



RSA-CONICET
Red de Seguridad Alimentaria del CONICET

“Informe Técnico-Científico sobre el uso e impactos del herbicida ACETOCLOR en Argentina”



GRUPO AD HOC “Acetoclor”

Red de Seguridad Alimentaria

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

ARGENTINA, 31 DE ENERO DE 2021



ÍNDICE

Item	Página
Descripción de la solicitud	6
Conformación del grupo ad-hoc	8
Staff	9
1. Caracterización de la sustancia: acetoclor	10
1.1. Identificación y caracterización del acetoclor	10
1.2. Propiedades físico-químicas de la sustancia pura	12
1.3. Modo de acción del acetoclor en las malezas que se busca controlar	13
1.4. Principales metabolitos de degradación	16
1.4.1 Productos de degradación por la microflora en el suelo	16
1.4.2. Productos de degradación abiótica	18
1.4.3. Productos de degradación en plantas	18
1.4.4. Productos de degradación en mamíferos	19
1.5. Tipos de formulaciones y concentraciones	20
1.5.1. Nombre comercial de los productos y de sus productores	20
1.6. Información sobre su clasificación en cuanto a peligros	22
1.6.1. Clasificación toxicológica de las formulaciones comerciales de acetoclor registradas en Argentina	22
1.6.1.1. Caminos de exposición relevantes	22
1.6.1.2. Clasificación toxicológica (nacional; internacional)	23
1.6.1.3. Clasificación Toxicológica de Efectos Adversos	25
1.6.1.4. Estimadores de niveles umbrales de peligro	28
1.6.2. Propiedades ecotoxicológicas	30
1.6.3. Clasificación de seguridad y peligro del acetoclor	31
2. Aplicaciones y/o usos	32
2.1. Marcos regulatorios vigentes, incluyendo uso autorizado, restringido y/o su prohibición (en Argentina / a nivel Internacional)	32
2.1.1. Usos agrícola	32
2.1.2. Usos urbanos-residenciales y otros no agrícolas de acetoclor	35
2.1.3 Resultados de un relevamiento preliminar de uso agrícola en productores de Argentina	36
2.2. Tecnologías de aplicación (dosis, metodologías de aplicaciones aéreas/terrestres: cultivos en los que se aplica, momentos de aplicación)	39
2.2.1. Aplicaciones agrícolas autorizadas en pre-siembra y pre-emergencia	39
2.2.2. Modalidades y consideraciones particulares para los protocolos de aplicación	40
2.2.2.1. Recomendaciones para la aplicación de acetoclor – Dosis utilizadas	41
2.2.3. Intensidad de los tratamientos agrícolas con acetoclor respecto a la extensión de las regiones agroproductivas	42
2.2.4. Cuidados y precauciones en el uso de formulaciones comerciales de acetoclor	43
2.2.5. Restricciones de uso	44
2.2.6. Moléculas herbicidas con un perfil agronómico y de costo/beneficio similar a acetoclor	45
2.3. Desvíos de uso en Argentina	47
2.3.1. Uso de acetoclor en el ámbito de la producción de agroalimentos	47
2.3.2. Uso de acetoclor en áreas con restricciones	48

3. Intoxicaciones por plaguicidas notificadas en el Sistema Nacional de Vigilancia la Salud. Totales según región y año. Boletines Integrados de Vigilancia (BIV), período 2009-2019.	50
4. Dinámica ambiental considerando sus fuentes y reservorios	55
4.1. Liberación no controlada desde la cadena productiva (por ej., manejo/descarte de envases; limpieza de camiones y equipamientos en forma inadecuada/negligente; silos; deriva; zona buffer)	55
4.2. Otras fuentes y formas de liberación no controlada	57
4.3. Comportamiento Ambiental	57
4.3.1. Movilidad en aire, suelo, agua y biota	57
4.3.1.1. Comportamiento en la atmósfera	58
4.3.1.2. Comportamiento en el suelo	60
4.3.1.3. Comportamiento en medio acuático	72
4.4. Niveles de acetoclor registrados en distintas matrices (Argentina)	
4.4.1. Agua	77
4.4.2. Suelo y sedimento	77
4.4.3. Aire	77
4.4.4. Biota	78
4.4.5. Residuos en alimentos	78
4.4.5.1. Límite Máximo de Residuo (LMR) para alimentos	78
4.4.5.2. Tareas de monitoreo de inocuidad alimentaria (SENASA)	84
4.4.5.3. Residuos de acetoclor en alimentos: Contribución al riesgo dietario (Argentina)	89
5. Efectos sobre la biota	91
5.1. Efectos en vertebrados acuáticos y terrestres	91
5.1.1. Vertebrados acuáticos	91
5.1.1.1. Efectos letales	91
5.1.1.1.1. Peces	91
5.1.1.1.2. Anfibios	94
5.1.1.2. Efectos subletales	95
5.1.1.2.1. Peces	95
5.1.1.2.2. Anfibios	96
5.1.2. Vertebrados terrestres	98
5.1.2.1. Aves	98
5.2. Efectos en invertebrados acuáticos y terrestres	99
5.2.1. Invertebrados acuáticos	99
5.2.1.1. Toxicidad aguda	99
5.2.1.2. Toxicidad crónica	99
5.2.2. Invertebrados terrestres	100
5.2.2.1. Lombrices de tierra	100
5.2.2.2. Abejas	100
5.3. Microorganismos	101
5.4. Algas, vegetales acuáticos y terrestres	101
5.4.1. Algas	101
5.4.2. Plantas acuáticas	102
5.4.3. Plantas terrestres	102
5.5. Efectos sobre comunidades acuáticas y terrestres (micro-mesocosmo-campo)	103
5.6. Efectos en animales de laboratorio extrapolables al hombre	105

“Acetoclor”

5.6.1. Síntesis de los Hallazgos en Animales – Peligros y Riesgos para la Salud Humana	107
5.6.1.1. Toxicidad Aguda	107
5.6.1.2. Neurotoxicidad	107
5.6.1.3. Hepatotoxicidad, Nefrotoxicidad y Otros Trastornos Específicos de Tejido Blanco	108
5.6.1.4. Tracto Respiratorio	108
5.6.1.5. Reproducción – Individuos en Desarrollo	108
5.6.1.6. Mutagenicidad – Genotoxicidad - Tumorigenicidad - Carcinogenicidad	109
5.6.1.7. Toxicidad Acumulativa de acetoclor (co-exposición junto a otros herbicidas cloroacetanilidas que comparten un mecanismo de toxicidad común en mamíferos)	111
5.6.2. Detalle de los estudios considerados válidos para la clasificación toxicológica de acetoclor	114
5.6.2.1. Toxicocinética	114
5.6.2.2. Toxicodinamia – Efectos de la Exposición Aguda y Crónica	125
5.6.2.2.1. Exposición Oral	126
5.6.2.2.2. Exposición Dermal	145
5.6.2.2.3. Consideraciones adicionales	146
5.7. Bioacumulación y biomagnificación en las cadenas tróficas	147
6. Impactos en la salud humana	148
6.1. Efectos en humanos (casos de intoxicaciones documentadas). La vigilancia de intoxicaciones causadas por plaguicidas en Argentina	148
6.2. Relevamiento de estudios epidemiológicos (Arg. / Int.)	150
6.2.1. Evidencia nacional	150
6.2.2. Evidencia internacional	151
6.2.2.1. Evaluación de la exposición urbana	151
6.2.2.2. Evaluación de la exposición ambiental-ocupacional en trabajadores agrícolas	151
7. Relevamiento de peligros y riesgos en la salud humana y el ambiente	155
7.1. Relevamiento de estudios sobre análisis de riesgo en la salud humana previamente realizados (Arg. / Int.)	155
7.1.1. Poblaciones Susceptibles: Infantes - Niños Pequeños	155
7.1.2. Exposición agregada (múltiples caminos de ingreso al cuerpo)	156
7.2. Relevamiento de estudios sobre análisis de riesgo ecotoxicológico previamente realizados (Arg. / Int.)	160
7.2.1. Riesgo para los vertebrados terrestres	160
7.2.2. Riesgo para los organismos acuáticos	161
7.2.3. Riesgo para los invertebrados terrestres	161
7.2.4. Riesgo para los microorganismos del suelo	162
7.2.5. Riesgo para las plantas terrestres	162
7.3. Efectos sinérgicos con otras sustancias de uso frecuente. Relevamiento de evaluaciones de riesgo de las mezclas	162
8. Marcos regulatorios vigentes (Arg. / Int.)	163
8.1. Niveles de referencia nacionales e internacionales propuestos para la protección de la salud humana y de la biota acuática	163
8.2. Herbicidas propuestos como posibles sustitutos (uso/procesamiento de respuestas de la encuesta)	167

9. Recomendaciones y propuestas: lecciones aprendidas y acciones futuras a implementar para minimizar el efecto de los herbicidas, objeto del presente informe	168
10. Bibliografía	173
11. ANEXO	186
11.1. Metodologías de selección de trabajos técnico-científicos sobre el herbicida acetoclor a incluir en cada informe	186
11.2. Relevamiento de trabajos técnico-científicos	190
11.3. Elaboración de tablas para el relevamiento de la información que se extrae de cada trabajo técnico-científico	191
Tabla A1: Lista de metabolitos y fórmula estructural relacionada	191
Tabla A2: Empresas que tienen registradas en Argentina, formulaciones comerciales de acetoclor	194
Texto A1: Intoxicaciones por plaguicidas reportadas en fuentes oficiales a nivel nacional.	196
Tabla A7: Intoxicaciones por plaguicidas notificadas en el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud. Totales según región y año. Boletines Integrados de Vigilancia (BIV), período 2009-2019.	197
Tabla A3: Concentraciones de acetoclor en distintos compartimientos ambientales	
Tabla A4: Efectos de acetoclor en estudios de laboratorio	
Tabla A5: Efectos de acetoclor en estudios de campo	
Tabla A6: Efectos de acetoclor en salud humana	

“Informe Técnico-Científico sobre el uso e impactos del herbicida ACETOCLOR en Argentina”

DESCRIPCIÓN DE LA SOLICITUD

SOLICITANTE: Programa “Usos e Impacto Ambiental de Agroquímicos en el territorio Nacional” del Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible de la Nación

A continuación, se detalla la solicitud realizada por el Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible de la Nación, a través de la Dirección Nacional de Sustancias y Productos Químicos dependiente de la Secretaría de Control y Monitoreo Ambiental, a la Red de Seguridad Alimentaria (RSA-CONICET):

El actual Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible de la Nación, a través de la Dirección Nacional de Sustancias y Productos Químicos dependiente de la Secretaría de Control y Monitoreo Ambiental, inició en octubre de 2017 la ejecución del Proyecto PNUD ARG/17/010, “Programa Especial para el Fortalecimiento de las Capacidades Nacionales para el Manejo de Químicos y Desechos.”

Para cumplir con los objetivos propuestos en el documento del proyecto, se estableció como una de las actividades principales (Actividad 5), la generación de Instrumentos técnicos y normativos para la gestión de los productos químicos y sus desechos.

Entendiendo la situación nacional en relación con el uso creciente de agroquímicos y a sus efectos sobre la salud de los organismos y los ecosistemas, se considera imprescindible, la recopilación de información actualizada sobre los usos actuales y los efectos de ciertas sustancias químicas.

A tal efecto, se solicita a la Red de Seguridad Alimentaria (RSA-CONICET) la elaboración de tres informes científico-técnicos sobre los herbicidas ATRAZINA, ACETOCLOR y ACETOCLOR, de amplio uso en Argentina, que son de importancia para la salud humana y el ambiente, debido a su alta peligrosidad, y a su posible inclusión en los convenios internacionales. De esta manera, los productos elaborados contribuirán a la toma de decisiones por parte de las autoridades de aplicación.”

Contenido

Cada informe técnico deberá contener como mínimo la información detallada a continuación, con el objetivo de que la misma sea considerada por los tomadores de decisiones con relación a los usos actuales de las sustancias elegidas:

- Metodología de selección de trabajos científicos previos sobre la sustancia a incluir en el informe.

- Caracterización de la sustancia: Nombre común, nombre IUPAC, Número de CAS, propiedades físico-químicas de la sustancia, información sobre su clasificación en cuanto a peligros, propiedades toxicológicas y ecotoxicológicas, tipos de formulaciones y concentraciones, principales metabolitos de degradación, nombre comercial de los productos y de sus productores, metodologías empleadas de aplicación y/o uso, medidas reglamentarias vigentes sobre uso autorizado y/o su prohibición, estimación de la cantidad de producto producido, importado, exportado y utilizado, dinámica ambiental considerando sus fuentes y reservorios, liberación no controlada desde la cadena productiva.
- Datos de relevamiento que incluyan registros de concentraciones ambientalmente relevantes en distintas matrices (agua, suelo, biota y aire) y sus potenciales efectos sobre la biota. Información sobre bioacumulación y biomagnificación en las cadenas tróficas. Se utilizarán datos de investigaciones realizadas en el país. En los casos en los que no haya información a nivel nacional, podrán emplearse trabajos científicos internacionales, pero deberá de estar justificada su elección.
- Usos permitidos y no permitidos (sin registro oficial para su uso primario): evaluación de los usos actuales permitidos, restringidos y/o prohibidos.
- Efectos sobre los seres vivos: efectos y daños en especies acuáticas, terrestres y aquellas que se desplazan por el aire, impactos en la salud humana y efectos en mamíferos no humanos. Estudios epidemiológicos que sustenten la elección y que sean de Argentina, argentinos o de otros países. Descripción de incidentes en el país, si los hubiese, relacionados con la sustancia, incluidos los efectos adversos y el modo en que se utilizó la formulación de uso comercial disponible.
- Relevamiento de estudios sobre análisis de riesgo previamente realizados. Efectos sinérgicos con otras sustancias de uso frecuente.
- Otra información de relevancia como: países que no aceptan residuos de las sustancias propuestas. Estados de uso y prohibición en el mundo: Comunidad Económica Europea, EEUU, países asiáticos, otros (LMR de países compradores).
- Niveles de referencia nacionales e internacionales propuestos para la protección de la salud humana y de la biota acuática.
- Recomendaciones y propuestas: lecciones aprendidas y acciones futuras a implementar para minimizar el efecto de los herbicidas, objeto del presente informe.

Conformación del grupo *Ad-hoc* “ACETOCLOR”

Coordinadores grupo ad hoc:

- **Dr. Julio Fuchs.** Profesional Principal CONICET, Laboratorio de Biosensores y Bioanálisis (LABB), IQUIBICEN-CONICET. Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (FCEN), Universidad de Buenos Aires (UBA). Prof. Adj. UJFK. Especialista en Química Ambiental, Ecotoxicología Terrestre y Evaluación de Riesgo.
- **Dra. Karina S.B. Miglioranza.** Investigadora Principal CONICET. Lab. Ecotoxicología y Contaminación Ambiental. Instituto de Investigaciones Marinas y Costeras (IIMyC), CONICET-FCEyN, UNMdP, Mar del Plata. Especialista en Química Ambiental y Ecotoxicología.
- **Dr. Marcelo Wolansky.** Investigador Independiente CONICET. Laboratorio de Toxicología de Mezclas Químicas, Instituto de Química Biológica, IQUIBICEN (CONICET). Prof. Adj, FCEyN, UBA. Ciudad de Buenos Aires. Especialista en Toxicidad de Mezclas de Plaguicidas en Poblaciones Vulnerables.

Integrantes grupo ad hoc:

- **Dr. Francisco Bedmar.** Profesor Titular retirado, actualmente Profesor Libre. Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Mar del Plata. Especialista en Manejo de Malezas y Comportamiento Ambiental de Herbicidas.
- **Dra. C. M. Julie Brodeur.** Investigadora Independiente CONICET. Instituto de Recursos Biológicos, Centro de Investigaciones en Recursos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Agropecuarias, INTA.
- **Dra. Mariana Butinof.** Docente e Investigadora. Laboratorio de Epidemiología Ambiental del Cáncer y otras Enfermedades Crónicas. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.
- **Dr. Eduardo De Gerónimo.** Investigador INTA/Investigador Asistente CONICET. Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA)-EEA Balcarce/UNMdP. Especialista en Química Analítica Ambiental.
- **Dra. Sonia Soloneski.** Investigadora Independiente CONICET. Facultad de Ciencias Naturales y Museo, Universidad Nacional de La Plata. Especialista en Genética Toxicológica y Ecotoxicología.

Las revisiones de los informes parciales fueron realizadas por las autoridades y el equipo técnico perteneciente a la Dirección Nacional de Sustancias y Productos Químicos del Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible (MAYDS).

STAFF

**Red de Seguridad Alimentaria
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas**

Dirección

Carlos van Gelderen

Coordinación General (CG)

Javier Pardo

Coordinador asistente

María Durrieu

Consejo Directivo (CD)

CIVETAN (Centro de Investigación Veterinaria de Tandil) – Fac. Cs. Veterinarias UNCPBA.

Laura Moreno Torrejón - Paula Lucchesi

ICIVET – LITORAL (Inst. de Ciencias Veterinarias del Litoral) – Fac. Cs Veterinarias UNL.

Laureano Frizzo - Lorena Soto

IGEVET (Inst. de Genética Veterinaria “Ing Fernando Noel Dulout”) – Fac. Cs. Veterinarias UNLP.

Gerardo Leotta - Lucia Galli

INPA (Inst. de Investigaciones en Producción Animal) – Fac. Cs. Veterinarias UBA.

Alicia Fernández Cirelli - Alejandra V. Volpedo

INTA (Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria)

Ricardo Rodríguez - Dante Bueno

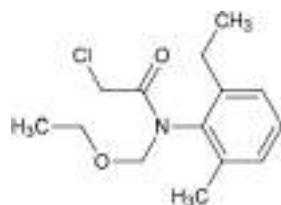
1. Caracterización de la sustancia: ACETOCLOR

1.1. Identificación y caracterización de la sustancia

El acetoclor es un herbicida selectivo perteneciente a la familia de las α -cloroacetamidas. Acetoclor es el nombre común de ISO para el 2-cloro-N-etoximetil-6'-etilaceto-o-toluidida (IUPAC). El principio activo es una mezcla racémica de dos isómeros rotacionales (rotámeros) en el átomo de nitrógeno de la estructura (Diehl, 2008). Se utiliza mayoritariamente para el control en preemergencia de gramíneas y algunas malezas de hoja ancha en los cultivos de soja, maíz, girasol, maní, algodón y caña de azúcar. Su estructura química se informa en la Tabla 1.

Tabla 1: Estructura química y características del acetoclor

Estructura química



Fórmula molecular

$C_{14}H_{20}ClNO_2$

Familia química

acetanilida; acetamida; cloroacetamida; cloroacetanilic

Nombre común

acetoclor

Nombre químico (IUPAC)

2-cloro-N-(etoximetil)-N-(2-ethyl-6-metilfenil) acetamida

Número CAS

34256-82-1

Nombre CAS

2-cloro-N- (etoxiemtil) -N- (2-ethyl-6-metilfenil) Acetamid

Masa Molar

269,8 g/mol

“Acetoclor”

Según EFSA, la pureza mínima de los lotes fabricados de acetoclor no debe ser inferior a 940 g/kg (EFSA, 2011). Las preparaciones de acetoclor de grado técnico contienen impurezas, algunas de las cuales pueden ser relevantes para el análisis de riesgos. Por ejemplo, en los procesos de síntesis se pueden generar ECA y EMA (cloroacetato de etilo, CAS N°: 105-39-5 y 2-etil-6-metilanilina CAS N°: 24549-06-2, respectivamente). La máxima concentración de estas impurezas en los materiales de grado técnico no debe ser mayor a 6 g/kg ECA y 3 g/kg EMA (EFSA, 2008; ECHA 2013). Las estructuras químicas de ECA y EMA se muestran en la Tabla A1, dentro de la sección ANEXO (ver al final del informe).

Por ejemplo, ECA (CAS# 105-39-5) es *per se* inflamable, irritante para la piel, ojos y el tracto respiratorio. La exposición repetida a ECA puede causar sensibilización dermal (INCHEM, 2001; <http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics1081.htm>).

Además, la Unión Europea informa que ECA es una sustancia tóxica por vía oral, por contacto con la piel y por inhalación, y es muy tóxica para la vida acuática. Episodios de exposición a niveles altos de ECA pueden ser letales luego del contacto dermal o al inhalar sus vapores, y las lesiones oculares que causa pueden ser muy graves (ECHA, 2020; <https://echa.europa.eu/brief-profile/-/briefprofile/100.002.995>).

También según EFSA (2011), en general se informan contenidos de acetoclor en las formulaciones de 400 g/L (suspensión, CS) y 840 g/L (concentrado emulsionable, EC). Las evaluaciones de los datos de síntesis y análisis de calidad química no sugieren aspectos particulares que deban ser tenidos en cuenta al momento de definir la identidad y las propiedades físicas, químicas y técnicas del acetoclor. Lo mismo vale para sus formulaciones (EFSA, 2011).

Se dispone de suficientes métodos de ensayo y datos relacionados con las propiedades físicas, químicas y técnicas del acetoclor. También se encuentran disponibles métodos analíticos adecuados para la determinación de acetoclor y sus impurezas en el material técnico y en la formulación representativa, así como para la determinación de las impurezas significativas en el material técnico (EFSA, 2011). Los protocolos analíticos y equipamientos disponibles son apropiados para la detección de los niveles de referencia para riesgo dietario agudo y crónico, riesgo ecológico, monitoreo en el ámbito laboral, y toxicovigilancia de exposición en la población general.

1.2. Propiedades físico-químicas de la sustancia

El acetoclor comenzó a comercializarse como herbicida en la década de 1950 por la empresa Monsanto. El acetoclor es clasificado en su acción plaguicida como herbicida Clase K3 (Herbicide Resistance Action Committee, HRAC; <https://www.hracglobal.com/>) y Clase 15, inhibidor de la mitosis (Weed Science Society of America, WSSA; <http://wssa.net/wssa/weed/herbicides/>). Es un compuesto perteneciente a la familia química de las cloroacetamidas. A continuación, en la Tabla 2, se presentan las propiedades físico-químicas del acetoclor.

Tabla 2: Caracterización físico-química del acetoclor.

Propiedad	Valor
Apariencia	Líquido espeso, aceitoso, ámbar, azul o violáceo. Olor dulce aromático (PPDB; NIH)
Densidad relativa	1,136 a 20 °C; 1,107 a 25 °C; 1,1 a 30 °C (Ahrens, 1994)
Punto de fusión	10,6 °C (Midgley y Pigeon, 2000; Macbean, 2008)
Punto de ebullición	162 °C (Midgley y Pigeon, 2000)
Solubilidad en agua a 25 °C	233 mg/L (Shiu, 1990)
Presión de vapor	1,67x10 ⁻⁷ mmHg (MacBean, 2008)
Coeficiente de reparto octanol/agua (log K_{ow}) a 20 °C	4,14 (MacBean, 2008)
K_d	0,13 a 17 (Robbins y Hatfield, 2002).
K_{oc}	28 a 377 L/kg (Robbins y Hatfield, 2002; Kolpin, 1996; MacBean, 2010)
Constante de Henry a 25 °C	2,66x10 ⁻¹⁰ atm m ³ /mol (EPA, 2011)
Constante de disociación	No iónico
Estabilidad Química	Estable durante más de 2 años a 20 °C (MacBean, 2012)
Degradación fotoquímica en agua	Estable a pH 7 (Chotalia y Weissler 1989)

“Acetoclor”

PPDB, Pesticide Properties DataBase, <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/index.htm> (University of Hertfordshire, RU) NIH, National Institute of Health (EEUU)

1.3. Modo de acción del acetoclor en las malezas que se busca controlar

La clasificación mecanística de acetoclor es K3, actuando como un herbicida inhibidor de la síntesis de lípidos sin inhibición de la enzima acetil coA carboxilasa, o inhibidor de la síntesis de ácidos grasos de cadena larga (Anzalone, 2007), y dentro del Grupo 15 de HRAC/WSSA, inhibidores de ácidos grasos de cadena muy larga (HRAC, 2020). Los herbicidas de la familia de las cloroacetamidas inhiben los caminos biosintéticos de lípidos, isoprenoides y flavonoides. A medida que se inhibe la síntesis de ácidos grasos y lípidos complejos se debilita el desarrollo de las ceras cuticulares de protección. Además, al perturbar el metabolismo de isoprenoides y flavonoides, se llega a afectar la síntesis de fitohormonas y pigmentos de hojas, flores y frutos. También la síntesis/renovación de proteínas se ve afectada, si bien no hay identificado un sitio específico de acción de acetoclor para este efecto (Fuerst, 1987; Anzalone, 2007).

Según resume Anzalone (2007) en su revisión exhaustiva de la clasificación de modos de acción de los herbicidas en las plantas, los ácidos grasos de cadena larga se sintetizan por enzimas denominadas “elongasas”, que agregan dos moléculas de carbono por vez a una molécula base de acil CoA por medio de una serie de pasos donde se utiliza al malonil CoA como fuente de carbono. Las elongasas se encuentran unidas a la membrana del retículo endoplasmático y son las responsables de la generación de cadenas largas de ácidos grasos saturados (ácidos grasos de cadena larga = AGCLs). Los lípidos de cadena larga (más de 20 carbonos) y algunos compuestos derivados poseen un papel muy importante en la estructuración de la membrana plasmática, su estabilización (como ácidos grasos poliinsaturados o cerebrósidos) y en la protección de las hojas, por la formación de ceras cuticulares. Además, los lípidos y sus derivados pueden constituirse como importantes compuestos de reserva energética de las plantas. Las cloroacetamidas tienen la capacidad de disminuir el contenido de ácido linolénico e incrementar los niveles de ácido linoleico y ácido oleico, por lo que se especula que las cloroacetamidas también pueden inhibir la actividad de las enzimas desaturasas, que catalizan el proceso de desaturación de los ácidos grasos.

Las cloroacetamidas se absorben tanto por las raíces como por las partes verdes emergentes, principalmente por el coleóptilo de las especies gramíneas y por el hipocótilo de las latifoliadas.

“Acetoclor”

Es fundamentalmente efectivo contra especies gramíneas, y secundariamente latifolicida. Las malezas son más susceptibles cuando empiezan a desarrollar su tallo y su parte foliar que durante la fase de siembra y desarrollo radicular inicial. El acetoclor no impide la germinación de las semillas ni causa un freno inmediato al crecimiento de las plantas. Los sitios anatómicos más susceptibles en las malezas son las hojas en desarrollo debajo del coleóptilo, y los meristemas apicales e intercalares que se ubican cerca del nodo coleoptilar. Las hojas no llegan aemerger del coleóptilo, o si ya empezaron a emerger, no llegan a desplegarse totalmente, inhibiendo el progreso de emergencia y desarrollo de las siguientes partes foliares. La distribución de acetoclor dentro de los organismos vegetales puede ocurrir tanto por el xilema como por el floema; se propone que el xilema tiene un rol más preponderante en su transporte en plantas post-emergentes probablemente debido a la mayor actividad fisiológica de la transpiración a medida que progresó el crecimiento y el impacto consecuente en la movilización del acetoclor absorbido (Fuerst, 1987; Dyer, 2008).

A nivel molecular, el mecanismo de acción herbicida acetoclor no ha sido aún totalmente dilucidado. En general, se observa que la eficacia y potencia herbicida de las α -cloroacetamidas es proporcional a su capacidad de alquilación de grupos -SH en sitios críticos de varias enzimas blanco, principalmente las elongasas (Fuerst, 1987). Acetoclor es muy potente como inhibidor de la síntesis de ácidos grasos de cadena larga. La acción es ejercida a través de la unión irreversible a sitios SH- en las elongasas de ácidos grasos de localización citosólica, pudiendo inhibir hasta el 100% de la formación de los AGCLs. De este modo, la inhibición del sistema de elongasas impide la renovación de los AGCLs que componen la membrana plasmática, y el ensamble de componentes de la cutícula de las hojas, facilitando la desecación foliar en las malezas.

Existe algo de selectividad entre distintas especies vegetales (plantas cultivadas y malezas) en función de diferencias de la expresión de las enzimas susceptibles a nivel del citosol y del cloroplasto (Fuerst, 1987; Gronwald, 1991; Dyer, 2008; Arregui y Puricelli, 2016; Dayan et al., 2019; Acciari y Principiano, 2020). Como consecuencia global de todo lo antedicho, el acetoclor inhibe la división celular. Esto resulta en la inhibición de la elongación del brote o del vástago de las semillas germinadas, y en el crecimiento global de la planta tratada. En el pasado se postuló que acetoclor también podría tener efectos directos e indirectos sobre la disponibilidad y dinámica funcional de la coenzima A (CoA) como intermediario y la acetil-CoA carboxilasa del

“Acetoclor”

cloroplasto, pero esto actualmente no se considera respaldado por la evidencia experimental acumulada (Fuerst, 1987; Anzalone, 2007).

A continuación se muestran los caminos metabólicos susceptibles en las plantas (malezas) y las consecuencias bioquímicas y fisiológicas del tratamiento con acetoclor según las interpretaciones mecanísticas que se han reportado.

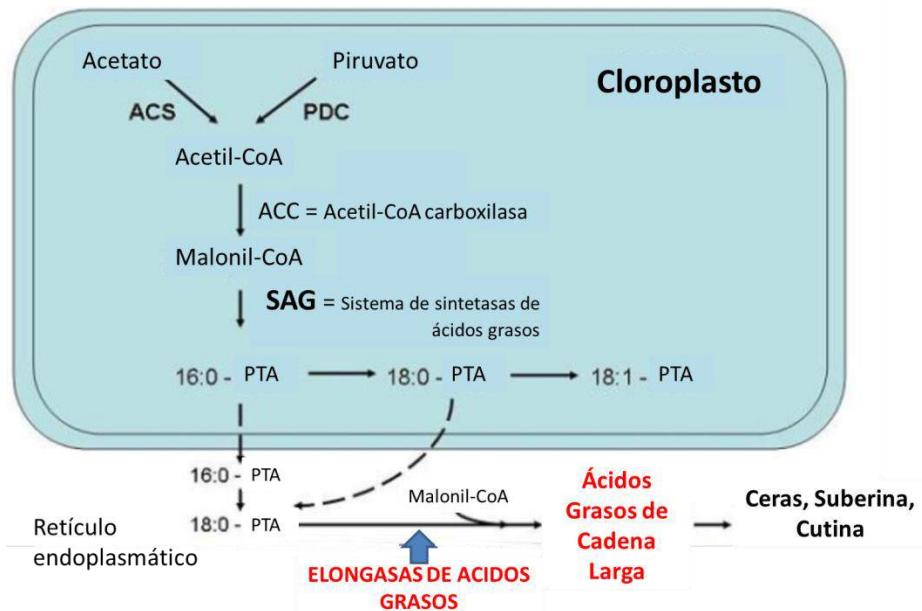


Figura 1: Modo de acción propuesto para las α -cloroacetamidas, incluyendo acetoclor.

Acción sobre la biosíntesis de ácidos grasos de cadena larga, y posteriores consecuencias en otros compartimentos subcelulares de la célula vegetal. En rojo se enfatiza el blanco molecular primario de acción (sistema de enzimas elongasas de AGCL) y la consecuente perturbación en la disponibilidad de cadenas carbonadas largas que impide mantener niveles fisiológicos de ceras y otros componentes de la célula. Traducido y adaptado a partir de Dyer (2008) y Fuerst (1987).

Idealmente, la eficacia de un herbicida debe estar acompañada por la menor fitotoxicidad posible en los cultivos de interés agroalimentario. La vulnerabilidad natural del maíz, el sorgo y otras plantas cultivadas mejora con el uso de antídotos o “safeners”. Estos últimos son herramientas químicas que mejoran la tolerancia de las plantas de interés agroalimentario a los herbicidas, facilitando las prácticas agronómicas de control de malezas. Por eso son muchas veces parte del paquete tecnológico asociado al control de malezas con acetoclor. Si no se agregan estos aditivos químicos los cultivos sufren en menor o mayor grado la acción fitotóxica potente del

acetoclor al igual que las malezas (Fuerst, 1987). Un punto a tener en cuenta en el contexto de la evaluación del impacto ambiental del control de malezas con herramientas químicas es que, al igual que los herbicidas, los antídotos también pueden generar contaminación en suelos y cuerpos de agua (Woodward et al., 2018).

En resumen, el acetoclor causa trastornos primarios y secundarios que derivan principalmente de su interferencia con el sistema enzimático de las elongasas que extienden las cadenas carbonadas de los ácidos grasos.

1.4. Principales metabolitos y productos de degradación

Los principales mecanismos de disipación del acetoclor en el medio ambiente son su biodegradación a productos más simples por los microorganismos del suelo y, en menor medida, la absorción y biotransformación del herbicida por parte de las plantas (Cara et al., 2017).

1.4.1. Productos de degradación por la microflora en el suelo

La microbiota es en general eficaz para degradar el acetoclor y, de este modo, reduce la probabilidad de que se presente en las plantas cultivadas en niveles >LOD analítico, como se muestra en maíz (Cara et al., 2017).

El acetoclor puede causar disbiosis en los suelos donde se aplica, favoreciendo el desarrollo de géneros particulares de microorganismos (Cara et al., 2017; Rose et al., 2016; Ulea et al., 2010).

Los principales metabolitos del acetoclor generados en el suelo son el ácido etanosulfónico (ESA) y el ácido oxanílico (OA) mientras que ácido t-sulfinilacético y el ácido acético también se han reportado en menor importancia (Feng, 1991, Dictor et al., 2008). Por otro lado, Ye et al., (2002) encontró que los metabolitos de degradación en suelo fueron el hidroxi-acetoclor y el 2-metil-6-etilanilina (Tabla 2). Otros metabolitos como el ácido 2 - [(2-etyl-6-metilfenil) amino] -2-oxoetanosulfónico y N-(etoximetil)-N-(2-etyl-6-metilfenil) acetamida se generan tanto en el suelo como en agua superficial y subterránea, mientras que el ácido [(6-etyl-3-hidroxi-2-metilfenil) amino] (oxo) acético se genera en las plantas (Feng, 1991; Dictor et al., 2008).

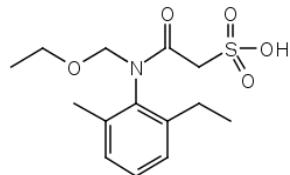
Cara et al., (2017) evaluó la dinámica de disipación de las dosis de acetoclor y su impacto a nivel de residuos y la actividad microbiana en el suelo durante una temporada de vegetación en

“Acetoclor”

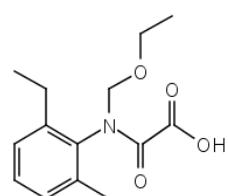
un campo cultivado con maíz. Dado que el herbicida se aplicó en la superficie del suelo, su degradación varió según la concentración, el tipo de suelo, el pH, la materia orgánica y las condiciones ambientales. La extracción de muestras de suelo de campo a diferentes profundidades, tiempos y dosis de aplicación del herbicida reveló un movimiento a mayor profundidad en el suelo en función del incremento en la dosis. El aumento de la dosis (80% + dosis recomendada) afectó la persistencia del acetoclor en la capa superior aumentando su vida media de 14 a 17 días. La disipación siguió una cinética de primer orden. La diversidad de la comunidad microbiana del suelo cambió después de la aplicación de distintas dosis de acetoclor. Se observó un aumento evidente de bacterias y microorganismos del suelo, sin embargo, el crecimiento de hongos fue propenso a inhibirse. Se encontró que, incluso en la concentración más alta de herbicida, los residuos de acetoclor estaban por debajo de los límites máximos de residuos (LMR) al final de la temporada de cosecha de maíz (Cara et al., 2017).

Tabla 3: Principales metabolitos de acetoclor. Nombre general y según EFSA

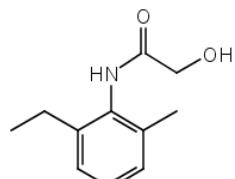
ácido etanosulfónico (ESA)
(EFSA: t-sulfonic acid (7))



ácido oxanílico (OA)
(EFSA: t-oxanilic acid (2))



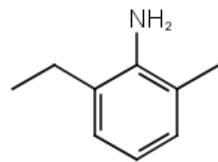
hidroxi-acetoclor
(EFSA: s-hydroxy (11))



“Acetoclor”

2-metil-6-etilanilina

(EFSA: EMA 34)



Los números entre paréntesis corresponden a la identificación que le da EFSA en sus informes

1.4.2. Productos de degradación abiótica

El acetoclor no sufre una degradación abiótica significativa ni en el aire ni en el agua a ningún pH. En el mismo sentido, el acetoclor en la superficie del suelo es estable en lo que respecta a la degradación fotolítica (Myers H.W., 1989).

Se generan numerosos productos de degradación en procesos favorecidos por tratamientos UV, ozonización y cloración en el tratamiento de efluentes o plantas potabilizadoras de agua para consumo humano (ver apartado “tratamiento de efluentes”).

1.4.3. Productos de degradación en plantas

Otros productos de degradación del acetoclor son generados en las plantas. Estudios llevados a cabo en plantas de maíz muestran que el metabolismo del acetoclor después de un tratamiento de preemergencia es muy complejo. Estos ensayos han propuesto que, tras ser absorbido del suelo tratado, el acetoclor es conjugado con glutatión y metabolizado a metilsulfóxido, metilsulfona y ácido t-sulfinilacético. Además, es posible que se produzca una degradación oxidativa seguida de la escisión del grupo etoximetilo para producir t-hidroxiacetoclor. También ha sido propuesto una absorción del metabolito ácido t-oxanílico desde suelo, el cual sufre la escisión del grupo etoximetilo y la hidroxilación del anillo de fenilo para formar ácido N-oxámico y el ácido [(2-ethyl-3-hidroxi-6-metilfenil) amino](oxo)acético (EFSA, 2008).

Analisis de residuos en grano de maíz maduro y para cultivos rotatorios (este último restringido a cereales, raíces y tubérculos y cultivos de hojas), identificaron compuestos tales como el ácido t-oxanílico, el ácido s-oxanílico, el ácido N-oxámico, el ácido [(2-ethyl-3-hidroxi-6-metilfenil) amino](oxo)acético, ácido t-sulfinilacético, ácido s-sulfónico, ácido t-sulfónico, s-amida metil sulfona, 2-hidroxi-N-(2-ethyl-6-metilfenil) acetamida y t-amida metil sulfona. En la paja de cereales también se detectó un metabolito principal, el ácido

hidroxietil-t-oxanílico. De todos estos compuestos, el ácido N-oxámico es el principal metabolito aislado en todos los productos primarios de maíz y en la mayoría de los cultivos rotatorios analizados, detectándose en concentraciones notables. La mayoría de estos metabolitos vegetales del acetoclor producen dos compuestos quimióforos de anilina comunes cuando se hidrolizan, el EMA (2-ethyl-6- metilanilina) y el HEMA (2(1-hidroxietil)-6-metilanilina). Estos metabolitos son muy importantes ya que se consideran relevantes desde el punto de vista toxicológico (potencial carcinogénico, EFSA 2008).

1.4.4. Productos de degradación en mamíferos

En estudios metabólicos en ratas y humanos se han caracterizado los distintos caminos metabólicos de acetoclor y sus metabolitos primarios. El acetoclor que se absorbe es ampliamente metabolizado en los modelos animales experimentales que se utilizan para extrapolación de peligros y riesgo al hombre. Se propone que existen diferencias entre la velocidad de bioactivación de metabolitos tóxicos en distintas especies de mamíferos (rata, ratón, mono/humano), y entre la metabolización de este y otros herbicidas que pertenecen a esta clase de plaguicidas (cloroacetamidas) en hígado y tejidos extra-hepáticos (Coleman et al., 2000). Esto podría reflejar la metabolización que ocurre en mamíferos silvestres (roedores y primates, por ejemplo), si bien la información es limitada.

La ruta primaria de biotransformación en microsomas hepáticos de ratas y humanos se muestra en el siguiente esquema.

“Acetoclor”

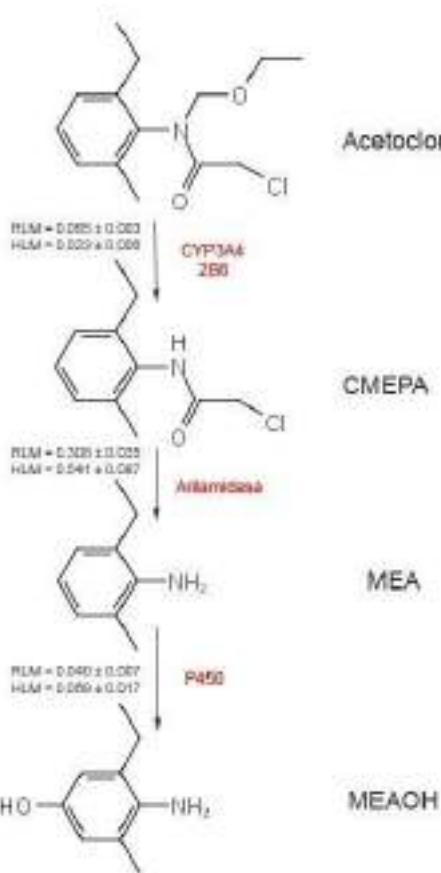


Figura 2: Metabolitos primarios que se forman en mamíferos (rata y en humanos).

RLM y HLM refiere a microsomas de hígado de rata y de humanos, respectivamente, luego de la exposición a acetoclor. Los valores expresan la actividad enzimática, en nmol/min/mg proteína.

Los metabolitos que forman son: 2-cloro-N-(2-metil-6-ethylfenil)-acetamida (CMEPA); 2-metil-6-ethylanilina (MEA); 2-metil-6-ethylaminofenol, 2,6-dietilaminofenol (MEAOH). Extraído de Coleman et al., 2000.

1.5. Tipos de formulaciones y concentraciones

1.5.1. Nombre comercial de los productos y de sus productores

En Argentina son numerosas las empresas que disponen de registro en SENASA para la comercialización de la sustancia activa acetoclor. En diciembre de 2020, este ente regulador informó de la existencia de 46 registros vigentes de productos formulados con acetoclor.

“Acetoclor”

La gran mayoría de las formulaciones comerciales de acetoclor disponibles en el mercado argentino se presentan como concentrado emulsionable (CE), con concentraciones de principio activo que varían entre 84% y 90%; cuando se presenta asociado a atrazina su concentración se reduce a 51%, en este caso se presenta como concentrado soluble (CS) (Tabla A2 + ANEXO).

En Argentina el acetoclor se comercializa con diferentes marcas (52 productos). Los registros comerciales fueron aprobados entre los años 2005 y 2016. La pureza de los principios activos reportada en los registros que informa SENASA es de 84 a 90% (<https://www.argentina.gob.ar/senasa/programas-sanitarios/productosveterinarios-fitosanitarios-y-fertilizantes/registro-nacional-de-terapeutica-vegetal>).

La formulación de la empresa Adama (Acierto 90EC) tiene CT II (banda amarilla); la de Monsanto (Harness) y la de Dow Agrosciences (Trophy) tienen CT III (banda azul). Hay otras marcas comerciales titularidad de empresas no asociadas a CASAFE, por ejemplo acetoclor 84% CE de la empresa Rainbow con CT II (banda amarilla). El acetoclor se promueve comercialmente y se incluye en prácticas de control de plagas agrícolas en combinación con otros plaguicidas (CASAFE, 2009). A continuación, se presentan algunas combinaciones utilizadas:

a) acetoclor, flurocloridona, lambda-cialotrina (marca comercial Twin Pack-K, Magan Argentina) para el control de especies de malezas de hoja ancha, gramíneas anuales y orugas cortadoras y orugas grasientas en los cultivos de girasol y maíz. Es un herbicida/insecticida líquido emulsionable que contiene 125 g de flurocloridona, 450 g de acetoclor y 3 g de lambda-cialotrina por litro.

b) acetoclor y acetoclor + ingrediente fitoprotector (marca comercial <https://www.argentina.gob.ar/senasa/programas-sanitarios/productosveterinarios-fitosanitarios-y-fertilizantes/registro-nacional-de-terapeutica-vegetal>, Monsanto y Surpass EC de Dow Agrosciences) formulación de acetoclor al 84% EC que trae incorporado un protector químico, 3-(dicloroacetil)-5-(2-furanil)-2,2-dimetiloxazolidine, cuya función es mejorar la selectividad hacia el cultivo de maíz en condiciones adversas como puede ser baja temperaturas o suelos con exceso de humedad. Está registrado sólo para el control de malezas (gramíneas anuales y algunas latifoliadas) en cultivos de maíz.

Además, el acetoclor puede combinarse con otros herbicidas para el tratamiento de diferentes tipos de malezas. Su combinación con otros herbicidas está autorizado (mezcla en tanque), con atrazina (maíz), flumetsulam (soja y maíz), flurocloridona (maíz), metribuzín (maíz), diflufenican

(girasol) y promectina (girasol). La mezcla con atrazina (50 SC) aumenta el espectro de control: abrojo grande (*Xanthium cavanillesii*), bolsa de pastor (*Capsella bursapastoris*), capiquí (*Stellaria media*), cardo (*Carduus spp.*), chamico (*Datura ferox*) (control total), chinchilla (*Tagetes minuta*), enredadera anual (*Polygonum convolvulus*), mostacilla (*Sisymbrium officinale*), nabo (*Brassica campestris*), nabón (*Raphanus sativus*), malva cimarrona (*Anoda cristata*), ortiga mansa (*Lamium amplexicaule*), quínoa (*Chenopodium spp.*), sanguinaria (*Polygonum aviculare*), verdolaga (*Portulaca oleracea*), yuyo colorado (*Amaranthus spp.*) (Lanfranconi et al., 2014).

1.6. Información sobre su clasificación en cuanto a peligros

1.6.1. Clasificación toxicológica de las formulaciones comerciales de acetoclor registradas en Argentina

1.6.1.1 Caminos de exposición relevantes

Se asume que la vía inhalatoria no contribuye una exposición toxicológicamente relevante dada la baja volatilidad que posee acetoclor (ver presión vapor en Tabla 1). Sin embargo, en trabajadores rurales y poblaciones vecinas a agroemprendimientos donde se aplique acetoclor, puede ocurrir inhalación cuando se hacen los tratamientos en suelos secos y/o cuando se inhala el formulado movilizado en las corrientes de aire (EFSA, 2014).

La exposición cutánea también puede ocurrir durante los procedimientos de elaboración de formulados, preparación de equipos de aplicación, y manejo de los productos (mezclado, volcado) y sus desechos en el ámbito laboral (usos agrícolas autorizados). Además, puede ocurrir exposición humana en los desvíos de uso (incluyendo usos no agrícolas), especialmente cuando el uso de equipos de protección personal (guantes, calzado, máscaras faciales, vestimenta que cubra el cuerpo, etc.) es nulo o insuficiente/inadecuado (EFSA, 2014).

La exposición asociada a usos hogareños de productos formulados con acetoclor (episodios de exposición no relacionados ni al ámbito laboral ni al consumo de dieta/bebida) puede ser considerada negligible en la evaluación del riesgo total de toxicidad en humanos dado que no existen usos autorizados de este herbicida para aplicaciones intra- o peri-domiciliarias, ni para tratamientos médicos en mascotas u otros usos domésticos. Existen excepciones a esta generalización en el caso de usos agrícolas y/o manejo inadecuado de envases y equipos de

aplicación, cuando existen áreas residenciales vecinas a agroemprendimientos donde puede llegar a contaminarse el aire, el suelo, el agua de consumo y las superficies en contacto con los pobladores debido a deriva de los productos a distancias variables desde el área tratada (ver especificaciones sobre esto para un formulado concentrado de acetoclor en: USEPA, 2017).

1.6.1.2. Clasificación toxicológica (nacional; internacional)

El principio activo acetoclor está clasificado como una sustancia tóxica que puede causar daños locales y sistémicos en la salud humana, incluyendo efectos en la piel (es irritante y sensibilizante cutáneo), la reproducción, el desarrollo embriofetal y perinatal, la microestructura y función del tracto respiratorio y el riñón, y el aumento de la probabilidad de transformación tumorigénica (ver descripción de efectos en sección 8.6.). El metabolismo y la distribución a tejidos tienen un rol fundamental en su potencialidad como carcinógeno en mamíferos (Jeffries et al., 1998; Li et al., 2016).

En la sección anterior se mencionó que existe una gran variedad de productos herbicidas formulados con acetoclor. Esos ejemplos muestran cómo la composición de los coformulados y la forma en que se presenta comercialmente puede influenciar la peligrosidad del producto de acetoclor, lo cual en gran parte se corresponde con su toxicidad aguda en animales de laboratorio. Organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud, y en nuestro país SENASA, utilizan para sus procesos de registro y decisiones regulatorias una asignación de grados de peligrosidad mediante colores. Esos colores son principalmente definidos en base a estimadores de toxicidad aguda oral, dermal e inhalatoria (principalmente Dosis Letal 50, DL50) derivados de los estudios de animales de laboratorio bajo condiciones controladas de laboratorio (rata/ratón) (ver tabla comparativa a continuación). Si bien es una forma simple de alertar al usuario sobre las precauciones que debe considerar para un uso, transporte y descarte seguros para la Salud Pública, tiene como limitación que no considera los datos sobre el impacto ecotoxicológico ni ningún otro aspecto de los que influencian riesgos para la salud humana y ambiental (INTA, 2013; CASAFE, 2020).

“Acetoclor”

Tabla 4: Agrupamiento de plaguicidas según su peligrosidad y riesgos asociados. Clasificación de los productos formulados con acetoclor como ingrediente activo.

Categoria (CT) Asignada por SENASA	Toxicidad Aguda		Impacto Relativo en Salud Humana y Biota	Codificación según precaución ante peligros asociados
	Rango de DL50, ruta (mg/kg)			
Via oral	Via dermal			
Ia	<5	<50	Extremadamente tóxico	Banda Roja
Ib	5 a 50	50 a 200	Altamente tóxico	
II	>50 a 200	>200 a 2000	Muy tóxico	Banda Amarilla
III	>2000 a 5000	>2000 a 5000	Moderadamente tóxico	Banda Azul
IV	>5000	>5000	Levemente tóxico	Banda Verde

Fuente: SENASA: Clasificación Toxicológica según valores de DL50 Aguda de Productos Formulados basado en las normativas de clasificación de SENASA (resolución SENASA #302/2012).

Para la Argentina y según las resoluciones N° 350/99 y N° 302/2012 del SENASA, de las 51 presentaciones comerciales registradas de acetoclor, el 49, 47 y 4% son de clase toxicológica (CT) II, III y IV, respectivamente (Figura 3).

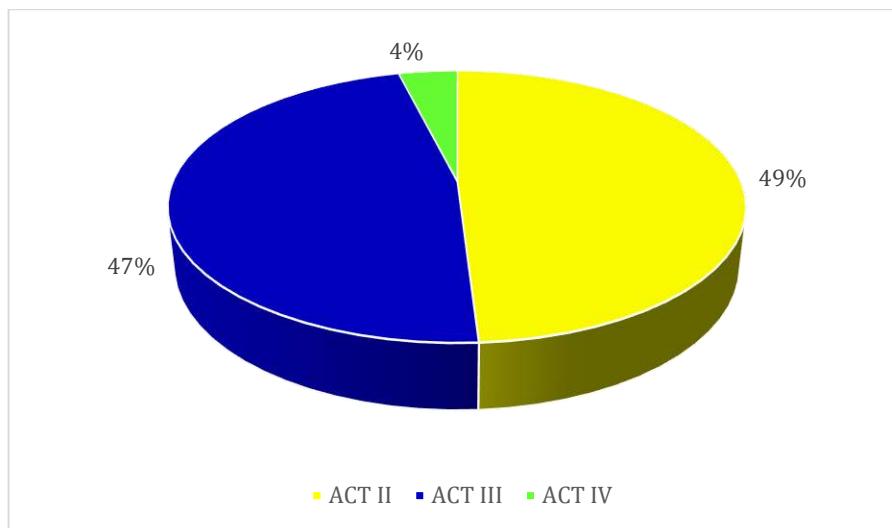


Figura 3: Clasificación toxicológica de las presentaciones comerciales de acetoclor.

Se muestra la frecuencia de presentaciones registradas de acuerdo a su clasificación de peligrosidad (SENASA), expresando la proporción como % del total de presentaciones mostradas en la Tabla 2 ANEXO. ACT = acetoclor

En cuanto a las mezclas, en la Tabla A2 (ANEXO), se puede observar que la mezcla de acetoclor + atrazina (remarcadas en rojo) se da en 1 caso con una toxicidad de CT IV.

1.6.1.3. Clasificación Toxicológica de Efectos Adversos

La Tabla 5 muestra la clasificación toxicológica por el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (GHS) (Naciones Unidas, 2019) y de la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA, por sus siglas en inglés) de acetoclor, 2-cloro-N-(etoximetil)-N-ethyl-6-metilfenil)-acetamida (EU, 2008).

- H315: Causa irritación de piel
- H317: Puede causar reacciones alérgicas en la piel – Sensibilizante dermal
- H332: Peligroso – Puede causar toxicidad aguda si es inhalado
- H335: Puede causar irritación del tracto respiratorio, aun después de un único episodio de exposición.
- H351: Existe sospecha de carcinogenicidad***
- H361f: Existe sospecha de daños reproductivos (incluyendo fertilidad)
- H373: Causa daños a órganos luego de exposición repetida o prolongada (basado principalmente en efectos en riñón)
- H400: Muy tóxico para biota acuática (toxicidad aguda)
- H410: Muy tóxico para biota acuática – Efectos adversos persistentes

“Acetoclor”

Tabla 5: clasificación toxicológica por el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (GHS)

Efecto Crítico	Categoría Peligrosidad	Categoría Efectos en Salud Humana y Biota
Carcinogenicidad	2***	H351***
Reproducción; Fertilidad	2	H361f
Toxicidad Aguda	4	H332
STOT-SE	3	H335
STOT-RE (riñón)	2	H373 (en base a daño renal)
Irritación de Piel	2	
Sensibilización dermal	1	
Toxicidad Aguda (Biota Acuática)	1	H315 H317
Toxicidad Crónica (Biota Acuática; Efectos Persistentes)	1	H410

* STOT SE (clasificación de peligrosidad según sistema GHS) = Toxicidad Específica de Órgano Blanco para episodios únicos/simples de exposición. Clase 1 = mayor nivel de peligrosidad para los humanos.

** STOT RE (clasificación de peligrosidad según sistema GHS) = Toxicidad Específica de Órgano Blanco para casos de exposición repetida. Clase 1 = mayor nivel de peligrosidad para humanos siguiendo episodios de exposición repetidos o exposiciones de duración prolongada.

***La asignación de una de las clases de carcinogenicidad se define en un proceso de múltiples etapas, que finalmente permite ponderar en forma integral la información técnica-científica derivada de estudios en humanos, los resultados de estudios en animales bajo condiciones controladas de laboratorio, y el grado de ambigüedad/certidumbre en la evidencia mecanística de estudios *in vitro* e *in vivo* que relaciona la exposición al agente tóxico con eventos moleculares, bioquímicos y/o celulares críticos para el efecto carcinogénico. Según los consensos actuales de International Agency for Research on Cancer [IARC], las sustancias (o mezclas) para las cuales se considera necesario someterlas a este proceso se dividen en 3 categorías de robustez de la evidencia: Clase 1, Clase 2 (con las subclases 2A y 2B) y una categoría adicional (Clase 3) que se asigna cuando no existe evidencia ni de animales ni de humanos que indique la necesidad de clasificar a la sustancia dentro del sistema 1-2A-2B.

“Acetoclor”

Detalles de los criterios internacionales de clasificación se encuentran disponibles en: IARC, <https://www.iarc.fr/news-events/2019-revised-preamble-to-the-iarc-monographs/>

La Clase 2 de carcinogenicidad (asignada a acetoclor) corresponde a agentes tóxicos que se presume (*hay evidencia sugestiva de*) que son carcinogénicos (“probablemente” o “posiblemente”, según el tumor/tejido). La agencia europea European Chemical Agency publicó una revisión crítica de las evaluaciones de carcinogenicidad de acetoclor que permite respaldar científicamente la decisión regulatoria (ECHA, 2014).

Existen diferencias en el énfasis explícito de la clasificación que realizan autoridades regulatorias de algunos países para algunos efectos. Por ejemplo, Japón agrega expresamente la clasificación de peligrosidad para testículo: STOT-RE – *Puede Causar Daño Renal y Gonadal (testicular)*, Clase 1.

Toxicidad Aguda - Letalidad (EFSA, 2011)

Ruta	DL50 (rata)
Oral	1929 mg/kg
Dermal	>2000 mg/kg
Inhalatoria	3,99 mg/L (exposición durante 4 h)

Una vez que ingresa a la circulación sanguínea por vía oral, dermal y/o inhalatoria, el acetoclor es susceptible de intensa biotransformación metabólica en mamíferos, principalmente en hígado (Li et al., 2016). En estudios metabólicos en ratas y humanos se han caracterizado los distintos caminos metabólicos y sus metabolitos primarios. Existen diferencias entre la velocidad de bioactivación de metabolitos tóxicos en ratas y humanos, y entre la metabolización de este y otros herbicidas que pertenecen a esta clase de plaguicidas (cloroacetamidas), lo cual ha sugerido la necesidad de considerar esa divergencia toxicocinética en las evaluaciones de riesgo para este grupo (Coleman et al., 2000). Las rutas primarias de biotransformación en microsomas hepáticos de animales de laboratorio y humanos se mostraron en la Figura 2.

“Acetoclor”

Se ha propuesto que luego de la hidroxilación y posterior oxidación en los últimos pasos de este camino metabólico se forman compuestos con potencial carcinogénico (dialquilbenzoquinonaiminas, DABQI) (Jeffries et al., 1998; Coleman et al., 2000; Green et al., 2000; PPDB, 2020).

Hasta hace 10-15 años, algunos especialistas propusieron que las diferencias en los caminos metabólicos entre rata/ratón y humanos sugerían que el acetoclor era inactivo como carcinógeno en humanos en escenarios realistas de exposición repetida. Más recientemente, su inocuidad como carcinógeno fue puesta en duda en un estudio tóxico-epidemiológico colaborativo realizado en instituciones públicas (universidades y gobierno) que evaluó una población de trabajadores agrícolas (Lerro et al., 2015) (ver más detalles en secciones 5.6. y 6.).

Al presente las evaluaciones de riesgo realizadas por diversos organismos internacionales acuerdan y enfatizan que si bien no está empíricamente explicado totalmente cómo podrían ocurrir el mecanismo de carcinogenicidad en humanos (usos autorizados de acetoclor), la descomposición (biótica y abiótica) en suelo, agua y alimentos, y los metabolitos que se pueden formar en el hígado, la evidencia acumulada de modelos animales experimentales (incluyendo datos de rata, ratón y monos) es suficientemente completa y determinante para asignar una clasificación “Carcinógeno Clase-2” en humanos (ECHA, 2014).

1.6.1.4. Estimadores de niveles umbrales de peligro

Residuos en alimentos (riesgo dietario)

- ADI 0,0036 mg/kg/día (EFSA, 2011)

Exposición aguda agregada

- ARfD 1,5 mg/kg (EFSA, 2011)

Exposición de operadores/trabajadores (múltiples vías de ingreso)

- AOEL 0,02 mg/kg día (EFSA, 2011)

ADI = Acceptable Daily Intake (Ingesta Diaria Aceptable). ADI es un estimador de la cantidad de un residuo tóxico (por ejemplo, acetoclor y sus productos de descomposición toxicológicamente relevantes) que puede ser ingerida por vía oral durante la alimentación cotidiana (alimentos + agua de bebida) a lo largo de toda la vida sin que se aumente la probabilidad de trastornos en la salud en comparación a una población que no hubiera ingerido ese residuo. Se expresa en mg/kg peso corporal/día.

“Acetoclor”

ARfD = Acute Reference Dose (Dosis de Referencia para la Exposición Aguda con la Dieta). ARfD es un estimador del nivel de exposición al cual podemos exponernos en un período corto de tiempo, dentro de un mismo día, sin que se aumente la probabilidad de trastornos en la salud en comparación a una población que no se hubiera expuesto a ese residuo. En general refiere a un episodio único de exposición de corta duración (hasta pocas horas, por ejemplo durante una única comida). Se expresa en mg/kg_{peso corporal}. En general, ARfD es un valor algo más alto que ADI, dado que ADI considera exposición a lo largo de toda la vida. Cuando la vía oral-alimentaria es por lejos la principal ruta de ingreso al cuerpo para el residuo considerado, ARfD representa cercanamente la exposición agregada (todos los caminos de ingreso al cuerpo: oral+dermal+inhalatorio).

AOEL = Acceptable Operator Exposure Level (Nivel de Exposición Máxima Aceptable para la Exposición de Operadores/Trabajadores en el ámbito laboral en forma continua durante períodos cortos de tiempo). AOEL es un estimador del nivel de exposición agregada (todos los caminos de ingreso al cuerpo, oral+dermal+inhalatorio según corresponda) al cual un operario puede exponerse diariamente durante un período definido de tiempo (en general, 4-24 h por día) sin que se aumente la probabilidad de trastornos crónicos en su salud en comparación a una población que no se hubiera expuesto a ese residuo. Se asume el peor escenario posible de exposición (uso limitado o nulo de equipos de protección personal), y se expresa en mg/kg_{peso corporal/día}. Existen lineamientos y criterios específicamente elaborados para la exposición de trabajadores que manipulan productos fitosanitarios, y personas en áreas residenciales vecinas a los agroemprendimientos y otros sitios donde se apliquen/manipulan frecuentemente

Fuente: EFSA, 2014, 2018

Según EFSA (Unión Europea) (EFSA, 2008), el punto de referencia para la estimación de ADI fue el LOAEL informado en un estudio de exposición crónica durante 78 semanas en ratón, usando un FS (Factor de Seguridad) = 300. La dosis de referencia para toxicidad aguda (ARfD) se derivó de los efectos neurotóxicos observados en rata luego de dosificación en bolo, con un FS=100. El AOEL (exposición en el ámbito laboral) se basó en las observaciones de toxicidad sistémica en un estudio de exposición crónica durante 1 año en perros y un FS=100.

