

# NALED

## DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL NALED

DLEP 103

2016

**VLA-ED<sup>®</sup>:** 0,1 mg/m<sup>3</sup>

**VLA-EC<sup>®</sup>:** -

**Notación:** vía dérmica

**Sinónimos:** Bromchlophos; Bromex<sup>®</sup>; Dibrom<sup>®</sup>; 1,2-dibromo-2,2-dicloroetildimetilfosfato; dimetil-1,2-dibromo-2,2-dicloroetilo fosfato; Ortho 4355<sup>®</sup>; ácido 1,2-dibromo-2,2-dicloroetil fosfórico dimetil ester.

**Nº CAS:** 300-76-5

**Nº CE :** 206-098-3

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El naled puro es un sólido blanco. El de grado técnico es de un 60% de pureza y se obtiene normalmente como un líquido entre incoloro y amarillo con un olor ligeramente acre (ACGIH, 2002).

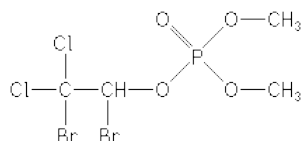
**Factor de conversión**

(20°C y 101kPa): 1 ppm = 0,064 mg/m<sup>3</sup>

**Peso molecular:** 380,79

**Fórmula molecular:** C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>Br<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P

**Fórmula estructural:**



<b>Solubilidad:</b>	prácticamente insoluble en agua; muy soluble en hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos clorados, cetonas y alcoholes, y ligeramente soluble en hidrocarburos alifáticos.
<b>Punto de fusión:</b>	26°C (puro)
<b>Punto de ebullición:</b>	110°C a 0,5 torr
<b>Presión de vapor:</b>	entre $2 \times 10^{-3}$ y $2 \times 10^{-4}$ torr (a 20°C)
<b>Densidad:</b>	1,96 g/L a 25 °C
<b>Coefficiente de reparto octanol / agua:</b>	log Pow = 1,38

**Productos de descomposición:** esta sustancia se descompone al calentarse y al contacto con ácidos, produciendo vapores tóxicos y corrosivos que incluyen al cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y óxidos de fósforo. Reacciona con agua, se hidroliza completamente en 48 h. Es corrosiva para los metales. Ataca al plástico, hule (caucho) y diferentes recubrimientos.

## USOS MÁS FRECUENTES

El naled es un insecticida acaricida organofosforado registrado desde 1959 en los Estados Unidos. Se utiliza principalmente en el ámbito de salud pública para el control del mosquito adulto, la mosca negra y como antiparásito en collares para mascotas. Como fitosanitario, se usa para controlar insectos en muchos cultivos forrajeros, frutas, verduras y en plantas ornamentales en los invernaderos (US EPA, 1999).

En relación con su uso como fitosanitario, fue excluido formalmente del Anexo I de la Directiva 91/414/CEE relativa a la comercialización de productos fitosanitarios, por lo que no ha pasado a formar parte del Anexo I del Reglamento (CE) nº 1107/2009 relativo

también a la comercialización de productos fitosanitarios. Este anexo contiene la lista de sustancias autorizadas para la formulación de fitosanitarios en la Unión Europea, por lo que en este momento no existe ningún producto autorizado para su comercialización, para este uso, en toda Europa.

Como sustancia activa biocida, el naled no se ha incluido en el anexo I, IA ni IB para el tipo de producto 18 (insecticidas, acaricidas y productos para controlar otros artrópodos), de la Directiva 98/8/CE del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la comercialización de biocidas y tampoco se ha incluido en el Anexo I de la Directiva 91/414/CEE relativa a la comercialización de productos fitosanitarios. En Europa está prohibida

su comercialización para este uso desde el 1 de noviembre de 2012.

En consecuencia, se debe incluir la nota “s” en el valor adoptado:

“s”: esta sustancia tiene prohibida total o parcialmente su comercialización y usos como fitosanitario y/o como biocida.

Además, debe incluirse la nota FIV en el valor adoptado, dado que se trata de un producto fitosanitario que se aplica mayoritariamente por pulverización (C. Perez *et ál.*, 1991).

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Los organofosforados en general desarrollan parte de su toxicidad a través de la fosforilación de la enzima acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas. Reaccionan con la zona esterásica de la enzima formando una unión estable que, si no se rompe mediante el tratamiento, se hace irreversible, quedando la enzima inhabilitada para su función normal. La pérdida de la función enzimática permite la acumulación de acetilcolina en las uniones colinérgicas neuroefectoras (efectos muscarínicos), en las uniones mioneurales del esqueleto y en los ganglios autónomos (efectos nicotínicos) y en el sistema nervioso central (SNC).

