

## SULFOTEP

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

DLEP 38

2007

VLA-ED: 0,1 mg/m<sup>3</sup>  
VLA-EC: –  
Notación: Vía dérmica

**Sinónimos:** ditiopirofosfato de o,o,o,o-tetraetilo (TEDP), éster tetraetílico del ácido tiofosfórico, etil tiopirofosfato, sulfotep.

**Nº CAS:** 3689-24-5

**Nº EINECS:** 222-995-2

**Nº CE:** 015-027-00-3

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El sulfotep es un líquido de color amarillo pálido con olor a ajo.

#### Factor de conversión

(20 °C, 101 kPa): 13,4 mg/m<sup>3</sup> = 1 ppm

**Peso molecular:** 322,3

**Fórmula molecular:** C<sub>8</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub>/(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O)<sub>2</sub>P(S)OP(S)(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>

**Solubilidad:** ligeramente soluble en agua, soluble en alcohol y en la mayoría de los disolventes orgánicos.

**Punto de fusión:** –

**Punto de ebullición:** 136-139 °C a 0,2666 kPa

**Presión de vapor:** 0,0226 Pa a 20 °C

**Densidad:** –

**Límite de explosividad:** –

**Umbral de olor:** 100 ppm (555 mg/m<sup>3</sup>)

### USOS MÁS FRECUENTES

El sulfotep es un pesticida organofosforado que se ha empleado para la fumigación en invernaderos. Pueden aparecer trazas como contaminante durante la fabricación de otros pesticidas.

Sin embargo, el sulfotep ha sido excluido del Anexo I de la Directiva 91/414,

transpuesta al ordenamiento jurídico español por el Real Decreto 2163/94, por lo que no puede ser comercializado en España ningún fitosanitario que lo tenga en su formulación.

Asimismo, el sulfotep no ha sido incluido ni tiene posibilidad de inclusión en el Anexo I de la Directiva 98/8, transpuesta

al ordenamiento jurídico español por el Real Decreto 1054/92, por lo que no puede ser comercializado en España ningún biocida que lo tenga en su formulación.

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

El principal efecto del sulfotep es su actividad inhibidora de la colinesterasa, altamente específica para cada especie.

Los estudios de toxicidad por exposición única indican que el sulfotep se absorbe bien tras su inhalación, exposición oral o dérmica (Kimmerle y Klimmer, 1974; Ben-Dyke et al, 1970). Tras la administración oral de sulfotep marcado con <sup>32</sup>P, más del 90% se absorbió por el tracto gastrointestinal. La mayoría de la radioactividad administrada se excretó a las tres horas, alcanzando entre el 85% y el 90% a las 24 horas y del 90% al 97%, transcurridas 48 horas desde su administración. Entre el 85% y el 91% de la radioactividad administrada se excretó por vía renal, y del 5% al 6% por vía fecal. Las mayores concentraciones fueron medidas en el hígado, y las menores en el cerebro. En la orina no se detectó ningún compuesto de los inicialmente administrados. Entre el 88% y el 96% de la radioactividad podría ser debida al diéster del ácido dietiltiofosfórico, y del 4% al 12%, al diéster del ácido dietilfosfórico (Bayer, 1980b). Las comparaciones entre la actividad anticolinesterásica in vitro e in vivo permitieron establecer la hipótesis de que, una vez absorbido, el sulfotep se hidroliza a tetraetil pirofosfato, un inhibidor aún más potente de la colinesterasa (Kimmerle y Klimmer, 1974).

La toxicidad aguda del sulfotep es elevada, con valores de LC<sub>50</sub> en cuatro horas en ratas y ratones de 40-60 mg/m<sup>3</sup> (rata, ratón), valores de LD<sub>50</sub> oral de aproximadamente 1-5 mg/kg de peso

corporal (gato, perro), 5-15 mg/kg de peso corporal (rata), cerca de 25 mg/kg de peso corporal (ratón, conejo) y valores de LD<sub>50</sub> cutáneo de 250-262 mg/kg de peso corporal (rata, 4 horas), cerca de 25-70 mg/kg de peso corporal (rata, sin retirar la sustancia) y cerca de 5 mg/kg de peso corporal (conejo, 24 horas). (Bayer, 1993b; Kimmerle y Klimmer, 1974). Los signos de toxicidad detectados son los comúnmente asociados a la inhibición de la colinesterasa.