Riesgo dietario: tanto para períodos cortos como para consumo crónico a lo largo de toda la vida, la exposición oral dietaria a residuos de acetoclor se estima que totaliza una proporción muy baja de los valores guía de seguridad dietaria. El nivel guía denominado IESTI** puede llegar a representar <1% de ARfD (ARfD** = 1 mg/kg/día) según FAO/WHO (2015).

**IESTI = International Estimate of Short Term Intake. IESTI es un cálculo estimativo de la cantidad total máxima que una población “consume” de un residuo tóxico luego de considerar todos los alimentos que conforman una dieta, asumiendo la porción más grande que pudiera consumir algún individuo de la población que se busca proteger, y luego de seleccionar un valor conservador (protectivo) de concentración de residuo en cada porción diaria de comida. De este modo, IESTI informa cuánto se podría “ingerir” como máximo del agente químico considerado en algún momento de la vida.

En las Tablas 6 y 7 se indica un resumen de las propiedades ecotoxicológicas del acetoclor. Una información más detallada sobre los efectos ecotoxicológicos del herbicida se presenta en el ítem 5.

Toxicidad AGUDA

Tabla 6. Ejemplos de valores de toxicidad aguda de acetoclor para diferentes organismos. DL50, dosis letal 50; CE50, concentración efectiva 50; CL50, concentración letal 50. Fuente: Pesticide Properties Database, University of Hertfordshire (Lewis et. al., 2016).

Grupo animal	Parámetro	Valor	Especie utilizada	Magnitud del efecto adverso
Mamífero	DL50	1929 mg/kg	Rata <i>Rattus rattus</i>	toxicidad moderada
Aves	DL50	928 mg/kg	Codorniz <i>Colinus virginianus</i>	toxicidad moderada
Peces	96 h-CL50	0,36 mg/L	Trucha arco iris <i>Oncorhynchus mykiss</i>	toxicidad moderada
Invertebrados acuáticos	48 h-CE50	8,3 mg/L	Pulga de agua <i>Daphnia magna</i>	toxicidad moderada
Crustáceo acuático	96 h-CL50	1,9 mg/L	Camarón <i>Americanamysis bahia</i>	toxicidad moderada
Plantas acuáticas	7 d-CE50	0,0027 mg/L	Lenteja de agua <i>Lemna gibba</i>	toxicidad elevada
Algas	72 h-CE50	0,0036 mg/L	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	toxicidad elevada
Abejas	DL50 de contacto	>200 µg/abeja	Abeja de miel <i>Apis mellifera</i>	toxicidad baja
Abejas	DL50 oral	>100 µg/abeja	Abeja de miel <i>Apis mellifera</i>	toxicidad baja
Lombrices	14 d-CL50	105,5 mg/kg	Lombriz de tierra <i>Eisenia foetida</i>	toxicidad moderada

Toxicidad CRÓNICA

Tabla 7. Ejemplos de valores de toxicidad crónica de acetoclor para diferentes organismos. NOEC, concentración a la cual no se observa efecto. Fuente: Pesticide Properties Database, University of Hertfordshire (Lewis et. al., 2016).

Grupo animal	Parámetro	Valor (mg/L)	Especie utilizada	Interpretación de la magnitud del efecto adverso
Peces	21 d-NOEC	0,13	Trucha arco iris <i>Oncorhynchus mykiss</i>	toxicidad moderada
Invertebrados acuáticos	21 d-NOEC	0,022	Pulga de agua <i>Daphnia magna</i>	toxicidad moderada
Organismos del sedimento	28 d-NOEC en agua	1,6	<i>Chironomus riparius</i>	toxicidad moderada
Algas	96 h-NOEC	0,00059	<i>Selenastrum capricornutum</i>	toxicidad elevada

1.6.3. Clasificación de seguridad y peligro de acetoclor

Los pictogramas para clasificación de seguridad y peligros relacionados al uso de acetoclor, según el Reglamento CE 1272/2008 (Reglamento sobre clasificación y envasado de sustancias y mezclas de la Comunidad Europea) El Reglamento (CE) 1272/2008 CLP (Clasificación, Etiquetado y Envasado) publicado el 31 de diciembre de 2008 representa la adaptación en la Unión Europea del SGA (Sistema Globalmente Armonizado, GHS, por sus siglas en inglés), que es una regulación aprobada por consenso a nivel mundial y que va siendo sometida a distintas actualizaciones. En la Figura 2, se pueden observar los pictogramas armonizados por el SGA, la *Occupational Safety and Health Administration* de EEUU (OSHA) y la *National Fire Protection Association* (NFPA) de EEUU.

“Acetoclor”

		
Peligro para la Salud	Irritante	Riesgo Ambiental

Figura 4: Identificación de peligro para el acetoclor según CE 1272/2008. CE= Comunidad Europea.

2. Aplicaciones y/o usos

2.1. Marcos regulatorios vigentes, incluyendo uso autorizado, restringido y/o su prohibición (Argentina/ Internacional)

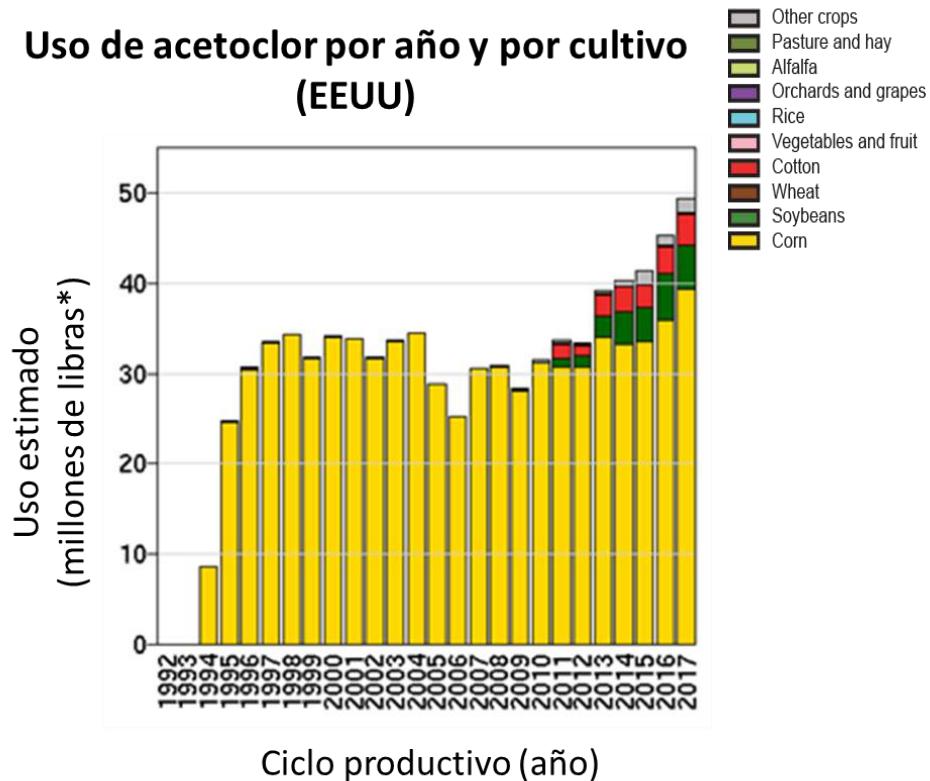
2.1.1. Usos agrícolas

El acetoclor es un herbicida autorizado para su uso en Argentina y en Estados Unidos de Norteamérica (EEUU). Sin embargo, actualmente su uso no está autorizado en la Unión Europea. En EEUU, tiene un registro condicional ante la Sociedad de Registro de Acetoclor (ARP; <http://www.arpinfo.com/legal.html>), establecida por Monsanto Co. y Dow Agrosciences. La contaminación del agua subterránea también puede ser motivo de cancelación del registro. En general, a nivel global el acetoclor se considera un herbicida de uso restringido (RUP, Restricted Use Pesticide) con una clasificación de toxicidad de I (altamente tóxico). Los productos que contienen acetoclor deben llevar la palabra de advertencia "Peligro" en su etiqueta (Extoxnet, 2018). Además, está considerado un “plaguicida en vigilancia” por haber sido clasificado como disruptor endócrino (toxicidad crónica) en la Unión Europea (UTZ, 2015).

“Acetoclor”

En Argentina, acetoclor se encuentra registrado para el control de malezas en cultivos, entre los que se cuentan: algodón, caña de azúcar, girasol, maíz, maní, papa y soja, entre otros (datos de CASAFE, 2020; CIAFA, 2020; SENSA, 2020).

Como aproximación a la dimensión relativa del uso agrícola según el cultivo considerado, se muestra un relevamiento de usos agrícolas de plaguicidas que realiza el US Geological Service (EE. UU.) (Figura 5). En el caso de acetoclor, se encontraron datos de tendencias a lo largo de casi 25 años.



*1 libra = 453,6 g

Figura 5: Cultivos en los cuales existen usos registrados en EEUU de productos herbicidas formulados con acetoclor. Se grafica la proporción del total de acetoclor utilizado (millones de libras) para cada ciclo anual productivo desde 1992 a 2017. Se observa un uso histórico principalmente dirigido al cultivo de maíz, y en los últimos 10 años ha avanzado su uso en la producción de trigo, soja, algodón, y en mucha menor medida otros cultivos.

Fuente:

https://water.usgs.gov/nawqa/pnsp//usage/maps/show_map.php?year=2017&map=ACETOCHLOR&hilo=L14072

Pastures / Hay = pastos y forraje/heno; Orchards and grapes = Frutales (principalmente frutos de pepita) y vid.

“Acetoclor”

Rice = arroz; Vegetables and fruit = verduras y frutas. Cotton = algodón; Wheat = trigo; Soybeans = soja; Corn = maíz

En EEUU su registro como herbicida está vigente, si bien los usos autorizados cambian periódicamente dependiendo de los criterios de las autoridades de municipios, estados federados y del gobierno nacional; en ese país, 21 compañías agroquímicas se encuentran actualmente registradas como proveedoras de productos con este ingrediente activo, la gran mayoría de origen norteamericano (NPIRs, 2020). Como muestra el gráfico anterior, en ese país acetoclor se utiliza principalmente en los cultivos de maíz y soja (WSSA, 2014, USGS, 2020).

En muchos países acetoclor ha sido gradualmente restringido en el rango de aplicaciones autorizadas. En UE, está prohibido comercializar o usar fitosanitarios que contengan acetoclor (UNEP/FAO, 2018). Dicha prohibición se respalda en el retiro de los permisos que aún mantenía como ingrediente activo mediante Commission Implementing Regulation (EU) N°1372/2011 (2011), la regulación precedente EC N°1107/2009 (European Parliament of the Council) en relación al permiso de mercadeo que tenía y la enmienda de la Commission Decision 2008/934/EC (22-12-2011). Todas las autorizaciones de productos fitosanitarios que contenían acetoclor fueron retiradas por las autoridades nacionales de los países miembros el 23 de Junio de 2012, y todos sus usos fueron prohibidos, dando un plazo máximo para que se cumpliera el mandato de la UE hasta el 23 de Junio de 2013. Además, la presencia de residuos de acetoclor en productos alimenticios de consumo humano no es tolerada, y por eso se prohíbe el ingreso a países miembros de la UE de productos importados con niveles en exceso por sobre el límite tolerado. UE le asigna un LMR = 0,01 mg/kg (al igual que a cualquier producto alimenticio con residuos no tolerados). Este nivel se contrapone a los LMRs establecidos por CODEX Alimentarius, China y Argentina (0,02, 0,05 y 0,10 mg/kg, respectivamente) y otros marcos regulatorios, lo cual implica potencialmente una barrera para-arancelaria para el ingreso de productos de países líderes como exportadores de alimentos (como Argentina) en UE (Du, 2016).

En Brasil, el acetoclor se incluye en la lista de sustancias con acción tóxica sobre animales o plantas, cuyo registro puede ser autorizado, en actividades agrícolas y productos de limpieza para el hogar (ANVISA 2020).

En el marco de las Convenciones de Rotterdam y Estocolmo (<http://www.pic.int/>), la UNEP viene desarrollando actividades para el establecimiento de consensos internacionales para el criterio de inclusión o exclusión de acetoclor en el listado de sustancias peligrosas que requieren

mayores restricciones. Esto entra dentro de las discusiones sobre el Control de Transporte Transnacional y Manejo de Desechos Peligrosos de sustancias que tienen un perfil toxicológico y/o ambiental que se asocian a riesgos aumentados de impacto en la salud humana y/o ambiental. La próxima reunión establecida de UNEP para este fin, se realizará en el marco de la Convención de las Partes (Convention of Parties, COP Meeting) de los Convenios de Rotterdam (RC) y Estocolmo, en Mayo-2021. Allí se planea discutir, entre otros, la pertinencia de modificar el estatus internacional de acetoclor. En un documento sobre las últimas decisiones de RC, se reporta un listado de países donde acetoclor se encuentra prohibido (UNEP/RC, 2018), si bien a la fecha este listado puede haberse modificado (Tabla 7).

Tabla 8: Países en donde acetoclor no posee permiso de uso.

CAS número	Nombre de la sustancia	Países donde no está permitido su uso	Grado de restricción
34256-82-1	Acetochlor	Burkina Faso, Cabo Verde, Chad, Union Europea, Gambia, Guinea-Bissau, Líbano, Mali, Mauritania, Nigeria, Senegal, Togo	Prohibición total

2.1.2. Usos urbanos-residenciales y otros no agrícolas de acetoclor

En Argentina no está autorizado su uso a nivel hogareño-peridomiciliario. No existen productos registrados formulados con acetoclor en la denominada “línea jardín” de productos regulados por SENASA (SENASA, 2020; listado disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/senasa/programas-sanitarios/productosveterinarios-fitosanitarios-y-fertilizantes/registro-nacional-de-terapeutica-vegetal>).

Por otro lado, ANMAT define a un producto domisanitario como “...aquellos sustancias o preparaciones destinadas a la limpieza, lavado, odorización, desodorización, higienización, desinfección o desinfestación, para su utilización en el hogar, y/o ambientes colectivos públicos y/o privados.” (http://www.anmat.gov.ar/Domisanitarios/definicion_Domisanitarios.asp; Disposición ANMAT 5702/2017 - ANEXO I). De este modo, los productos herbicidas con acetoclor como principio activo no entran dentro de los criterios vigentes de definición ni en los

productos domisanitarios actualmente registrados (ANMAT, http://www.anmat.gov.ar/webanmat/normativas_domisanitarios.asp).

Se desconoce si hay relevamientos de uso urbano-residencial de productos plaguicidas en Argentina. Como referencia internacional de la ausencia de usos hogareños y peri-domiciliarios en población general, se puede mencionar un relevamiento realizado por California Department of Pesticide Regulation (EEUU) sobre uso de productos agroquímicos en hogares de áreas residenciales ubicados en zonas suburbanas-rurales del Estado de California (Wilen et al., 2002). Se realizaron aproximadamente 1600 entrevistas telefónicas. Si bien hubo 26 respuestas positivas para la presencia de herbicidas en el hogar, ningún entrevistado refirió tener en su hogar productos de acetoclor como principio activo.

Los marcos regulatorios de nuestro país permiten el uso de algunos productos químicos formulados con herbicidas para desmalezado en estaciones de tren, vías del tren, corredores laterales de rutas, caminos y puentes, mantenimiento de parques y jardines, desmalezado de campos no agrícolas (por ejemplo, campos de explotación petrolera y parques eólicos), mantenimiento de alambrados de campos, control de malezas en bordes de acequias, etc. La Guía CASAFE provee condiciones de aplicación para varios de esos usos no agrícolas, especialmente para el desmalezado de alambrados/cercas y control de acequias. En el caso de acetoclor, no se encontraron usos no agrícolas de este tipo (CASAFE, 2020).

En conclusión, no existen usos legales de acetoclor para aplicaciones no agrícolas. Bajo nuestro conocimiento, no se dispone de información cualitativa o relevamientos técnicos-científicos sistemáticos por entes públicos u organismos privados sobre la magnitud del uso no agrícola formal o informal (legal o ilegal), ya sea para los ámbitos urbanos, suburbanos, industriales o rurales.

2.1.3 Resultados de un relevamiento preliminar de uso agrícola en productores de Argentina

Datos de consumo de las diferentes formulaciones de acetoclor en Argentina, por el momento, no fueron disponibles para este equipo profesional. Por lo tanto, para poder estimar los usos de acetoclor se elaboró una encuesta que se envió a productores y asesores. El único criterio de inclusión pre-establecido era que los encuestados debían tener directa injerencia en las

decisiones de uso de fitosanitarios, con el objetivo de relevar datos sobre el uso, o no, en diferentes regiones de la República Argentina. La encuesta fue construida por el grupo de trabajo, instalada en un sistema en línea (cuestionario Google forms), y difundida durante los meses de septiembre-diciembre 2020 principalmente por telefonía móvil (utilizando la plataforma de Whatsapp). La encuesta contenía 11 ítems a responder, la mayoría con el formato de pregunta con opción múltiple, lo cual fue definido luego de una prueba piloto realizada con un grupo pequeño de respondedores. No se solicitaba identificación al encuestado. Las respuestas provinieron principalmente de las provincias de Buenos Aires, Santa Fé, Córdoba, La Pampa, Mendoza, Entre Ríos y Chaco.

Los resultados de dicha encuesta, con un total de 82 encuestados, muestran que las dosis de aplicación más frecuentes de las formulaciones líquidas de acetoclor (n=58), fueron entre 1 y 2 L ha⁻¹ (77,6%) (Figura 6). Por su parte, en la Figura 7, se puede observar que las dosis aplicadas para los formulados comerciales expresadas en ingrediente activo, resultaron entre <1 Kg ha⁻¹ (47,2%) y 2 Kg ha⁻¹ (52,8%).

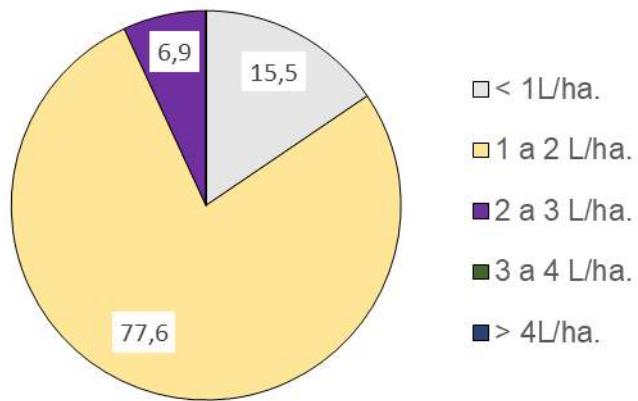


Figura 6: Dosis de aplicación más frecuente (%) de las formulaciones comerciales líquidas de acetoclor (datos propios a partir de encuesta).

“Acetoclor”

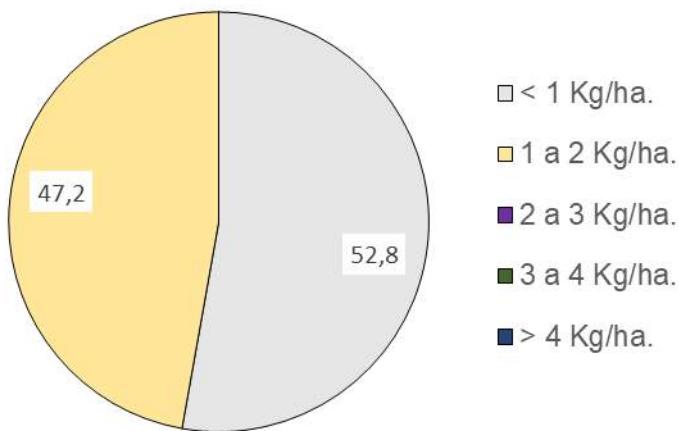


Figura 7: Dosis de aplicación más frecuente (%) del principio activo de formulaciones comerciales sólidas (datos propios a partir de encuesta).

Comparando estos resultados con las dosis utilizadas en EEUU (teniendo en cuenta todas las formulaciones comerciales disponibles), en el manual Herbicide Handbook (WSSA, 2014) se menciona que, a nivel nacional, para el cultivo de soja se aplica 1,5-3,36 Kg acetoclor i.a. ha^{-1} , mientras que en el caso del maíz las dosis oscilan entre 0,93 y 3,6 Kg acetoclor i.a. ha^{-1} . Otras publicaciones más actualizadas referentes al uso de herbicidas en cultivos de maíz y soja de EEUU establecen similares dosis recomendadas en diferentes regiones del país (Ohio, 2018; North Dakota, 2020; Michigan, 2020; Kansas, 2021). Estos valores, muestran claramente que las dosis aplicadas en Argentina son similares o inferiores a las utilizadas en EEUU.

Según la fuente consultada (Ing. J.C. Papa, INTA Oliveros, Prov. Santa Fe), en los últimos 6 años el consumo de productos formulados en Argentina de acetoclor sería de aproximadamente 65% con la formulación al 84%, y el 35% restante con la formulación al 90%. Esto está, sin dudas relacionado a los cultivos en los que se aplica acetoclor. En tal sentido, a partir de los datos propios obtenidos en la encuesta, su principal uso es para cultivos de maíz (70,7%), seguido por girasol y soja en mucha menor medida (13%). Esto concuerda con el relevamiento reportado por USGS (mostrado en Fig. 5) donde se ve que la producción de maíz y soja en EEUU se lleva más del 90% del consumo de acetoclor con fines agroproductivos. En el caso de maíz, como se

expresó anteriormente, la formulación al 84% de i.a. es la recomendada dado que incluye un antídoto protector para el cultivo.

En cuanto al momento de aplicación del acetoclor, se determinó que el 89,7% de los encuestados lo aplicó para preemergencia de los cultivos, un 31% en barbecho químico y un 12,1% como postemergencia. Este último uso, si bien no controla las malezas emergidas, se realiza en algunos casos, para que los residuos de acetoclor alcancen el suelo e impidan la emergencia de malezas presentes en el banco de semillas del suelo.

Adicionalmente, gran parte de los encuestados mencionó que utilizan acetoclor en mezclas con otros compuestos herbicidas, siendo los principales atrazina (76,9%), glifosato (73,1%) y 2,4-D (26,9%). Luego, en menor frecuencia, se encuentran flurocloridona (17,3%), flumioxazin y picloram (15,4%), diflufenican (7,7%), diclosulam (3,8%), entre otros.

Estos datos de respuestas, si bien provienen de un número relativamente bajo de encuestados, sugieren que el uso es el esperable según los registros autorizados de uso y recomendaciones de las instituciones oficiales afines al sector agroproductivo (ver puntos 2.2.1. y 2.2.2.). Otra limitación de la encuesta es que no cubrió todos los tipos de agroemprendimientos. Por ejemplo, no se obtuvieron suficientes respuestas a la encuesta de asesores/productores del norte argentino (Tucumán, Salta y Jujuy) que permitan apreciar el grado de uso de acetoclor (solo o combinado) en el cultivo de la caña de azúcar (incluido en los usos que informa la Guía CASAFE), el cual está principalmente relacionado a la región agroproductiva que abarca esas 3 provincias (Gobierno Nacional, Argentina; https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/sspmicro_cadenas_de_valor_azucar.pdf). Por lo antedicho, esta encuesta tiene el carácter de exploratoria y preliminar.

2.2. Tecnologías de aplicación (dosis, metodologías de aplicación aérea/terrestre, cultivos en los que se aplica, momentos de aplicación)

2.2.1. Aplicaciones agrícolas autorizadas en pre-siembra y pre-emergencia

El acetoclor es un herbicida residual y selectivo para el control en pre-emergencia de malezas anuales y algunas latifoliadas. Su aplicación como pre-emergente, está recomendada para los cultivos de maíz, girasol, maní, algodón y caña de azúcar, mientras que en soja se debe aplicar

en pre-siembra del cultivo (CASAFE, 2020). En el caso de la papa, también se puede aplicar en preemergencia del cultivo, aunque se recomienda mezclarlo con otro herbicida que posea mejor espectro de control de malezas latifoliadas, como por ejemplo flurocloridona (Eyherabide, 1995). Asimismo, acetoclor también se encuentra formulado comercialmente en Argentina, conjuntamente con una sustancia protectora, para aumentar la selectividad en el cultivo de maíz (CASAFE, 2020). Entre las malezas que controla (registradas en SENASA), se encuentran las siguientes especies de gramíneas: Capín (*Echinochloa crus-galli*), Cola de zorro (*Setaria spp.*), Pasto colorado (*Echinochloa colonum*), Pasto de cuaresma (*Digitaria sanguinalis*), Pie de gallina (*Eleusine indica*), Sorgo de Alepo de semilla (*Sorghum halepense*), Triguillo (*Leptochloa uninervia*). También controla algunas especies de malezas dicotiledóneas: Chamico (*Datura ferox*), Chinchilla (*Tagetes minuta*), Quínoa (*Chenopodium quinoa*), Verdolaga (*Portulaca oleracea*) y Yuyo colorado (*Amaranthus quitensis*, *Amaranthus palmeri*), entre otras.

2.2.2. Modalidades y consideraciones particulares para los protocolos de aplicación

Ya sea en el tratamiento de pre-emergencia o en pre-siembra incorporado, el acetoclor se aplica con equipos terrestres convencionales. El acetoclor es un herbicida cuyos residuos en el suelo se retienen en los coloides del mismo (arcillas y materia orgánica principalmente). Por tal motivo, requiere humedad para que esté disponible en la solución del suelo y de esta manera pueda absorberse por las malezas. Esta humedad en forma de lluvia o riego, debe ocurrir dentro de los 10 días posteriores a la aplicación, en el caso de aplicar en suelos con escasa disponibilidad de humedad, para que el herbicida esté disponible al momento de la germinación-emergencia de las semillas de malezas. Obviamente, la cantidad de agua requerida para que esté disponible el herbicida es menor cuando se aplica sobre suelo con buena disponibilidad de humedad o incluso no es importante la ocurrencia de lluvias. Por otra parte, el acetoclor no requiere incorporación al suelo mediante implementos mecánicos.

El acetoclor, y los herbicidas cloroacetamidas, se absorben en las gramíneas preferentemente por el coleóptilo o nudo coleoptilar y en las latifoliadas por el hipocótile o epicótile (Anzalone, 2007; WSSA, 2014). Por tal motivo, al momento de la aplicación no debe haber plantas de malezas emergidas con presencia de hojas o cotiledones puesto que no serán controladas. En el caso de siembra convencional, se recomienda sembrar lo más cerca posible de la última remoción del suelo, a fin de evitar que haya malezas emergidas cuando el herbicida llegue al

suelo. En caso de que las malezas comienzan a nacer antes de la activación del producto, se recomienda controlarlas con una pasada rápida y liviana de rastra rotativa. Esta labor no afectará la actividad de acetoclor, obteniéndose mejores resultados cuando se realiza de 12 a 14 días después de la siembra. Para el caso de girasol y maní, acetoclor puede aplicarse desde el momento de la siembra y hasta las 48 h posteriores. Si se lo aplica luego de ese lapso, pueden manifestarse síntomas de fitotoxicidad. En el caso del cultivo de soja se puede aplicar hasta 15 días antes de la siembra (CASAFE, 2020).

2.2.2.1. Recomendaciones para la aplicación de acetoclor – Dosis utilizadas

Dado que el acetoclor se comercializa formulado como concentrado emulsionable, se debe mezclar con agua limpia para su aplicación como pulverizado. En lo referente a Equipos, Volúmenes y Técnicas de Aplicación, en aplicaciones manuales o con equipos terrestres de cobertura total, debe utilizarse un volumen de 80 a 140 litros de agua, a una presión de trabajo de 25 a 40 libras por pulgada cuadrada. Para preparar el caldo de aplicación, se recomienda agregar agua al tanque de la pulverizadora hasta un tercio o la mitad de su capacidad y luego verter lentamente la cantidad recomendada de acetoclor formulado comercial, con el agitador en marcha. Finalmente, se debe completar la capacidad del tanque. Se debe mantener el agitador en funcionamiento durante la pulverización.

En lo referente a las dosis de uso, las mismas están en función de la textura del suelo y/o contenido de materia orgánica, el cultivo en cuestión y si se aplica sólo o en mezcla con otros herbicidas. En este sentido, el formulado que posee 90% de i.a. de acetoclor posee una dosis recomendada de 2,0 L/ha para suelos de texturas livianas (arenoso a franco arenoso), de 2,5 L/ha para texturas medias (franco arenoso a franco limoso) y de 3,0 L/ha para texturas pesadas (franco limoso a franco arcilloso). En cambio, si se utiliza el formulado al 84% que posee protector para el maíz, las dosis son de 2,5, 3,0 y 3,5 L/ha para suelos de textura liviana, media y pesada, respectivamente. En cuanto a la aplicación de acetoclor en mezcla con otros herbicidas, ésta dependerá del cultivo en cuestión. Así, en caña de azúcar y maíz se puede aplicar con atrazina o flurocloridona (Tabla 8). En soja y papa con metribuzin, mientras que en girasol y algodón se puede mezclar con flurocloridona (Tabla 10). Debe considerarse que las dosis de las mezclas dependerá del tipo de suelo y textura al igual que de los cultivos en cuestión (CASAFE, 2020).

Tabla 9: Dosis de acetoclor (90% i.a.) en caña de azúcar y maíz en mezcla con flurocloridona (25% i.a.) o atrazina (50% i.a.) (fuente CASAFE, 2020).

Suelo	Cultivos					
	Caña de azúcar		Caña de azúcar		Maíz	
	Acetoclor	Flurocloridona	Acetoclor	Atrazina	Acetoclor	Atrazina
L/ha						
Liviano	2.0	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5
Medio	2.5	2.5	2.5	2.5	2.0	2.0
Pesado	3.0	3.0	3.0	3.0	2.5	2.5

Tabla 10: Dosis de acetoclor (90% i.a.) en girasol, maíz, algodón y soja en mezcla con flurocloridona (25% i.a.) o metribuzin (48% i.a.) (fuente: CASAFE, 2020).

Suelo	Cultivos			
	Girasol, maíz, algodón		Soja	
	Acetoclor	Flurocloridona	Acetoclor	Metribuzin
L/ha				
Liviano < 2% MO ¹	0.75	0.75	0.5	0.5
Liviano > 2% MO ¹	1.0	1.0	0.75	0.75
Medio	1.25	1.25	1.0	1.0
Pesado	1.5	1.5	1.5	1.5

¹ MO: porcentaje de materia orgánica

2.2.3. Intensidad de los tratamientos agrícolas con acetoclor respecto a la extensión de las regiones agroproductivas

El acetoclor es uno de los herbicidas más utilizados a nivel mundial (Zhang, 2018; FAO, 2020). Su aprovechamiento para el control de malezas en muchos cultivos hace que anualmente se utilice y libere al ambiente una carga considerable de este ingrediente activo y los co-formulados de sus productos. En el análisis costo-beneficio para el uso de plaguicidas, uno de muchos puntos a considerar es la carga de ingrediente activo que se debe aplicar para conseguir un determinado nivel de control de la plaga blanco. El Servicio Geológico Nacional de Estados Unidos de Norteamérica (US Geological Service, USGS) realiza relevamientos del uso de productos plaguicidas en una parte considerable de las zonas agroproductivas y esa información es volcada en distintos documentos que incluyen un análisis de datos mediante herramientas de georeferenciamiento. En la Figura 8 se puede apreciar la variabilidad de intensidad de

aplicaciones según la zona para lo informado sobre el ciclo productivo 2017. Lo remarcable de este mapa es que se observa un rango de concentración de carga ambiental de entre <1,46 a >43,25 libras/milla² (<0,68 a >7,53 Kg/km²). Este rango amplio (aprox. un orden de diferencia entre el mínimo y el máximo) de dosis de aplicación parece sugerir que puede haber variabilidad considerable en la consecuente contaminación del ambiente durante cada ciclo productivo, si bien hay que tener en cuenta que el relevamiento no incluye el 100% de los agroemprendimientos (USGS, 2020).

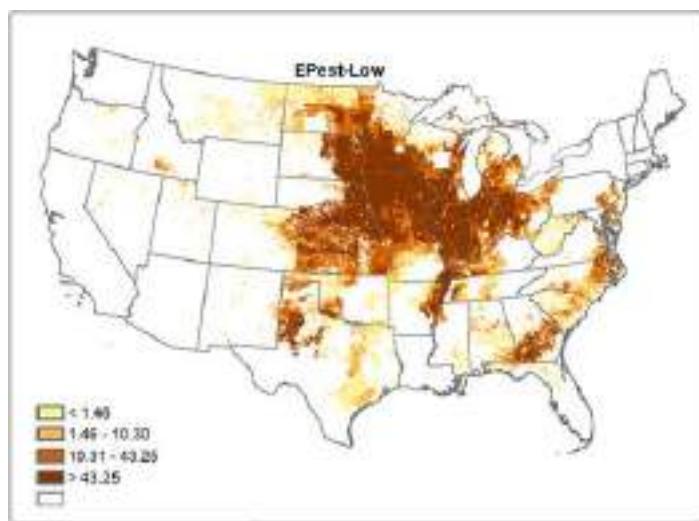


Figura 8: Estimación del uso agrícola de acetoclor en los Estados Unidos de Norteamérica según un relevamiento de cantidad aplicada en tierras cultivadas, en libras por milla cuadrada (1 libra = 453,6 g). La gráfica corresponde al año 2017. En blanco, zonas sin uso o no relevadas por este estudio. Extraido a partir de:

https://water.usgs.gov/nawqa/pnsp//usage/maps/show_map.php?year=2017&map=ACETOCHLOR&hilo=L

2.2.4. Cuidados y precauciones en el uso de formulaciones comerciales de acetoclor

(Costa et al, 1997; Etiennot y Piazza, 2010; Magdalena et al 2010; Brambilla, 2012; CASAFE, 2020; CIAFA, 2020).

Aplicación: a continuación, se presenta una lista de precauciones que deben ser tenidas en cuenta al aplicar productos formulados con acetoclor.

- Mezclar el producto a campo no en lugares cerrados.
- No pulverizar en días ventosos.

- Evitar el contacto con la piel y los ojos usando protector facial, antiparras, botas, guantes y ropa apropiada para la manipulación de productos químicos durante el manejado del producto.
- No destapar picos ni boquillas con la boca.
- No comer, fumar o beber durante la manipulación y aplicación del producto.
- Lavarse las manos cuidadosamente y limpiar el equipo de protección personal luego del contacto con el producto.
- El equipo de pulverización debe enjuagarse con agua luego de cada aplicación evitando la contaminación de agua de riego o de uso doméstico.

Tratamiento de remanentes: Pulverizar los remanentes sobre terrenos agrícolas no cultivados.

Tratamiento y método de destrucción de envases vacíos: Los envases vacíos deben escurrirse bien, luego lavarse por lo menos tres veces, inutilizarse y finalmente disponerlos según normas locales.

Almacenamiento: Almacenar en su envase original a temperaturas superiores a 0°C, en lugares secos y lejos del fuego.

Derrames: En caso de derrame absorber con arena u otro material inerte y recolectar el material en contenedores bien cerrados y etiquetados, para su posterior disposición según regulaciones locales. Enjuagar el área de derrame, evitando la contaminación del agua de riego y de uso doméstico.

2.2.5. Restricciones de uso

No se establece período de carencia por ser su uso posicionado para aplicaciones al suelo o rastrojo, y por no ser aplicado al follaje o partes comestibles de los cultivos. Sin embargo, en caso que el cultivo o sus subproductos se destinen a la exportación, deberá conocerse el límite máximo de residuos (LMR) del país de destino y observar el período de carencia que corresponda a ese valor de tolerancia (WSSA, 2014; CASAFE, 2020).

El acetoclor se descompone gradualmente y no afecta a los cultivos posteriores cuando han transcurrido al menos tres meses de ser aplicado. Si por algún motivo es preciso sembrar dentro

“Acetoclor”

de los tres meses de aplicado, se recomienda sembrar maíz, soja, girasol o maní. Otros cultivos pueden sufrir daños por fitotoxicidad si se siembran en suelos tratados dentro de este período.

Los formulados comerciales de acetoclor suelen ser compatibles con la mayoría de los plaguicidas, herbicidas residuales, productos a base de glifosato y fertilizantes fluidos, cuando se aplica a las dosis recomendadas.

En casos de condiciones ambientales severas tales como lluvias excesivas o bajas temperaturas luego de la aplicación, pueden observarse síntomas de fitotoxicidad en el cultivo tratado. Estos, se manifiestan como arrugado de las hojas y acortamiento de los entrenudos, son completamente reversibles y no afectan al rendimiento (CASAFE, 2020).

Los formulados comerciales de acetoclor así como de los demás plaguicidas, deben ser comercializados y aplicados dando cumplimiento a la/s leyes, norma/s y procedimientos provinciales y municipales correspondientes. El tiempo de reingreso al área tratada será de 12 h.

2.2.6. Moléculas herbicidas con un perfil agronómico y de costo/beneficio similar a acetoclor

Como se detalló en el punto 2.2.1., el acetoclor controla las siguientes especies de gramíneas: Capín (*Echinochloa crus-galli*), Cola de zorro (*Setaria spp.*), Pasto colorado (*Echinochloa colonum*), Pasto de cuaresma (*Digitaria sanguinalis*), Pie de gallina (*Eleusine indica*), Sorgo de Alepo de semilla (*Sorghum halepense*), Triguillo (*Leptochloa uninervia*).

También controla algunas especies de malezas dicotiledóneas: Chamico (*Datura ferox*), Chinchilla (*Tagetes minuta*), Quínoa (*Chenopodium quinoa*), Verdolaga (*Portulaca oleracea*) y Yuyo colorado (*Amaranthus quitensis*, *Amaranthus palmeri*), entre otras.

Sin embargo, acetoclor es un herbicida que posee mejor efectividad sobre malezas gramíneas (poáceas) anuales respecto de las latifoliadas o dicotiledóneas. Por eso, en general no suele aplicarse sólo sino en mezclas con otros herbicidas que poseen mayor efectividad sobre malezas dicotiledóneas (Tablas 8 y 9).

Una de las ventajas que posee el acetoclor, y en general los demás herbicidas de la misma familia química (alfa-cloroacetamidas), es que su modo de acción no presenta hasta la actualidad especies de malezas que posean resistencia al mismo. Asimismo, entre las malezas que

“Acetoclor”

controla, se encuentran algunas que poseen resistencia a los mecanismos de acción de herbicidas muy utilizados en barbechos y cultivos de verano de Argentina. Tal es la situación de Pasto colorado (*Echinochloa colonum*) también conocido como Capín, especie *Echinochloa colona*, el cual es resistente a inhibidores de la enzima 5-enolpiruvatoshikimato-3-fosfato-sintetasa, EPSPS (glifosato) (Anzalone, 2007; Arregui y Puricelli, 2016; SENASA, 2020b); Yuyo colorado, especie *Amaranthus quitensis*, resistente a inhibidores de la EPSPS (glifosato), inhibidores de la enzima acetolactato-sintetasa ALS (sulfonilureas, sulfonamidas, imidazolinonas, etc.), y a auxinas sintéticas (dicamba); Yuyo colorado, especie *Amaranthus palmeri*, resistente a inhibidores de EPSPS y ALS; Capín, especie *Echinochloa crus-galli*, resistente a inhibidores de la EPSPS y ALS; Sorgo de Alepo de semilla, especie *Sorghum halepense*, resistente a inhibidores de la EPSPS y de la Acetil coenzima A carboxilasa (ACCasa) como son los graminicidas post-emergentes (*Cicloexano dionas* y *Ariloxifenoxy propionatos*); Pie de gallina también llamada Pata de ganso, especie *Eleusine indica*, resistente a inhibidores de EPSPS y ACCasa (SENASA, 2020b).

Teniendo en cuenta el espectro de acción, la efectividad tanto sobre malezas resistentes o no resistentes, la residualidad en el suelo, así como el momento de aplicación y su selectividad en cultivos, los primeros candidatos a considerar con perfil similar son Metolacloro y S-Metolacloro, los cuales pertenecen al mismo grupo químico que acetoclor (alfa-cloroacetamidas). Estos herbicidas se están utilizando ampliamente en Argentina desde hace al menos 20 años en el caso de S-Metolacloro, y más de 20 años el Metolacloro. Además de poseer espectros de acción, residualidad, uso en cultivos y momentos de aplicación bastante similares, estos herbicidas presentan la ventaja de ser menos fitotóxicos sobre los cultivos en comparación con el acetoclor. También pueden aplicarse en mezcla con los mismos herbicidas acompañantes de acetoclor (Tablas 8 y 9). Por tanto, desde estos puntos de vista podrían constituirse en moléculas claramente sustitutas de acetoclor, con el cual compiten comercialmente desde hace tiempo. Alguna desventaja comparativa de estos herbicidas podría mencionarse desde el punto de vista de la efectividad sobre algunas malezas dicotiledóneas, si bien eso no los descalifica (Bedmar, 1999).

Además de Metolacloro y S-Metolacloro, otro herbicida candidato a tener en cuenta es Pendimetalin. Este herbicida perteneciente al grupo de las dinitroanilinas (Anzalone, 2007; Arregui y Puricelli, 2016; HRAC, 2020), posee un modo de acción consistente en la inhibición de

la formación de los microtúbulos durante la mitosis de las células de plantas sensibles y fue introducido al mercado argentino hace más de 20 años (Anzalone 2007). Las características de este herbicida que lo podrían convertir en una molécula a tener en cuenta, son que su modo de acción no presenta resistencia actualmente en Argentina, el espectro de control de malezas es prácticamente similar, su residualidad en el suelo es similar o superior a acetoclor, el momento de aplicación y los cultivos en que se puede aplicar son en gran parte semejantes poseyendo mayor selectividad en los mismos.

Las moléculas citadas, constituyen alternativas con un perfil agronómico en gran medida similar a acetoclor. Otras alternativas que podrían ser contempladas, no reúnen todas las características enumeradas sino algunas, y en especial dependen de cada cultivo en particular. La principal ventaja de las moléculas que se citan a continuación, es que poseen control de las especies de malezas resistentes anteriormente citadas. En este caso podría mencionarse a piroxasulfone que posee un modo de acción similar a acetoclor pero pertenece al grupo químico de las Isoxazolinas y está registrado actualmente para su utilización en trigo, cebada, maíz y soja (Anzalone, 2007). También, pero básicamente para el cultivo de maíz, se dispone de biciclopirona, mesotrione, tolpiralate y topramezone, que son inhibidores de la síntesis de carotenoides (Arregui y Puricelli, 2016; HRAC, 2020).

De todas maneras, cabe destacar que, si bien desde el punto de vista agronómico podrían encontrarse algunos herbicidas sustitutos como los mencionados en esta sección, cualquier sustitución potencial debería ir precedida por una evaluación de riesgo ambiental completa e idónea. En este sentido, es muy probable que las dificultades encontradas para recopilar información para acetoclor, se repitan para los herbicidas mencionados fueren de uso reciente o no, lo cual seguramente constituirá un impedimento de hecho.

2.3. Desvíos de uso en Argentina

2.3.1. Uso de acetoclor en el ámbito de la producción de agroalimentos

Respecto a los desvíos de usos o usos no autorizados en Argentina, en la actualidad, los casos más frecuentes están relacionados con el uso de algún producto plaguicida en horticultura o en cultivos menores que no tienen registro o autorización de uso para tal fin (Jorgelina Montoya y Carolina Sasal; comunicación personal).

Por su parte, también podrían presentarse situaciones de uso de combinaciones o mezclas fuera de registro y/o incompatibles: en Argentina las combinaciones o mezclas de herbicidas entre sí o con otros fitosanitarios son susceptibles de registro en SENASA. Las mezclas realizadas y aplicadas fuera de ese registro de usos autorizados de SENASA carecen de cobertura legal y son pasibles de sanciones. Por otra parte pueden presentarse incompatibilidades que se manifiestan desde la formación de precipitados, cremas, gomas, etc. a nivel del tanque de aplicación de la pulverizadora, hasta la reducción o anulación de la eficacia de uno o más componentes de la mezcla.

En lo referente a acetoclor, la ausencia quasi-total de niveles detectables de residuos en las muestras evaluadas anualmente por SENASA (Plan Vegetal; Plan CREHA), tanto en los productos con aplicación autorizada como en los ítems/alimentos para los cuales no está legalmente aprobado, parece sugerir un impacto bajo-nulo de los desvíos de uso de acetoclor, si los hubiera, a nivel del riesgo dietario (ver más detalle en sección 7.2.5., Residuos en Alimentos).

2.3.2. Uso de acetoclor en áreas con restricciones

Existen restricciones de uso para muchos plaguicidas, incluyendo herbicidas, en centros urbanos, áreas peri-urbanas, proximidades de cursos o espejos de agua, y sitios con concentración de flora o fauna sensible. La distancia que se debe respetar entre las tierras tratadas para fines agrícolas a los límites de las zonas protegidas depende en gran parte de las normativas municipales y provinciales. Asimismo, las condiciones ambientales (climáticas) al momento de la aplicación y la calibración/regulación del equipo aplicador (entre otros), son también aspectos sumamente importantes que deben ser tenidos en cuenta y respetarse a fin de reducir al mínimo posible los riesgos de impacto ambiental. Todas las cuestiones a ser tenidas en cuenta, se encuentran normadas y especificadas en lo que se conoce como Buenas Prácticas de Uso Agronómicas (BPA) de los plaguicidas, existiendo abundante información disponible al respecto (SENASA, 2010; MAGyP, 2020; CASAFE, 2020; Red de Buenas Prácticas Agropecuarias, 2020). Asimismo, las leyes y reglamentaciones vigentes en las provincias argentinas que norman la compra, venta, uso y aplicación de plaguicidas, establecen que todo profesional Ingeniero Agrónomo matriculado que recomiende el uso/aplicación de algún plaguicida, debe completar la llamada Receta Agronómica y especificar claramente en ella, todos los aspectos que hacen al uso adecuado y legal de estas sustancias (CASAFE, 2020).

“Acetoclor”

En lo referente a acetoclor, actualmente en Argentina no existen registros para usos no agrícolas. Estos usos, comprenden alambrados, caminos, vías férreas, áreas no cultivadas y áreas sin cultivo (Tabla 11), en los que sólo pueden aplicarse los herbicidas autorizados oportunamente por SENASA (CASAFE, 2020).

Tabla 11: Herbicidas registrados para su utilización con fines no agrícolas (CASAFE, 2020).

Uso	Herbicidas
Alambrados	2,4-D éster etilexílico, Glifosato, Imazapir, Paraquat dicloruro
Áreas no cultivadas	Diurón, Glifosato, Metam sodio, MSMA
Áreas sin cultivo	Tricloruro acetato de sodio, 2,4-D sales DMA y sódica, 2,4-D éster, Glufosinato de amonio, Imazapir, Picloram+Triclopir
Caminos	2,4-D éster etilexílico, Paraquat dicloruro
Vías férreas	2,4-D éster etilexílico, Glifosato

Asimismo, acetoclor tampoco se encuentra registrado y/o autorizado por SENASA entre los plaguicidas de la llamada “línea jardín” (SENASA, 2020) (Tabla 12), los cuales son en su mayoría sustancias con actividad principalmente insecticida.

Tabla 12: Ingredientes activos plaguicidas registrados en la “línea jardín” en SENASA (SENASA, 2020).

Tipo de plaguicida	Ingredientes activos
Herbicida	Glifosato, Glifosato equivalente ácido, MCPA,
Insecticida	Abamectina, Acefato, Aceite mineral, Aceite mineral refinado, Alfacipermetrina, Azadiractina, Carbaryl, Cipermetrina, Clorpirifos, Clorpirifos+Cipermetrina, Deltametrina, Deltametrina+Cipermetrina, Dimetoato, Fenitrotion, Fipronil, Imidacloprid, Lambdacialotrina, Mezcla de ésteres y de jabón, Oleato de potasio, Sulfluramida
Fungicida	Benomil, Captan, Carbendazim, Mancozeb, Oxicloruro de cobre, Tebuconazole, Zineb
Molusquicida	Metaldehído

En los últimos 10-20 años la preocupación sobre los efectos colaterales de los plaguicidas sobre la salud humana y el ambiente ha hecho reconsiderar algunas reglamentaciones en los sectores

privado y público. Por ejemplo, hace pocos años la Defensoría del Pueblo de La Nación (DPN) instruyó a las empresas contratistas que se encargan del mantenimiento de la traza de vías del ferrocarril que suspendan la aplicación de algunos herbicidas para el control de malezas dentro del ámbito urbano, lo cual fue motivado en parte por la denuncia de uso abusivo del herbicida glifosato, entre otros principios activos (UTN, 2010; Rieles Revista, 2013; DPN, 2016). Además, existen reportes periodísticos que denuncian uso indebido de herbicidas en zonas peri-urbanas: INFOBAE (2019) divulgó un caso judicializado de uso aparentemente negligente de acetoclor. De cualquier modo, como se mencionó previamente, en el caso de acetoclor, en Argentina no existen registros vigentes de productos autorizados para aplicaciones hogareñas/domiciliarias (domisanitarios; regulado por ANMAT) ni para la denominada “línea jardín” (regulado por SENASA), ni para el desmalezado urbano, suburbano o rural con otros fines (CASAFE, 2020).

El acetoclor fue uno de los agroquímicos mencionados en el listado de ingredientes activos que la Comisión Nacional de Investigaciones de Agroquímicos, CNIA (Poder Ejecutivo Nacional, República Argentina) propuso en 2009 que debían ser evaluados en nuestro país en lo que se refiere a su uso e impacto adverso en la Salud Pública (art. 3, decreto PEN 21/09; <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=149505>).

3. Estimación de la cantidad de producto, importado, exportado y utilizado

Importaciones – exportaciones vs. producción de granos

El SENASA a través de Dirección de Agroquímicos y Biológicos informa valores de importación y exportación de acetoclor. En las Figuras 9 y 10 se puede observar los valores anuales (2006 a 2018) de importación, exportación (cuando los hubiese) expresados en toneladas de producto técnico de concentraciones entre 92% - 98%.

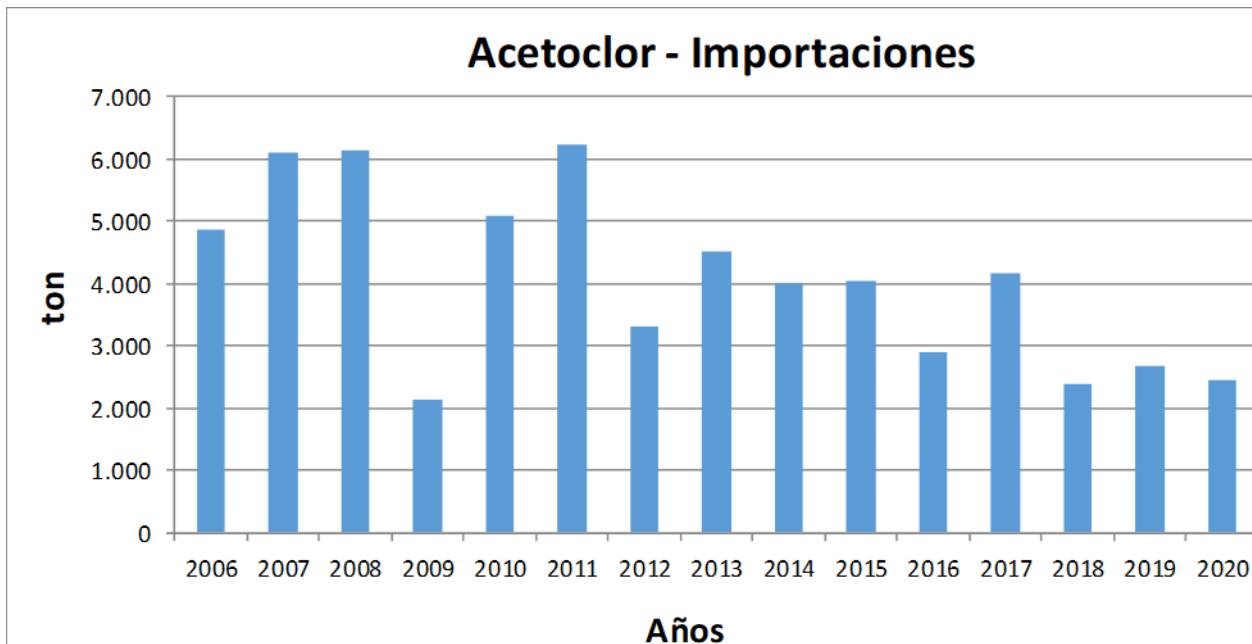


Figura 9. Importaciones de acetoclor durante el período 2006-2020. Datos tomados de: <https://www.ciafa.org.ar/info-fitosanitario-mercado>, y Aduana Argentina.

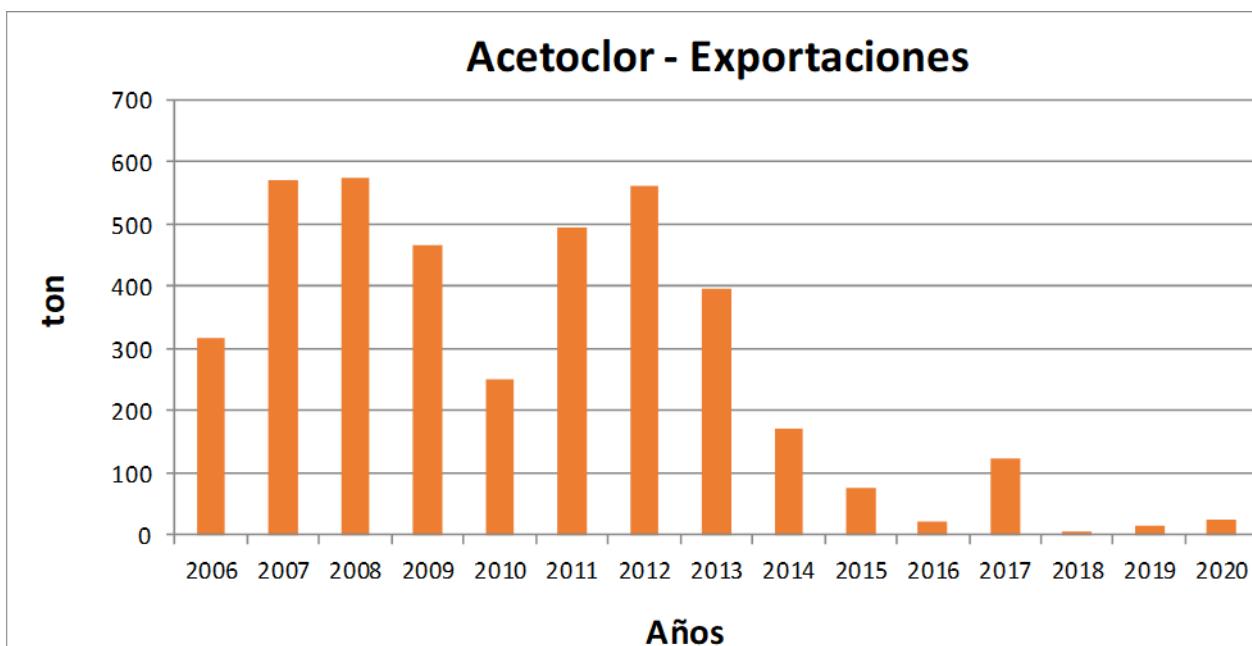


Figura 10. Exportaciones de acetoclor durante el período 2006-2020. Datos tomados de: <https://www.ciafa.org.ar/info-fitosanitario-mercado>, y Aduana Argentina.

Como puede observarse en la Figura 9, durante el 2011 se registró el pico máximo de importación de acetoclor con algo más de 6200 toneladas y desde ese año, en adelante, existe una leve tendencia a la baja reduciéndose aproximadamente a un 60% las importaciones de dicho herbicida al 2020. Una tendencia similar puede observarse con las exportaciones en la Figura 10, donde la mayor exportación fue en el 2012 con algo más de 560 toneladas los cuales se redujeron en un 80 y 100% en los últimos años.

Respecto del origen de las importaciones de productos técnicos de acetoclor a la Argentina, provienen desde China y USA. Por otro lado, las exportaciones de acetoclor, en los últimos 3 años, fueron hacia Bolivia y Paraguay.

A modo de referencia, se pueden mostrar las tendencias de área sembrada y producción en el mismo periodo para los cultivos donde más se utiliza acetoclor (aplicaciones autorizadas), por ejemplo en cultivos de maíz. Con este producto las tendencias decrecientes de exportaciones parecen correlacionar con las tendencias crecientes en producción. Justamente en la campaña 2016-2017 se observa un récord de producción, con casi 50 mill/ton, el cual coincide con el periodo de niveles mínimos de exportación. Esto surge de comparar la Figura 10 y estadísticas para maíz mostradas en la Figura 11 en Panel A. Por otro lado, para el caso de la soja también se observa una tendencia levemente creciente entre los ciclos productivos 2008-2009 y 2016-2017 (Figura 12) y en el caso del girasol (Figura 13), la tendencia creciente se da también en un período (2013-2014 a 2018-2019) que se superpone a los antedichos para soja y maíz.

Periodo 2006-2018. En millones de tn. y % de variación



Gráfico 4. Superficie sembrada y rendimiento
Periodo 2006-2018. En millones de ha y kg/ha

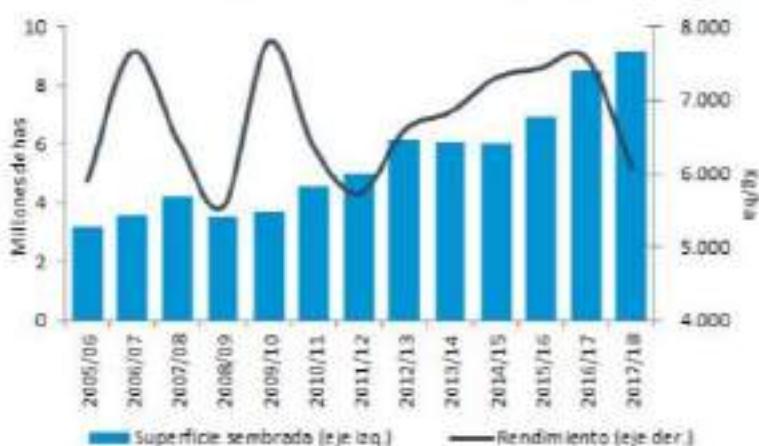


Figura 11: Tendencias para la producción de maíz y soja en Argentina entre 2005-2006 y 2017-2018. Panel A – MAÍZ Fuente: Ministerio de Hacienda (2019). Informes de Cadenas de Valor: Maíz, Febrero 2019. Gobierno Argentino. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/sspmicro_cadenas_de_valor_maiz.pdf

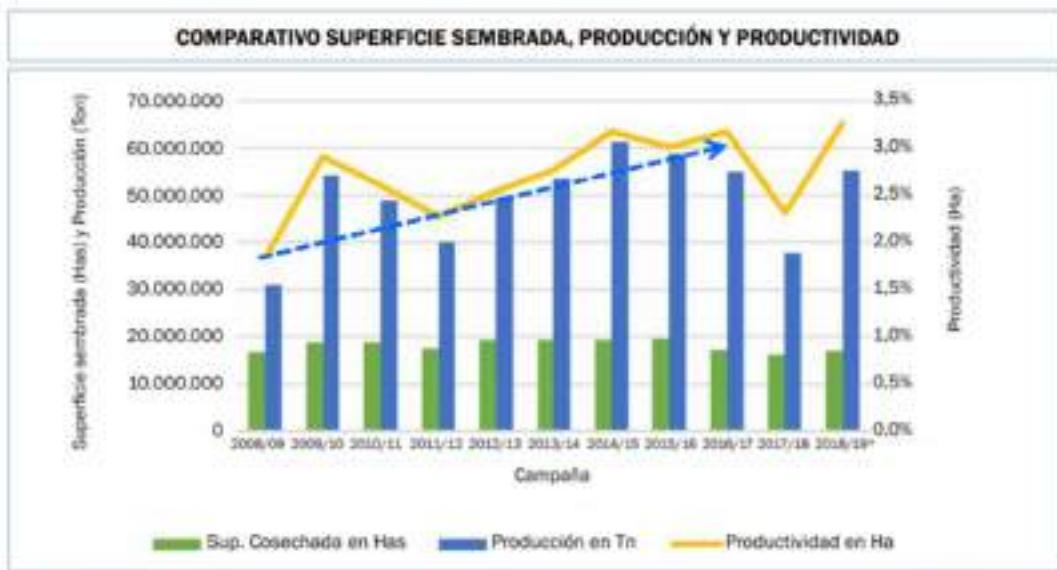


Figura 12: Comparativo de superficie sembrada, producción y productividad de soja. Panel B. Fuente: MAGP (2019). SISA, Sistema de Información Simplificado Agrícola. Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca de la Nación. Gobierno Argentino. La flecha punteada en azul claro marca la tendencia creciente entre 2008 y 2016-2017. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe_soja.pdf



Figura 13: Área sembrada y producción en Argentina de girasol. Panel C. Fuente: RuralNet (2020). Industrialización y exportaciones de girasol 2019/2020. En naranja se enfatiza la tendencia creciente de la producción de girasol en Argentina en 2013-2019. <https://ruralnet.com.ar/industrializacion-y-exportaciones-de-girasol-2019-20/>

Si bien una tendencia de niveles de producción no está exclusivamente asociada a la cantidad de un plaguicida que se consumió para alcanzar ese rendimiento (aún cuando el plaguicida esté incluído en aplicaciones autorizadas y de 1^a/2^a elección para el cultivo evaluado), las correlaciones entre los patrones temporales mostrados parecen confirmar la inclusión de acetoclor en paquetes tecnológicos para el control de plagas para maíz, soja y girasol. Con lo cual, podría concluirse que hay la tendencia creciente de su liberación al ambiente en el ámbito de producción agroalimentaria local. Sin embargo, también hay una tendencia actual a cambios en el uso del acetoclor en diferentes cultivos, como por ejemplo en el maíz, donde el acetoclor está siendo reemplazado por el metolacloro (ver de este informe punto 5.2.7. Moléculas herbicidas con un perfil agronómico y de costo/beneficio similar a acetoclor), lo cual también podría ser una de las causas de la baja de importaciones de este herbicida en los últimos 5-8 años.

