aplicación de termiticidas son mucho más altas que en el uso de clorpirifos en agricultura, y tasas más altas de aplicación dan como resultado una disipación más lenta.

Baskaran et al (1999) encontraron una vida media de clorpirifos de 462 días en suelo australiano de tierra rojiza-café bajo condiciones de laboratorio de temperatura constante de 25°C y humedad (60% de capacidad de retención máxima de agua), y tasas de aplicación de termiticida de 1000 mg/kg. Este estudio también encontró que la descomposición hidrolítica de clorpirifos es más rápida en condiciones alcalinas.

En una evaluación de insecticidas para tratamiento de termitas en suelo, en Arizona, 22% de clorpirifos aplicados con 1% de ingrediente activo estaba aún presente en el suelo un año después de la aplicación: la concentración inicial fue de 1420 + 214 ppm, y la cantidad de residuos después de un año fue de 315 + 48 ppm. Donde el suelo estaba cubierto por una losa de cemento, el nivel medio de residuo de clorpirifos después de un año fue un 51% de la concentración inicial (1601 + 36 ppm cayendo a 813 + 199 ppm), por ejemplo DT<sub>50</sub> > 365 días (Baker & Bellamy 2006).

Otro estudio sobre la eficiencia de insecticidas como termiticidas del suelo encontró un DT<sub>50</sub> de 8.2 meses para clorpirifos a 0-2.5 cm de profundidad. Clorpirifos fue agregado al suelo bajo una losa de concreto. Esta fue una técnica común en Estados Unidos, utilizada antes del inicio de una construcción, hasta que se prohibió su uso en 2005 (Mulrooney et al 2006).

Zhong et al (2012) informan que la persistencia de clorpirifos es tan grande que cuando se ha utilizado como termiticida de suelo, los niveles en verano dentro del aire no bajaron en un período de 7 años desde la aplicación inicial.<sup>5</sup>

En un experimento para determinar la persistencia de la toxicidad de clorpirifos en el anfibio *Hyella cruvispina* y el pez *Cnesterodon decemmaculatus*, después de su aplicación en cultivos experimentales de soya en Argentina, Mugni et al (2012) encontraron que la persistencia de la toxicidad en el escurrimiento del suelo era de un 100% para *H. curvispina* por 42 días, luego disminuía lentamente a 30% después de 140 días. En aplicaciones a fin de la estación, la mortalidad de clorpirifos en el suelo permanecía en un 100% hasta 84 días después de la fumigación, permaneciendo aun en un 80% al fin del experimento (140 días). Las aplicaciones a comienzos y mediados de estación tuvieron como resultado una disminución más rápida de la toxicidad, mostrando que las condiciones ambientales prevalecientes alteran la tasa de disminución de la toxicidad de clorpirifos. Las temperaturas eran más bajas

---

<sup>5</sup> Zhong et al (2012) citan la siguiente referencia que no ha podido ser ubicada: Yoshida S, Tachuch S, 2004. Chlorpyrifos y S-421 residuos en aire libre y arroz pulido alrededor de nueve años después de la aplicación para control de termitas. J Soc Indoor Environ Japan 7:7-15.

a fin de la estación, sugiriendo una pérdida disminuida de clorpirifos del suelo a través de la evaporación y la foto degradación. La persistencia de la toxicidad de clorpirifos en 80% después de 140 días indica la persistencia de la sustancia química en el suelo: no se ha identificado la vida media pero es razonable suponer que excedería los 180 días.

La disipación de clorpirifos del suelo es más rápida bajo condiciones tropicales; en un estudio donde se aplicó a un cultivo de mostaza había cantidades no considerables después de 70 días; la vida media fue de 3.6 a 9.4 días. En otros estudios donde se ha aplicado clorpirifos bajo condiciones tropicales desnudas, la vida media varía entre 0.6 y 5,4 días. La sombra parece reducir la fotodegradación (Chai et al 2008). Por ello es razonable asumir que la persistencia será significativamente mayor en el frío y en las condiciones a menudo oscuras del Ártico.

## 2.2 Sedimento y agua

La mayor parte de los valores informados son para suelo, pero eso tiene una afinidad mucho más alta para sedimentos acuáticos que para suelos (Gebremariam et al 2012). Una revisión de destino ambiental de la industria química Dow (Racke 1993) da un DT<sub>50</sub> de 150 a 200 días en sedimentos anaeróbicos de arroyos. La revisión del gobierno australiano (NRA 2000) refiere a estudios de estanques que dan una vida media en sedimentos de 200 días, excediendo los criterios de persistencia de la Convención de Estocolmo.

La exploración de humedales construidos en busca de remoción de clorpirifos y piretroides provenientes de escurrimientos de agua de riego agrícola en California, demostró que el DT<sub>50</sub> medio para condiciones de humedal y condiciones anaeróbicas era de 106  $\pm$  54 días (Budd et al, 2011).

La persistencia de clorpirifos bajo condiciones tropicales parece ser similar a la de endosulfan en un estudio de microcosmos de agua/sedimentos. Laabs et al (2007) encontró que clorpirifos y endosulfan tenían DTs similares y podían ser considerados como moderadamente persistentes (clorpirifos=36.9 días; alfa endosulfan= 20.4 días; beta endosulfan = 63,6 días).

La degradación de clorpirifos es significativamente más lenta en agua de mar que en agua fresca. Un estudio en California encontró un DT<sub>50</sub> de 49.4 días a 10°C para agua de mar, de manera que la temperatura tiene un efecto importante en la degradación de agua de mar (Bondarenko et al 2004). Si ese efecto es lineal, se esperaría que la degradación de agua marina en el Ártico, a 5 °C esté por sobre los criterios del Anexo D de 60 días para agua.

En un estudio realizado en California, se encontró que la persistencia de clorpirifos en sedimento de un estanque de San Diego aumentaba significativamente bajo condiciones anaeróbicas: el DT<sub>50</sub> para condiciones aeróbicas era de 20.3 días pero para condiciones anaeróbicas era de 223 días, aunque era de sólo 57.6 días en sedimentos del Arroyo Bonita (Bondarenko & Ghan 2004).

Se encontró clorpirifos, en una concentración de 16.2 ng/L en el centro de una muestra de hielo del mayor glaciar de Eurasia, Austfonna, Svalbard, Noruega, correspondiente al período de inicio a mediados de los años 80, indicando una considerable persistencia bajo condiciones del Ártico (Hermanson et al 2005).

## 2.3 Metabolitos

Mientras EFSA (2005) da una vida media para suelo que va de 10 a 96 días, la EPA de Estados Unidos (2006) describe TCP como móvil en suelos pero persistente cuando no está expuesto a luz, con permanencia de “cantidades importantes” a los 365 días de su aplicación.

La sustancia más importante generada por la degradación de clorpirifos en el ambiente, bajo condiciones generalmente encontradas, es 3,5,6-tricloro-2-piridinol (TCP).

La base de datos de Propiedades de Plaguicidas (PPDB 2012) entrega una solubilidad al agua de TCP de 80.9 mg/L, considerablemente más alta que el compuesto original de 1.05 mg/L.

Sardar & Kole (2005) afirman que TCP estaba en un valor máximo al día 30 posterior a la aplicación en suelos en India, y disminuía progresivamente hasta ser no detectable al día 120. El metabolito secundario TMP no era detectable después del día 120.

Los niveles de división en suelo/agua son mucho más bajos en TCP que en clorpirifos. En consecuencia, hay disponibles cantidades importantes de TCP en la escorrentía por períodos más prolongados que con clorpirifos (NMFS 2008). Las concentraciones de TCP en sedimento y agua son probablemente comparables, y la escorrentía se da fundamentalmente por disolución en agua de escorrentía y no tanto por adsorción hacia el suelo en erosión, según EPA de Estados Unidos (2006).

Hay poca información disponible de otros metabolitos.

## 2.4 Degradación

Tanto los procesos bióticos como los abióticos contribuyen a la degradación de clorpirifos. Un proceso clave es la hidrólisis enzimática o en greda o metal, casos en los cuales la tasa aumenta con pH y temperatura. También experimenta degradación fotolítica bajo luz del sol (Gebremariam et al 2012).

Sin embargo la principal ruta de degradación parece ser vía metabolismo aeróbico y anaeróbico. Clorpirifos se degrada lentamente en suelo bajo condiciones tanto aeróbicas como anaeróbicas. El principal metabolito, TCP, es persistente en suelos cuando no está expuesto a luz (EPA 2006). La degradación biótica es tratada en la Sección 4 sobre persistencia.

La degradación hidrolítica llega a ser la ruta principal de degradación en suelos alcalinos bajo condiciones de humedad escasa, pero se inhibe en concentraciones altas de clorpirifos (1000 µg/g) (Racke et al 1996).

Fuentes diferentes entregan valores diferentes para la presión de vapor y la Constante de Henry, describiéndola de varias formas: no volátil, de volatilidad intermedia, o volátil. Sin embargo, la volatilización puede jugar un rol en la disipación de clorpirifos bajo algunas condiciones de uso, especialmente para uso al aire libre bajo condiciones tropicales, sobre la base de una presión de vapor de 1.43 mPa (25°C) y de la Constante de Henry de  $2.8 \times 10^{-04}$  indicando que es volátil (PPDB 2012).

### 2.4.1 Hidrólisis

Los principales metabolitos productos de la degradación por hidrólisis son TCP y O-ethyl-O-(3,5,6-trichloro-2-pyridoyl) phosphorothioic acid (phosphorothioate) (EFSA 2005).

#### Degradación por hidrolisis – Vidas medias según EFSA (2005)

| pH       | Temperatura | Días  |
|----------|-------------|-------|
| pH 4.7-5 | 25°C        | 63-75 |
| pH 6.9-7 | 25°C        | 16-35 |
| pH 8.1   | 25°C        | 25    |

#### 2.4.2 Degradación fotolítica

##### **Agua:**

EFSA (2005) da los siguientes valores de vida media, en función de latitud, para clorpirifos en agua:  $DT_{50}$  =

- 15 días (a mediados de verano 20°N)
- 30 días (a mediados de verano 40°N)
- 29.200 días (mediados de invierno 60°N).

Foto estabilidad en agua: Se reportó una vida media de disipación ( $DT_{50}$ ) = 39.9 días para agua natural de río bajo luz natural solar, presumiblemente bajo condiciones europeas (EFSA 2005).

##### **Aire:**

EFSA (2005) da los siguientes valores para degradación fotolítica en aire:

- Vida media en fotólisis directa en aire:  $DT_{50}$  = 1 - 2.6 días
- Degradación por oxidación fotoquímica en aire = 1.4 horas.

La Base de Datos de Sustancias Peligrosas (HSDB 2012) entrega una vida media de fotólisis en aire de 4.2 horas.

EFSA (2005) entrega los siguientes valores para volatilización:

- Volatilización desde la superficie de plantas = 79-81% en 24 horas.
- Volatilización desde el suelo = 22-26% en 24 horas (no se menciona la temperatura).

#### 2.5 Factores que afectan la persistencia

La vida media de disipación es significativamente más larga en suelos orgánicos que en suelos minerales. La hidrólisis es más lenta en agua que contiene minerales de hierro arcillosos, sedimentos humanos, materia orgánica disuelta y sedimentos en suspensión (Gebremariam et al 2012). Al agregar materia orgánica al suelo, en forma de carbón biológico, la persistencia aumentó desde un  $DT_{50}$  de 21.3 días a 55.5 días, y a  $158 \pm 10.1$  días en suelo esterilizado (Yang et al 2010).

Las tasas de degradación de clorpirifos son influenciadas por el pH del suelo, la humedad y la temperatura, y también por las tasas de formulación y aplicación. En un experimento, las tasas de degradación se doblaron cada vez que se aumentó la temperatura en 10 °C (Racke et al 1994).

La descomposición hidrolítica de clorpirifos es más rápida en condiciones alcalinas (Baskaran et al 1999). La sombra parece disminuir la fotodegradación (Chai et al 2008).

Por tanto la persistencia de clorpirifos aumenta con el aumento de material orgánica en el suelo, con la disminución de temperatura y de pH, y con la disminución de luz ultravioleta. Muir et al (2007) concluyeron que las bajas temperaturas pueden preservar clorpirifos especialmente en glaciares y lagos fríos, oligotróficos. Por eso es razonable asumir que en las condiciones frías y a menudo oscuras del Ártico, la persistencia será significativamente mucho más alta que lo que se indica para las vidas medias de acuerdo a lo medido en regiones tropicales o templadas. Muir et al (2004) usaron BLOWIN y un procedimiento descrito por Gouin (2003) para calcular las siguientes vidas medias relevantes:

- Agua  $DT_{50} = 218$  días
- Suelo  $DT_{50} = 435$  días
- Sedimento  $DT_{50} = 1,414$  días

## 2.6 Resumen de persistencia

Los estudios muestran que clorpirifos cumple con el umbral fijado por el Anexo D 1(b)(i) para persistencia en suelo y sedimento bajo algunas condiciones:

- En diversos estudios basados en tratamientos termiticidas en los cuales se usaron tasas altas de aplicación, las vidas medias han excedido el umbral del Anexo D en 180 días. La vida media más alta reportada llega a 1.576 días.
- Una vida media de 223 días se reportó para sedimento en agua fresca bajo condiciones anaeróbicas.
- La autoridad regulatoria de Australia entrega una vida media de 200 días para la vida media de sedimento en arroyos.

No se han reportado vidas medias para agua que excedan el umbral. La vida media en agua es de 49.4 días a  $10^{\circ}\text{C}$ , más del doble de su vida media a  $20^{\circ}\text{C}$  (15.2 días), por lo cual es totalmente posible que la vida media en agua marina bajo condiciones del Ártico excedería en mucho el umbral de 60 días planteado en el Anexo D.

Todos los cálculos de vidas medias bajo condiciones del Ártico sobrepasan los umbrales.

Tal como endosulfan, clorpirifos es menos persistente bajo condiciones tropicales caracterizadas por una degradación microbiana más rápida, fotodegradación y volatilización (Chai et al 2008), y es más persistente bajo condiciones de temperatura. Su persistencia aumenta cuando la temperatura disminuye, cuando disminuye el pH y la luz. Estas son las condiciones del Ártico, y por eso es razonable suponer que la persistencia será mayor bajo condiciones del Ártico. En realidad, hay muestras que comprobaron su persistencia en algunas condiciones del Ártico: se ha encontrado en hielo en una fecha lejana en el tiempo, el año 1971 (Ruggirello et al 2010).

Hay suficiente evidencia de que clorpirifos también cumple los criterios de evidencia de persistencia de la sustancia química fijados por el Anexo D1(b)(ii) de la Convención de Estocolmo.

### 3 Bioacumulación

Los criterios fijados por el Anexo D 1 para bioacumulación son:

- (i) *Pruebas de que el factor de bioconcentración o bio-acumulación en especies acuáticas para esta sustancia química es mayor a 5.000 o, si no existe esa cifra, que el log K<sub>ow</sub> es mayor que 5.*
- (ii) *Pruebas de que la sustancia química presenta otras razones que generan preocupación, tales como alta bioacumulación en otras especies, alta toxicidad o ecotoxicidad ; o*
- (iii) *Estadísticas de monitoreo en biota que indican que el potencial de bioacumulación de la sustancia química es suficiente para justificar que se considere dentro del ámbito de esta convención.*

#### 3.1 Factores de bioconcentración y bioacumulación

No se requirieron estudios de bioacumulación para su registro en Estados Unidos, aunque se sabe que se ha detectado en el tejido de peces (US EPA 2006), y al parecer existe poca información sobre bioacumulación.