El efecto crítico del sulfotep, tanto tras exposición única como crónica, es la depresión de la actividad de la colinesterasa, con los correspondientes efectos sobre el sistema nervioso periférico y central. In vitro se observó que la inhibición de la actividad de la colinesterasa era mayor en el cerebro que en plasma o en eritrocitos, mientras que in vivo no se pudo detectar inhibición de la colinesterasa en el cerebro a concentraciones sin efectos tóxicos excesivos (Kimmerle y Klimmer, 1974).

Se dispone de un estudio de ratas expuestas a inhalación repetida de sulfotep, en dosis de 0, 0,9, 1,9 o 2,8 mg/m<sup>3</sup>, 6 horas/día, 5 días/semana y durante 12 semanas. En el grupo de mayor exposición, aumentó significativamente el peso de los pulmones de las hembras y disminuyó la actividad de la colinesterasa en plasma (Kimmerle y Klimmer, 1974). El NOAEL fue de 1,9 mg/m<sup>3</sup>. No se llevaron a cabo exámenes histopatológicos.

La administración de sulfotep en la dieta de ratas Wistar, a 0, 5, 10, 20 y 50 ppm durante tres meses (Bayer, 1968) o bien de una premezcla al 50% a 0, 2, 10 y 50 ppm durante dos años (Bayer, 1983b) no produjo efectos significativos en el comportamiento, ganancia de peso corporal, consumo de alimentos, parámetros hematológicos, exámenes general e histopatológico o en la formación de tumores. El único cambio

químico-clínico observado fue una disminución, asociada a la dosis, en la actividad de la colinesterasa tanto en plasma como en eritrocitos, a 20 y 50 ppm. El NOAEL en ambos experimentos fue de 10 ppm (aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día).

En un estudio que se prolongó durante dos generaciones, se administró a ratas Sprague-Dawley 0, 2, 10 o 50 ppm de sulfotep en la dieta. Las hembras mostraron mayor sensibilidad que los machos, con disminuciones de la ganancia de peso corporal y reducciones de actividad de la colinesterasa en eritrocitos y plasma a 10 ppm y dosis superiores. A 50 ppm, disminuyó también la actividad de la colinesterasa en plasma. El NOAEL para las hembras fue de 2 ppm (0,22 mg/kg de peso corporal al día). Los machos mostraron un descenso en la actividad de la colinesterasa en eritrocitos y plasma a 50 ppm. El NOAEL para los machos fue de 10 ppm en la dieta (0,93 mg/kg de peso corporal al día), (Bayer, 1991b).

La administración a ratones de 0, 2, 10 o 50 ppm de una premezcla al 50% de sulfotep en la dieta durante dos años no mostró ningún signo relevante de toxicidad (comportamiento, ganancia de peso corporal, consumo de alimentos, parámetros clínicos, químicos o hematológicos, examen general e histopatológico, formación de tumores), ni de inhibición de la actividad de la colinesterasa. Por lo tanto, se determinó que el NOAEL era mayor que 50 ppm de premezcla en la dieta (equivalente a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal al día), (Bayer, 1982).

Al igual que ocurre con otros compuestos organofosforados, el perro parece ser más sensible al sulfotep que las ratas o ratones. En un estudio subcrónico con administración de sulfotep en la dieta a 0, 0,5, 3, 15 o 75 ppm durante 13 sema-

nas, se detectó una disminución en la actividad de la colinesterasa en plasma a 3 ppm, una disminución de la actividad de la colinesterasa en eritrocitos a 3 ppm en las hembras y a 15 ppm en los machos, mientras que la dosis de 75 ppm era tóxica para los animales y provocaba evidentes efectos, tales como vómitos frecuentes, pérdida de lustre en el pelo, heces sueltas y licuadas, anemia (disminución de hematocrito), menor ganancia de peso corporal y consumo de comida, y una leve atrofia del timo. El NOAEL fue de 0,5 ppm en la dieta (0,0125 mg/kg de peso corporal al día), (Bayer, 1975).