A fin de comparar las tendencias de importaciones de acetoclor en Argentina con la de países vecinos, a partir de los datos publicados por los entes oficiales de Uruguay (Uruguay - MGAP - DGSA / División Control de Insumos) donde, en los años 2016, 2017 y 2019 se importaron 292.000 L, 452.760 L y 277.000 L, respectivamente. Estos datos corresponden al 10% aproximadamente respecto a lo importado por Argentina. Desde el punto de vista de la tendencia, se observa un comportamiento similar en dicho período con respecto a las cantidades importadas tanto por Argentina como por Uruguay.

4. Dinámica ambiental considerando sus fuentes y reservorios

4.1. Liberación no controlada desde la cadena productiva (por ej., manejo/descarte de envases; limpieza de camiones y equipamientos en forma inadecuada/negligente; silos; deriva; zona buffer)

Hasta la actualidad, no se cuenta con relevamientos oficiales de Argentina en cuanto a liberación no controlada de acetoclor desde la cadena productiva. La liberación no controlada puede ocurrir de diversas formas:

- Limpieza de equipos en cursos de agua, reservorios de agua, tanques y sitios sin infraestructura adecuada para contener y/o descontaminar los efluentes.
- Comercialización de herbicida fraccionado a usuarios no idóneos (uso de condiciones de aplicación inadecuadas)

“Acetoclor”

- Limpieza incompleta y/o negligente de envases
- Descarte y quema de envases antes de eliminar los productos
- Aplicaciones bajo condiciones climáticas adversas (por ej., en días ventosos)
- Equipos de aplicación circulando con pérdidas
- Almacenamiento de los formulados concentrados o diluidos en envases o contenedores sin cierre hermético (contacto con el aire).
- Almacenamiento y uso de envases deteriorados
- Distribución a granel (facilita errores por ausencia de identificación clara del producto; problemas por ausencia de etiquetado y recomendaciones de uso de origen; uso de envases inapropiados para almacenamiento, acopio y manipuleo).

Diversos estudios de encuestas y evaluaciones de campo de nuestro país realizadas en el pasado muestran que puede ocurrir una combinación de todas estas fuentes de liberación no controlada, informal y peligrosa para la salud humana y la biota en general (MINSAL/Ambiente/AAMA/OPS, 2007; Casadinho, 2019). Por ejemplo, en 2007 un estudio colaborativo de cobertura nacional realizado por la Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sostenible de la Nación reportó que en Catamarca ~88% de los productores entrevistados “*no conocían la técnica del triple lavado de los envases de plaguicidas*”, y en la zona hortícola relevada de la Prov. Buenos Aires ese desconocimiento similarmente llegada a ≥80%; además, ~50-60% de los trabajadores *realizaban procedimientos incorrectos* en esa tarea peligrosa (MINSAL/Ambiente/AAMA/OPS, 2007). Si bien en los últimos años se han desarrollado programas de capacitación más intensivos para un mejor control de las fuentes de liberación de residuos plaguicidas al ambiente, aún continúa siendo un problema que requiere un abordaje integral y permanente (INTA, 2012; Brutt et al., 2020). No se puede hacer una referencia particular a acetoclor sobre este punto, pero dadas las deficiencias de su educación formal y capacitación técnica de los trabajadores de agroemprendimientos (por ejemplo, en 2007 el 18% presentaba escuela primaria incompleta; MINSAL/Ambiente/AAMA/OPS, 2007), para una proporción considerable de ese ámbito laboral los problemas que podría haber para la lectura y

comprensión de etiquetas, marbete y recomendaciones serían independientes del tipo y clase plaguicida.

4.2. Otras fuentes y formas de liberación no controlada

Los cebos tóxicos se utilizan en muchas zonas de nuestro país para repeler o eliminar la presencia de animales que representan una amenaza para los bienes materiales y/o la salud pública, como es el caso del zorro colorado, el puma y otros felinos salvajes. Estos cebos pueden elaborarse artesanalmente con plaguicidas de las categorías más altas de peligrosidad (toxicidad aguda en mamíferos). Estas acciones informales de los particulares ponen en riesgo la biodiversidad y la conservación de especies de alto valor ecosistémico como por ejemplo, el cóndor andino, por lo cual el Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible realiza programas que intentan prevenir y mitigar este problema (Ministerio de Ambiente, 2020). Dentro de los reportes de instituciones públicas y ONGs sobre uso de cebos para control de predadores y alimañas en áreas urbanas, suburbanas y rurales que se consultaron, no se registra el uso de productos herbicidas ni fungicidas con este fin.

4.3. Comportamiento Ambiental

4.3.1. Movilidad en aire, suelo, agua y biota

Una vez aplicados, los plaguicidas se desplazan entre los distintos compartimientos ambientales (aire, agua, suelo y biota) hasta el compartimiento ambiental hacia el cual tienen mayor afinidad. Este destino se encuentra determinado no sólo por las propiedades físico-químicas del compuesto (presión de vapor, coeficiente de partición octanol-agua y solubilidad en agua sino también por las características del medio con el que interactúa (Carlile B., 2006).

El comportamiento ambiental del acetoclor en el medioambiente puede resumirse de acuerdo a la Figura 14:

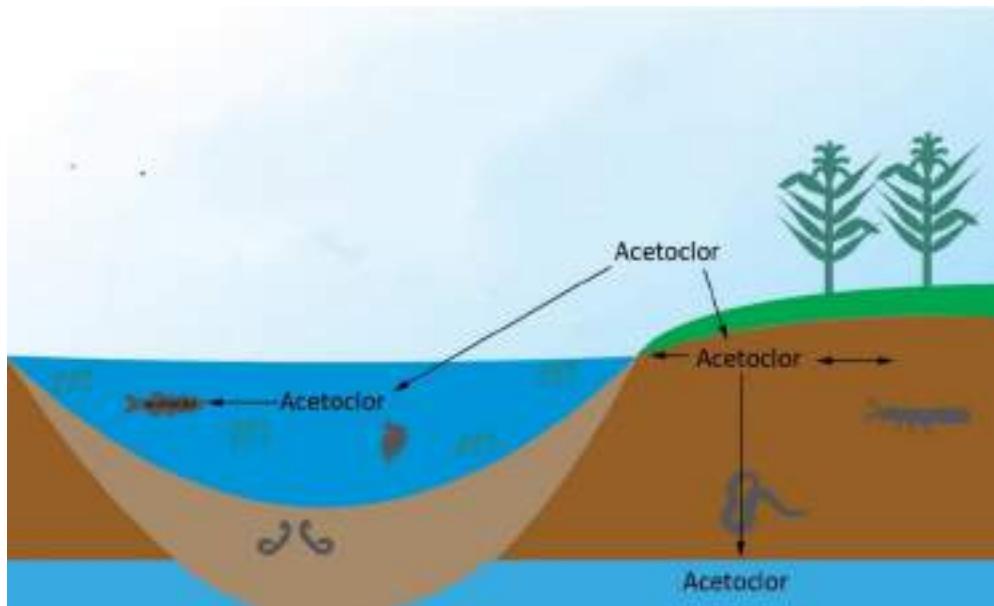


Figura 14: Distribución de acetochlor en el medioambiente.

En las subsecciones siguientes se detalla el comportamiento del acetochlor en las diferentes matrices, el cual en líneas generales presenta baja volatilidad, una movilidad moderada-alta en suelo, ya que se adsorbe débilmente, con un moderado potencial de lixiviación dependiendo del tipo y características del suelo.

4.3.1.1. Comportamiento en la atmósfera

El acetochlor es liberado directamente al medio ambiente al ser utilizado como un herbicida. La capacidad de un plaguicida para evaporarse o permanecer en fase gaseosa está determinada principalmente por su presión de vapor. La volatilidad de un compuesto puede clasificarse en función de los valores de presión de vapor según lo propuesto por USEPA (2008) (Tabla 13).

Tabla 13: Clasificación de la volatilidad en función de la presión de vapor a 25°C. Tomado y adaptado de USEPA (2008).

Clasificación	Presión de Vapor a 25°C (mmHg)
Alta	$>1 \times 10^{-2}$
Ligera	$1 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-2}$
No volátil	$<1 \times 10^{-6}$

Debido a la presión de vapor que presenta el acetoclor ($1,67 \times 10^{-7}$ mmHg), se considera a este herbicida como no volátil en función de la clasificación de USEPA (2008). Sin embargo, se han reportado trabajos donde puede existir en el aire tanto en la fase vapor como adsorbido a la fase particulada (Bidleman, 1988; MacBean, 2008, 2010). El acetoclor que se encuentra en fase vapor es susceptible a la fotólisis directa de la luz solar, degradándose al reaccionar con radicales hidroxilos generados fotoquímicamente en la atmósfera (Sandor, 1994; Fulkerson, 1998; Jablonkai, 2000), presentando una vida media estimada de 2,6 h (Meylan, 1993). Sin embargo, esta hidrólisis no ocurre en forma significativa y, por lo tanto, no es un proceso importante a tener en cuenta en el comportamiento ambiental de este herbicida (Ye, 2003). Por otro lado, el acetoclor que se encuentra en fase particulada es eliminado de la atmósfera por deposición húmeda y seca. En un relevamiento llevado a cabo en el valle del río Mississippi (Foreman et. al., 2000), se detectó con gran frecuencia acetoclor en fase gaseosa en muestras de aire cerca de áreas agrícolas ($0,0036 - 53,5$ ng/m³), y en fase particulada en sitios a más de 100 km de distancia (detectándose concentraciones de acetoclor mayores a 12 pg/m³). Por otro lado, en la República Checa, las concentraciones atmosféricas halladas fueron de 158 pg/m³ en fase gaseosa y 23 pg/m³ en fase de partículas. Además, en un análisis de distribución del tamaño de partículas, concluyeron que el acetoclor presenta las mayores concentraciones en el rango de tamaño ultrafino (0,03 - 0,1 mm), siendo menores en la fracción de tamaño grueso (Degrendele et al., 2016).

4.3.1.2. Comportamiento en el suelo

-Adsorción al suelo

El grado de sorción de un plaguicida en el suelo se expresa generalmente a través del coeficiente de reparto agua-suelo, o coeficiente de adsorción Kd, definido como:

$$Kd = \frac{[\text{plaguicida}]_{\text{suelo}}}{[\text{plaguicida}]_{\text{agua}}}$$

Debido a que la adsorción de gran parte de los plaguicidas ocurre mayormente sobre la materia orgánica del suelo, suelen normalizarse los valores de los coeficientes Kd en base al contenido de materia orgánica del suelo, para obtener el coeficiente de adsorción Koc:

$$Koc = \frac{Kd \times 100}{\% \text{Corgánico}}$$

Siendo % Corgánico el contenido de materia orgánica del suelo. La movilidad de un plaguicida en el suelo está directamente relacionada con los valores de Koc que presenta, siendo mayor su movilidad cuanto menor es su valor de Koc. En la Tabla 14 se presenta la clasificación propuesta para movilidad según FAO (2000).

Tabla 14: Clasificación de la movilidad de los plaguicidas en el suelo según el valor de Log Koc

Clasificación	Log Koc (L/Kg)
Sumamente móvil	<1
Móvil	1 - 2
Medianamente móvil	2 - 3
Ligeramente móvil	3 - 4
Escasamente móvil	4 - 5
No es móvil	>5

En el suelo el acetoclor, según la clasificación en función del log Koc, presenta una movilidad entre alta y moderada ya que se adsorbe débilmente, según puede estimarse de los valores de Koc reportados (28 a 377 L/Kg) (Kolpin, 1996; Robbins y Hatfield, 2002; MacBean, 2008, 2010).

“Acetoclor”

Esta movilidad depende principalmente del contenido de materia orgánica del suelo, siendo adsorbido más fácilmente en los suelos humíferos (Ahrens, 1994; Kolpin, 1996; Vasilakiglou, 2001; Lengyel y Foldenyi, 2003; Bedmar, 2011). A su vez, uno de los principales metabolitos de degradación del acetoclor, el ácido etanosulfónico (ESA), presenta valores de Koc menores a 100 mg L⁻¹, por lo que también se estima que presente una alta movilidad en el suelo y, junto con el acetoclor, presenten un alto riesgo de contaminación de aguas subterráneas (Robbins y Hatfield, 2003).

Respecto a los metabolitos del acetoclor, se estudió la adsorción de ácido t-oxanílico, ácido t-sulfinilacético, ácido t-sulfónico, ácido s-sulfónico y t-norcloroacetoclor en seis tipos de suelos (EFSA, 2008). El ácido t-oxanílico presentó valores de Koc entre 17 y 83 L/Kg (media de 35 L/Kg). El ácido t-sulfinilacético presentó valores de Koc de 8 a 58 L/Kg (media de 23 L/Kg). El ácido t-sulfónico mostró valores de Koc entre 21-68 L/Kg (media 39 L/Kg). El ácido s-sulfónico presentó valores de Koc de 2 a 10 L/Kg (media de 6,8 L/Kg). El t-norcloroacetoclor (metabolito principal del sistema de agua de sedimentos) mostró valores de Koc entre 41 y 82 L/Kg (media de 55 L/Kg). Según estos valores, todos los metabolitos del acetoclor estudiados presentan una movilidad muy alta en el suelo.

El riesgo de lixiviación de un plaguicida hacia el agua subterránea es estimado mediante el índice GUS (Groundwater Ubiquity Score, Gustafson 1988). Este índice depende de la persistencia (DT50) y la adsorción (Koc) del compuesto en el suelo (Kerle et al., 1996):

$$GUS = \log(DT50) \times [4 - \log(Koc)]$$

Según el índice de GUS (Gustafson 1988) los plaguicidas pueden clasificarse como se indica en la Tabla 15.

Tabla 15: Clasificación de los pesticidas mediante el índice GUS (Groundwater Ubiquity Score, Gustafson 1988)

Clasificación	Índice GUS
Lixiviales	>2.8
Lixiviación moderada	Entre 1.8 y 2.8
No lixiviales	<1.8

Los valores reportados de índice de GUS para acetoclor se encuentran entre 1 y 2,1 (Bedmar, 2011; Dalpiaz y Andriulo 2017; PPDB, 2020) por lo que se considera que el potencial de lixiviación del acetoclor es moderado y depende del tipo y de las características del suelo, principalmente de su contenido de carbono orgánico. Eventos de lluvia favorecen la lixiviación de este herbicida y la potencial contaminación de aguas subterráneas (Baran, 2004; Bedmar, 2011).

-Persistencia en el suelo

Las principales rutas de disipación del acetoclor son la degradación mediada por microorganismos, la escorrentía y la lixiviación a través del perfil del suelo. La degradación del acetoclor en el suelo y en el agua se produce principalmente por la acción de microorganismos.

El tiempo medio de disipación (DT50) de un plaguicida está definido como el tiempo (en días, semanas o años) requerido, a partir de la aplicación, para que la concentración del plaguicida en un determinado compartimento ambiental se reduzca a la mitad y es indicativo de la persistencia del plaguicida. Los procesos involucrados más importantes son los procesos biológicos (biodegradación) y los procesos fisicoquímicos (hidrólisis, fotólisis, etc.). La persistencia se define como el periodo durante el cual los plaguicidas retienen sus características físicas, químicas y funcionales en el ambiente luego de su emisión (Tabla 16). La persistencia es de gran importancia puesto que, junto con la movilidad, determina en gran medida su comportamiento ambiental. Según su persistencia, los plaguicidas pueden clasificarse en función del DT50 (Kerle et al., 2007).

Tabla 16: Clasificación de la persistencia de los plaguicidas expresada en términos de tiempo medio de disipación (Kerle et al., 2007).

Clasificación	DT50
No persistente	<30 días
Moderadamente persistente	30 – 100 días
Persistente	>100 días

El acetoclor no sufre una degradación abiótica significativa a ningún pH durante al menos 31 días, por lo que se lo considera resistente a la hidrólisis (Myers, 1989). Además, el acetoclor en la superficie del suelo es estable en lo que respecta a la degradación fotolítica estimándose una vida media fotolítica equivalente a 134 días de luz solar en condiciones de verano (Hawkins, 1989).

El acetoclor se degrada rápida y extensamente en el suelo en condiciones aeróbicas presentando tiempos de vida media en campo en un rango de 3 a 30 días. Su disipación en el suelo depende principalmente de la temperatura ambiente y del contenido de humedad (Mills et al., 2001; Baran et al., 2004; Newcombe et al., 2005).

La persistencia del acetoclor parece aumentar con una textura de suelo más gruesa y una mayor tasa de aplicación del herbicida. La etiqueta actual también especifica que el acetoclor no debe usarse en suelos arenosos, franco arenosos y franco arenosos con < 6% de materia orgánica. Las vidas medias en suelos aeróbicos para las tasas de aplicación de 3, 4,5, 10,5, 41 y 50 ppm fueron de 8-12, 14, 110-245, 55 y 300 días, respectivamente. Sin embargo, la vida media aeróbica más representativa del suelo es de 8 a 14 días determinada en el estudio de Monsanto (USEPA, 1983). Este estudio utilizó 3 distintas series de suelos tratados con 3 ppm de acetoclor marcado isotópicamente: suelo franco limoso de la serie Ray (1,2 % MO=materia orgánica), franco arcilloso limoso, serie Drummer (3,4% OM) y franco arenoso, serie Spinks (2,4% OM). La vida media de 8-14 días representa la tasa de aplicación etiquetada y los suelos que se van a tratar con acetoclor. En la Tabla 17 se pueden observar los resultados de la disipación del acetoclor en diferentes tipos de suelos, observándose un comportamiento diferencial en los distintos estamentos estudiados en función los diferentes tipos de suelos.

“Acetoclor”

En un estudio reciente de Yu et al. (2019), se observó el proceso de disipación de acetoclor en campos de arroz, el cual presentó una cinética de reacción de primer orden, degradándose rápidamente en el suelo con una vida media promedio de 3 a 14 días después de la aplicación de dosis bajas y de 4 a 20 días después de la aplicación de dosis altas. Además, aproximadamente el 90% de los residuos se habían degradado en los 40 días posteriores a la aplicación.

Tabla 17: Disipación de acetoclor en el suelo en condiciones aeróbicas a 22°C. Tomado y adaptado de USEPA (1983).

Suelo	Días	Acetoclor (%)	Solubles en solventes orgánicos (%)	Solubles en agua (%)	Extraídos en medio alcalino (%)	CO ₂ (%)	Adsorbido al suelo (%)
Serie Ray	0	91.1	97.1	0.8	1.2	0.0	1.5
	21	15.3	24.6	45.0	2.5	3.5	62.8
	168	0.4	5.2	45.7	2.4	21.6	18.7
Serie Drummer	0	93.8	101.5	0.9	0.5	0.0	1.1
	21	19.8	33.8	37.5	4.3	3.2	41.4
	168	0.9	7.6	40.2	4.2	16.2	24.5
Serie Spinks	0	91.7	97.1	1.0	0.1	0.0	7.6
	21	25.5	25.5	28.0	9.1	4.2	34.3
	168	1.3	1.3	33.4	9.8	24.5	17.1

Respecto a los metabolitos del acetoclor, el ácido t-oxanílico y el ácido t-sulfónico exhibieron una persistencia de moderada a alta en el suelo con valores de DT50 de 15-131 días y 33-148 días, respectivamente. El ácido t-sulfinilacético exhibió una persistencia media a alta con valores de DT50 de 75-112 días. El producto de degradación menor del suelo, el ácido s-sulfónico, también se investigó en 3 suelos mostrando una persistencia de moderada a media con valores de DT50 de 25-75 días.

La volatilidad también es un factor determinante en la persistencia de un plaguicida en el suelo. Para estimar la volatilidad es importante considerar la presión de vapor y el valor de la constante de Henry (K_H). Mientras que la presión de vapor refleja la volatilización de un compuesto desde una superficie seca, la K_H indica el coeficiente de distribución del plaguicida entre la fase líquida (solución del suelo) y vapor. Altos valores de K_H se relacionan con una mayor tendencia a

volatilizar desde la solución líquida del suelo. En la tabla 17 se muestra una clasificación de los pesticidas según su K_H (Lyman et al., 1990).

Tabla 18: Clasificación potencial a volatilizar desde la solución líquida del suelo a la fase gaseosa (constante de Henry)

Clasificación	K_H (atm m ³ /mol)
No volátil	$<3 \times 10^{-7}$
Baja volatilidad	$3 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-5}$
Moderadamente volátil	$1 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-3}$
Volátil	$>1 \times 10^{-3}$

El transporte de acetoclor desde la solución agua de suelo (agua de poro) al aire puede ocurrir debido a la volatilización (Tabla 18). Dada la constante de la ley de Henry (K_H) de $2,66 \times 10^{-10}$ atm m³/mol el acetoclor es considerado como no volátil (Lyman et al. 1990). Por lo tanto, es muy poco probable que ocurra este fenómeno.

Otros autores, teniendo en cuenta el bajo valor de la constante de la ley de Henry y su alta solubilidad en agua, consideran insignificante la volatilización del acetoclor desde la superficie del suelo como proceso determinante de su comportamiento ambiental (MacBean, 2008; Shiu, 1990).

- Biodegradación en suelo

La degradación biológica del acetoclor da como resultado la formación de dos metabolitos principales, el ácido etanosulfónico y el ácido oxanílico, aunque otros productos de biotransformación como el hidroxi-acetoclor y la 2-metil-6-etilanilina también han sido reportados frecuentemente (Istvan, 2000; Ye, 2002; Dagnac, 2002; Dictor, 2008; Jablonkai, 2000). El ácido t-oxanílico (2) formando posteriormente puede metabolizarse a ácido t-sulfinilacético, ácido t-sulfónico y ácido s-sulfónico (EFSA 2008).

“Acetoclor”

En condiciones estériles, la degradación del acetoclor fue significativamente más lenta y no se identificaron metabolitos (FAO, 2015).

Se han aislado una variedad de cepas aeróbicas que degradan el acetoclor, entre las que se encuentran *Delftia* sp. T3-6 (Wang et al., 2015), *Pseudomonas oleovorans* LCa2 (Xu et al., 2006), *Rhodococcus* sp. B1 (Liu et al., 2012), *Rhodococcus* sp. T3-1 (Wang et al., 2015), *Sphingobium quisquiliarum* DC-2 (Li et al., 2013), *Sphingomonas wittichii* DC-6 (Chen et al., 2014), *Sphingobium* sp. MEA3-1 (Dong et al., 2015) y *Sphingobium baderi* DE-13 (Li et al., 2013), *Ensifer adhaerens* A-3 (Dong et al. 2011), *Shinella* sp. Y-4 (Ni et al. 2011) y *Achromobacter* sp. D-12 (Xu et al. 2013). Sin embargo, la capacidad de estas cepas para degradar el acetoclor suele ser pobre y la vía metabólica completa de la degradación no ha sido aclarada en su mayoría. Se ha observado, en general, que la degradación microbiana de las cloroacetamidas puede iniciarse mediante dos reacciones características: la formación de un conjugado de glutatión (Feng et al., 1991) o a través de una N-desalquilación (Chen et al., 2014). En la ruta de la N-desalquilación, más importante en cultivos de consorcios microbianos, el acetoclor es inicialmente N-desalquilado a 2-cloro-N-(2-metil-6-etilfenil)acetamida (CMEPA), que es posteriormente hidrolizado a 2-metil-6-etilanilina (MEA). Los sustituyentes alquilo de los derivados de anilina de MEA se encuentran a ambos lados del grupo amina, esta estructura química especial hace que MEA sea más difícil de degradar en suelos naturales (Boonrattanakij, 2009). En condiciones de cultivos en laboratorio, la MEA puede ser hidroxilada a 4-OH-MEA por la cepa DE-13 de *Sphingobium baderi*, que luego se desamina hidrolíticamente a 2-metil-6-etil-hidroquinona (MEHQ), siendo MEHQ posteriormente hidroxilado para generar 3-hidroxi-MEHQ (3-OH-MEHQ), que luego está sujeto a escisión de anillo (István et al., 2000; Cheng et al., 2017; Dong et al., 2015). Dong (2015) propuso caminos metabólicos de degradación de acetoclor por *Sphingobium* sp. 859 cepa MEA3-1 a través de la ruta de N-desalquilación, tal como se puede observar en la Figura 15.

La persistencia del acetoclor en el suelo, a las tasas recomendadas de aplicación, es de 8 a 12 semanas y su vida media se encuentra entre 3 y 29 días, pero puede variar según el tipo de suelo y las condiciones climáticas (Thomson, 1993; Mills et al., 2001; Baran et al., 2004; Newcombe et al., 2005). La degradación microbiana es la principal forma de degradación del herbicida en el suelo, siendo los dos metabolitos principales el ácido etanosulfónico y el ácido oxanílico (Feng et al., 1991; Hladik et al., 2005). Sin embargo, se han reportado otros metabolitos

“Acetoclor”

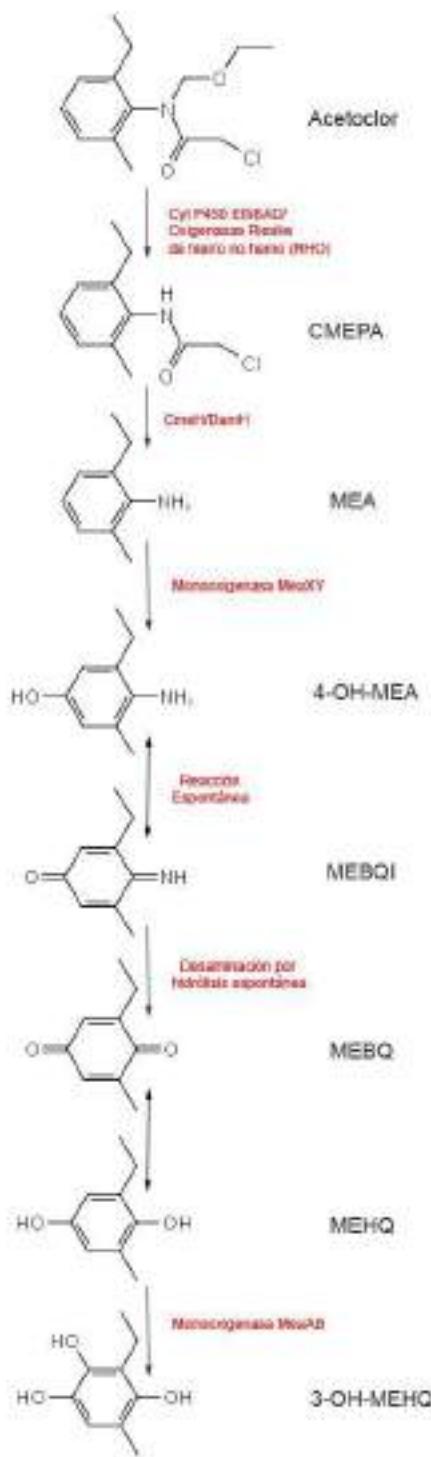


Figura 15: La ruta metabólica propuesta de mineralización de acetoclor por *Sphingobium* sp. adaptada de Dong et al., (2015).

“Acetoclor”

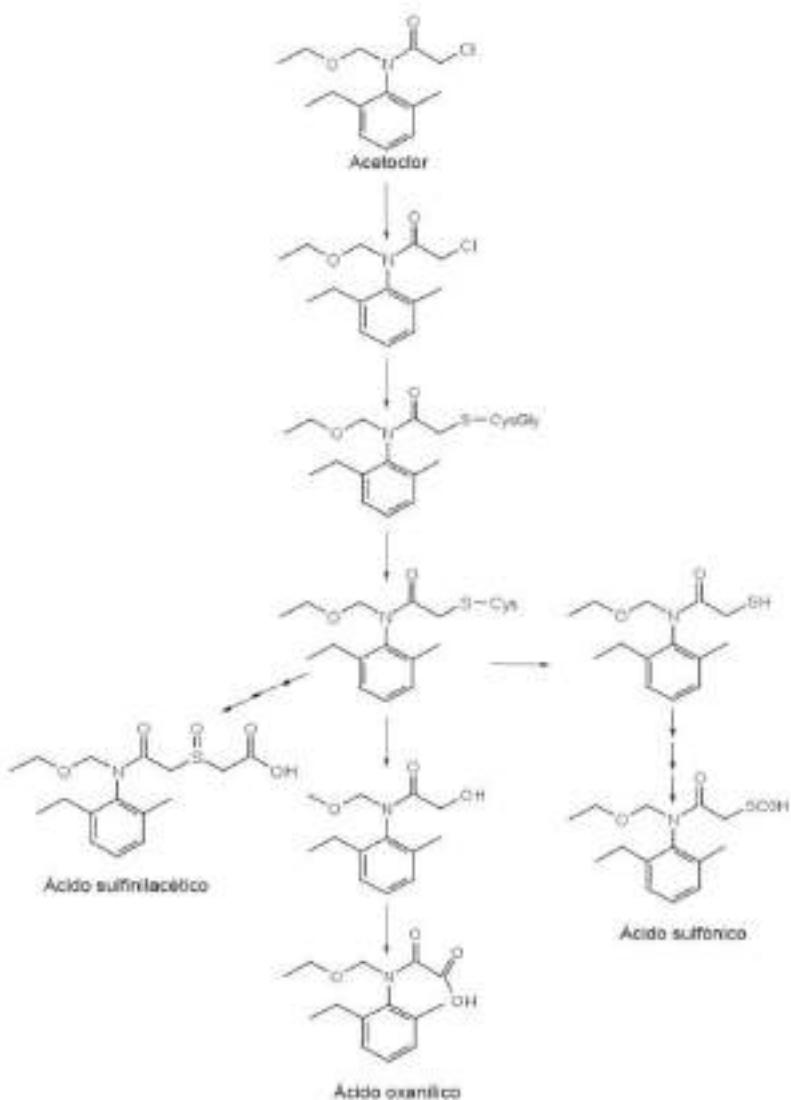


Figura 16: Caminos metabólicos propuestos para la degradación de acetoclor en suelo. Adaptada de Feng et al., 1991

característicos como el 2-cloro-N-(2-etil-6-metilbenceno)acetamida (CMEPA), el cloro-acetil indol (Istvan et al., 2000), el hidroxiacetoclor y la 2-metil-6-etilanilina (MEA) (Ye et al., 2002). Otros metabolitos menos identificados se han hallado en la degradación de acetoclor por *Pseudomonas oleovorans* y cuyas principales vías de degradación implican la decloración, hidroxilación y deshidrogenación (Xu et al., 2006).

“Acetoclor”

Una de las vías más caracterizadas es la publicada por Feng (1991), en la cual se ha propuesto la conjugación con glutatión como una vía inicial del metabolismo del acetoclor por los microorganismos del suelo (Feng 1991). En la Figura 16 se puede observar la ruta degradativa que da como resultado la formación de dos metabolitos principales, el ácido etanosulfónico y el ácido oxánílico (Feng, 1991).

Por otra parte, estudios realizados empleando moho negro comercial detectaron dos productos de degradación principales: el deetoximetil-acetoclor (2-cloro-N-(2-etil-6-metilfenil) acetamida), formado probablemente por una escisión hidrolítica de la cadena lateral del etoximetilo y la cloroacetil-indolina (1-(cloroacetil)-7-metil-2,3-dihidro-1H-indol) (Istvan, 2000). En la Figura 17 se puede observar la ruta metabólica propuesta para la degradación de acetoclor finalizando en metabolitos polares.

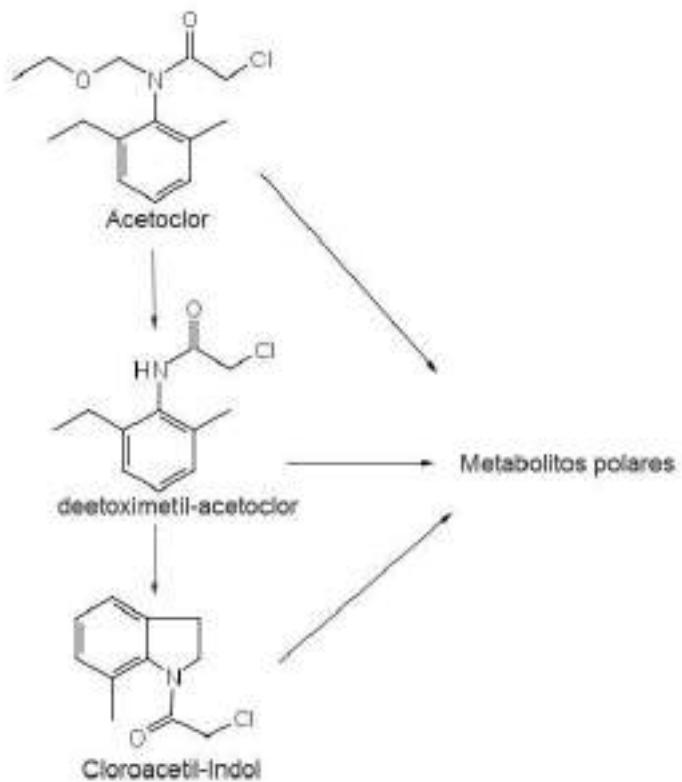


Figura 17: Ruta metabólica propuesta para la degradación de acetoclor finalizando en metabolitos polares. Adaptada de István et al. (2000).

En la misma línea que István et al. (2000), otros autores estudiaron la degradación de acetoclor llevado a cabo por *Pseudomonas oleovorans* LCa2. En la Figura 18 se puede observar una vía metabólica tentativa basándose en los principales productos de biodegradación reportados anteriormente (2-etil-6-metilanilina, cloroacetil-indolina, CMEPA, 2-hidroxi-N-(etoximetil)-N-(2-etil-6-metilfenil)acetamida, ácido oxanílico y ácido etanosulfónico). Esta vía implicaba la decloración, hidroxilación, N-desalquilación, C-desalquilación y deshidrogenación (Xu et al., 2016).

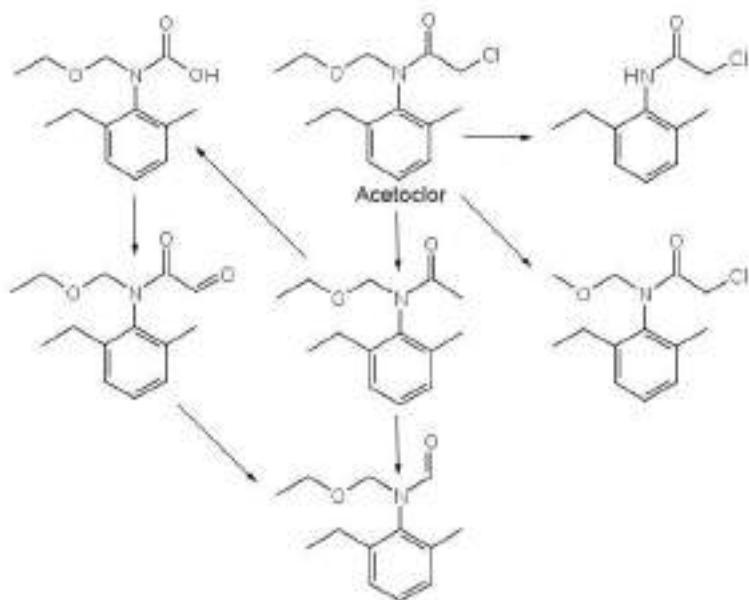


Figura 18: vía metabólica propuesta donde implican la decloración, hidroxilación, N-desalquilación, C-desalquilación y deshidrogenación para acetoclores. Adaptada de Xu et al., (2006).

Hay muy pocos estudios realizados en cuanto a degradación anaeróbica del acetoclor. En un estudio llevado a cabo en lodos enriquecidos se ha propuesto una vía de degradación anaeróbica del acetoclor (Liu et al., 2020). A diferencia de la vía catabólica aeróbica, en la que la reacción inicial es la desalquilación (Chen et al., 2014), la reacción inicial en la vía anaeróbica es la decloración del grupo cloroacetilo para formar 2-etil-6-metil-N-(etoximetil) acetanilida (EMEMA).

“Acetoclor”

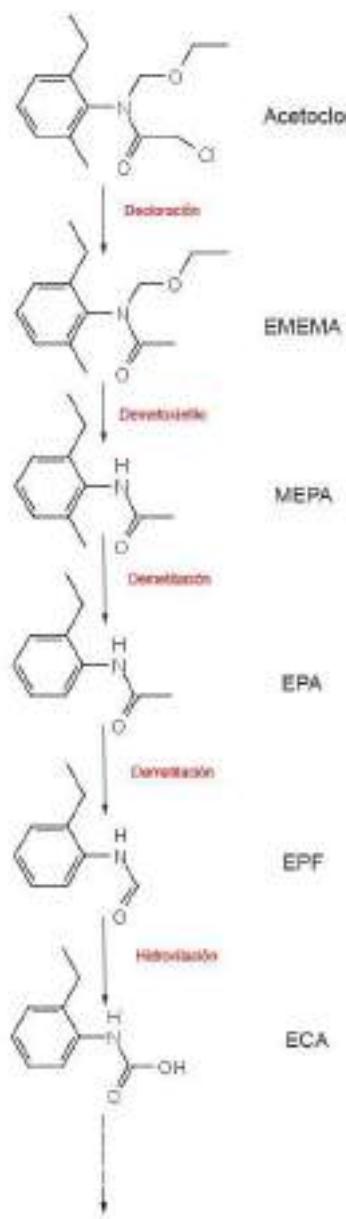


Figura 19: Ruta propuesta anaeróbica para la degradación de acetoclor en suelos. Adaptada de Liu et al. (2020).

Luego, la eliminación del grupo etoximetilo genera N-(2-metil-6-etilfenil) acetamida (MEPA), que se transforma en N-2-etilfenil-acetamida (EPA) al eliminar el grupo metilo del resto del anillo aromático. Posteriormente, el grupo n-acetilo de EPA se transforma en un grupo formilo mediante desmetilación para generar N-2-etilfenil-formamida (EPF). Finalmente, el grupo formilo se

hidroxila a un grupo carboxilo para generar 2-etil-N-carboxil-anilina (ECA). En la Figura 19 se puede observar este camino metabólico.

En cuanto a la comunidad microbiana en lodos, se vio un incremento significativo en microbios pertenecientes a los géneros *Sporomusa*, *Sporobacterium*, *Dechloromonas*, *Azotobacter* y *Methanobacterium*, mostrando una correlación positiva con la capacidad de degradación del acetoclor, especialmente el género *Sporomusa*, cuya abundancia aumentó de indetectable a 31,9%, sugiriendo que este género jugó un papel muy importante papel en la degradación del acetoclor.

4.3.1.3. Comportamiento en medio acuático

Si bien la solubilidad del plaguicida indica la facilidad con la que el compuesto se traslada en profundidad con el agua de lluvia o de riego, dicha movilidad depende de la afinidad del plaguicida por la fase sólida del suelo. En el ambiente acuático, el acetoclor se adsorbe pobremente a los sólidos en suspensión y a los sedimentos, por lo que se encuentra principalmente solubilizado en el agua. Por lo tanto, el acetoclor puede ser fácilmente transportado del lugar de la aplicación por una fuerte lluvia, riego o escurrimiento hasta los cuerpos de agua superficiales o subterráneos. La volatilización del acetoclor desde el cuerpo de agua tampoco es un proceso significativo según puede estimarse del bajo valor de su constante de la ley de Henry.

Para estimar el potencial de un plaguicida para ingresar y almacenarse en los organismos vivos en relación con la concentración de esa misma sustancia en el medio circundante es importante considerar dos parámetros, el coeficiente de partición octanol-agua (Kow) y el factor de bioconcentración (BCF). El coeficiente de partición octanol-agua (Kow) es una medida de la distribución del plaguicida entre dos solventes inmiscibles, agua (polar) y n-octanol (relativamente no polar):

$$K_{ow} = \frac{[plaguicida]_{octanol}}{[plaguicida]_{agua}}$$

Se utiliza el n-octanol por ser un compuesto que simula la fase lipídica de la biota, reproduciendo el reparto entre fases acuosas y biológicas. Los plaguicidas que presentan bajos valores de Kow (<10) se consideran hidrofílicos. Por el contrario, cuanto mayor es el Kow, menos polar es la

“Acetoclor”

sustancia. El criterio utilizado por el Convenio de Estocolmo establece que se tomarán como bioacumulables aquellas sustancias con un log(Kow) mayor a 5.

Por otro lado, la bioconcentración se refiere al aumento en la concentración de un compuesto dentro del organismo que se da únicamente desde el agua o el aire. La magnitud de la bioconcentración que se expresa como el factor de bioconcentración (BCF), definido como:

$$BCF = \frac{[plaguicida]_{biota}}{[plaguicida]_{agua}}$$

Su valor de log(Kow) de 4,14 y un valor estimado de BCF de 250 sugieren que es un compuesto lipofílico y el potencial de bioconcentración en organismos acuáticos es alto, siempre que el compuesto no sea metabolizado por el organismo (MacBean, 2008; Franke, 1994; EPA, 2011).

El principal mecanismo de degradación en el entorno acuático se debe a la acción de los microorganismos. Estudios de la disipación en sistemas agua/sedimento demostraron que el acetoclor presenta una persistencia moderada con un tiempo de vida media de 17 a 22 días, siendo el ácido oxanílico, t-norcloroacetoclor y la N-(etoximetil)-N-(2-ethyl-6-metilfenil)acetamida los metabolitos principales obtenidos (Cary, 1999; Mueller, 1995). Otros productos secundarios como ácido t-sulfónico, derivado del ácido tioacético y ácido t-sulfinilacético también se observaron, pero todos estos en cantidades poco significativas (Cary et. al., 1999), como puede observarse en la Figura 20.

Por otro lado, el acetoclor no sufre una degradación abiótica significativa a ningún pH durante al menos 31 días, por lo que se lo considera resistente a la hidrólisis (Myers, 1989) y a la fotólisis en solución acuosa a 25 ° C. Solo el 8% del acetoclor aplicado se degradó fotolíticamente durante un período equivalente a 30 días de luz solar (Chotalia y Weissler, 1989).

“Acetoclor”

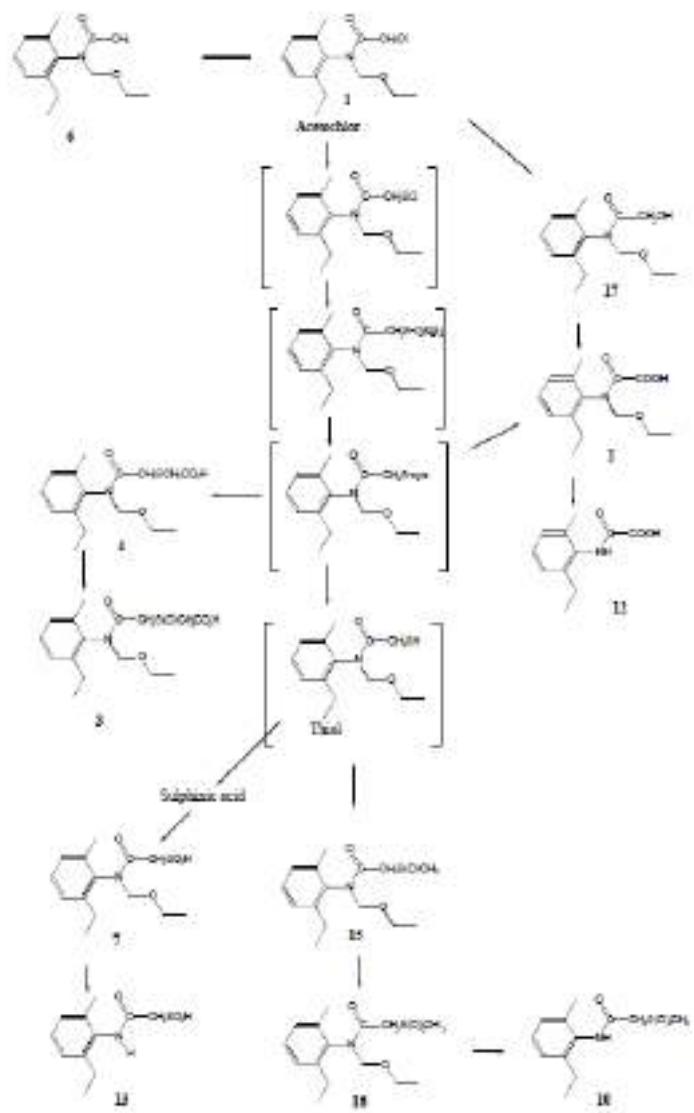


Figura 20: Vía propuesta para la degradación del acetoclor en sistemas de sedimentos acuáticos: ácido t-oxánlico (2), ácido t-sulfinilacético (3), ácido acetoclor t-tioacético (4), t-norcloroacetoclor (6), ácido t-sulfónico (7), s-metilsulfona (10), ácido s-sulfónico (13), t-metilsulfóxido (15), acetoclor-t-metilsulfona (16), hidroxiacetoclor (17). Tomada de Cary et. al., (1999).

-Tratamiento de efluentes

Si bien la acción de los microorganismos es el principal mecanismo de degradación del acetoclor en el medioambiente, procesos de degradación favorecidos por tratamientos UV, ozonización y

cloración son importantes en el tratamiento de efluentes o plantas potabilizadoras de agua para consumo (Reichenberger et al., 2007). Este tipo de tratamientos genera una variedad de rutas degradativas que conducen a la formación de numerosos productos de degradación, no siempre caracterizados completamente.

Se ha observado en distintos ensayos que el tratamiento mediante la ozonización puede degradar los herbicidas de cloroacetamida (Griffini et al., 1999; USEPA, 2001a; Acero et al., 2003), pero no produce una mineralización completa (Somich et al., 1988), generando la formación de distintos metabolitos (Verstraeten et al., 2002). En un ensayo de degradación del acetoclor en condiciones simuladas de planta de tratamiento de ozonización se han identificado hasta trece productos de degradación. Esta cantidad de compuestos genera cierta preocupación sobre el destino de estos productos de degradación en los efluentes de las plantas de tratamiento (Bouchonnet 2012).

El tratamiento UV se utiliza principalmente para la desinfección en tratamientos de aguas residuales como método alternativo de desinfección que reemplaza la cloración. Las principales reacciones de transformación fotolítica son decloración, mono y multihidroxilación y ciclizaciones. Estos mecanismos generan productos de fotodegradación potencialmente tóxicos (Souissi et. al., 2013). Las principales estructuras de los productos generados sugieren que la irradiación inicialmente conduce a la ruptura del enlace C-Cl (carbono-cloro), eliminando un radical Cl para formar un radical de la cloroacetamida declorada [M-Cl]. Este radical conduce a la formación de cuatro familias de compuestos. El primero incluye compuestos monohidroxilados formados directamente por la adición de un radical hidroxilo. El segundo a través de la pérdida de un radical metilo. El tercero, una ruta de ciclación que implica una de las dos cadenas de alquilo del anillo aromático. Y, finalmente, [M-Cl] puede reaccionar con agua.

Los productos y vías de fotólisis descritos en el tratamiento mediante radiación UV difieren de los informados sobre la ozonización (Bouchonnet et al., 2012). En la fotólisis inducida por rayos UV el átomo de cloro se elimina sistemáticamente, mientras que durante la ozonización permanece en las estructuras de todos los productos de degradación. Además, la fotólisis induce principalmente procesos de hidroxilación, mientras que la ozonización induce principalmente la carboxilación de cloroacetamidas.

Algunos de estos productos de degradación del acetoclor se han hallado en muestras de agua potable tratada en el medio oeste de los Estados Unidos. Entre ellos, hidroxiacetoclor, t-

norcloroacetoclor, ácido oxanílico, ácido etanosulfónico, 2-cloro-2'-etil-6'-metilacetanilida, 2-hidroxi-2'-etil-6'-metilacetanilida, 2'-etil-6'-metilacetanilida, 2-etil-6-metilanilina, dimetanamida, desclorodimetanamida (Hladik, 2008).

-Degradación en plantas

Bajos niveles de residuos de acetoclor son absorbidos y metabolizados por las plantas luego de la aplicación del herbicida al suelo. Se identificaron cinco metabolitos en extractos de plantas de rábano, lechuga y trigo luego de estar expuestas a residuos de acetoclor, ácido s-oxanílico, ácido t-oxanílico, ácido s-sulfónico, ácido t-sulfónico y ácido 1-hidroxietil-t-oxanílico (FAO, 2015).

Estudios llevados a cabo en plantas de maíz muestran que el metabolismo del acetoclor después de un tratamiento de preemergencia es muy complejo. Estos ensayos han propuesto que, tras ser absorbido del suelo tratado, el acetoclor es conjugado con glutatión y metabolizado a metilsulfóxido, metilsulfona y ácido t-sulfinilacético. Además, es posible que se produzca una degradación oxidativa seguida de la escisión del grupo etoximetilo para producir t-hidroxacetoclor. También ha sido propuesto una absorción del metabolito ácido t-oxanílico desde suelo, el cual sufre la escisión del grupo etoximetilo y la hidroxilación del anillo de fenilo para formar ácido N-oxámico y el ácido [(2-etil-3-hidroxi-6-metilfenil) amino](oxo)acético (EFSA, 2008).

Analisis de residuos en grano de maíz maduro y para cultivos rotatorios (este último restringido a cereales, raíces y tubérculos y cultivos de hojas), identificaron el ácido t-oxanílico, el ácido s-oxanílico, el ácido N-oxámico, el ácido [(2-etil-3-hidroxi-6-metilfenil) amino](oxo)acético, ácido t-sulfinilacético, ácido s-sulfónico, ácido t-sulfónico, s-amida metil sulfona, 2-hidroxi-N-(2-etil-6-metilfenil)acetamida y t-amida metil sulfona. En la paja de cereales también fue un metabolito principal el ácido hidroxietil-t-oxanílico. De todos estos compuestos, el ácido N-oxámico es el principal metabolito aislado en todos los productos primarios de maíz y en la mayoría de los cultivos rotatorios analizados, detectándose en concentraciones notables. La mayoría de estos metabolitos vegetales del acetoclor producen dos compuestos quimióforos de anilina comunes cuando se hidrolizan, el EMA (2-etil-6-metilanilina) y el HEMA (2(1-hidroxietil)-6-metilanilina). Estos metabolitos son muy importantes ya que se consideran relevantes desde el punto de vista toxicológico (potencial carcinogénico).

4.4. Niveles de acetoclor registrados en distintas matrices (Argentina)

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los datos informados en las diferentes opciones citadas en el punto 1 del presente informe, a modo de realizar un registro de datos ambientales sobre niveles de acetoclor en las diferentes matrices. En tal sentido se han encontrado 14 publicaciones científicas en las cuales se determinó la presencia de acetoclor (Tabla A3 ANEXO). En total, se realizaron 27 relevamientos distintos, de los cuales 16 (59%) registraron niveles detectables de acetoclor en distintas matrices ambientales (Tabla A3 ANEXO).

4.4.1. Agua

Respecto a los niveles de acetoclor encontrados en agua, existen registros de concentraciones en aguas subterráneas dentro de la Provincia de Buenos Aires con niveles promedios de 11,6 $\mu\text{g/L}$ (Vazquez Amabile et al., 2017) y en el caso de la Provincia de La Pampa, los niveles fueron del orden de 10,45 $\mu\text{g/L}$ (Ferrero et al., 2017). En el caso de mediciones en aguas superficiales, se reportaron muestreos de agua en las provincias de Misiones, Tucumán, Entre Ríos, Córdoba y Buenos Aires. Sin embargo, solamente se registraron niveles detectables de acetoclor en las provincias de Córdoba (Río Suquía) y de Buenos Aires (Río Quequén Grande, Arroyo Pergamino, Arroyo Tapalqué, Arroyo Azul, arroyos del partido de Tandil y cuenca baja del Río Paraná). Los valores determinados se ubican en el rango de 0,0005 a 10,3 $\mu\text{g/L}$, con frecuencias de detección de hasta el 36% (Tabla A3 ANEXO).

4.4.2. Suelo y sedimento

En relación a los niveles de acetoclor en muestras de suelo, se registraron niveles detectables para suelos provenientes de inmediaciones al arroyo Tapalqué, cercanos a la zona de Olavarría en Provincia de Buenos Aires, con niveles entre 2,7 y 14,9 $\mu\text{g/g}$. En la misma zona se analizaron sedimentos del arroyo Tapalqué, encontrándose niveles de acetoclor entre 4,7 y 28,5 $\mu\text{g/g}$ (Perez et al., 2021). De manera similar, los sedimentos del Arroyo Carnaval, ubicado en las cercanías de la ciudad de La Plata en la Provincia de Buenos Aires, presentaron concentraciones detectables de acetoclor variando entre 1,1 y 17,7 $\mu\text{g/g}$ (Sansiseña et al., 2018).

4.4.3. Aire

No se ha encontrado información relacionada a los niveles de acetoclor en muestras de aire en

Argentina. En la República Checa, se han encontrado niveles de acetoclor de 158 y 23 pg/m³ en la fases atmosférica gaseosa y particulada, respectivamente (Degrendele et al., 2016), mientras que en el Valle del Río Mississippi en los EE. UU., se ha detectado la presencia de acetoclor en la fase particulada de muestras de aire tomadas a más de 10 km de distancia de las regiones agrícolas (Foreman et al., 2000). A modo comparativo, la DL50_{inhalación} en rata fue de 3,99 mg/L (4 g/m³; para un intervalo de exposición = 4 h seguidas) (EFSA, 2011).

4.4.4. Biota

En estudios llevados a cabo en el arroyo Pergamino (Provincia de Buenos Aires) se informaron concentraciones de acetoclor en peces de la especie *Jenynsia multidentata* en el orden de 43,2 a 4.971 µg/g (Brodeur et al., 2017). Asimismo, determinaciones realizadas en tejidos/órganos de ranas (*Leptodactylus latrans* y *Leptodactylus latinasus*) provenientes de las localidades de Pergamino, Chivilcoy y Magdalena, en la Provincia de Buenos Aires, informaron niveles de acetoclor en el orden de 42,6 a 2.158 µg/g para riñón y de 2 3,3-198,6 µg/g en el caso de músculo (Damonte, 2018).

4.4.5. Residuos en alimentos

4.4.5.1. Límite Máximo de Residuo (LMR) para alimentos

La inocuidad de los alimentos para la salud humana se evalúa en evaluaciones de riesgo dietario (agudo y crónico) en base a la composición química de los mismos. Esto incluye primariamente identificar y cuantificar los residuos de fitosanitarios al igual que otros agentes químicos que se utilizan en el proceso productivo (según se trate de alimentos frescos, semiprocesados o procesados) y los contaminantes químicos que se puedan presentar en las tierras cultivadas (suelo, agua y aire). Uno de los estándares primarios de calidad, de uso cotidiano en los sectores público y privado para monitorear la materia prima de los alimentos, es el denominado Límite Máximo de Residuo (LMR). La comparación entre la concentración de cada analito de interés cuantificada por métodos válidos y el LMR correspondiente en cada lote de alimento provee una información de alta relevancia para los productores, las autoridades regulatorias y las capacidades de fiscalización de procesos.

LMR = concentración máxima del residuo (conformado por el principio activo, PA, o el PA + sus productos de descomposición biótica o abiótica que sean relevantes para la salud humana y ambiental) que se permite en los alimentos (cereales, oleaginosas, legumbres, frutas, etc.) que se comercializan en el mercado de consumo. El LMR se estima primariamente en base a los conocimientos y criterios de las llamadas Buenas Prácticas Agrícolas (BPAs). Si bien no derivan de un análisis de efectos en salud humana y/o una evaluación de riesgo dietario (no es un nivel guía para la salud humana o la protección de la biota), se pretende que los LMRs no deben ser toxicológicamente inaceptables. Del mismo modo, la ocurrencia de niveles levemente por encima del LMR establecido para cada uso registrado del PA no necesariamente implica aumento de la probabilidad de trastornos agudos o crónicos de la salud (Mazarella, 2016). Un punto importante a remarcar en esta definición es que el LMR se estima separadamente para cada PA y para cada uso autorizado bajo una o unas pocas condiciones agronómicas/ambientales de aplicación. En consecuencia, las cuestiones fisicoquímicas, ambientales y agroecológicas relacionadas a la co-ocurrencia ambiental de muchos PAs y sus productos de descomposición en múltiples escenarios de uso en general no son consideradas (un sólo LMR por cada PA para cada agroalimento).

Si bien los LMRs son inicialmente establecidos para los usos autorizados, también se asignan LMRs (tolerancias) para la presencia de residuos que llegan a las partes de valor comercial de la materia prima alimentaria debido al uso no autorizado (desvíos de uso) y/o la contaminación por accidentes, y/o deriva de las aplicaciones realizadas en otro momento o en otra parcela. Por ejemplo, si bien muchos organoclorados están actualmente prohibidos de todos los procesos productivos, su persistencia ambiental hace necesario que se establezcan LMRs para cada uno de ellos. Por otro lado, distintos países pueden diferir en los listados de PAs autorizados, restringidos y prohibidos, por lo cual el control de los desvíos de uso puede seguir distintos criterios para productos importados y exportados y pueden establecerse distintos valores de LMR según los criterios *ad hoc* de las autoridades regulatorias en distintas regiones.

- Límites Máximos de Residuos (LMRs) (Argentina)

Según SENASA, la siguiente tabla indica los usos autorizados de acetoclor, cultivos en los que se aplica y los correspondientes Límites Máximos de Residuos (LMRs) en vigencia (Tabla 19).

Tabla 19: Límites máximos de residuos para acetoclor en diferentes cultivos/aplicaciones registradas (autorizadas) a nivel nacional.

Compuesto registrado	Aplicación registrada	Cultivo/Producción	LMR (mg /Kg)
ACETOCLOR	Herbicida	Algodón (semilla consumo)	0.1
		Caña de azúcar (tallo fresco)	0.01
		Girasol (Grano consumo)	0.1
		Maíz (forraje)	1
		Maíz (grano consumo)	0.1
		Maní (con cáscara)	3
		Maní (sin cáscara)	0.4
		Papa	0.01
		Soja (forraje)	5
		Soja (grano consumo)	0.4

Extraído de: SENASA, Diciembre 2020; <https://www.argentina.gob.ar/senasa/programas-sanitarios/productosveterinarios-fitosanitarios-y-fertilizantes/registro-nacional-de-terapeutica-vegetal>

- Límites Máximos de Residuos (LMRs) (Internacional)

Dada la problemática de estimar los posibles efectos de los metabolitos y los productos de degradación del acetoclor en alimentos, se desarrolló una estimación de la exposición dietaria (para productos animales y vegetales) de estas sustancias (USEPA, 2018). Para ello, se considera la suma de compuestos hidrolizables con base a 2-etil-6-metilanilina (EMA) y 2-(1-hidroxietil)-6-metilanilina (HEMA), expresada en términos de acetoclor, además del acetoclor *per se*. Las aplicaciones de estos métodos implican que en la conversión hidrolítica en EMA o HEMA, se determinan también metabolitos difícilmente medibles como el ácido t-sulfinilacético, el ácido t-sulfinil-láctico y el ácido 1-hidroxietil-s-oxanílico, todos ellos muy importantes en el análisis de granos de maíz, semillas de soja y productos avícolas, así como en sus productos derivados (FAO, 2019). De esta forma se establecen tolerancias para residuos de acetoclor en diferentes alimentos. La USEPA (2018), en concordancia con Codex Alimentarius, estableció los LMR de estos residuos agregando productos de alfalfa, los cuales se presentan en la Tabla 20 y Tabla 21. En la Tabla 22 se pueden observar los LMR establecidos por dicha regulación en EE. UU.

Tabla 20: Tolerancias para residuos de acetoclor en diferentes productos. Tomada y adaptada de USEPA (2018).

Productos	Partes por millón (mg/kg)
Alfalfa, forraje	8,0
Alfalfa, heno	20
Ganado, grasa	0,02
Bovino, riñón	0,03
Ganado, carne	0,02
Bovino, subproductos cárnicos, excepto riñón	0,02
Cabra, grasa	0,02
Cabra, riñón	0,03
Carne de cabra	0,02
Cabra, subproductos cárnicos, excepto riñón	0,02
Cerdo, riñón	0,02
Caballo gordo	0,02
Caballo, riñón	0,03
Carne de caballo	0,02
Subproductos cárnicos de caballo, excepto riñón	0,02
Leche	0,02
Oveja gorda	0,02
Oveja, riñón	0,03
Carne de oveja	0,02
Ovino, subproductos cárnicos, excepto riñón	0,02

“Acetoclor”

Tabla 21: Tolerancias para residuos de acetoclor en diferentes productos. Tomada y adaptada de USEPA (2018).

Productos	Partes por millón mg/kg
Pienso para animales, distintos de los pastos, grupo 18, excepto alfalfa, forrajes	1,3
Pienso para animales, distintos de la hierba, grupo 18, excepto alfa heno	3,5

En la Tabla 22, se presentan los límites máximos de residuos para acetoclor establecidos por el Codex Alimentarius de la FAO y la OMS (Registro FAO#280-acetoclor) para una serie más amplia de productos alimentarios.