La Base de Datos de Sustancias Peligrosas del gobierno de USA (HSDB 2012) identificó los siguientes estudios:

- Un valor medido de log BCF para clorpirifos de 2.67 a partir de un estudio de 35 días, usando pez mosquito en aguas flotantes (Veith et al 1979). Log BCF relaciona el factor de bioconcentración con el coeficiente de división  $K_{ow}$ .
- Se sacó un valor experimental de log BCF de 2.50 por la empresa Dow a partir de un estudio de un ecosistema estático, usando pez mosquito (Kenaga 1979).
- En una revisión del destino ambiental de clorpirifos hecha por Dow Chemical, se reportaron valores BCF de 100-4.667 en una variedad de pez bajo condiciones de campo. Valores BCF de 58 -1.000 se reportaron en una variedad de pez usando acuarios flotantes (Racke 1993). Según un esquema de clasificación, este BCF sugiere que el potencial de bioconcentración en organismos acuáticos es de moderado a alto, siempre que el compuesto no esté metabolizado por el organismo (Francke et al 1994).

Además, la revisión del año 1993 de Dow reporta factores de bioconcentración acuática de 100-5.100 en peces (Racke 1993). Marshall & Roberts (1978), en su revisión de la ecotoxicología de clorpirifos, reportaron BCFs de hasta 6000 en especies de peces; sin embargo no está claro si se alcanzó un equilibrio.

Hanson et al (1986) de EPA de USA informaron un factor de bioconcentración de 5.100 en pejesapo del golfo (*Opsanus beta*). Mulla et al (2973) midieron un rango de BCF de 1.200 - 4.677 en un pequeño lago de aguas cálidas al sur de California.

Los valores log BCF reportados son 3.84 en pez zebra (El-Amrani et al 2012), y los autores de este estudio reportan otras investigaciones que encuentran log BCFs entre 1.69 y 3.45 en peces.

Otros factores de bioconcentración medidos son 1.400 en ostras (Woodburn et al 2003); 2.665 en Tilapia híbrida roja (Thomas & Mansingh 2002); 1,700 en olominas (*Poecilia reticulata*) (Welling & de Vries 1992); y 400 en mejillón del Mediterráneo (*Mytilus galloprovincialis*) (Serrano et al 1997).

Se midió un factor de bioconcentración de 1.600 en el anfibio de agua fresca *Gammarus pulex*. Los autores de este estudio, sobre la base de esta medida, estimaron un BCF de 4.658 en hembras en su contenido graso máximo (el tejido graso varía según la estación). Ellos también destacaron que la predicción QSAR al usar un  $\log K_{ow}$  de 4.7 queda por debajo de la predicción de BCFs, si se compara con el valor medido (Ashauer et al 2006). Esto confiere peso a los valores más altos para  $\log K_{ow}$  reportados en la siguiente sección.

Hay varios estudios que muestran bioacumulación en plantas, incluyendo la lenteja de agua *Lemna minor* L y la lechuga acuática *Pistia stratiotes* L (Prasertsup & Ariyakanon 2011), y el alga azul-verdosa (Prasertsup & Ariyakanon 2011), reporta BCFs de 600-1900 para plantas acuáticas. Las medidas tomadas en Parques Nacionales del Oeste de Estados Unidos, encontraron que había bioacumulación en las agujas de coníferas. La concentración de clorpirifos en agujas de dos años era casi el doble que la que se encontraba en las agujas de coníferas del primer año (año 1= 11.6 ng/g; año 2 = 20.5 ng/g) (Landers et al 2008).

En un estudio de bivalvos de estuario con alimento en suspensión, usando una baja concentración de clorpirifos, la absorción media de tejidos de fracciones de partículas fue de un 23-311%, con menor captación de formas disueltas/coloidales (7-17%). En general  $27 \pm 6\%$  de clorpirifos de absorción específica, y  $7-17 \pm 5\%$  de absorción coloidal, estaban acumulados en forma consistente en los tejidos, y el resto se eliminaba a través de la excreción y la materia fecal (Bejarano et al 2003).

### 3.2 Potencial - Log $K_{ow}$ (coeficiente de división en agua-octanol) de bioacumulación

Los valores de log  $K_{ow}$  para clorpirifos varían de 4.7 a 5.11, todos ellos ya sea cercanos o por sobre los criterios de bioacumulación fijados por la Convención de Estocolmo.

#### Valores of log $K_{ow}$

| Sustancia química   | log $K_{ow}$  | Referencia   |
|---------------------|---|--|
| Clorpirifos         | 4.7   | EFSA 2005  |
| Clorpirifos         | 5.0   | PPDB 2012  |
| Clorpirifos at 20°C | 4.96 – 5.11   | Gebremariam et al 2012   |
| Clorpirifos         | 4.7; 4.82; 4.96,<br>5.11; 5.2; 5.27<br>(experimental) | Racke 1993   |
| TCP                 | 3.10 (estimado)<br>3.21<br>(experimental)             | Documento de Antecedentes del informe "Evaluación de Alternativas a endosulfan y DDT" sometido al Secretariado en Mayo de 2012, y basado en Epi-Suite. |
| Chlorpyrifos oxon   | 2.89 (estimado)                                       | Documento de Antecedentes del informe "Evaluación de Alternativas a endosulfan y DDT" sometido al Secretariado en Mayo de 2012, y basado en Epi-Suite. |

En conclusión, la mayor parte de los valores para el compuesto de la familia sobrepasan, o están muy cercanos al valor umbral de 5.0 del Anexo D (c). Incluso si se toma el valor más bajo (4.7), aún es más alto que el del lindano (3.5)<sup>6</sup>, una sustancia ya agregada a la Convención de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes y por ello se consideró que cumplía los criterios de bioacumulación. Sin embargo, hay evidencia de otros valores que exceden el umbral de criterios del Anexo D.

### 3.3 Resumen de bioacumulación

Los procesos regulatorios por lo general no han requerido estudios de bioacumulación para clorpirifos, supuestamente porque se ha asumido que las sustancias químicas clasificadas como organofosforados no tienen probabilidad de ser bioacumulables, por lo cual hay pocos estudios disponibles. Sin embargo, los estudios que existen muestran un grado importante de bioacumulación en varias especies, con una revisión del fabricante, Dow Chemical Company, informando un valor de 5.100 en peses, lo cual excede el valor umbral de 5.000. Adicionalmente la mayor parte de los valores reportados de log  $K_{ow}$  cumplen o sobrepasan el valor umbral de 5, y solamente hay un valor más bajo (4.7), el cual de todas formas es más alto que el que tiene la sustancia COP lindano que ya está incluida. Se ha medido clorpirifos en peces del Ártico, y esas mediciones indican un potencial de bioacumulación.

<sup>6</sup> UNEP/POPS/POPRC.1/10

Hay suficiente evidencia de que clorpirifos cumple con los criterios de pruebas exigidos por el Anexo D 1 (c) de la Convención de Estocolmo acerca de que la sustancia química es bioacumulativa.

### 3.4 El puntaje PB

En Holanda, el Instituto Nacional de Salud Pública, RIVM, ha desarrollado una herramienta para identificar sustancias potencialmente COP y PBT (persistentes, bioacumulativas, tóxicas) asignando un puntaje para persistencia y bioacumulación para muchas sustancias (Rorije et al 2011).

Este puntaje puede considerarse como una guía basada en las propiedades teóricas derivadas de una estructura química, sin insumos estadísticos provenientes de experimentos. Utiliza la persistencia general, Pov, desde el Pov de OECD y la Herramienta de Examen LRTP<sup>7</sup> y estima la bioacumulación sobre la base de log Kow y otros cálculos. El puntaje general PB varía entre 0 y 2. Las sustancias que tienen un puntaje PB de  $\geq 1.5$  tendrán puntajes individuales P o B de al menos 0.5 o más altos, y por tanto es probable que cumplan con los umbrales de los criterios tanto de persistencia como de bioacumulación. Sin embargo un puntaje PB entre 1 y 1.5 todavía puede ser indicativo de características COP, y se necesita también considerar otras estadísticas.

Aquí están los puntajes PB de algunos COPS ya incluidos:

- Endosulfan = 1.35
- Lindano = 1.85
- DDT = 1.92

El puntaje PB para clorpirifos es el siguiente:

- P = 0.819
- B = 0.609
- PB = 1.428

El puntaje PB para clorpirifos es por tanto más alto que el dado a endosulfan, pero más bajo que el del lindano.

## 4 Potencial de transporte a larga distancia

Los criterios del Anexo D 1(d) para potencial para transporte a larga distancia son:

- Niveles medidos de la sustancia química en ubicaciones distantes de las Fuentes de su liberación que constituyan objeto de preocupación potencial.*
- Estadísticas de monitoreo que muestren que puede haber ocurrido un transporte ambiental de larga distancia de la sustancia química, a través del aire, el agua o las especies migratorias, o*
- Propiedades de destino ambiental o resultados de modelaciones que demuestren que la sustancia química tiene un potencial para transporte ambiental a larga distancia vía aire, agua o especies migratorias, con el potencial para transferir a un ambiente receptor en ubicaciones distantes de las fuentes de su liberación. Para una sustancia química que migra en forma importante en forma aérea, su vida media en el aire debería ser mayor que los dos días.*

---

<sup>7</sup> [http://www.oecd.org/LongAbstract/0,3425,en\\_2649\\_34379\\_40718985\\_119669\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/LongAbstract/0,3425,en_2649_34379_40718985_119669_1_1_1,00.html).

#### 4.1 Vida media en la atmósfera

Aunque según HSDB y PUBCHEM<sup>8</sup>, la vida media en la atmósfera estimada de clorpirifos indica que no se espera que realice un transporte a larga distancia, se ha encontrado en forma extensa en el medio ambiente del Ártico, lo cual indica que el transporte a larga distancia existe y ha estado pasando por muchos años. Ruggirello et al (2010) sugieren que es probable que ello sea debido a una falta de radiación ultravioleta durante la oscuridad polar, que baja las concentraciones de radicales hidroxilos en el aire impidiendo la fotólisis atmosférica. La falta de oxon clorpirifos en el centro del hielo de Austfonna sugiere niveles bajos de oxidación de clorpirifos en la región Ártica. Una falta de humedad atmosférica puede reducir la solubilidad en agua, aumentando el coeficiente de división en aire/agua,  $K_{aw}$ , aumentando el tiempo que clorpirifos permanece como gas y posteriormente acompañando su transporte a larga distancia. (Hermanson et al 2005).

#### 4.2 Estadística de monitoreo del Ártico y niveles medidos

El Programa de Monitoreo y Evaluación del Ártico (AMAP) informa que se ha encontrado clorpirifos en peces, agua superficial, hielo y niebla de los mares de Bering y Chukchi, en el aire del archipiélago oriental de Canadá y en lagos subárticos y árticos de Canadá (Hoferkamp et al 2010). Otros estudios han encontrado clorpirifos sistemáticamente en el medio ambiente Ártico, es decir el aire, la nieve, agua de mar, sedimentos lacustres y vegetación.

En 1993, el programa BERPAC desarrolló un muestreo en los sistemas ecomarinos de Bering y Chukchi, identificando clorpirifos en agua de mar, hielo marino y niebla marina (1-5 ng/L). Fue uno de los contaminantes encontrados más frecuentemente en aguas marinas (en 6 de 9 muestras) y agua (1 muestra integrada). Las concentraciones fueron más altas en el hielo marino (170 ng/L) y agua de mar (19-67 ng/L) en ubicaciones más cercanas al borde del hielo o polynya. El ecosistema polynya es la zona más productiva biológicamente del ambiente marino del Ártico (170 ng/L) y en aguas marinas (19-67 ng/L) con altas concentraciones de mamíferos marinos del Ártico y pájaros. Por todo ello esas son áreas importantes donde los pueblos indígenas del norte concentran sus actividades tradicionales de pesca y caza. Durante los períodos de derretimiento clorpirifos probablemente se libera a las aguas marinas adyacentes cuando la primavera biológica está comenzando. Los autores de este estudio manifestaron su opinión de que los niveles medidos de clorpirifos podrían tener efectos negativos en la biota, especialmente en los organismos acuáticos (Chernyak et al 1996).

En el estudio citado anteriormente no se encontró clorpirifos en las muestras de aire, pero se halló en aire en otro estudio, en una muestra de intersticios de aire tomada en conjunto con muestras de niebla en la misma área, en 1993. También se encontró en la niebla por Rice et al (1997):

#### Clorpirifos en niebla y aire del Ártico

| Muestra de niebla –fracción de agua | Muestra de aire - fracción de vapor | Muestra de aire - partículas |
|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|

<sup>8</sup> <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=2730#x321>.

|           |           |           |
|-----------|-----------|-----------|
| 0.08 ng/L | 0.76 ng/L | 0.08 ng/L |
|-----------|-----------|-----------|

La niebla es común en la mayor parte del área del Mar de Bering y Chukchi, se presenta en un 80% del año en las islas Aleute, de manera que los intercambios en la interfase entre bruma y nieve, hielo y agua pueden ser un hecho que se presente habitualmente. Rice et al (1997) propusieron que ya que clorpirifos y otros contaminantes están en la atmósfera del Ártico, la niebla juega un rol importante reciclándolos dentro del ecosistema.

Jantunen et al (2007) también encontraron clorpirifos en muestras de aire del Ártico tomadas en el Mar de Labrador (Chernyak et al 1996).

En 2010 se encontró de nuevo clorpirifos en muestras de aire del océano tomadas en el mar de Japón, el Mar oriental de China y los mares de Bering y Chukchi. La concentración disminuyó desde Asia al Ártico (Zhong et al 2012). El intercambio de gas aire-mar varió desde volatilización neta en Asia Oriental (<40°N) a deposición neta en el Ártico. Clorpirifos (al igual que endosulfan y dicofol) fue uno de los plaguicidas encontrados en forma más abundante en el aire y el agua de mar. Los niveles de clorpirifos en el agua del Ártico eran <1 pg/L, más bajos que en estudios previos, quizá ello refleja que hay menos liberaciones luego de ciertas restricciones al uso doméstico y al uso como termiticida en Estados Unidos. Sin embargo este estudio encuentra gradientes en declinación desde Asia al Ártico que muestran que Asia sigue siendo una fuente importante de transporte a larga distancia de clorpirifos hacia el Ártico .

Los 40 m superiores de un núcleo de hielo tomado de Svalbard, Noruega en 1998 fueron analizados en busca de presencia de plaguicidas y metabolitos. No se detectaron nueve compuestos, incluidos clorpirifos oxon. Veinte compuestos fueron encontrados en capas discontinuas, incluyendo muchos de los plaguicidas COPs. Se encontraron ocho compuestos con perfiles continuos, entre ellos clorpirifos, lo que indica una presencia histórica. Clorpirifos apareció por primera vez en 1972, tuvo un punto máximo en 1980 con una concentración de 16.2 ng/L y comenzó a declinar en los años 90. Clorpirifos no se encontró en la muestra de 1992-1998. (Hermanson et al 2005).

Garbarino et al (2002) encontró altas concentraciones de clorpirifos (70-80 ng/L) en nieve recolectada de hielo marino en tres sitios de los estuarios del noroeste de Alaska Ártica, en los mares Chukchi y Beaufort durante 1995-96. Estas concentraciones fueron más altas que las encontradas para cualquier COP u otro plaguicida actual estudiado, incluyendo endosulfan, DDT, clordano, dieldrin, HCH y PCBs.

Según un informe de AMAP 2005, segmentos de núcleos de hielo de Holtedahlfonna de Svalbard, Noruega, comparado con segmentos tomados en Austfonna, también en Svalbard, muestran según cálculos de trayectoria hacia allá que Eurasia es la fuente de clorpirifos, en un 74% del tiempo para Austfonna y un 45% del tiempo para Holtedahlfonna. Ellos encontraron que el flujo más alto de clorpirifos fue 809 pg/cm<sup>2</sup>/año y calcularon que la carga contaminante para los años 1952-2005, asciende a 776 ng, sobrepasando todo el resto de los plaguicidas (la segunda carga más alta correspondió a HCH gamma con 520 ng y HCH alfa con 402). Ellos también calcularon que la carga de clorpirifos es más alta en Austfonna por un factor de alrededor de 13. Estas cifras indican que clorpirifos ha tenido el mayor impacto histórico de todos los plaguicidas en Svalbard y el insumo y la carga continúan creciendo. Se detectó por primera vez en 1971-1980 con una cantidad comparativamente baja de 64.8 pg/cm<sup>2</sup>/año pero eso ha aumentado a 808 pg/cm<sup>2</sup>/año. Clorpirifos fue el único plaguicida

usado actualmente (incluyendo endosulfan) detectado en forma continua en el núcleo del hielo de Holtedahlfonna (Ruggirello et al 2010).

