NACIONES UNIDAS

PNUMA

SC

UNEP/POPS/POPRC.6/12

Distr.: General
11 de agosto de 2010

Español
Original: Inglés

Convenio de Estocolmo sobre contaminantes orgánicos persistentes

Comité de Examen de contaminantes orgánicos persistentes
Sexta reunión
Ginebra, 11 a 15 de octubre de 2010
Tema 6 c) del programa provisional*

Examen de los proyectos de perfil de riesgos:
Efectos nocivos del endosulfán en la salud humana

Efectos nocivos del endosulfán en la salud humana

Nota de la Secretaría

1. En su decisión POPRC-5/5, el Comité de Examen de contaminantes orgánicos persistentes aprobó un perfil de riesgos para el endosulfán (UNEP/POPS/POPRC.5/10/Add.2). En el párrafo 2 de esa decisión, el Comité decidió invitar al grupo de trabajo especial sobre el endosulfán que había preparado el perfil de riesgos a que estudiara toda la información sobre los efectos nocivos para la salud humana y que, si procedía, revisara el perfil de riesgos para que el Comité lo examinara en su sexta reunión.

2. En el anexo de la presente nota figura la información proporcionada en respuesta a esa invitación. La información se presenta tal como se recibió sin revisión editorial.

Medida que podría adoptar el Comité

3. El Comité tal vez desee revisar el perfil de riesgos, con las enmiendas que considere necesarias, teniendo en cuenta la información que figura en el anexo de la presente nota.

* UNEP/POPS/POPRC.6/1/Rev.1.

K1061897 080910

Para economizar recursos, sólo se ha impreso un número limitado de ejemplares del presente documento. Se ruega a los delegados que lleven sus propios ejemplares a las reuniones y eviten solicitar otros.

Anexo

1. Propuesta presentada por los Estados Unidos de América

Perfil de riesgos

El endosulfán no es carcinogénico y no hay indicios de que tenga potencial de mutagenicidad. En estudios sobre la carcinogenicidad en ratas o ratones, no se observaron aumentos en la frecuencia de tumores. En el caso del endosulfán no existen datos sobre su carcinogenicidad en seres humanos. Los estudios sobre mutagenicidad presentados han satisfecho las necesidades de datos sobre ensayos de mutagenicidad, y no existe preocupación respecto de un efecto mutagénico en las células somáticas. En los ensayos de mutagenicidad realizados *in vitro* e *in vivo* los ensayos de mutación hacia delante de células de linfomas en ratones y los ensayos de síntesis de ADN no esquematizada mostraron resultados negativos.

2. Propuesta presentada por la Red Internacional de Acción de Plaguicidas (PAN Int) y la Red Internacional de Eliminación de COP (IPEN)

Modificar página 16 del documento UNEP/POPS/POPRC.5/10/Add.2 como sigue:

Efectos adversos sobre la salud humana

Existen pruebas suficientes de que el endosulfán puede ser genotóxico. Las evaluaciones realizadas por la Unión Europea, Canadá y los Estados Unidos concluyeron que el endosulfán no es carcinogénico. Sin embargo, Bajpayee y et al., (2006) encontraron que la exposición a dosis subletales de endosulfán y sus metabolitos induce daño y mutaciones en el ADN. No obstante, la contribución de los metabolitos a la genotoxicidad de la sustancia matriz en las bacterias (Salmonella spp.) y las células de mamíferos no está clara y parecían diferir las vías que llevan a mutación bacteriana y daño del ADN celular. Se han encontrado indicios de genotoxicidad en lombrices de tierra y en el trébol blanco (Liu et al., 2009)[1], los dinoflagelados, Karenia mikimotoi y Alexandrium minutum, y las diatomeas, Chaetoceros gracilis (Akcha et al., 2008)[2], en las puntas de las raíces del macrófito Bidens laevis presente en humedales (Pérez et al., 2008)[3], en transformantes derivados de hepatocitos (Hashizume et al., 2010)[4], y en células Hep G2 (Li et al., 2010)[5]. Se indujeron daños del ADN de lombrices de tierra, especimenes de trébol blanco y de fitoplancton; y se procedió a la inducción de micronúcleos en Bidens laevis y transformantes derivados de hepatocitos. Sobre la base de las pruebas de genotoxicidad obtenidas en ensayos de mutación de genes, aberración cromosómica y daños del ADN publicadas en estudios de bibliografía abierta, Silva & Beauvais (2010) llegaron a la conclusión de que el endosulfán se consideraba genotóxico, a pesar de que otros exámenes habían mostrado resultados negativos[6].