Tabla 22: FAO 2019. Pesticide Database. Límite Máximo de Residuos (LMR) para acetoclor según producto alimentario. http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codextexts/dbs/pestres/pesticide-detail/en/?p_id=280

Producto	LMR mg/kg	Año de adopción del LMR	Nota
Cebada	0.04	2016	(*)
Cebada forraje (seco)	0.3	2016	
Poroto, excepto habas y soja	0.02	2016	(*)
Habas, seco	0.15	2016	
Trigo sarraceno	0.04	2016	(*)
Trigo sarraceno, forraje	0.3	2016	
Garbanzo (seco)	0.15	2016	
Menudos comestibles (mamíferos)	0.02	2016	(*)
Huevos	0.02	2016	(*)
Poroto, otro (dry)	0.15	2016	
Legumbre para alimento de animales	3	2016	
Lentejas (seco)	0.15	2016	
Lupin (seco)	0.15	2016	
Maíz	0.02	2016	

“Acetoclor”

Producto	LMR mg/kg	Año de adopción del LMR	Nota
Grasa animal, mamíferos (excepto grasa de leche)	0.02	2016	(*)
Carne (mamíferos terrestres y marinos)	0.02	2016	(*)
Leche	0.02	2016	(*)
Mijo (incluyendo corral, espadaña, común, dedo, cola de zorro y mijo pequeño)	0.04	2016	(*)
Mijo, forraje (seco)	0.3	2016	
Paja de avena y avena forrajera (seco)	0.3	2016	
Avena	0.04	2016	(*)
Arveja (dry)	0.02	2016	(*)
Arveja, otro (seco)	0.15	2016	
Papa	0.04	2016	(*)
Carne de ave	0.02	2016	(*)
Derivado de ave, menudos comestibles	0.02	2016	(*)
Centeno	0.04	2016	(*)
Centeno, espiga y forraje (seco)	0.3	2016	
Remolacha	0.15	2016	
Remolacha, hojas (dry)	3	2016	
Remolacha, melaza	0.3	2016	
Remolacha, pulpa (seco)	0.3	2016	
Semilla de girasol	0.04	2016	(*)
Choclo	0.04	2016	
Maíz dulce forrajero	1.5	2016	
Maíz, teosinte	0.04	2016	(*)
Maíz, teosinte forrajero	0.3	2016	
Triticale, mix trigo/centeno	0.04	2016	(*)
Trigo	0.02	2016	(*)
Trigo, espiga y forraje (seco)	0.2	2016	
Arroz silvestre	0.04	2016	(*)

(*): Igual o próximo al límite de detección de la técnica analítica.

Nivel guía para peligro de toxicidad por ingesta alimentaria

ADI/PTDI:	0–0,01 mg/kg peso corporal (2015)
Definición de residuo:	Suma de los compuestos que se forman luego de la hidrólisis del acetoclor en alcalino, incluyendo acetoclor, 2-etil-6-metillanilina (EMA) y 2-(1-hidroxietil)-6-metil (HEMA), expresado en equivalentes de acetoclor. Los analitos de acetoclor cuantificados no son liposolubles.

Comparando item por item alimentario, se observa que muchos niveles LMR establecidos en SENASA para acetoclor son distintos a los reportados en los documentos de organismos internacionales (Codex Alimentarius/FAO, EFSA, USEPA, etc.), si bien en general se encuentran dentro del rango normatizado por las autoridades regulatorias de Europa y EE. UU.

4.4.5.2. Tareas de monitoreo de inocuidad alimentaria (SENASA)

En nuestro país, los relevamientos de residuos de plaguicidas los lleva a cabo principalmente el programa denominado Plan CREHA (Plan Nacional de Control de Residuos e Higiene en Alimentos; <http://www.senasa.gob.ar/cadena-animal/fauna-silvestre/produccion-primaria/control-de-residuos-plan-creha>), y también el Plan Vegetal. Las capacidades de análisis se componen de laboratorios propios de SENASA y una red de laboratorios públicos y privados registrados y autorizados como proveedores de servicios certificados de análisis químico (Red Nacional de Laboratorios de Ensayo y Diagnóstico; <http://www.senasa.gob.ar/tags/red-nacional-de-laboratorios>), que deben cumplir criterios estrictos administrativos, operativos y técnicos estipulados por el SENASA, el Organismo Argentino de Acreditacion (OAA), entre otros.

Ante la consulta, las autoridades informaron que no hubo muestras positivas para residuos de acetoclor en los últimos ciclos anuales de monitoreo. Esto está cercanamente de acuerdo con los datos proporcionados de un laboratorio privado de referencia para este herbicida, según un registro de resultados de los últimos años. En esos datos se observan muestras con niveles detectables de acetoclor en 6 de las 13.970 muestras analizadas (o sea, <0,01% del total evaluado).

-Resumen Plan Vegetal SENASA – Ciclo 2019

A continuación, se transcribe la lista de residuos que se incluyen actualmente en los monitoreos de vigilancia alimentaria que realiza SENASA para controlar el cumplimiento de la BPAs (Buenas

“Acetoclor”

Prácticas Agrícolas) y hacer un seguimiento de desvíos de uso (usos en aplicaciones para las cuales no existe registro válido vigente). En los productos que SENASA considera pertinente (de acuerdo a los protocolos de aplicación registrados y autorizados), acetoclor es incluído en el análisis de múltiples analitos (ver en las tablas que siguen**).

Productos	Activos Grupo 1
Arándanos - Cereza- Ciruela - Durazno-Pelón – Uva	Abamectina-Avermectina; Acefato; Acetoclor; Aldrin; Azoxistrobina; Benomil; Benzoato de Emamectina; Bifentrin; Boscalid; Bromopropilato; Captan; Carbendazim; Carbofuran; Cipermetrina; Clorantraniliprole; Clorotalonil; Clorpirifos etil; Cyprodinil; DDT; Dicofol; Dieldrin; Difenoconazole; Dimetoato; Ditianon; Diuron; Endosulfan Sulfato; Epoxiconazole; Etion; Fenarimol; Fenazaquin; Fenhexamid; Fludioxonil; Flufenoxuron; Flutriafol; Folpet; Gamacialotrina-Lambdaclotrina; Heptacloro; Hexaconazole; Imazalil; Imidacloprid; Iprodione; Lindano; Linuron; Lufenuron; Metalaxil-m-isomero; Metamidofos; Metil Azinfos; Metil Tiofanato; Metolácloro; Metomil; Metoxifenoide; Myclobutanil; Novaluron; Penconazole; Propamocarb; Propargite; Pyraclostrobin; Pyrimetanil; Spinosad; Spirodiclofen; Tebuconazole; Tiametoxam; Trifloxystrobin

**incluye determinación de acetoclor

Productos	Activos Grupo 2
Manzana - Pera	Abamectina; Avermectina; Acefato; Acetamiprid; Aldrin; Azociclotin; Azoxistrobina; Benomil; Bifentrin; Boscalid; Captan; Carbaryl; Carbendazim; Carbofuran; Cipermetrina; Clofentezine; Clorantraniliprole; Clorpirifos etil; Cyhexatin; DDT; Deltametrina; Decametrina; Diazinon; Diclorprop; Dicofol; Dieldrin; Difenilamina; Difenoconazole; Diflubenzuron; Dimetoato; Endosulfan Sulfato; Fenarimol; Fenazaquin; Fenitrotion; Feniproximato; Fentoato; Fenvalerato; Fludioxonil; Fosmet; Gamacialotrina-Lambdaclotrina; Heptacloro; Imazalil; Imidacloprid; Iprodione; Lindano; Linuron; Mancozeb; Mercaptotion-Malation; Metamidofos; Metidation; Metil Azinfos; Metil Tiofanato; Metomil; Metoxifenoide; Myclobutanil; Novaluron; Orthofenilfenol; Permetrina; Pyraclostrobin; Procimidona; Propargite; Pyrimetanil; Pyriproxyfen; Spinetoram; Spinosad; Spirodiclofen; Tebuconazole; Tiabendazol; Tiacloprid; Tiametoxam; Trifloxystrobin

“Acetoclor”

Productos	Activos Grupo 3
Lima - Limón-Mandarina-Naranja – Pomelo	2,4 D; Abamectina Avermectina; Acefato; Aldicarb; Aldrin; Azoxistrobina; Benomil; Bifentrin; Bromopropilato; Buprofezin; Captan; Carbaryl; Carbendazim; Carbofuran; Cipermetrina; Clorotalonil; Clorpirifos etil; DDT; Deltametrina Decametrina; Diazinon; Dicofol; Dieldrin; Difenoconazole; Dimetoato; Diurón; Endosulfan Sulfato; Fenazaquin; Fenitrotion; Fention; Fentoato; Fenvalerato; Fludioxonil; Fosmet; Gamacialotrina-Lambdacialotrina; Guazatine*; Haloxifop; Heptacloro; Imazalil; Imidacloprid; Lindano; Linuron; Mancozeb; Mercaptotion Malation; Metalaxil-misomero; Metamidofos; Metidation; Metil azinfos; Metil Tiofanato; Metomil; Ortho Feniffenol; Permetrina; Pirimicarb; Procloraz; Propiconazole; Pyraclostrobin; Pyrimetanil; Pyriproxyfen; Spinosad; Spirodiclofen; Tebuconazole; Tiabendazol; Tiacloprid; Tiametoxam; Trifloxystrobin

Productos	Activos Grupo 4
Acelga - Ajo - Ananá- Apio - Banana – Batata - Cebolla- Espinaca – Frutilla - Kiwi- Lechuga – Mamón - Melón	2,4 D; Abamectina Abamectina Avermectina; Acefato; Acetamiprid; Acetoclor; Aldicarb; Aldrin; Azoxistrobina; Benomil; Bifentrin; Boscalid; Captan; Carbaryl; Carbendazim; Carbofuran; Cipermetrina; Cyproconazole; Cyprodinil; Clorantraniliprole; Clorotalonil; Clorpirifos etil; Clorpirifosmetil; Clorprofam; Ciflutrina; DDT; Deltametrina-Decametrina; Diazinon; Dicofol; Dieldrin; Difenoconazole; Dimetoato; Endosulfan Sulfato; Epoxiconazole; Fenarimol; Fenazaquin; Fenitrotion; Fludioxonil; Flutriafol; Folpet; Fosmet; Gamacialotrina-Lambdacialotrina; Haloxifop; Heptacloro; Imazalil; Imidacloprid; Iprodione; Lindano; Linuron; Lufenuron; Metalaxil-m-isomero; Metamidofos; Metidation; Metil Azinfos; Metil Tiofanato; Metiocarb; Metolacloro; Metomil; Metoxifenocida; Myclobutanil; Penconazole; Permetrina; Pyrimetanil; Pirimicarb; Procimidone; Procloraz; Prometrina; Propamocarb; Propargite; Spinosad; Tebuconazole; Tiabendazol; Tiametoxam; Trifloxystrobin

** Para los grupos 1 y 4 se incluye monitoreo de niveles de residuos de acetoclor. Para manzana y pera y para los cítricos no se incluyó el análisis de acetoclor en 2018-2019 (ver “Activos Analizados - Grupos 2-3”).

-Monitoreo de residuos de acetoclor en el contexto del Plan Vegetal 2019 para todos los plaguicidas analizados

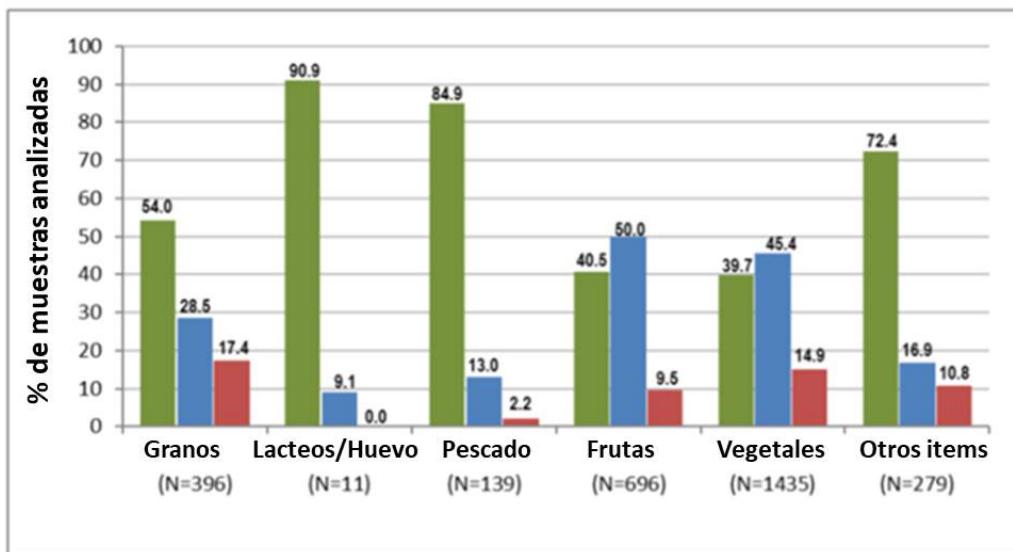
A nivel global (considerando todos los residuos químicos que se incluyen en este programa de control del cumplimiento de BPAs y vigilancia de inocuidad alimentaria), SENASA informa un 6,4% de muestras examinadas (Plan Vegetal 2019) que no cumplieron con los LMRs establecidos (o sea, superaron los niveles máximos permitidos)

(https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/resumen_resultados_2019 - plan_2020.pdf).

De los incumplimientos, en el caso de la matriz denominada GRANOS (cereales + legumbres + oleaginosas, que incluye usos autorizados de acetoclor), el incumplimiento fue casi nulo.

A modo comparativo entre lo encontrado en nuestro país y los reportes de otros países, a continuación se muestra como referencia el último reporte disponible (monitoreo del ciclo productivo 2018) del programa de monitoreo de residuos de plaguicidas en alimentos de la Food and Drug Administration, FDA (EE. UU.). Al igual que en SENASA, acetoclor estuvo incluido en el programa de seguridad alimentaria de FDA-2018. Se examinaron 4.404 muestras de alimentos de consumo humano. Un 33% correspondió a muestras de producción local (EE. UU.) y 67% a productos importados. De las muestras seleccionadas para evaluar la producción local, 96,8% tuvieron niveles <LMR y así cumplieron las normativas de la autoridad regulatoria (US EPA; US Department of Agriculture). Además, casi la mitad de las muestras examinadas (47,1%) presentó niveles de plaguicidas debajo de los LDDs correspondientes (menor al nivel de detección de cada protocolo analítico). El grupo de Frutas y Verduras conformó la mayoría de las muestras examinadas (66,9%).

Para la matriz de productos locales de EE. UU. denominada Grains (granos), se observó un 0,5% de incumplimiento de los niveles guía (concentración >LMR). Cuando sólo se graficaron las muestras de productos importados, el grado de incumplimiento de LMR fue mayor, como se observa en este gráfico de síntesis (Figura 21, ver barras en rojo). Esta diferencia entre lo que es producción local y lo importado llega a un máximo en el grupo de los granos (producción local, 0,5% *versus* importado, 17,4%). Del total de muestras importadas examinadas, 14 (0,5 %) correspondieron a productos de Argentina, pero el reporte de FDA no especifica los incumplimientos de productos importados desglosados por país de origen.



N = número de muestras evaluadas

Figura 21: Resultados obtenidos para las muestras analizadas (%), discriminadas según si cumplen o no con las normativas de LMR vigentes para los residuos de los plaguicidas incluidos en el monitoreo (reporte de US FDA 2018). Se grafican las muestras que mostraron niveles de residuos <LDD (límite de detección) (barras en verde), niveles entre \geq LDD y <LMR (azul), o incumplimientos (concentración de residuo >LMR; barras en rojo). Traducido y adaptado a partir de: FDA (2020).

Según el ranking de detecciones expresado según principio activo, para todas las muestras del ciclo de monitoreo 2018 de alimentos de origen local o importado para consumo humano, en ningún caso se reportó detección para acetoclor (FDA, 2020).

Por otra parte, la Unión Europea informa que de las 26.314 determinaciones realizadas durante 2018 en muestras de alimentos sumando los monitoreos de laboratorios distribuidos en 20 de sus países miembros ninguna presentó niveles detectables >LDC (nivel de cuantificación de la técnica analítica) (EFSA, 2020).

En resumen, los monitoreos recientes de toxicovigilancia alimentaria de EE. UU., Unión Europea y Argentina presentan tendencias concordantes: ausencia de niveles >LDC de residuos de acetoclor en las evaluaciones de alimentos del ciclo productivo-fiscal 2018-2019.

4.4.5.3. Residuos de acetoclor en alimentos: Contribución al riesgo dietario (Argentina)

Si los niveles determinados en alimentos son repetidamente superiores a los valores guía (LMRs) puede ocurrir que los residuos de fitosanitarios, sus productos de descomposición biótica y abiótica, los contaminantes ambientales y otras sustancias peligrosas que ingresan al organismo simultáneamente con la dieta, constituyan una carga total de sustancias químicas tóxicas superior a lo que puede tolerar la salud humana (FAO/WHO, 2009).

En 2016-2017 investigadores de la Universidad Nacional del Litoral hicieron un análisis de riesgo dietario considerando la dieta argentina (Maggioni, 2018; Maggioni et al., 2017). Primero, para cada uno de los ~300 plaguicidas examinados en el estudio se estimó la exposición dietaria total (EDT). En ausencia de datos de monitoreos sistemáticos de muestras reales de la dieta argentina, se usó como punto de referencia conservador el valor LMR para cada residuo. Como insumo para estimar la dieta se usaron los datos de una encuesta nacional realizada en 2004-2005. El riesgo dietario crónico asociado se expresó como la relación entre la EDT y el nivel guía IDA correspondiente (Ingesta Diaria Aceptable; es el valor de ingesta diaria total por sobre el cual se estima que pueden ocurrir trastornos en la salud a lo largo de la vida en humanos). Las dietas y los estimadores de riesgo se calcularon estratificando la población de interés por rango de edad en 4 subgrupos: lactantes (período postnatal temprano), infancia (niños pequeños), mujeres embarazadas y mujeres púberes-adolescentes-adultas (10-49 años).

Usando la dieta mencionada, el escenario de exposición extrema simulado (LMR para cada residuo durante toda la vida) y el criterio de estratificación de la población, se estimó que para todos los grupos etarios la exposición dietaria total a acetoclor estuvo claramente alejada del umbral de seguridad establecido para toxicidad alimentaria (exposición extrema simulada << IDA; IDA** = 0,0036 mg acetoclor/kg_{peso corporal/día}, según EFSA, 2011).

En ningún caso hubo evidencia que indique que la dieta pudiera ser *per se* responsable de la ingesta de un nivel tóxico de acetoclor*** (ver cuadros que siguen resumiendo los resultados obtenidos en ese trabajo).

En la Tabla 23 se observa los resultados de simulación de escenario de riesgo dietario.

“Acetoclor”

Tabla 23: Síntesis de los resultados de la simulación de un escenario de riesgo dietario (situación extrema de exposición dietaria a residuos de múltiples fitosanitarios) - Caso acetoclor (extraído de: Maggioni, 2018; Maggioni et al., 2017).

Grupo etario	Tipo de riesgo dietario	IDA (mg/kg peso corporal)	Carga dietaria de residuos, % IDA	Posibilidad de dieta con niveles de acetoclor \geq IDA
Mujeres embarazadas	Riesgo Crónico (análisis determinístico)	0,0036	0,8	Negligible
Lactantes y niños muy pequeños; 6-23 meses			2,8	Negligible
Niños 2-5 años			2,3	Negligible
Mujeres 10-49 años			0,9	Negligible

** Nota 1: IDA es un estimador de peligro de aplicabilidad en la prevención de toxicidad alimentaria en humanos que contiene un factor de seguridad que reduce considerablemente el valor de la dosis umbral para el efecto más sensible observado en animales de laboratorio (extrapolación animal-hombre). Globalmente, los factores de seguridad (en general corresponden a fuentes de incertidumbre) en general se estiman entre 100 y 1000 dependiendo del caso (FAO/WHO, 2009). O sea, que una carga tóxica de un residuo tenga un valor cercano al IDA no necesariamente implica *per se* un riesgo de toxicidad dietaria (aguda o crónica) inaceptable en humanos.

***Nota 2: La relativa inocuidad de los residuos de acetoclor que ingresan al organismo junto a la dieta, según la simulación practicada en el estudio de Maggioni (Maggioni, 2018; Maggioni et al., 2017) no informa nada sobre el riesgo de toxicidad que pudiera originarse a través de otros caminos de exposición en poblaciones humanas (otras etiologías no alimentarias como la ocupacional, para-ocupacional, ambiental o accidental).

Luego de la consulta a laboratorios nacionales pertenecientes a la RED Laboratorios Autorizados certificados por SENASA para la determinación de residuos en alimentos, se pudo acceder a datos de análisis de residuos de acetoclor correspondientes a los últimos 4 años. En la Tabla 24 se resumen los resultados, los cuales son concordantes en mostrar una extremadamente baja frecuencia de detección de acetoclor en las muestras de alimentos examinadas y una incidencia de incumplimiento (concentración $>$ LMR) prácticamente nula.

Tabla 24: Niveles de residuos de acetoclor en muestras de alimentos. Datos de las determinaciones que realiza la RED de laboratorios de SENASA y un organismo internacional (reporte de EFSA) a modo comparativo.

Laboratorio	Productos analizados	Periodo evaluado	Número*	% > LDD % > LDC	% ≥ LMR
4 Laboratorios de La RED	≈450 ^a	4 años 2017-2020	17380	<0,05 LDD	<0,05
PLAN VEGETAL SENASA**	Arándanos, Cereza, Ciruela, Durazno, Pelón, Uva, Acelga, Ajo, Ananá, Apio, Banana, Batata, Cebolla, Espinaca, Frutilla, Kiwi, Lechuga, Mamón, Melón	2018-2019	1653	0	0
PLAN CREHA – SENASA***	Cereales; Oleaginosas	2018-2019	No informado	0	0
Unión Europea (EFSA, 2020)	Ver en el reporte	Reporte 2018	26314	0	0

^a Estimación de diferentes productos alimenticios donde se analizó la presencia de acetoclor

*Número= total de muestras de alimentos examinadas

**https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/resumen_resultados_2019_-_plan_2020.pdf

*** Comunicación personal

Nota: No está claro si la definición de “residuo” para la detección de acetoclor en cada uno de los organismos regulatorios y programas de monitoreo incluye los mismos productos de descomposición.

5. Efectos sobre la biota

5.1. Efectos en vertebrados acuáticos y terrestres

5.1.1. Vertebrados acuáticos

5.1.1.1. Efectos letales

5.1.1.1.1. Peces

Se realizó una búsqueda bibliográfica de la información accesible entre las opciones citadas en el punto 1 del presente informe, y hasta el presente, no se encontraron trabajos disponibles en Argentina que hayan estudiado el efecto *per se* de acetoclor en peces.

A nivel internacional, es extensa la información disponible evaluando los efectos letales agudos ejercidos por acetoclor en peces. En estudios donde emplearon la trucha arco iris, *Oncorhynchus mykiss*, acetoclor (pureza 89,4% p/p) a las 96 h mostró una CL50 de 0,36 mg/L en ensayos estáticos (Tapp et al., 1989). Los ejemplares tratados mostraron signos de toxicidad tales como

“Acetoclor”

despigmentación corporal y síntomas de hiperactividad a partir de dosis de 0,32 mg/L de acetoclor (Tapp et al., 1989). En la mojarra de agallas azules, *Lepomis macrochirus*, se analizó la toxicidad de una formulación comercial representativa denominada GF-675 (EFSA, 2010) conteniendo 400 g acetoclor/L. Se determinó una CE50-96 h de 1,07 mg/L estimada en términos de mortalidad (EFSA, 2011).

En estudios donde se usó acetoclor (pureza 89,6% p/p) para el tratamiento de ejemplares juveniles de *Cyprinus carpio*, la CL50-96 h fue de 2,68 mg/L y la NOEC para la sobrevida fue de 0,9 mg/L en ensayos estáticos (Tapp et al., 1989). En otros estudios donde se emplearon ejemplares de *Cyprinodon variegatus*, la CL50-96 h fue de 2,4 mg/L en ensayos usando una exposición de flujo continuo y una NOEC de 1,1 mg/L en ensayos estáticos basados en términos de mortalidad (Swigert, 1992).

Según la especie evaluada, estos valores de CL50-96 h, ubican la toxicidad aguda de acetoclor en peces entre la Categoría 1 de toxicidad alta (CL50 \leq 1 mg/L) y la Categoría 2 de toxicidad moderada (CL50 $>$ 1 y \leq 10 mg/L) del Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (Naciones Unidas, 2019).

En cuanto a la toxicidad crónica, en estudios donde la trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*) fue tratada con acetoclor durante 60 días, la NOEC para el efecto en el crecimiento fue de 0,13 mg/L usando una exposición de flujo continuo (Rhodes y Muckerman, 1992). En los huevos del pez *Pimephales promelas* que habían sido recientemente fertilizados (i.e. <24 h) y tratados con acetoclor, la NOEC luego de 32 días de exposición fue de 0,32 mg/L en un estado temprano de desarrollo y expuestos bajo flujo continuo.

Estos valores de NOEC, ubican la toxicidad crónica de acetoclor en peces al límite entre la Categoría 1 de toxicidad alta (NOEC \leq 0,1 mg/L) y la Categoría 2 de toxicidad moderada (NOEC \leq 1 mg/L) del Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (Naciones Unidas, 2019).

-Estudios de metabolitos

Debido a que en la Unión Europea se ha detectado un potencial elevado de contaminación de las aguas subterráneas por metabolitos del acetoclor tales como los ácidos t-oxanílico, t-sulfinilacético, s-sulfónico, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) destaca la

importancia de evaluar el perfil toxicológico de los mismos para los organismos acuáticos (EFSA, 2011). Según este mismo Ente Regulador, para algunos casos los niveles detectados de metabolitos han superado el valor de ingesta diaria admisible para la comunidad europea (EFSA, 2011).

En estudios agudos donde ejemplares de *Oncorhynchus mykiss*, fueron tratados con el metabolito ácido t-oxanílico (pureza 97% p/p) en ensayos estáticos, los valores de CL50-96 h fueron informados como > 93 mg/L y una NOEC de 50 mg/L basada en signos de toxicidad a 93 mg/L (Kent et al., 1998).

En ensayos agudos donde se evaluó el metabolito ácido t-sulfinilacético (pureza 99% p/p), en *Oncorhynchus mykiss*, la mortalidad reportada como CL50-96 h fue de >120 mg/L y una NOEC de 120 mg/L en ensayos estáticos, basada en la mortalidad (Kent y Shillabeer, 1997a). Comparando con otro reporte del mismo grupo de trabajo de (Kent y Shillabeer, 1997) donde se analizó el metabolito ácido t-sulfinilacético (pureza 97% p/p), los valores de CL50-96 h fueron informados como > 180 mg/L y una NOEC de 180 mg/L en términos de mortalidad y para ensayos estáticos. Estos valores indican una menor toxicidad del metabolito en este último estudio para *Oncorhynchus mykiss*. Estos resultados podrían deberse a las diferentes purezas del metabolito ácido t-sulfinilacético empleado en ambos estudios ya que, para el primer ensayo el metabolito tenía un 99% de pureza versus el 97% de pureza en metabolito usado del segundo experimento.

Finalmente, cuando se evaluó un tercer metabolito del acetoclor, el ácido t-norcloroacetoclor (pureza 99,5% p/p) en el mismo modelo de estudio, *Oncorhynchus mykiss*, la mortalidad reportada como CL50-96 h fue de 42 mg/L y la correspondiente NOEC fue de 32 mg/L en ensayos estáticos (Swarbrick y Shillabeer, 2000).

A la luz de las diferentes toxicidades reportadas para los metabolitos ácido t-oxanílico, ácido t-sulfinilacético y ácido t-norcloroacetoclor empleando el pez *Oncorhynchus mykiss* como modelo de estudio, los resultados indican un patrón creciente en términos de toxicidad aguda donde el ácido t-sulfinilacético resultó ser el menos tóxico, el ácido t-oxanílico con una toxicidad intermedia entre ambos y finalmente el ácido t-norcloroacetoclor el más tóxico de los tres metabolitos analizados.

En resumen, mientras que el acetoclor fue letal en peces a concentraciones entre 0,1 y 100 mg/L, sus metabolitos tuvieron un impacto adverso en concentraciones \geq 100 mg/L. Si comparamos las toxicidades agudas de los tres metabolitos respecto a la molécula parental de acetoclor y

tomando en cuenta el mismo organismo modelo de estudio (*Oncorhynchus mykiss*), podemos observar que el principio activo acetoclor resultó ser mucho más tóxico en términos de la CL50-96 h que los metabolitos analizados. A modo de ejemplo podemos mencionar que la molécula parental resultó ser 116 veces más tóxica que su respectivo metabolito, el ácido t-norcloroacetoclor, el más tóxico de los tres metabolitos previamente mencionados.

5.1.1.1.2. Anfibios

En estudios donde se han utilizado anfibios para la evaluación de efectos letales, los reportes en el país son sumamente escasos. Hasta el presente, sólo se encontró un trabajo comunicado por Acquaroni et al., (2019). En el mismo se evaluó la toxicidad de acetoclor sobre el desarrollo embrio-larval de un anfibio autóctono, *Rhinella arenarum*. La muestra de acetoclor evaluada fue el formulado comercial Harness® (pureza 90% i.a.) en dos etapas del desarrollo: al inicio de la segmentación y durante la formación del opérculo. En términos de mortalidad, los resultados mostraron una NOEC 96 h de 2,5 y de 10 mg/L, en embriones y larvas, respectivamente. La CL50-96 h (aguda) y la CL50-504 h (crónica, 21 días) fueron de 12,06 y 0,78 mg/L y de 4,81 y 2,13 mg/L para embriones y larvas, respectivamente (Tabla A4 ANEXO).

A nivel regional, en un trabajo reciente, Daam et al. (2019) evaluaron la letalidad de acetoclor en dos especies de anfibios *Physalaemus cuvieri* e *Hypsiboas pardalis*, en estadio larval. Estos autores reportaron que el acetoclor, junto a los herbicidas glifosato, ametrina y metribuzin, son compuestos muy utilizados en Brasil en cultivos de caña de azúcar. Mientras que en *Physalaemus cuvieri*, la CL50-96 h fue de 4,4 mg/L; la CL50-96 h para *Hypsiboas pardalis* fue de 7,8 mg/L en ensayos estáticos. Estos autores destacaron la poca diferencia entre las sensibilidades para las dos especies autóctonas tropicales analizadas y pusieron de manifiesto que la temperatura podría ejercer un rol protector para las especies estudiadas.

De manera general, en base a los resultados disponibles, se puede concluir que el acetoclor aparenta ser más tóxico para los peces que para los anfibios, tanto en términos de toxicidad aguda como crónica.

De acuerdo al presente relevamiento se pone en evidencia que la información disponible sobre efectos letales en organismos vertebrados acuáticos en Argentina es prácticamente nula y, por lo tanto, deberían realizarse un mayor número de estudios tendientes a obtener esta información

que es sumamente relevante para la evaluación de riesgo del acetoclor a nivel regional y en Argentina, en particular.

Debido a que en otros países se ha concluido que la molécula parental de acetoclor, pero no sus metabolitos, puede ser considerada de toxicidad alta a moderada para todos los grupos de organismos acuáticos estudiados, y de riesgo elevado según el modelo FOCUS para la predicción de la frecuencia y magnitud de las concentraciones de plaguicidas en aguas superficiales (EFSA, 2011), es altamente recomendable profundizar sobre este tipo de estudios a fin de proporcionar información relevante sobre el perfil tóxico del acetoclor usando modelos de organismos locales o regionales.

5.1.1.2. Efectos subletales

5.1.1.2.1. Peces

Con respecto a la evaluación de efectos subletales de acetoclor en peces, no se encontró información relevante de ecotoxicidad generada en Argentina.

A nivel internacional, es abundante la información disponible evaluando los efectos subletales ejercidos por acetoclor. En un estudio llevado a cabo durante el 2017, se analizó el efecto tóxico y el posible mecanismo de acción del acetoclor utilizando larvas de pez cebra (*Danio rerio*). Los resultados mostraron que el órgano diana era el sistema cardiovascular. Se reportaron efectos tales como bradicardia, edema pericárdico, defecto circulatorio y trombosis al igual que malformaciones en el corazón. Además, observó una reducción en el nivel de expresión de Nkx2.5 y Gata4, genes relacionados con la función cardíaca (Hongcui et al., 2017).

En el estudio presentado por Jiang et al. (2015), estos autores analizaron efectos del acetoclor sobre la expresión de genes relacionados con el sistema endocrino, estrés oxidativo, apoptosis y sistema inmune, durante el desarrollo embrionario del pez cebra (*Danio rerio*). Luego de la exposición a 50, 100, 200 µg/L de acetoclor durante 96 h, los resultados demostraron que los patrones de transcripción de muchos genes clave implicados en el eje hipotalámico-pituitario-gonadal/tiroideo, la vía de apoptosis celular, así como la inmunidad innata fueron afectados en los peces recién nacidos. Además, se observó el incremento significativo en los niveles de las enzimas catalasa, glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa y mostraron que acetoclor podría desencadenar estrés oxidativo en el pez cebra.

En un estudio reciente del año 2019, se analizaron los juveniles de tilapia del Nilo *Oreochromis niloticus* que fueron expuestos a concentraciones de 2,62-11,25 mg/L de acetoclor durante 96 h, mencionando a este herbicida como un compuesto ampliamente utilizado en cultivos de arroz en todo el mundo. Se reportó la inducción de alteraciones en la forma de los eritrocitos, disminución significativa en el recuento de glóbulos rojos y alteraciones en parámetros bioquímicos tales como aumento significativo en los niveles de colesterol, albúmina, globulina, relación albúmina/globulina, actividad de la fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, proteína plasmática total, urea y creatinina (Fathy et al., 2019)

-Estudios de metabolitos

En estudios donde se evaluó el ácido t-norcloroacetoclor, uno de los principales metabolitos del acetoclor, en *Oncorhynchus mykiss*, se reportaron efectos subletales tales como cambios en la coloración del epitelio luego de una exposición aguda (96 h) a partir de concentraciones de 10 mg/L y en condiciones estáticas. A partir de concentraciones de 18 mg/L del metabolito se observó que los ejemplares permanecían la mayor parte del tiempo nadando cerca de la superficie del acuario y luego del tratamiento con concentraciones de 32 mg/L se observó la pérdida de equilibrio, nado en espiral y choques contra las paredes del acuario así como desprendimiento de mucosidad (Swarbrick y Shillabeer, 2000).

5.1.1.2.2. Anfibios

En el estudio de Acquaroni et al. (2019) mencionado en el punto anterior, también se incluyeron evaluaciones de efectos subletales en el sapo común *Rhinella arenarum*. Los embriones expuestos presentaron efectos teratogénicos y alteraciones en el comportamiento al alcanzar el estadio de respuesta muscular, aunque estos se observaron a concentraciones considerablemente altas; con una NOEC subletalidad-96 h=1 mg/L. En embriones, las malformaciones más evidentes fueron disociación celular, tapón vitelino persistente, talla reducida, hidropesía, curvaturas del eje/cola y abdomen prominente. Las larvas exhibieron una marcada reducción en la talla, hidropesía, curvaturas del eje/cola, abdomen prominente y distribución anómala del pigmento (Acquaroni et al., 2019). A nivel comportamental se observaron contracciones espasmódicas, debilidad y posterior ausencia de movimiento. El índice teratogénico (IT=NOEC letalidad/NOEC subletalidad) para embriones a las 96 h fue de 10,

evidenciando el alto potencial teratogénico del formulado con acetoclor en esta especie. Este estudio indica que, en escenarios realistas de ecosistemas acuáticos de Argentina, a partir de unos pocos mg de acetoclor/L pueden ocurrir alteraciones estructurales y funcionales graves en la metamorfosis y supervivencia de esta especie de anfibio.

A nivel internacional, existen reportes que muestran que el acetoclor puede afectar diferentes parámetros durante la metamorfosis inducida por T3 en renacuajos de *Rana pipiens* mediante un mecanismo no mediado por receptores tiroideos (Cheek et al., 1999) y es capaz de aumentar la expresión de genes relacionados con la expresión de hormonas tiroideas durante la metamorfosis de *Xenopus laevis* (Crump et al., 2002).

Del mismo modo, en un estudio realizado durante el 2006 por Helbing et al. (2006) se observó que acetoclor puede afectar la expresión génica de los receptores de la hormona tiroidea en el cerebro de larvas premetamórficas de la rana toro *Rana catesbeiana* cuando las mismas son expuestas a concentraciones de 10 nM de acetoclor durante 96 h de tratamiento. Los resultados indicaron que la expresión de dichos genes en cerebro es afectada por acetoclor a concentraciones medioambientales relevantes (10 nM) pero que, a la misma concentración, no se observan cambios morfológicos significativos durante el proceso de metamorfosis en las larvas expuestas.

Finalmente, a nivel internacional, se reportaron algunos estudios evaluando al acetoclor en el comportamiento de peces. En 1989, Tapp et al., emplearon ejemplares de *Oncorhynchus mykiss* que fueron tratados con 1,8 mg/L de acetoclor observándose la aparición significativa de cambios en el comportamiento tales como desorientación, natación errática, pérdida de equilibrio al igual que cambios en la coloración del epitelio luego de una exposición aguda (96 h) (Tapp et al., 1989).

En síntesis, al igual que los estudios de letalidad, la información disponible sobre efectos subletales de formulados de acetoclor en organismos vertebrados acuáticos de Argentina es también muy escasa. Se considera necesario realizar un mayor número de estudios tendientes a obtener esta información que es sumamente relevante para la evaluación de riesgo del acetoclor a nivel regional y en Argentina, en particular.

Los hallazgos a nivel internacional indican que el acetoclor podría inducir múltiples respuestas significativas durante el desarrollo embrionario y la metamorfosis en organismos acuáticos tales como daño oxidativo al igual que alteraciones en el sistema inmunológico y endocrino. La

evidencia científica indicando aumento de la hormona TSH a nivel de la glándula pituitaria, alteraciones en la producción de las hormonas T3/T4 e hiperplasia tiroidea en ratas expuestas (EFSA, 2011), están en consonancia con los datos reportados para algunas especies acuáticas, motivo de preocupación para considerar la posibilidad de clasificar al acetoclor como un posible disruptor endocrino (EFSA, 2011).

Finalmente, cabe mencionarse que todos los efectos tanto subletales como comportamentales fueron observados a concentraciones elevadas y que resultan superiores a las concentraciones ambientales reportadas por la bibliografía.

5.1.2. Vertebrados terrestres

5.1.2.1. Aves

En Argentina, las autoridades de registro y fiscalización clasifican a acetoclor como “ligeramente tóxico” para las aves ya sea cuando se lo aplica sólo o en varios usos combinados con otros fitosanitarios (Gallo Mendoza, 2006); lo cual concuerda con la clasificación propuesta por Schaaf (2015) en base a criterios múltiples de valoración del impacto ecotoxicológico/ambiental de los plaguicidas agrícolas, tomando como zona de referencia la localidad de San Vicente, Prov. Santa Fé.

A nivel internacional, la toxicidad aguda de acetoclor en aves es considerada moderada en base a un valor de DL50 de 928 mg/kg para la codorniz *Colinus virginianus* (Lewis et al., 2016; USEPA, 2020). Efectivamente, esta dosis se ubica en la Categoría 4 (DL50 > 300 y \leq 2000 mg/Kg) del Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (Naciones Unidas, 2019). EFSA (2011) considera bajo el riesgo de toxicidad aguda para las aves en general, pero aclara que existe un riesgo para las aves que consumen agua contaminada por aplicaciones de acetoclor en post-emergencia.

En cuanto a la toxicidad crónica en aves, estudios de exposición a acetoclor en alimentos examinaron los efectos sobre la reproducción, el crecimiento y la supervivencia reportaron valores de NOEL entre 30 y 300 mg acetoclor/ kg de alimento (USEPA, 2020). En su evaluación de riesgo, EFSA (2011) considera que no se puede excluir la posibilidad de un riesgo de toxicidad crónica para las aves herbívoras.

5.2. Efectos en invertebrados acuáticos y terrestres

5.2.1. Invertebrados acuáticos

5.2.1.1. Toxicidad aguda

Con respecto a la toxicidad aguda de acetoclor en invertebrados acuáticos, no se encontró ningún dato de ecotoxicidad generado en la Argentina. Por esta razón, se menciona a continuación información obtenida de la literatura internacional. Los valores de CE50 y CL50-48 h encontrados en las bases de datos (ECHA, 2013; Lewis et al., 2016; USEPA, 2020) varían entre 7,2 y 9 mg/L para los crustáceos *Daphnia magna* y *Ceriodaphnia affinis*. Estos valores ubican la toxicidad aguda de acetoclor en invertebrados acuáticos en la Categoría 2 de toxicidad moderada (CE50 > 1 y ≤ 10 mg/L), según el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (Naciones Unidas, 2019). El NOEC estimado para *D.magna* fue de 6,3 mg/L (ECHA, 2013).

-Estudios de metabolitos

Basándose en concentraciones nominales, la CE50-48 h de *Daphnia magna* expuestas tanto al ácido t-sulfónico como al ácido t-oxanílico fue: >120 mg/L. La NOEC de ambos metabolitos corresponde entonces a 120 mg/L (ECHA, 2013). Por su parte, la CE50-48 h para *Daphnia magna* expuesta a t-norcloroacetoclor fue de 170 mg/L (intervalos de confianza 95%: 150 - 180 mg/L) y la NOEC fue de 100 mg/L (ECHA, 2013). Estos valores ubican la toxicidad aguda de estos tres metabolitos de acetoclor en la Categoría 3 de menor toxicidad (CE50 > 10 y ≤ 100 mg/L), según el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (Naciones Unidas, 2019). La toxicidad aguda para *D. magna* de los tres metabolitos de acetoclor estudiados resulta por tanto, inferior a toxicidad de la molécula parental.

5.2.1.2. Toxicidad crónica

Un estudio de toxicidad crónica en *D. magna* en el cual se determinó la mortalidad, el tamaño de los individuos y el tiempo necesario hasta producir las primeras crías, reporta que la CE50 crónica (21 días) de acetoclor para *D. magna* corresponde a >341 µg/L mientras que la NOEC fue de

22,1 µg/L (ECHA, 2013). Estos valores ubican la toxicidad crónica de acetoclor en *D. magna* en la Categoría 1 de mayor toxicidad (CE50 ≤ 0,1 mg/L), según el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (Naciones Unidas, 2019).

Finalmente, un estudio de 28 días diseñado para evaluar el efecto del acetoclor sobre el ciclo de vida del insecto díptero *Chironomus riparius*, cuyas larvas acuáticas viven asociadas a los sedimentos, definió un valor de NOEC de 1,6 mg/L y una CE50-28 d de 10 mg/L (descripto en: ECHA, 2013). Estos valores ubican la toxicidad crónica de acetoclor en *C. riparius* en la Categoría 2 de toxicidad moderada según el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (Naciones Unidas, 2019).

5.2.2. Invertebrados terrestres

5.2.2.1. Lombrices de tierra

No se encontraron trabajos de ecotoxicidad realizados en la Argentina para las lombrices de tierra. En la literatura internacional, los valores de CL50 aguda 14 días reportados para acetoclor en la lombriz *Eisenia foetida* se sitúan entre 105,5 y 283 mg/kg de suelo (Lewis et al., 2016; USEPA, 2020). Estas concentraciones son altas en relación a la concentración ambiental de 2,81 mg/kg reportada por EFSA (2011). En exposiciones crónicas, el acetoclor no alteró significativamente el crecimiento o la reproducción de la lombriz *E. foetida* en exposiciones a concentraciones bajas de 5-10 mg/kg, cercanas a las concentraciones ambientales (Xiao et al., 2006). Sin embargo, exposiciones a concentraciones superiores de entre 20 a 80 mg/kg fueron asociadas a distintos efectos subletales (Xiao et al., 2006).

En cuanto a los metabolitos del acetoclor, los ácidos t-oxálico, t-sulfinilacético y t-sulfónico presentaron valores de CL50 aguda 14 días superiores a 500 mg/kg en todos los casos, lo que indica que estos metabolitos son menos tóxicos que la molécula parental (EFSA, 2011). Finalmente, las NOECs reportadas en exposiciones crónicas para los metabolitos arriba mencionados varían entre 3 y 10 mg/kg (EFSA, 2011). De manera general, EFSA concluye que existe un bajo riesgo de que el acetoclor o sus metabolitos afectan a las lombrices terrestres (EFSA, 2011).

5.2.2.2. Abejas

No se encontraron trabajos de ecotoxicidad realizados en la Argentina para las abejas. EFSA (2011) considera bajo el riesgo de toxicidad aguda en abejas, ya que los valores de DL50 agudos de contacto y oral son de >200 y >100 µg/abeja, respectivamente. Asimismo, para el caso de abejas, la toxicidad de los metabolitos del acetoclor como los ácidos t-oxanílico, t-sulfinilacético, t-sulfónico y s-sulfónico es equivalente a la toxicidad de la molécula parental, con valores de DL50 agudos de contacto y oral que varían entre >86,9 y >95,1 µg/abeja (EFSA, 2011).

5.3. Microorganismos

Recientemente, el acetoclor ha ganado atención por su influencia en el medio ambiente ecológico, debido a sus impactos en las comunidades microbianas y su disipación y detrimiento en el sistema suelo-planta (Cai et al. al., 2007; Dictor et al. 2008; Xu et al., 2008; Bai et al. 2013). Peng et al. (2009) informaron que el acetoclor tuvo una influencia activa sobre la actividad enzimática del suelo. Mientras que Bai et al., (2013) indicaron que el acetoclor no confería un deterioro a largo plazo de los grupos bacterianos viables, ya que se podía detectar muy poco acetoclor residual (0,02 a 0,07 µg/g) en el suelo 40 días después de su aplicación. Zhang et al., (2012) sugirió que la abundancia microbiana está fuertemente correlacionada con las actividades de las enzimas del suelo en el suelo seco del desierto. Si bien pocos estudios han establecido aún la relación entre las comunidades microbianas y las actividades de las enzimas del suelo en el suelo de los cultivos, especialmente en los suelos que utilizan herbicidas a largo plazo (Jiang et al., 2017).

5.4. Algas, vegetales acuáticos y terrestres

5.4.1. Algas

Hasta el presente, no se encontraron trabajos de efectos en algas realizados bajo condiciones controladas de laboratorio en Argentina.

El relevamiento de las bases de datos internacionales (Lewis et al., 2016; USEPA, 2020) indica que los valores de CE50 relativos al crecimiento poblacional y a la biomasa de las algas son frecuentemente cercanos o inferiores a 1 µg/L; lo cual significa que se ubican en la Categoría 1 de mayor toxicidad (CE50 ≤ 1 mg/L), según el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación

y Etiquetado de Productos Químicos (Naciones Unidas, 2019). Teniendo en cuenta los niveles de acetoclor determinados en aguas superficiales de la región Pampeana, es posible que la contaminación de las aguas superficiales pampeanas por el acetoclor altere la biomasa de algas presente, ya que las concentraciones ambientales determinadas superan el valor de CE50 de 1 µg/L arriba mencionado. La extrema sensibilidad de las algas al acetoclor significa que la fuente de alimento de varios invertebrados y otros organismos acuáticos puede verse afectada por el acetoclor, y que podría traducirse en un desequilibrio/empobrecimiento del ecosistema acuático. Basado en esta información, sería altamente recomendado evaluar en mayores detalles el impacto de la presencia de acetoclor sobre los ecosistemas acuáticos argentinos.

-Estudios de metabolitos

En ensayos de 72 h de duración con *Selenastrum capricornutum*, los metabolitos t-oxanílico y t-sulfinilacético presentaron una toxicidad muy inferior a la de la molécula parental de acetoclor, las EC50 variaron entre 42 y 68 mg/L (ECHA, 2013). Asimismo, la EC50 72 h del ácido t- sulfónico también fue superior a la de la molécula parental con valores entre 8,1 y 17 mg/L (ECHA, 2013). Solamente en el caso del metabolito t-norcloroacetoclor, la toxicidad fue similar a la de la molécula parental con una EC50 72 h entre 0,34 y 0,49 mg/L y una NOEC de 0,12 mg/L para la biomasa y 0,24 mg/L para la tasa de crecimiento (ECHA, 2013).

5.4.2. Plantas acuáticas

Hasta el presente, no se encontraron estudios realizados bajo condiciones controladas de laboratorio relativos a efectos para la vegetación de ecosistemas acuáticos de nuestro país.

Sin embargo, tomando como referencia la bibliografía internacional, acetoclor está clasificado como un compuesto muy tóxico para las plantas acuáticas. Efectivamente, los valores de CE50 relativos al crecimiento poblacional y de la biomasa son estimados en 0,0041 (4 días) y 0,0027 (7 días) mg/L para las lentejas de agua *Lemna minor* y *Lemna gibba*, respectivamente (Lewis et al., 2016; USEPA, 2020). Estos valores de CE50 ubican la toxicidad de acetoclor en la Categoría 1 de mayor toxicidad (CE50 ≤ 1 mg/L), según el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (Naciones Unidas, 2019).

5.4.3. Plantas terrestres

No se encontraron estudios de efectos de acetoclor realizados bajo condiciones controladas de laboratorio para la vegetación de ecosistemas terrestres de nuestro país. Por su parte, EFSA reporta que la concentración de plaguicida que afectó a la emergencia de las semillas y el vigor de las plantas en el 5% de un grupo de 21 especies fue de 11,9 g y 43,5 g acetoclor/ha, respectivamente (EFSA, 2011).

5.5. Efectos sobre comunidades acuáticas y terrestres (micro-mesocosmo-campo)

No se relevaron trabajos argentinos evaluando el efecto específico de acetoclor sobre la dinámica y las interrelaciones presentes en comunidades acuáticas o terrestres del país. A nivel internacional, EFSA (2011) reporta experimentos con mesocosmos estáticos y mesocosmos sometidos a un régimen de exposición por pulsos para representar, respectivamente, cuerpos de agua léticos y lóticos. Estos experimentos arrojaron como resultado valores de NOAEC de 0,2 µg acetoclor/L para los cuerpos de agua léticos y de 2 µg acetoclor/L para los cuerpos de agua lóticos.

Con la finalidad de examinar los posibles efectos adversos de la presencia de acetoclor en los ecosistemas acuáticos de la República Argentina, se reportan a continuación estudios a campo en los cuales se evaluó el impacto sobre la biota acuática de mezclas de contaminantes que incluían el acetoclor. Estos trabajos están, además, detallados en la Tabla A5 ANEXO. Al examinar estos trabajos, es esencial recordar que los efectos biológicos relevados pueden ser o no causados directamente por el acetoclor, ya que otros contaminantes estaban presentes, al mismo tiempo en la matriz ambiental. Es posible, además, que los efectos observados sean el resultado de la interacción entre dos o más contaminantes.

Mugni et al. (2011) evaluaron la sobrevida del invertebrado acuático *Hyalella curvispina* luego de la aplicación de una mezcla de plaguicidas conteniendo cipermetrina, atrazina, acetoclor, glifosato y dicamba sobre un lote de cultivo ubicado en los márgenes del Arroyo Sauce (La Plata, Buenos Aires). Treinta días después de la aplicación de los plaguicidas, tanto las muestras del agua de escrimento como aquellas del arroyo lindante al lote, no mostraron efectos nocivos detectables en términos de la supervivencia de *H. curvispina*, siendo la viabilidad del 100%. Cuarenta y tres días después de la aplicación de los plaguicidas al lote, si bien el agua del arroyo

“Acetoclor”

seguía sin causar mortalidad en *H. curvispina*, cuando se realizaron bioensayos empleando muestras de suelo del lote de cultivo, se observó que la mortalidad fue del 100% para ejemplares de *H. curvispina*.

Por su parte, Sansiseña et al. (2018) evaluaron el impacto negativo sobre el invertebrado acuático *Hyalella curvispina* y en renacuajos de la rana *Boana pulchella* de la presencia en los sedimentos del Arroyo Carnaval (La Plata, Buenos Aires) de una mezcla de los plaguicidas contenido acetoclor, trifluralin, clorpirifos, endosulfan y L-cialotrina. Las concentraciones de acetoclor en estos sedimentos variaba entre 1,1 y 17,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Bioensayos realizados con muestras de sedimentos permitieron detectar un aumento de la mortalidad y una inhibición del crecimiento en *H. curvispina*, mientras que en *B. pulchella* se observaron anomalías morfológicas e inhibición del crecimiento. Sin embargo, la mezcla de plaguicidas presente en los sedimentos no afectó la mortalidad, el comportamiento ni el desarrollo de los renacuajos de *B. pulchella* (Tabla A5 ANEXO).

El trabajo de Rautenberg et al. (2015) se demostró la presencia de varias alteraciones biológicas en peces de la especie *Gambusia affinis* muestreados en el río Suquía a la altura de la municipalidad de Río Primero en la Provincia de Córdoba. El agua de este sitio contenía entre 0,0047 y 0,0087 $\mu\text{g}/\text{L}$ de acetoclor, además de concentraciones altas de varios metales y de residuos de los plaguicidas tales como atrazina, cipermetrina, endosulfan y clorpirifos. Las alteraciones biológicas encontradas incluyeron: condición corporal reducida, aumento del índice hepatosomático, alteraciones a nivel histológico en el hígado y en las branquias, alteraciones del gonopodio y expresión de vitelogenina en los individuos machos, lo cual sería un indicador de posible disrupción endocrina.

Recientemente, Peluso et al. (2020 a y b) demostraron la presencia de una condición corporal baja y una frecuencia de micronúcleos elevada en individuos adultos del sapo *R. fernandezae* muestreados en los arroyos de la Cruz y Arrecifes, ubicados en la cuenca baja del Río Paraná. El agua de estos arroyos contenía 7,1 y 10,3 $\mu\text{g}/\text{L}$ de acetoclor en mezcla con varios metales y plaguicidas tales como atrazina, 2,4-D, azoxistrobin, glifosato, metalaxil y tebuconazol.

Finalmente, Brodeur et al. (2017) demostraron que los peces de la especie *Jenynsia multidentata* del Arroyo Pergamino (Provincia de Buenos Aires) presentaban una condición corporal baja y una inhibición de la actividad de las enzimas colinesterasas. Determinaciones analíticas

demostraron la presencia de concentraciones de acetoclor en el orden de 43,2 a 4.971 µg/g en los tejidos de estos peces en conjunto con la presencia de otros 17 residuos de plaguicidas distintos.

5.6. Efectos en animales de laboratorio extrapolables al hombre

Las clasificaciones de peligros y evaluaciones de riesgos en el caso de productos químicos las realizan organismos y comités relacionados a las Naciones Unidas, la Organización Mundial de la Salud, organismos de seguridad alimentaria, ocupacional y ambiental de la Unión Europea, las instituciones homónimas de los EEUU y otros entes nacionales, regionales e internacionales. Estas instituciones públicas convocan a expertos que deben acordar criterios de trabajo al igual que ponderar la información disponible (conocimiento acumulado) sobre los 3 componentes principales del riesgo: peligrosidad (P), nivel estimado de exposición agregada (E) y el grado de incertidumbre en el conocimiento de P y E en humanos (I). En general, cuanto más grande es I, más amplio debe ser el margen de seguridad que se debe considerar, y más bajo será el valor guía para salud humana (ADI, A-RfDA, AOEL, entre otros de uso común) para así asegurar la protección de los individuos más susceptibles de la población. Principalmente, se evalúan los distintos escenarios de exposición que pudieran ocurrir (agudo/corta-duración; casos especiales de exposición subaguda y subcrónica; crónico, a lo largo de gran parte de la vida del individuo), situaciones específicas de susceptibilidad (especialmente, toxicidad incrementada en fetos e infantes) y la variabilidad del riesgo en función de la ruta de ingreso del xenobiótico. La exposición se expresa como la dosis de un agente o xenobiótico (cantidad diaria de dicha sustancia por unidad de peso corporal) que puede llegar a entrar en contacto con las barreras de absorción de un organismo (pulmones, piel o tracto gastrointestinal). Por ejemplo, para el caso del riesgo dietario se puede ver la revisión del tema publicada por FAO/WHO (2009).

En general, los estudios que permiten identificar los tejidos/órganos susceptibles, describir los modos de acción y caracterizar la peligrosidad se realizan en animales de laboratorio, en general, rata, ratón, conejo y perro. Los estudios de exposición toman muestras de distinta naturaleza: matrices ambientales, alimentos, matrices biológicas (organismos; partes de órganos/tejidos) y al ambiente ocupacional. El desarrollo de un modelo conceptual que identifique los pasos críticos en la exposición a los agentes tóxicos de interés y sus productos de descomposición biótica o abiótica (aquellos que posean relevancia toxicológica) permiten reconocer si es necesario

generar nueva información técnica-científica o si la existente es suficiente para elaborar una conclusión/decisión (riesgo aceptable *versus* riesgo excesivo). Finalmente, el relevamiento permanente (toxicovigilancia) de episodios de intoxicación aguda, patología/morbilidad crónica sospechada de asociación a residuos de origen antropogénico, y la contaminación de matrices ambientales y alimentos en general permite reconocer: i) si las decisiones regulatorias son eficaces para asegurar la inocuidad de los productos autorizados para su consumo, y ii) optimizar/priorizar los esfuerzos en los casos donde se presenten situaciones a resolver.

En Argentina, las evaluaciones de riesgo realizadas al momento del registro de nuevos productos químicos son confidenciales, no están publicadas en archivos electrónicos de acceso libre y gratuito. En consecuencia, la gran mayoría de los datos disponibles en la literatura abierta que se incluyen en esta sección del informe derivan de trabajos de discusión crítica de los estudios considerados relevantes por los expertos convocados por entes regulatorios de otros países.

A continuación se presenta una síntesis de las evidencias consideradas por autoridades regulatorias internacionales que respaldan la clasificación de peligrosidad y los niveles guías para el riesgo de toxicidad en humanos por exposición a acetoclor. Como fuera anticipado, en el caso de la peligrosidad para la salud humana, estos argumentos se basan principalmente en:

- i) resultados de los *estudios regulatorios* en animales que presentan las empresas al momento del registro o instancias posteriores de reconsideración de peligros,
- ii) estudios *in vivo* e *in vitro* complementarios o suplementarios realizados en laboratorios de organismos públicos (USEPA, FDA, y EFSA, por ejemplo),
- iii) otros estudios publicados en la literatura abierta (sólo aquellos reportes considerados válidos según los criterios de elegibilidad establecidos en cada caso por los comités de asesores).

En Argentina, ante cada proceso de registro o re-registro, SENASA convoca a consultores científicos que revisan los paquetes documentales y se establece finalmente si la certidumbre sobre los peligros, la exposición y el riesgo son razonables, cuantificables y aceptables, o si se requiere solicitar a la empresa estudios de laboratorio o de campo adicionales que acoten el margen de incertidumbre en la relación costo/beneficio para el producto en evaluación.

Aquí es pertinente enfatizar que dado que el riesgo es dependiente del escenario de exposición y la población evaluados, la clasificación regulatoria de un producto químico (en este caso herbicidas formulados con acetoclor) para una población usuaria determinada bajo condiciones

particulares de exposición no debe ser directamente extrapolada a otros grupos de usuarios “receptores” de la exposición bajo otras condiciones de susceptibilidad que se presenten en otros ámbitos de contacto directo o indirecto (ocasional o frecuente) con dicho producto o productos similares.

En el caso de este informe técnico-científico sobre acetoclor, primero se presenta la base de conocimiento toxicológico disponible según el efecto considerado. Bajo nuestro conocimiento los efectos agudos o crónicos de acetoclor sobre animales de laboratorio (rata, ratón, conejo, perro, etc.) y sistemas *in vitro* (cultivos de células, tejidos u órganos) extrapolables a humanos no han sido estudiados en laboratorios públicos o privados del ámbito científico argentino, ni a nivel de la identificación de peligros, ni para caracterizar aspectos toxicocinéticos o toxicodinámicos específicos. En consecuencia, sólo se incluye la clasificación toxicológica según lo establecieron los comités de expertos convocados por varios organismos internacionales (principalmente USEPA y Unión Europea) en base a investigaciones realizadas en otros países. Un punto de alta relevancia y que será particularmente discutido para el caso de este herbicida es la posibilidad de exposición combinada a varios herbicidas que aún tienen usos autorizados en nuestro país y que presentan un mecanismo de toxicidad similar (o un mismo camino fisiológico “blanco”). Otro punto que se discute es el grado de robustez de la evidencia que propone su carcinogenicidad en rata (a través de su metabolización), lo cual ha motivado la elegibilidad de acetoclor para ser incluido en evaluaciones clasificadorias de carcinogenicidad en humanos.

5.6.1. Síntesis de los Hallazgos en Animales – Peligros y Riesgos para la Salud Humana

(principalmente extraído de WHO/FAO 2005, USEPA 2018, y ECHA 2013).

5.6.1.1. Toxicidad Aguda

El acetoclor tiene relativamente baja toxicidad aguda, ya sea que ingrese por vía oral, dermal o inhalatoria. USEPA lo considera como levemente irritante para los ojos y altamente irritante y sensibilizante para la piel.

Acetoclor: Sustancia Peligrosa, Clase II, III o IV según el formulado

5.6.1.2. Neurotoxicidad

Se han reportado signos de neurotoxicidad en estudios de exposición aguda y subcrónica en ratas, tanto en estudios de animales adultos como en crías en desarrollo. Alteraciones neurológicas fueron también evidentes en estudios de exposición subcrónica y crónica realizados en perros.

5.6.1.3. Hepatotoxicidad, Nefrotoxicidad y Otros Trastornos Específicos de Tejido Blanco

Además del sistema nervioso, otros tejidos/órganos susceptibles a la exposición sistémica a acetoclor (estudios en rata y ratón) son el hígado, la glándula tiroides, los riñones, los testículos y la sangre (eritrocitos).

5.6.1.4. Tracto Respiratorio

También existe evidencia de efectos específicos en el epitelio olfatorio, especialmente en los cornetes nasales, que son particularmente vulnerables (según lo observado en la rata), y los pulmones (según estudios realizados en ratón).

5.6.1.5. Reproducción – Individuos en Desarrollo

Niveles de exposición que no causan toxicidad materna no se han visto asociados a toxicidad fetal o trastornos evidentes en las crías durante la infancia (rata, conejo) en estudios de exposición intrauterina (administración oral a la rata madre durante la gestación). Tampoco se observa que el desarrollo temprano presente mayor susceptibilidad o diferencias cualitativas en el perfil toxicodinámico de acetoclor. O sea, en estudios en animales de laboratorio que usan esquemas de exposición oral materna con dosis < POD para toxicidad sistémica no se esperan trastornos en el desarrollo.

No obstante, se debe tener en cuenta que niveles de exposición gestacional/perinatal repetidos del mismo orden de los efectivos para la toxicidad materna durante períodos críticos del desarrollo pueden causar efectos adversos en las crías incluyendo menor peso corporal, menor tamaño de camada, e hiperplasia y adenoma de epitelio nasal en las crías al llegar a la adultez. Uno de los varios estudios realizados en ratas mostró una disminución en el número de sitios de

implantación embrionaria cuando se administró una dosis de 216 mg/kg/día a la madre durante la gestación. Algunos estudios sugieren que los efectos de episodios de exposiciones altas en la madre durante la gestación podrían ser extrapolables al menos parcialmente a humanos (Wickerham et al., 2012).