El sulfotep no mostró propiedades sensibilizantes de la piel en un ensayo de Buehler (OECD) con un grupo de estudio de 12 cobayas macho. La primera inducción se realizó con un 100% de sulfotep, la segunda y tercera inducciones, y la prueba, se hicieron con sulfotep al 50% en Cremophor. Tres de los animales murieron tras la primera o la segunda inducción a consecuencia del alto nivel de sustancia de prueba (Bayer, 1989a).

En todos los sistemas de ensayo de genotoxicidad llevados a cabo *in vitro* e *in vivo*, el sulfotep no ha mostrado efectos positivos relevantes. *In vitro*, se han realizado dos ensayos de Ames con *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 (Bayer, 1977 y 1989b), un ensayo de recombinación mitótica con *Saccharomyces cerevisiae* D7 (Bayer, 1989c) y un estudio citogenético con linfocitos humanos (Bayer, 1990), todos ellos con y sin activación metabólica. *In vivo* se llevó a cabo un ensayo de micronúcleos en la médula ósea de ratones NMRI macho y hembra (1-3 mg/kg de peso corporal; Bayer, 1978) y un ensayo letal dominante con ratones NMRI macho (10 mg/kg de peso corporal; Bayer, 1979).

En estudios de dos años de duración efectuados con ratas (Bayer, 1973b) y ratones (Bayer, 1982) con niveles de sulfotep de hasta 50 ppm en la dieta, no se

observó una mayor incidencia de tumores siempre que no se alcanzase la dosis máxima tolerada (MTD).

En los estudios de toxicidad sobre el desarrollo embrionario:

con ratas:	<ul style="list-style-type: none"> <li>– días 6-15 de gestación: 0, 0,1, 0,3, 1 mg/kg de peso corporal al día (Bayer, 1980)</li> <li>– 0, 0,3, 0,8, 2,5 mg/kg de peso corporal al día (Bayer, 1991a)</li> <li>– 0, 0,1, 1,4 mg/kg de peso corporal al día (Bayer, 1993a)</li> </ul>
con conejos:	<ul style="list-style-type: none"> <li>– días 6-18 de gestación: 0, 0,3, 1, 3 mg/kg de peso corporal al día (Bayer, 1984)</li> </ul>

no se detectaron efectos sobre la fertilidad, embriotoxicidad ni teratogénesis.

Al igual que en los estudios de toxicidad subcrónica y crónica, los principales efectos fueron la inhibición de la actividad de la colinesterasa en plasma y en eritrocitos. Para las ratas, el NOAEL de toxicidad maternal fue de 0,1 mg/kg de peso corporal al día, y el de toxicidad sobre el desarrollo embrionario fue de 1,4 mg/kg de peso corporal al día (Bayer, 1993a). Para los conejos, el NOAEL de toxicidad maternal fue de 1 mg/kg de peso corporal al día, y el de toxicidad del desarrollo fue de 3 mg/kg de peso corporal al día. En crías lactantes (de rata) se detectó la inhibición de la actividad de la colinesterasa en plasma y en eritrocitos a concentraciones iguales o, en el caso de las hembras, inferiores a aquellas que también provocaban la inhibición en los animales progenitores (Coulston y Griffin, 1976).

No se dispone de información de utilidad sobre los efectos del sulfotep en seres humanos. Sin embargo, sí se han registrado algunos casos de intoxicaciones.

En una ocasión (Soliman, et al., 1982), dos hombres sufrieron una intoxicación

aguda al aplicar una mezcla de sulfotep y tetraetilpirofosfato, producto de descomposición del diazinon. Los síntomas fueron similares a aquellos observados en otros casos de intoxicación por pesticidas organofosforados: náuseas, vómitos, visión borrosa e irritación de ojos, dificultad para respirar, dolor de cabeza, debilidad y temblores musculares en brazos y piernas. La actividad de la colinesterasa en la sangre mostró una marcada disminución. En un caso, 20 días después de la intoxicación, la actividad de la colinesterasa en sangre se recuperó en un 90% aproximadamente. En el otro caso, la misma recuperación se dio 28 días después de la intoxicación.

También se han descrito lesiones en la piel durante la aplicación del sulfotep (Shiwaku, et al., 1983).