Se han presentado opiniones contradictorias acerca del potencial de alteración endocrina. La información reciente indica que el endosulfán simula las acciones no uterotróficas E(2), fortaleciendo la hipótesis de que es un xenoestrógeno ampliamente difundido (Varayoud et al., 2008), que actúa a través de una versión de membrana del receptor estrogénico alfa sobre las células hipofisarias y puede provocar entrada de Ca++ por canales tipo L-, lo que genera secreción de prolactina (Watson et al., 2007), y que también es un antiprogestágeno (Chatterjee

---

[1] Liu W, Zhu L-S, Wang J, Wang J-H, Xie H, Yan Song Y. 2009. Assessment of the genotoxicity of endosulfan in earthworm and white clover plants using the comet cssay. Arch Environ Contam Toxicol (2009) 56:742–746

[2] Akcha F, Arzul G, Rousseau S, Bardouil M. 2008. Comet assay in phytoplankton as biomarker of genotoxic effects of environmental pollution. Mar Environ Res. 2008 Jul;66(1):59-61.

[3] Pérez DJ, Menone ML, Camadro EL, Moreno VJ. 2008. Environ Pollut. 2008 Jun;153(3):695-8. Genotoxicity evaluation of the insecticide endosulfan in the wetland macrophyte Bidens laevis L.

[4] Hashizume T, Yoshitomi S, Asahi S, Uematsu R, Matsumura S, Chatani F, Oda H. 2010. Advantages of human hepatocyte-derived transformants expressing a series of human cytochrome P450 isoforms for genotoxicity examination. Tox Sci, online May 27, doi:10.1093/toxsci/kfq154.

[5] Li D, Liu J, Li J. 2010. Genotoxic evaluation of the insecticide endosulfan based on the induced GADD153-GFP reporter gene expression. Environ Monit Assess. 2010 Jul 14. [Epub ahead of print].

[6] Silva MH, Beauvais SL. 2010. Human health risk assessment of endosulfan. I: Toxicology and hazard identification. Regulatory Toxicology and Pharmacology 56 4–17.

et al., 2008), y altera los niveles de circulación de la prolactina, las hormonas luteinizantes, el crecimiento hormonal y la hormona estimulante de la tiroides (Caride et al., 2010)[7].

3. Propuesta presentada por CropLife

Genotoxicidad:

Los titulares de registros de plaguicidas, tales como MAI, deben atenerse a normas rigurosas al realizar estudios encomendados relacionados con la mutagenicidad. Otras partes, interesadas en determinar la toxicidad de los plaguicidas, pueden también realizar ensayos, pero éstos pueden ajustarse o no a las Directrices de ensayo pertinentes y realizarse, o no, aplicando el reglamento sobre las buenas prácticas de laboratorio (BPL).

Estudios realizados aplicando buenas prácticas de laboratorio y con arreglo a las Directrices indican que el endosulfán no es mutagénico cuando se trata de estudios realizados en levadura (tanto en ensayos de reparación del ADN durante la conversión genética como en mutaciones hacia adelante), estudios de la de mutación hacia delante de células de linfomas en ratones, en hepatocitos primarios de ratas en ensayos de síntesis inducida de ADN no esquematizada, o micronúcleos en ratones hembras y machos (Cifone y Myhr 1984a, Cifone y Myhr 1984b, Jung et al. 1983, Mellano y Milone 1984a, Mellano y Milone 1984b).

La Agencia de protección ambiental de los Estados Unidos clasificó al endosulfán como no mutagénico (*El endosulfán no es ni mutagénico ni carcinogénico*, US EPA 2002). *Los estudios de mutagenicidad presentados han aportado datos suficientes para realizar ensayos de la mutagenicidad, y no existe preocupación alguna en cuanto al efecto mutagénico en células somáticas. En estudios de la mutagenicidad in vitro o in vivo, tanto el ensayo de mutación hacia delante de células de linfomas en ratones como el ensayo de síntesis inducida de ADN no esquematizada tuvieron resultados negativos* (US EPA 2010).

La Reunión conjunta FAO/OMS sobre residuos de plaguicidas (JMPR) ha dado a conocer que numerosas pruebas realizadas para determinar la genotoxicidad, tanto *in vitro* como *in vivo, no arrojaron evidencias de la presencia de genotoxicidad en la mayoría… de los ensayos* (McGregor 1998, cuadro 1).