5.6.1.6. Mutagenicidad – Genotoxicidad - Tumorigenicidad - Carcinogenicidad

Si bien se ha demostrado actividad mutagénica en algunos ensayos/sistemas *in vitro* y tumorigénica y carcinogénica en ratas y ratones, la evidencia es insuficiente para asignar en forma conclusiva potencial mutagénico del acetoclor en humanos. La relevancia limitada de estos hallazgos para escenarios realistas de exposición en humanos ha sido discutida en varios reportes de instituciones gubernamentales (ECHA, 2013).

En animales de laboratorio, la evidencia sugiere que puede causar tumores benignos de pulmón luego de la exposición repetida y continua de largo plazo (estudios de exposición ≥ 1 año); tanto machos como hembras muestran susceptibilidad similar para la carcinogenicidad pulmonar. Sin embargo, los hallazgos tomados globalmente no permiten aún asignar a la evidencia una interpretación mecanística y fisiopatogénica única y concluyente respecto a la susceptibilidad pulmonar, y al presente, existe evidencia insuficiente para intentar su extrapolabilidad a humanos.

En el caso de una incidencia más alta de tumores nasales y tiroideos, existe evidencia mecanística intermedia-avanzada para proponer un modo de acción para los efectos en el epitelio nasal y las células foliculares de la glándula tiroides que respaldan la clasificación de acetoclor como carcinógeno. Los datos sugieren que, al igual que otros herbicidas de la familia de las cloroacetanilidas, la tumorigénesis en mamíferos resulta como consecuencia del estrés oxidativo prolongado en el tiempo que causan algunos metabolitos carcinogénicos de tipo quinona-imina. En el caso de tumores nasales (rata), se propone un mecanismo de carcinogenicidad con citotoxicidad como efecto primario (carcinogénesis no dependiente de mutagenicidad). USEPA utilizó principalmente los resultados de estudios en ratón para concluir que los datos sobre acetoclor debían ser considerados como “evidencia sugestiva de potencial carcinogénico”**.

**Un punto POD = 10 mg/kg/día fue considerado como el nivel de dosis más sensible en los modelos predictivos de carcinogenicidad de los estudios en animales de laboratorio (tumores nasales en rata), y el más adecuado para la extrapolación de potencial carcinogénico de animales a humanos en la evaluación de riesgos para la salud realizada por USEPA (USEPA, 2006). En base a datos de monitoreo ambiental (EE. UU.), se puede estimar en 10^{-2} - 10^0 ppb los niveles de acetoclor en agua potencialmente utilizada para consumo humano. Como se dijo en la sección 7.2.5. (Residuos en alimentos), la exposición dietaria a residuos de acetoclor es entre muy baja y negligible. Sin embargo, dado que existen resultados positivos de carcinogenicidad reportados en varios estudios válidos (considerados aceptables para la consideración de riesgos) realizados en modelos animales adecuados, USEPA consideró en 2018 que un estudio de exposición poblacional a acetoclor sería necesario para refinar la evaluación del riesgo de cáncer en humanos (USEPA, 2018).

POD = point of departure = nivel de dosis considerado suficientemente sensible para estimar el RfD. Tomando en cuenta varios efectos críticos (cáncer y otros), un NOAEL = 2 mg/kg/día (estudios de exposición crónica en perro) se considera suficientemente protector como nivel umbral de referencia en la extrapolación animal-humanos, especialmente para la prevención de todos los tumores descritos en los estudios regulatorios en animales (USEPA, 2006, 2018).

- Carcinogenicidad de residuos derivados de acetoclor presentes en alimentos

En base a la sospecha de carcinogenicidad en mamíferos de algunos productos de descomposición biótica (principalmente microbiana) de acetoclor que se pueden captar o generar en algunas plantas cultivadas durante el control de malezas, en 2015 FAO/WHO patrocinó una reunión de expertos para decidir si era pertinente ajustar los valores de LMR para acetoclor y sus metabolitos primarios bioactivos (*Joint Meeting on Pesticide Residues*, JMPR, 2015), teniendo en cuenta los valores de ADI y ARfD que estaban vigentes (0–0,01 mg/kg pc, y 1 mg/kg pc, respectivamente). La tarea asignada fue predecir la genotoxicidad del derivado ácido t-sulfinil-láctico y el ácido 1-hidroxietil-s-oxanílico; ambos metabolitos se presentan por ejemplo junto a acetoclor en la soja. El JMPR evaluó datos de estudios de relación estructura/actividad y otros que permiten predecir la toxicidad sistémica general y la genotoxicidad de ambos metabolitos. En base a evidencia que indicaba que la absorción sistémica iba a ser más baja (luego de la ingesta oral) que la de acetoclor, con una excreción relativamente rápida, mínimo metabolismo y baja distribución hacia tejidos susceptibles, se estimó que ambos metabolitos eran menos tóxicos que el compuesto parental. El JMPR 2015 propuso que es improbable que estos metabolitos

sean genotóxicos en humanos, y concluyó que para la evaluación de toxicidad crónica de los metabolitos ácido t-sulfinil-láctico y el ácido 1-hidroxietil-s-oxanílico lo siguiente: i) era válido utilizar el Método del Nivel Umbral de Preocupación (basado en la definición del *Threshold to Concern Approach*, TTC; EFSA, 2019), usando un $TTC = 1,5 \mu\text{g/kg pc / día}$, y ii) que la información disponible era insuficiente para concluir en forma definitiva sobre la toxicidad sistémica general de ambos metabolitos en comparación a acetoclor (FAO/WHO, 2015). Este reporte de FAO/WHO expande lo que se ya sabía de la selectividad de acetoclor, que en parte depende de diferencias farmacocinéticas y metabólicas entre las especies de plantas (Jablonskai y Dutka, 1985), y como esto puede influenciar tanto la acción herbicida del compuesto parental en las malezas como la toxicidad crónica (en especial la carcinogenicidad) de los metabolitos formados en el alimento producido, como fue el caso mencionado en la soja.

Evaluaciones similares para definir su relevancia toxicológica se hicieron para varios productos metabólicos derivados principalmente de la microbiota en los suelos utilizados para otras aplicaciones registradas de acetoclor (algodón, maíz y soja) (FAO/WHO, 2015).

5.6.1.7. Toxicidad Acumulativa de acetoclor (co-exposición junto a otros herbicidas cloroacetanilidas que comparten un mecanismo de toxicidad común en mamíferos)

Dado que acetoclor pertenece a un grupo químico (cloracetanilidas) para el cual existe suficiente información para proponer un mismo mecanismo (*Mecanismo de Toxicidad Común*, MTC), USEPA y otros organismos regulatorios ya realizaron evaluaciones para establecer la influencia de este aspecto toxicológico en el POD estimado previamente para acetoclor (USEPA, 2006). Existen estudios que caracterizaron la citotoxicidad y carcinogenicidad relativa de los distintos miembros de esta clase química herbicida. Por ejemplo, Kale et al. (2008) demostraron similitudes y diferencias en la capacidad metabólica activante del hígado al comparar muestras de rata y de humanos, y distintas especificidades relativas para cada una de las cloracetanilidas, sugiriendo que las muestras de humanos tenían menor potencia como generadoras de metabolitos citotóxicos. Los compuestos miembros del grupo MTC (además de acetoclor) que se incluyeron en la evaluación de riesgo acumulativo realizada por USEPA (2006) fueron alaclor y butaclor. Metolaclor se considera un miembro de este grupo que contribuye en forma despreciable al riesgo acumulativo para efectos crónicos críticos en humanos (por ejemplo, carcinogenicidad). Como butaclor no tenía un registro de uso autorizado vigente en EE. UU., fue

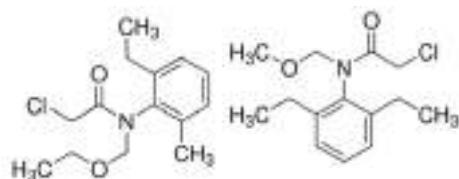
“Acetoclor”

excluido del análisis del impacto acumulativo de estos herbicidas cloracetanilidas. Los efectos críticos compartidos por estos herbicidas que son considerados por USEPA para determinar riesgo conjunto son: la inducción de tumores de los cornetes nasales y la inducción de la enzima UDPGT (*uridin-difosfato-glucuronosil-transferasa*) en hígado en rata.

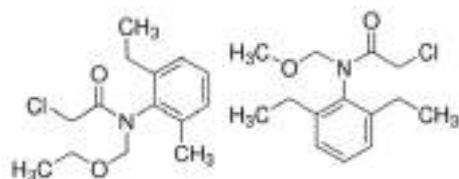
Según este estudio de riesgo acumulativo reportado por USEPA, la evaluación del impacto adverso conjunto de acetoclor y alaclor no demuestra la necesidad de considerar un factor de riesgo adicional para la salud humana si se presentan simultáneamente estos herbicidas en compartimentos ambientales o en la dieta.

Por otro lado, existen restricciones mayores y prohibiciones ya vigentes (desde hace muchos años) o planeadas para alaclor. Sin considerar butaclor y con una mínima contribución de alaclor al riesgo conjunto (debido a su retiro gradual del mercado), acetoclor queda liderando la acción tóxica potencial del grupo de cloracetanilidas para los efectos crónicos considerados, especialmente el potencial carcinogénico. Dado que en términos relativos en el pasado alaclor contribuía mucho más riesgo que acetoclor, se considera hasta el presente, que no hace falta hacer revisiones a los valores guía actuales dado que el retiro de la contribución de alaclor al riesgo acumulativo** implica un mayor poder de protección de las regulaciones vigentes para los herbicidas cloracetanilidas (ver más detalles de los estudios en animales que respaldaron la evaluación de riesgo acumulativo por exposición humana a cloracetanilidas en: USEPA, 2016).

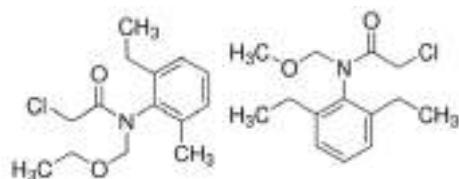
acetoclor



alaclor



butaclor



metolaclor

“Acetoclor”

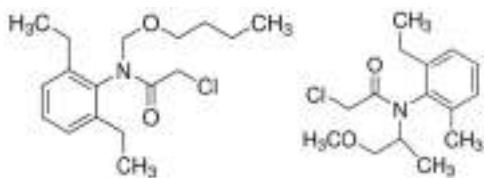


Figura 22: Estructuras de los compuestos considerados conjuntamente para la evaluación de riesgo acumulativo del grupo cloracetanilidas.

****Conclusión de la evaluación de riesgo acumulativo de los herbicidas cloracetanilidas (USEPA, 2006, 2016):**

1. La evaluación de riesgo acumulativo de las cloracetanilidas (sólo aquellos compuestos que cumplen criterios para ser clasificados como compuestos con un MTC) correspondía hacerla sólo para acetoclor y alaclor (metolaclor y butaclor no fueron considerados). Para estimar el Margen de Exposición (MDE, relación entre el nivel de exposición estimado y el nivel máximo de exposición segura), los cálculos se realizaron seleccionando como efecto crónico crítico de alta relevancia la tumorigenidad en el epitelio olfatorio nasal (rata) de cada uno de estos herbicidas por separado y en combinación, y estimando las relaciones exposición-dosis-efecto para la exposición dietaria (alimentos y agua potable).
2. Si se consideraba un MDE de 100 como nivel límite de preocupación para este riesgo (riesgo inaceptable cuando $MDE \leq 100$), los valores estimados de MDE fueron >13.000 para todos los grupos etarios de la población de referencia (en este caso, EEUU); USEPA concluyó que no había evidencia que indique la necesidad de agregar factores de seguridad adicionales a la evaluación de riesgo de acetoclor y alaclor.
3. Debido a que estos valores acumulativos de MDE se estimaron a partir de estudios en animales utilizando exposición repetida y prolongada a dosis consideradas altas en humanos (que son las que causan la tumorigenidad nasal en rata), la conclusión de USEPA se puede considerar conservadora respecto a la protección de la salud humana.

-Situación del uso de herbicidas del grupo MTC cloracetanilidas en Argentina

Además de acetoclor, en Argentina existen registros vigentes de 25 productos de grado técnico de metolacloro (pureza: 96-98%) para aplicaciones agrícolas (SENASA, 2020**). En cambio, no se encontraron registros vigentes de butaclor, y sólo uno de alaclor (pureza, 91%). Dada la gran distancia estimada entre la exposición dietaria y el nivel de exposición máxima considerada segura en la evaluación de riesgo acumulativo realizada por USEPA (USEPA, 2006, 2016), parece *a priori* poco probable que diferencias entre Argentina y EE. UU. en la dieta, la composición étnica y etaria de la población, y la identidad y cantidad de cloracetanilidas registradas y comercializadas en nuestro país, influyan las conclusiones principales reportadas

por USEPA. De cualquier modo, parece razonable evaluar la co-exposición dietaria, ocupacional y ambiental a acetoclor, alaclor y metolacloro antes de confirmar esta generalización propuesta por EE. UU. en lo que a impacto colateral adverso de acetoclor en nuestro país se refiere.

** Extraido de SENASA 2020, lista de principios activos; <https://www.argentina.gob.ar/senasa/programas-sanitarios/productosveterinarios-fitosanitarios-y-fertilizantes/registro-nacional-de-terapeutica-vegetal>

5.6.2. Detalle de los estudios considerados válidos para la clasificación toxicológica de acetoclor

La toxicocinética, toxicodinamia y efectos de acetoclor han sido ampliamente caracterizados en animales de laboratorio (principalmente rata y ratón; también conejo, hámster y perro) en estudios de exposición aguda, subaguda, subcrónica y crónica.

5.6.2.1. Toxicocinética

- Absorción, distribución y eliminación luego de administración oral

En una serie de estudios, la absorción, distribución, metabolismo y excreción de acetoclor se evaluó luego de la administración de una única dosis oral de baja efectividad (en bolo), una dosis oral única alta, y la dosificación repetida (una vez por día) de una dosis baja durante 10-14 días. Varios de estos estudios utilizaron tanto ratas machos como hembras. Para estimar la distribución y eliminación de acetoclor, al completarse un período de exposición de 14 días se administró acetoclor ¹⁴C, lo cual permitió caracterizar la movilidad del acetoclor absorbido a distintos tiempos post-terminación del esquema de exposición.

Acetoclor se absorbe rápidamente por vía oral en mamíferos: >80% de la dosis administrada luego de 48 h (EFSA 2011).

En un estudio, <0,15% de la dosis administrada fue excretada como CO₂ exhalado. Por eso, la vía de excreción por exhalación no es considerada toxicológicamente relevante. En el mismo estudio, los machos y las hembras excretaron 71%/23% y 77%/13% de la dosis en la orina/heces, respectivamente, y esta eliminación ocurría principalmente dentro de las 48 h post-dosificación (60-67% a las 24 h). Cinco días después de la última dosificación (10 mg/kg) la dosis aún retenida

“Acetoclor”

en tejidos era del orden del 3,9-3,7%, la concentración en sangre total representaba 1,8-2% de la dosis administrada, y un 0,7% se había estimado para el resto cadavérico. En sangre se alcanzaba un nivel máximo de 4,5-6,2 µg/g, y se propuso que la mayoría de esa dosis sanguínea quedaba asociada a la parte celular de la sangre. Además, niveles <1 µg de equivalentes acetoclor/g de tejido fueron determinados en bazo, corazón, pulmones e hígado. La concentración media máxima en plasma alcanzaba un máximo de 1,3-1,6 µg/g 7 h después de la última dosificación, y las concentraciones en hembras fueron mayores a las de machos. De este modo, se considera que la distribución es más bien uniforme (en base a datos de rata), permaneciendo principalmente en sangre las primeras 24-48 h y repartiéndose en los tejidos más vascularizados por varios días luego de la exposición.

En otro estudio, 5 días después de la administración de una dosis oral única de 200 mg/kg (sin extrapolabilidad a humanos por ser un nivel de exposición aguda extremadamente alto) se evaluó la distribución de acetoclor. Nuevamente la orina (52-65%) y las heces (37-27%) fueron los destinos principales de la dosis total administrada (machos/hembras). Casi la mitad de la dosis ya se había eliminado a las 24 h, y casi la totalidad, a las 48 h. La concentración promedio en plasma alcanzó un pico máximo a las 12 h en machos (25 µg/g) y hembras (42 µg/g). Se concluyó que la velocidad de caída de la concentración de acetoclor en sangre es más rápida durante los primeros días, si bien como se anticipó antes, la proporción de acetoclor en plasma representa 1% de lo transportado en sangre entera.

En resumen, al cabo de una semana se puede asumir que se elimina casi completamente una dosis que en animales se comporta como de efectividad baja-intermedia. Más del 90% del acetoclor que ingresa por vía oral es eliminado por orina y heces en unos pocos días.

La cinética de distribución en tejidos y eliminación (orina, heces) luego de la administración oral repetida durante unas pocas semanas fue similar a la observada luego de una dosis oral única, y no se observaron diferencias relevantes en la velocidad de eliminación (% total en orina y heces) utilizando una dosis subletal baja o alta.

- Metabolismo luego de administración oral**

(**la gran mayoría de lo que sigue fue extraído de ECHA, 2013)

El acetoclor es metabolizado de manera casi completa en mamíferos, principalmente en el hígado; la base de conocimiento acumulada durante los últimos 30 años consistentemente indica que algunos metabolitos serían los que tienen un rol fundamental en los efectos adversos crónicos más graves que este herbicida puede causar una vez que es absorbido por el organismo (ECHA, 2013).

Según un reporte de FAO (2015) el panel de expertos que ha analizado el acetoclor concuerda que el mismo es metabolizado en forma extensiva, quedando un porcentaje del orden 1% del herbicida sin biotransformación estructural que se elimina por heces (y aún menos o nada por orina) luego de dosificación oral. Principalmente en el hígado de animales de laboratorio (rata, ratón y mono), acetoclor forma metabolitos primarios que son sustratos de diversos caminos metabólicos que incluyen reacciones de oxidación (sistema de isoenzimas oxidadas dependientes del citocromo P450) y conjugaciones con metabolitos endógenos, especialmente ácido glucurónico y sulfonación. Se propone que en el proceso de biotransformación participan distintos compartimentos celulares y subcelulares, incluyendo el posible rol del intestino (en el caso de la exposición oral). También se postula que la susceptibilidad diferencial de la rata, el ratón y los humanos para formar metabolitos genotóxicos y carcinogénicos puede depender de cómo se estructura en cada especie la acción combinada de modificaciones en los hepatocitos y capacidades metabólicas específicas de tejido en compartimentos extra-hepáticos. Por ejemplo, existen algunas diferencias entre el metabolismo de rata y ratón que influencian la velocidad con la que se forman metabolitos altamente reactivos que han sido propuestos como los que realmente portan el potencial carcinogénico de acetoclor. Se propone un rol de la microbiota intestinal y del intestino en la susceptibilidad a formar estos pro-carcinógenos en rata (Figura 23).

En rata se ve más favorecido el camino de la O-desalquilación y la subsecuente glucuronidación o conjugación con glutatión que resulta en la formación de metabolitos más hidrosolubles que el acetoclor. Luego los productos de las primeras reacciones metabólicas de Fase I y II siguen la circulación enterohepática y se excretan (orina, bilis, heces). El metabolito más predominante en el plasma de rata luego de la administración oral de acetoclor es una amida secundaria formada a través de una conjugación por sulfonación (S-metilsulfóxido).

En contraste, en ratones, el acetoclor se metaboliza principalmente a una serie de compuestos glucurónidos, que se excretan con la orina. Por su parte, en primates del género *Rhesus*, ocurre preferentemente mediante la conjugación del glutatión y el metabolismo posterior a través de la formación de ácido mercaptúrico. Existen escasos reportes completos sobre la metabolización de acetoclor en trabajadores agrícolas. Por ejemplo, Barr et al. (2007) reportan que al igual que en monos, también en humanos se ha observado que el acetoclor mercapturato (ACM) es el metabolito principal que se excreta por orina, asignando a este metabolito un rol principal como biomarcador de exposición repetida en el monitoreo preventivo a nivel ocupacional (Nota: también puede servir para la confirmación de intoxicaciones agudas en humanos). En ese estudio de Barr et al., la detectabilidad de ACM en orina fue mayor cuando los niveles de exposición fueron mayores, y en todos los casos ACM representó un porcentaje elevado respecto al total de productos derivados del camino de metabolización de EMA eliminados por esta vía. El máximo nivel de ACM determinado en orina (casi 0,5 mg/L) fue en un trabajador agrícola que había aplicado la dosis más alta de un formulado contenido acetoclor en un lapso de 2 días (ECHA, 2013).

Parecería ser que los monos y el ser humano han evolucionado en forma similar (y distinta a la rata) para el desarrollo de sistemas de detoxificación de este tipo de estructuras orgánicas. Sin embargo, como resultado de un umbral de peso molecular más alto para la excreción biliar de metabolitos en primates en comparación con ratas, los metabolitos parecen excretarse principalmente a través de la orina y no de la bilis y, por tanto, no estaría sujeta a la formación de S-metilsulfóxido u otros metabolitos S-metil, como en el caso de ratas (ECHA, 2013).

-Caminos metabólicos propuestos en mamíferos: Rata y Ratón

La ruta metabólica propuesta en la rata implica una glucuronidación mayor (metabolito c) y una segunda ruta más limitada a través de la conjugación de acetoclor con glutatión (metabolito b), dando el correspondiente ácido mercaptúrico (e). Otro conjugado de glutatión (a) se identificó en la bilis, obtenida en parte a partir de que se forme (b), y en cierta medida del metabolito (c), que una vez se excreta en la bilis, se hidroliza (quedando acetoclor N-desalquilado) y se reabsorbe para una mayor conjugación con glutatión. El producto metabólico (d) principal encontrado en la orina fue el ácido mercaptúrico de acetoclor N-desalquilado, reconocido como un producto de la biotransformación adicional de los dos. Los conjugados de glutatión se eliminan por vía biliar, y

“Acetoclor”

posteriormente ocurre reabsorción. Los conjugados de glutatión y los metabolitos de la vía del ácido mercaptúrico que se excretan en la bilis (a), (b), (d) y (e) son sustratos para las b-liasas de la flora microbiana en el tracto gastrointestinal (GIT). Después de la reabsorción de los productos metabólicos que forma la microbiota a través del epitelio intestinal, los tioles se metilan y S-oxidan en el hígado para formar metilsulfuro de s-amida (h), s-amida metilsulfóxido (g) y s-amida metilsulfona (f). Estos pueden metabolizarse aún más a través de hidroxilación de la cadena lateral de anilida e hidroxilación de p-anilida a (i), que es un precursor de la sulfóxido quinona-imina, un metabolito que se cree que es responsable del tumor nasal que se observa en ratas.

La hidrólisis del enlace amida por amidasas en el hígado (y en tejido olfatorio?) conduce a la formación de etil-metil-anilina (EMA) y, éste es usado como sustrato para la p-hidroxilación del anillo de anilina, formándose p-OH-EMA, (j) que finalmente puede transformarse a 3-etil-5-metil-benzoquinonaimina (EMIQ). La formación de EMIQ en tejido nasal de rata también podría contribuir a la inducción de tumor nasal en la rata (ECHA, 2013; Coleman et al., 2000).

“Acetoclor”

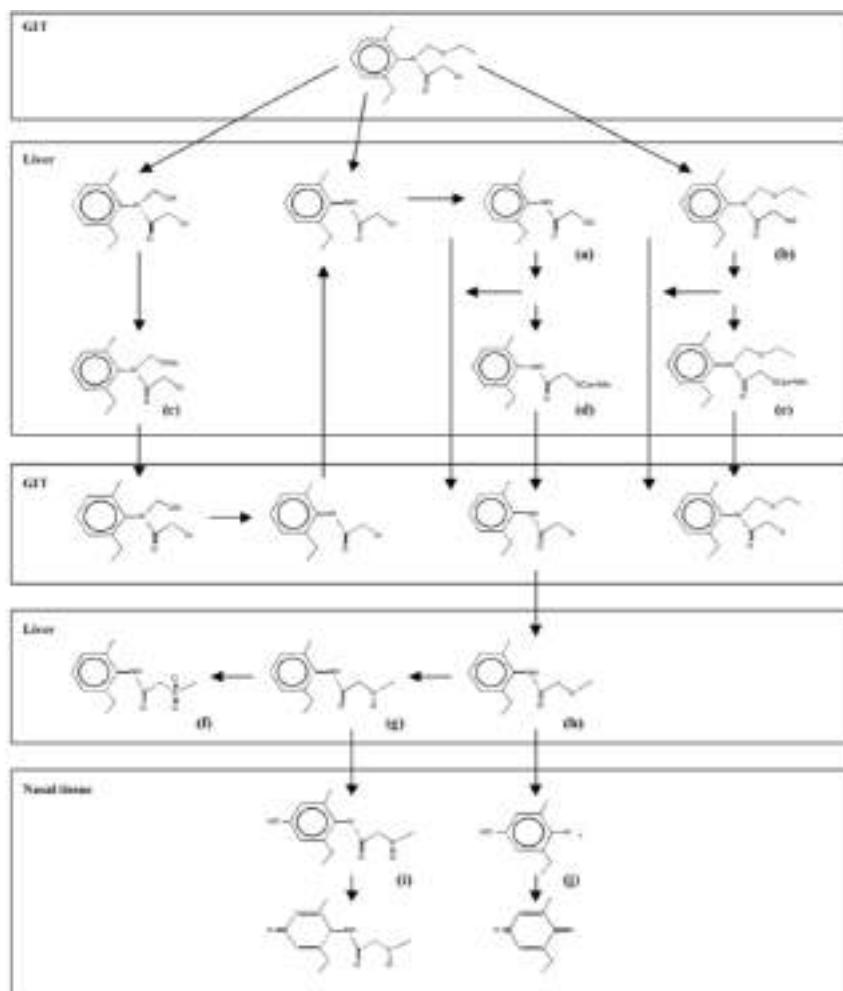


Figura 23: Principales rutas metabólicas del acetoclor en la rata. Mayor participación del circuito entero-hepático y extra-hepático (comparado a ratón), lo cual amplía la diversidad estructural de los metabolitos que se pueden formar.

GIT = Recorrido por sistema gastrointestinal luego del ingreso de acetoclor por vía oral

↓

Liver = Hígado

↓

GIT (GIT- Liver) = Circuito entero-hepático

↓

Liver = Distribución desde hígado a todo el organismo, especialmente los tejidos más vascularizados. Posibilita transformaciones metabólicas específicas de tejido (ejemplo, cornetes nasales).

Parte se elimina por orina durante el recorrido sanguíneo.

↓

Nasal Tissue = Tejido nasal (epitelio de los cornetes)

a = representa un metabolito mucho menos relevante, **acetoclor N-dealquilado**

b = **acetoclor conjugado con ácido glucurónico** (pérdida de un cloro) (vía secundaria en rol degradativo)

c = **acetoclor O-desalquilado conjugado con ácido glucurónico** (camino degradativo primario); eliminación biliar

d = **acetoclor N-desalquilado conjugado con mercaptúrico ácido** (metabolito principal que se encuentra en orina)

e = en la bilis aparecen los derivados del camino de **conjugación con el ácido mercaptúrico**

Menos del 10% de los productos metabólicos encontrados en orina corresponden a estructuras conjugadas con ácido glucurónico.

Para explicar la mayor tolerancia del ratón a la tumorigenidad en el epitelio nasal se propone que en esta especie existiría un camino metabólico más lineal, transformando una mayor proporción de la dosis oral de acetoclor en metabolitos menos reactivos y que rápidamente adquieren polaridad e hidrosolubilidad suficiente para ser excretados por orina rápidamente (Figura 23).

Como se muestra en las Figuras 23 y 24, el metabolismo del acetoclor difiere entre ratas y ratones. El acetoclor fue más ampliamente degradado a metabolitos reactivos en la rata que en el ratón, donde el acetoclor fue rápidamente biotransformado a través de un número limitado de transformaciones metabólicas simples. En la rata, los metabolitos de acetoclor son eliminados en la orina derivados de la conjugación con glutatión, mientras que en el ratón se eliminan en la orina luego de conjugación con glucurónido (Figura 1). En el ratón no se observa circulación enterohepática y la conjugación de glutatión no parece ser una vía metabólica favorecida.

La conjugación diferencial en el metabolismo explica la ausencia de acetoclor-sulfóxido en el plasma del ratón. La falta de precursores quinona-iminas en el plasma podría explicar el escaso o nulo potencial de acumulación de metabolitos de acetoclor derivados de este sulfóxido en el tejido nasal de ratones, lo cual sí se ha observado e incluso se ha relacionado con la aparición de tumores en ratas.

“Acetoclor”

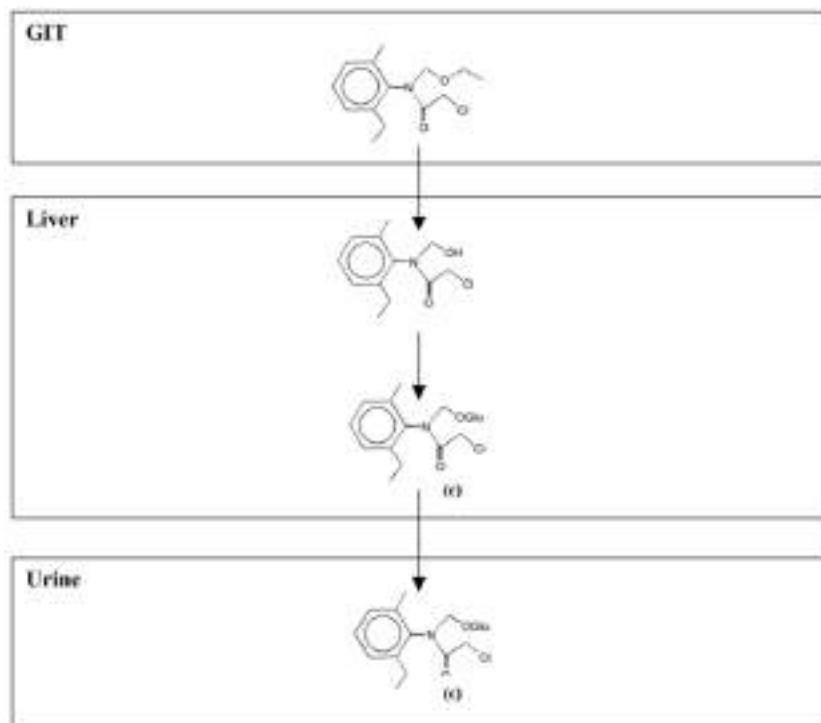


Figura 24: Principales rutas metabólicas del acetoclor en el ratón. Se propone un direccionamiento del circuito metabolismo-distribución-excreción hacia la eliminación por vía urinaria

GIT = Recorrido por sistema gastrointestinal luego del ingreso de acetoclor por vía oral

↓

Liver = Hígado

↓

Liver = Distribución desde hígado a todo el organismo, especialmente los tejidos más vascularizados.

Posibilita transformaciones metabólicas específicas de tejido, pero los metabolitos que circulan ya no incluye a todos los que se forman en rata. En condiciones de exposición subletal, a los cornetes nasales puede llegar una cantidad nula o negligible de los metabolitos bio activables a formas tumorigénicas.

↓

Urine = Se elimina rápidamente por orina durante el recorrido por el plexo sanguíneo renal.

Los datos de metabolismo obtenidos en monos demuestran que la vía de conjugación del glutatión que conduce a la formación de conjugados de ácido mercaptúrico es por mucho la ruta predominante de metabolismo del acetoclor. Análisis de orina de mono después de una administración intravenosa de 0,05-0,005 mg/kg de peso corporal indicó que el principal metabolito formado en el mono se caracterizó como el conjugado de acetoclor terc-ácido mercaptúrico (e) que constituía el 25-27% de la radiactividad. La diferencia entre los perfiles

metabólicos y las intensidades de excreción urinaria entre ratas y monos se cree que se deben principalmente a los diferentes pesos moleculares requeridos para el hígado para los metabolitos que se excretan por bilis entre especies. El esquema de exposición utilizado (rango de dosis intravascular 10^1 - 10^2 $\mu\text{g/kg}$) y la especie evaluada (mono) parece ser de alta relevancia como aproximación a escenarios realistas de exposición agregada en humanos (que, al menos en algunos casos, podrían generar $\mu\text{g/kg}$ en sangre). De hecho, en humanos se encuentran los metabolitos de mercapturato como marcadores apropiados para monitoreo de exposición humana a acetoclor (Barr and Buckley, 2011).

-Caracterización de la toxicocinética de los productos de descomposición microbiana y vegetal más relevantes presentes en los alimentos

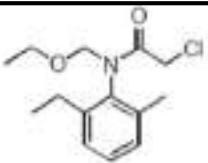
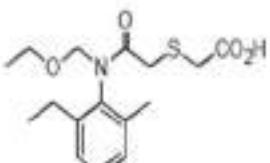
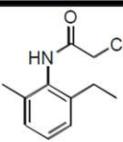
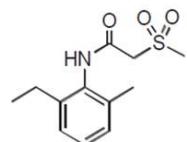
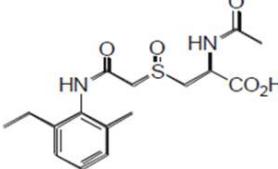
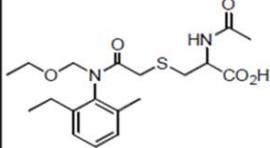
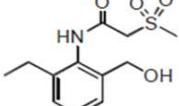
Además del metabolismo hepático y extra-hepático que ocurre en mamíferos, los productos de degradación biótica o abiótica de acetoclor que ingresan a los agroalimentos desde el suelo y el agua, y los que pueden derivar del metabolismo animal (ganado vacuno, ovino, porcino, etc.; producción avícola; animales de granja; otros) y vegetal (plantas cultivadas), pueden también ingresar cotidianamente por vía oral y distribuirse a los tejidos en humanos a través de la exposición dietaria (FAO/WHO, 2015).

Los acrónimos HEMA, HMEA, EMA y OH aluden a varias series de metabolitos de tipo anilina (más de 20) con diversos grados de oxidación, polaridad y reactividad que se forman en los suelos (degradación microbiana) y en los cultivos (principalmente caracterizados para el maíz, la soja y el girasol). Los más relevantes desde el punto de vista del riesgo dietario han sido evaluados por organismos internacionales. Lo mismo se ha realizado con los productos metabólicos principales que se han detectado en carnes de consumo humano. Parte de estos metabolitos tienen estructuras químicas y relaciones estructura-actividad de relevancia para el análisis de riesgo dietario crónico de toxicidad en humanos, si bien para la gran mayoría los niveles máximos que podrían ingresar son claramente menores a los niveles guía para inocuidad alimentaria (ECHA, 2013).

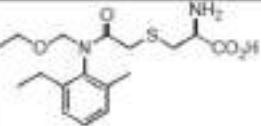
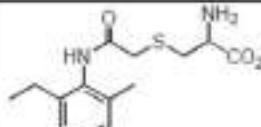
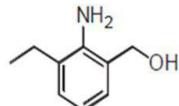
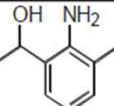
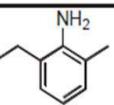
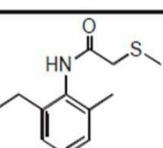
En la Tabla 25 se listan los numerosos metabolitos que han sido identificados en rata, ratón y mono, y se marca la divergencia de los caminos de eliminación.

“Acetoclor”

Tabla 25: Metabolitos identificados en rata, ratón y mono.

	ACETOCLOR		Casi exclusivamente en heces
	Metabolito conjugado terc-ácido tioacético		Mono: en orina
ICIA5676/05	Metabolitos sec-amido-cloruro S-amido-cloruro S-acetoclor		Rata: en orina, heces (<i>in vivo</i>), y preparaciones de hepatocitos <i>in vitro</i> Ratón: en orina Mono: en orina
ICIA5676/14	Metabolito sec-metilsulfona		Rata: en orina
ICIA5676/47	Metabolito conjugado sec-sulfóxido ácido mercaptúrico		Rata: en orina
ICIA5676/28	Metabolito conjugado terc-ácido mercaptúrico		Rata: en orina, en bilis Mono: en orina
ICIA5676/50	Metabolito hidroxi-metil sec-metil-sulfona		Rata: en orina

“Acetoclor”

	Metabolito ter-cisteína		Rata: en orina, en bilis
	Metabolito sec-cisteína		Rata: en orina
	HMEA		Quemóforo común para los metabolitos formados por hidrólisis que conservan la hidroxilación del anillo bencénico metilado
	HEMA		Quemóforo común para los metabolitos formados por hidrólisis que conservan el grupo hidroxilo en la posición 1 del anillo bencénico etilado
	EMA		Quemóforo común para los metabolitos formados por hidrólisis que conservan el grupo etil- o metil-benceno sin modificaciones
CP92422-2B ICIA5676/19	Metabolito sec-metilsulfuro		Rata: en orina

“Acetoclor”

Tabla 26: Aspectos toxicocinéticos según EFSA.

Metabolitos	Estudios	Resultados clave
ácido etanosulfónico (ESA) (EFSA: <i>t</i> -sulfonic acid (7))	ADME (Ratón)	Se absorbe relativamente poco, 24-33% (orina) y 60-70% (heces) en 7 días, y se excreta rápidamente después de la administración oral, con un metabolismo mínimo (la mayoría se excreta como parental inalterado).
ácido etanosulfónico (ESA) (EFSA: <i>t</i> -sulfonic acid (7))	ADME (rata)	Se absorbe mal, 10 a 13% (orina) y 77 a 80% (heces) en 5 días, y se excreta rápidamente después de la administración oral, con un metabolismo mínimo (76 a 79% del parente sin cambios).
<i>t</i> -OXA (Ácido <i>t</i> -oxánlico) (EFSA: <i>t</i> -oxanilic acid (2))	ADME (ratón)	Se absorbe incompletamente, 54-61% (orina) y 34-39% (heces) en 7 días, y se excreta rápidamente después de la administración oral, con un metabolismo mínimo (predominantemente parental inalterado en las excretas).
<i>t</i> -OXA (Ácido <i>t</i> -oxánlico) (EFSA: <i>t</i> -oxanilic acid (2))	ADME (rata)	Se absorbe incompletamente, 34-39% (orina) y aproximadamente 56% (heces) en 7 días, y se excreta rápidamente después de la administración oral, con un metabolismo mínimo (predominantemente parental inalterado en las excretas).
<i>t</i> -SAA Ácido <i>t</i> -sulfiniliacético (EFSA: <i>t</i> -sulfinylacetic acid (3))	WBA (rata)	No hay evidencia de localización. No se detectó radioactividad en cornetes nasales. Nivel indetectable de residuos en órganos en 5 días..
<i>s</i> -ESA ácido <i>s</i> -sulfónico (EFSA: <i>s</i> -sulfonic acid (13))	WBA (rat)	No hay evidencia de localización. No se detectó radioactividad en cornetes nasales. Nivel indetectable de residuos en órganos en 5 días.

ADME: absorción, distribución, metabolismo y excreción; EFSA: Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria; WBA: autoradiografía de cuerpo entero.

Algunos aspectos toxicocinéticos fueron también evaluados para el caso de varios de los metabolitos detectados en las plantas cultivadas luego de la biodegradación en los suelos tratados (ver revisión incluida en FAO/WHO, 2015). Durante dicha reunión se llegó a la conclusión de que metabolitos de vegetales, de los suelos degradados y los ambientales del acetoclor parecen ser menos tóxicos que el compuesto parental.

5.6.2.2. Toxicodinamia – Efectos de la Exposición Aguda y Crónica

(Extraído principalmente de EFSA, 2011; ECHA 2013; USEPA, 2018)

5.6.2.2.1. Exposición Oral

En 1993, la evaluación de riesgos para la salud humana realizada por la USEPA concluyó que la RfD de acetoclor para toxicidad sistémica luego de una exposición repetida debía ser estimada en 0,02 mg/kg/día (IRIS, Integrated Risk Information System, https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0521_summary.pdf). Este valor derivó de un estudio de exposición crónica (dosificación mediante la dieta) en perros, donde se reportó un NOAEL = 2 mg/kg/día y un LOAEL = 10 mg/kg/día, un factor de seguridad FS = 100 y ningún factor modificante (FM) adicional para transformar el riesgo total (FM = 1). En ese estudio en perros, los efectos críticos de acetoclor considerados fueron:

- Salivación Profusa
- ↑ Actividad de ALT (alanin-aminotransferasa) y OCT (ornitina-carbamyl-transferasa)
- ↑ Triglicéridos
- ↓ Glucemia
- Histopatología renal y testicular

La exposición oral repetida continua a acetoclor a lo largo de casi toda la vida de la rata o una parte considerable de la vida del perro causó efectos sistémicos a partir de una dosis diaria de 10-50 mg/kg administrada con los alimentos. Se reporta un NOEL (NOEL = máxima dosis de las examinadas que no causa efectos observables evidentes) de 2-10 mg/kg dependiendo del esquema de dosis del estudio y la especie evaluada. Para varias medidas de efecto, se observaron tendencias hacia una mayor vulnerabilidad de los animales machos.

- Nefrotoxicidad y perturbación endocrina-gonadal (perro)

Siguiendo la descripción de los efectos de acetoclor luego de la exposición oral repetida en perros, a partir de 10 mg/kg/día la exposición diaria a través de la dieta fue toxicológicamente efectiva para machos y hembras. Además del listado de alteraciones antedichas, los perros presentaban movimientos anómalos de la cabeza y en machos se reportaron alteraciones patológicas en riñón (nefritis, vasculitis crónica) y en testículos. En éstos se observó un menor peso relativo (gónada/peso corporal, hipospermia en el epidídimos y degeneración de los túbulos

seminíferos). En dosis >10 mg/kg/día se observó nefrotoxicidad luego de 24 semanas, manifestándose como polidipsia, poliuria y uremia y creatininemia incrementadas. A nivel celular, al cabo de esos pocos meses de exposición la histopatología mostró hiperplasia de los túbulos colectores, atrofia de la corteza renal con fibrosis, nefritis intersticial, y otras alteraciones renales.

Para el rango de dosis y medidas de efecto consideradas, surge un LEL (Lowest Effective Level) de 10 mg/kg/día para nefrotoxicidad y patología gonadal en perro. Además, en estudios de exposición crónica en ratas se observó que el inicio de la nefrotoxicidad ya se manifestaba clínicamente al administrar repetidamente 1,1 mg/kg, el cual fue considerado el LEL.

En resumen, los estudios disponibles en animales de laboratorio muestran que la exposición repetida de largo plazo a dosis >1 mg/kg puede ocasionar enfermedad renal crónica a lo largo de la vida.

- Neurotoxicidad (perro)

Las alteraciones neurológicas en perro fueron claramente evidentes luego de una segunda dosis administrada (50 mg/kg/día). Se observó rigidez muscular de las extremidades traseras, ataxia, temblores corporales, dificultad para mantener la posición erguida natural y alteraciones de reflejos tónicos. Estos cambios de la función neuromuscular y la ataxia se acompañaron por alteraciones histopatológicas en el cerebelo. Algunos animales de los experimentos de exposición crónica en perros (machos y hembras) fueron sacrificados a los 10-12 meses debido a la severidad de las alteraciones neurológicas.

Para el rango de dosis y medidas de efecto consideradas, surge un LEL (Lowest Effective Level; en castellano, Nivel de Dosis Mínima que causa un Efecto Distinguible) de 50 mg/kg/día para patología cerebelar y trastornos neurológicos (perro). Dado que es esos estudios no se hicieron ensayos de neurotoxicidad de alta sensibilidad (por ej., pruebas de aprendizaje y memoria, coordinación motora, comportamiento social), la dosis umbral para neurotoxicidad en escenarios de exposición repetida puede estar más cerca de la dosis inferior examinada (10 mg/kg/día).

En otros estudios en perros, el NOEL para toxicidad sistémica fue estimado 12 mg/kg/día y el LEL de 40 mg/kg/día. Los hallazgos fueron concordantes con lo mencionado previamente. Además, se encontró mayor peso absoluto y relativo de glándula adrenal en hembras, y aumento de peso relativo del hígado (ambos sexos).

- Toxicidad Sistémica – Exposición Crónica (rata)

Hay varios estudios de 2 años (toxicidad crónica) en ratas expuestas en forma continua por medio de la dieta. En uno se observaron tendencias similares a las reportadas en perro. El LEL para toxicidad sistémica por dieta fue 1000 ppm (50 mg/kg/día), y el NOEL = 10 mg/kg/día. Se estudió también una dosis más baja que las anteriores (2 mg/kg/día), la cual no generó ningún efecto sistémico evidente. En otro estudio, se evaluaron también dosis diarias bajas de 0,67 y 6,70 mg/kg. El LEL para toxicidad sistémica se estimó entre 67 y 92 mg/kg/día (machos y hembras, respectivamente), correspondiente a una concentración en dieta de 1750 ppm [1,75 g/kg alimento] y el NOEL fue estimado en la dosis diaria 6,37-8,5 mg/kg (machos y hembras, respectivamente).

- Neurotoxicidad (rata)

En 2 estudios en ratas (uno de exposición aguda, otro de exposición dietaria subcrónica), el NOAEL para neurotoxicidad aguda fue 150 mg/kg en base a las alteraciones en la actividad motora (reducción) y los signos clínicos de toxicidad observados al administrar 500 mg/kg. El NOAEL para exposición subcrónica fue 48 mg/kg, fundamentado principalmente en la caída de peso corporal (EFSA, 2011).

En cuanto a los ensayos de genotoxicidad, hay estudios *in vivo* e *in vitro* que muestran efectos positivos cuando se utilizan dosis equivalentes a escenarios de alta toxicidad aguda. En otros estudios los resultados fueron negativos. Los comités de expertos no consideran que la evidencia sea suficientemente completa y concordante como para que sea considerada en la clasificación de peligros y la evaluación de riesgo.

- Toxicidad para la Reproducción (rata)

La exposición continua dietaria a lo largo de 2 generaciones mostró efectos adversos cuando el alimento contenía más de 500 ppm (dosis mínima evaluada) de acetoclor. En las 2 filiales (F1, F2) evaluadas en el estudio trans-generacional se encontraron caídas en el tamaño de la camada (-20%) sólo cuando se administró una dosis de baja relevancia ambiental (5000 ppm; 325 y 442 mg/kg/día en machos y hembras, respectivamente). Esa dosis elevada también causó una disminución del peso durante la lactancia, tanto en las crías de la F1 como en la F2. En algunos

“Acetoclor”

casos la dosis de 1500 ppm también fue efectiva para la ganancia de peso durante la infancia. Niveles en dieta del orden 500-1500 ppm causaron cambios considerables de relevancia toxicológica en el peso de varios tejidos, incluyendo tiroides, hígado, hipófisis y ovario.

De estos estudios en rata se estimó un LEL para toxicidad sistémica de 500 ppm, si bien esa fue la dosis más baja examinada (no se pudo identificar un NOEL), por lo cual se puede anticipar que el LEL para medidas sensibles de efecto pueden ser <500 ppm. En consecuencia, el NOEL para efectos sistémicos se podría estimar <<500 ppm.

El rango de NOEL-LEL para toxicidad reproductiva fue 500-1500 ppm. Extrapolado a humanos, estos niveles umbrales para toxicidad sistémica y reproductiva (500-1500 ppm; 45-130 mg/kg/día en hembras) representan escenarios de exposición en madres (por ej., asumiendo 60 kg pc) y sus infantes (por ej., asumiendo 10 kg pc) extremadamente elevadas para presentarse en forma repetida en escenarios realistas de exposición. Valores de 500-1500 ppm equivalen al consumo oral, ininterrumpido y por mucho tiempo, de 2700-7800 mg/día (mujeres adultas jóvenes), o 450-1300 mg/día (niños pequeños).

En otro estudio de múltiples dosis en rata se incluyeron dosis más bajas (18 y 175 ppm). En este caso, no hubo trastornos evidentes observados al administrar las dosis examinadas más bajas (LEL/NOEL para toxicidad sistémica = 1750/175 ppm = 160/21 mg/kg/día). Los mismos valores de LEL/NOEL se estimaron para toxicidad reproductiva, principalmente basándose en observaciones de pérdida de peso y un menor peso absoluto en P21 (destete) en las crías de las madres tratadas con acetoclor. Este LEL/NOEL para reproducción, en comparación al reporte de efectos sistémicos en animales adultos, si bien sigue siendo un nivel extremo si se extrae a exposición en humanos, ya no está tan alejado de lo que podría observarse en situaciones de alta vulnerabilidad a la exposición repetida en zonas agrícolas, especialmente en trabajadores/aplicadores/formuladores que no usen apropiadamente los EPP (SAyDS, 2007) y además se alimenten con agua y alimentos sin certificación de inocuidad para residuos de plaguicidas.

- Toxicidad Materna – Susceptibilidad Fetal (rata)

En estudios donde sólo se expuso a las ratas madres por vía oral (intubación gavage) durante los días G6-G19 de la gestación se evaluaron medidas del impacto deletéreo en las madres y

sus fetos. El factor sexo fetal fue también evaluado.

En las madres se observaron cambios inducidos por los tratamientos en la región anogenital externa a partir de 50 mg/kg, si bien no hubo una clara relación dosis-respuesta para este efecto. Ocasionalmente se observó salivación profusa. Sólo en la dosis de 400 mg/kg se detectó una caída moderada en la ganancia de peso. En los fetos se detectaron en promedio, pérdida del peso corporal al administrar 400 mg/kg, si bien las diferencias respecto al grupo control no alcanzaron significancia estadística. Con estos hallazgos, el NOEL/LEL para toxicidad materna y fetal fue estimado es 200/400 mg/kg, si bien en 50 mg/kg ya se observaron efectos nocivos de menor relevancia clínica en las madres.

En otro estudio de vulnerabilidad materno-fetal la dosis más baja examinada fue 40 mg/kg, y el periodo gestacional tratado en este caso fue G6-15. Con el esquema de dosis usado, la menor dosis efectiva fue 600 mg/kg, la cual causó toxicidad excesiva en las madres. Se reporta un NOEL = 150 mg/kg. El mismo NOEL/LEL fue estimado para los efectos adversos en los fetos en base a la frecuencia de reabsorción fetoplacentaria, pérdida fetal post-implantación, y menor peso fetal.

En resumen, la exposición repetida durante una proporción considerable de la gestación de la rata causó alteraciones maternas y fetales evidentes y de alta relevancia toxicológica a partir de 400 mg/kg/día, si bien algunos efectos marginales o de menor relevancia toxicológica fueron evidentes en las madres a partir de 50 mg/kg.

En otro estudio, para el desarrollo postnatal temprano de las crías expuestas durante la gestación se reporta NOAEL = 20 mg/kg/día, en base a la disminución del peso corporal a nivel neonatal, menor peso durante la infancia temprana y menor peso relativo del cerebro.

- Teratología (rata; conejo)

El acetoclor no se considera teratogénico para el conejo y la rata hasta las dosis máximas examinadas de 190 mg/kg y 400 mg/kg en estudios de exposición materna durante la gestación, respectivamente (EFSA, 2011).

- Perturbación del sistema endócrino (perro, rata)

Dosis altas en perros, causaron alteraciones en la microestructura del epitelio de los túbulos seminíferos; ese efecto no se observó en la rata (EFSA, 2011). Además, existen reportes de estudios en animales de laboratorio que sugieren capacidad de acetoclor como perturbador de los procesos fisiológicos dependientes de estrógenos en mamíferos, lo cual es especialmente relevante para los efectos persistentes/permanentes que se observan en el adulto luego de exposición repetida a acetoclor 7,7-15,4 mg/kg/día (vía subcutánea; una inyección por día) por sólo 4 días durante el desarrollo postnatal (crias de 4-7 días de vida; lactancia temprana) (Rollerova et al., 2011). Sin embargo, en general, las pocas evidencias en animales que existen derivan de estudios que han utilizado condiciones experimentales de limitada extrapolabilidad a humanos y de poca utilidad para la clasificación regulatoria de acetoclor respecto a este efecto.

- Tumorigenicidad Nasal (cornetes) (rata; también evaluado en ratón)

En estudios de exposición repetida a acetoclor en ratas, el NOAEL para disminución de peso en varios órganos, e hiperplasia nasal fue 20 mg/kg/día. Parece haber mayor susceptibilidad a la tumorigenicidad nasal en ratas que en ratones, probablemente debido a diferencias en los patrones toxicocinéticos de metabolismo, distribución y bioacumulación en tejidos. Se considera actualmente que la vulnerabilidad de las ratas a la aparición de adenomas está principalmente relacionada a la formación acelerada del metabolito DABQI (dialquil-benzoquinonaiminas; ver más detalles más abajo), debido a la mayor capacidad enzimática para ese camino metabólico a nivel local en el epitelio nasal de la rata. Si bien se considera que la acumulación de una concentración carcinogénica de DABQI sólo podría ser alcanzada luego de exposiciones orales, dermales y/o inhalatorias a dosis improbables en escenarios de exposición humana, dicho modo de acción sigue siendo de relevancia para Salud Pública y tenido en cuenta en las evaluaciones de riesgo actuales en los organismos regulatorios internacionales (ver por ejemplo, USEPA, 2004, 2018).

Varios estudios analizando el mecanismo de acción de acetoclor, indican que los tumores nasales observados en ratas probablemente son el resultado de la formación de metabolitos de tipo quinona-imina en el epitelio nasal y de la formación de aductos con proteínas del epitelio olfatorio. En base a las observaciones de procesos inflamatorios y metaplásicos *in vivo*, se ha postulado que el mecanismo de citotoxicidad conduciría a una proliferación exacerbada y

prolongada de células del epitelio nasal, y finalmente a un eventual desarrollo de tumores olfatorios nasales (Green et al., 2000). Estos autores también concluyen que en muestras frescas de tejido nasal humano no se pudo detectar la formación de metabolitos de tipo quinona-imina, lo que respalda que los tumores nasales en ratas inducidos por acetoclor no representan un peligro para los humanos (Green et al., 2000, EFSA, 2008).

En síntesis, los comités internacionales de expertos consideran que la aparición de tumores nasales es un hallazgo derivado de estudios en ratas expuestas en forma repetida a dosis altas. En ausencia de información completa sobre metabolismo y exposición en humanos, estas observaciones tienen relevancia para la consideración de posibles mecanismos de toxicidad crónica en humanos en acuerdo con el principio de precaución (EFSA, 2008; WHO-Europe, 2004).

- Mutagenicidad y Carcinogenicidad

- Evaluación de acetoclor

En revisiones internacionales de USEPA (1997) y ECHA (2014) donde se analizaron los datos disponibles respecto a los efectos genotóxicos (directa o indirectamente pro-carcinogénicos) ejercidos por acetoclor, se observaron diferentes sensibilidades de acuerdo a la matriz de estudio empleada. El acetoclor resultó ser negativo para la inducción de mutaciones en el ensayo de *Salmonella typhimurium* produciendo únicamente un incremento de revertantes en la cepa TA1538 en presencia de factores de activación metabólica (sistema enzimático S9) a concentraciones de 1000 µg/placa. En ensayos de mutación génica usando el modelo *in vitro* CHO/HRPT se demostró un leve resultado positivo en presencia y en ausencia de S9 a partir de 125 µg/ml. En el modelo de linfoma murino L5178Y, los resultados fueron positivos para la inducción de mutaciones en presencia de S9 con una dosis a partir de 30 µl/L y una sobrevida del 45,3% mientras que a dosis de 40 µl/L la frecuencia de mutaciones fue altamente significativa con una sobrevida del 12,6%. En ensayos de evaluación de clastogenicidad usando cultivos de linfocitos humanos en presencia o ausencia de S9 se reportó que los linfocitos aislados manifestaron un aumento significativo de aberraciones cromosómicas (13,5-41,3%) con dosis de 100 µg/ml. Además, se observó la inducción de intercambios de cromátidas hermanas (ICHs) con concentraciones de 10 µM (2,7 µg/ml). Mientras que en ensayos donde se evaluó la síntesis

no programada del ADN en hepatocitos de rata *in vitro*, no se observó mutagenicidad (320 µg/placa), una leve respuesta positiva fue observada cuando ratas machos fueron tratadas *in vivo* a 2000 mg/kg, una dosis de acetoclor claramente superior a los niveles realistas de exposición humana. Los ensayos citogenéticos tuvieron resultado negativo cuando se analizó la inducción de aberraciones cromosómicas en médula ósea de ratas, luego de administrar *in vivo* dosis de 40-500 mg/kg por inyección intraperitoneal. Sin embargo, se reportó la reducción leve del índice mitótico luego de 24 h de tratamiento. Al administrar 200-2.000 mg/kg en ratones, aún habiéndose observado una mortalidad del 43% con dosis de 2000 mg/kg y signos clínicos de toxicidad a partir de 600 mg/kg, se reportó un resultado negativo en la evaluación de inducción de micronúcleos en médula ósea. Asimismo, al evaluar con el ensayo cometa la inducción de rupturas de simple cadena en el ADN, se reportaron resultados negativos evaluando epitelio nasal, olfatorio y respiratorio luego de la administración de 1.750 ppm (\approx 175 mg/kg) de acetoclor en la dieta de ratas durante 1 y 18 semanas. En ensayos de síntesis no programada del ADN en hepatocitos de ratas machos tratadas *in vivo* con 500-2.000 mg/kg, se reportaron resultados positivos a 2.000 mg/kg, un decrecimiento de los niveles de GSH y signos de necrosis en hígado. En pruebas de mutagenicidad realizando ensayos de letal dominante de células germinales hereditarias y pruebas de fertilidad en roedores no se observaron signos tóxicos atribuibles al tratamiento con una única dosis dentro del rango 200-2.000 mg/kg (nuevamente se trató de niveles de exposición de alta toxicidad aguda; las dosis más elevadas fueron letales). Algunos signos clínicos luego de la exposición *in vivo* fueron la aparición de diarreas, incontinencia urinaria, postura encorvada y reducción superior al 35% en el peso corporal. Otros síntomas fueron la reducción, aunque reversible, de la fertilidad a las semanas 2 y 3 del tratamiento. En algunos estudios se sugirió que una dosis de 1.000 mg/kg es la máxima concentración tolerada de acetoclor en ratas, reportándose efectos adversos durante la preñez, implantación y sobrevida de fetos de ratas expuestas. En otros estudios donde se analizaron efectos mutagénicos *in vivo* mediante el ensayo de letales dominantes de células germinales hereditarias y ensayos de fertilidad en ratones tratados con 38-812 mg/kg/día durante 8 semanas, no se observaron efectos adversos significativos salvo la reducción del peso corporal luego del tratamiento crónico.

Teniendo en cuenta la amplia documentación reportada, tanto en los estudios *in vitro* como *in vivo* diferentes organizaciones (ECHA 2013, USEPA, 1997) han concluido que la evidencia disponible no respalda la clasificación de acetoclor como agente genotóxico. Si bien algunos

ensayos han mostrado potencial mutagénico en pruebas *in vitro*, no resulta genotóxico según los resultados de las pruebas de exposición a dosis subletales *in vivo*.

- Evaluación de metabolitos ambientales

En cuanto a los metabolitos ambientales del acetoclor presentes en el suelo y en aguas subterráneas se han informado diferentes resultados respecto al potencial genotóxico (ECHA, 2013). Los metabolitos denominados ácido *t*-oxanílico, ácido *t*-sulfinilacético, ácido *t*-sulfónico y ácido *s*-sulfónico, presentan un alto potencial de contaminación para aguas subterráneas ($>0,1$ $\mu\text{g/L}$), lo cual motiva la evaluación de su genotoxicidad por las autoridades regulatorias de varios países, especialmente teniendo en cuenta el uso de fuentes de agua natural para consumo humano en una proporción considerable de la población.

Con respecto al ácido *t*-oxanílico, un metabolito del suelo y aguas subterráneas, los resultados fueron negativos cuando se evaluó la inducción de mutaciones con el ensayo de *Salmonella typhimurium* tanto en presencia como ausencia de activación metabólica (S9). En ensayos de mutación génica *in vitro* usando el modelo de linfoma murino L5178Y, los resultados fueron positivos para la inducción de mutaciones en presencia de S9 pero negativos en ausencia de S9, asociado con aumentos en el número de colonias mutantes pequeñas que generalmente se consideran indicativas de daño cromosómico. Los aumentos en los conteos de colonias revertantes ocurrieron al exponer los sistemas celulares a las concentraciones examinadas de acetoclor más altas (2.650 y 2.000 $\mu\text{g/ml}$). En evaluaciones de clastogenicidad usando cultivos de linfocitos humanos en presencia o ausencia del sistema enzimático S9, los resultados también fueron negativos al igual que para el ensayo de micronúcleos *in vivo* en un modelo murino, en concordancia con los resultados negativos obtenidos en el ensayo de aberraciones cromosómica en células de mamíferos (rata) *in vitro* (ECHA, 2013).

Los resultados antedichos considerados globalmente indican que *t*-oxanílico carece de capacidad genotóxica en animales de laboratorio (rata/ratón).

En cuanto a la evaluación de los metabolitos ambientales ácido *t*-sulfinilacético, ácido *t*-sulfónico y ácido *s*-sulfónico presentes en aguas subterráneas y suelo, el potencial genotóxico de dichos metabolitos mostró resultados negativos para la inducción de mutaciones con el ensayo de Ames, tanto en presencia como ausencia de S9, en ensayos de mutación génica *in vitro* usando

“Acetoclor”

el modelo de linfoma murino L5178Y, al igual que la ausencia de aberraciones cromosómicas en cultivos de linfocitos humanos *in vitro* en presencia o ausencia de S9 y finalmente, en el ensayo de micronúcleos *in vivo* (ECHA, 2013). Además, en estudios de administración oral *in vivo* en ratas y ratones, se observó que estos metabolitos poseen un potencial limitado de absorción sistémica, una rápida excreción y un metabolismo limitado y no se encontró un patrón de acumulación en tejidos toxicológicamente remarcable, incluyendo específicamente la mucosa nasal que es el tejido primariamente susceptible para la tumorigenidad de acetoclor en ratas.