## RECOMENDACIÓN

El estudio de Kimmerle y Klimmer (1974), donde se establece un NOAEL de 1,9 mg/m<sup>3</sup> para los efectos sobre el peso pulmonar en ratas, ha sido considerado como la mejor base disponible para establecer el límite de exposición profesional. Se propuso un factor de incertidumbre de 20, dado que se trata de un

estudio en ratas durante tan sólo 12 semanas, sin exámenes histopatológicos y que, por tanto, es más sensible que un estudio crónico completo.

Asimismo, el factor responde a las observaciones de los estudios por vía oral realizados por Bayer en distintas especies, que indican que la rata es relativamente insensible a los efectos del sulfotep.

Se recomienda, por tanto, un VLA-ED para 8 horas de 0,1 mg/m<sup>3</sup>. Este valor viene respaldado por los resultados de un estudio dietario en perros. En un estudio subcrónico, se determinó un NOAEL de 0,5 ppm en la dieta, equivalente a 0,0125 mg/kg de peso corporal (Bayer, 1975). Para un trabajador de 70 kg de peso que respire cerca de 10 m<sup>3</sup> de aire durante su turno de trabajo, se

deriva un valor de 0,09 mg/m<sup>3</sup>. Dado que el perro es la especie más sensible, no se utilizó ningún otro factor de incertidumbre.

No se consideró necesario recomendar un VLA-EC.

Se recomendó asimismo incluir la notación "vía dérmica", dado que la absorción cutánea puede ser la vía principal de entrada de pesticidas organofosforados. Por ello, el control biológico podría ser el medio más adecuado para vigilar la exposición. Dicho control implica habitualmente las medidas de alquilo fosfatos en orina y/o de actividad de colinesterasa en sangre (en glóbulos rojos y/o en plasma).

A los niveles aconsejados, no se prevén dificultades de medición.

---

## BIBLIOGRAFÍA

**NOTA:** Los datos suministrados por la empresa BAYER AG son confidenciales. Los informes originales fueron cedidos a la Comisión Europea y al Comité Científico para los Límites de Exposición Profesional a Agentes Químicos (SCOEL) para la validación de los datos. La información que, sobre estos informes, puedan requerir terceras partes será aportada por la empresa. Sin embargo, la empresa BAYER AG no está obligada a aportar copias de los informes, ni parte de los mismos, ni tampoco poner a disposición dichos informes para su estudio por terceras partes.

Bayer (1968). Toxikologische Prüfung des Wirkstoffes "Sulfotep" (Bayer). Estudio no publicado desarrollado por O.R. Klimmer, Pharmakologisches Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, Alemania.

Bayer (1975). E393 (Sulfotep) Subchronic toxicity study on dogs with administration in food (thirteen week study). Informe No. 5756, desarrollado por K. Hoffmann y B. Schilde, Bayer AG, Wuppertal, Alemania.

Bayer (1977). Ames test for Bladafum (Sulfotep). Estudio no publicado desarrollado por F. Oesch, Pharmakologisches Institut der Universität, Mainz, Alemania.

Bayer (1978). E393 – Micronucleus test on the mouse to test for mutagenic effect. Informe No. 7917, desarrollado por B. Herbold, Bayer AG, Wuppertal, Alemania.

Bayer (1979). E393 (active ingredient in Bladafum) – Dominant lethal test on male mouse to test for mutagenic effect. Informe No. 8286, desarrollado por B. Herbold, Bayer AG, Wuppertal, Alemania.



Bayer (1980a). E393 (Bladafum): Study for embryotoxic and teratogenic effects following oral administration to the rat. Informe No. 9171, desarrollado por B. Herbold, Bayer AG, Wuppertal, Alemania.

Bayer (1980b). Investigation of biokinetics and biotransformation of [<sup>32</sup>P]-sulfo-tepp in rats. Informe desarrollado por F. Grubenbecher y K. Figge, Bayer AG, Wuppertal, Alemania.