En un estudio de parques del oeste de Estados Unidos, se encontró clorpirifos en todos los parques muestreados, incluyendo dos en la Alaska ártica, y en más del 50% de las muestras de peces (hasta 1.2 ng/gm de peso en agua) (Hageman et al 2006; Landers et al 2008). Se encontró en nieve, sedimento, líquen, agujas de coníferas y peces. Los autores destacaron que clorpirifos se acumulaba mejor en material de plantas que en peces. Las concentraciones de clorpirifos en la vegetación estaban en un rango hasta 31 ng/gm en coníferas (más alto que DDT, PCB y clordano). Los niveles en líquen estaban en los niveles de detección o más bajos. Clorpirifos y endosulfan fueron los plaguicidas actuales más comúnmente detectados. Los niveles encontrados en nieve fueron hasta 2.8 ng/L (Hageman et al 2006). El estudio reporta el flujo de 204 ng/m<sup>2</sup>/año en nieve y núcleos de hielo en Lakes burial, Matcharak y Kangilipack; y 0.5-32 ng/m<sup>2</sup>/año en los lagos Wonder, McLeod y el campamento base de Kahiltma. Los autores afirmaron que clorpirifos fue identificado como una sustancia química de preocupación potencial a raíz de la concentración comparativamente alta en la vegetación, y a raíz de que las concentraciones en sedimento están aumentando en el tiempo, y de que este plaguicida se utiliza actualmente (Landers et al 2008). Muir et al. (20027) detectaron clorpirifos en muestras de agua de dos lagos del Ártico canadiense hasta un máximo de 1.6 ng/L.

### 4.3 Resumen de potencial para transporte a larga distancia

La vida media en la atmósfera, sobre la base de condiciones de temperatura, no cumple con el umbral fijado por el anexo D 1(d). Sin embargo la falta de radiación ultravioleta y de humedad atmosférica puede ser la causa del transporte a larga distancia de clorpirifos a pesar de que su vida media en la atmósfera generalmente se considera como corta. Clorpirifos ha sido medido sistemáticamente en el Ártico, en hielo, nieve, niebla, aire, agua marina, sedimento lacustre, peces y vegetación, en niveles tan importantes que algunos científicos han comentado que podría tener efectos dañinos en la biota, especialmente los organismos acuáticos. Está entre los contaminantes presentes que tienen las más altas concentraciones, algunas veces mayores que las de endosulfan. Las muestras de núcleos de hielo sitúan la fecha de la aparición de clorpirifos en el Ártico en 1972, muy tempranamente, y desde entonces está en concentraciones que en Svalbard, Noruega, corresponden al mayor impacto de todos los plaguicidas. La llegada y la carga de clorpirifos en el medio ambiente del Ártico continúan.

Hay suficientes pruebas de que clorpirifos cumple con los criterios de prueba del Anexo D1 (d) de la Convención de Estocolmo respecto de tener el potencial para transporte ambiental de larga distancia.

## 5 Efectos Adversos

Los criterios del Anexo D1(e) para efectos adversos potenciales son:

- (i) *de efectos adversos para la salud humana o el ambiente que justifique que se considere la sustancia química en el rango de esta Convención; o*
- (ii) *Estadísticas de toxicidad o ecotoxicidad que indiquen el potencial para daño a la salud humana o al ambiente.*

## 5.1 Toxicidad humana

EPA de Estados Unidos (2009a) sostuvo que se reportaron 126 incidentes agudos en los cuales estuvo involucrado clorpirifos entre 2002 y 2009, con más de 150 personas afectados al menos 17 de los cuales eran niños.

### 5.1.1 Toxicidad genética y mutagenicidad

Hay evidencia de toxicidad genética y mutagenicidad de muchos estudios, resumidos a continuación.

#### **Toxicidad genética:**

- La exposición aguda y crónica a clorpirifos causaron un destacado y significativo daño al ADN en tejido de ratas, tales como hígado, cerebro, riñón y bazo, cuando se midió 24 horas después del tratamiento. El daño se reparó parcialmente a las 48 y 72 horas siguientes al tratamiento (Ojiha et al 2011).
- Clorpirifos causó daño al ADN en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) a 15.0 µg/L, y se estima que eso fue como resultado de la generación de especies reactivas al oxígeno (Gupta et al 2010).
- Clorpirifos causó el aumento de la tasa de migración de ADN, según se evaluó en la prueba de cometa, en linfocitos humanos a 10 µM (Sandal & Yilmaz 2011).
- Cui et al (2011) encontraron ruptura de la cadena de ADN e hipometilación de ADN en linfocitos de ratón.
- Rahman et al (2002) encontraron un aumento importante relacionado con la dosis en el largo medio de la cola, que indica daño de ADN, en leucocitos de ratones.
- Patnaik & Tripathy (1992) concluyeron que la formulación Durmet de clorpirifos tenía toxicidad genética sobre la base de inducción de pedazos de ala de mosaico y efectos recesivos letales ligados al sexo en *Drosophila*.
- Woodruff et al (1983) encontraron que clorpirifos inducía una cantidad importante de pérdida de cromosoma de anillo X en *Drosophila*.

#### **Mutagenicidad:**

- Amer & Aly (1992) concluyeron que la formulación Dursban de clorpirifos era mutagénica, ya que inducía un alto porcentaje de metafases con aberraciones cromosómicas en cultivos de células de bazo de ratas, con intercambios hermanos de cromátidas que aumentaban de acuerdo al aumento de la concentración del insecticida.
- Sobti et al (1982) encontraron un aumento importante del intercambio de cromátidas hermanas en células linfoides humanas tratadas con Dursban.
- Yin et al (2009) encontraron aumento de la inducción de lesiones de micronúcleos y cromosoma en eritrocitos, y daño al ADN en células de hígado y eritrocitos de *Bufo bufo gargarizans* expuestos a concentraciones subletales de clorpirifos.
- Ali et al (2008) encontraron inducción del micronúcleo y daño al ADN en el pez de arroyo *Channa punctatus* (Bloch).

- Tian & Yamauchi (2003) midieron inducción importante de micronúcleos en dependencia de la dosis en embriones de ratón de 3 días, luego de exposición de la madre durante el período temprano de pre-implantación.
- Cui et al (2011) se refieren a 2 estudios, publicados en chino, que encontraron micronúcleos inducidos por clorpirifos en huesos de ratón y en células pulmonares de hamster (Li et al 1993; Song et al 1997).

Clorpirifos también muestra evidencia de toxicidad genética en células de plantas: Dimitrov & Gadeva (1997) mostraron aumento estadísticamente significativo de la frecuencia de micronúcleos en células de raíz de meristema de (*Crepis capillaris* L.), debido a molestias parciales que llevan a una anafase en la distribución de cromosomas, como resultado de la exposición a la formulación Dursban de clorpirifos. Los autores también se refieren a estudios que muestran un aumento de la frecuencia de aberraciones de cromosoma luego de la exposición a Dursban en habas (*Vicia faba*) (Amer & Farah 1983) y cebada (Kaur & Grover 1985).

Por el contrario, EPA de Estados Unidos (2009b) afirmó que clorpirifos no era mutagénico en bacterias o células de mamíferos pero sí causaba pequeñas alternaciones genéticas en levadura y daño de ADN en las bacterias. La agencia no encontró inducción de aberraciones del cromosoma *in vitro* o actividad clastogénica (que causara roturas en cromosomas) en pruebas de micronúcleo de ratón, y no pareció inducir síntesis no programada de ADN en hepatocitos de ratas.

**Resumen:** La estadística es variada, pero varios estudios recientes indican que clorpirifos es mutagénico o tiene toxicidad genética en seres humanos, ratas, ratones, hamster chino, renacuajos, peces, mosca de la fruta y células de la mosca.

### 5.1.2 Carcinogenicidad

La estadística sobre carcinogenicidad es equívoca. EPA de Estados Unidos (US EPA 2009b) reportó cero evidencia de carcinogenicidad en estudios con animales, pero hay muchos estudios epidemiológicos que indican que clorpirifos puede ser carcinogénico en seres humanos. La asociación más fuerte se hace con cánceres al pulmón y al recto. También hay estudios de laboratorio referido a eso en la sección siguiente sobre alteraciones del sistema endocrino en las cuales clorpirifos causaba la multiplicación de células de cáncer mamario. Ventura et al (2012) describió clorpirifos como un riesgo de cáncer de mama.

Estudios epidemiológicos han encontrado alguna evidencia de asociación entre exposición a clorpirifos y algunos cánceres. Un estudio de hombres con caso control, con linfoma de Hodgkin en Canadá (316 casos, 1506 controles) encontró una asociación importante con la exposición a clorpirifos (Tasa de probabilidad = 5.26), aunque la cantidad de casos (6) fue pequeña (Karunanayake et al 2012).

Estudios de control de casos en tres estados de Estados Unidos fueron encuestados para evaluar el riesgo de linfoma no Hodgkin por exposición a organofosforados. Había un elevado riesgo de exposición a clorpirifos (OR = 3.2) pero se encontró sólo una cantidad pequeña de casos (7) (Waddell et al 2001).

Varios análisis de exposición a clorpirifos y aumento de riesgo de varios cánceres se desarrollaron en Estados Unidos como parte de un Estudio de Salud y Agricultura, que involucró más de 50.000 aplicadores de plaguicidas:

- Lee et al (2004), en un estudio de 54.383 aplicadores de plaguicidas varones, con un total de 2.070 neoplasmas malignos, encontraron riesgo de aumento de cáncer de pulmón, riñón y cerebro aunque sólo el de pulmón fue estadísticamente significativo, con un riesgo relativo (tasa de riesgo) de 2.18 por días de exposición, comparado con individuos no expuestos. Las personas que estaban en las más altas categorías de días de exposición intensa pero no durante toda la vida, tenían aumentos estadísticamente significativos en las tasas de cánceres linfo-hematopoyético, leucemia y cerebro, en comparación con individuos no expuestos.
- Un estudio más amplio de aplicadores varones de plaguicidas en Estados Unidos (56.813) encontró un aumento de 2.7 veces del riesgo de cáncer rectal en la categoría de la más alta exposición (Lee et al 2007).
- Alavanja et al (2003) encontraron un aumento del riesgo (OR = 1.65) de cáncer de próstata entre los varones aplicadores expuestos a clorpirifos, pero solo en aquellos con una historia familiar de cáncer de próstata.
- Engel et al (2005) encontraron un riesgo levemente aumentado (OR = 1.4) de cáncer de mamas entre las esposas de los aplicadores de plaguicidas que habían usado clorpirifos, y entre aquellas que no lo habían usado, pero sus esposos sí lo habían usado (OR = 1.3).

### **Resumen:**

Los estudios de laboratorio no han indicado cáncer, excepto aquellos que muestran la multiplicación de células cancerosas mamarias. Sin embargo, hay una cantidad importante de estudios epidemiológicos que indican una asociación entre exposición a clorpirifos y cáncer, especialmente a pulmón y cáncer rectal. Asociaciones más débiles se han encontrado con el linfoma no-Hodgkin, leucemia y cáncer al cerebro y la próstata.

### **5.1.3 Toxicidad al sistema inmunológico**

Hay poca información sobre toxicidad al sistema inmunológico por clorpirifos. No fue solicitada para su registro en Estados Unidos. Sin embargo EPA de Estados Unidos (2009b) afirma que ahora hay un nuevo requerimiento de estadísticas sobre inmunotoxicidad, sobre la base de reportes en la literatura abierta de anomalías del sistema inmunológico en trabajadores ((Thrasher et al 1993; Gotoh et al 2001) y en ratas de laboratorio (Blakely et al 1999; Navarro et al 2001). EPA de Estados Unidos también llama la atención a la revisión hecha por Galloway & Handy (2003) de la inmunotoxicidad de organofosforados en general.

### **Estudios de laboratorio:**

Navarro et al (2001) encontraron que la exposición de fetos de ratas a 1 mg/kg de clorpirifos al día en los días 1 a 4 después del nacimiento, no tuvo efectos inmediatos en las respuestas mitogénicas de las células T, al desafío concanvalina A<sup>9</sup>. Sin embargo, cuando los animales llegaban a ser adultos, las respuestas de las células T estaban dañadas de forma importante. No había déficit en las tasas de réplica de las células T basales, lo que quiere decir que el efecto adverso de la exposición a clorpirifos era específico respecto de la activación mitogénica. El tratamiento durante un período neonatal más prolongado (días 11

---

<sup>9</sup> Se sabe que esta sustancia induce mitosis.

a 14) entregó similares déficit para la edad adulta. Este estudio indica que la exposición a clorpirifos da como resultado déficit a largo plazo de la respuesta del sistema inmunológico. En el estudio de Blakely et al (1999) una formulación comercial de clorpirifos indujo alteraciones al sistema inmunológicos de ratas asociadas con subpoblación de linfocitos, lo que se demostró por la presencia de respuestas de anticuerpos normales y fagocitosis, asociadas con reducción de la blastogénesis de linfocito T y fortalecimiento de la expresión de antígenos de células específicas de superficie.

Un estudio de Rowsey & Gordon (1999) indicó que la hipotermia y fiebre que siguieron a la exposición de ratas a clorpirifos está mediada por un factor de necrosis tumoral generado por una citokina producida en forma endógena.

Al investigar los mecanismos de inmunotoxicidad de clorpirifos, Prakash et al (2009) encontraron que puede inducir apoptosis en timocitos murine, posiblemente mediados por la generación de especies reactivas a oxígeno.

### ***Epidemiología:***

Un análisis de exámenes médicos periódicos de 64 operadores de control de termitas que usaban clorpirifos reveló gran disminución de la actividad de la butil colinesterasa , disminución de la acetilcolinesterasa eritrocito, sangre y nitrógeno anormales en la orina y glóbulos blancos (Gotoh et al 2001).

Un estudio de 12 personas expuestas a clorpirifos encontró una alta tasa de atopía y sensibilidad a antibióticos, células con CD26 alto (antígeno de activación de células T, un modulador clave de respuesta del sistema inmunológico) y una tasa más alta de autoinmunidad, en comparación con dos grupos control. Autoanticuerpos se dirigieron hacia músculos lisos, célula parietal, glándula tiroides, mielina y anticuerpos antinucleares (Thrasher et al 1993). En un estudio más extenso de 29 personas expuestas crónicamente a clorpirifos, Thrasher et al 2002 nuevamente encontraron células con CD26 alto y aumento de la frecuencia de autoanticuerpos, junto a fenotipo disminuido de CD5, y mitogénesis disminuida en respuesta a fitohemaglutina y concanvalina.

### ***Resumen***

Hay evidencia de toxicidad del sistema inmunológico, incluyendo efectos en linfocitos, timocitos, células T, factor de necrosis de tumor, y autoinmunidad.

### ***5.1.4 Alteración endocrina***

#### ***Efectos androgénicos:***

Clorpirifos es descrito por Hodgson & Rose (2008) en una mini revisión como un “potente inhibidor” del metabolismo de testosterona dependiente de P450 (CYP450) citocroma del hígado (Usmani et al 2003) y de oestradiol (Usmani et al 2006). Se piensa que eso es consecuencia de la interacción de sulfuro altamente reactivo liberado durante la reacción oxidante desulfuración, con el hierro haeme de CYP450. La pre-incubación de CYP2A4 con clorpirifos ((2µM) seguida por testosterona (100µM) dio como resultado un 98% de inhibición del metabolismo de la testosterona (Usmani et al 2003).