Otro metabolito presente en aguas superficiales y subterráneas, el ácido t-norcloroacetoclor, fue evaluado en cuatro estudios de genotoxicidad. No fue mutagénico para las cepas de células bacterianas *Salmonella typhimurium* ni *Escherichia coli* tanto en presencia como en ausencia de S9. Aunque se observó la formación de colonias revertantes que alcanzaron significancia estadística, esta mutagenicidad no estaba relacionada con la dosis de t-norcloroacetoclor, interpretándose que el resultado era negativo (ECHA 2014). En ensayos de mutación génica *in vitro* usando el modelo de linfoma murino L5178Y TK+/-, t-norcloroacetoclor 400-500 µg/ml fue mutagénico tanto en presencia como en ausencia de la mezcla S9; los aumentos en el número de colonias mutantes pequeñas y grandes fueron dependientes de la dosis, lo cual generalmente se considera indicativo de daño cromosómico. Por otra parte, en el ensayo de aberraciones cromosómicas usando linfocitos humanos cultivados *in vitro*, los resultados fueron negativos tanto en presencia como ausencia de S9, pero se observó una reducción significativa del índice mitótico ($\approx 43\%$). En ensayos clastogénicos usando el ensayo de micronúcleos *in vivo* en modelo murino los resultados también fueron negativos (ECHA, 2013).

Por tanto, se considera que el metabolito t-norcloroacetoclor no es clastogénico ni en sistemas *in vitro* ni *in vivo*. Durante una re-evaluación por parte de la Unión Europea mediante la aplicación del ensayo de Ames y un ensayo de mutación génica *in vivo* se concluyó que no existe evidencia de genotoxicidad en ambos ensayos, soportando la evidencia que el metabolito t-norcloroacetoclor no tiene un potencial genotóxico de relevancia (ECHA 2013). Por otra parte, los niveles de t-norcloroacetoclor $> 0,1$ µg/L son muy poco frecuentes en aguas subterráneas, por lo cual se estima que no presenta peligro de genotoxicidad para los organismos potencialmente expuestos al mismo.

“Acetoclor”

Por último, el ácido N-oxámico es un metabolito encontrado en la planta del maíz (*Zea mays*) luego del tratamiento de los cultivos con acetoclor. En los estudios de genotoxicidad de dicho metabolito, los resultados fueron negativos para la inducción de mutaciones en *Salmonella typhimurium* tanto en presencia como ausencia de S9, para la inducción de aberraciones cromosómicas en cultivos de linfocitos humanos *in vitro* en presencia o ausencia de S9 al igual que para los ensayos de síntesis no programada del ADN *in vivo* (ECHA, 2014).

A continuación se presenta la Tabla 27 que incluye el resumen de los hallazgos de la evaluación de riesgo para los metabolitos ambientales toxicológicamente relevantes de acetoclor.

Tabla 27: Resumen de hallazgos de peligrosidad y riesgos para salud humana de los metabolitos considerados relevantes por los comités de expertos de la Unión Europea.

Metabolito	Compartimento donde se ha detectado niveles de relevancia ambiental/toxicológica								
	Agua superficial	Agua subterránea	Suelos	Planta/ Cultivo	Absorción gastrointestinal	Distribución	Excreción (orina; heces)	LD50 (rata; oral), mg/kg	Evidencia sobre actividad pro-proliferativa o pro-tumorigénica (epitelio nasal)
t-OXA	SI	SI	SI		baja	baja	rápida	>2000	NO
t-SAA	nr	SI	SI		perfil similar a t-OXA; baja metabolización			>2000	NO
t-ESA	nr	SI	SI		perfil similar a t-OXA; baja metabolización			>2000	NO
s-ESA	nr	SI	SI		nr	sin evidencia de captación nasal	nr	>2001	nr
t-NCA	SI	SI	nr		se concluyó que la información insuficiente para definir conclusiones en el contexto de la evaluación de riesgo		nr	proceso de evaluación de riesgo inconcluso**	
N-OXA				Maíz	considerado toxicológicamente irrelevante para riesgos de toxicidad en humanos		>2000	nr; sin actividad genotóxica/mutagénica	
t-HYD	nr	SI	nr		se concluyó que la información insuficiente para definir conclusiones en el contexto de la evaluación de riesgo		>2000	proceso de evaluación de riesgo inconcluso**	

Extraído de: ECHA, 2013

**No se pudo llegar a una conclusión final sobre el potencial genotóxico de t-norcloroacetoclor. Hacia 2013, se consideraba un metabolito que puede presentarse en aguas subterráneas y que es toxicológicamente relevante para la evaluación de peligrosidad de acetoclor. Si dispone de información limitada sobre su comportamiento ambiental,

toxicocinética y toxicidad en mamíferos. Se desconoce el potencial carcinogénico de las concentraciones halladas en agua subterránea (datos internacionales, no de Argentina). Por tanto, se menciona que se debe recolectar más evidencia antes de poder ponderar su posible genotoxicidad y carcinogenicidad en humanos.

En síntesis, los resultados de las pruebas *in vitro* e *in vivo* demuestran que los metabolitos t- etanosulfónico, t-oxálico, s-sulfónico y t-sulfinilacético carecen de capacidad para causar daño cromosómico. Más ampliamente, basándose en la evidencia reportada hasta el presente estos metabolitos no se consideran genotóxicos. Teniendo en cuenta estos resultados y los niveles de acetoclor y sus productos de descomposición determinados en estudios de agua, suelo y alimentos, se puede interpretar que los metabolitos de acetoclor tienen bajo potencial carcinogénico en mamíferos, incluyendo al hombre. Los niveles de t-norcloroacetoclor y N-oxámico que podrían contaminar el agua y los alimentos tampoco presentan propiedades toxicocinéticas y toxicogénéticas que sugieren potencial genotóxico en humanos y deben ser tenidos en cuenta en monitoreos ambientales y reconsideraciones de riesgo que optimicen la seguridad e inocuidad alimentaria de acetoclor.

-Metabolismo diferencial luego de exposición oral en rata, ratón, mono y humanos – Influencia en toxicidad

En cuanto a los metabolitos producidos por la biotransformación en humanos, en un trabajo de Coleman et al. (2000) se consideró la posibilidad de la producción del metabolito EMA (2-metil-6-etilanilina) con capacidad de sufrir biotransformación a una quinona-imina con potencial carcinogénico. Se ha propuesto que los microsomas hepáticos humanos metabolizan el acetoclor a CMEPA a una velocidad similar a la de los microsomas hepáticos de rata y que las tasas metabólicas de CMEPA a EMA en el humano son superiores a la de las ratas, sugiriendo que en humanos podría ocurrir la formación de metabolitos reactivos. Aunque el tejido nasal no se incluyó en el estudio de Coleman et al. (2000), los datos indican que el hígado humano tiene el potencial de producir EMA, un metabolito carcinogénico a partir del acetoclor, que podría ser captado por el resto de los tejidos a través del sistema circulatorio. Esto está en consonancia con algunos estudios realizados en ratas que han reportado que el acetoclor puede formar un metabolito reactivo al ADN que depende de la producción de dos metabolitos DEA (2,6-dietilanilina) y EMA (2-metil-6-etilanilina) que podrían formarse a partir de dos vías como ser la formación de CDEPA/CMEPA por el complejo de enzimas dependientes de citocromo P450

seguido de una reacción catalítica de tipo arilamidasa, o mediante la vía de conjugación del herbicida con el glutatión (Collins et al., 2000).

En un trabajo de Chao et al. (2012) se propuso evaluar los mecanismos de acción, la letalidad y mutagenicidad de 2 aminas parentales 2,6- y 3,5-dimetilanilina (2,6-DMA y 3,5-DMA) y sus derivados metabólicos en células CHO y líneas 5P3NAT2 y 5P3NAT2R9.

-Eventos principales del mecanismo de citotoxicidad y posible mutagenicidad/carcinogenicidad de metabolitos de acetoclor (en base a datos de rata/ratón)

Tres vías mutagénicas de las dimetilanilinas: 2,6-DMA y 3,5-DMA. Flechas marcados con * indican reacciones que se sabe que son o están potencialmente sujetas a la catálisis. 1. La N-hidroxilamina (derecha) se somete a heterolisis de enlace N–O, catalizada por la actividad acilo-sulfo-transferasa que forma un N-O éster inestable. El ion intermedio altamente reactivo así formado reacciona con una base de ADN para producir un aducto mutagénico. 2. El aminofenol (izquierda) producido por hidroxilación catalizada por P450 o por ataque nucleofílico de H₂O se oxida a quinona-imina. La quinona-imina electrofílica sufre una adición nucleofílica por una base de ADN que produce un aducto mutagénico. 3. La quinona-imina directamente o en una forma unida a proteínas, experimentan ciclos redox para generar especies reactivas del oxígeno que oxidan residuos de guanina. Tomado de Chao et al. (2012).

Los resultados del trabajo de Chao et al. (2012) sugiere que el mecanismo principal de mutagenicidad de los metabolitos citotóxicos que se pueden formar a través del metabolismo hepático y extra-hepático de acetoclor en rata estaría relacionado con perturbaciones del balance redox intracelular, al generarse uniones aminofenol/quinona-imina (se favorece la formación de especies reactivas de oxígeno, ROS), más que la formación de aductos covalentes en el ADN de las células tratadas. De este modo, se desestima que los tumores nasales tengan como evento molecular disparador la alquilación de la molécula del ADN.

U.S. EPA considera que el acetoclor puede ser cancerígeno en humanos (USEPA, 2018). Por su parte, la Unión Europea lo ha catalogado como una sustancia que se sospecha que puede provocar cáncer (Carc. 2 - H351) al igual que la clasificación GHS aprobada por Japón, ubicándolo como una sustancia carcinógena dentro de la categoría 1B (UN/FAO, 2017).

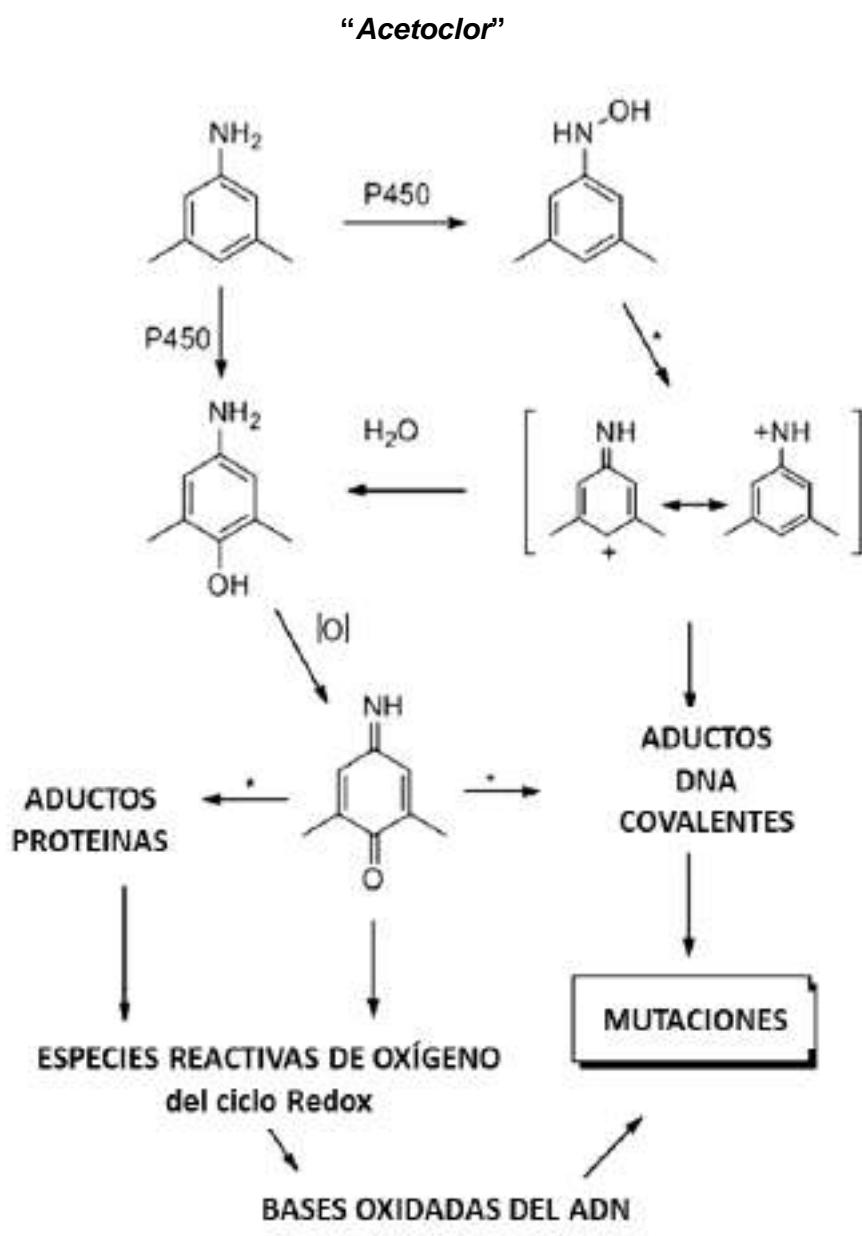


Figura 23: Rol del metabolismo en la mutagenicidad (y carcinogenicidad?) del acetoclor en mamíferos.

El acetoclor se examinó en ratas y ratones para determinar su potencial de carcinogenicidad observándose la formación de tumores en múltiples lugares para ambos modelos de estudio. Ashby et al. (1996) publicó una revisión de varios estudios (la mayoría realizados por las empresas registrantes de los productos formulados con este herbicida) realizados bajo BPLs siguiendo las recomendaciones de organismos regulatorios internacionales. No se detectaron

“Acetoclor”

evidencias de mutagenicidad o carcinogenicidad de acetoclor *per se*. Sin embargo, acetoclor se puede transformar a metabolitos carcinogénicos con estructura de tipo dialquilbenzoquinonaimina (DABQI) en estudios de dosis tóxicas administradas diariamente usando esquemas de exposición subcrónica/crónica. El camino metabólico que genera estos metabolitos se propone que tiene especificidad de especie al comparar distintas cloracetamidas, mostrando diferencias entre ratas, ratón y humanos.

En la Figura 24 se incluye una serie de estudios de exposición crónica (dietaria) a acetoclor en rata y ratón que se realizaron examinando el rango de concentración 500-5.000 ppm (0,5 a 5 g/acetoclor por kg de alimento). Se muestran los resultados negativos y positivos obtenidos en la compilación de estudios evaluada por Ashby et al. (1996).

El NOAEL estimado en rata para carcinogenicidad fue propuesto en esa revisión crítica 9,4 mg/kg/día.

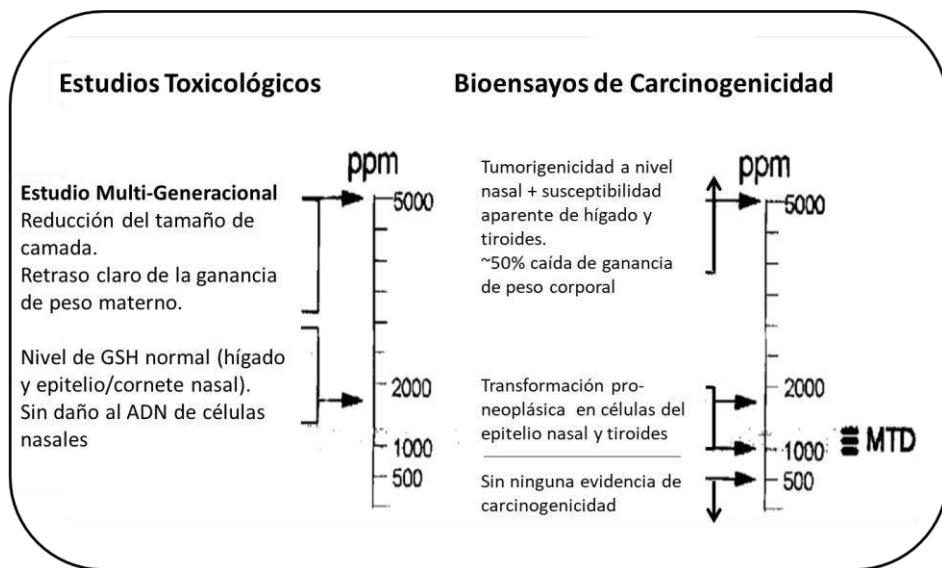


Figura 24: Estudios de exposición crónica dietaria a acetoclor en ratas y ratones. A la izquierda se muestran efectos observados en estudios toxicológicos de varias generaciones en animales (exposición oral cotidiana a acetoclor homogenizado en la dieta; efectos no relacionados a cáncer), y a la derecha una serie de bioensayos para la caracterizar la relación dosis-respuesta para el efecto carcinogenicidad (lo disponible hasta 1996, año de la publicación de revisión citada). Las escalas muestran los rangos de concentración de acetoclor (en ppm) asociados a cada efecto adverso mencionado. MTD: Dosis Máxima Tolerada, dosis que en los esquemas de exposición repetida reportados causa signos de toxicidad clínica excesiva. La administración de dosis mayores a MTD causa letalidad. Las flechas marcan el nivel mínimo de dosis al cual se manifestaron los hallazgos mencionados (nivel LEL). GSH = glutatión. Fuente: Ashby et al., 1996

Si bien la evidencia disponible indica que los efectos mencionados sólo se observaron en ratas cuando se administraron dosis que causaron signos de toxicidad aguda grave (cerca de o en el rango de MTD), la evaluación de un rango acotado de condiciones experimentales impide aseverar que niveles de acetoclor 500 ppm o aún menos en la dieta son sub-efectivos para carcinogenicidad bajo cualquier condición de exposición, especie evaluada y susceptibilidad.

En otra serie de estudios de exposición crónica en animales se menciona la formación de adenomas foliculares tiroideos y tumores hipofisarios que no tendrían posibilidad de ocurrir en humanos. Las observaciones de tumores femorales han sido descritas como procesos de hiperplasia de cartílago, no como neoplasia. Los neoplasmas gástricos en pre-estómago causados por la exposición de largo plazo a 67 mg/kg/día fueron histológicamente descritos como carcinoma epidermoide y con mayor frecuencia a las observaciones de este hallazgo en los registros históricos de animales controles. En estudios de >12 meses de exposición, los adenomas pulmonares y los cánceres mostraron una incidencia más alta en hembras que en machos, claramente por encima de los rangos de frecuencia en los grupos controles para este hallazgo, y un NOAEL fue definido en forma preliminar en 11,2 mg/kg (ECHA, 2013).

Varios estudios de exposición subcrónica y crónica en ratas adultas jóvenes (hasta 2 años), varios de los cuales utilizaron administración oral por homogeneización de acetoclor en la dieta, demuestran que este herbicida puede causar varios tipos de tumores, siendo los cornetes nasales el tejido blanco primario para este efecto. Los hallazgos incluyen la formación de adenomas papilares originados en el epitelio nasal e hiperplasia del epitelio nasal. Se propone que estos efectos sólo pueden ocurrir cuando se administran por mucho tiempo dosis diarias que causan toxicidad moderada-severa.

En ratas, se indujeron adenomas en el epitelio nasal de hembras y machos y en células foliculares tiroideas en hembras expuestas a 1.750 ppm de acetoclor (104 semanas, 79,6 mg/kg/día por vía oral). Se observó la inducción de adenomas de células foliculares en tiroides y carcinomas hepatocelulares en ratas machos que recibieron 5.000 ppm (5 g acetoclor / kg alimento) durante 27 meses. No se observaron tumores hepáticos en ratas hembras que recibieron la misma concentración de acetoclor en la dieta. En ratones se observaron tanto adenomas como carcinomas pulmonares inducidos en hembras y en machos alimentados con 1000 ppm de acetoclor en la dieta durante 78 semanas. Un segundo estudio informó la inducción significativa de carcinomas pulmonares y sarcomas histiocíticos uterinos en ratones hembra que

“Acetoclor”

recibieron 500 o 5.000 ppm (son concentraciones muy altas, 0,5-5 g de acetoclor / kg alimento) en la dieta durante 23 meses. Al igual que en ratas hembras, no se indujeron tumores hepáticos en ratones hembra expuestos a acetoclor en concentraciones de hasta 5.000 ppm en la dieta.

FAO/WHO (2015) hizo una revisión de la base de conocimiento sobre la capacidad de acetoclor para formar metabolitos carcinogénicos. Existe evidencia parcial sugiriendo que los metabolitos sulfurados y estructuras de tipo DABQI formados en el hígado pueden ser distribuidos a tejidos por el plasma, y que estos metabolitos ya activados (o luego de un último paso de bioactivación carcinogénica en el tejido blanco) serían los responsables de tumores como los descritos en los cornetes nasales de las ratas. El camino metabólico primario para acetoclor en las ratas incluye la O-dealquilación y la glucuronidación (o incorporación de glutatión) subsiguiente del metabolito ya dealquilado (reacciones encadenadas de Fase I y II del metabolismo hepático), lo cual es seguido por circulación a través del sistema enterohepático y su excreción. En la rata, el metabolito que predomina en el plasma luego de una exposición oral fue una amida secundaria de tipo S-metil-sulfóxido. En cambio, en ratón, el acetoclor es metabolizado a metabolitos conjugados con ácido glucurónico, los cuales se excretan principalmente por orina. A su vez, en el hígado del mono *Rhesus* se favorece también la glucuronidación, pero luego el metabolismo por la vía del ácido mercaptúrico, y la vía urinaria es por eso el camino principal de excreción post-metabolización. De este modo, diferencias fisiológicas y metabólicas con la rata hace que, en el mono, los metabolitos primarios formados en el hígado no atraviesen el camino de transformación final biliar, y entonces no llegan a formarse cantidades toxicológicamente significativas de estructuras S-metiladas (por ejemplo, tipo S-metilsulfóxido) como ocurre en rata. Esto podría explicar en parte la mayor susceptibilidad de la rata a la carcinogenicidad potencial del acetoclor, si la hipótesis que propone mayor potencial tóxico en las formas S-metiladas fuera respaldada con mayor robustez de evidencia.

En la revisión crítica de Ashby (1996), los autores interpretan que no es la genotoxicidad el mecanismo primario que resulta en la ocurrencia de adenomas. Si bien acetoclor posee un sustituyente cloroacetilo- que ha sido reportado que puede alquilar el ADN y se encontró que posee actividad clastogénica en cultivos de linfocitos periféricos humanos, esta evidencia no alcanza para afirmar que la clastogenicidad sea la razón primaria de la actividad carcinogénica en el epitelio nasal. Además, se reporta ausencia de actividad mutagénica en la prueba de *Salmonella*. El análisis global de la evidencia acumulada hasta 1996 sugiere que el acetoclor no

“Acetoclor”

es genotóxico ni carcinogénico en humanos expuestos en forma repetida a dosis diarias de relevancia ambiental que no causan signos de toxicidad aguda.

Finalmente, en el trabajo de Coleman et al. (2000) se hizo una comparación entre la capacidad metabólica de microsomas hepáticos de rata y humanos para distintos herbicidas de la familia de cloracetamidas, incluyendo al acetoclor. La eficacia/velocidad para la formación de las dibenzoquinonaiminas alquiladas que portan la carcinogenicidad potencial fue distinta dependiendo de la cloracetamida. Los caminos metabólicos que se proponen (por ahora, principalmente como hipótesis) como los responsables en las formación de estructuras genotóxicas sugieren que acetoclor tendría mayor capacidad como agente pro-genotóxico en humanos que los otros herbicidas examinados (alaclor, butaclor y metolaclor; ver estructuras en sección 8.6.1.7.). La velocidad de formación del metabolito primario CMEPA en rata fue aproximadamente el triple que en humanos (ver esquema de ruta metabólica anticipado en sección 4.3.4.), pero esta diferencia no parece ser tan grande como para ser responsable *per se* de la mayor susceptibilidad en la rata para los tumores nasales y adenomas *in vivo*. Esto fue la interpretación posible a partir de los ensayos en las preparaciones microsómicas de este trabajo. Una limitación de este estudio es que sólo se exploró el rol de la transformación enzimática en una preparación sub-celular de hígado, lo cual no necesariamente informa lo que ocurre en ratas y humanos luego de la exposición repetida (por meses o años) a dosis ambientalmente realistas, ni que ocurre con este metabolismo específico de especie y tipo de cloracetamida al evaluar distintas vías de exposición (oral *versus* dermal e inhalatoria), ni cuál es el rol relativo del metabolismo extra-hepático. Del análisis de los precursores de quinona imina en este estudio no puede distinguir si se originaron a partir del metabolito sulfóxido o EMA. En el trabajo *in vitro* de Coleman et al. (2000) se indicó que los microsomas hepáticos humanos son tan eficaces, si no más, que la rata en la formación de EMA a partir de acetoclor. La secuencia de eventos que conduce a la formación de tumores olfatorios/nasales parece ser específica de ratas. Los estudios relacionados con el mecanismo de acción del acetoclor podrían indicar que los metabolitos bioactivados (derivados de benzoquinona-iminas), tienen tasas de formación más altas en el tejido nasal de ratas que en ratones, primates o humanos.

Sin embargo, la ECHA (2014) no descarta la posibilidad de que el acetoclor produzca tumores nasales en humanos debido a que el metabolito EMA con capacidad de transformarse en una quinona-imina puede ser formado en humanos (Coleman et al., 2000).

“Acetoclor”

Otro punto que avala lo antedicho es que en humanos la transformación del metabolito CMEPA a EMA en los microsomas humanos, excede a la tasa de formación del EMA en ratas. Otro punto es que en humanos podrían formarse metabolitos reactivos. Asimismo, se desconoce en humanos que cantidad de EMA podría producirse o si estaría disponible en la circulación sistémica en humanos. Finalmente, se desconoce qué tan bien el epitelio nasal podría metabolizar la EMA en humanos. Mientras que en ratas ASMS parece estar más involucrado que EMA en la producción de quinona-imina.

En conclusión, si bien se han generado evidencias de diverso peso en ensayos *in vitro* y modelos animales experimentales bajo condiciones controladas de laboratorio que respaldan la preocupación por el potencial genotóxico y carcinogénico de acetoclor y sus metabolitos (especialmente 2-metil-6-etil-benzoquinonaimina) en mamíferos, la evidencia toxicocinética y mecanística válida acumulada aún no permite definir con un nivel aceptable de exactitud si esos datos son extrapolables a la relación entre exposición crónica realista (alimentaria+ocupacional+ambiental), dosis en tejidos blancos y genotoxicidad-tumores-cáncer en humanos.

- Efectos a nivel celular ocasionados por la exposición a acetoclor

En un trabajo reciente, Huang et al., (2020), analizaron el efecto del acetoclor a nivel celular. Utilizando un modelo celular representativo, observaron que dependiendo de la concentración de acetoclor al cual las células eran expuestas presentaban numerosos daños asociados a estrés oxidativo, disrupturas en el ciclo celular y daño en la membrana celular (Figura 25). A partir de exposiciones de 100 μ M la viabilidad celular ya se veía comprometida; y en concentraciones máximas (800 μ M) la apoptosis celular fue máxima. En la Figura 25 se puede observar un resumen de los efectos ocasionados por el acetoclor a nivel celular.

“Acetoclor”

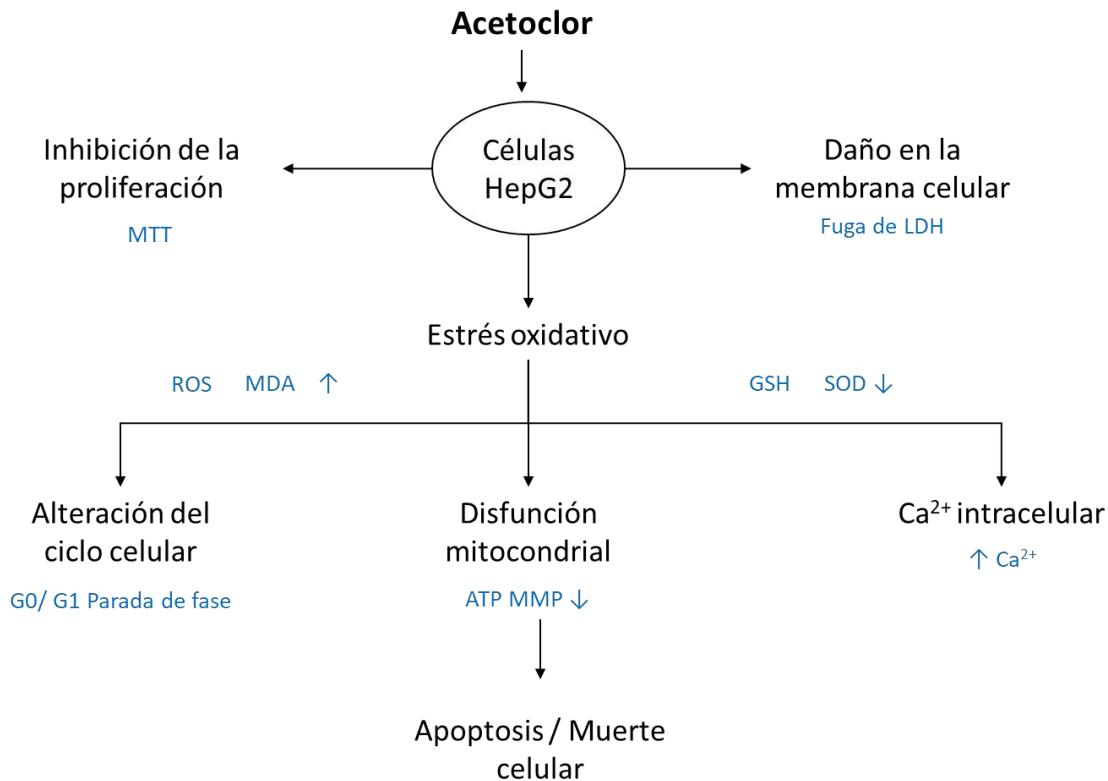


Figura 25: Efectos a nivel celular ocasionados por la exposición acetoclor, según Huang et al. (2020).

5.6.2.2.2. Exposición Dermal

La toxicidad aguda y letalidad de acetoclor (90-96% puro) luego de administración por vía dermal se evaluó en conejos y ratas (ECHA, 2013).

- Conejo

DL50_{dermal}: 4,2 g/kg pc, incluyendo machos y hembras (IC_{95%} = 3,6 – 4,7 g/kg).

No hay divergencia relevante para hembras. Luego de una exposición dermal a una dosis de toxicidad excesiva, la mortalidad ocurre generalmente a los 2-4 días post-dosificación aguda; raramente luego de más de una semana. Hasta el rango de dosis 2,5-3,5 g/kg, no se observaron diferencias de consideración entre la piel no tratada y la tratada. En los animales que sufrieron

signos claros de toxicidad sistémica se observaron temblores corporales, ataxia, salivación profusa, bruxismo, postración y convulsiones.

Especialmente a partir de 2,5 g/kg, el eritema dermal se manifestó durante los primeros 3 días post-dosificación. En algunos animales también se presentó edema. Además, se observó descamación dermal en dosis ≥ 2.500 mg/kg desde el día 6 luego de la dosificación hasta el final del estudio (14 días).

- Rata

Se examinó el efecto de una dosis dermal de 2,06 g/kg pc. No se registraron muertes hasta 15 días post-dosificación. Signos de respuesta tóxica aparecieron a los 2-3 días post-tratamiento, incluyendo secreción orbital pigmentada y pérdida de brillo en la córnea, con recuperación avanzada en el día 4. En forma equivalente a lo visto en conejo, el eritema y la exfoliación de piel se observaron entre los días 2 y 5 post-tratamiento.

5.6.2.2.3. Consideraciones adicionales

Exposición ambiental: en regiones donde se documentan niveles de altos y recurrentes de aplicación de acetoclor hay que considerar la ocurrencia posterior de metabolitos y productos de descomposición con actividad variable como carcinógenos, incluyendo el ácido t-oxanílico y t-sulfónico, y t-norflocloroacetoclor (en algunos casos, con evidencia sugestiva de genotoxicidad), especialmente cuando estos metabolitos incrementan su concentración en cuerpos de agua utilizados para consumo humano (EFSA, 2011).

Exposición ocupacional: Por otro lado, a nivel de la elaboración de formulaciones de acetoclor, uno de los intermediarios principales en la síntesis del principio activo es orto-toluidina, el cual tiene clasificación como genotoxina y carcinógeno Clase-1, principalmente en base a su potencial para causar cáncer de vejiga urinaria en humanos (IARC, 2010, 2012; NTP, 2014). Se puede suponer que los niveles de intermediarios presentes en los productos formulados de acetoclor y sus diluciones serían *a priori* toxicológicamente irrelevantes. Sin embargo, no se puede excluir totalmente que algunos procesos de síntesis química generen niveles no tan negligibles de

residuos de o-toluidina cuando se analiza globalmente todas las fuentes de estresores químicos y no químicos. Este puede ser un punto a considerar en un análisis de riesgo especialmente cuando se considera trabajadores que no utilizan apropiadamente equipos de protección personal una proporción relevante de su tiempo laboral a lo largo de su vida.

5.7. Bioacumulación y biomagnificación en las cadenas tróficas acuáticas y terrestres

El esquema regulatorio de varios países considera que una molécula presenta una tendencia hacia la bioacumulación cuando su valor de log(Kow) es superior a 3. En estos casos, se requiere la realización de un estudio de bioconcentración en peces para comprobar o no el potencial de bioacumulación (Beek et al., 2000).

Como el valor de log (Kow) del acetoclor es de 4,14 y supera el valor crítico de 3, la firma Monsanto (Carr, 2003) realizó un estudio de bioconcentración del acetoclor en peces, el cual está reportado en los informes de las autoridades europeas (EFSA, 2011; ECHA, 2013). Este estudio producido por una empresa privada es el único trabajo que se pudo encontrar en la literatura respecto al potencial de bioconcentración del acetoclor. En su evaluación, Carr (2003) expuso ejemplares de pez luna (*Lepomis macrochirus*) a concentraciones de 0,0118 mg/L (sistema de prueba I) y 0,0108 mg/L (sistema de prueba II) de acetoclor grado técnico (pureza química: 89,4% p/p) durante un período de 28 días en un sistema de flujo continuo. En la exposición a 0,0118 mg/L (sistema de prueba I), los niveles residuales de acetoclor acumulados en músculos, vísceras y en el organismo completo fueron de 0,472, 8,61 y 1,56 mg/kg de peso húmedo, lo que corresponde a factores de bioconcentración de 40, 729 y 132, respectivamente (Carr, 2003 descripto en ECHA, 2013). En la exposición a 0,0108 mg/L de acetoclor (sistema de prueba II), el factor de bioconcentración (BCF) para acetoclor fue de 20 (organismo completo), 12 (músculo) y 89 (vísceras) tras un período de exposición de 28 días. Al final del período de depuración (28 días), un 67, 98 y 90% de los residuos habían sido eliminados en el músculo, las vísceras y el organismo completo, respectivamente (Carr, 2003 descripto en ECHA, 2013).

El valor de BCF de 20 obtenido en el segundo sistema de prueba de Carr (2003) es el que se utiliza en los informes y evaluaciones de riesgo de las autoridades europeas, basándose en el hecho que este valor se obtuvo en base a la exposición con la concentración más baja de acetoclor (EFSA, 2011; ECHA, 2013; Lewis et al., 2016). Sin embargo, como la diferencia de concentración entre los dos sistemas de prueba es mínima (0,0108 vs 0,0118 mg/L), no queda

claro porque no se toma en cuenta el resultado del sistema de prueba I, que arrojó un valor de BCF para el organismo completo mucho más alto y correspondiente a 132.

Las autoridades europeas clasifican el potencial de bioconcentración del acetoclor como bajo, ya que utilizan el valor de BCF de 20 obtenido en el segundo sistema de prueba y consideran el valor de BCF de 100 como valor crítico debajo del cual la bioconcentración es considerada baja (EFSA, 2011; ECHA, 2013; Lewis et al., 2016). Es interesante notar que los valores de BCF obtenidos experimentalmente (20 y 132) por Carr (2003) son mucho más bajos que el valor de BCF teórico de 250 calculado en base al log(Kow) del acetoclor (4,14), lo que ilustra la importancia de los mecanismos de metabolización, distribución y excreción para reducir la acumulación y toxicidad del acetoclor en peces.

Cabe mencionarse que, a pesar de la clasificación de un potencial de bioconcentración del acetoclor como bajo, estudios a campo recientes han reportado la bioacumulación de acetoclor en peces y anfibios, algunos de estos desarrollados en Argentina (Brodeur et al., 2017; Damonte, 2018; Fu et al., 2018; Pico et al., 2019). En los trabajos argentinos, si bien la frecuencia de detección no supera el 30%, algunos individuos presentaron concentraciones de acetoclor considerablemente altas en sus tejidos (ver sección 7.2.4). Hay que considerar que, además de la bioconcentración por la vía branquial, los peces pueden también incorporar acetoclor a través del alimento y de la cadena trófica. Fu et al. (2018) menciona que, si bien los plaguicidas polares como el acetoclor suelen tener potencial de bioconcentración bajo en base a sus valores de log(Kow), su amplia distribución en los sistemas acuáticos hace que sean omnipresentes en este tipo de ecosistemas. Sumado al hecho que, el BCF de acetoclor fue estimado en base a un único trabajo experimental, el potencial de bioacumulación del acetoclor no debería ser subestimado, y se recomienda la realización de investigaciones suplementarias al respecto.

6. Impactos en la salud humana

6.1. Efectos en humanos: intoxicaciones documentadas. La vigilancia de intoxicaciones causadas por plaguicidas en Argentina

La toxicovigilancia es una herramienta fundamental de la evaluación de riesgos para la salud y de la efectividad de las medidas regulatorias que hacen a la seguridad de los productos químicos en sus diversas etapas de uso. Debe permitir determinar de qué manera las intoxicaciones están afectando la salud de la población, los grupos de personas más implicadas, el tipo y características de las exposiciones de mayor riesgo, los principales agentes químicos o toxinas

involucrados, entre otros factores, con el objetivo final de orientar las acciones de prevención y control que disminuyan el impacto colateral negativo a la salud de este tipo de agentes en los lugares donde se identifican casos (García, 2016).

Afirma Susana García (2016) “*Las intoxicaciones por plaguicidas de uso agrícola, constituyen, sin lugar a dudas, el problema principal en materia de epidemiología de las intoxicaciones en muchos países de América Latina*”.

En Argentina, las intoxicaciones por plaguicidas se encuentran entre las Enfermedades de Notificación Obligatoria (ENO) incluidas en el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS). La notificación de las intoxicaciones por plaguicidas al SNVS, coordinada por la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación, es obligatoria para los casos de brotes, según la Ley 15.465/1960 de Notificaciones Médicas Obligatorias y sus normas complementarias. Asimismo, el país cuenta desde 2010 (Res 276/10 del Ministerio de Salud de la Nación) con el Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones por Agroquímicos, a partir de identificar que las intoxicaciones por plaguicidas han sido el principal motivo de consulta de los Centros de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) (García y Lazovski, 2011). Los plaguicidas se encuentran como “grupo de evento” a notificar, actualmente sólo los inhibidores de colinesterasas (plaguicidas carbamatos y organofosforados) se incluyen en la vigilancia laboratorial, por lo que no se reporta en el SNVS información de exposición o intoxicaciones discriminada para el/los herbicidas de interés en este informe. El mencionado Programa de Prevención y Control de Intoxicaciones por Plaguicidas, prevé ampliar el número de plaguicidas a vigilar en caso de ser necesario, situación que debiera contemplarse en la actualidad, atendiendo a los perfiles de plaguicidas de mayor uso en el territorio nacional.

En el ANEXO Texto A1 se expone una síntesis de la información acerca de intoxicaciones por plaguicidas según la información disponible en fuentes estatales de libre acceso. Se consultaron los Boletines Integrados de Vigilancia Epidemiológica (Dirección Nacional de Epidemiología y Vigilancia de la Salud, SNVS) de los últimos diez años y los Informes de Accidentabilidad Laboral correspondientes al rubro de actividad “Agricultura, ganadería, caza, silvicultura y pesca”, de la Superintendencia de Riesgos del Trabajo de la Nación, a modo de aproximación a la problemática de las intoxicaciones por plaguicidas en nuestro país.

6.2. Relevamiento de estudios epidemiológicos

En el marco de la realización de este informe, se construyó una malla de análisis bibliográfico que detalla los objetivos, la población con la que se trabajó, la metodología utilizada y los principales resultados de la bibliografía incorporada en esta sección, entre otros aspectos de los estudios incluidos.

6.2.1. Evidencia Nacional

El análisis documental realizado no permitió identificar estudios epidemiológicos de Argentina que enfoquen, de manera específica, efectos en salud humana de acetoclor; sí hay evidencia cuando la exposición ocurre en combinación con otros plaguicidas, entre poblaciones de trabajadores agrícolas (efectos en salud de la exposición laboral a múltiples plaguicidas) y población residente en vecindad de campos cultivados, asperjados con plaguicidas de uso agrícola.

Butinof et al., (2015) trabajaron con aplicadores terrestres de la provincia de Córdoba a quienes les realizaron un cuestionario que constaba de cinco módulos: datos demográficos, uso de plaguicidas, información sobre los cultivos, estilo de vida y condiciones de salud de los trabajadores y sus familias (las variables sociodemográficas y de prácticas laborales se tomaron como características de exposición). De un universo aproximado de 3.500 agroaplicadores que habían asistido a cursos obligatorios impartidos por el Ministerio de Agricultura, Ganadería y Alimentación para obtener su licencia de aplicador entre 2007 y 2010; se trabajó con una muestra aleatoria de 880. Entre las respuestas de los agroaplicadores, el 61% contestó que utilizaba frecuentemente acetoclor; y esto lo posicionó como el sexto plaguicida más utilizado. Con respecto a la sintomatología, el 47,4% informó que “a veces o con frecuencia” tenía síntomas de irritación, el 35,5% de fatiga o cansancio, el 40,4% de dolores de cabeza y el 27,6% de ansiedad o depresión. El 35,6% de los encuestados registró consultas médicas relacionadas con su exposición laboral, en al menos una ocasión, y que requirieron hospitalización en al menos una ocasión entre el 5,4%. La presencia de síntomas de irritación se asoció con una permanencia en el trabajo mayor a 10 años, uso limitado/inadecuado de los equipos de protección personal, menor participación de los agrónomos profesionales en la elaboración de la prescripción de la aplicación fitosanitaria, y el reporte de uso de 10 o más plaguicidas. Además, se asoció con el hecho de realizar consultas médicas, presentar nerviosismo o confusión. La presencia de dolores

de cabeza estaba asociada con la falta de una protección adecuada, el uso de las mochilas como tecnología de aplicación, la combinación de 10 o más plaguicidas y la edad, siendo la más frecuente entre las edades de 35 y 44 años. La presencia de nerviosismo o depresión tendió a incrementar entre quienes no utilizaban equipos de protección personal.

6.2.2. Evidencia Internacional

Se enuncia a continuación una síntesis de los efectos observados luego de la exposición a acetoclor, según lo reportado en la literatura, agrupados según tipo de daño y población afectada. Fueron seleccionados algunos trabajos, priorizando aquellos con mayor fortaleza metodológica para la comprensión de la causalidad, en al menos algunas de las dimensiones consideradas.

En la Tabla A6 ANEXO, se da un detalle de los casos clínicos descritos y para algunos efectos crónicos el análisis crítico que se ha reportado en algunas revisiones del tema y se indica información adicional en algunas de las dimensiones de los estudios.

6.2.2.1. Evaluación de la exposición urbana

Acetoclor no tiene usos recomendados en áreas urbanas a nivel hogareño o peri-domiciliario. No se hallaron trabajos de intoxicaciones alimentarias, ambientales, accidentales u ocupacionales en población urbana.

6.2.2.2. Evaluación de la exposición ambiental-ocupacional en trabajadores agrícolas

Entre los trabajos encontrados con evaluación de exposición ambiental-ocupacional, Barr et al., (2007) y Gustin et al., (2005) realizaron biomonitoreos a agroaplicadores expuestos a acetoclor de forma dérmica, oral y por inhalación. En ambos casos, se tomaron muestras de orina el día previo, el día de la aplicación y días posteriores a la aplicación. Ambos grupos de trabajo midieron mercapturato de acetoclor (ACM) como un metabolito del acetoclor, y 2-etil-6-metilanilina (EMA) como un estimado del total de la concentración de los metabolitos de acetoclor. Barr et al. (2007) reportaron las concentraciones de EMA de forma menos eficiente que las de ACM: detectó ACM en un 93,2% de las muestras; y los valores detectados variaron entre 0,5 a 449 µg/L. En cambio EMA representó hasta el 42% de los metabolitos totales derivados del acetoclor; sin embargo, a

medida que el nivel de exposición disminuyó (basado en el nivel total de metabolitos de acetoclor), el ACM se convirtió en un metabolito menos abundante de acetoclor (< 17%). Gustin et al. (2005), reportaron que el porcentaje de recuperación de EMA fue superior al reportado por Barr (2005), con un promedio de 88,5%; y un rango de concentraciones de 5 a 500 ppb (5-500 $\mu\text{g/L}$; mientras que en el estudio citado previamente los valores fueron de 9,6 a 2.687 nmol/L).

Gustin et al., (2005) evaluaron, además, el nivel de exposición según si la aplicación se realizó en cabina abierta o no; y según si quien realizó la aplicación fue un aplicador con formación profesional o no. Quienes aplicaron acetoclor en maquinaria con cabina abierta obtuvieron valores más elevados de acetoclor absorbido que quienes aplicaron en maquinaria con cabinas cerradas (promedio= 0,35 y 0,19 mg/día, respectivamente). Las dosis diarias absorbidas obtenidas para quienes aplicaron con cabina abierta (promedio = 0,004 mg/kg pc/día) fueron dos veces superiores a las dosis obtenidas para quienes lo hicieron con cabina cerrada, y esta diferencia tuvo además significancia estadística. Al comparar el grado de formación de los aplicadores, los aplicadores profesionales tuvieron márgenes de exposición diez veces menores que personas que no tenían una capacitación adecuada. En personas no capacitadas los márgenes de exposición¹ para cabinas abiertas fue de 23.000, y los márgenes de exposición para cabinas cerradas fueron de 44.000.

¹ Margen de exposición: *Margin of Exposure* (MOE en inglés). Es un parámetro calculado por los asesores que realizan la estimación de riesgo. El valor MOE permite identificar y considerar aspectos preocupantes para la seguridad del uso de un producto químico, especialmente para aquellas sustancias que se pretende registrar para usos que resultan en la contaminación de productos alimenticios de origen animal, vegetal u otro, cuando se les ha asignado alguna de clases de carcinogenicidad (sistema 1-2-3), y cuando son posiblemente o comprobadamente genotóxicas en humanos (dañan al ADN). Por eso es pertinente usar este parámetro para evaluar la situación de riesgo para la posible carcinogenicidad de los metabolitos de acetoclor. MOE es una relación entre 2 factores que se estiman independientemente: la dosis mínima que posee un efecto de baja magnitud, pero claramente medible en animales de laboratorio (nivel denominado POD, derivado del NOAEL o LOAEL para el efecto crítico más sensible) y el nivel de exposición estimada para la población de interés (E). Los 2 factores se expresan con las mismas unidades (por ej., mg/kg) por lo cual $\text{MOE} = \text{POD}/\text{E}$ no tiene unidades (Benford et al., 2010). Idealmente se espera que MOE sea >1.000.

Estos resultados muestran cierta extrapolabilidad de los hallazgos observados en modelos animales experimentales (ver hallazgos de toxicocinética en sección 5.6.). Al igual que lo observado en animales, el acetoclor fue rápidamente absorbido dentro de las primeras 48 h; y luego excretado prácticamente en su totalidad a través de la orina en los días subsiguientes. Sin embargo, se observó que, al analizar muestras de sangre, un porcentaje del acetoclor detectado permanecía asociado a células del torrente sanguíneo.

La RfD de acetoclor para toxicidad sistémica luego de exposición repetida según la USEPA (1993), fue estimada en 0,02 mg/kg/día. Los estudios realizados por la mencionada agencia en animales mostraron efectos críticos asociados a perturbaciones hepáticas y gonadales con exposiciones repetidas por arriba de esta dosis. No se cuenta con información acerca de biomarcadores específicos de exposición en trabajadores agrícolas de Argentina.

-Carcinogenicidad

Lerro et al., (2015) trabajaron con los datos obtenidos de la cohorte del *Agricultural Health Study*; en donde obtuvieron 33.017 cuestionarios completos y con seguimiento de agroaplicadores y sus familiares. Además, se obtuvieron los registros de incidencia de cáncer a partir de las bases de datos estatales (Iowa y Carolina del Norte, EE. UU.). En estos estados, los agroaplicadores utilizaban casi de forma exclusiva (99%) acetoclor. Se observó asociación con el uso constante de acetoclor y un mayor riesgo de cáncer de pulmón (RR = 1,74; IC95%: 1,07-2,84), melanoma (RR = 1,61; IC95%: 0,98-2,66) y cáncer de páncreas (RR = 2,36; IC95%: 0,98-5,65). La exposición al plaguicida se evaluó según un índice, en donde se consideró: los días de uso de acetoclor a lo largo de la vida de los aplicadores, el número de días al año que aplicaban acetoclor y el total de años de profesión. A partir de esto, se observó que el uso elevado de acetoclor se relacionó con la incidencia de cáncer colorrectal (RR= 1,75; IC95%: 1,08-2,83); mientras que un bajo uso de acetoclor se asoció con la incidencia de cáncer de pulmón (RR= 2,64; IC95%: 1,47-4,74).

Estos resultados muestran cierta extrapolabilidad de los hallazgos observados en modelos animales experimentales (ver hallazgos de carcinogenicidad pulmonar en sección 8.6.) a la población de aplicadores evaluada en el trabajo de revisión crítica de Lerro et al. (2015). Por otro lado, la ocurrencia de riesgos relativos (RR) aumentados para el cáncer colorrectal, y para el páncreas parece sugerir cierta especificidad de especie para este efecto crónico. Más allá de la

susceptibilidad relativa de varios tejidos para la carcinogenicidad de acetoclor luego de exposición repetida a dosis realistas altas en humanos, la información disponible de estudios epidemiológicos en animales y humanos enfatiza la importancia del georeferenciamiento y análisis permanente de la incidencia, prevalencia y tipificación (por tejido y subpoblación) de cáncer en áreas agroproductivas con uso frecuente de productos formulados con este herbicida.

- Irritación dérmica

Dong et al., (2014) reportaron el caso de un paciente que estuvo expuesto tres veces de forma accidental a un herbicida emulsionado que contenía acetoclor 89% (CAS no. 34256-82-1). Debido a una falla en el equipo de aplicación, el acetoclor se derramó cubriendo la espalda y los miembros inferiores. Cinco días después de la tercera exposición, presentó erupción cutánea en amplias zonas del cuerpo (zonas de contacto con el herbicida). El paciente desarrolló placas dolorosas, enrojecidas, edematizadas, con bordes afilados y lesiones ampollares pequeñas y grandes. Luego de diez días de tratamiento, la dermatitis aguda desapareció, y solo quedó una leve descamación en la piel. Sin embargo, dos días más tarde, un segundo brote eruptivo apareció con un patrón de encaje y lesiones en los bordes de los sitios de contacto inicial, además de lesiones similares distribuidas simétricamente en sus antebrazos y manos (donde hubo contacto directo con la emulsión). El segundo sarpullido se controló luego de varios días más de tratamiento sistémico; y el paciente se pudo recuperar completamente.

Estos resultados muestran extrapolabilidad con los hallazgos observados en modelos animales experimentales (ver hallazgos de exposición dermal en sección 8.6.), en donde también se observó que, en dosis no letales, a partir de los tres días post-exposición y durante días subsecuentes, los animales empiezan a desarrollar eritemas dermales, edemas y descamación dermal. Los efectos nocivos para los efectos dermales presentan una asociación a la dosis a la cual los sujetos son expuestos; pudiendo llegar incluso, a presentar efectos letales.

7. Relevamiento de peligros y riesgos en la salud humana y el ambiente

7.1. Relevamiento de estudios sobre análisis de riesgo en la salud humana previamente realizados (Arg. / Int.)

Para nuestro conocimiento no existen análisis de riesgo publicados en literatura abierta para la exposición crónica a acetoclor en nuestro país. Lo que sigue deriva del análisis crítico de la información disponible proveniente de los estudios realizados en otras poblaciones.

Aquí se debe enfatizar que los procesos toxicogénicos se inician y progresan según la acción combinada de estresores químicos, físicos, biológicos y psicoemocionales que pueden alcanzar a los organismos desde su concepción y hasta su muerte, y en combinaciones y con patrones temporales que varían de individuo a individuo (ver por ejemplo, Rider et al., 2018). Además, los estudios regulatorios que permiten establecer las dosis umbrales de peligro para toxicidad aguda y crónica (por ej., DL50, o el LOAEL) en animales de laboratorio son realizados bajo estrictas condiciones controladas y auditables que exigen los comités científicos internacionales y las autoridades regulatorias. Pero debe tenerse en cuenta que solo se evalúan los agentes tóxicos bajo un número limitado de condiciones de exposición, dieta, ambiente, caracterización de efectos, etc.; existe evidencia que indica que los valores guía para todos los efectos subletales y la letalidad pueden diferir hasta +100 veces simplemente por cuestiones del diseño experimental seleccionado (Wolansky y Tornero-Velez, 2013). Esto es importante considerarlo en los análisis de riesgo, dado que actualmente se estima el riesgo principalmente en función de la relación entre los valores guía (dosis máxima segura para cada efecto, estimada en los estudios regulatorios en animales) y la exposición estimada en humanos.

7.1.1. Poblaciones Susceptibles: Infantes - Niños Pequeños

La mayor susceptibilidad y/o la incertidumbre en los datos de identificación de peligro y relación tiempo-dosis-respuesta determina que debe establecerse un margen de seguridad mayor que aleje las posibles exposiciones a cada agente peligroso del nivel máximo seguro, ya sea para episodios únicos o para la exposición repetida a lo largo de la vida. Esto se informa numéricamente mediante el Factor de Seguridad, FS. En general, los procesos regulatorios de estimación de riesgo de EEUU y UE asignan un factor adicional FS de protección cuando se encuentra documentado que i) existe la posibilidad de exposición intrauterina y durante la infancia

temprana, y ii) los fetos/neonatos/lactantes/infantes son más vulnerables que los adultos. En EEUU, aumentos de este factor son legalmente respaldados por el mandato derivado de la Ley de la Protección de la Calidad de los Alimentos (Food Quality Protection Act, USA, 1996) y, desde que FQPA está vigente, el factor de protección adicional para individuos en desarrollo se denomina FS_{FQPA} . Por defecto, se utiliza un Factor de Seguridad $FS_{FQPA}=10$ cuando la información disponible es suficiente para establecer que existe susceptibilidad incrementada durante el desarrollo. Ocasionalmente, si existen evidencias adicionales que acotan la incertidumbre sobre la susceptibilidad y peligrosidad durante la vida temprana, el margen de seguridad (*safety margin*) puede ser menor y se puede proponer $1 < FS_{FQPA} < 10$.

En el caso de acetoclor, no se encontraron estudios mono- y multi-generacionales (rata; conejo) donde los fetos o las crías presentan toxicidad a dosis menores que los niveles LOAEL estimados para toxicidad parental. En base a los estudios de efectos por exposición durante el desarrollo y toxicidad reproductiva, no se considera necesario incorporar un FS adicional a la estimación de toxicidad riesgo en humanos (debido a la ausencia de susceptibilidad incrementada en animales en desarrollo). En consecuencia, USEPA concluyó que el factor $FS-FQPA=1$ era adecuado y suficientemente protectorio para el riesgo de exposición dietaria aguda y crónica a acetoclor.

7.1.2. Exposición agregada (múltiples caminos de ingreso al cuerpo)

Para riesgo agregado agudo (se considera un intervalo corto de exposición), el único camino de relevancia toxicológica es el consumo oral de dieta/bebida, o sea se lo considera equivalente al riesgo dietario agudo.

Para infantes menores de un año (la subpoblación que recibe la intensidad más alta de exposición teniendo en cuenta composición de la dieta, ingesta y peso corporal), la exposición dietaria (comida y agua) se estimó en un valor muy por debajo del valor guía para la inocuidad alimentaria de acetoclor. Esto implica que el valor guía para la exposición dietaria aguda es suficientemente protectorio.

Para riesgo agregado crónico (que informa sobre posibles trastornos en la salud a lo largo de toda la vida), la USEPA considera que la exposición dietaria (comida y agua) es la única fuente relevante de exposición para la estimación de riesgo (los otros caminos aportarían una cantidad negligible de este principio activo). Para infantes menores de un año, la USEPA concluyó que,

como máximo, los valores de monitoreo alcanzarían a 26% del valor guía poblacional (el cual ya es un nivel que considera la especificidad de especie (extrapolabilidad animal-humano) y la variabilidad intra-especie según la susceptibilidad individual). Como se considera que no existe ningún otro camino de exposición relevante, esta estimación implica ausencia de riesgo inaceptable.

Para riesgo agregado de período intermedio, que considera ambos la exposición dietaria y la exposición residencial, la contribución de las fuentes hogareñas y peri-domiciliarias fueron excluidas dado que no hay usos residenciales autorizados de acetoclor. Por lo tanto, para el riesgo “intermedio”, la estimación del riesgo crónico se considera suficientemente protectora, incluyendo el efecto crónico de cáncer.

-Análisis exploratorio de peligros y riesgo debido al uso agrícola de acetoclor como herbicida en Argentina

Como se mostró en las secciones anteriores, acetoclor no presenta un perfil de toxicidad incrementada durante el desarrollo, no existe consenso aún para clasificarlo como disruptor endocrino, muchos otros efectos sistémicos (neurotoxicidad, nefrotoxicidad, teratogenicidad) no sugieren toxicidad bajo condiciones de exposición realistas. Además, los datos internacionales y lo poco que pudo ser relevado en nuestro país no muestra evidencia que los productos formulados con acetoclor puedan causar una frecuencia anual considerable de intoxicaciones agudas, y menos aún casos de letalidad en humanos.

El efecto crónico sensible más relevante se relaciona a su posible carcinogenicidad. Todos los organismos internacionales (USEPA, FDA, IARC, FAO/WHO, EFSA) han acordado en este sentido. Si bien la carencia de datos impide alcanzar un grado razonable de certidumbre sobre esto, aplicando el Principio de Precaución, mientras esa posibilidad esté respaldada por evidencia de estudios válidos en animales de laboratorio extrapolables a humanos, se debe clasificar a acetoclor como posible carcinógeno en humanos, y disponer las estrategias de prevención y control que se consideren adecuadas. Un punto de alta relevancia es que, en general, i) las dosis mínimamente efectivas para efectos crónicos sensibles suelen ser claramente menores a aquellas que causan signos de toxicidad evidentes, y ii) las personas no se exponen únicamente a una sustancia xenobiótica a la vez, sino a muchas simultáneamente y

a lo largo de toda la vida. Por lo tanto, sin un sistema de búsqueda de casos y diagnóstico temprano eficiente es prácticamente imposible disminuir la incertidumbre sobre la posible relación causa-efecto entre acetoclor y carcinogenicidad en humanos.

En el caso particular de Argentina, las limitaciones en múltiples fuentes de datos impiden asignar un grado de prioridad sanitaria y regulatoria al potencial de los residuos de este herbicida para causar tumores y cáncer en humanos:

- ausencia de estudios de riesgo dietario (alimentos y agua),
- insuficiencia de datos de deriva de las aplicaciones agrícolas,
- carencia de datos de monitoreo de los niveles de acetoclor y sus productos de descomposición toxicológicamente relevantes que se puedan movilizar por el aire (especialmente en zonas agrícolas),
- carencia de biomonitoring preventivo de marcadores de exposición ocupacional, alimentaria y ambiental para los residuos de acetoclor (por ej., determinación de acetoclor-mercaptopurato en orina) y otros herbicidas de la familia de las cloroacetanilidas (como el alaclor y metolaclor, que deben ser considerados junto a acetoclor en las estimaciones de riesgo acumulativo) y
- cuasi-nula evidencia tóxico-epidemiológica para los efectos crónicos de herbicidas
- cuasi-nula evidencia de factores de vulnerabilidad (por ej., prevalencia de enfermedades crónicas en zonas donde se registran usos agrícolas varias veces por año).

Al presente se propone que sólo se podría formar una cantidad toxicológicamente relevante de metabolitos carcinogénicos en humanos (especialmente en epitelio nasal) en el caso de episodios repetidos de exposición a dosis que individualmente causen signos de toxicidad aguda (USEPA, 2004, 2018). Sin embargo, aquí se debe enfatizar que la toxicocinética y los estimadores de peligro NOAEL/LOAEL (o NOAEC/LOAEC, para estudios *in vitro*) de sustancias químicas muy liposolubles puede variar hasta +100 veces dependiendo de las condiciones experimentales (Wolansky y Tornero-Velez, 2013). Por lo tanto, la activación de niveles protumoriales de metabolitos de acetoclor en hígado y compartimentos extra-hepáticos no puede aún ser completamente descartada en humanos, especialmente en casos que exista exposición repetida a dosis totales de acetoclor de $>10^0\text{-}10^1$ mg/kg (que pueden no asociarse a signos claros de intoxicación aguda) en población humana susceptible. Si bien el metabolismo que activa la

“Acetoclor”

carcinogenicidad de acetoclor en los cornetes nasales tiene actividad considerablemente menor en humanos que en la rata, y la dieta contribuye per se una carga de residuos claramente subtóxica (ver sección 7.2.5.), la absorción gastrointestinal de acetoclor es relativamente alta y rápida ($\geq 93\%$ en 48 h) y la excreción de acetoclor y sus metabolitos puede requerir hasta varios días dependiendo del nivel de exposición.