Sobre la base de datos obtenidos en estudios realizados con materiales técnicos de especificaciones claramente definidas, la Unión Europea (EU 1999, EU 2001) llegó a la conclusión de que el endosulfán no es mutagénico (*Se puede decir que el endosulfán no es mutagénico in vitro ni in vivo para las células somáticas. Sin embargo, los resultados positivos obtenidos en estudios de células germinales in vivo sugieren que podría inducir mutaciones específicamente en la espermatogonia).* No fue posible confirmar esta aseveración en una evaluación realizada recientemente de un estudio de desarrollo de la neurotoxicidad, en la que no se observaron efectos en los parámetros de reproducción (producción de esperma, conteo, motilidad, morfología) en ningún nivel de dosis (Anderson and Facey 2007).

La mayoría de los organismos de reglamentación, como la UE, la EPA de los Estados Unidos, y la PMRA y la JMPR realizan esfuerzos por integrar los datos colectivos y presentar información ponderada que plasme los riesgos reales. En los casos en que se han analizado estos datos colectivos sobre el endosulfán en cuanto a la causalidad, se ha llegado a la conclusión de que la exposición al endosulfán no plantea ningún riesgo inherente en relación con la mutagenicidad.

Cuadro 1: Resultados de ensayos sobre la genotoxicidad del endosulfán (McGregor 1998)

In Vitro				
Punto final	**Objetivo de ensayo**	**Dosis (LED o HID) a**	**Resultado**	**Referencia**
Toxicidad diferencial	*B. subtilis* rec cepas H17 y M45	2000 µg/disc	Negativo a	(Shirasu 1978)
Mutación inversa	*S. typhimurium* TA100, TA155, TA1537, TA1538, TA98; E. coli WP2 uvrA	5000 µg/ml	Negativo b	(Shirasu 1978)

[7] Caride A, Lafuente A, Cabaleiro T. 2010. Endosulfan effects on pituitary hormone and both nitrosative and oxidative stress in pubertal male rats. Toxciol Letts [Epub May 12].

In Vitro				
Conversión genética	*S. cerevisiae*, D4	5000 µg/ml	Negativo b	(Mellano y Milone 1984a)
Mutación hacia adelante	*S. pombe*	500 µg/ml	Negativo b	(Mellano y Milone 1984b)
Síntesis de ADN no esquematizada	Hepatocitos primarios de rata macho F344	51 µg/ml	Negativo a	(Cifone y Myhr 1984a)
Mutación genética	Linfoma en ratones Células L5178Y, tk locus	75 µg/ml	Negativo b	(Cifone y Myhr 1984b)
Aberración cromosómica	Linfocitos humanos	200 µg/ml	Negativo b	(Asquith y Baillie 1989)
Aberración cromosómica	Linfocitos humanos	200 µg/ml	Negativo	(Pirovano y Milone 1986)
In vivo				
Punto final	**Objetivo de ensayo**	**Dosis (LED o HID) a**	**Resultado**	**Referencia**
Formación de micronúcleos	Células de la médula ósea de ratón NMRI	5 mg/kg bw, po x 1	Negativo	(Jung et al. 1983)
Formación de micronúcleos	Células de la médula ósea de ratón NMRI	10 mg/kg bw, po x 1	Negativo	(Müller 1988)
Aberración cromosómica	Células de la medula ósea de ratas Albinas	55 mg/kg, po x 5	Negativo	(Dikshith y Datta 1978)
Mutación dominante mortal	Ratones suizos machos	16.6 mg/kg bw, ip x 5	Equívoco	(Pandey et al. 1990)
Mutación dominante mortal	Ratones Balb/c machos	0.64 mg/kg bw, ip x 1 and ip x 5	Negativo	(Dzwonkowska y Hubner 1991)
Morfología del esperma	Ratones	16.6 mg/kg bw, ip x 5	Positivo	(Pandey et al. 1990)
Morfología del esperma	Ratones *in vivo*	3 mg/kg bw, ip x 35	Positivo	(Khan y Sinha 1996)

LED: dosis eficaz mínima; HID: dosis ineficaz máxima; ip: intraperitoneal.
a: En ausencia de activación metabólica exógena; ensayo no realizado en presencia de activación metabólica exógena.
b: En ausencia de activación metabólica exógena y en presencia de ésta

Alteración endocrina:

Muchos organismos de reglamentación han estudiado los disruptores endocrinos; por ejemplo, la EPA de los Estados Unidos ha puesto en práctica un programa de detección de disruptores endocrinos (EDSP) con vistas a determinar si ciertos productos químicos pueden provocar en los seres humanos o en la vida silvestre efectos similares a los provocados por un “estrógeno de origen natural”. El Programa aplica un enfoque de dos niveles: a saber, nivel 1-detección y nivel 2-ensayo. El endosulfán forma parte del grupo de 58 plaguicidas incluidos en la lista inicial del Programa. MAI dio una respuesta exhaustiva “otra información científicamente pertinente” a las instrucciones de ensayo de la EPA, que está siendo examinada actualmente por la Agencia.