En un estudio de 322 varones integrantes de parejas que se atendían en una clínica de infertilidad de Massachusetts, USA, los niveles urinarios del metabolito TCP fueron asociados con una disminución del estradiol dependiente de la dosis, con un aumento del TCP del rango entre cuartiles asociado a una disminución de 1.36 pg/mL en la concentración de

estradiol (Meeker et al 2007). Estradiol es importante para la salud reproductiva masculina, especialmente en la sobrevivencia de los espermios. Los niveles de TCP encontrados en este estudio eran comparables a los encontrados en el Segundo Informe Nacional sobre Exposición Humana a Sustancias Químicas Ambientales, NHANES (por su sigla en inglés) 1999-2000, el cual informó de TCP en más de 90% de muestras de orina de la población norteamericana. Los autores concluyeron que esta reducción tiene importancia potencial para la salud pública a nivel de población a causa de una exposición extendida.

Viswanath et al (2010) describió clorpirifos como uno de los más potentes compuestos anti-androgénicos (junto al endosulfan y piperofos), de entre los 9 probados. Clorpirifos disminuyó en forma importante la biosíntesis de testosterona en las células de ratas Leydig; disminuyó la expresión de enzimas claves esteroideogénicas (citocroma P450<sub>sc</sub>, 2B-HSD, y 17B-HSD), disminuyó la expresión reguladora aguda esteroideogénica de la proteína (StAR), y disminuyó el receptor de la hormona luteinizante que estimula la producción cAMP (adenosino monofosfato cíclico).

### **Efectos estrogénico**

Ventura et al (2012) describieron clorpirifos como una sustancia que presenta riesgo de cáncer de mamas. Ellos encontraron que dosis bajas (0.05  $\mu\text{M}$ ) hacen que proliferen células mamarias humanas cancerosas MCF-7 dependientes del estrógeno, mediadas por el receptor de estrógeno ER-alfa; pero dosis altas (50  $\mu\text{M}$ ) inducen una disminución en la proliferación. Sin embargo a 50  $\mu\text{M}$ , clorpirifos indujo la detención del ciclo celular; la modificación del avance del ciclo celular es el preámbulo de células tumorales y es clave en el avance del cáncer en seres humanos. Además clorpirifos a 50  $\mu\text{M}$  pero sin concentraciones más bajas, indujo aumentos en especies reactivas a oxígeno de 58% en células MCF-7 y de 108% en células de cáncer mamario MDA-MB-231 no dependientes de hormonas. Las especies reactivas a oxígeno se describen como mutágenos potentes que aumentan la inestabilidad del genoma. Por eso en este estudio clorpirifos contribuyó al riesgo de cáncer de mamas a través de dos mecanismos: el efecto estrogénico en dosis bajas, y la alteración del ciclo celular a través de la producción de especies reactivas al oxígeno (estrés oxidante) en dosis altas, en células de cáncer mamario no dependientes de hormonas. La concentración más baja utilizada, de 0.05  $\mu\text{M}$ , se describió como similar a los niveles encontrados en agua y suelo.

Clorpirifos fue estrogénico en dos de las pruebas *in vitro*: comparado a 17beta-estradiol, clorpirifos (<50  $\mu\text{M}$ ) indujo una respuesta de 36% en la prueba de proliferación de células y una respuesta de 25% en la prueba de transactivación de receptor de estrógeno, usando células humanas de cáncer mamario MCF-7 (Andersen et al 2002).

Kojima et al (2004) también encontraron que clorpirifos era estrogénico en una prueba de receptor de estrógeno ER-alfa usando células de ovarios de hamster chino: a  $10^{-5}\text{M}$ , clorpirifos produjo un 27% de la actividad agonista de  $\text{E}_2$  at  $10^{-10}\text{M}$ . Clorpirifos mostró 20% de la actividad agonista a una concentración de  $7.5 \times 10^{-6}\text{M}$  en la prueba de transactivación ER-alfa (pero no en la ER-beta).

Grünefeld & Bonfeld-Jorgensen (2004) encontraron que clorpirifos aumentó débilmente los niveles de mRNA en el receptor ER $\beta$  de estrógeno en células humanas de cáncer mamario MCF-7BUS.

### **Efectos en la tiroides:**

La alteración de la hormona tiroides puede causar impactos negativos en el desarrollo fetal del cerebro (Ghisari & Bonefeld-Jorgensen 2005).

Haviland et al (2010) encontraron aumento en los niveles de la hormona tiroides y comportamiento alterado del aprendizaje en ratas hembras expuestas a 1 y 5 mg/kg de clorpirifos en los días 17-20 de gestación. No se encontraron efectos similares en machos.

Clorpirifos administrado oralmente (12.5 mg/kg) redujo significativamente las concentraciones de suero de cortisol y tiroxina (T4) en ovejas (Rawlings et al 1998).

El suero T4, a 6mg/kg día por medio se redujo en ratas embarazadas y sus crías una vez que llegaron a la edad adulta, a niveles de exposición a clorpirifos que no indujeron inhibición de la acetilcolinesterasa cerebral u otros signos de toxicidad. También indujo alteraciones en la glándula tiroides en ambas generaciones y en glándulas suprarrenales sólo en las presas. Los efectos se notaron más en las ratas macho, y la reducción en T3 fue más notoria en ratas hembras (De Angelis et al 2009).

Otro estudio demostró actividad alteradora de la tiroides por clorpirifos en células de ratas. Estimuló la multiplicación de células de rata GH3 pituitarias dependientes de la hormona tiroides. El mayor efecto se produjo a una concentración de  $10^{-5}$ M. Sin embargo, en presencia de la hormona tiroides T3, aumentó en forma ligera y no importante la proliferación a  $10^{-5}$ M, pero la inhibió a  $5 \times 10^{-5}$ M (Ghisari & Bonefeld-Jorgensen 2005).

Estos hallazgos de laboratorio sobre hormonas tiroideas están respaldados por los resultados de un análisis de niveles de orina de TCP y hormonas tiroides en las Encuestas de Examen de Salud y Nutrición Nacional de Estados Unidos (NHANES) (Fortenberry et al 2012). Un aumento de la TCP de la orina en el rango entre cuartiles, fue asociado con aumentos estadísticamente significativos en suero T4, de 3.8% en varones de 12-18 años de edad, y de un 3.5% en varones de 18-40 años en relación a los niveles medios de T4. También se asoció con disminución de la hormona de estimulación de la tiroides que llegó a un 10.7% entre los hombres de 18-40 años de edad, y a un 20% entre los hombres > de 60 años. Al mismo tiempo se vio aumentos de la misma hormona en mujeres > de 60 años.

#### ***Otros efectos endocrinos:***

Gore (2001) mostró que la apertura vaginal y el primer celo se produjeron ambos en forma más temprana en las crías tratadas con clorpirifos, en comparación con el grupo control (clorpirifos se administró en una sola dosis de 1mg/kg en el día gestacional 16). Clorpirifos también causó aumentos importantes en los niveles GnRH de mRNA en las crías adultas de ratas tratadas. Las ratas preñadas recibieron 1mg/kg de clorpirifos en el día gestacional 16.

Clorpirifos, a 1  $\mu$ M, tuvo efectos importantes en la transcripción de gen de las neuronas de la hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH), que regulan el ciclo reproductor, y en los niveles de GnRH mRNA, en células GTi-7 del hipotálamo. Estos efectos pueden estar mediados por los receptores de estrógeno. El efecto fue bifásico: las dosis más bajas estimulaban los niveles de mRNA y las más altas lo inhibían (Gore 2002).

Slotkin et al (2005) encontró aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos según el sexo, en ratas adultas expuestas a 1 mg/kg de clorpirifos en los días post natales del 1-4. El efecto se restringió a los machos, mostrando hiperinsulinemia post randial frente a niveles de circulación normal de la glucosa.

También se ha observado que clorpirifos causa alteración endocrina en peces. A 5-15ppb, generó una baja de niveles de suero cortisol, estradiol y testosterona, sin que cambiaran los índices gonado-somáticos, en tilapia del Nilo (*Oreochromis niloticus*) (Oruc 2010). Los estudios realizados en mejillones de mar *Mytilus galloprovincialis* mostraron una compleja interacción entre clorpirifos y estradiol 17 $\beta$  en el tracto digestivo (Canesi et al 2011).

Bernabó et al (2011) expusieron renacuajos de la rana *Rana dalmatina* a dosis alternativas ya sea de 0.025 mg/L o 0.05 mg/L de clorpirifos (ambas dosis son ecológicamente relevantes). A un mes de metamorfosis, 20-25% de los expuestos a clorpirifos fueron clasificados como "intersexuales" debido a la presencia de ovocitos testiculares (en comparación con la no existencia de estos en el grupo control).

### **Resumen:**

Clorpirifos es un alterador endocrino, inhibe el metabolismo de la testosterona y de estradiol, y la síntesis de la testosterona. Es anti-androgénico y estrogénico, y hace crecer las células de cáncer mamario. Reduce los niveles de la hormona T4 de cortisol y tiroides, induce alteraciones en las glándulas tiroides y suprarrenales, y afecta en forma diferencial niveles de las hormonas que estimulan la tiroides en hombres y mujeres. Presenta un riesgo de cáncer de mamas a través de sus acciones endocrinas. También afecta la hormona liberadora de gonadotropina, causa efectos diferentes - según el sexo - en los niveles de colesterol, y causa alteración endocrina en peces y ranas.

### **5.1.5 Toxicidad reproductiva**

La EPA de California (Cal EPA 2008) informó que hay algunos estudios que muestran toxicidad reproductiva, a niveles de exposición que no causan una toxicidad maternal excesiva, incluyendo reabsorciones, disminuciones en el peso fetal y efectos a largo plazo en el cerebro y el comportamiento. Había anomalías físicas incluyendo extremidades pequeñas delanteras y traseras, falta de desarrollo de la columna entre las camadas tratadas a 0.3 mg/kg/día en los días de gestación 0-7 (Muto et al 1992). Ellos describen la información sobre teratogenicidad como equívoca.

Farag et al (2003) encontraron que clorpirifos es tóxico para el feto y teratogénico en ratas en una dosis materna de 25/mg/kg diarias, una dosis que también produjo alguna toxicidad a la madre (baja de peso corporal y actividad de acetilcolinesterasa). El peso del feto y su viabilidad disminuyeron; la muerte del feto y su reabsorción temprana aumentaron; también aumentaron los cambios en vísceras, columna y músculos externos. Farag et al (2010) también encontraron un número menor de fetos vivos y un número creciente de fetos muertos a 25/mg/kg al día, junto con disminución de la cantidad motilidad de los espermatozoides cuando las ratas adultas fueron tratadas con 25/mg/kg diarios 4 semanas antes de su acoplamiento con hembras no tratadas.

Un estudio de Tian et al (2005) indica que clorpirifos es teratogénico y tóxico para el embrión en ratas en dosis más bajas que las que causan toxicidad materna. A las hembras preñadas se les administró una sola inyección intraperitoneal (80 mg/kg) de clorpirifos en el día 10 de gestación y los fetos fueron evaluados en el día 17 de gestación. No se observó toxicidad materna. Había una reducción importante en la cantidad de fetos vivos, y un aumento en las reabsorciones, en comparación con las camadas de control. Se observaron malformaciones de la columna y también externas. Las tasas de paladar hendido aumentaron en forma importante (5.97%) respecto del grupo control (0.97%). En forma similar, aumentó la

ausencia de vértebras en el tórax y el número de vértebras caudales se redujo significativamente.

En un estudio de ovotoxicidad de búfalos, Nandi et al (2009) encontraron que clorpirifos a 0.02 µg/ml disminuía la maduración del núcleo de ovocitos, y observaron una disminución de la viabilidad y la competencia en desarrollo de ovocitos, en dependencia de la dosis empleada.

### **Epidemiología:**

Sherman (1996) reportó 4 casos de malformaciones congénitas entre niños que habían sido expuestos *in utero* a la formulación Dursban de clorpirifos, que incluían defectos del cerebro, ojos, oídos, paladar, dientes, corazón, pies, pezones y genitales. Las malformaciones cerebrales se presentaban en los ventrículos, cuerpo calloso, plexo coroidal y *septum pellucidum*, y las malformaciones genitales incluían criptorquidea, *microphallus*, y labios de la vagina (fusionados). Todos los niños tenían retardo en el crecimiento y 3 tenían hipotonía y profundo retardo mental.

La exposición doméstica a clorpirifos *in utero*, medida por niveles en la sangre del cordón umbilical fue asociada con disminución de la sobrevivencia y del peso al nacer en un estudio en Nueva York, y con un desarrollo mental y motor muy deficitario a los tres años de edad (Whyatt et al 2004). Esto confirmó hallazgos de un estudio anterior, de mujeres afroamericanas, en el cual los altos niveles de exposición prenatal a clorpirifos se correlacionaban con la reducción de pesos y estatura en los nacimientos (Perera et al 2003).

EPA de California (2008) reporta estudios que muestran que la exposición a clorpirifos ha causado daño al ADN en espermatozoides, disminución de la concentración de espermatozoides y de la motilidad de estos, y niveles más bajos de testosterona y estradiol en hombres.

Clorpirifos ha sido detectado en leche materna humana (0.436 µg/kg; 0.363mg/L), líquido cervical (6.83 µg/kg), semen (0.50 µg/kg) (Cal EPA 2008), sangre del cordón umbilical (Samarawickrema et al 2008), y meconio de niños recién nacidos (Ostrea 2002).

### **Resumen:**

Los efectos teratogénicos observados en ratas incluyen malformaciones de la columna vertebral, de las extremidades delanteras y traseras, falta de desarrollo de la columna, ausencia de vértebras torácicas y paladar hendido. En seres humanos, malformaciones del cerebro, ojos, oídos, paladar, dientes, corazón, pies, pezones y órganos genitales se han asociado con exposición gestacional a clorpirifos.

Los efectos reproductivos en animales incluyen peso fetal disminuido y viabilidad; aumento de la muerte fetal y de la reabsorción temprana; reducción de la motilidad y cantidad de los espermatozoides, disminución en la factibilidad de viabilidad y desarrollo de los ovocitos. En seres humanos, la exposición a clorpirifos se asocia con disminución de peso y estatura al nacer; daño al ADN en el espermatozoide y disminución en la concentración y motilidad del espermatozoide.

## **5.1.6 Neurotoxicidad del desarrollo**

U.S. EPA (2009b) afirmó que hay un creciente número de estudios en la literatura que sugieren que la exposición gestacional y post natal temprana de crías de ratas a clorpirifos puede ocasionar alteraciones persistentes en animales cuando ellos llegan a la edad adulta. EPA de California (2008) observó que habitualmente los estudios conducidos según las pautas para las agencias regulatorias se han centrado en las malformaciones evidentes y no en los efectos en el comportamiento u otros efectos en el desarrollo. Ellos reconocen que “estudios recientes sugieren que clorpirifos afecta eventos relativamente tardíos del desarrollo del cerebro que están centrados alrededor de la multiplicación, diferenciación y funcionamiento de las células gliales, y de las células que entregan apoyo metabólico a las neuronas y aquellas que guían los axones a sus objetivos adecuados dentro del sistema nervioso central en desarrollo”.