En general, tras una intoxicación por estas sustancias la secuencia de eventos que se produce está bien definida: síndrome colinérgico, síndrome intermedio (en algunos casos) y neuropatía demorada inducida por algunos organofosforados (OPIDN). En las últimas décadas se ha registrado

también la presencia de alteraciones cognitivas, variables dependiendo de los estudios y de las muestras empleadas, y que persisten, según algunos estudios, durante meses e incluso años tras el envenenamiento. Este conjunto de alteraciones se conoce como COPIND (Chronic Organophosphate Induced Neuropsychiatric Disorder) (Roldán Tapia *et ál.*, 2004).

### Absorción, distribución, metabolismo y eliminación

El naled se puede absorber por inhalación, por contacto dérmico y por ingestión. No hay datos experimentales disponibles que cuantifiquen la extensión de la absorción; sin embargo, se considera que es casi completa por todas las vías de exposición basándose en los valores publicados relativamente bajos de DL<sub>50</sub> oral y CL<sub>50</sub> por inhalación (ACGIH, 2002).

No se acumula en los tejidos corporales, pero la exposición repetida puede tener un efecto acumulativo en los niveles de colinesterasa.

El naled se hidroliza rápidamente en el cuerpo para producir una serie de metabolitos, entre ellos: diclorvos, dicloro bromoacetaldehído y dimetilfosfato.

La toxicidad de naled puede ser alterada por la interacción con los productos químicos que interfieren con su detoxificación, ya sea porque tienen el mismo mecanismo de acción o porque inducen las enzimas microsomales hepáticas.

## ESTUDIOS EN ANIMALES

El naled es un insecticida organofosforado y, como en otros organofosforados, la primera respuesta biológica al naled es la disminución de la actividad de las enzimas colinesterasas en las diferentes especies testadas.

La inhibición de la actividad colinesterásica eritrocitaria, plasmática y cerebral ocurre por vía oral, dérmica e inhalatoria, tanto en exposiciones agudas, como en exposiciones subcrónicas y crónicas.

El naled, por otra parte, es estructuralmente similar al diclorvos, un metabolito e impureza del naled técnico.

### Toxicidad aguda

#### Vía oral e inhalatoria

El naled es un organofosforado de toxicidad de moderada a alta por vía oral (WHO, 2009). Se han publicado diferentes valores DL<sub>50</sub> orales en ratas y ratones, que oscilan entre 91 mg/kg y 430 mg/kg, según sea el medio en el que está incorporado (aceite de cacahuete, de maíz, etc.), con la mayor parte de dichos valores superiores a 200 mg/kg.

Una exposición por inhalación, estimada en 5 mg/kg de naled, disminuyó la actividad de la colinesterasa plasmática aproximadamente en un 20%, mientras que una exposición por inhalación estimada en 50 mg/kg de naled, disminuyó la actividad de la colinesterasa plasmática en aproximadamente un 60% (ACGIH, 2002).

#### Vía dérmica

Cuando se aplicó el naled en acetona sobre el lomo afeitado de ratas, la LD<sub>50</sub> dérmica fue de 800 mg/kg (ACGIH, 2002).

Por otro lado, se notificaron a la EPA valores de DL<sub>50</sub> para conejos, por vía dérmica, de 390 mg/kg para machos y de 360 mg/kg para hembras.

#### Neurotoxicidad retardada

En un estudio presentado a la EPA, las ratas recibieron una dosis oral única de 0, 25, 100 o 400 mg/kg de naled (EPA, 1999). Se llevaron a cabo una batería funcional observacional (FOB) y evaluaciones de la actividad motora antes del tratamiento, 30 minutos después de la exposición (tiempo del efecto pico), y 7 y 14 días después del tratamiento. La dosis más alta de 400 mg/kg produjo disminución transitoria del peso corporal, intoxicación colinérgica y muerte. Los animales que recibieron 100 o 400 mg/kg mostraron marcados efectos en el FOB el día de tratamiento y reducción de la actividad motora total. Se observaron efectos relacionados con el tratamiento (temblores, exoftalmos y la reducción de fuerza de agarre de las patas traseras) en el día del tratamiento de 25 mg/kg en hembras. No se observaron efectos neurológicos 7 o 14 días después del tratamiento en ningún nivel de dosis (ACGIH, 2002).