Cabe señalar que muchos de los puntos finales de interés del Programa ya están siendo abordados por estudios que se realizan conforme a las directrices, por ejemplo, en las pruebas para determinar la toxicidad reproductiva en múltiples generaciones y la toxicidad en el desarrollo se analizan estos mismos tejidos endrocrinos en animales en distintas etapas de vida (uterina, postnatal y adultez). Por ende, aún sin los datos de las pruebas validadas de detección de disruptores endocrinos (nivel 1-detección y Nivel 2-Ensayos), hay suficientes datos toxicológicos procedentes de ensayos realizados en animales en relación con el endosulfán que ya han sido procesados y evaluados por órganos de reglamentación y científicos independientes.

En una evaluación del peso de las pruebas, realizada por Plunkett (2008), en la cual se tuvieron en cuenta todos los datos disponibles (datos *in vitro* e *in vivo* publicados, datos humanos publicados y, datos toxicológicos no publicados presentados como parte del proceso de inscripción de plaguicidas), quedó demostrado que la potencia del endosulfán en los estudios *in vitro* disponibles era sumamente baja, del orden de 10^5 a 10^6 veces menor que en las hormonas de origen natural e incluso de los fitoestrógenos naturales presentes en la dieta de los seres humanos. Además, los estudios toxicológicos *in vivo* demostraron constantemente que el endosulfán no era tóxico para los órganos endocrinos, incluso en caso de exposiciones vitalicias, y que los efectos observados se limitaban a situaciones en las que las condiciones de exposición no eran realistas si se comparaban con la exposición de que eran objeto los seres humanos.

La Unión Europea llegó a la conclusion (EU 1999, EU 2001) de que el endosulfán no cumple los criterios establecidos para su clasificación como disruptor endocrino. No se observaron efectos en los sistemas endocrino, reproductivo o regulados sexualmente in vivo en dosis que provocan una evidente toxicidad. Se indicó además que no es posible realizar una evaluación exhaustiva del endosulfán como disruptor endocrino hasta tanto se establezcan y validen procedimientos de ensayo comúnmente aceptados.

La Dirección General Australiana de Registro de Plaguicidas y Medicina Veterinaria realizó una evaluación toxicológica del endosulfán (APVMA 2003) y llegó a la conclusión de que el potencial de trastornos endocrinos del endosulfán no plantea un riesgo importante para la salud humana según las normas de control y sanidad.

Para concluir cabe señalar que el perfil toxicológico del endosulfán está definido y es harto conocido. Una vez analizados todos los datos disponibles, el peso de las pruebas indica que el endosulfán no es un compuesto que afecte el sistema endocrino en concentraciones ambientalmente significativas.

MAI acoge con satisfacción los esfuerzos desplegados y el examen por el grupo de trabajo especial en el que se tuvieron en cuenta las observaciones presentadas a la hora de redactar un perfil de riesgos objetivo, sólido y de carácter científico.

REFERENCIAS

APVMA (2003). The reconsideration of approval of the active constituent endosulfan,

registrations of products and their associated labels. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. http://www.apvma.gov.au/chemrev/endosulfan_draft_final_TPintro.pdf

Anderson, D. G. and J. Facey (2007). Endosulfan - Developmental Neurotoxicity Feeding Study in Rats (EPA Review). Reregistration Branch 2, Health Effects Division, Office of Pesticide Programs, OPPTS, US EPA, Washington, DC. Memorandum to Tracy Perry, SRRD (7508P), D327215. TXR# 0054486; DP Barcode: D327215; MRID 46968301. Docket No.: OPP-2002-0262-0058.1, March 15, 2007. http://www.regulations.gov/fdmspublic/component/main?main=DocketDetail&d=EPA-HQ-OPP-2002-0262

Asquith, J. C., Baillie, J. H. (1989). Endosulfan substance e technical (code Hoe 002671 0I ZD95 0005). Metaphase analysis of human lymphocytes. Toxicol Laboratories, United Kingdom. Report no. Toxicol Report No. m/hl/1307. Hoechst document A40411. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany. March 16, 1989.