### ***Estudios de laboratorio:***

Hay numerosos estudios que muestran los efectos adversos de clorpirifos en el cerebro y el sistema nervioso en formación. Sólo unos pocos se revisan aquí. Una serie de estudios iniciados a comienzos de los años 90 mostraron que la exposición fetal a niveles bajos de clorpirifos (por ejemplo 1mg/kg), bajo el umbral para la inhibición de la colinesterasa fetal (2mg/kg) (Qiao et al 2002), interfiere con el desarrollo del cerebro y sistema nervioso de los mamíferos. Estos estudios mostraron que clorpirifos se dirige a eventos directamente específicos del desarrollo del cerebro, alterando el mecanismo celular de la mayor parte del desarrollo del sistema nervioso, es decir la multiplicación de las células neuronales, la diferenciación y maduración, la formación y la actividad de sinapsis, y la multiplicación y diferenciación de glia (Whitney et al 1995; Slotkin et al 2006; Flaskos 2012).

Clorpirifos inhibe la función de la membrana celular (Barber et al 2001), y es tóxico para las neuronas inmaduras y glia (Monnet-Tschudi et al 2000). Sus efectos más críticos incluyen la interferencia con el funcionamiento de los factores de transcripción nuclear que controlan el destino celular, incluyendo su expresión, la fosforilación y su capacidad para unirse a los sitios de su promotor de ADN (Dam et al 1998; Crumpton et al 2000; García et al 2001; Schuh et al 2002; Slotkin 2004).

En forma inicial, clorpirifos ataca las neuronas que se forman en las etapas más tempranas del desarrollo del cerebro y del sistema nervioso, reduciendo la replicación de las células y su diferenciación (dañando la transcripción de ADN), reduciendo la consecuencia neural incluidas las proyecciones colinérgicas (Song et al 1998; Dam et al 1999; Das & Barone 1999; Slotkin et al 2001; Qiao et al 2002, 2003; Howard et al 2005). Esto da como resultado una disminución de las conexiones de las neuronas y de la capacidad de señalización de las células (Aldridge et al 2003; Slotkin 2004; Jameson et al 2006). Esta disminución de la capacidad de señalización lleva a un déficit subsiguiente en la actividad sináptica colinérgica y eventualmente, a anomalías de comportamiento en la adolescencia y la vida adulta (Slotkin 1999, 2004; Slotkin et al 2001; Dam et al 2000; Levin et al 2001; Aldridge et al 2005; Slotkin et al 2006). Una breve dosis subtóxica (de 1 a 5 mg/kg peso corporal/día) puede causar alteraciones del comportamiento durante la adolescencia y la edad adulta (Icenogle et al 2004).

Las células gliales, que se desarrollan después que las neuronas, son aún más sensibles a clorpirifos (Qiao 2002; Slotkin 2004). Clorpirifos apunta en forma preferente a las células gliales (Qiao et al 2002; Garcia et al 2002). Las células gliales continúan desarrollándose durante la niñez, de manera que las exposiciones en este período también pueden causar neurotoxicidad del desarrollo (Slotkin 2004). En realidad, los efectos en la parte anterior del

cerebro de la rata, que es rica en proyecciones colinérgicas y cuyo desarrollo llega a un punto máximo en el útero, no fueron tan graves como los efectos en el cerebelo que llega a un punto máximo 2 semanas después del nacimiento y es no-colinérgico (Campbell et al 1997; Crumpton et al 2000). Esto quiere decir que el período de desarrollo post natal puede ser aún más vulnerable a los efectos de clorpirifos que el período prenatal (Qiao et al 2002).

Otros estudios han demostrado los variados efectos de clorpirifos en el cerebro en desarrollo:

- Dosis de 1mg/kg, por debajo del umbral para inhibir la colinesterasa, causaron la eliminación del factor fgf20 de crecimiento de fibroblasto en el cerebro anterior y fgf2 en el tallo cerebral, elevando al mismo tiempo fgf4 en el tallo cerebral en ratas neonatales. El fgfs juega un rol vital en la diferenciación de las células neuronales, en el desarrollo de neuritas y en la recuperación de daño neuronal en el cuerpo estriado y el hipocampo (Slotkin et al 2007).
- En estudios de células, concentraciones de 0.005-0.1 mM, clorpirifos oxon se une a la proteína del cerebro tubulina, alternando la polimerización de tubulina para formar microtúbulos que transportan componentes celulares como mitocondria hacia los axones de los nervios. La alteración de tubulina ha sido asociada a enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (Grigoryan & Lockridge 2009).
- Dosis subtóxicas de clorpirifos afectan la expresión de 277 genes en la parte delantera del cerebro de las ratas. Dosis bajas (0.5-5mg/kg) afectaron la interacción del receptor ligand-neuroactivo, la transmisión del impulso nervioso, la transmisión de la sinapsis, la regulación del metabolismo de la proteína, y la transmisión dependiente del ADN Stapleton & Chan 2009).

A medida que los animales maduran, el daño es visible en una amplia gama de regiones del cerebro. La región más vulnerable es el hipocampo, lo que ocasiona anomalías de comportamiento (Colborn 2006).

#### ***Niveles de efecto en relación a las concentraciones de residuos en seres humanos:***

Como se estableció anteriormente los efectos de clorpirifos en el cerebro en formación, se han observado a niveles de 1mg/kg, muy por debajo del umbral de los 2mg/kg para efectos en acetilcolinesterasa. Flaskos (2012), al revisar los efectos de clorpirifos oxon en el cerebro en formación destacó que:

- En estudios de cultivos celulares, el oxon interfiere notablemente con la diferenciación de células gliales en el rango de concentración de 1-10  $\mu$ M, dañando el desarrollo de extensiones por un 47% después de 24 horas. También altera la red de microtúbulos.
- En cultivos de neuronas corticales de ratas recién nacidas, a a concentraciones de 20-50 $\mu$ m, el oxon aumentó la apoptosis (muerte celular).
- En seres humanos, concentraciones fetales de clorpirifos generalmente alcanzan a 8mg/kg (22.8  $\mu$ M). La tasa fija de oxon/clorpirifos varía pero puede ser más alta que 0.05 en adultos. Se espera que la tasa sea considerablemente más alta en organismos en desarrollo, de este modo niveles del oxon “en el rango bajo micromolar del desarrollo humano puede ser alcanzable”.

El oxon clorpirifos puede ser 1.000 veces más potente que clorpirifos en su daño a las neuronas, y 65% más dañino a las glías (Flaskos 2012).

### **Epidemiología:**

Se encontró que niños recién nacidos de Nueva York, expuestos *in utero* a clorpirifos de uso doméstico, tenían desarrollo cognitivo y psicomotor retrasado. Los más expuestos tenían muchos más problemas de atención, y problemas de hiperactividad o déficit atencional, y otras problemas generalizados de trastornos del desarrollo a los 3 años de edad (Rauh et al 2006). Un segundo estudio encontró que estos efectos eran independientes de los factores socio-económicos (Lovasi et al 2011). En un estudio separado, con apenas 4.6 pg/gm de clorpirifos en la sangre del cordón durante la gestación tuvo como resultado una caída de 1.4 por ciento en el IQ del niño y un 2.8 % de su memoria de trabajo (Rauh et al 2011).

Un estudio reciente de Rauh et al (2012) demuestra que la exposición prenatal a clorpirifos está alterando la estructura del cerebro de los niños, y los efectos se pueden ver al menos 11 años después del nacimiento. A niveles observados con usos no ocupacionales de rutina, y por debajo del umbral de cualquier síntoma de exposición aguda, ellos encontraron malformaciones importantes en la superficie del cerebro, extensiones derivadas de extensiones de la materia blanca (glia) de la parte de abajo. Estas malformaciones se presentaron en regiones del cerebro asociadas con la atención, el lenguaje receptivo, los conocimientos sociales, la recompensa, el control de la emoción y la inhibición. Ellos también vincularon las malformaciones con una disminución de IQ. Sus hallazgos apoyan los de los estudios de laboratorio, y los estudios epidemiológicos anteriores que asocian la exposición a clorpirifos con daño cognitivo en niños.

Esto fue continuado en una investigación que demuestra la misma selectividad por sexo que se observó en los estudios de laboratorio en roedores (Slotkin 2004; Haviland et al 2010): la exposición prenatal a clorpirifos (medida por residuos en su sangre del cordón umbilical) tuvo como resultado mayor disminución en la memoria de trabajo de hombres que en las mujeres, a los 7 años de edad (Horton et al 2012).

### **Resumen:**

Clorpirifos es una potente neurotoxina del desarrollo a bajos niveles de exposición, por debajo de los niveles que gatillan la inhibición de la colinesterasa fetal. Esto se demostró en numerosos estudios de laboratorio y en algunos estudios epidemiológicos recientes. Las exposiciones *in utero* y en la niñez temprana pueden generar anomalías de comportamiento en la adolescencia y la edad adulta. Los estudios epidemiológicos encontraron desarrollo cognitivo y psicomotor retardado, y disminución del IQ.

## **5.2 Ecotoxicidad**

La re-evaluación de EPA de Estados Unidos (2009a) identificó preocupaciones sobre riesgos agudos y crónicos para pájaros, mamíferos, vertebrados terrestres, peces y vertebrados acuáticos. Afirmó que había 278 incidentes ecológicos reportados entre 1974 y 2005 asociados al uso de clorpirifos. Clorpirifos era el agente "probable" o "altamente probable" que causó 108 de 121 incidentes acuáticos reportados (tales como muerte de peces) y de 70 de 107 incidentes terrestres, principalmente muertes de pájaros y abejas.

### 5.2.1 Toxicidad acuática

La toxicidad para organismos acuáticos es de la mayor relevancia para el Ártico, dada su posición en la cadena alimentaria, y la extensión de la contaminación acuática. Chernyak et al (1996) afirmó que los niveles medidos de clorpirifos podrían tener efectos perjudiciales en la biota, especialmente los organismos acuáticos. Usando el Sistema Global Armonizado de Clasificación y Etiquetado, Estados Unidos ha categorizado clorpirifos como de Toxicidad Acuática Aguda 1, con la frase de peligro “H400- muy tóxico para la vida acuática”; y Toxicidad Acuática Crónica 1 con la frase de riesgo “H410-muy tóxico para la vida acuática con efectos de larga duración”.

La exposición a concentraciones subletales de clorpirifos ha causado los siguientes efectos en especies de la fauna de agua dulce y marina: ataxia, maduración tardía, daños al crecimiento y la reproducción, malformaciones, y disminución de las poblaciones (Marshall & Roberts 1978; Jarvinen et al 1983; Odenkirchen & Eisler 1988; NMFS 2008).

Clorpirifos es genotóxico, causa inducción del micronúcleo y daño al AND, en *Channa punctatus* (Ali et al 2008), y causa estrés oxidante *Channa punctatus* (Ali et al 2008), Puede afectar el sistema inmunológico en peces: causó una reducción en linfocitos en Murray cod, dependiendo de la dosis (Harford et al 2005), expresión alterada de citokinas en el Salmón de Chinook (Eder et al 2008), daño al bazo en la carpa común (Wang et al 2011), y actividad fagocítica en tilapia del Nilo (Girón-Pérez et al 2006).

Clorpirifos causa alteración endocrina en peces: bajó los niveles de suero cortisol, estradiol y testosterona, sin que hubiera cambio en los índices gonado somáticos, en Tilapia del Nilo (Oruc 2010). Estudios en mejillones marinos *Mytilus galloprovincialis* mostraron interacciones complejas entre clorpirifos y estradiol 17β- en la glándula digestiva (Canesi et al 2011). Es embriotóxico para el crustáceo *Daphnia magna* en concentraciones ambientales: exposición crónica a 0.1µg/L causa malformaciones en 20% de los embriones (Palma et al 2009). Es también neurotóxico para el desarrollo en peces: la exposición durante los primeros 5 días posteriores a la fertilización generó como resultado daño en el aprendizaje en pez zebra y disminución en los niveles de dopamina que permanecieron en la edad adulta (Eddins et al 2010).

En 2004 un estudio encontró que los niveles de clorpirifos eliminaron la función del olfato en salmónidos, cuando examinaron la neurotoxicidad subletal registrando potencial de olores recordados desde el epitelio sensor y la parte anterior del cerebro usando dos olores naturales (ácido taurocólico o L-serina). Clorpirifos disminuyó la extensión de las respuestas epiteliales y bulbares a ambos olores, en dependencia de la concentración de estos. Las concentraciones de cota de referencia que mostraron un 20% de pérdida de la función del sentido de olfato, fueron de 0.72 µg/L para clorpirifos.

#### **Resumen:**

Clorpirifos es muy tóxico, de forma crónica y aguda, para organismos acuáticos. Genera descoordinación motora, retraso en la maduración, daño en el crecimiento y la reproducción, malformaciones y disminución de las poblaciones. Es genotóxico, inmunotóxico y alterador endocrino, embriotóxico, teratogénico y es neurotóxico para el desarrollo.

### 5.3 Clasificación y etiquetado

La tabla siguiente da la lista de frases de etiquetado para clorpirifos en la legislación de la Unión Europea, sobre la base del Sistema Global Armonizado (GHS<sup>10</sup>) de clasificación y etiquetado, según el Anexo VI de la Regulación (EC) N<sup>o</sup> 1272/2008.<sup>10</sup>

#### Clasificación y etiquetado GHS

| Categoría               | Frase de Peligro  |
|-------------------------|---|
| Tóx. Agudo 3            | H301 – tóxico si se traga   |
| Tóx. Acuático Agudo 1   | H400 – muy tóxico para la vida acuática                               |
| Tóx. Acuático Crónico 1 | H410 – muy tóxico para la vida acuática con efectos de larga duración |

### 5.4 Resumen de efectos adversos

*Genotoxicidad y mutagenicidad:* La estadística varía, pero muchos estudios recientes indican que clorpirifos es mutagénico o genotóxico en seres humanos, ratas, ratones, hamster chino, renacuajos, peces, mosca de la fruta y células de plantas.

*Cáncer:* Los estudios de laboratorio no han mostrado cáncer, salvo lo que se ha mostrado sobre multiplicación de células de cáncer de mamas. Sin embargo, hay un número considerable de estudios epidemiológicos que muestran una asociación entre exposición a clorpirifos y cáncer, particularmente de pulmón y del recto. Se han encontrado asociaciones más débiles con el linfoma no Hodgkin, leucemia, y cánceres de cerebro, próstata y de mamas.

*Immunotoxicidad:* Hay evidencia de inmuno toxicidad, incluyendo efectos en linfocitos, timocitos, células T, factor de necrosis de tumor, y autoinmunidad.

*.Alteración endocrina:* clorpirifos es un alterador endocrino, inhibe el metabolismo de la testosterona y el estradiol, y la síntesis de la testosterona. Es anti-androgénico y estrogénico, haciendo que crezcan las células de cáncer de mamas. Disminuye los niveles de suero de la hormona T4 cortisol y tiroides, induce alteraciones en tiroides y las suprarrenales y afecta de forma diferencial los niveles de hormonas que estimulan la tiroides en hombres y mujeres. Representa un riesgo de cáncer mamario por su actividad endocrina. También afecta la hormona que libera gonadotrofina, causa efectos dependientes del sexo en los niveles de insulina y colesterol y causa alteración endocrina en peces y ranas.

*Toxicidad reproductiva:* Los efectos teratogénicos observados en ratas incluyen malformaciones en la columna vertebral, en las extremidades delanteras y traseras, falta de desarrollo de la columna, ausencia de vértebras torácicas y paladar hendido; en seres humanos, malformaciones del cerebro, ojos, oídos, paladar, dientes, corazón, pies, pezones y organismos genitales se han asociado con exposición gestacional a clorpirifos. Los efectos reproductivos en animales incluyen disminución del peso y la viabilidad del feto; aumento de la muerte fetal y la reabsorción temprana; disminución de la concentración y motilidad de

<sup>10</sup> <http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=cla>.

los espermatozoides. Se ha encontrado clorpirifos en varios tejidos humanos reproductivos, tales como el líquido cervical, líquido del espermatozoide, sangre del cordón umbilical, meconio y leche materna.