Bayer (1982). Sulfotep (p) (E393, active ingredient of Bladafum®) Chronic toxicology study on mice (feeding study over 2 years). Informe No. 10954, desarrollado por F. Krötlinger y E. Löser, Bayer AG, Wuppertal, Alemania. Estudio histopatológico desarrollado por J. Ardí, D.J. Lawford, Kentox Ltd, Inglaterra.

Bayer (1983a). Carta del Dr. Mollet, Bayer AG, Wuppertal, Alemania al Dr. Reunver, Pflanzenschutzzentrum Monheim.

Bayer (1983b). Sulfotep (p) (E393, active ingredient of Bladafum®) Chronic toxicology study on rats (feeding study over 2 years). Informe No. 11649, desarrollado por F. Krötlinger y E. Löser, Bayer AG, Wuppertal, Alemania. Estudio histopatológico desarrollado por H.J.W. Chevalier, Hazleton Laboratorios Ltd, Inglaterra.

Bayer (1984). E393: Study for embryotoxic effects on rabbits following oral administration. Informe No. 12906, desarrollado por M. Renhof, Bayer AG, Wuppertal, Alemania.

Bayer (1989a). E393: Study for skin sensitising effects on guinea pigs (Buehler test). Informe No. 18263, desarrollado por L. Diesing, Bayer AG, Wuppertal, Alemania.

Bayer (1989b). E393 (c.n. Sulfotep): Salmonella/microsome test to evaluate

for point mutagenic effects. Informe No. 17982, desarrollado por B. Herbold, Bayer AG, Wuppertal, Alemania.

Bayer (1989c). Test on *S. cerevisiae* D7 to evaluate for point mutagenic effects. Informe No. 18562, desarrollado por B. Herbold, Bayer AG, Wuppertal, Alemania.

Bayer (1990). In vitro cytogenetic study with human lymphocytes for the detection of induced clastogenic effects. Informe No. 18888, desarrollado por B. Herbold, Bayer AG, Wuppertal, Alemania.

Bayer (1991a). Developmental toxicity study with E393 Technical (Sulfotep) in the rat. Informe No. R5293, desarrollado por R.L. Kowalski, C.M. Troup, R.E. Hartnagel Jr., Toxicology Department Miles Inc., Elkhart, Indiana, Estados Unidos, Informe No. MTD0203.

Bayer (1991b). E393 (c.n. Sulfotep): Two generation study on rats. Informe No. 20878, desarrollado por B. Holzum, M. Pickel, L. Machemer, G. Luckhaus, Bayer AG Fachbereich Toxicologie Wuppertal, Alemania. Informe histopatológico desarrollado por M.P. Brown, Life Science Research, Eye, Suffolk, Inglaterra.

Bayer (1993a). A supplemental developmental toxicity study with E393 Technical in the rat. Informe No. R5986, desarrollado por R.L. Kowalski, D.S. Grosso, A.G. Cramer, R.E. Hartnagel Jr., Toxicology-Healthcare Miles Inc., Elkhart, Indiana, Estados Unidos, Informe No. MTD0296.

Bayer (1993b). E393 (c.n. Sulfotep): Zusammenfassende Beurteilung der toxikologischen Daten, por L. Machemer y J. Kolb. Bayer AG Wuppertal, Alemania.

Ben-Dyke, R., Sanderson, D.M. y Noakes, D.N. (1970). Acute toxicity data for pesticides. *World Rev. Pest. Control*, 9, 119-127.

Coulston, F. y Griffin, T. (1976). The influence of sulfotepp on cholinesterase activity in new born rats. Estudio no publicado, Institute of Comparative and Human Toxicology, International Center of Environmental Safety, Albany Medical College, Holloman AFB, Nuevo Mexico, Estados Unidos.

Kimmerle, G. y Klimmer, O.R. (1974). Acute and subchronic toxicity of sulfotepp (TEDP). Arch. Toxicol., 33, 1-16.

Shiwaku, K., Hirai, K., Torii, M., Tsuboi, T. (1983). Skin injuries caused by pesticides among farmers in a citrus fruit area. J. Jpn. Assoc. Rural Med., 32(1), 22-28.

Soliman, S.A., Sovocool, G.W., Curley, A. et al. (1982). Two acute human poisoning cases resulting from exposure to diazinon transformation products in Egypt. Arch. Environ. Health, 37(4), 207-212.