En otro estudio de neurotoxicidad retardada con gallinas adultas domésticas, se les dio una dosis aguda tóxica de naled (42 mg/kg) precedida de un tratamiento con sulfato de atropina y pralidoxima para evitar los efectos

colinérgicos. Las gallinas fueron observadas para ver los signos colinérgicos después de 21 días, volviéndoles a administrar la misma dosis y observándolas 21 días más, para posteriormente sacrificarlas y realizar un examen histopatológico del tejido nervioso. Presentaron signos clínicos de neurotoxicidad, pero no la ataxia locomotora característica de la neurotoxicidad retardada. Sin embargo, la degeneración axonal en la médula espinal estaba incrementada en las gallinas tratadas con naled en comparación con los controles, aunque fue menos grave que en las gallinas tratadas con triortocresilfosfato (TOCP) (ACGIH, 2002).

### Toxicidad subcrónica

En un estudio de inhalación de 13 semanas presentado a la EPA, machos y hembras de ratas Fischer 344 fueron expuestas en cuerpo entero, 6 horas al día durante 5 días/semana, a aire filtrado (grupo control) o a aerosoles que contenían 0,2, 1 o 6 mg/m<sup>3</sup> de naled. La exposición a la concentración más alta (6 mg/m<sup>3</sup>) dio lugar a signos colinérgicos de toxicidad (temblores, salivación, secreción nasal, respiración anormal, tinción de la región anogenital). La colinesterasa cerebral se inhibió a 6 mg/m<sup>3</sup>; la colinesterasa plasmática y eritrocitaria fueron inhibidas a 1 y 6 mg/m<sup>3</sup>. Las colinesterasas plasmática y eritrocitaria no se inhibieron a 0,2 mg/m<sup>3</sup>. A 1 mg/m<sup>3</sup> la colinesterasa plasmática se deprimió un 25-30% durante todo el estudio y la eritrocitaria un 50-60% al principio del estudio y un 25-30% a las 13 semanas (ACGIH, 2002). La colinesterasa cerebral no se inhibió.

Por otra parte, en un estudio de 1964 se expuso a conejillos de indias y ratas a 6 horas al día, 5 días a la semana durante 5 semanas a un aerosol de 65% de naled, 25% de xileno y 10% de emulsionante tensioactivo que contenía 1,7, 8,4, 17, 42, 84 o 170 mg/m<sup>3</sup> naled: mostraron signos de intoxicación a una concentración de 42 mg/m<sup>3</sup> o superior. La disminución de la actividad de la colinesterasa plasmática y la eritrocitaria también se produjo a 42 mg/m<sup>3</sup> y concentraciones superiores (ACGIH, 2002).

En otro estudio vía oral de 28 días notificado a la EPA, a las ratas se les dio 0, 0,25, 1, 10 y 100 mg/kg/día de naled y se registraron signos colinérgicos y una disminución de la colinesterasa plasmática y cerebral del 50% a 10 mg/kg/día, pero no a dosis inferiores. La dosis de 1 mg/kg/día redujo la colinesterasa plasmática un 15%. Lo cual equivaldría, suponiendo un intercambio respiratorio de 10 m<sup>3</sup>/día de trabajo en una persona adulta de 70 kg de peso y una absorción del 100% por vía oral e inhalatoria a:

$$1 \text{ mg/kg/día} \times 70 \text{ kg}/10\text{m}^3(8\text{h-día}) = 7 \text{ mg/m}^3$$

$$0,25 \text{ mg/kg/día} \times 70 \text{ kg}/10\text{m}^3(8\text{h-día}) = 1,75 \text{ mg/m}^3$$

En un estudio, se expusieron machos y hembras ratas *CD/Sprague-Dawley* a naled por vía dérmica a 0, 1, 20 u 80 mg/kg/día durante 6 horas al día, 5 días a la semana durante 28 días (US EPA, 1999). Las dos dosis más altas fueron irritantes para la piel. El estudio histopatológico de la piel detectó inflamación ulcerosa aguda, necrosis e hiperplasia de la epidermis. Las dos

dosis más altas produjeron también toxicidad sistémica con pérdida de peso y disminución de las colinesterasas (disminución de la colinesterasa cerebral en aproximadamente 60%).