**Neurotoxicidad para el desarrollo.** Clorpirifos es una potente neurotoxina para el desarrollo a niveles bajos de exposición, inferiores a aquellos niveles que gatillan la inhibición de la colinesterasa fetal. Esto se ha demostrado en numerosos estudios de laboratorio y varios estudios epidemiológicos recientes. Las exposiciones *in utero* y en la niñez temprana, pueden llevar a anomalías de comportamiento en la adolescencia y la edad adulta. Estudios epidemiológicos encontraron retraso del desarrollo cognitivo y psicomotor, y disminución del IQ.

#### **Ecotoxicidad:**

La reevaluación de clorpirifos hecha por EPA de Usa (2009A) identificó preocupaciones sobre riesgos agudos y crónicos para pájaros, mamíferos, vertebrados terrestres, peces y vertebrados acuáticos. Clorpirifos es crónica y agudamente tóxico para organismos acuáticos. Causa ataxia, maduración retrasada, daño al crecimiento y la reproducción, malformaciones y disminución de las poblaciones. Es genotóxico, inmunotóxico, y alterador endocrino, embriotóxico, teratogénico y es un neurotóxico para el desarrollo.

Hay suficiente evidencia de que clorpirifos cumple con los criterios de efectos adversos fijados por el Anexo D1(e) de la Convención de Estocolmo.

## **6. Resumen de las propiedades del COP**

### **Persistencia**

Los estudios muestran que clorpirifos cumple con el umbral para persistencia en suelo y sedimento bajo algunas condiciones fijados por el Anexo D1(b) (1).

- En varios estudios basados en tratamientos con termiticidas, en los cuales se usaron tasas de aplicación (700-1,000 mg/kg), las vidas medias han excedido el umbral de 180 días del Anexo D. El informe más alto reportado llega a 1.576 días.
- Se ha reportado una vida media de 223 días para sedimento en aguas superficiales bajo condiciones anaeróbicas.

Para agua no se han reportado vidas medias que sobrepasen el umbral. Sin embargo, con la vida media en agua de mar de 49.4 días a  $10^{\circ}\text{C}$ , que es más del doble de su vida media a  $20^{\circ}\text{C}$  (15.2 días), es totalmente posible que la vida media en aguas marinas bajo condiciones del Ártico y la Antártica excederían el umbral de 60 días del Anexo D.

Al igual que endosulfan, clorpirifos es menos persistente bajo condiciones tropicales caracterizadas por degradación microbiana más rápida, fotodegradación y volatilización, y es más persistente bajo condiciones templadas. Su persistencia aumenta con la disminución de la temperatura, del pH y de la luz. Estas son las condiciones del Ártico, y por eso es razonable asumir que la persistencia será mayor bajo condiciones del Ártico. En realidad el muestreo ha demostrado su persistencia en algunas condiciones árticas: se ha encontrado en hielo desde el año 1971. Todas las vidas medias calculadas para condiciones del Ártico exceden los umbrales del Anexo D.

Hay suficiente evidencia de que clorpirifos también cumple los criterios de evidencia de que la sustancia química es persistente fijados por el Anexo D 1(b)(ii) de la Convención de Estocolmo.

### **Bioacumulación**

Generalmente los procesos regulatorios no han requerido estudios de bioacumulación para clorpirifos, por tanto hay pocos estudios disponibles. Sin embargo los que están disponibles sí muestran un grado importante de bioacumulación en una variedad de especies, con una revisión del fabricante reportando un valor de 5.100 para el factor de bioacumulación en peces, excediendo de esta manera el valor del umbral de 5.000. Además, la mayor parte de los valores reportados de  $\log K_{ow}$  cumplen o exceden el umbral de 5, e incluso el valor más bajo (4.7) es más alto que el que registra el POP lindano, ya registrado (3.5). Clorpirifos ha sido medido en peces en el Ártico.

Hay suficiente evidencia de que clorpirifos cumple con los criterios de evidencia fijados por el Anexo D 1(c) de que la sustancia química es bioacumulativa.

### **Transporte de largo alcance**

La vida media atmosférica, basada en condiciones templadas no cumple con el umbral fijado por el anexo D1(d). Sin embargo la falta de radiación ultravioleta y de humedad atmosférica característicos del Ártico puede explicar el largo rango de transporte observado en clorpirifos a pesar de su generalmente asumida corta vida media atmosférica.

Clorpirifos ha sido medido de forma sistemática en el Ártico en hielo, nieve, bruma, aire, agua de mar, sedimento lacustre, peces y vegetación, en niveles tan significativos que algunos científicos han comentado que podría tener efectos dañinos en la biota, especialmente los organismos acuáticos. Está entre los contaminantes presentes que tienen las más altas concentraciones, algunas veces incluso mayores que las de endosulfan. La muestra de núcleos de hielo fija la presencia de clorpirifos en el Ártico en una fecha que es tan temprana como 1972, y ha estado allí desde entonces, en concentraciones que se pensó han tenido el mayor impacto entre todos los plaguicidas en Svalbard, Noruega. El insumo y la carga de clorpirifos en el medio Ártico siguen en desarrollo.

Hay suficiente evidencia de que clorpirifos cumple con los criterios del Anexo D (1d) de evidencia de que la sustancia química tiene el potencial para transporte ambiental de largo alcance.

### **Efectos adversos**

*Genotoxicidad y mutagenicidad:* La estadística es variada, pero diversos estudios recientes indican que clorpirifos es mutagénico o genotóxico en seres humanos, ratas, ratones, hamster chino, renacuajos, peces, mosca de la fruta y células de plantas.

*Cáncer:* Los estudios de laboratorio no han indicado cáncer, salvo por aquellos que muestran la multiplicación de células humanas de cáncer mamario. Sin embargo, hay un número considerable de estudios epidemiológicos que indican una asociación entre exposición a clorpirifos y cáncer, especialmente cáncer de pulmón y recto.

*Toxicidad del sistema inmunológico:* Hay evidencia de toxicidad al sistema inmunológico, incluyendo efectos en linfocitos, timocitos, células T, factor de necrosis de tumor, y autoinmunidad.

**Alteración endocrina:** Clorpirifos inhibe el metabolismo de la testosterona y el estradiol, y la síntesis de la testosterona. Es anti-androgénico y estrogénico, induce crecimiento de las células de cáncer mamario, y representa un riesgo de cáncer mamario vía sus acciones endocrinas. Clorpirifos disminuye los niveles de suero de cortisol y de la hormona tiroides T4, induce alteraciones en la glándula tiroides y las suprarrenales y afecta en forma diferencial en hombres y mujeres, los niveles hormonales de estimulación de la tiroides.

**Toxicidad reproductiva:** Los efectos teratogénicos en estudios en animales incluyen malformaciones de la columna vertebral, reducción de las extremidades delanteras y traseras, falta de desarrollo de la columna, ausencia de vértebras torácicas, y paladar hendido; en seres humanos, las malformaciones de cerebro, ojos, oídos, paladar, dientes, corazón, pies, pezones y órganos genitales se han asociado a la exposición genital a clorpirifos. Otros efectos en animales incluyen disminución del peso y viabilidad fetal, aumento de la muerte del feto y de la reabsorción temprana; disminución de la motilidad y cantidad de los espermatozoides, disminución en la capacidad y viabilidad para el desarrollo de ovocitos. En los seres humanos la exposición a clorpirifos se asocia con disminución del peso y estatura al nacer; daño al ADN del espermatozoide y disminución de la concentración y motilidad del espermatozoide. Se ha encontrado clorpirifos en varios tejidos reproductivos del ser humano, incluyendo fluido cervical y semen, cordón umbilical, meconio y leche materna.

**Toxicidad para el desarrollo:** Clorpirifos es una neurotoxina para el desarrollo muy potente en bajos niveles de exposición, por debajo de los niveles que gatillan la inhibición fetal de la colinesterasa. Esto se ha demostrado en muchos estudios de laboratorio y en varios estudios epidemiológicos recientes. Las exposiciones *in utero* y en la niñez temprana pueden llevar a anomalías de comportamiento en la adolescencia y la vida adulta. Estudios epidemiológicos encontraron retraso en el desarrollo cognitivo y psicomotor, y disminución del IQ.

**Toxicidad acuática:** Clorpirifos es muy tóxico, de forma crónica y aguda, para organismos acuáticos. Causa descoordinación motora, retraso en la maduración, daño al crecimiento y la reproducción, deformidades, y disminución de las poblaciones. Es genotóxico, inmunotóxico, y alterador endocrino, embriotóxico, teratogénico y neurotóxico para el desarrollo.

Hay suficiente evidencia de que clorpirifos cumple con los criterios de evidencia del Anexo D 1(e) de la Convención de Estocolmo respecto de que la sustancia química causa efectos adversos.

## Referencias

Alavanja MCR, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, Knott C, Thomas K, Hoppin JA, Barker J, Coble J, Sandler DA, Blair A. 2003. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol* 157(9):800-14.

Aldridge JE, Seidler FJ, Meyer A, Thillai I, Slotkin TA. 2003. Serotonergic systems targeted by developmental exposure to chlorpyrifos: effects during different critical periods. *Environ Health Perspect* 111(14):1736-43.

Aldridge JE, Levin ED, Seidler FJ, Slotkin TA. 2005. Developmental exposure of rats to chlorpyrifos leads to behavioral alterations in adulthood, involving serotonergic mechanisms and resembling animal models of depression. *Environ Health Perspect* 113(5):527-31.

Ali D, Nagpure NS, Kumar S, Kumar R, Kushwaha B. 2008. Genotoxicity assessment of acute exposure of chlorpyrifos to freshwater fish *Channa punctatus* (Bloch) using micronucleus assay and alkaline single-cell electrophoresis. *Chemosphere* 7:1823-31.

- Amer SM, Farah OR. 1983. Cytological effects of pesticides. XII. Effects of the phosphorothioate insecticide dursban on the mitosis of *Vicia faba*. *Cytologia* 48:27-33.
- Amer SM, Aly FAE. 1992. Cytogenic effects of pesticides. IV. Cytogenic effects of the insecticides Gardona and Dursban. *Mutat Res* 279:165-70.
- Andersen HR, Vinggaard AM, Rasmussen TH, Gjermansen IM, Bonefeld-Jorgensen EC. 2002. Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity *in vitro*. *Toxicol Appl Pharmacol* 179:1-12.
- Ashauer R, Boxall A, Brown C. 2006. Uptake and elimination of chlorpyrifos and pentachlorophenol into the freshwater amphipod *Gammarus pulex*. *Arch Environ Contam Toxicol* 51:542-8.
- Baker PB, Bellamy DE. 2006. Field and laboratory evaluation of persistence and bioavailability of termiticides to desert subterranean termite *Heterotermes aureus* (Isoptera: Rhinotermitidae). *J Econ Entomol* 99(4):1345-53.
- Barber D, Hunt J, Ehrich M. 2001. Inhibition of calcium-stimulated ATPase in the hen brain P2 synaptosomal fraction by organophosphorus esters: relevance to delayed neuropathy. *J Toxicol Environ Health* 63:101-13.
- Baskaran S, Kookana RS, Naidu R. 1999. Degradation of bifenthrin, chlorpyrifos and imidacloprid in soil and bedding materials at termiticidal application rates. *Pestic Sci* 55:1222-8.
- Bejarano A, Widenfalk A, Decho AW, Chandler GT. 2003. Bioavailability of the organophosphate insecticide chlorpyrifos to the suspension-feeding bivalve, *Mercenaria mercenaria*, following exposure to dissolved and particulate matter. *Environ Toxicol Chem* 22(9):2100-5.
- Bernabò I, Gallo L, Sperone E, Triperi S, Brunelli E. 2011. Survival, development, and gonadal differentiation in Raba dalmatina chronically exposed to chlorpyrifos. *J Exp Zool A Ecol Genet Physiol* 315:324-27.
- Blakely BR, Yole MJ, Brousseau P, Boermans H, Fournier M. 1999. Effect of chlorpyrifos on immune function in rats. *Vet Hum Toxicol* 41(3):140-4.
- Bondarenko S, Gan J, Haver DL, Kabashima JN. 2004. Persistence of selected organophosphate and carbamate insecticides in waters from a coastal watershed. *Environ Toxicol Chem* 23(11):2649-54.
- Bondarenko S, Gan J. 2004. Degradation and sorption of selected organophosphate and carbamate insecticides in urban stream sediments. *Environ Toxicol Chem* 23(8):1809-14.
- Budd R, O'green A, Goh KS, Bondarenko S, Gan J. 2011. Removal mechanisms and fate of insecticides in constructed wetlands. *Chemosphere* 83:1581-7.
- Cal EPA. 2008. Evidence on the developmental and reproductive toxicity of chlorpyrifos. Draft. California Environmental Protection Agency.  
[http://oehha.ca.gov/prop65/hazard\\_ident/pdf\\_zip/ChlorpyrifosHID0908.pdf](http://oehha.ca.gov/prop65/hazard_ident/pdf_zip/ChlorpyrifosHID0908.pdf).
- Campbell CG, Seidler FJ, Slotkin TA. 1997. Chlorpyrifos interferes with cell development in rat brain regions. *Brain Res Bull* 43(2):179-89.
- Canesi L, Negri A, Barmo C, Banni M, Gallo G, Viarengo A, Dondero F. 2011. The organophosphate chlorpyrifos interferes with the responses of 17 $\beta$ -estradiol in the digestive gland of marine mussel *Mytilus galloprovincialis*. *PLoS ONE* 6(5):e19803.
- Chai L-K, Mohd-Tahir N, Hansen HCB. 2008. Dissipation of acephate, chlorpyrifos, cypermethrin and their metabolites in a humid-tropical vegetable production system. *Pest Manag Sci* 65:189096.
- Chernyak SM, Rice CP, McConnell LL. 1996. Evidence of currently-used pesticides in air, ice, fog, seawater and surface microlayer in the Bering and Chukchi seas. *Mar Pollut Bull* 32(5):410-41.
- Colborn T. 2006. A case for revisiting the safety of pesticides: a closer look at neurodevelopment. *Environ Health Perspect* 114:10-17.
- Crumpton TL, Seidler FJ, Slotkin TA. 2000. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos *in vivo* and *in vitro*: effects on nuclear transcription factor involved in cell replication and differentiation. *Brain Res* 857:87-98.
- Cui Y, Guo J, Chen Z. 2011. Genotoxicity of chlorpyrifos and cypermethrin in ICR mouse lymphocytes. *Toxicol Mech Meth* 21(1):70-4.
- Dam K, Seidler FJ, Slotkin TA. 1998. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: delayed targeting of DNA synthesis after repeated administration. *Dev Brain Res* 108:39-45.