En síntesis, un análisis de riesgos de toxicidad por exposición repetida a acetoclor requiere de múltiples fuentes de datos, y estos son al presente, insuficientes o nulos según el caso. Parece razonable convocar a grupos de trabajo que amplíen la búsqueda de datos y utilicen estrategias de análisis de datos por modelos de correlación y asociación etiológica, incluyendo:

- Elaboración de datos de composición de dieta del país *
- Análisis de exposición dietaria *
- Análisis de exposición ambiental
- Análisis de biomarcadores de exposición en humanos (genotoxicidad en linfocitos de sangre periférica, el metabolito ACM [mercapturato] en orina) *
- Relevamiento de patología crónica, incluyendo ERC (enfermedad renal crónica), trastornos reproductivos, trastornos respiratorios y cáncer *
- Análisis de correlación con herramientas GIS (georeferenciamiento) para las zonas donde se cultiva soja, maíz, girasol (y otros donde se usa frecuentemente acetoclor), comparando biomarcadores de exposición, patología crónica y niveles ambientales (suelo, agua, aire). *

**estratificando por grupo etario y región (por ej., Centro, NOA, NEA, Cuyo, Patagonia)

Existen unos pocos trabajos más recientes que reconsideran la toxicidad reproductiva y actividad endocrina de acetoclor *in vivo* en rata y ratón. En general, los estudios han utilizado esquemas de exposición repetida, diaria y continua por varias semanas utilizando administración oral “en bolo” de dosis muy por encima del máximo que se podría esperar en poblaciones humanas vulnerables. Estas nuevas evidencias sobre el perfil toxicológico de acetoclor en animales de laboratorio o células en cultivo, si bien pueden ser en algunos casos válidas, no modifican las conclusiones de las consideraciones y reconsideraciones críticas publicadas por múltiples organismos regulatorios internacionales a lo largo de los últimos 30 años. Como ejemplo, se puede mencionar el trabajo de Song et al., (2019), donde dosis de 250-500 mg/kg/día administradas por intubación oral a ratones adultos machos durante 30 días seguidos, causaron

activación de parámetros bioquímicos relacionados a estrés oxidativo en testículo, toxicidad sistémica y alteraciones sugestivas de perturbación de la reproducción. Extrapolado a niños de 10 kg o adultos jóvenes de 60 kg, el esquema de exposición usado por Song et al. (2019) equivale a una exposición oral prolongada durante 30 días seguidos donde cada día se ingiriera una dosis de acetoclor puro de 2,5-5 o 15-30 g, respectivamente.

7.2. Relevamiento de estudios sobre análisis de riesgo ecotoxicológico previamente realizados (Arg. / Int).

En 2011, EFSA publicó una evaluación de riesgo muy completa que incluye tanto el riesgo para humanos como el riesgo ecotoxicológico tanto del acetoclor como de sus principales metabolitos. A la fecha, este documento sigue siendo la evaluación de riesgo ecotoxicológico más completa disponible. Como no se encontraron evaluaciones de riesgo ecotoxicológico elaboradas especialmente para Argentina, se describen aquí las conclusiones alcanzadas por EFSA (2011) a partir de escenarios de exposición específicos para Europa.

7.2.1. Riesgo para los vertebrados terrestres

EFSA considera que el riesgo de toxicidad aguda y crónica del acetoclor para las aves insectívoras y las aves que consumen peces y lombrices de tierra es bajo (EFSA, 2011). Sin embargo, EFSA considera que la posibilidad de riesgo para las aves herbívoras y las aves que consumen agua de la axila foliar de la planta del maíz no ha sido satisfactoriamente evaluada y merece ser examinada en más detalle (EFSA, 2011). En cuanto a los mamíferos, se considera que el riesgo de toxicidad por exposición a acetoclor en los mamíferos terrestres herbívoros y los que consumen peces y lombrices de tierra es bajo. Asimismo, no se considera relevante el riesgo para la salud animal que puede representar el consumo de agua contaminada en los mamíferos (EFSA, 2011). Tanto para las aves como para los mamíferos, se considera que el riesgo de toxicidad asociado a la presencia de metabolitos del acetoclor en el suelo y en las plantas es bajo (EFSA, 2011).

7.2.2. Riesgo para los organismos acuáticos

La conclusión final de la evaluación de riesgo de la EFSA (2011) es que el acetoclor presenta un riesgo alto para los organismos acuáticos como peces, dafnias, algas y plantas acuáticas. Efectivamente, el índice de riesgo permaneció en niveles altos (lo que indica la presencia de riesgo), aún utilizando un refinamiento del escenario de exposición para perfeccionar la estimación de las concentraciones ambientales (se utilizaron mesocosmos para representar cuerpos de agua lóticos y lénticos) e incluyendo una medida de mitigación que consiste en la inclusión de una zona sin aplicar de 20 m y de una franja vegetada de protección de 20 m alrededor del cuerpo de agua. Con respecto a los metabolitos del acetoclor, no se detectó ninguno que presentara un riesgo significativo para los organismos acuáticos. Más específicamente se examinó el caso del metabolito t-norcloracetoclor y de los ácidos t-oxanílico, t-sulfinilacético y t-sulfónico en peces, dafnias, algas y en la planta acuática *Lemna gibba*. También se evaluó el caso del ácido t-sulfónico para algas y para la planta acuática *Lemna gibba* (EFSA, 2011).

7.2.3. Riesgo para los invertebrados terrestres

EFSA (2011) considera bajo el riesgo de toxicidad aguda inducida por el acetoclor en abejas. Asimismo, el organismo también considera bajo el riesgo de presenciar efectos adversos causados por los metabolitos del acetoclor (los ácidos t-oxanílico, t-sulfinilacético, t-sulfónico y s-sulfónico). Con respecto a las lombrices de tierra, EFSA (2011) considera que el riesgo de toxicidad aguda es bajo para acetoclor. Además, EFSA menciona que no se necesita realizar una evaluación de los riesgos crónicos para Europa porque el acetoclor se aplica una única vez al año y el tiempo de degradación 90% es menor a 100 días en el campo (EFSA, 2011). Sería importante evaluar si la frecuencia de uso en Argentina es mayor, y si se requiere una evaluación del riesgo crónico para el país. En cuanto a los metabolitos del acetoclor, los ácidos t-oxanílico, t-sulfinilacético y t-sulfónico que fueron estudiados en invertebrados terrestres, se considera que presentan un bajo riesgo para las lombrices de tierra, tanto en términos de toxicidad aguda como crónica (EFSA, 2011).

Finalmente, distintos estudios con otros artrópodos que habitan la superficie del suelo tales como *Aphidius rhopalosiphi*, *Chrysoperla carnea*, *Poecilus cupreus* y *Aleochara bilineata* demostraron que acetoclor y sus metabolitos presentan un bajo riesgo de afectar a estas especies (EFSA,

2011). Únicamente en el caso del ácaro depredador *Typhlodromus pyri*, se podría esperar que las poblaciones sean afectadas en el lote de cultivo, pero se cree que este efecto puede ser reversible debido a la corta vida media del acetoclor (EFSA, 2011). Además, se esperaría que los efectos sobre las poblaciones de *T. pyri* se limiten al lote de cultivo y no se observen en las áreas adyacentes al lote (EFSA, 2011).

7.2.4. Riesgo para los microorganismos del suelo

EFSA considera que el riesgo de perturbación en las comunidades de microorganismos no-blanco del suelo luego de exposición a acetoclor y su metabolito ácido t-sulfónico es bajo (EFSA, 2011).

7.2.5. Riesgo para las plantas terrestres

EFSA realizó una evaluación de riesgo utilizando datos relativos al efecto de acetoclor sobre la emergencia de las semillas y el vigor en 21 especies de plantas. La evaluación de riesgo concluyó que el acetoclor presenta un riesgo alto de fitotoxicidad para las plantas terrestres no-blanco y se estableció la necesidad de establecer una franja de amortiguación de 5 m como medida preventiva para mitigar el riesgo a la exposición (EFSA, 2011).

7.3. Efectos sinérgicos con otras sustancias de uso frecuente. Relevamiento de evaluaciones de riesgo de las mezclas

Liang y Zhou (2009) evidenciaron la presencia de un efecto sinérgico entre el acetoclor y el insecticida organofosforado metamidofos en la lombriz de tierra *Eisenia foetida*. La sinergia se observó con todas las combinaciones examinadas en un rango de concentraciones de entre 115 y 430 mg/kg de suelo (115-430 ppm). En términos de acetoclor estas concentraciones son consideradas como altas y fuera del rango normalmente encontrado en el ambiente según EFSA (2011). El mismo trabajo también examinó la interacción entre el acetoclor y el ión cobre (Cu^{+2}) y concluyó que la toxicidad de estos dos contaminantes es principalmente mediante un patrón de aditividad (Liang and Zhou, 2009).

Evrard et al. (2010) estudiaron el efecto de una mezcla de herbicidas que incluía acetoclor, 2,4-D, glifosato y su metabolito AMPA, a concentraciones ambientalmente relevantes sobre el pez *Platichthys flesus*. Si bien se observaron alteraciones en la expresión de genes relacionados en procesos tales como el metabolismo de la metionina y de los lípidos, la regulación proteica, la

coagulación y el metabolismo energético, no se observaron diferencias significativas a nivel fisiológico entre los peces tratados y los controles. No se brindó información sobre posibles interacciones entre los herbicidas presentes en la mezcla estudiada.

Chang et al. (2020) evaluaron las interacciones observadas con respecto a la letalidad para el pez cebra (*Danio rerio*) en mezclas de concentraciones altas (ppm) del herbicida acetoclor, el insecticida imidacloprid y el fungicida tebuconazole. Los resultados obtenidos demostraron la presencia de sinergia entre imidacloprid, acetoclor y tebuconazol en mezclas presentando proporciones respectivas de los tres plaguicidas de 1:2:2, 1:4:4, 2:4:1 y 4:1:4 (imidacloprid:acetoclor:tebuconazol) en términos de unidades de toxicidad. En contraposición, las mezclas presentando proporciones respectivas de imidacloprid, acetoclor y tebuconazol correspondientes a 1:1:1, 1:1:2, 2:1:2, 2:2:1 y 4:2:1 presentaron antagonismo.

Finalmente, Relyea (2009) utilizó un sistema experimental de mesocosmos para comparar los efectos individuales y en forma de mezclas de concentraciones bajas (2-16 ppb; extrapolable a zonas agroproductivas realistas) de 5 herbicidas incluyendo acetoclor, metolaclor, 2,4-D, glifosato y atrazina sobre comunidades acuáticas que incluían fitoplancton, zooplancton, perifiton y larvas de anfibios. La exposición individual al acetoclor generó una reducción del fitoplancton que también se observó a niveles similares en la mezcla de herbicidas. La interacción entre los 5 herbicidas aparentó ser de tipo aditiva ya que los impactos nocivos de la mezcla de herbicidas eran previsibles en base a los efectos individuales de los herbicidas. El trabajo también concluyó que si esa aditividad fuera extrapolable a otros contextos biogeográficos, la información ambiental y ecotoxicológica de los herbicidas individuales sería suficiente para predecir lo que ocurriría en las exposiciones conjuntas y entonces, las concentraciones máximas permitidas no requerirían ajuste debido a efecto conjunto supra-aditivo.

8. Marcos reglamentarios vigentes (Arg. / Int.)

8.1. Niveles de referencia nacionales e internacionales propuestos para la protección de la salud humana y de la biota acuática

-Niveles de referencia de peligro

En la Tabla 28 se presenta una síntesis de los estudios en animales considerados para establecer niveles de peligro por exposición a acetoclor en humanos (extraído de Shah y Moretto,

“Acetoclor”

2015; ver en referencias: JMPR, 2015).

TABLA 28: Niveles de peligros de exposición a acetoclor para animales extrapolables a humanos

Especie Evaluada	Estudio	Efecto Evaluado	NOAEL	LOAEL
Ratón	dieta; 23-meses de exposición	Toxicidad Sistémica	nd	500 ppm; 750 mg/kg/dia
		Carcinogenicidad	500 ppm; 95 mg/kg/dia	1500 ppm; 280 mg/kg/dia
	dieta; 78-semanas de exposición	Toxicidad Sistémica	10 ppm; 1,1 mg/kg/dia	100 ppm; 11 mg/kg/dia
		Carcinogenicidad	1000 ppm; 116 mg/kg/dia	nd
Rata	dieta; 2-años de exposición	Toxicidad Sistémica	200 ppm; 9,4 mg/kg/dia	500 ppm; 22 mg/kg/dia
		Carcinogenicidad	500 ppm; 22 mg/kg/dia	1000 ppm; 47,5 mg/kg/dia
	dieta; impacto reproductivo; 2 generaciones	Reproducción	200 ppm; 18,6 mg/kg/dia	600 ppm; 57 mg/kg/dia
		Toxicidad parental	200 ppm; 21,5 mg/kg/dia	600 ppm; 64,6 mg/kg/dia
		Toxicidad en crías	200 ppm; 18,6 mg/kg/dia	600 ppm; 57 mg/kg/dia
	toxicidad durante el desarrollo temprano	Toxicidad materna	200 mg/kg/dia	600 mg/kg/dia
		Toxicidad embriofetal	400 mg/kg/dia	400 mg/kg/dia
	neurotoxicidad	Neurotoxicidad aguda	1500 mg/kg/dia*	nd
	dieta; neurotoxicidad	Neurotoxicidad 90-dias	1750 ppm; 139 mg/kg/dia	nd
Conejo	administración oral (gavage); toxicidad durante el desarrollo temprano	Toxicidad materna	100 mg/kg/dia	190 mg/kg/dia
		Toxicidad embriofetal	300 mg/kg/dia	nd
Perro	dieta; 90-dias + 1-año	Toxicidad Sistémica	2 mg/kg/dia	10 mg/kg/dia

nd = no establecido dentro del rango de dosis examinado. *máxima dosis examinada en ese estudio.

“Acetoclor”

TABLA 29: Aspectos y efectos críticos considerados para establecer niveles guía de seguridad para la salud humana (todo extraído de: JMPR (2015). Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues)

Aspecto	Hallazgos principales
Absorción gastrointestinal luego de ingreso por vía oral	Rápida; Extensiva; ≥93% en 48 h
Absorción dermal	Baja; 9,7% en mono Rhesus
Distribución	Amplia; Concentraciones máximas en sangre (menor proporción en plasma), hígado, corazón, pulmón, bazo y cornetes nasales
Potencial para bioacumulación en tejidos	Ninguna evidencia que indique acumulación
Velocidad y grado de excreción urinaria-fecal	Rápida; Extensiva; 77% en t=24 h luego de una dosis única en bolo
Metabolización	Extensiva; diferencias entre especies (rata, ratón, humano). Camino de sec-amidas de ácido mercaptúrico en rata, y glucuronidación en ratón

TABLA 30: Niveles de peligros de exposición a acetoclor para biota terrestre.

Especie Evaluada	Estudio	Efecto Crítico	Estimador	Hallazgos Principales
Rata	Toxicidad Oral Aguda	Letalidad	DL50	1929 mg/kg
Conejo	Toxicidad Dermal	Letalidad	DL50	4166 mg/kg
Rata	Toxicidad Inhalatoria	Letalidad (4 h)	DL50	>2,07 mg/L
Conejo	Irritabilidad Dérmica	Irritación	N/A	Causa Irritación Severamente irritante
Conejo	Irritabilidad Ocular	Irritación	N/A	Causa Irritación Levemente irritante
Cobayo	Sensibilización Dermal	Sensibilización de la respuesta de la piel al contacto con agentes químicos	N/A	Sensibiliza la Piel
Perro	Toxicidad Oral Aguda-Subaguda	Daño renal y testicular	NOAEL más bajo	2 mg/kg/día
Rata	Toxicidad Dermal Aguda-Subaguda	Irritación/Sensibilización de Piel	NOAEL más bajo	100 mg/kg/día (dosis más alta examinada)
	Toxicidad Inhalatoria Aguda-Subaguda	sin datos disponibles		

“Acetoclor”

TABLA 31: Niveles de peligros de exposición a acetoclor para rata/ratón/conejo.

Especie Evaluada	Estudio	Efecto Crítico	Estimador	Hallazgos Principales
Rata/Ratón	Toxicidad Oral Crónica Específica de Tejido	Daño en sangre, riñón e hígado	NOAEL más bajo	1,1 mg/kg/día (anemia; trastornos renales y hepáticos)
Ratón				Adenomas de epitelio nasal POD (según USEPA) = 10 mg/kg**
Rata/Ratón	Carcinogenicidad	Tumorigenicidad Potencial para causar transformación celular neoplásica	Mecanismo propuesto	<p>Tumores nasales: se caracterizó un modo de acción específico de rata que involucra producción de metabolitos-quinonaiminas. El estrés celular que causan los metabolitos promueve mecanismos compensatorios e hiperplasia que resulta finalmente en tumores nasales. Al presente no se considera relevante/extrapolable para exposición dietaria en humanos.</p> <p>Tumores tiroideos: unos pocos estudios parecen sugerir un mecanismo de toxicidad específico de rata/ratón. Al presente no se considera relevante/extrapolable para exposición dietaria en humanos.</p>
Rata/Raton	Genotoxicidad	Genotoxicidad es improbable in vivo		
N/A	Toxicidad Sistémica - Reproducción	Trastornos a corto y largo plazo luego de exposición parental e intrauterina	NOAEL más bajo Parental Crías	Trastornos varios en crías en desarrollo y animales adultos 21,5 mg/kg/día 18,6 mg/kg/día
Rata/Conejo	Toxicidad durante el Desarrollo Prenatal	Patrón de aumento de peso corporal y mortalidad		Menor peso corporal; aumento de la mortalidad; reducción de la osificación fetal
Rata		Peso fetal; Osificación		
Conejo		Toxicidad materna	NOAEL más bajo	100 mg/kg/día
Conejo		Toxicidad embriofetal	NOAEL más bajo	300 mg/kg/día

“Acetoclor”

Rata	Toxicidad Aguda (dosis única en bolo)	Neurotoxicidad	NOAEL más bajo	1500 mg/kg/día (dosis más alta examinada)
Rata	Toxicidad Subcrónica (exposición repetida)	Neurotoxicidad	NOAEL más bajo	139 mg/kg/día (dosis más alta examinada)
Rata	Toxicidad durante el Desarrollo Prenatal (exposición repetida)	Neurotoxicidad	NOAEL más bajo	sin datos disponibles
Ratón	Toxicidad Sistémica (exposición repetida)	Inmunotoxicidad	NOAEL más bajo	1536 mg/kg/día (dosis más alta examinada)

** USEPA (2019). Acetochlor; Pesticide Tolerance. US Environmental Protection Agency, 06/22/2018. Disponible en: <https://www.federalregister.gov/documents/2018/06/22/2018-13459/acetochlor-pesticide-tolerances>.

8.2. Herbicidas propuestos como posibles sustitutos (uso/procesamiento de respuestas de la encuesta)

En caso de discontinuar el uso autorizado de acetoclor, existen herbicidas alternativos que podrían ser considerados reemplazantes potenciales teniendo en cuenta sus usos agronómicos actuales en Argentina.

-Entre los posibles reemplazantes, se propone en primer lugar, a los herbicidas Metolacloro, S-Metolacloro y Pendimetalin, dado que poseen modos de acción que no presentan malezas resistentes en Argentina, un espectro de control a grandes rasgos similar a acetoclor al igual que los momentos de aplicación. Además, a diferencia del acetoclor, se pueden utilizar en una variedad de cultivos superior y presentan menor potencialidad fitotóxica en los mismos. Los tres herbicidas no poseen patente exclusiva y se están comercializando en el país desde hace tiempo.

-Otras alternativas al uso de acetoclor, están representadas por herbicidas más modernos, con mayor especificidad de control de malezas y con factibilidad de uso en menor cantidad de cultivos que Metolaclor, S-Metolaclor y Pendimetalin. Entre estos herbicidas se puede citar a Piroxasulfone para aplicación en trigo, cebada, maíz y soja. Otros herbicidas alternativos, pero básicamente para el cultivo de maíz, son Biciclopirona, Mesotriione, Tolpiralate y Topramezone

que son inhibidores de la síntesis de carotenoides y no poseen al igual que Piroxasulfone malezas resistentes en Argentina. Por último, se evaluó el uso de herbicidas alternativos como reemplazantes potenciales del acetoclor teniendo en cuenta sus usos agronómicos actuales en Argentina, con especial énfasis en los tipos de cultivos, espectro de malezas a controlar, y performance frente a malezas resistentes. Este último punto es sumamente importante dado que el modo de acción de acetoclor, no presenta hasta el momento casos de resistencia en nuestro país, constituyendo una valiosa herramienta para el control de varias malezas resistentes. Es importante recalcar que, si bien desde el punto de vista agronómico podrían encontrarse algunos sustitutos, como los mencionados, cualquier sustitución potencial debería ir precedida por una evaluación de riesgo ambiental completa e idónea.

9. Recomendaciones y propuestas: lecciones aprendidas y acciones futuras a implementar para minimizar el efecto de los herbicidas, objeto del presente informe

-El acetoclor es un herbicida registrado en Argentina para su uso en maíz, soja, girasol, maní, algodón, caña de azúcar y papa. Debido a que posee muy poca actividad foliar, se lo aplica al suelo antes de la emergencia de las malezas. Controla principalmente malezas gramíneas y algunas dicotiledóneas, por lo que se lo suele aplicar en mezcla con otros herbicidas para mejorar su espectro de acción.

-Las dosis de uso varían en función de los cultivos, la textura y contenido de materia orgánica del suelo y si se aplica sólo o en mezcla con otros herbicidas. Según encuestas realizadas en Argentina por el grupo de trabajo que elaboró este informe, se determinó que el 47,2% de los encuestados aplicó <1 kg ha $^{-1}$ de acetoclor expresado en ingrediente activo y el resto (52,8%) entre 1 y 2 kg ha $^{-1}$. Como referencia, estos valores son similares o inferiores a los aplicados en EE. UU., los cuales oscilan entre 0,93 y 3,36 kg i.a. ha $^{-1}$.

-En Argentina, el acetoclor no posee registro para usos no agrícolas (línea “jardín”-uso hogareño-, alambrados, caminos, vías férreas, áreas no cultivadas y áreas sin cultivo). En cuanto a la presencia de residuos de este herbicida en muestras evaluadas por SENASA, tanto en productos con aplicación autorizada como en posibles desvíos de uso (uso no autorizado legalmente), no se ha verificado la presencia de niveles detectables de residuos de este herbicida en las muestras evaluadas.

“Acetoclor”

-Si bien no se han encontrado niveles de residuos de acetoclor detectables en los productos de cultivos que recibieron su aplicación autorizada, como así tampoco en muestras de cultivos no autorizados, sería recomendable incrementar la frecuencia y área de muestreo, así como el nivel de detección a fin de aumentar la probabilidad de detección de residuos, evitando de esta manera conclusiones erróneas o con débil sustento estadístico.

-El acetoclor es prácticamente no volátil con una presión de vapor y una constante de Henry extremadamente bajas. Es soluble en agua y no sufre procesos significativos de hidrólisis ni fotólisis a ningún pH. Presenta un valor medio de Koc e índice de GUS. Según su valor de Kow, se lo considera un compuesto lipofílico. Teniendo en cuenta estas características fisicoquímicas se puede estimar cuál será su destino y la distribución en el medio ambiente.

-Generalmente, el acetoclor es liberado al medioambiente como un aerosol en una solución diluida del producto comercial. Una vez en el aire, el acetoclor puede existir en la atmósfera predominantemente como fase particulada, siendo eliminada mediante deposición húmeda y seca. En contacto con el suelo, el acetoclor se adsorbe débilmente por lo que presenta una movilidad de alta a moderada. La adsorción ocurre principalmente a la materia orgánica. Debido a la movilidad que presenta, se considera que el potencial de lixiviación del acetoclor a cuerpos de agua subterránea es moderado y depende del tipo y características del suelo, principalmente de su contenido de carbono orgánico. La volatilización desde las superficies secas o húmedas del suelo no se considera como proceso importante a considerar debido a los bajo valores de presión de vapor y constante de Henry que presenta este herbicida. La degradación del acetoclor en el suelo se produce principalmente por la acción de microorganismos. En condiciones aeróbicas, se considera poco persistente presentando una vida media en el campo en el rango de 3 a 30 días. La degradación biológica del acetoclor en el suelo genera como resultado la formación de dos metabolitos principales, el ácido etanosulfónico y el ácido oxánílico. Sin embargo, se han reportado otros productos de biotransformación como el 2-cloro-N-(2-etyl-6-metilbenceno) acetamida (CMEPA), el cloro-acetil indol, el hidroxiacetoclor y la 2-metil-6-etylaniolina (MEA). A su vez, el ácido oxánílico formando posteriormente puede metabolizarse a ácido t-sulfinilacético, ácido t-sulfónico y ácido s-sulfónico.

-Una pequeña fracción del acetoclor presente en el suelo puede ser absorbida y metabolizada por las plantas, siendo el ácido N-oxámico, el 2-etyl-6-metilaniolina (EMA) y el 2(1-hidroxietil)-6-metilaniolina (HEMA) los metabolitos más característicos.

-El acetoclor puede llegar a cuerpos de agua superficiales o subterráneos transportado desde el lugar de la aplicación por una fuerte lluvia, riego o escurrimiento. En los cuerpos de agua, el acetoclor se adsorbe pobremente a los sólidos en suspensión y a los sedimentos, por lo que se encuentra principalmente soluble. Al igual que desde la superficie del suelo, la volatilización desde el cuerpo de agua tampoco es un proceso significativo. La alta lipofilicidad que presenta el acetoclor sugieren que el potencial de bioconcentración en organismos acuáticos es alto, pudiéndose acumular en estos. El principal mecanismo de degradación en el medio acuático se debe a la acción de los microorganismos presentes en los sedimentos, siendo el ácido oxánílico, t-norcloroacetoclor y la N-(etoximetil)-N-(2-etil-6-metilfenil)acetamida los metabolitos principales obtenidos. Otros productos en cantidades poco significativas son el ácido t-sulfónico, derivado del ácido tioacético y ácido t-sulfinilacético.

-En función de los productos de degradación biótica y abiótica evaluados en este trabajo se verificó que no son monitoreados ni en forma regular, ni esporádicamente, por lo tanto se registra allí un vacío de información para poder decidir políticas de restricción del acetoclor. Asimismo, se recomienda una medida de gestión, la cual prevenga un programa de evaluación en aguas subterráneas, en diferentes productos alimenticios y también en piensos para animales considerando la suma de compuestos hidrolizables con base a 2-etil-6-metilanilina (EMA) y 2-(1-hidroxietil)-6-metilanilina (HEMA), expresada en términos de acetoclor, similar a lo dispuesto por la USEPA (2018).

-Se deberían mejorar los controles del estado en cuanto a la utilización de plaguicidas. En muchas situaciones es inexistente o en el mejor de los casos pobre. Por lo cual es recomendable establecer un sistema de control más estricto que fiscalice y supervise la utilización de estas sustancias de acuerdo a las reglamentaciones y normas establecidas.

-En cuanto a la presencia de acetoclor en el ambiente y sus consecuencias para la flora, la fauna y los ecosistemas, los datos de ecotoxicidad recopilados en la literatura internacional, indican que los organismos acuáticos como los peces, los invertebrados, las algas y las plantas acuáticas son muy sensibles al acetoclor.

-La evaluación de riesgo realizada por la Unión Europea concluye que la contaminación de las aguas superficiales con acetoclor representa un riesgo alto para los organismos acuáticos y amenaza la estabilidad de los ecosistemas acuáticos (EFSA, 2011).

-Cabe resaltar que se encontró un solo trabajo relativo al estudio de la toxicidad del acetoclor en la fauna y flora autóctona Argentina, razón por la cual se debe recurrir a la literatura internacional para concluir sobre los riesgos ambientales del acetoclor.

-El informe de EFSA (2011) también concluye que existe un riesgo para las plantas terrestres no-blanco y menciona la necesidad de establecer una franja de amortiguación como medida preventiva para mitigar el riesgo a la exposición.

- En Europa, se considera como bajo el riesgo para los organismos del suelo, las abejas, los mamíferos, las aves insectívoras y las aves que consumen peces y lombrices de tierra, pero se aclara que existe un riesgo para las aves que consumen agua contaminada por aplicaciones de acetoclor en post-emergencia y que no se puede excluir la posibilidad de un riesgo de toxicidad crónica para las aves herbívoras. En todos los casos, la toxicidad de los metabolitos del acetoclor es inferior a la toxicidad de la molécula parental.

- Los estudios de ocurrencia ambiental a nivel local demuestran la presencia de acetoclor en el agua y los sedimentos de distintos cuerpos de agua del país, principalmente en la región pampeana, pero también en las provincias de Tucumán, Misiones y Córdoba. Dado que otras fuentes de contaminación parecen ser inexistentes o negligibles (no hay aplicaciones registradas para usos urbanos-domiciliarios; no hay referencia de su uso como cebos tóxico, ni para desmalezamiento sin finalidad agroproductiva; etc.), la verificación de contaminación con acetoclor en agua y suelos estaría estrechamente relacionada a la aplicación agrícola de este herbicida.

-Si bien las concentraciones de acetoclor relevadas en las aguas superficiales del país son generalmente bajas y por debajo de los límites críticos determinados para los distintos organismos acuáticos, cabe aclarar que la información disponible es limitada y se basa en algunas pocas determinaciones puntuales.

-En el país, todavía no se ha realizado un seguimiento completo de la dinámica de los niveles de acetoclor en las aguas superficiales o subterráneas luego de la aplicación a cultivos. Por esta razón, y considerando que no se han estudiado los efectos en la flora y en fauna autóctona, no se puede descartar la posibilidad de riesgo para los ecosistemas acuáticos argentinos.

-Asimismo, la detección de concentraciones importantes de acetoclor en los tejidos de anfibios y peces de la región pampeana, sumada a otros resultados similares obtenidos a nivel

internacional y a la escasez de información sobre los niveles de bioacumulación del acetoclor, indican que el potencial de bioacumulación del acetoclor en organismos acuáticos no debería ser subestimado, y se recomienda la realización de investigaciones suplementarias al respecto.

-Los resultados de las pruebas *in vitro* e *in vivo* demuestran que los metabolitos t- etanosulfónico, t-oxálico, s-sulfónico y t-sulfinitacético carecen de capacidad para causar daño cromosómico. Más ampliamente, basándose en la evidencia reportada hasta el presente, estos metabolitos no se consideran genotóxicos. Teniendo en cuenta estos resultados y los niveles de acetoclor y sus productos de descomposición determinados en estudios de agua, suelo y alimentos, se puede interpretar que los metabolitos de acetoclor tienen bajo potencial carcinogénico en mamíferos, incluyendo al hombre.

-Los niveles de t-norcloroacetoclor y N-oxámico que podrían contaminar el agua y los alimentos tampoco presentan propiedades toxicocinéticas y toxicogenotóxicas que sugieren potencial genotóxico en humanos y deben ser tenidos en cuenta en monitoreos ambientales y reconsideraciones de riesgo que optimicen la seguridad e inocuidad alimentaria de acetoclor.

-Los estudios de exposición a acetoclor en trabajadores agrícolas a través de la detección de metabolitos urinarios, dan cuenta de importancia de la capacitación de los agroaplicadores y el uso de EPP para reducir la exposición repetida a dosis “bajas” de acetoclor acetoclor (individualmente subtóxicas, pero cercanas a los niveles umbrales para patología crónica). Se recomienda fortalecer las instancias de capacitación a trabajadores agrícolas, con énfasis en el adecuado uso del EPP.

-Este informe puso en evidencia las limitaciones de las fuentes de información disponibles en Argentina para asignar prioridad sanitaria y regulatoria a este herbicida y sus metabolitos.

-A fin de evaluar los riesgos para la salud humana resulta necesario contar con información integral proveniente de estudios biomonitoring de marcadores de exposición ocupacional, alimentaria y ambiental para los residuos de acetoclor y evidencia tóxico-epidemiológica para efectos crónicos, priorizando las regiones del país donde se registra uso intensivo del herbicida.

10. Bibliografía:

- ✓ Acero, J.L., Benitez, F.J., Real, F.J., Maya, C., 2003. Oxidation of acetamide herbicides in natural waters by ozone and the combination of ozone/hydrogen peroxide: kinetic study and process modeling. *Ind. Eng. Chem. Res.* 42 (23), 5762–5769.
- ✓ Acciaresi, H.A., Principiano, M.A. (2020). Estado de situación del uso de herbicidas en cultivos extensivos agrícolas de la región norte de la provincia de Buenos Aires. Segundo Informe. EEA Pergamino, INTA. Disponible en: <https://inta.gob.ar/documentos/estado-de-situacion-del-uso-de-herbicidas-en-cultivos-extensivos-agricolas-de-la-region-norte-de-la-provincia-de-buenos-aires>.
- ✓ Acquaroni, M.; Svartz, G; Pérez Coll, C. (2019). Efectos de la toxicidad de un formulado comercial con el herbicida acetoclor sobre el desarrollo embriolar larval de *Rhinella arenarum*. Libro de Resúmenes. XXI Congreso Argentino de Toxicología. Creando oportunidades frente a los nuevos desafíos desde la Toxicología. Buenos Aires, Argentina.
- ✓ Ahrens, W.H. (1994) *Herbicide Handbook of the Weed Science Society of America*. 7th ed. Champaign, IL: Weed Science Society of America, p. 3.
- ✓ ANVISA (2020). PORTARIA Nº 608, DE 24 DE SETEMBRO DE 2020. Listagem dos atos normativos inferiores a decreto vigentes no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Incluye: acetoclor, Portaria nº 145, 1994. Ministério da Saúde – MS; Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
- ✓ Anzalone, A. (2007). *Herbicidas. Modos y mecanismos de acción en plantas*. Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado, UCLA. Venezuela. 72p.
- ✓ Arregui, M. C., Puricelli, E. (2016). *Mecanismos de acción de plaguicidas*. ISBN: 978-987-702-017-5. Tercera edición corregida y ampliada. Fac. de Cs. Agrarias de Rosario (UNR). Fac. de Cs. Agrarias de Esperanza (UNL).
- ✓ Bai, Z., Xu, H. J., He, H. B., Zheng, L. C., Zhang, X. D. (2013). Alterations of microbial populations and composition in the rhizosphere and bulk soil as affected by residual acetochlor. *Environmental Science and Pollution Research*, 20(1), 369-379.
- ✓ Baran, N., Mouvet, C., Dagnac, T., Jeannot, R., (2004). Infiltration of acetochlor metabolites in two contrasted soils. *J. Environ. Qual.* 33, 241–249.
- ✓ Barr, D. B., Hines, C. J., Olsson, A. O., Deddens, J. A., Bravo, R., Striley, C. A. F., Norrgran, J., & Needham, L. L. (2007). Identification of human urinary metabolites of acetochlor in exposed herbicide applicators by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 17(6), 559–566. <https://doi.org/10.1038/sj.jes.7500583>
- ✓ Barr, D.B., Buckley, B. (2011). *In vivo biomarkers and biomonitoring in reproductive and developmental toxicity*, Chapter 20. En: *Reproductive and Developmental Toxicology*, pp. 253-265. ISBN 978-0-12-382032-7.
- ✓ Bedmar F. (1999). *Manejo de malezas en girasol*, 84p. ISBN 987-521-015-3.
- ✓ Bedmar F., Daniel P.E., Costa J.L. and Gimenez D., (2011). Sorption of acetochlor, s-metolachlor and atrazine in surface and subsurface soil horizons of Argentina. *Environ. Tox. Chem.*, 30 (9) 1990–1996.
- ✓ Beek, B., Bohling, S., Bruckmann, U., Franke, C., Johncke, U., Studinger, G. (2000). The assessment of bioaccumulation. En: *The Handbook of Environmental Chemistry*, Vol 2. Bioaccumulation. B. Beek, Editor. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- ✓ Benford, D., Bolger, P.M. et al. (2010). Application of the Margin of Exposure (MOE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic. *Food Chem. Toxicol.* 48 (1): S2-24. doi: 10.1016/j.fct.2009.11.003.
- ✓ Bidleman, T. F. (1988) Wet and dry deposition of organic compounds are controlled by their vapor-particle partitioning. *Environ. Sci. Technol.* 22:361-367 <https://ci.nii.ac.jp/naid/10010574794/en/>.
- ✓ Bonansea, R., Ame, M., Wunderlin, D. (2013). Determination of priority pesticides in water samples combining SPE and SPME coupled to GC-MS. A case study: Suquía River basin (Argentina). *Chemosphere* 90: 1860-1869.
- ✓ Boonrattanakij, N., Lu, M.C., Anotai, J., (2009). Kinetics and mechanism of 2,6-dimethyl-aniline degradation by hydroxyl radicals. *J Hazard Mater* 172:952–957. Bouchonnet S, Bourcier S, Souissi Y, Genty

- C, Sablier M, Roche P, et al. GC-MSn and LC-MS/MS couplings for the identification of degradation products resulting from the ozonation treatment of Acetochlor. *J Mass Spectrom* 2012;47(4):439–52.
- ✓ Brambilla, L. 2012. Pautas de Buenas Prácticas para el manejo de fitosanitarios. 48p. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/script-tmp-inta-bpa_aplicacion_de_fitosanitarios.pdf
- ✓ Brodeur, J.C., Sanchez, M., Castro, L., Rojas, D.E., Cristos, D., Damonte, M.J., Poliserpi, M.B., D'Andrea, M.F., Andriulo, A.E. (2017). Accumulation of current-use pesticides, cholinesterase inhibition and reduced body condition in juvenile one-sided livebearer fish (*Jenynsia multidentata*) from the agricultural Pampa region of Argentina. *Chemosphere* 185: 36-46.
- ✓ Brodeur, J.C., Poletta, G.L., Simoniello, M.F., Carriquiriborde, P., Cristos, D.S., Pautasso, N., Paravani, E., Poliserpi, M.B., D'Andrea, M.F., Gonzalez, P.V., Aca Lopez, V., Curto, A.F. (2021). The problem with implementing fish farms in agricultural regions: A trial in a pampean pond highlights potential risks to both human and fish health. *Chemosphere* 262:128-408.
- ✓ Brutti, C., Montoya, J., Rivas, M.C., Elorza, F. (2020). Camas biológicas: una herramienta versátil y proactiva para el uso adecuado de fitosanitarios. *Revista Investigaciones Agropecuarias RIA* 46 (2): 140-44. Disponible en: http://ria.inta.gob.ar/sites/default/files/actualidadimasd/ria_46n2_agosto-0.pdf.
- ✓ Butinof M.; Fernandez R.A.; Stimolo M.I.; Lantieri M.J.; Blanco M.; Machado A.L.; Franchini G.; Díaz M.P. (2015). Pesticide exposure and health conditions of terrestrial pesticide applicators in Córdoba Province, Argentina. *Cad. Saude Publica*, 31(3):633-646. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00218313>.
- ✓ Cai, X., Sheng, G., Liu, W. (2007). Degradation and detoxification of acetochlor in soils treated by organic and thiosulfate amendments. *Chemosphere*, 66(2), 286-292.
- ✓ Calculation of Acetochlor Bioconcentration Factors in Bluegill Sunfish to ICI Americas Report RJ0846B: An Investigation of Accumulation and Elimination in Bluegill Sunfish in a Flow-Through System.
- ✓ Caprile, A. (2019). Residuos de plaguicidas en la cuenca del arroyo Pergamino. Contribución de los sistemas de producción agrícola. Tesis de Magíster en Ciencia del Suelo. Facultad de Agronomía. Universidad de Buenos Aires.
- ✓ Cara, I.G., Lipsa, F.D. et al. (2017). Dissipation of Acetochlor And Residue Analysis in Maize and Soil Under Field Conditions. *AgroLife Scientific Journal* 6 (1): 48-56. https://www.researchgate.net/publication/317580329_dissipation_of_acetochlor_and_residue_analysis_in_maize_and_soil_under_field_conditions.
- ✓ Carlile, B. (2006). *Pesticide Selectivity, Health and the Environment*, Cambridge Univ. Press,328 p.
- ✓ Carr, K.H. (2003). Calculation of Acetochlor Bioconcentration Factors in Bluegill Sunfish to ICI Americas Report nº RJ0846B: An Investigation of Accumulation and Elimination in Bluegill Sunfish in a Flow-Through System. Reference IIA 8.2.3/03. Monsanto reporte nº MSL-18896. Addendum.
- ✓ Cary, C.A, Butters, C.A and Harvey, B. R 1999 Report nº: RJ2391B. Reference 7.2.1.3.2/01.
- ✓ Casadinho, Javier Sousa (2019) Informe sobre los plaguicidas altamente peligrosos en la Argentina. RapAI-IPEN. Disponible en <http://huerquen.com.ar/wp-content/uploads/2019/06/Informe-RAPAL-Mar2019.pdf>
- ✓ CASAFE. (2020). Cámara de Sanidad Agropecuaria y Fertilizantes (E). Guía Online de productos fitosanitarios. Disponible en https://guiaonline.casafe.org/index.php/ms_session_manager
- ✓ CASAFE (2020). Toxicidad de los Productos Fitosanitarios. Cámara de Sanidad Agropecuaria y Fertilizantes. Disponible en (consulta, 30122020): <https://www.casafe.org/toxicidad-de-los-productos-fitosanitarios/>
- ✓ CASAFE. (2020). Buenas Prácticas Agrícolas. Disponible desde: https://www.casafe.org/buenas-practicas-agricolas/Red_de_Buenas_Practicas_Agropecuarias. 2020. Disponible desde: <https://redbpa.org.ar/>.
- ✓ CASAFE. (2020). Requisitos de Receta Agronómica por provincia. Disponible desde: <https://www.casafe.org/requisitos-de-recetas-agronomicas-por-provincia/>
- ✓ Chang, Y., Mao, L., Zhang, L., Zhang, Y., Jiang, H. (2020). Combined toxicity of imidacloprid, acetochlor, and tebuconazole to zebrafish (*Danio rerio*): acute toxicity and hepatotoxicity assessment. *Environ. Sci. Poll. Res.* 27:10286–10295.
- ✓ Cheek A.O., Ide, C.F., Bollinger, J.E., Rider, C.V., McLachlan JA. (1999). Alteration of leopard frog (*Rana pipiens*) metamorphosis by the herbicide acetochlor. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 37:70–77.

- ✓ Chen, Q., Wang, C.H., Deng, S.K., Wu, Y.D., Li, Y., Yao, L., Jiang, J.D., Yan, X., He, J., Li, S.P., (2014). Novel three-component rieske non-heme iron oxygenase system catalyzing the N-dealkylation of chloroacetanilide herbicides in Sphingomonads DC-6 and DC-2. *Appl. Environ. Microbiol.* 80, 5078–5085.
- ✓ Cheng, M.G., Meng, Q., Yang, Y.J., Chu, C.W., Chen, Q., Li, Y., Cheng, D., Hong, Q., Yan, X., He, J., (2017). The two-component monooxygenase MeaXY initiates the downstream pathway of chloroacetanilide herbicide catabolism in Sphingomonads. *Appl. Environ. Microbiol.* 83, 1–13.
- ✓ Chotalia, R.L; Weissler, M.S. (1989) Report nº. RJ0726B. Reference IIA 7.2.1.2/01.
- ✓ CIAFA (2020). Cámara de la Industria Argentina de Fertilizantes y Agroquímicos. Manual Fitosanitario. Disponible en <https://www.manualfitosanitario.com/>
- ✓ Coleman, S., Linderman, R., Hodgson, E., y Rose R.L. (2000). Comparative Metabolism of Chloroacetamide Herbicides and Selected Metabolites in Human and Rat Liver Microsomes. *Environ. Health Perspect.* 108 (12): 1151-57.
- ✓ Costa J.J., Margheritis A.E., Marsico O. (1997). Introducción a la Terapéutica Vegetal. Ed. Hemisferio Sur. Primera reimpresión.
- ✓ Crump D, Werry K, Veldhoen N, van Aggelen G, Helbing CC. (2002). Exposure to the herbicide acetochlor alters thyroid hormone-dependent gene expression and metamorphosis in *Xenopus laevis*. *Environ Health Perspect* 110:1199–1205.
- ✓ Daam, M; Moutinho, M.F., Espíndola, E.G.; Schiesari, L. (2019) Lethal toxicity of the herbicides acetochlor, ametryn, glyphosate and metribuzin (2019). *Ecotoxicology* 28, 707–715.
- ✓ Dagnac, T., Jeannot, R., Mouvet, C., Baran, N., (2002). Determination of oxanilic and sulfonic acid metabolites of acetochlor in soils by liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 957, 69–77.
- ✓ Dalpiaz M.J., Andriulo, A., (2017). Comparación de índices de riesgo de lixiviación de plaguicidas. *Ciencia del suelo* 35(2), 365-376.
- ✓ Damonte, M.J. (2018). Biomonitoring del impacto de plaguicidas usados en cultivos extensivos sobre anuros adultos de la región pampeana. Tesis de Doctorado, FCEyN, UBA.
- ✓ Dawson AH, Eddleston M, Senarathna L, Mohamed F, Gawarammana, I., Bowe, S., Manuweera, G., Buckley, N.A. (2010). Acute Human Lethal Toxicity of Agricultural Pesticides: A Prospective Cohort Study. *PLoS Med* 7(10): e1000357. doi:10.1371/journal.pmed.1000357
- ✓ Dayan, F.E. (2019). Current Status and Future Prospects in Herbicide Discovery. *Plants* 8, 341:1-18. doi:10.3390/plants8090341
- ✓ De Gerónimo, E., Aparicio, V.C., Bárbaro, S., Portocarrero, R, Jaime, S., Costa, J.L. (2014). Presence of pesticides in surface water from four sub-basins in Argentina. *Chemosphere* 107: 423-431.
- ✓ Decision No. 526891. U.S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, Office of Pesticide Programs, Registration Division. Julio 2017. https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/ppls/083529-00073-20170714.pdf
- ✓ Degrendele, C., Okonski, K., Melymuk, L., Landlova, L., Kukucka, P., Audy, O., Kohoutek, J., Cupr, P., Klanova, J. (2016). Pesticides in the atmosphere: a comparison of gas-particle partitioning and particle size distribution of legacy and current-use pesticides. *Atmos. Chem. Phys.* 16: 1531–1544.
- ✓ Dector M.C., Baran N., Gautier A., Mouvet C., (2008). Acetochlor mineralization and fate of its two major metabolites in two soils under laboratory conditions. *Chemosphere* 71, 663-670.
- ✓ Diehl, B. (2008). Principles in NMR spectroscopy. In *NMR Spectroscopy in Pharmaceutical Analysis* (pp. 1-41). Elsevier.
- ✓ Dong, B., Wang, F.H., Lin, A.J., Yu, C.H., Guo, L.P., Xie, W.J., Feng, L., Hu, Y., (2011). Isolation and degradation characteristics of acetochlor-degrading strain A-3. *Environ. Sci.* 32, 542–547.
- ✓ Dong, H., Xu, D., Hu, Y., & De Groot, A. C. (2014). Erythema multiforme-like eruption following acute allergic contact dermatitis after exposure to the emulsified herbicide acetochlor. *Contact Dermatitis*, 71(3), 178–180. <https://doi.org/10.1111/cod.12225>.
- ✓ Dong, W.L., Chen, Q.Z., Hou, Y., Li, S.H., Zhuang, K., Huang, F., Zhou, J., Li, Z.K., Wang, J., Fu, L., Zhang, Z.G., Huang, Y., Wang, F., Cui, Z.L., 2015. Metabolic pathway involved in 2-methyl-6-ethylaniline degradation by *Sphingobium* sp. strain MEA3-1 and cloning of the novel flavin-dependent monooxygenase system meaBA. *Appl. Environ. Microbiol.* 81, 8254–8264.

- ✓ DPN (2016). LA DEFENSORÍA CELEBRÓ LA APROBACIÓN DE LA LEY QUE PROHÍBE EL USO DE HERBICIDAS SINTÉTICOS EN LA CABA. Defensoría del Pueblo de la Nación. <http://www.defensoria.org.ar/noticias/la-defensoria-celebro-la-aprobacion-de-la-ley-que-prohibe-el-uso-de-herbicidas-sinteticos-en-la-caba/>
- ✓ Du, K. (2016). China's Pesticides Limits System compared to the Codex and the EU. Is it possible to narrow the gap?. Case study: Codex, EU and China Acetochlor MRLs in maize. Registration #910308-210-010. Wageningen University, Holanda. <https://edepot.wur.nl/39422>
- ✓ Du, K. (2016). China's Pesticides Limits System compared to the Codex and the EU. Is it possible to narrow the gap?. Case study: Codex, EU and China Acetochlor MRLs in maize. Registration #910308-210-010. Wageningen University, Holanda. <https://edepot.wur.nl/394225>.
- ✓ Dyer, W.E. (2008). Inhibitors of Fatty Acid Synthesis and Elongation. Department of Plant Sciences and Plant Pathology, Montana State University. Disponible en: <https://passel2.unl.edu/view/lesson/e7eb0e42ec37>
- ✓ ECHA (2013). Acetochlor, CLH report, v2. Proposal for Harmonised Classification and Labelling Based on Regulation (EC) #1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Publicado por: Spanish Competent Authority, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación; Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral [Área de Productos Fitosanitarios]. Septiembre 2013. Disponible en: <https://echa.europa.eu/documents/10162/4b712423-2804-349e-a09d-1a71a3ab260e>.
- ✓ ECHA. (2013). Proposal for Harmonised Classification and Labelling: Acetochlor. CHL Report. European Chemicals Agency.
- ✓ EFSA (2011). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance acetochlor. European Food Safety Authority, Parma, Italia. EFSA Journal 9(5): 2143. Disponible en: <https://efsajournal.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2011.2143>
- ✓ EFSA (2014). Guidance on the Assessment of Exposure for Operators, Workers, Residents and Bystanders in Risk Assessment for Plant Protection Products. European Food Safety Authority. EFSA Journal 12 (10): 3874. <https://efsajournal.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3874>. EFSA (2018). Use of EFSA Pesticide Residue Intake Model (EFSA PRIMo revision 3). European Food Safety Authority. EFSA Journal 16 (1): 5147. <https://efsajournal.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2018.5147>.
- ✓ EFSA (2019). Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment. EFSA Journal 2019; 17(6):5708.
- ✓ EFSA Journal (2019) Concern approach in food safety assessment. EFSA Scientific Committee (S.J More et al.). EFSA Journal 17(6): 5708. doi: 10.2903/j.efsa.2019.5708.
- ✓ EFSA (2020). The 2018 European Union Report on Pesticide Residues in Food. European Food Safety Authority. EFSA Journal 2020 18 (4): 6057. file:///C:/Users/DELL/Downloads/j.efsa.2020.6057.pdf.
- ✓ EU, European Union (2008). EU REGULATION (EC) No 1272/2008. Acetochlor (ISO); 2-chloro-N-(ethoxymethyl)-N-(2-ethyl-6-methylphenyl) acetamide. European Parliament of the Council. Classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006 [este mandato de la Unión Europea acaba de ser reconsiderado, Noviembre 2020]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32008R1272>
- ✓ EFSA (2011) European Food Safety Authority. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance acetochlor EFSA Journal 9(5): 2143 [109 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2011.2143. www.efsa.europa.eu/efsajournal.htm
- ✓ Etiennot, A., Piazza, A. (2010). Buenas prácticas de aplicación en cultivos planos extensivos. Distancias a zonas urbanas. Criterios y soluciones. Acta Toxicol. Argent. (2010) 18 (2): 40-53.
- ✓ Evrard E, Marchand J, Theron M, Pichavant-Rafini K, Durand G, Quiniou L, Laroche J. (2010). Impacts of mixtures of herbicides on molecular and physiological responses of the European flounder *Platichthys flesus*. Compar. Biochem. Physiol. Part C Toxicology and Pharmacology 152(3): 321-331.
- ✓ EXTOXNET (2018). Red de Toxicología de Extensión. Un Proyecto de Información de Plaguicidas de Oficinas de Extensión Cooperativa de la Universidad de Cornell, la Universidad Estatal de Michigan, la Universidad Estatal de Oregon y la Universidad de California en Davis. El USDA/Servicio de

Extensión/Programa Nacional de Evaluación del Impacto de Plaguicidas Agrícolas proporcionó apoyo y financiamiento importantes. Disponible en: <http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/extoxnet/24d-captan/acetochlor-ext.html>.

- ✓ Eyherabide, J.J. (1995). Problemática y control de las malezas en papa. INTA, Estación Experimental Agropecuaria Balcarce, 110p.
- ✓ FAO (2020). <http://www.fao.org/faostat/en/#data/RP/visualize>.
- ✓ FAO and WHO. 2019. Pesticide residues in food 2019 – Extra Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues Evaluation Part I: Residues. Rome
- ✓ FAO/WHO (2009). Environmental Health Criteria 240, Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food Chapter 5, Dose-response Assessment And Derivation of Health-based Guidance Values. International Program on Chemical Safety. Food and Agriculture Organization (United Nations); World Health Organization.
- ✓ FAO/WHO (2009). Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food. International Program of Chemical Safety. Environmental Health Criteria #240. Food and
- ✓ FAO/WHO (2015). FAO PLANT PRODUCTION AND PROTECTION PAPER 223. Pesticide residues in food, REPORT 2015. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. Geneva, Switzerland, 15-24 September 2015. WORLD HEALTH ORGANIZATION, FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, THE UNITED NATIONS, Rome, 2015. Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-i5186e.pdf>.
- ✓ FAO/WHO (2015). Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR). Part II: Toxicological. ACETOCHLOR 79–185 JMPR 2015. Food and Agriculture Organization / World Health Organization, Geneva, Switzerland, 15–24 September 2015
- ✓ FAO 2019. Pesticide Database. Límite Máximo de Residuos (LMR) para acetochlor según producto alimentario. http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/dbs/pestres/pesticide-detail/en/?p_id=280
- ✓ FAO, (2000) Assessing soil contamination, a reference manual, FAO Pesticide disposal series 8, Rome.
- ✓ Fathy, M; Mohamed, I; Farghal, A I; Temerak, S, Sayed, A. (2019) Hemotoxic effects of some herbicides on juvenile of Nile tilapia *Oreochromis niloticus*. Environ. Sci. Pollut. Res. Int., 26: 30857-30865.
- ✓ FDA (2020). Pesticide Residue Monitoring Program - Fiscal Year 2018 Pesticide Report. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/food/pesticides/pesticide-residue-monitoring-report-and-data-fy-2018>.
- ✓ Feng, P.C.C., (1991). Soil transformation of acetochlor via glutathione conjugation. Pestic. Biochem. Phys. 40: 136–142.
- ✓ Ferrero, C., Ballester, M.E., Montoya, J.C., Azcarate, M., Porfiri, C., Buitron, B., Calderon, A., Tittarelli, F. 2017. Unidad de Monitoreo Ambiental de la provincia de La Pampa. 3er Simposio de Malezas y Herbicidas. EEA INTA-Anguil, Buenos Aires.
- ✓ Foreman, W.T., Majewski, M.S., Goolsby, D.A., Wiebe, F.W., Coupe. R.H. 2000. Pesticides in the atmosphere of the Mississippi River Valley, part II—air. Sci. Total Environ 248: 213–226.
- ✓ Franchini, G.; Butinof, M.; Blanco, M.; Machado, A.L.; Fernández, R.A.; Díaz, M.P. (2016). Occupational risks associated with the use of pesticides in the green belt of Córdoba, Argentina. Acta Toxicol. Argent. 24 (1): 58-67.
- ✓ Franke, F., Studinger, G., Berger, G., Böhling, S., Bruckmann, U., Cohors-Fresenborg, D., Jöhncke, U. (1994). The assessment of bioaccumulation, Chemosphere, Vol. 29, No. 7, pp. 1501-1514.
- ✓ Fu, L., Lu, X., Tan, J., Wang, L., Chen, J. (2018). Multiresidue determination and potential risks of emerging pesticides in aquatic products from Northeast China by LC-MS/MS. J Environ Sci 63: 116-125.
- ✓ Fuerst, E.P. (1987). Understanding the Mode of Action of the Chloroacetamide and Thiocarbamate Herbicides. Weed Technology 1: 270 277.
- ✓ Fulkerson, J, Brekkan J.F., Bresnik P.L.; (1998). Indirect photolysis of acetochlor: Rate constant of a nitrate-mediated hydroxyl radical reaction Chemosphere 36: 2699-2704

- ✓ Gallo Mendoza, G. (2006). Síntesis de documentos de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos de la Nación (SAGPyA). http://www.alimentosargentinos.gob.ar/bpa/bibliografia/Minagro_Agroquimicos_prohibidos.pdf
- ✓ García S. (2016). La vigilancia de las intoxicaciones en Argentina y en América Latina. Notificación, análisis y gestión de eventos. *Acta Toxicol. Argent.* 24 (2): 134-160.
- ✓ García, S. I. y Lazovski, J. (2011). Guía de Uso Responsable de Agroquímicos. 1^a edición. Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones. Buenos Aires. Disponible en: https://www.toxicologia.org.ar/bibliotecavirtual/documentos_utils/guia_de_uso_de_agroquimicos.pdf
- ✓ García, S; Lopez Sarmiento, C.: Moreno, I.; Panero, S. (2000). Primer Informe Estadístico de Consultas Registradas por los CIAATs (Centros de Información, Asesoramiento y Asistencia Toxicológica) de la República Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: https://www.toxicologia.org.ar/wp-content/uploads/2016/03/I_informe_estadistico_2000.pdf
- ✓ Green T, Lee R, Moore RB, Ashby J, Willis GA, Lund VJ, Clapp MJ. (2000). Acetochlor-induced rat nasal tumors: further studies on the mode of action and relevance to humans. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* Aug;32(1):127-33.
- ✓ Griffini, O., Bao, M.L., Burrini, D., Santianni, D., Barbieri, C., Pantani, F., 1999. Removal of pesticides during drinking water treatment process at Florence water supply, Italy. *Aqua* 48 (5), 177–185.
- ✓ Gronwald, J.W. (1991). Lipid biosynthesis inhibitors. *Weed Sci.* 39:435-449.
- ✓ Gustafson, D. I. (1989). Groundwater ubiquity score: a simple method for assessing pesticide leachability. *Environ Toxic Chem.*, 8(4), 339-357.
- ✓ Gustin, C. A., Moran, S. J., Fuhrman, J. D., Kurtzweil, M. L., Kronenberg, J. M., Gustafson, D. I., & Marshall, M. A. (2005). Applicator exposure to acetochlor based on biomonitoring. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 43(2), 141–149. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2005.06.015>
- ✓ Hawkins, D.R; Kirkpatrick, D; Dean, G.M (1998) Report n°: HRC/ISN 187/891375. Annex/reference IIA 7.1.1.1.2/02
- ✓ Helbing CC, Ovaska K, Ji L (2006) Evaluation of the effect of acetochlor on thyroid hormone receptor gene expression in the brain and behavior of *Rana catesbeiana* tadpoles. *Aquat. Toxicol.* 80: 42-51.
- ✓ Hladik, M.K., Hsiao, J.J., Roberts, A.L.,(2005). Are neutral chloroacetamide degradates of potential environmental concern? Analysis and occurrence in the upper Chesapeake Bay. *Environ. Sci. Technol.* 39, 6561–6574.
- ✓ Hladik ML, Bouwer EJ, Roberts AL. Neutral degradates of chloroacetamide herbicides: occurrence in drinking water and removal during conventional water treatment. *Water Res.* 42:4905–14.
- ✓ Hongcui Liu, H; Chu, T. ; Chen, L.; Gui, W. 1, Zhu, G. (2017). In vivo cardiovascular toxicity induced by acetochlor in zebrafish larvae. *Chemosphere*, 181: 600-608.
- ✓ <http://www.pic.int/TheConvention/ChemicalReviewCommittee/OverviewandMandate/tabid/1059/language/en-US/Default.aspx>.
- ✓ <https://echa.europa.eu/documents/10162/4b712423-2804-349e-a09d-1a71a3ab260e>.
- ✓ Huang T, Huang Y, Huang Y, Yang Y, Zhao Y, Martyniuk CJ. (2020). Toxicity assessment of the herbicide acetochlor in the human liver carcinoma (HepG2) cell line. *Chemosphere* 243 (2020) 125345. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125345>.
- ✓ IARC (2010). ortho-Tolidine. In Some Aromatic Amines, Organic Dyes, and Related Exposures. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 99. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. pp. 407-469. Disponible en: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono99.pdf>
- ✓ IARC (2012). A review on human carcinogens, vol 100F [misma serie temática que IARC 2010].
- ✓ INFOBAE (2019). Detuvieron a tres productores rurales por fumigar con agroquímicos en zonas prohibidas de Pergamino. <https://www.infobae.com/sociedad/2019/11/20/detuvieron-a-tres-productores-rurales-por-fumigar-con-agroquimicos-en-zonas-prohibidas-de-pergamino/>

- ✓ INTA (2012). Guia para el uso adecuado de plaguicidas y la correcta disposición de sus envases. Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria. Boletín de Divulgacion N°41. Disponible en: https://inta.gob.ar/sites/default/files/script-tmp-inta-_guia_para_uso_de_plaguicidas__web_.pdf
- ✓ INTA (2013). Criterios para la Gestión de Uso de Plaguicidas con el Marco de un Ordenamiento Territorial. Compilador, E. Quargnolo. Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria. Ediciones INTA.
- ✓ IRIS (1993). Acetochlor; CASRN 34256-82-1. Integrated Risk Information System. Última revisión: Septiembre 1993. Disponible en: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0521_summary.pdf
- ✓ Istvan, J., (2000). Microbial and photolytic degradation of the herbicide acetochlor. Intern. J. Environ. Anal. Chem. 78 (1), 1-8.
- ✓ Jablonkai I. (2000). Microbial and Photolytic Degradation of the Herbicide Acetochlor. Int J Environ Anal Chem 78: 1-8.
- ✓ Jablonkai, I.; Dutka, F. (1985). Metabolism of Acetochlor Herbicide in Tolerant and Sensitive Plant Species. J. Radioanal. Nucl. Chem. Letters 94 (4): 271-80.
- ✓ Jefferies, P.R., G.B. Quistad, J.E. Casida (1998). Dialkylquinonimines Validated as in Vivo Metabolites of Alachlor, Acetochlor, and Metolachlor Herbicides in Rats. Chem. Res. Toxicol. 11 (4): 353-359.
- ✓ Jenkins, J.J., Thomson, P.A. (1999). OSU Extension Pesticide Properties Database, Oregon State KEMI (National Chemicals Inspectorate). 1992. Pesticide Data Fact Sheet. Sweden.
- ✓ Jiang, J, Wu, S. Liu, X, Wang, Y, An, H; Cai, L; Zhao, X. (2015) Effect of acetochlor on transcription of genes associated with oxidative stress, apoptosis, immunotoxicity and endocrine disruption in the early life stage of zebrafish. Environ. Toxicol. Pharmacol., 40: 516-526.
- ✓ Jiang, Y., Lin, D., Guan, X. et al. (2017). Effect of herbicide used with years (8 + 1) on soil enzymatic activity and microbial population diversity. J. Soils Sediments 17, 2490-2499.
- ✓ JMPR (2015). Acetochlor 79-185, preparado por P.V. Shah y Angelo Moretto. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR).
- ✓ Kale, V.M. et al. (2008). Comparative cytotoxicity of alachlor, acetochlor, and metolachlor herbicides in isolated rat and cryopreserved human hepatocytes. J. Biochem. Mol. Toxicol. 22:41-50.
- ✓ Kansas State University. (2021). Chemical Weed Control for Field Crops, Pastures, Rangeland, and Noncropland. Report of Progress 1162, 148p.
- ✓ Kent, S.J., Magor, S.E., Shillabeer, N. (1998). IIA 8.2.1/06. Report no. BL6444/B Acute toxicity of R290130 (t-oxanilic acid metabolite of acetochlor) to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), following OECD 203 (1992) guideline, under GLP.
- ✓ Kent, S.J., Shillabeer, N. (1997). Acute toxicity of R290131 (t-sulfonic acid metabolite of acetochlor) to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), following OECD 203 (1992) guideline, under GLP.
- ✓ Kerle E.A., Jenkins J.J., Vogue P.A. (2007). Understanding pesticide persistence and mobility for groundwater and surface water protection. Oregon State Univ Extension Service, EM8561-E.
- ✓ Kerle, E.A., J.J. Jenkins, Vogue, P.A. (1996). Understanding pesticide persistence and mobility for groundwater and surface water protection. Report EM 8561, Oregon State University Extension Service. <http://extension.oregonstate.edu/catalog/pdf/em/em8561-e.pdf>.
- ✓ Kolpin D.W, Nations B.K., Goolsby D.A., Thurman M. (1996). Acetochlor in the Hydrologic System in the Midwestern United States, 1994. Environ. Sci. Technol. 30 (5):1459-1464 <https://doi.org/10.1021/es9503241>.
- ✓ Lanfranconi L.E., Oliva J.E., Remondino L. (2003) En ambientes con competencia, soluciones sin malezas. Guía para identificar el problema y tener una visión proactiva. Equipo Syngenta. 2014. Disponible en: http://www.syngentaenvivo.com.ar/2014/manual/files/img/soja/manual_de_malezas_soja.pdf
- ✓ Lengyel, Z. and Földeny, i R.,(2003) Acetochlor as a Soil Pollutant. Environ. Sci. and Pollut. Res. 10 (1) 13-18.
- ✓ Lerro, CC, Koutros, S, Andreotti, G, Hines, CJ, Blair, A, Lubin J, Ma X, Zhang Y, Freeman LEB (2015). Use of acetochlor and cancer incidence in the Agricultural Health Study. Int. J. Cancer. 1137 (5):1167-75. doi: 10.1002/ijc.29416.