### **Toxicidad crónica/ Carcinogenicidad**

En un estudio de 1 año, se administró a perros, mediante sonda nasogástrica, dosis de 0, 0,2, 2 o 20 mg/kg/día de naled en carboximetilcelulosa. Se asociaron con dosis de 2 y 20 mg/kg/día signos clínicos (emesis, diarrea) y aumento estadísticamente significativo de la mineralización de la médula espinal lumbar en ambos sexos y degeneración leve testicular en los machos. Las actividades de la colinesterasa plasmática, eritrocitaria y cerebral disminuyeron a estos mismos niveles de dosis, a 2 mg/Kg/día la colinesterasa plasmática disminuía del 43-58%, la eritrocitaria del 24-48% y la cerebral del 5-17% en relación con el grupo de control. La anemia también se evidenció a las dosis de 2 y 20 mg/kg/día, y se redujo el recuento de eritrocitos, hemoglobina y hematocrito. Solamente a la dosis más alta, el peso de hígado y riñones aumentó pero no acompañado por cambios histopatológicos (ACGIH, 2002).

En otro estudio, se administró a las ratas macho y hembra dosis de 0, 0,2, 2 o 10 mg/kg/día de naled por sonda nasogástrica durante 2 años. Hubo reducción de la actividad de la colinesterasa plasmática en un 54-60%, de la eritrocitaria en un 4-33 % y de la cerebral un 24% entre las ratas tratadas con 2 mg/kg/día. La actividad colinesterásica de las ratas tratadas a **0,2 mg/kg/día** no se vio afectada. Se

observaron temblores leves en ocasiones después de la administración de la dosis de 10 mg/kg/día en cuatro hembras. No se observaron otros efectos adversos a ninguna otra dosis (ACGIH, 2002).

Por otra parte, la incidencia de las lesiones neoplásicas en animales tratados fue similar a la de los controles.

La dosis de 0,2 mg/kg/día equivaldría a:

$$0,2 \text{ mg/kg/día} \times 70 \text{ kg} / 10\text{m}^3(8\text{h-día}) = 1,4 \text{ mg/m}^3*$$

En un tercer estudio de 89 semanas, se administró naled a ratones en dosis de 0, 3, 15 o 75 mg/kg/día a través de sonda. La dosis de 75 mg/kg/día se redujo a 50 mg/kg/día después de 26 semanas debido a la alta mortalidad en los animales del ensayo. La mortalidad fue del 10% y 13% de los machos y hembras en altas dosis respectivamente, en comparación con el 2% de mortalidad en los controles después de 26 semanas. Se observaron temblores en tres de las 8 hembras en dosis altas que murieron durante las primeras 26 semanas. El otro único hallazgo relacionado con el tratamiento fue una ligera reducción (3% -5%) en la ganancia de peso por los machos, que muestra una tendencia relacionada con la dosis en los niveles medios y altos. No se determinó la actividad colinesterasa y no se relacionaron hallazgos neoplásicos con el tratamiento.

En relación con la ausencia de efectos neoplásicos observada, la EPA ha clasificado el naled en el Grupo E, basado en la falta de evidencia de carcinogenicidad en los estudios

realizados en ratones y ratas (US EPA, 1999).

Aunque la EPA ha determinado que existen pruebas de no-carcinogenicidad en seres humanos para naled "per se", el diclorvos (DDVP), un metabolito de naled, ha sido clasificado como grupo C (posible carcinógeno para los humanos) (US EPA, 1999).

### **Toxicidad para la reproducción**

Algunas evidencias indican toxicidad materna y para el desarrollo en los estudios de reproducción. Ratas *Sprague-Dawley* mostraron temblores, hipoactividad y disnea cuando se exponían a 40 mg/kg/día durante la gestación. También se observó disminución del peso corporal en las crías, así como disminución de la tasa de supervivencia y una inhibición moderada de desarrollo (US EPA, 1999).

### **Genotoxicidad**

El naled causa mutaciones en los microorganismos, aparentemente atribuibles a la alquilación del ADN. Existen datos de mutación para dos especies de bacterias: *Bacillus subtilis* y *Salmonella enterica serovar Typhimurium*. El naled fue más genotóxico en ausencia de activación metabólica que con la presencia de esta, lo que indica que el naled, y no uno de sus metabolitos, es el responsable de la genotoxicidad en microorganismos (ATDSR, 2005).