- Dam K, Garcia SJ, Seidler FJ, Slotkin TA. 1999. Neonatal chlorpyrifos exposure alters synaptic development and neuronal activity in cholinergic and catecholaminergic pathways. *Brain Res Dev Brain Res* 116(1):9-20.
- Dam K, Seidler FJ, Slotkin TA. 2000. Chlorpyrifos exposure during a critical neonatal period elicits gender-selective deficits in the development of coordination skills and locomotor activity. *Brain Res Dev Brain Res* 121(2):179-87.
- Das KP, Barone S Jr. 1999. Neuronal differentiation in PC12 cells is inhibited by chlorpyrifos and its metabolites: is acetylcholinesterase inhibition the site of action? *Toxicol Appl Pharmacol* 160(3):217-30.
- De Angelis S, Tassinari R, Maranghi F, Eusepi A, Di Virgilio A, Chiarotti F, Ricceri L, Pesciolini AV, Gilardi E, Moracci G, Calamandrei G, Olivieri A, Mantovani A. 2009. Developmental exposure to chlorpyrifos induces alterations in thyroid and thyroid hormone levels without other toxicity signs in Cd1 mice. *Toxicol Sci* 108(2):311-9.
- Dimitrov B, Gadeva P. 1997. Genotoxicity studies on the insecticide dursban in root meristem cells of *Crepis capillaris* L. *Environ Exper Bot* 37:199-209.
- Eder KJ, Clifford MA, Hedrick RP, Kohler H-R, Werner I. 2008. Expression of immune-regulatory genes in juvenile Chinook salmon following exposure to pesticides and infectious hematopoietic necrosis virus (IHNV). *Fish Shellfish Immunol* 25:508-16.
- Eddins D, Cerutti D, Williams P, Limney E, Levin ED. 2010. Zebrafish provide a sensitive model of persisting neurobehavioural effects of developmental chlorpyrifos exposure: comparison with nicotine and pilocarpine effects and relationship to dopamine deficits. *Neurotox Teratol* 32(1):99-108.
- EFSA. 2005. Review report for the active substance chlorpyrifos. SANCO/3059/99 - rev. 1.5, 3 June 2005. European Food Safety Authority. [http://ec.europa.eu/sanco\\_pesticides/public/index.cfm?event=activesubstance.selection](http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm?event=activesubstance.selection).
- El-Amrani S, Pena-Abaurrea M, Sanz-Landaluze J, Ramos L, Guinea J, Camara C. 2012. Bioconcentration of pesticides in zebrafish eleutheroembryos (*Danio rerio*). *Sci Total Environ* 425:184-90.
- Engel LS, Hill DA, Hoppin JA, Lubin JH, Lynch CF, Pierce J, Samanic C, Sandler DP, Blair A, Alavanja MC. 2005. Pesticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 161(2):121-35.
- Farag AT, El Okazy AM, El-Aswed AF. 2003. Developmental toxicity study of chlorpyrifos in rats. *Repro Toxicol* 17:203-8.
- Farag AT, Radwan AH, Sorour F, El Okazy A, El-Agamy E-S, El-Sebae AE-K. 2010. Chlorpyrifos induced reproductive toxicity in male mice. *Repro Toxicol* 29(1):80-5.
- Fortenberry GZ, Hu H, Turyk M, Barr DB, Meeker JD. 2012. Association between urinary 3,5,6-trichloro-2-pyridinol, a metabolite of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl, and serum T4 and TSH in NHANES 1999-2002. *Sci Total Environ* 424:351-5.
- Flaskos J. 2012. The developmental neurotoxicity of organophosphorus insecticides: A direct role for the oxon metabolites. *Toxicol Letts* 209:86-93.
- Franke C, Studinger G, Berger G, Böhling S, Bruckmann U, Cohores-Fresenburg D, Jöhnke U. 1994. The assessment of bioaccumulation. *Chemosphere* 29(7):1501-14.
- Galloway T, Handy R. 2003. Immunotoxicity of organophosphate pesticides. *Ecotoxicology* 12:345-63.
- Garbarino JR, Snyder-Conn E, Lieker TJ, Hoffman GL. 2002. Contaminants in Arctic snow collected over Northwest Alaskan sea ice. *Water Air Soil Pollut* 139(1-4):183-214.
- Garcia SJ, Seidler FJ, Crumpton TL, Slotkin TA. 2001. Does the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos involve glial targets? Macromolecule synthesis, adenylyl cyclase signaling, nuclear transcription factors, and formation of reactive oxygen in C6 glioma cells. *Brain Res* 891:54-68.
- Garcia SJ, Seidler FJ, Qiao D, Slotkin TA. 2002. Chlorpyrifos targets developing glia: effects on glial fibrillary acidic protein. *Brain Res Dev Brain Res* 133(2):151-61.
- Gebremariam SY, Beutel MW, Yonge DR, Flury M, Harsh JB. 2012. Adsorption and desorption of chlorpyrifos to soils and sediments. *Rev Environ Contam Toxicol* 215:123-75.

- Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen EC. 2006. Impact of environmental chemicals on the thyroid hormone function in pituitary rat GH3 cells. *Mol Cell Endocrin* 244:31-41.
- Girón-Pérez MI, Barcelos-García R, Vidal-Chavez ZG, Romero-Bañuelos CA, Robledo-Marenco ML. 2006. Effect of chlorpyrifos on the hematology and phagocytic activity of Nile tilapia cells (*Oreochromis niloticus*). *Toxicol Mech Methods* 16(9):495-9.
- Gore AC. 2001. Environmental toxicant effects on neuroendocrine function. *Endocrine* 14(2):235-46
- Gore AC. 2002. Organochlorine pesticides directly regulate gonadotrophin-releasing hormone expression and biosynthesis in the GT1-7 hypothalamic cell line. *Mol Cell Endocrin* 192:157-70.
- Gotoh M, Saito I, Huang J, Fukaya Y, Matsumoto T, Hosanaga N, Shibata E, Ichihara G, Kamujima M, Takeuchi Y. 2001. Changes in cholinesterase activity, nerve conduction velocity, and clinical signs and symptoms in termite control operators exposed to chlorpyrifos. *J Occup Health* 43:157-64.
- Gouin T. 2003. Appendix B: Comparison of methods for estimating degradation half-lives. In: *Long-Range Transport of Organic Contaminants: The Role of Air-Surface Exchange*. MSc thesis. Trent University, Peterborough, Ontario, Canada.
- Grigoryan H, Lockridge O. 2009. Nanoimages show disruption of tubulin polymerization by chlorpyrifos oxon: Implications for neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 240:143-8.
- Grünefeld HT, Bonefeld-Jorgensen EC. 2004. Effect of *in vitro* estrogenic pesticides on human oestrogen receptor alpha and  $\beta$  mRNA levels. *Toxicol Letts* 151:467-80.
- Gupta SV, Mishra M, Sharma A, Balaji D, Kumar R, Mishra RK, Chowdhuri DK. 2010. Chlorpyrifos induces apoptosis and DNA damage in *Drosophila* through generation of reactive oxygen species. *Ecotox Environ Saf* 73:1415-23.
- Hageman KJ, Simonish SL, Campbell DH, Wilson GR, Landers DH. 2006. Atmospheric deposition of current-use and historic-use pesticides in snow in national parks in the western United States. *Environ Sci Technol* 40(10):3174-3180. Supporting Information.
- Hansen DJ, Goodman LR, Cripe GM, Macauley SF. 1986. Early life-stage toxicity test methods for gulf toadfish (*Opsanus beta*) and results using chlorpyrifos. *Ecotoxicol Environ Saf* 11:15-22.
- Harford AJ, O'Halloran K, Wright PFA. 2005. The effects of *in vitro* pesticide exposures on the phagocytic function of four native Australian freshwater fish. *Aquatic Toxicol* 75:330-42.
- Haviland JA, Butz DE, Porter WP. 2010. Long-term sex selective hormonal and behaviour alterations in mice exposed to low doses of chlorpyrifos *in utero*. *Repro Toxicol* 29(1):74-9.
- Hermanson MH, Isaksson E, Teixeira C, Muir DCG, Compher KM, Li YF, Igarashi M, Kamiyama K. 2005. Current-use and legacy pesticide history in the Austfonna Ice Cap, Svalbard, Norway. *Environ Sci Technol* 39(21):8163-9.
- Hodgson E, Rose RL. 2008. Metabolic interactions of agrochemicals in humans. *Pest Manag Sci* 64:617-21.
- Hoferkamp L, Hermanson MH, Muir DG. 2010. Current use pesticides in Arctic media; 2000–2007. *Sci Total Environ* 408(15):2985-94.
- Horton MK, Kahn LG, Perera F, Barr DB, Rauh V. 2012. Does the home environment and the sex of the child modify the adverse effects of prenatal exposure to chlorpyrifos on child working memory? *Neurotoxicol Teratol* [Epub 20 Jul].
- Howard AS, Bucelli R, Jett DA, Bruun D, Yang DR, Lein PJ. 2005. Chlorpyrifos exerts opposing effects on axonal and dendritic growth in primary neuronal cultures. *Toxicol Appl Pharmacol* 207(2):112-24.
- HSDB. Hazardous Substances Data Bank. 2010. TOXNET, Toxicology Data Network, United States National Library of Medicine. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~CQiJad:1>. Accessed June 2012.
- Icenogle LM, Christopher NC, Blackwelder WP, Caldwell DP, Qiao D, Seidler FJ, Slotkin TA, Levin ED. 2004. Behavioral alterations in adolescent and adult rats caused by a brief subtoxic exposure to chlorpyrifos during neurulation. *Neurotoxicol Teratol* 26(1):95-101.
- Jameson RR, Seidler FJ, Qiao D, Slotkin TA. 2006. Chlorpyrifos affects phenotypic outcomes in a model of mammalian neurodevelopment: critical stages targeting differentiation in PC12 cells. *Environ Health Perspect* 114(5):667-72.

- Jantunen LM, Wong F, Bidleman TF, Stern G. 2007. Occurrence and levels of current-use and legacy pesticides in air: Leg 1 of ArcticNet 2007. Arctic Net. Collingwood, ON.  
[http://www.arcticnet.ulaval.ca/pdf/posters\\_2007/jantunen\\_et\\_al.pdf](http://www.arcticnet.ulaval.ca/pdf/posters_2007/jantunen_et_al.pdf).
- Jarvinen AW, Nordling BR, Henry ME. 1983. Chronic toxicity of Dursban (chlorpyrifos) to the fathead minnow (*Pimephales promelas*) and the resultant acetylcholinesterase inhibition. *Ecotoxicol Environ Saf* 7:423-34.
- Karunanayake CP, Spinelli JJ, McLaughlin JR. 2012. Hodgkin lymphoma and pesticides exposure in men: a Canadian case-control study. *J Agromed* 17(1):30-9.
- Kaur P, Grover IS. 1985. Cytological effects of some organophosphorous pesticides. I. Mitotic effects. *Cytologia* 50:187-97.
- Kenaga EE. 1980. Correlation of bioconcentration factors of chemicals in aquatic and terrestrial organisms with their physical and chemical properties. *Environ Sci Technol* 14(5):553-6.
- Kojima H, Katsura E, Takeuchi S, Niyama K, Kobayashi K. 2004. Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. *Environ Health Perspect* 112:524-31.
- Laabs V, Wehrhan A, Pinto A, Dores E, Amelung W. 2007. Pesticide fate in tropical wetlands of Brazil: An aquatic microcosm study under semi-field conditions. *Chemosphere* 67:975-89.
- Lal S, Saxena DM, Lal R. 1987. Bioconcentration and metabolism of DDT, fenitrothion and chlorpyrifos by the blue-green algae *Anabaena* sp. and *Aulosira fertilissima*. *Environ Pollut* 46:187-96.
- Landers DH, Simonich SL, Jaffe DA, Geiser LH, Campbell DH, Schwindt AR, Schreck CB, Kent ML, Hafner WD, Taylor HE, Hageman KJ, Usenko S, Ackerman LK, Schrlau JE, Rose NL, Blett TF, Erway MM. 2008. The Fate, Transport, and Ecological Impacts of Airborne Contaminants in Western National Parks (USA). Western Airborne Contaminants Assessment Project Final Report: Vol 1. EPA/600/R-07/138. U.S. Environmental Protection Agency, Corvallis.
- Lee WJ, Blair A, Hoppin JA, Lubin JH, Rusiecki JA, Sandler DP, Dosemeci M, Alavanja MCR. 2004. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the agricultural health study. *J Nat Cancer Instit* 96(23):1781-9.
- Lee WJ, Sandler DP, Blair A, Samanic C, Cross AJ, Alavanja MCR. 2007. Pesticide use and colorectal cancer risk in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 121:339-46.
- Levin ED, Addy N, Nakajima A, Christopher NC, Seidler FJ, Slotkin TA. 2001. Persistent behavioral consequences of neonatal chlorpyrifos exposure in rats. *Brain Res Dev Brain Res* 1309(1):83-9.
- Li S, Liu Y, Ni Z, Song X, Liu X, Zhao L. 1993. Mutagenicity of 24 organophosphorous pesticides determined by 6 short-term tests. *Chinese J Pharmacol Toxicol* 7:73-7.
- Lovasi GS, Quinn J, Rauh VA, Perera FP, Andres HF, Garfinkel R, Hoepner L, Whyatt R, Rundle A. 2011. Chlorpyrifos exposure and urban residential environment characteristics as determinants of early childhood neurodevelopment. *Am J Public Health* 101(1):63-70.
- Marshall WK, Roberts JR. 1978. Ecotoxicology of chlorpyrifos. National Research Council of Canada, NRC Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality, Subcommittee on Pesticides and Related Compounds. Publ. No. 16079.
- Meeker JD, Ravi SR, Barr DB, Hauser R. 2007. Circulating estradiol in men is inversely related to urinary metabolites of nonpersistent insecticides. *Repro Toxicol* 25(2):184-91.
- Monnet-Tschudi F, Zurich MG, Schilter B, Costa LG, Honegger P. 2000. Maturation-dependent effects of chlorpyrifos and parathion and their oxygen analogs on acetylcholinesterase and neuronal and glial markers in aggregating brain cell cultures. *Toxicol Appl Pharmacol* 165:175-83.
- Mugni H, Demetrio P, Paracampo A, Pardi M, Bulus G, Bonetto C. 2012. Toxicity persistence in runoff water and soil in experimental soybean plots following chlorpyrifos application. *Bull Environ Contam Toxicol* 89(1):208-12.
- Muir DC, Teixeira C, Wania F. 2004. Empirical and modeling evidence of regional atmospheric transport of current-use pesticides. *Environ Toxicol Chem* 23(10):2421-32.
- Muir DCG, Teixeira CA, Alaei M, Hermanson M. 2007. Persistent organohalogen and current use pesticides in remote lake waters, sediments, and ice caps. In: Castro-Jiménez J, Eisenreich SJ, Vices I. 2007. *Persistent*