Cifone, M. A., Myhr, B. C. (1984a). Evaluation of HOE 002671-Substance Technical in the Rat Primary Hepatocyte Unscheduled DNA Synthesis Assay. Litton Bionetics, Inc. 5516 Nicholson

Lane, Kensington, MD 20895. Report no. LBI Project No.: 20991. Hoechst document No. A29800. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany, November 1984.

Cifone, M. A., Myhr, B. C. (1984b). Mutagenicity evaluation of Hoe 002671 - substance Technical in the Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay. Litton Bionetics, Inc. 5516 Nicholson Lane, Kensington, MD 20895. Report no. LBI Project No.: 20980 (120989). Hoechst document No. A29801. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany, November 1984.

Dikshith, T. S., Datta, K. K. (1978). Endosulfan: Lack of cytogenetic effects in male rats. Industrial Toxicology Research Centre. Report no. Document No. A17140. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany.

Dzwonkowska, A., Hubner, H. (1991). Studies on commercial insecticides with the

dominant lethal mutations test. Pol J Occup Med Environ Health 4(1): 43-53.

EU (1999). Endosulfan Monograph. Annex B. Toxicology and Metabolism (B-6). Volume III. Chapter 6. 318 Pages. December 1999.

EU (2001). Endosulfan Monograph. Addendum to Annex B. Toxicology and Metabolism (B-6). Volume III. Chapter 6. 178 Pages. May 2001.

Jung, Weigand, Kramer (1983). Micronucleus test in male and female mice after oral administration: Hoe 002671 active ingredient technical. Report no. 83.0108. October 3, 1983.

Khan, P. K., Sinha, S. P. (1996). Ameliorating effect of vitamin C on murine sperm toxicity induced by three pesticides (endosulfan, phosphamidon and mancozeb). Mutagenesis 11(1): 33-36.

McGregor, D. B. (1998). Endosulfan (JMPR Evaluations 1998 Part II Toxicological).

Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR). http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v098pr08.htm

Mellano, D., Milone, M. F. (1984a). Study of the mutagenic activity of the Compound Endosulfan-Technical (Code Hoe 002671) with Saccharomyces cerevisiae - Gene conversion DNA Repair test. Instituto di Recherche Biomediche. Hoechst document No. A29313. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany, June 18, 1984

Mellano, D., Milone, M. F. (1984b). Study of the mutagenic activity in vitro of the Compound Endosulfan-Technical (Code Hoe 002671) with Schizosaccharomyces pombe. Instituto di Recherche Biomediche. Report no. A29312. No. M 708, 18 June 1984, from . Hoechst document No. A29312. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany, June 18, 1984. Müller, W. (1988). Endosulfan-substance technical (code: Hoe 002671 0I ZD95 0005). Micronucleus test in male and female NMRI mice after oral administration. Pharma Research Toxicology and Pathology. Hoechst document No. A38059. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany.

Pandey, N., Gundevia, F., Prem, A. S., Ray, P. K. (1990). Studies on the genotoxicity of endosulfan, an organochlorine insecticide, in mammalian germ cells. Mutat. Res. 242(1): 1-7.

Pirovano, R., Milone, M. F. (1986). Study of the capacity of the test article endosulfan, substance technical to induce

chromosome aberrations in human lymphocytes cultured in vitro. RBM. Report no. Experiment No. m 822. Hoechst document A33127. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany., MARCH 20, 1986.

Plunkett L.M. (2008). Endosulfan and endocrine disruption-Human risk characterization, prepared for Makhteshim-Agan, July 2008.

Shirasu, Y., Moriya, M. & Ohta, T. (1978). Microbial mutagenicity testing on endosulfan. Institute of Environmental Toxicology, Japan. Hoechst document No. A21215, submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany.

US EPA (2002). Reregistration Eligibility Decision for Endosulfan. Prevention, Pesticides and Toxic Substances (7508C), United States Environmental Protection Agency. Report no. EPA 738-R-02-013. November 2002. http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/endosulfan_red.pdf

US EPA (2010). Endosulfan. The Health Effects Divion's Human Health Risk Assessment. EPA DP Barcode: D372569. June 2010. 134 pages. Docket No.: EPA-HQ-OPP-2002-0262-0178; http://www.regulations.gov