## **ESTUDIOS EN HUMANOS**

### **Efectos irritantes y de sensibilización**

En un estudio publicado, después de haber trabajado algunas horas con plantas de crisantemo, nueve de 12 mujeres se quejaron de sensación de ardor en brazos, cara, cuello y abdomen. Se descubrió que 2 horas antes de que las mujeres trabajaran entre las plantas, el campo había sido rociado con una mezcla de naled, captán y dicofol. Cuatro de las mujeres se examinaron 4 días después del inicio del problema, y tenían erupciones diagnosticadas como dermatitis de contacto alérgicas. Estas pacientes se hicieron la prueba del parche 2 semanas más tarde, cuando ya no había evidencia de la dermatitis, y los resultados en tres de los cuatro pacientes dieron evidencia de que el naled había sido el causante del problema (ACGIH, 2002).

En otro caso, se detectó dermatitis de contacto en un aplicador que había usado naled en aplicaciones aéreas.

Por otro lado, los estudios presentados a la EPA también indicaron que el naled causa irritación dérmica y ocular grave en conejos. Un test de sensibilización cutánea en conejillos de Indias resultó débilmente positivo.

### **DETERMINACIONES AMBIENTALES**

El NIOSH propone el método núm. 5600: Determinación de plaguicidas organofosforados mediante GC-NPD. En dicho método no hay parámetros evaluados para naled en concreto, pero

sí hay indicaciones respecto a los tiempos de retención de naled en algunas columnas cromatográficas, lo cual sugiere que podría utilizarse dicho método, ya que naled pertenece a la familia de estos productos, siempre que se evalúen, en la medida de lo posible, algunos parámetros como la eficiencia de la desorción/captación, el rango de aplicabilidad del método en cuanto a su captación en aire, la estabilidad de la muestra, la precisión y la exactitud (NIOSH, 1994).

## RECOMENDACIÓN

No se han encontrado datos experimentales sobre exposición ambiental en seres humanos, por tanto la recomendación resulta de la experimentación animal.

El estudio de toxicidad subcrónica por vía inhalatoria en ratas demostró la ausencia de inhibición de la actividad

colinesterásica cerebral a  $1 \text{ mg/m}^3$ ; aplicando el factor de incertidumbre de 10, se obtiene un valor de  $0,1 \text{ mg/m}^3$ .

En los estudios de toxicidad crónica comentados anteriormente realizados con perros y ratas respectivamente, no se observó reducción de la acetilcolinesterasa a valores de  $0,2 \text{ mg/kg/día}$ , lo que equivaldría a  $1,4 \text{ mg/m}^3$ , y aplicando el factor de incertidumbre de 10, se obtiene un valor de  $0,1 \text{ mg/m}^3$ .

Por lo tanto, el VLA-ED<sup>®</sup> propuesto de  $0,1 \text{ mg/m}^3$ , aerosol inhalable y vapor, debe ser suficiente para proteger contra los efectos colinérgicos y otros efectos adversos.

Se le asigna una notación de vía dérmica, ya que se han observado síntomas de intoxicación por naled después de contacto por la piel en los animales.

## BIBLIOGRAFÍA

C. Perez and S. C. Soderholm. Some chemicals requiring special consideration when deciding whether to sample the particle, vapor, or both phases of an atmosphere. Appl. Occup. Environ. Hyg. 6 (10), 859-864. 1991).

Zhao Q. Dourson M, Gadagbui B (2006). A review of the reference dose for chlorpyrifos. Regul Toxicol Pharmacol. 2006 44:111-124.

ACGIH Documentation of the Threshold Limit Values 2002.

ATDSR. Naled. Toxicologic Information About Insecticides Used for Eradicating Mosquitoes. 2005.

Benchmark Dose (BMD) Methodology [http://www.epa.gov/ncea/bmds/bmds\\_training/methodology/intro.htm](http://www.epa.gov/ncea/bmds/bmds_training/methodology/intro.htm)

Directiva 91/414/CEE (209) relativa a la comercialización de productos fitosanitarios, de 15 de julio de 1991.

IFA. Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. Gestis– International limit values for chemical agents.



NIOSH. Manual of Analytical Methods (NMAM), Fourth Edition 1994.

Secuelas neuropsicológicas de las intoxicaciones agudas por plaguicidas inhibidores de las colinesterasas L. RoldánTapia, F. SánchezSanted [REV NEUROL 2004; 38: 591-7].

The Index Merck 13ª edición.

US EPA. NALED. Revised HED Risk Assessment for RED. 1999.

World Health Organization. The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2009.