- Organic Pollutants (POPs) in the European Atmosphere: An Updated Overview*. Institute for Environment and Sustainability. European Commission, Directorate-General, Joint Research Centre. EUR 22876 EN. Pp88-95.
- Mulla MS, Norland RL, Westlake WE, Dell B, Amant JS. 1973. Aquatic midge larvicides, their efficacy and residues in water, soil, and fish in a warm-water lake. *Environ Entomol* 2(1):58-65.
- Mulrooney JE, Davis MK, Wagner TL, Ingram RL. 2006. Persistence and efficacy of termiticides used in reconstruction treatments to soil in Mississippi. *J Econ Entomol* 92(2):469-75.
- Muto MA, Lobelle F Jr, Bidanset JH, Wurpel JN. 1992. Embryotoxicity and neurotoxicity in rats associated with prenatal exposure to DURSBN. *Vet Hum Toxicol* 34(6):498-501.
- Nandi S, Gupta PSP, Roy SC, Selvaraju S, Ravindra JP. 2009. Chlorpyrifos and endosulfan affect buffalo oocyte maturation, fertilization, and embryo development in vitro directly and through cumulus cells. *Environ Toxicol* 26(1):57-67.
- Navarro HA, Basta PV, Seidler FJ, Slotkin TA. 2001. Neonatal chlorpyrifos administration elicits deficits in immune function in adulthood: a neural effect. *Brain Res Dev Brain Res* 130(2):249-52.
- NMFS. 2008. National Marine Fisheries Service Endangered Species Section 7 Consultation Biological Opinion. EPA Registration of Pesticides Containing Chlorpyrifos, Diazinon, and Malathion (November 18, 2008). National Marine Fisheries Service. [http://www.nmfs.noaa.gov/pr/pdfs/pesticide\\_biop.pdf](http://www.nmfs.noaa.gov/pr/pdfs/pesticide_biop.pdf).
- NRA. 2000. The NRA Review of Chlorpyrifos. Volume 1. National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Medicines, Canberra. [http://www.apvma.gov.au/products/review/docs/chlorpyrifos\\_summary.pdf](http://www.apvma.gov.au/products/review/docs/chlorpyrifos_summary.pdf).
- Odenkirchen EW, Eisler R. 1988. Chlorpyrifos hazards to fish, wildlife, and invertebrates: a synoptic review. U.S. Fish and Wildlife Service Biological Report No.13. [http://www.pwrc.usgs.gov/infobase/eisler/chr\\_13\\_chlorpyrifos.pdf](http://www.pwrc.usgs.gov/infobase/eisler/chr_13_chlorpyrifos.pdf).
- Ojha A, Yaduvanshi SK, Pant SC, Lomash V, Srivasta N. 2011. Evaluation of DNA damage and cytotoxicity induced by three commonly used organophosphate pesticides individually and in mixture, in rat tissues. *Environ Toxicol* [Epub July 22].
- Oruc EO. 2010. Oxidative stress, steroid hormone concentrations and acetylcholinesterase activity in *Oreochromis niloticus* exposed to chlorpyrifos. *Pestic Biochem Physiol* 96:160-6.
- Ostrea EM, Morales V, Ngoumgna E, Prescilla R, Tan E, Hernandez E, Ramirez GB, Cifra HL, Manlapaz ML. 2002. Prevalence of fetal exposure to environmental toxins as determined by meconium analysis. *Neurotoxicology* 23(3):39.
- Palma P, Palma VL, Fernandes RM, Bohn A, Soares AMVM, Barbosa IR. 2009. Embryo-toxic effects of environmental concentrations of chlorpyrifos on the crustacean *Daphnia magna*. *Ecotox Environ Saf* 72(6):1714-8.
- Patnaik KK, Tripathy NK. 1992. Farm-grade chlorpyrifos (Durmet) is genotoxic in somatic and germ-line cells of *Drosophila*. *Mutat Res* 279:15-20.
- Perera FP, Rauh V, Tsai W-Y, Kinney P, Camann D, Barr D, Bernert T, Garfinkel R, Tu Y-H, Diaz D, Dietrich J, Whyatt RM. 2003. Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environ Health Perspect* 111(2):201-5.
- Prakash A, Khan S, Aggarwal M, Telang AG, Malik JK. 2009. Chlorpyrifos induces apoptosis in murine thymocytes. *Toxicol Letts* S83:V60.
- Prasertsup P, Ariyakanon N. 2011. Removal of chlorpyrifos by water lettuce (*Pistia stratiotes* L.) and duckweed (*Lemna minor* L.). *Int J Phytoremediation* 13(4):383-95.
- PPDB. 2012. Pesticide Properties DataBase, University of Hertfordshire. <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/en/>. Accessed July 2012.
- Qiao D, Seidler F, Padilla S, Slotkin TA. 2002. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: What is the vulnerable period? *Environ Health Perspect* 110:1097-103.
- Qiao D, Seidler F, Tate CA, Cousins MM, Slotkin TA. 2003. Fetal chlorpyrifos exposure: adverse effects on brain cell development and cholinergic biomarkers emerge postnatally and continue into adolescence and adulthood. *Environ Health Perspect* 111:536-44.
- Racke KD. 1993. Environmental fate of chlorpyrifos. *Rev Environ Contam Toxicol* 131:1-150.

- Racke KD, Fontaine DD, Yoder RN, Miller JR. 1994. Chlorpyrifos degradation in soil at termiticidal application rates. *Pestic Sci* 42:43-51.
- Racke KD, Steele KP, Yoder RN, Dick WA, Avidov E. 1996. Factors affecting the hydrolytic degradation of chlorpyrifos in soil. *J Agric Food Chem* 44:1582-92.
- Rahman MF, Mahboob M, Danadevi K, Saleha BS, Grover P. 2002. Assessment of genotoxic effects of chlorpyrifos and acephate by the comet assay in mice leucocytes. *Mutat Res* 516:139-47.
- Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, Andrews HF, Hoepner L, Barr DB, Whitehead R, Tang D, Whyatt RW. 2006. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics* 118:1845-59.
- Rauh VA, Arunajadai S, Horton M, Perera F, Hoepner L, Barr DB, Whyatt R. 2011. Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. *Environ Health Perspect* 119(8):1196-201.
- Rauh VA, Perera FP, Horton MK, Whyatt RM, Bansal R, Hao X, Liu J, Barr DB, Slotkin TA, Peterson BS. 2012. Brain anomalies in children exposed prenatally to a common organophosphate pesticide. *PNAS* 109(20):7871-6.
- Rawlings NC, Cook SJ, Waldbillig D. 1998. Effects of the pesticides carbofuran, chlorpyrifos, dimethoate, lindane, triallate, trifluralin, 2,4-D, and pentachlorophenol on the metabolic endocrine and reproductive endocrine system in ewes. *J Toxicol Environ Health Part A* 54:21-36.
- Rice CP, Chernyak SM. 1997. Marine arctic fog: An accumulator of currently used pesticides. *Chemosphere* 35(4):867-78.
- Rorjie E, Verbruggen EMJ, Holander A, Traas TP, Jansen MPM. 2011. Identifying potential POP and PBT substances. Development of a new Persistence/Bioaccumulation-score. RIVM Report 601356001/2011. National Institute for Public Health and the Environment. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601356001.pdf>.
- Rowsey PJ, Gordon CJ. 1999. Tumor necrosis factor is involved in chlorpyrifos-induced changes in core temperature in the female rat. *Toxicol Letts* 109:51-9.
- Ruggirello RM, Hermanson MH, Isaksson E, Teixeira C, Forsstrom S, Muir DCG, Pohjola V, van de Wal R, Meijer HAJ. 2010. Current use and legacy pesticide deposition to ice caps on Svalbard, Norway. *J Geophys Res* 115. doi:10.1029/2010JD014005.
- Samarawickrema N, Pathmeswaran A, Wickremasinghe R, Peiris-John R, Karunaratna M, Buckley N, Dawson A, de Silva J. 2008. Fetal effects of environmental exposure of pregnant women to organophosphorus compounds in a rural farming community in Sri Lanka. *Clin Toxicol* 46:489-95.
- Sandahl JF, Baldwin DH, Jenkins J, Scholz NL. 2004. Odor-evoked field potentials as indicators of sublethal neurotoxicity in juvenile coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) exposed to copper, chlorpyrifos, or esfenvalerate. *Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*. 61(3):004-11.
- Sandal S, Yilmaz B. 2011. Genotoxic effects of chlorpyrifos, cypermethrin, endosulfan and 2,4-D on human peripheral lymphocytes cultured from smokers and nonsmokers. *Environ Toxicol* 26(5):433-42.
- Sardar D, Kole RK. 2005. Metabolism of chlorpyrifos in relation to its effect on the availability of some plant nutrients. *Chemosphere* 61:1273-80.
- Schuh RA, Lein PJ, Beckles RA, Jett DA. 2002. Noncholinesterase mechanisms of chlorpyrifos neurotoxicity: altered phosphorylation of Ca2p/cAMP response element binding protein in cultured neurons. *Toxicol Appl Pharmacol* 182:176-85.
- Serrano R, Lopez FJ, Hernandez F, Pena JB. 1997. Bioconcentration of chlorpyrifos, chlorfenvinphos, and methidathion in *Mytilus galloprovincialis*. *Bull Environ Contam Toxicol* 59:968-75.
- Sherman JD. 1996. Chlorpyrifos (Dursban)-associated birth defects: report of four cases. *Arch Environ Health* 51(1):5-8.
- Slotkin TA. 1999. Developmental cholinotoxicants: nicotine and chlorpyrifos. *Environ Health Perspect* 107(suppl 1):71-80.
- Slotkin TA. 2004. Guidelines for developmental neurotoxicity and their impact on organophosphate pesticides: a personal view from an academic perspective. *Neurotoxicology* 25:631-40.

- Slotkin TA, Cousins MM, Tate CA, Seidler FJ. 2001. Persistent cholinergic presynaptic deficits after neonatal chlorpyrifos exposure. *Brain Res* 902(2):229-43.
- Slotkin TA, Brown KK, Seidler FJ. 2005. Developmental exposure of rats to chlorpyrifos elicits sex-selective hyperlipidemia and hyperinsulinemia in adulthood. *Environ Health Perspect* 113(10):1291-4.
- Slotkin TA, Levin ED, Seidler FJ. 2006. Comparative developmental neurotoxicity of organophosphate insecticides: effects on brain development are separable from systemic toxicity. *Environ Health Perspect* 114:746-51.
- Slotkin TA, Seidler FJ, Fumagalli F. 2007. Exposure to organophosphates reduces the expression of neurotrophic factors in neonatal rat brain regions: similarities and differences in the effects of chlorpyrifos and diazinon on the fibroblast growth factor superfamily. *Environ Health Perspect* 115:909-16.
- Sobti RC, Krishan A, Pfaffenberger CD. 1982. Cytokinetic and cytogenetic effects of some agricultural chemicals on human lymphoid cells in vitro: organophosphates. *Mutat Res* 102:89-102.
- Song X, Lin F, Jiang Y, Liu X, Zhang P, Liu Y. 1997. Mutagenicity of 19 organophosphorus pesticides in *Saccharomyces cerevisiae* D61.M. *Chinese J Pharmacol Toxicol* 11:291-3.
- Song X, Violin JD, Seidler FJ, Slotkin TA. 1998. Modeling the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos in vitro: macromolecule synthesis in PC12 cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 151(1):182-91.
- Stapleton AR, Chan VT. 2009. Subtoxic chlorpyrifos treatment resulted in differential expression of genes implicated in neurological functions and development. *Arch Toxicol* 83:319-33.
- Thomas CN, Mansingh A. 2002. Bioaccumulation, elimination, and tissue distribution of chlorpyrifos by red hybrid *Tilapia* in fresh and brackish waters. *Environ Technol* 23(11):1313-23.
- Thrasher JD, Madison R, Broughton A. 1993. Immunologic abnormalities in humans exposed to chlorpyrifos: preliminary observations. *Arch Environ Health* 48(2):89-93.
- Thrasher JD, Heuser G, Broughton A. 2002. Immunological abnormalities in humans chronically exposed to chlorpyrifos. *Arch Environ Health* 57(3):181-7.
- Tian Y, Yamauchi T. 2003. Micronucleus formation in 3-day mouse embryos associated with maternal exposure to chlorpyrifos during the early preimplantation period. *Repro Toxicol* 17:401-5.
- Tian Y, Ishikawa H, Yamaguchi T, Yamauchi T, Yokoyama K. 2005. Teratogenicity and developmental toxicity of chlorpyrifos maternal exposure during organogenesis in mice. *Repro Toxicol* 20:267-71.
- US EPA. 2006. Reregistration Eligibility Decision for Chlorpyrifos. United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C. [http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/factsheets/chlorpyrifos\\_fs.htm](http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/factsheets/chlorpyrifos_fs.htm).
- US EPA. 2009a. Chlorpyrifos Summary Document Registration Review: Initial Docket March 2009. Docket Number: EPA-HQ-OPP-2008-0850. Case #0100. United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C.
- US EPA. 2009b. Memorandum. Chlorpyrifos. Revised Human Health Assessment Scoping Document in Support of Registration Review. February 9. From Drew D, Britton W, Doherty J, Risk Assessment Branch V, Health Effects Division to Santora K, Myers M, Reregistration Branch 2, Special Review and Reregistration Division (7508P). Office of Pesticide Programs, United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C.
- Usmani KA, Rose RL, Hodgson E. 2003. Inhibition and activation of the human liver and human cytochrome P450 3A4 metabolism of testosterone by deployment-related chemicals. *Drug Metabol Disp* 31:384-91.
- Usmani KA, Cho TM, Rose RL, Hodgson E. 2006. Inhibition of the human liver microsomal and human cytochrome P450 1A2 and 3A4 metabolism of estradiol by deployment-related and other chemicals. *Drug Metabol Disp* 34:1606-14.
- Veith GD, DeFoe DL, Bergstedt BV. 1979. Measuring and estimating the bioconcentration factor of chemicals in fish. *J Fish Res Board Can* 36(9):1040-8.
- Ventura C, Núñez M, Miret N, Lamas DM, Randi A, Venturino A, Rivera E, Cocca C. 2012. Differential mechanisms of action are involved in chlorpyrifos effects in estrogen-dependent or -independent breast cancer cells exposed to low or high concentrations of the pesticide. *Toxicol Letts* 213:184-93.
- Viswanath G, Chatterjee S, Dabral S, Nanguneri SR, Divya G, Roy P. 2010. Anti-androgenic endocrine disrupting activities of chlorpyrifos and piperophos. *J Steroid Biochem Mol Biol* 120:22-9.

- Waddell BL, Zahm SH, Baris D, Weisenburger DD, Holmes F, Burmeister LF, Cantor KP, Blair A. 2001. Agricultural use of organophosphate pesticides and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among male farmers (United States). *Canc Causes Contr* 12:509-17.
- Wang X, Xing H, Li X, Xu S, Wang X. 2011. Effects of atrazine and chlorpyrifos on the mRNA levels of IL-1 and IFN- $\gamma$ 2b in immune organs of common carp. *Fish Shellfish Immunol* 31(1):126-33.
- Welling W, de Vries JW. 1992. Bioconcentration kinetics of the organophosphorus insecticide chlorpyrifos in guppies (*Poecilia reticulata*). *Ecotoxicol Environ Saf* 23:64-75.
- Whitney KD, Seidler FJ, Slotkin TA. 1995. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: cellular mechanisms. *Toxicol Appl Pharmacol* 134:53-62.
- OMS. 2009. OMS Specifications and Evaluations for Public Health Pesticides. Chlorpyrifos *O,O*-diethyl *O*-3,5,6-trichloro-2-pyridyl phosphorothioate. World Health Organization, Geneva. [http://www.OMS.int/OMSpes/quality/Chlorpyrifos\\_OMS\\_specs\\_eval\\_Mar\\_2009.pdf](http://www.OMS.int/OMSpes/quality/Chlorpyrifos_OMS_specs_eval_Mar_2009.pdf).
- Whyatt RM, Rauh V, Barr DB, Camann DE, Andrews HF, Garfinkel R, Hoepner LA, Diaz D, Dietrich J, Reyes A, Tang D, Kinney PL, Perera FP. 2004. Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environ Health Perspect* 112(10):1125-32.
- Woodburn KB, Hansen SC, Roth GA, Strauss K. 2003. The bioconcentration and metabolism of chlorpyrifos by the eastern oyster, *Crassostrea virginica*. *Environ Toxicol Chem* 22(2):276-84.
- Woodruff RC, Phillips JP, Irwin D. 1983. Pesticide-induced complete and partial chromosome loss in screens with repair-defective females of *Drosophila melanogaster*. *Environ Mutagen* 5(6):835-6.
- Xing H, Li S, Wang Z, Gao X, Xu S, Wang X. 2012. Histopathological changes and antioxidant response in brain and kidney of common carp exposed to atrazine and chlorpyrifos. *Chemosphere* 88:377-83.
- Yang X-B, Ying G-G, Peng P-A, Wang L, Zhao J-L, Zhang L-J, Yuan P, He H-P. 2010. Influence of biochars on plant uptake and dissipation of two pesticides in an agricultural soil. *J Agric Food Chem* 58:7915-21.
- Yin XH, Zhu GN, Li XB, Liu SY. 2009. Genotoxicity evaluation of chlorpyrifos to amphibian Chinese toad (Amphibian: Anura) by comet assay and micronucleus test. *Mutat Res/Genetic Toxicol Environ Mutagen* 680(1-2):2-6.
- Yoshida S, Taguchi S, Hori S. 2004. Chlorpyrifos and S-421 residues in indoor air and polished rice around nine years after application for termite control. *J Soc Indoor Environ Japan* 7:7-15.
- Zhong G, Xie Z, Cai M, Moller A, Sturm R, Tang J, Zhang G, He J, Ebinghaus R. 2012. Distribution and air-sea exchange of current-use pesticides (CUPs) from East Asia to the high Arctic Ocean. *Environ Sci Technol* 46:259-67.



Pesticide Action Network North America

1611 Telegraph Av, Suite 1200

Oakland, CA 94612

USA

Ph: +1 510-788-9020