- ✓ Lewis, K.A., Tzilivakis, J., Warner, D.J., Green, A. (2016). An international database for pesticide risk assessments and management. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, 22: 1050-1064, DOI: 10.1080/10807039.2015.1133242.
- ✓ Li, L., Wang, M. et al. (2016). A urinary metabolomics analysis of long-term effect of acetochlor exposure on rats by ultra-performance liquid chromatography/mass spectrometry. *Pestic. Biochem. Physiol.* 128:82-8.
- ✓ Li, Y., Chen, Q., Wang, C.H., Cai, S., He, J., Huang, X., Li, S.P., (2013). Degradation of acetochlor by consortium of two bacterial strains and cloning of a novel amidase gene involved in acetochlor-degrading pathway. *Bioresour. Technol.* 148, 628–631.
- ✓ Liang, J., Zhou, Q. (2009). Single and binary-combined toxicity of methamidophos, acetochlor and copper acting on earthworms *Eisenia foetida*. *Bull Environ Contam Toxicol* 71: 1158–1166.
- ✓ Liu, H.M., Cao, L., Lu, P., Ni, H.Y., Li, Y.X., Yan, X., Hong, Q., Li, S.P., (2012). Biodegradation of butachlor by *Rhodococcus* sp. strain B1 and purification of its hydrolase (ChlH) responsible for N-dealkylation of chloroacetamide herbicides. *J. Agric. Food Chem.* 60, 12238–12244.
- ✓ Liu, J., Zhang, X., Xu, J., (2020). Anaerobic biodegradation of acetochlor by acclimated sludge and its anaerobic catabolic pathway. *Sci. Total Environ.* 748, 141122.
- ✓ Lyman, W.J., Reehl, W.F., Rosenblatt, D.H., (1990). *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*. Washington: American Chemical Society.
- ✓ MacBean C, ed; The e-Pesticide Manual. 15th ed., ver. 5.1, Alton, UK; British Crop Protection Council. Acetochlor (34256-82-1) (2008-2010)
- ✓ MacBean C., ed. Acetochlor (34256-82-1). In: The e-Pesticide Manual, 15th Edition, Version 5.0.1 (2011-2012). Surrey UK, British Crop Protection Council.
- ✓ MacLoughlin, T.M. Peluso, L., Marino, D.J.G. (2017). Pesticide impact study in the periurban horticultural area of Gran La Plata, Argentina. *Sci. Tot. Environ.* 598:572-58.
- ✓ Magdalena, J.C., Castillo Herrán B., Di Prinzio, A., Homer Bannister, Ian, Villalba, J. (2010). *Tecnología de aplicación de agroquímicos*. CYTED, Red “PULSO”. Área de comunicaciones del INTA Alto Valle. 199 p.
- ✓ Maggioni, D.A. (2018). Evaluación de Riesgos por Ingesta Dietaria de Residuos de Plaguicidas. Tesis Doctoral. Universidad Nacional del Litoral, Ciudad de Santa Fe, Santa Fe, Argentina.
- ✓ Maggioni, D.A., Signorini, M.L., et al. (2017). Comprehensive estimate of the theoretical maximum daily intake of pesticide residues for chronic dietary risk assessment in Argentina. *J. Environ. Sci. Health, Part B* 52 (4). 256-266. Agriculture Organization, World Health Organization.
- ✓ Mazarella, D. (2016). Residuos de Productos Fitosanitarios. Criterios Regulatorios Locales e Internacionales. Serie de Informes Especiales ILSI Argentina, vol. 4, Noviembre 2016. International Life Sciences Institute.
- ✓ Meylan W. M. and Howard P. H. (1993) Computer estimation of the atmospheric gas-phase reaction rate of organic compounds with hydroxyl radicals and ozone. *Chemosphere* 26, 2293-2299.
- ✓ Michigan State University. (2020). Weed Control Guide. Disponible desde: <https://www.canr.msu.edu/weeds/extension/2020-weed-control-guide>.
- ✓ Midgley, B. Pigeon, O. (2000). Physical and chemical properties of acetochlor active ingredient. Centre de Recherches Agronomiques (Gembloux) Report No.: MLL-31398 (FO 11691/ Ch. 1719). Monitoring Program. *J. Env. Qual.* (in review).
- ✓ Mills, M.S., Hill,I.R., Newcombe, A.C., Simmons, N.D., Vaughan, P.C., Verity, A.A. (2001). Quantification of acetochlor degradation in the unsaturated zone using two novel in situ field techniques: comparisons with laboratory-generated data and implications for groundwater risk assessments. *Pest Manag. Sci.* 57(4): 351-359.
- ✓ Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca. (2020). Buenas Prácticas Agrícolas (BPA). Disponible desde: <https://www.argentina.gob.ar/agricultura/buenas-practicas-agricolas-bpa#:~:text=Promueven%20que%20los%20productos%20agropecuarios,manejo%20de%20los%20insumos%20agropecuarios>.

- ✓ Ministerio de Ambiente (2020). Encuesta sobre composición química de los cebos tóxicos utilizados. En: Estrategia Nacional contra el Uso de Cebos Tóxicos. Página consultada el 21-12-2020. <https://www.argentina.gob.ar/ambiente/biodiversidad/estrategia-nacional-contra-uso-cebos-toxico>
- ✓ Ministerio de Salud de Argentina (2014). Intoxicaciones e indicadores de efecto y exposición a agentes tóxicos. Normativa y tutorial para la vigilancia a través del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud – SNVS (C2 y SIVILA). Actualización 2014 Buenos Aires, 2014. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/vigilancia_sivila/tutoriales/intoxicaciones-tutorial-consensuado-2014.pdf.
- ✓ MINSAL/Ambiente/AAMA/OPS (2007). La problemática de los agroquímicos y sus envases. Su incidencia en la salud de los trabajadores y la población expuesta y el ambiente. Estudio Colaborativo Multicéntrico, Ministerio de Salud, Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable, Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente, Organización Panamericana de la Salud. ISBN 978-987-96256-7-5. Disponible en: <https://www.fundacionfermeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/la-problematica-de-los-agroquimicos-y-sus-envases-su-incidencia-en-la-salud-de-los-trabajadores-la-poblacion-expuesta-por-el-ambiente-1a-ed-43313>
- ✓ Mueller M.D., Buser H.R., (1995) Environmental behavior of acetamide pesticide stereoisomers. 2. Stereo- and enantioselective degradation in sewage sludge and soil. *Environ Sci Technol* 29: 2031-7.
- ✓ Mugni, H., Ronco, A., Bonetto, C. (2011). Insecticide toxicity to *Hyalella curvispina* in runoff and stream water within a soybean farm (Buenos Aires, Argentina). *Ecotox. Environ. Saf.* 74: 350-354.
- ✓ Myers, H.W (1989). Report nº: WRC 88-70Annex/reference IIA 7.2.1.1/01. US EPA Subdivision N 161-1.
- ✓ Naciones Unidas. (2019). Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos, Edición 8 [Internet]. Disponible desde: <https://unece.org/ghs-rev8-2019>.
- ✓ Newcombe, A.C., Gustafson, D.I., Fuhrman, J.D., van Wesenbeeck, I.J., Simmons, N.D., Klein, A.J., Travis, K.Z., Harradine, K.J., (2005). The acetochlor registration partnership: prospective groundwater monitoring program. *J. Environ. Qual.* 34, 1004–1015.
- ✓ Ni, J., Shen, W.L., Yan, X., Li, S.P., (2011). Isolation and characterization of a acetochlor-degrading strain Y-4 and its degrading characteristics. *J. Agro-Environ. Sci.* 30, 946–951.
- ✓ NIH, National Center for Biotechnology Information. (2020) PubChem Compound Summary for CID 1988, Acetochlor. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acetochlor>. Revisado 13 Noviembre,2020. PART I – RESIDUES.
- ✓ Noriega, R.B., Ruiz de Galarreta, J. et al. (2018). Evaluación de agroquímicos en arroyos y agua subterránea del partido de Tandil considerando características hidrogeológicas y uso del suelo. Publicado en: El Agua Subterránea, Recurso sin Fronteras. En: Química, Calidad y Contaminación del Agua, vol. 1, pp. 107.
- ✓ North Dakota State University. (2020). North Dakota Weed Control Guide. W253-20, 152p.
- ✓ NPIRS (2020). National Pesticide Information Retrieval System's USEPA/OPP Chemical Ingredients Database on Acetochlor (34256-82-1). Página NIPRS consultada Diciembre 23, 2020. <http://npirspublic.ceris.purdue.edu/ppis/chemical.aspx>.
- ✓ NTP (2014). National Toxicology Program. Report on Carcinogens: Monograph on ortho-Toluidine. National Toxicology Program, US Department of Health and Human Services. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/thirteenth/monographs_final/otoluidine_508.pdf
- ✓ Observatorio SRT. (2014). Encuesta sobre Empleo, Protección Social y Condiciones de Trabajo de los Asalariados Agrarios. Resultados seleccionados. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/srt/observatorio-srt/encuestas-salud-trabajo/asalariados-agrarios-2013-2014>
- ✓ OSHA (2016). Hazard Communication. Hazard Classification Guidance for Manufacturers, Importers, and Employers. <https://www.osha.gov/Publications/OSHA3844.pdf>
- ✓ Pautasso, N. (2017). Evaluación del impacto de la exposición a mezclas de agroquímicos presentes en escorrentías de cultivos extensivos utilizando como biomarcadores el daño oxidativo y genotóxico en *Cnesterodon decemmaculatus*. Tesis de Maestría en Salud Ambiental. Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas. Universidad Nacional del Litoral.

- ✓ Peluso, J., Aronzon, C.M., Acquaroni, M., Pérez Coll, C.S. (2020b). Biomarkers of genotoxicity and health status of *Rhinella fernandezae* populations from the lower Paraná River Basin, Argentina. *Ecol. Indic.* 117: 106588.
- ✓ Peluso, J., Aronzon, C.M., Ríos de Molina, M.C., Rojas, D.E., Cristos, D., Perez Coll, C.S. (2020a). Integrated analysis of the quality of water bodies from the lower Parana River basin with different productive uses by physicochemical and biological indicators. *Environ. Pollut.* 263:114434.
- ✓ Peng, X., Liu, C. E., Duan, C. Q., Zhu, H. Q., Yang, Y., Ren, X. J., ... & Duan, Q. G. (2009). Effect of four herbicides on urease activity in soil. *Modern Agrochemicals*, 8(6), 31-36.
- ✓ Perez, D.J., Iturburu, F.G., Calderon, G., Oyesqui, L.A.E., De Geronimo, E., Aparicio, V.C. (2021). Ecological risk assessment of current-use pesticides and biocides in soils, sediments and surface water of a mixed land-use basin of the Pampas region, Argentina. *Chemosphere* 263: 128261.
- ✓ Pico, Y., Belenguer, V., Corcellas, C., Diaz-Cruz, M.S., Eljarrat, E., Farré, M., Gago-Ferrero, P., Huerta, B., Navarro-Ortega, A., Petrovic, M., Rodriguez-Mozaz, S., Sabater, L., Santin, G., Barcelo, D. (2018). Contaminants of emerging concern in freshwater fish from four Spanish Rivers. *Sci. Tot. Environ.* 659: 1186-1198.
- ✓ PPDB: University of Hertfordshire, PPDB: Pesticide properties DataBase, Pestic. Prop. Database Website Database (2013).
- Rautenberg, G.E., Amé, M.V., Monferrán, M.V., Bonansea, R.I., Hued, A.C. (2015). A multi-level approach using *Gambusia affinis* as a bioindicator of environmental pollution in the middle-lower basin of Suquia River. *Ecol. Indic.* 48: 706–720.
- ✓ Red de Buenas Prácticas Agropecuarias. (2020). Disponible desde: <https://redbpa.org.ar/>
- ✓ Relyea RA. (2009). A cocktail of contaminants: How mixtures of pesticides at low concentrations affect aquatic communities. *Oecologia* 159: 363-376.
- ✓ Reichenberger S, Bach M, Skitschak A, Frede H-G. Mitigation strategies to reduce pesticide inputs into ground- and surface water and their effectiveness; a review. *Sci Total Environ* 2007; 384:1-35.
- ✓ Rhodes, J.E., Muckerman, M. (1992). IIA 8.2.2.2/01. Monsanto Report no. AB-91-469. Chronic Toxicity of acetochlor technical (lot no. QUE-9001-1482-T, purity: 92.07% w/w) to the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) embryos and fry in a flow-through test system during 32 days exposure, following US EPA FIFRA Subdivision E, 72-4 guideline and ASTM E 1241-88 (1988), under GLP.
- ✓ Rider C.V., Morata T., Selgrade M.K., Sexton K. (2018). Consideration of Physical Stressors in Cumulative Risk Assessment. In: Rider C., Simmons J. (eds), Chemical Mixtures and Combined Chemical and Non chemical Stressors. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56234-6_16
- ✓ Rieles Revista (2013). Prohibieron la Utilización de Herbicidas para Erradicar Malezas en el Ferrocarril ROCA <http://www.rieles.com/front/prohibieron-la-utilizacion-de-herbicidas-para-erradicar-malezas-en-el-ferrocarril-roca/>
- ✓ Robbins, A.J. and Hatfield, M.W. (2002) Acetochlor and is two major metabolites: adsorption/desorption in soil. Report n°: RJ0837B. Reference IIA 7.1.2/02
- ✓ Robbins, A.J. and Hatfield, M.W., Acetochlor: adsorption/desorption of 5676/48, the thioacetic acid sulphoxide metabolite in soil. Report n°: RJ0887B. Reference IIA 7.1.2/03
- ✓ Rollerova, E., Wsolova, L., y M. Urbancikova (2011). Neonatal exposure to herbicide acetochlor alters pubertal development in female wistar rats. *Toxicol. Mech. Methods* 21(5): 406–417.
- ✓ Rose, M.T. (2016). Impact of Herbicides on Soil Biology and Function. Capítulo 3. En: Advances in Agronomy, vol. 136. ISSN 0065-2113. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.agron.2015.11.005>
- ✓ Sándor MW. (1994) Photochemical degradation of Acetochlor. *Acta Biologica Hungarica*.45:59-67.
- ✓ Sansiseña, J.A., Peluso, L., Salgado Costa, C., Demetrio, P.M., Mac Loughlin, T.M., Marino, D.J.G., Alcalde, L., Natale, G.S. (2018). Evaluation of the toxicity of the sediments from an agroecosystem to two native species, *Hyalella curvispina* (CRUSTACEA: AMPHIPODA) and *Boana pulchella* (AMPHIBIA: ANURA), as potential environmental indicators. *Ecol. Indic.* 93: 100-110.
- ✓ Schaaf, A.A. (2015). Valoración de impacto ambiental por pesticidas agrícolas. *Observatorio Medioambiental* 18: 87-96.
- ✓ SENASA. (2010). Manual de Buenas Prácticas Agrícolas. Programa Buenas Prácticas Agrícolas Unidad de Gestión Ambiental, 122p.

- ✓ SENASA, Diciembre 2020: <https://www.argentina.gob.ar/senasa/programas-sanitarios/productosveterinarios-fitosanitarios-y-fertilizantes/registro-nacional-de-terapeutica-vegetal>
- ✓ Shiu WY, Ma KC, Mackay D, Seiber JN, Wauchope RD. (1990). Solubilities of pesticide chemicals in water. Part II: Data compilation. *Rev Environ Contam Toxicol.* 116:15-187.
- ✓ Somich, C.J., Kearney, P.C., Muldoon, M.T., Elsasser, S., 1988. Enhanced soil degradation of alachlor by treatment with ultraviolet light and ozone. *J. Agric. Food Chem.* 36 (6), 1322–1326.
- ✓ Song X., F. Zhang, D. Chen et al. (2019). Study on systemic and reproductive toxicity of acetochlor in male mice. *Toxicol. Res.* 8: 77-89.
- ✓ Souissi, Y., Bouchonnet, S., Bourcier, S., Ole Kusk, K., Sablier, M., Rasmus Andersen, H., 2013. Identification and ecotoxicity of degradation products of chloroacetamide herbicides from UV-treatment of water. *Science of the Total Environment* 458–460, 527–534.
- ✓ SRT. (2020) Boletín Estadístico Anual de Accidentabilidad por Sector. Disponibles en: https://www.srt.gob.ar/estadisticas/acc_anual_sector.php
- ✓ Swarbrick R.H. and Shillabeer, N. (2000). Acute toxicity of the metabolite of Acetochlor, compound 31 to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), following the OECD 203 (1992) guideline, under GLP.
- ✓ Swarbrick R.H. and Shillabeer, N. (2000b). Acute toxicity of the metabolite of Acetochlor, compound 31 to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), following the OECD 203 (1992) guideline, under GLP.
- ✓ Swigert, J.P. (1992). IIA 8.2.1/04. Monsanto Report no. WL-91-224. Acute toxicity of Acetochlor technical (lot no. QUE-9001-1482-T, purity: 92.07% w/w) to sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*) under 96-hour flow-through conditions, following US EPA 72-3 (1982) guideline, under GLP.
- ✓ Tapp, J.F., Caunter, J.E., Stanley, R.D. (1990). Chronic Toxicity of acetochlor technical (batch P2, purity: 89.7% w/w) to Fathead Minnow (*Pimephales promelas*) embryos and larvae in a flow-through test system during 32 days exposure, following US EPA FIFRA Subdivision E, 72-4 guideline, under GLP.
- ✓ The Ohio State University. (2018). 2018 Weed Control Guide for Ohio, Indiana and Illinois. Pub# WS16 / Bulletin 789 / IL15, 220p.
- ✓ Thomson, W.T., 1993. Agricultural Chemicals. Book II, Herbicides. Fresno CA: Thomson Publications.
- ✓ U.S. Environmental Protection Agency. (2020). ECOTOX User Guide: ECOTOXicology Knowledgebase System. Version 5.3. Available: <http://www.epa.gov/ecotox/>
- ✓ U.S.E.P.A. (2020). ECOTOX User Guide: ECOTOXicology Knowledgebase System. Version 5.3. United States Environmental Protection Agency Available: <http://www.epa.gov/ecotox/>
- ✓ Ulea, E, Lipsa, F.D. et al. (2010). Acetochlor influence on soil microbial communities. *Lucrări Științifice* 53 (1), seria Agronomie. Disponible en: http://www.uaiasi.ro/revagrois/PDF/2010_1_155.pdf
- ✓ UN/FAO (2017). Acetochlor. Reporte UNEP/FAO RC/CRC.13/INF/8. Rotterdam Convention on the Prior Informed Consent Procedure for Certain Hazardous Chemicals and Pesticides in International Trade. Chemical Review Committee. United Nations (UN) / Food and Agriculture Organization (FAO). Julio 4, 2017.
- ✓ UNEP/FAO (2018). Technical work: Consideration of draft decision guidance documents: ACETOCHLOR. Incluido en: Rotterdam Convention on the Prior Informed Consent Procedure for Certain Hazardous Chemicals and Pesticides in International Trade, Chemical Review Committee, 14th Meeting, Roma, Septiembre 2018. UNEP/FAO/RC/CRC.14/3.
- ✓ UNEP/RC (2018). Documento UNEP/BC/COP.2/8. Establishing a list of hazardous substances to be considered hazardous waste under article 2, paragraph 1 (d). Conference of the Parties to the Bamako Convention on the Ban of the Import into Africa and the Control of Transboundary Movement and Management of Hazardous Wastes within Africa 2nd Meeting. Abidjan, Costa de Marfil, United Nations Environment Programme, Febrero 2018
- ✓ US EPA; Estimation Program Interface (EPI) Suite. Ver. 4.1. Jan, 2011. Available from, as of Dec 21, 2011: <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitesdl.htm>
- ✓ USEPA (2006). Acetochlor/Alachlor: Cumulative Risk Assessment for the Chloroacetanilides. UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Disponible en: <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2006-0202-0002>.
- ✓ USEPA (2006). Cumulative Risk From Chloroacetanilide Pesticides. United States Environmental Protection Agency. <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2006-0202-0002>

- ✓ USEPA (2008). Fate, Transport and Transformation Test Guidelines OPPTS 835.6100 Terrestrial Field Dissipation. <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/P1003CMB.PDF?Dockey=P1003CMB.PDF>.
- ✓ USEPA (2015). Hazard Categorization Criteria: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/ghscriteria-summary.pdf>
- ✓ USEPA (2016). Cumulative Risk From Chloroacetanilide Pesticides. <https://www.regulations.gov/document?D=EPA-HQ-OPP-2006-0202-0002>.
- ✓ USEPA (2017). Acetochlor 70.87% EC Safened, ABN: Asset-S Plus (este documento de USEPA especifica las condiciones de cumplimiento obligatorio para el registro de ese producto). EPA Reg. No. 83529-73.
- ✓ USEPA (2018). Federal Register, Rules and Regulations. 83 (121), June 22, 2018, pp. 29023-29028. Rules and Regulations. United States Environmental Protection Agency. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2018-06-22/pdf/2018-13459.pdf>.
- ✓ USEPA (1983). UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY Informe de Compania Monsanto del producto Nuevo herbicida MON 097 a EPA. https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-121601_5-Mar-81_009.pdf de 1980-1981.
- ✓ USEPA (2004). Dling Water Exposure Assessment for Acetochlor. December 30, 2004.
- ✓ USGS (2020). Estimated Annual Agricultural Pesticide Use Maps: Acetochlor. National Water-Quality Assessment (NAWQA) Project. United States Geological Survey. Revisión, Junio 18, 2020. Disponible en: https://water.usgs.gov/nawqa/pnsp//usage/maps/show_map.php?year=2012&map=ACETOCHLOR&hilo=L&disp=Acetochlor
- ✓ UTN, Universidad Tecnológica Nacional (2010). Control integral de malezas en Infraestructuras ferroviarias. Universidad Tecnológica Nacional, Facultad Regional Avellaneda, Centro Tecnológico de Transporte, Tránsito y Seguridad Vial. <http://c3t.fra.utn.edu.ar/wp-content/uploads/2015/02/CONTROL-INTEGRAL-DE-MALEZAS-EN-VIAS.pdf>
- ✓ UTZ (2015) Lista de plaguicidas prohibidos y lista de plaguicidas en vigilancia. UTZ, Rainforest Alliance. Holanda. Disponible en: https://utz.org/?attachment_id=5810
- ✓ Vasilakiglou I.B., Eleftherohorinos, I.G., Dhima, K.B. (2001) Activity, adsorption and mobility of three acetanilide and two new amide herbicides. *Weed Res* 41: 535-46.
- ✓ Vazquez-Amabile, G. Alejandra P. Ricca, Rojas, D., Cristos, D., Ortiz de Zarate, M.L., Pellisier, G., Bosch, N., Lascombes, J., Pons, D., Feler, M.V., Rodriguez-Vagaria, A., Gaspari, F.J. (2017). Análisis de agroquímicos y nitratos en cursos y aguas subterráneas de cuencas rurales del oeste y sudeste de Buenos Aires. 3er Simposio de Malezas y Herbicidas. EEA INTA-Anguíl, Buenos Aires.
- ✓ Verstraeten, I.M., Thurman, E.M., Lindsey, M.E., Lee, E.C., Smith, R.D., 2002. Changes in concentrations of triazine and acetamide herbicides by bank filtration, ozonation, and chlorination in a public water supply. *J. Hydrol.* 226, 190–208.
- ✓ Wang, F., Zhou, J., Li, Z.K., Dong, W.L., Hou, Y., Huang, Y., Cui, Z.L., (2015). Involvement of the cytochrome P450 system EthBAD in the N-deethoxymethylation of acetochlor by *Rhodococcus* sp. strain T3-1. *Appl. Environ. Microbiol.* 81, 2182–2188.
- ✓ Zhang, W., Zhang, G., Liu, G., Dong, Z., Chen, T., Zhang, M & An, L. (2012). Bacterial diversity and distribution in the southeast edge of the Tengger Desert and their correlation with soil enzyme activities. *Journal of Environmental Sciences*, 24(11), 2004-2011.
- ✓ WHO (2004). The precautionary principle: protecting public health, the environment and the future of our children. World Health Organization – Europe. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/91173/E83079.pdf.
- ✓ WHO/FAO (2005). Acetochlor (280). Joint Meeting on Pesticide Research. World Health Organization, y Food and Agriculture Organization. http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Report2015/ACETOCHLOR.pdf
- ✓ Wickerham, E.M., B. Lozoff, J. Shao, et al. (2012). Reduced birth weight in relation to pesticide mixtures detected in cord blood of full-term infants. *Environ Int.* 47: 80–85.

- ✓ Wilen, C.A. (2002). Survey of Residential Pesticide Use in the Chollas Creek Area of San Diego County and Delhi Channel of Orange County, California. Preparado por: California Department of Pesticide Regulation, EEUU.
- ✓ Wolansky, M.J.; Tornero-Velez, R. (2013). Critical consideration of the multiplicity of experimental and organismic determinants of pyrethroid neurotoxicity: A proof of concept. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev* 16 (8): 453-90.
- ✓ Woodward, M.L. Hladik et al. (2018). Occurrence of Dichloroacetamide Herbicide Safeners and Co-Applied Herbicides in Midwestern U.S. Streams. *Env. Sci. Technol. Lett.* 5 (1): 3-8.
- ✓ WSSA, Weed Science Society of America. (2014). *Herbicide Handbook*. Tenth edition. Ed. Shaner, D.L. Lawrence, KS, USA, 513p.
- ✓ Xiao, N., Jing, B., Ge, F., Liu, X. (2006). The fate of herbicide acetochlor and its toxicity to *Eisenia fetida* under laboratory conditions. *Chemosphere* 62:1366–1373.
- ✓ Xu, C., Ding, J., Qiu, J., Ma, Y., (2013). Biodegradation of acetochlor by a newly isolated *Achromobacter* sp. Strain D-12. *J Environ Sci Health B* 48, 960–966.
- ✓ Xu, J., Qiu, X.H., Dai, J.Y., Cao, H., Yang, M., Zhang, J., Xu, M.Q., (2006). Isolation and characterization of a *Pseudomonas oleovorans* degrading the chloroacetamide herbicide acetochlor. *Biodegradation* 17, 219–225.
- ✓ Xu, J., Yang, M., Dai, J., Cao, H., Pan, C., Qiu, X., & Xu, M. (2008). Degradation of acetochlor by four microbial communities. *Bioresource technology*, 99(16), 7797-7802.
- ✓ Ye C. (2003). Environmental behavior of the herbicide acetochlor in soil. *Bull. Environ. Contam. Toxicol. Nov*; 71(5):919-23. doi: 10.1007/s00128-003-0217-8. PMID: 14705652.
- ✓ Ye, C.M., Wang, X.J., Zheng, H.H.,(2002). Biodegradation of acetanilide herbicides acetochlor and butachlor. *J. Environ. Sci.* 14 (4), 524–529.
- ✓ Zhang, W. (2018). Global Pesticide Use: Profile, Trend, Cost/Benefit, and More. *Proc. Int. Acad. Ecol. Environ. Sci.* 8(1): 1-27.

11- ANEXO

11. ANEXO
11.1 Metodología de selección de trabajos científicos
Tabla A1: Lista de metabolitos y fórmula estructural relacionada
Tabla A2: Empresas que tienen registradas en Argentina, formulaciones comerciales de acetoclor
Texto A1: Síntesis de la información acerca de intoxicaciones por plaguicidas en humanos
Tabla A7: Intoxicaciones por plaguicidas notificadas en el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud. Totales según región y año. Boletines Integrados de Vigilancia (BIV), período 2009-2019.
Figura A1: Intoxicaciones reportadas en el rubro Agricultura, ganadería, caza, silvicultura y pesca. Superintendencia de Riesgos de Salud. Argentina.
Tabla A3: Concentraciones de acetoclor en distintos compartimientos ambientales
Tabla A4: Efectos de acetoclor en estudios de laboratorio
Tabla A5: Efectos de acetoclor en estudios de campo
Tabla A6: Efectos de acetoclor en salud humana

11.1. Metodologías de selección de trabajos técnico-científicos sobre el herbicida acetoclor a incluir en cada informe

Los integrantes de cada equipo de trabajo interactuaron durante el mes de Septiembre 2020 por medio de reuniones virtuales por subgrupos y en 4 oportunidades, por medio de teleconferencias virtuales donde estuvieron presentes la mayoría o la totalidad de los integrantes de los equipos.

Para establecer los criterios de aptitud en función de la pertinencia y rigurosidad científica de los documentos que serán utilizados para la elaboración del informe, primero se consideró en forma preliminar la disponibilidad y suficiencia de las fuentes de información privadas, oficiales, sectoriales o multilaterales nacionales e internacionales para cada aspecto toxicológico y ecotoxicológico a analizarse. Siguiendo las recomendaciones del solicitante de los informes (Ministerio de Ambiente) se priorizó el relevamiento y análisis de la información ambiental,

ecotoxicológica y epidemiológica-sanitaria relativa al uso de estos herbicidas en Argentina, y en el caso que los datos disponibles para Argentina fueran insuficientes para elaborar conclusiones, se recurrirá a bases de datos regionales y/o internacionales.

Luego se acordó por consenso qué tipo de trabajos serán relevados, incluidos y examinados como evidencia técnica y/o científica válida, cuáles trabajos no serán relevados ni considerados y en qué casos se incluirían trabajos por vía de excepción, luego de acuerdo por unanimidad, consenso o mayoría simple, según sea el caso. Además, si alguno de los documentos resultara de categorización ambigua respecto a su calidad académica/científica por parte de los integrantes del equipo, se someterá a discusión para definir su inclusión o exclusión dentro de cada equipo de trabajo.

En el caso de incluirse documentos técnicos y/o científicos que no cumplan con las condiciones de las categorías 1-2-3-4 (ver la descripción más abajo), la justificación de la pertinencia y utilidad para elaborar conclusiones y recomendaciones basadas en la evidencia científica será explícitamente establecida en el informe en la modalidad caso-por-caso.

Los mismos criterios de categorización de relevancia, pertinencia, validez y rigurosidad científica de los documentos encontrados y considerados serán aplicados para todos los aspectos revisados: caracterización de la sustancia (propiedades físico-químicas; estabilidad, movilidad y patrones de disipación en el ambiente aéreo, terrestre y acuático, según corresponda), metodologías de uso/aplicación, datos de monitoreos, usos permitidos y no permitidos, efectos sobre los seres vivos (salud humana y ambiental), estimación de la magnitud de la exposición, peligro y riesgo, status de los registros de uso en las Autoridades Regulatorias de Argentina y a nivel internacional.

- CATEGORÍAS ESTABLECIDAS a priori

Categoría C 1

➤ Publicaciones técnicas y científicas de revistas indexadas nacionales o internacionales; libros o capítulos de libros con proceso de aceptación de evaluación por pares. Este grupo de documentos incluirá: Comunicaciones Cortas, Artículos de Investigación Original, Relevamientos, Revisiones Temáticas, Resúmenes Extendidos de Presentaciones en Congresos Nacionales e Internacionales.

- Documentos oficiales – Comités de expertos de organismos públicos internacionales y sociedades científicas reconocidas de países de alta vigilancia ambiental y epidemiológica (principalmente EEUU, Canadá, Japón, UE, Reino Unido, Australia) oficiales, entes internacionales para los temas específicos a tratar (MINCYT, CONICET, CICPBA, Society of Environmental Toxicology and Chemistry, Society of Toxicology, Society for Risk Analysis, INTA, INTI, INA, Min. Ambiente, MINSAL, ANMAT, RSA-CONAL, WHO, PAHO, FAO/Codex, USEPA, OECD, EFSA, ECHA, entre otros).
- Informes elaborados por otros grupos académicos, científicos, agroeconómicos, multilaterales y ONGs (Asociación Toxicológica Argentina, Sociedad de Toxicología y Química Ambiental-ARG, Sociedad Iberoamericana de Salud Ambiental, International Institute of Life Sciences [ILSI Internacional], ILSI Argentina, Colegios de Agrónomos Provinciales, Oficinas de Gobierno Municipales, Provinciales o Regionales de las Áreas Salud, Ambiente, Economía-Aduanas, Agricultura, Seguridad y Desarrollo Social, Cámaras y Corporaciones del sector privado, otros a considerar; cuando al menos la mitad de los firmantes pertenezcan a Instituciones técnico-científicas, Universidades Nacionales, etc.

A los efectos de la construcción de una base de datos (en el gestor bibliográfico on line Mendeley u otra afín) los documentos se subdividirán en:

1-A. (ARGENTINA): cuando la información de peligro, exposición y riesgo presente en el documento sea referente a nuestro país.

• 1-I. (INTERNACIONAL): cuando la información de peligro, exposición y riesgo sea referente a otros países.

Categoría: C 2

Publicaciones técnicas y científicas de revistas sin proceso de evaluación por pares, pero que incluyan detalles metodológicos completos y no se presente evidencia de no validez o ambigüedad.

➤ Compilaciones de comunicaciones en congresos con resumen extendido (presentaciones orales y/o posters completos) que incluyan un grado avanzado de detalles metodológicos.

- Tesis* de grado y post-grado. *Nota: generalmente se encuentran incluídas en una base de datos de acceso libre-público una vez que ha pasado un cierto tiempo para la publicación de los resultados principales.
 - Libros o capítulos de libros sin proceso de evaluación por pares (por invitación), siempre y cuando se justifique su relevancia, pertinencia y haya suficiente información para considerar su validez.
-
- 2-A. (ARGENTINA)
 - 2-I. (INTERNACIONAL)

Categoría: C 3

- Otras publicaciones, boletines no indizados y/o sin revisión por pares (revistas varias de organismos públicos y privados, Universidades Nacionales).
 - Artículos de divulgación científica (tales como: Revistas Investigación y Ciencia; Drug Discovery Today; Waste Magazine; Revistas Ciencias de la Salud y Ciencia agraria y otras), cuando los contenidos del artículo queden respaldados por documentos de las Categorías C1-C2.
-
- 3-A. (ARGENTINA)
 - 3-I. (INTERNACIONAL)

Categoría: C 4

- **Resúmenes breves de congresos nacionales y/o internacionales.** Estos documentos podrán pasar a la categoría **C3** más como excepción que como regla y sólo en el caso por el cual para ese tópico/tema no haya una masa crítica de documentos de grupos C1-C2-C3. En todos los casos, si llegara a incluirse información de documentos de clase C4 en la elaboración de conclusiones preliminares o finales, se explicitará y justificará su inclusión en función de su relevancia, pertinencia, utilidad y validez.

11.2. Relevamiento de trabajos técnico-científicos

En relación al objetivo del primer informe de avance sobre “Relevamiento y metodología de selección de trabajos técnico-científicos previos” se realizó una búsqueda de información sobre antecedentes bibliográficos en relación a las propiedades fisicoquímicas, los usos, el comportamiento ambiental, los efectos y el riesgo para el ambiente y la salud humana de los herbicidas acetoclor.

De manera de sistematizar la información relevada, los trabajos encontrados fueron incluidos en la base de datos bibliográfica “Mendeley”, en adelante la “Base”. Dicha herramienta fue seleccionada dado que es gratuita, los documentos quedan almacenados en la nube y pueden ser gestionados tanto de forma “online” como a través de una aplicación de escritorio. La Base puede luego ser exportada a otros gestores bibliográficos si ello fuera necesario. El acceso a la base en línea se hace a través del link: <https://www.mendeley.com/> vía el grupo privado denominado “CONICET-GIAH-ATZ” y creado a tal fin. Para ello se debe solicitar la autorización correspondiente a un administrador que por el momento es un miembro del Grupo Ad-hoc. Finalizado el informe, la administración será transferida a un miembro del Ministerio quién podrá decidir si mantiene o cambia el nombre del grupo o si exporta la Base a otro sistema dando de baja el Grupo.

Los trabajos cargados en la Base se separaron en tres carpetas, uno para cada herbicida y se clasificaron utilizando los tipos de documentos que por defecto contempla la herramienta (ej. artículos de revistas científicas, libros, capítulos de libro, tesis, etc.). Además, se generaron subcarpetas las cuales a su vez se dividieron según se trate de estudios sobre características fisicoquímicas, distribución ambiental, efectos biológicos, salud humana, etc.

De acuerdo a los criterios de calidad/confiabilidad de la información explicados previamente, cada trabajo es clasificado como 1-A y 1-I, 2-A y 2-I, 3-A y 3-I, 4-A y 4-I a medida que se incorpora en la base de datos.

Hasta el momento, la base cuenta con 43 documentos cargados de acetoclor. Esta base se podrá seguir alimentando durante la elaboración de los informes subsiguientes.

Los datos más relevantes publicados en aquellos trabajos realizados en regiones o especies locales de Argentina serán volcados en bases de datos temáticas (ej. comportamiento ambiental,

concentraciones ambientales, efectos ecotoxicológicos, efectos salud humana, etc.) construidas en Excel cuyos esquemas se adjuntan.

11.3. Elaboración de tablas para el relevamiento de la información que se extrae de cada trabajo técnico-científico

Las Tablas A3, A4, A5 contemplarán las tablas que contendrán la información relacionada a datos puntuales sobre i) niveles de contaminantes (acetoclor) en matrices ambientales, ii y iii) efectos sobre la biota en estudios de laboratorio y a campo, y iv) efectos en mamíferos extrapolables a humanos.

Tabla A1: Lista de metabolitos y fórmula estructural relacionada

Nombre/Nombre EFSA	Nombre químico (IUPAC)	Estructura química
Ácido t-oxanílico (EFSA: t-oxanilic acid (2))	ácido [(etoximetil) (2-etil-6-metilfenil) amino] (oxo) acético	
Ácido t-sulfiniliacético (EFSA: t-sulfinylacetic acid (3))	Ácido {2 - [(etoximetil) (2-etil-6-metilfenil) amino] -2-oxoetil} sulfinil acético	
t-norcloro acetoclor (EFSA: t-norchloro acetochlor (6))	N-(etoximetil)-N-(2-etil-6-metilfenil) acetamida	
ácido etanosulfónico (ESA) (EFSA: t-sulfonic acid (7))	Ácido 2-[(etoximetil)(2-etil-6-metilfenil) amino]-2-oxoetanosulfónico	

“Acetoclor”

ácido s-sulfónico (EFSA: s-sulfonic acid (13))	Ácido 2-[(2-ethyl-6-metilfenil)amino]-2-oxoetanosulfónico	
t-hidroxiacetocloro (EFSA: t-hydroxy acetochlor (17))	N-(etoximetil)-N-(2-ethyl-6-metilfenil)-2-hidroxiacetamida	
Ácido N-oxámico (EFSA: N-oxamic acid (68))	Ácido [(6-ethyl-3-hidroxi-2-metilfenil)amino] (oxo) acético	
HEMA (EFSA: HEMA (33))	2 (1-hidroxietil)-6-metilanilina	
EMA (EFSA: EMA (34))	2-ethyl-6-metilanilina	
ácido s-oxanílico (EFSA: s-oxanilic acid (12))	Ácido [2,6-dimetilfenil]amino](oxo)acético	
s-amida metil sulfona (EFSA: s-amide methyl sulfone (10))	2-metilsulfonil-N- (2-ethyl-6-metilfenil) acetamida	
s-hidroxi (EFSA: s-hydroxy (11))	2-hidroxi-N-(2-ethyl-6-metilfenil)acetamida	

“Acetoclor”

t-amida metilsulfona (EFSA: t-amide methyl sulfone (16))	2-metilsulfonil-N-etoximetil-N- (2- etil-6-metilfenil) acetamida	
ácido hidroxietil- toxanílico (EFSA: hydroxyethyl- toxanilic acid (30))	N-etoximetil-N- [2- (1-hidroxietil) - 6-metilfenil] oxamida	
ácido t-sulfinil-láctico (ATSL) (EFSA: t-sulfinyllactic acid (21))	2- (2-carboxi-2-hidroxietil) sulfinil 1-N-etoximetil-N- (2- etil-6- metilfenil) acetamida	
ácido 1-hidroxietil-s- oxanílico (AHSO) (EFSA: hydroxyethyl-t- oxanilic acid (30))	N-etoximetil-N- [2- (1-hidroxietil) - 6-metilfenil] oxamida	
Cloroacetato de etilo (ECA) EFSA:	ethyl 2-chloroacetato	

“Acetoclor”

Tabla A2. Presentación de formulaciones comerciales de ACETOCLOR. CT= categoría toxicológica (banda). Los colores identifican las categorías toxicológicas de los compuestos, siendo amarilla CT= 2, azul CT=3 y verde CT=4.

EMPRESA	MARCA COMERCIAL	INGREDIENTE ACTIVO	CT	Conc.	EST	UNIDAD
MONSANTO ARGENTINA S.R.L.	RASTRA	ACETOCLOR	III	90	EC	Lt
MONSANTO ARGENTINA S.R.L.	RASTRA M	ACETOCLOR	II	84	EC	Lt
MONSANTO ARGENTINA S.R.L.	GUARDIAN	ACETOCLOR	II	84	EC	Kg
MONSANTO ARGENTINA S.R.L.	HARNESS	ACETOCLOR	III	90	EC	Kg
DOW AGROSCIENCES ARGENTINA S.R.L.	TROPHY	ACETOCLOR	III	90	EC	Lt
DOW AGROSCIENCES ARGENTINA S.R.L.	SURPASS EC	ACETOCLOR	IV	84	EC	Lt
MONSANTO ARGENTINA S.R.L.	ACETOCLOR LA TIJERETA	ACETOCLOR	III	90	EC	Lt
ATANOR S.C.A.	HAMET	ACETOCLOR	II	90	EC	Lt
MONSANTO ARGENTINA S.R.L.	ACETOCLOR PLUS LA TIJERETA	ACETOCLOR	II	84	EC	Lt
ADAMA ARGENTINA S.A.	ADAMA ESSENTIALS ACIERTO 90 EC	ACETOCLOR	II	90	EC	Lt
DVA AGRO GMBH	ACETOCLOR 90 DVA	ACETOCLOR	III	90	EC	Lt
JEBAGRO ARGENTINA S.R.L.	ACETOCHLOR 84 EC JEBAGRO	ACETOCLOR	III	84	EC	Lt
STOCKTON S.A.	ACETOCLOR 90 STOCKTON	ACETOCLOR	III	90	EC	Lt
CAMPO CROP S.A.	CLEAN CORN	ACETOCLOR	III	90	EC	Lt
RAINBOW AGROSCIENSES S.A.	TROPICA	ACETOCLOR	II	90	EC	Lt
AGROFACIL S.R.L.	CONTROL ACETO	ACETOCLOR	III	90	EC	Lt
PROTEGRAN S.A.	ACETOPRO 90 EC	ACETOCLOR	II	90	EC	Lt

"Acetoclor"

RED SURCOS S.A.	ACETOCLOR 90 RED SURCOS	ACETOCLOR	II	90	EC	Lt
FALCROP S.A.	FALCLOR	ACETOCLOR	II	90	EC	Lt
AGROINSUMOS B Y L S.A.	ACETO DELTA AGRO	ACETOCLOR	II	90	EC	Lt
AGROFINA S.A.	ACETOFINA	ACETOCLOR	IV	90	EC	Lt
ASOCIACION DE COOPERATIVAS ARGENTINAS COOP.LTD.	ACENTO ACA 90	ACETOCLOR	II	90	EC	Lt
FORMULAGRO S.R.L.	ACETOCLOR FORMULAGRO	ACETOCLOR	II	90	EC	Lt
RED SURCOS S.A.	ACETOCLOR 84 SURCOS	ACETOCLOR	II	84	EC	Lt
RED SURCOS S.A.	ACETOCLOR 90 SURCOS	ACETOCLOR	III	90	EC	Lt
NUFARM S.A.	NUFARM ACETOCLOR	ACETOCLOR	II	90	EC	--
AGM ARGENTINA S.A.	ACETOCLOR 90 AGM	ACETOCLOR	III	90	EC	Lt
AGROEMPRESA COLON S.A.	ACETOCLOR KEMSURE	ACETOCLOR	II	90	EC	Lt
GRUPO AGROS S.A.	ACETOCLOR MZ AGROS	ACETOCLOR	III	84	EC	Lt
DUSHO S.A.	ACETOCLOR 90 DUSHO	ACETOCLOR	III	90	EC	Lt
TECNOMYL S.A.	TECNOCLOR	ACETOCLOR	II	90	EC	Lt
GENBRA ARGENTINA S.A.	ACETOCLOR GENBRA	ACETOCLOR	II	90	EC	Lt
RAINBOW AGROSCIENSES S.A.	TROPICA 84	ACETOCLOR	II	84	EC	Lt
PROTEGRAN S.A.	ACETOPRO 84	ACETOCLOR	III	84	EC	Lt
LANTHER QUIMICA S.A.	ACETOPRO 90	ACETOCLOR	II	90	EC	Lt
GRUPO AGROS S.A.	ACETO 90	ACETOCLOR	II	90	EC	Lt
GRUPO AGROS S.A.	ACETO 84	ACETOCLOR	II	84	EC	Lt
GRUPO AGROS S.A.	ACETOCLOR 90 AGROS	ACETOCLOR	III	90	EC	Lt
ARECO SEMILLAS S.A.	ACETOCLOR ASSA	ACETOCLOR	II	90	EC	Lt

“Acetoclor”

RED SURCOS S.A.	ACETOCLOR 90 % SURCOS	ACETOCLOR	III	90	EC	Lt
TECNOMYL S.A.	TECNOCLOR I	ACETOCLOR	III	90	EC	Lt
TECNOMYL S.A.	TECNOCLOR A	ACETOCLOR	III	84	EC	Lt
ASOCIACION DE COOPERATIVAS ARGENTINAS COOP.LTD.	ACENTO 90 ACA	ACETOCLOR	II	90	EC	Lt
ATANOR S.C.A.	HAMET	ACETOCLOR	III	90	EC	Lt
TECNOMYL S.A.	GLADIUS	ACETOCLOR	III	90	EC	Lt
TECNOMYL S.A.	GLADIUS CROSS	ACETOCLOR	III	84	EC	Lt
ATANOR S.C.A.	ACETONOR	ACETOCLOR	II	90	EC	Lt
ATANOR S.C.A.	ACETOCLOR ATANOR B	ACETOCLOR	III	90	EC	Lt
ATANOR S.C.A.	ACETOCLOR ATANOR A	ACETOCLOR	III	90	EC	Lt
RAINBOW AGROSCIENSES S.A.	ACONA	ACETOCLOR	II	90	SC	Lt
HELM ARGENTINA S.R.L.	SANCHO	ACETOCLOR	III	90	EC	Lt
MONSANTO ARGENTINA S.R.L.	GUARDIAN X-TRA	ACETOCLOR + ATRAZINA	IV	51,6+2 0,40	SC	Lt

Texto A1: Intoxicaciones por plaguicidas reportadas en fuentes oficiales a nivel nacional.

Se analizan a continuación los datos de intoxicaciones agudas por plaguicidas reportados en una serie de diez años en los Boletines Integrados de Vigilancia Epidemiológica (Dirección Nacional de Epidemiología y Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud de la Nación); información del SNVS, cuya fuente primaria de datos son las planillas C2 y SIVILA. Se retuvieron los últimos disponibles de cada año del período seleccionado (2010-2019), ya que sintetizan la información anual. Como ya se mencionó, se trata de información agrupada sin discriminación de tipo plaguicida; sin embargo, se ha valorado que permite una aproximación a la problemática de la exposición e intoxicaciones por plaguicidas, en ausencia de una información más detallada a nivel país, así como sus alcances y limitaciones.

La Tabla A6 expone el número de notificaciones totales por año y por región durante el período, según la información disponible. En esta serie, entre los años 2009 y 2012, las notificaciones han sido discriminadas según se trate de intoxicaciones con plaguicidas de uso agrícola, de uso doméstico o “sin especificar”, categoría que acumula la mayoría de los casos durante este intervalo del período (el boletín del año 2011 no discrimina aquellas “sin especificar”).

Además, partir del año 2012, se cuenta con la información discriminada de casos notificados y confirmados. En este sentido, el Boletín del año 2017 incorpora un apartado introductorio que aclara la siguiente información: A partir de marzo de 2013 se ha incorporado una nueva metodología que consiste en la integración de la información proveniente de los módulos de Vigilancia Clínica y Laboratorial del SNVS (C2 y SIVILA), de manera tal de poder reflejar las notificaciones que han sido vertidas al sistema de vigilancia en ambas estrategias para una serie de eventos, entre ellos, Intoxicaciones por Plaguicidas. Los datos incluyen todas las notificaciones al sistema de vigilancia, tanto los casos sospechosos como aquellos confirmados, los eventos en eliminación y aquellos que se notifican sin ninguna confirmación o estudio complementario. Se destaca la baja relación entre casos notificados y casos confirmados; lo cual despierta interrogantes acerca del funcionamiento de la vigilancia en su conjunto. El número de casos reportados, no parece seguir un patrón, ni por región ni en el tiempo.

Los Boletines N°433 y N°479, de 2018 y 2019 respectivamente, han reportado sólo eventos priorizados, así, no se incluyen las intoxicaciones por plaguicidas entre los mismos (dejando un importante vacío de información a este respecto).

Tabla A7: Intoxicaciones por plaguicidas notificadas en el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud. Totales según región y año. Boletines Integrados de Vigilancia (BIV), período 2009-2019.

Región						Total país
Año	Centro	Cuyo	NEA	NOA	Sur	
2009	671	194	363	817	29	2074
2010	375	150	314	202	41	1082

“Acetoclor”

2011	371	85	81	127	15	679
2012	390	69	0	114	53	626
<i>confirmados</i>	282	1	0	90	15	388
2013	358	140	274	345	33	1150
<i>confirmados</i>	282	2	0	152	17	453
2014	381	100	288	388	75	1232
<i>confirmados</i>	211	4	0	206	7	428
2015	344	64	434	459	126	1427
<i>confirmados</i>	198	1	0	276	8	483
2016	233	72	382	832	278	1788
<i>confirmados</i>	150	2	0	183	8	343
2017	245	88	232	486	105	1156
<i>confirmados</i>	167	7	0	114	1	289
2018						s/d
2019						s/d

Fuente: elaboración propia a partir de información reportada en los BIV.

En el Boletín N°102 (año 2010), se analiza de manera comparativa la tasa de incidencia de intoxicaciones según provincias, regiones y grupos de edad, detallándose que: “la tasa de notificación país para todos los grupos de edad es de $2,8 \times 100.000$ habitantes. En los casos menores de un año la tasa es hasta 9 veces mayor que el promedio país para el resto de las edades”. Se destaca el impacto de éstas en niñas y niños.

Siempre según la misma fuente, y para el período 2009-2012, las intoxicaciones notificadas en la categoría de “plaguicidas de uso doméstico” totalizaron 1681 casos, superando en casi 60% a aquellas causadas por “plaguicidas de uso agrícola” (1009 casos), dato por demás llamativo, siendo Argentina un país de larga tradición agrícola.

Se consultaron los Informes de Accidentabilidad Laboral correspondientes al rubro de actividad “Agricultura, ganadería, caza, silvicultura y pesca”, de la Superintendencia de Riesgos del Trabajo, (Informe según rubro de actividad, período 2010 a 2019). Tal como se expone en la Figura A1 en el período analizado se reportaron entre 205 y 87 intoxicaciones, y en conjunto, el período presenta una tendencia descendente en este motivo de accidentes laborales. Sin embargo, contrastando esta información con aquella procedente de otras fuentes, este bajo reporte de casos debe alertar sobre la situación de salud de los/as trabajadores agrícolas y la notificación de los eventos vinculados con la exposición a plaguicidas y potenciales daños a la salud asociados.

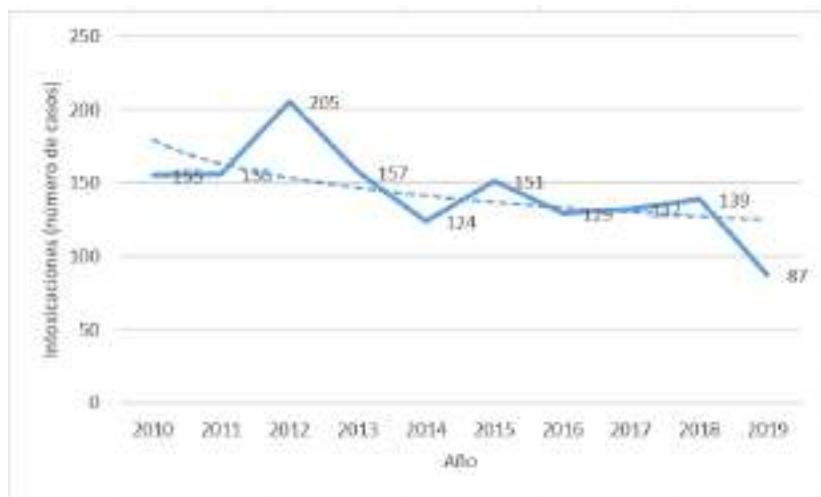


Figura A1: Intoxicaciones reportadas en el rubro Agricultura, ganadería, caza, silvicultura y pesca, Superintendencia de Riesgos de Salud. Argentina. Número de casos y línea de tendencia, período 2010-2019. Fuente: elaboración propia a partir de los reportados por el Boletín Estadístico Anual de Accidentabilidad por Sector, SRT.

El mismo organismo publicó un informe sobre empleo, protección social y condiciones de trabajo de asalariados agrarios (SRT, 2014), que incluyó entre sus objetivos, analizar la percepción de los asalariados agrarios respecto de su estado salud. El estudio tomó una muestra representativa, de base poblacional, de asalariados agrarios de 10 provincias de Argentina (n=4.866 personas). Casi la mitad (47,9%) reportó estar en contacto con sustancias químicas, 28,2% consideró que el trabajo que realiza afecta su salud y el 6,4% afirmó haber tenido una enfermedad relacionada con el trabajo, diagnosticada por un médico. Respecto de los principales signos o síntomas percibidos, 38,5% reportó irritación de mucosas por agroquímicos. Estos

reportes contrastan con los datos de accidentabilidad laboral de la propia SRT y del Boletín Integrado de Vigilancia Epidemiológica, y son coincidentes con lo reportado por la bibliografía en nuestro país, respecto de condiciones de salud de trabajadores agrícolas de cultivos extensivos e intensivos (Franchini et al. 2016, Butinof et al., 2015), aportando nueva evidencia al ya bien documentado subregistro de intoxicaciones por plaguicidas en los sistemas de vigilancia de la salud, tanto en Argentina como en el continente.

En este sentido, Mena et al. (Mena et al., 2004, citado por García 2016), reportaron en Chile, en base al análisis de casi 100.000 consultas (período 1995-2002) que el 64,2 % de las mismas provino de la residencia de los pacientes, 30,8 % de instalaciones médicas, el restante 5 % corresponde a llamadas provenientes desde el lugar de trabajo del interlocutor, instituciones educativas y lugares públicos, entre otros. En el mismo sentido, en Argentina, Altamirano et. al., (2004) publicaron un estudio sobre una población de 379 trabajadores rurales de cultivos de tabaco de la provincia de Jujuy; pusieron en evidencia que el 25 % había sufrido al menos un episodio de intoxicación aguda por plaguicidas, de los cuales el 49,5 % no había concurrido a una consulta médica, indicando el importante subregistro de intoxicaciones que existe en algunas poblaciones (Altamirano et. al. 2004). En Costa Rica en el 2001 en el marco del desarrollo del Proyecto PLAGSALUD (OMS/OPS, 2013), se encontró que el porcentaje de intoxicaciones que no son registradas en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica oscila entre el 82,2 % y el 97,8 %, y que el 26 % de los pacientes que recibieron atención médica fueron atendidos por médicos particulares o de empresas, sin que estos casos fueran notificados al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica el 26 % de los pacientes que recibieron atención médica fueron atendidos por médicos particulares o de empresas, sin que estos casos fueran notificados al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Asimismo, se ha reportado en nuestro país el uso insuficiente de Equipo de Protección Personal (guantes químicamente resistentes, botas, protectores de cara, delantales o mamelucos) (EPP) por parte de agro-aplicadores, y la relación entre uso de EPP y condiciones de salud (Butinof et al., 2015; Martínez Borda, 2014; Souza Cazadinho y Bocero, 2008; Propersi, 2004). Ello evidencia la debilidad de los mecanismos de control de la efectiva implementación de buenas prácticas agrícolas, al menos en lo que respecta al uso de EPP.

En este marco, los Centros de Información y Asesoramiento y Atención Toxicológica (CIAATs) cumplen un rol fundamental en su calidad de unidades centinela.

En el año 2000 se publicó el primer informe estadístico de CIAATs en nuestro país (García et al, 2000). Entre sus resultados, se reportó que los principales consultantes a los Centros son las personas desde sus hogares (34%). La población de 0 a 14 años motiva el mayor porcentaje de consultas (59%) y el grupo de 1 a 4 años ocupó el primer lugar con un 37% del total. El 72% fueron intoxicaciones no intencionales (54% accidentales). Los plaguicidas de uso doméstico se asociaron al 12% de las consultas y los de uso agrícola al 2%. El tercer informe (2002), refuerza la procedencia desde la comunidad de las consultas (64%), y el impacto en población infantil (0 a 14 años, 57% de los casos), habiendo ocurrido el 86% de los eventos (de intoxicación o exposición) en el ámbito doméstico, y aproximadamente el 80% de los ocurrieron de modo no intencionales. Los plaguicidas fueron el 3er agente involucrado en orden de frecuencia, ocasionando el 13% de los eventos. No se encontraron informes posteriores a esta fecha (2002).

A fin de profundizar en el conocimiento de los eventos de intoxicaciones por plaguicidas asistidos por los CIAATs, particularmente causados por el herbicida de interés en este informe, se contactaron referentes de diversos CIAATs y laboratorios públicos y privados de varias provincias del país, a través de contactos provistos por la Dra. Susana García.

A la fecha se han recibido respuestas del CEPROTOX de La Plata, de Mendoza y del Centro Referencial de Toxicología de la Provincia de Córdoba. Ninguna de estas instituciones reportó intoxicaciones causadas por este herbicida. Se estableció comunicación por correo electrónico y por teléfono con la Lic. Marian Orman para solicitar información acerca de intoxicaciones causadas por plaguicidas, sin respuesta a la fecha.

Tabla A3: Concentraciones Ambientales Acetoclor en Argentina

Tabla A4: Efectos de Acetoclor en biota en laboratorio

Tabla A5: Efectos en biota de Acetoclor en estudios de campo

Tabla A6: Efectos de Acetoclor en salud humana