

UNIVERSIDAD DE PANAMÁ

VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN TOXICOLOGÍA CON ÉNFASIS EN TOXICOLOGÍA
AMBIENTAL

*DETERMINACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE IMPUREZAS RELEVANTES
PRESENTES EN EL CLOROTALONIL IMPORTADO A PANAMÁ MEDIANTE
CROMATOGRAFÍA DE GASES ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS*

EVARISTO HERNANDEZ BEITIA

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA

PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ

2026

**DETERMINACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE IMPUREZAS RELEVANTES
PRESENTES EN EL CLOROTALONIL IMPORTADO A PANAMÁ MEDIANTE
CROMATOGRFÍA DE GASES ACOPLADA A ESPECTROMETRÍA DE MASAS.**

PRESENTADA POR: EVARISTO HERNANDEZ BEITIA

PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN TOXICOLOGÍA CON ÉNFASIS
EN TOXICOLOGÍA AMBIENTAL

JURADO CALIFICADOR:

BRENDA CHECA ORREGO

Directora de Tesis



MARIA VERÓNICA CESIO

Miembro del Jurado



ANA LUISA GARCÍA

Miembro del Jurado



REPRESENTANTE DE LA VICERRECTORÍA DE
INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO



COORDINADORA DE POSTGRADO



Fecha 2026-08-06

DEDICATORIA

**Dedico este trabajo a la pasión por el conocimiento y
a la convicción de que la ciencia es una herramienta
para proteger la vida y transformar realidades.**

**A las experiencias y voces que, con apoyo o retos,
me impulsaron a demostrar de lo que soy capaz.**

**Cada página refleja el compromiso de aportar al cuidado
del medio ambiente, la salud y el bienestar de las personas.**

AGRADECIMIENTO

A Dios, por la vida, la fortaleza y la oportunidad de culminar con éxito este camino académico.

A mi madre, por darme la vida y transmitirme los valores que definen mi existencia personal y profesional. A mi abuela, por su apoyo incondicional y por ser siempre esa segunda madre que ha guiado cada uno de mis pasos.

A Jhann Carlos, por su compañía y motivación, que fueron fundamentales para cumplir mi meta.

A mis compañeros de la especialidad en Toxicología Ambiental, gracias por el trabajo en equipo y el valioso intercambio de experiencias, en especial a Kathleen, por su apoyo.

A la Mgtr. Brenda Checa, por su dirección y la confianza depositada en esta investigación. A Ely, asistente del Laboratorio de Control de Calidad de Plaguicidas y Fertilizantes del Ministerio de Desarrollo Agropecuario (MIDA), por su apoyo y disposición.

A la Secretaría Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (SENACYT), por el apoyo que hizo posible mis pasantías internacionales en:

- Servicio Fitosanitario del Estado, San José, Costa Rica: capacitación en el Laboratorio de Control de Calidad de Agroquímicos, guiada por el Lic. Juan José Delgado Carmona y coordinada por el Lic. Denis Víquez Murillo.
- Programa de Investigación y Análisis de Residuos y Contaminantes Químicos (PRINARC), Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina: formación impartida por la Profa. María Rosa Repetti y la Dra. Melina Paola Michlig.
- Grupo de Análisis de Compuestos Trazas (GACT), Universidad de la República, Montevideo, Uruguay: capacitación teórico-práctica, dirigida por la Dra. Verónica Cesio y la Lic. Natalia Gérez, bajo la coordinación del Prof. Horacio Heinzen.

A la profesora Hilda Acosta de Patiño, por su compromiso con el programa de la maestría, y a la profesora Anabel Tatis Ramírez, por sus sabios consejos, su valiosa asesoría y su constante apoyo a lo largo de este proceso.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	iv
ÍNDICE DE TABLAS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	viii
RESUMEN / SUMMARY	1
INTRODUCCIÓN.....	2
MARCO CONCEPTUAL.....	3
1.1. Antecedentes del Estudio	4
1.2. Aspectos Generales.....	7
1.2.1. Planteamiento del Problema	7
1.2.2. Justificación del Estudio.....	10
1.2.3. Hipótesis de Trabajo	12
1.2.4. Objetivos del Estudio	12
1.3. Cobertura del Estudio	13
1.4. Limitaciones.....	14
MARCO TEÓRICO-REFERENCIAL	15
2.1. Generalidades de los plaguicidas y sus impurezas relevantes	16
2.2. Clasificación de los plaguicidas.....	17
2.3. Importación de Plaguicidas en Panamá y enfoques regulatorios sobre impurezas relevantes en otros países	18
2.4. Impurezas relevantes en plaguicidas	21
2.5. Generalidades del Plaguicida Clorotalonil	23
2.6. Impurezas relevantes del clorotalonil	27
2.6.1. Síntesis industrial del clorotalonil y generación de impurezas relevantes	28
2.6.2. HCB.....	31
2.6.3. DCB.....	33
2.7. Toxicología ambiental de plaguicidas y sus impurezas.....	36
2.8. Validación de métodos analíticos y técnicas de determinación	39
2.8.1. Cromatografía de gases–espectrometría de masas (GC–MS).....	41
2.9. Regulación y control de impurezas en plaguicidas.....	43
2.10. Impacto ambiental y socioeconómico en Panamá y la región.	47
MARCO METODOLÓGICO	49

3.1.	Tipo y Diseño Del Estudio	50
3.2.	Variables	51
3.3.	Universo	51
3.3.1.	Población y Muestra	52
3.4.	Recolección de la Información (Instrumentos, Métodos de Control de Calidad de los Datos)	54
3.5.	Aspectos Éticos	55
3.6.	Tipo de Análisis (Cuantificación de HCB y DCB en clorotalonil)	56
3.6.1.	Ajustes al método analítico	59
3.7.	Análisis estadístico	60
3.7.1.	Análisis Descriptivo.....	60
3.7.2.	Evaluación del desempeño del método.....	61
3.7.3.	Comparación de las especificaciones establecidas.....	61
	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	63
4.1.	Resultados.....	64
4.1.1.	Resultados de la Validación del Método Analítico	64
4.1.2.	Resultados de los Análisis de las Muestras	65
4.1.3.	Resultados de HCB	67
4.1.4.	Resultados de DCB	71
4.2.	Discusión	73
	CONCLUSIONES.....	79
	RECOMENDACIONES.....	82
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85
	ANEXOS	92
	ANEXO 1.....	93
	ANEXO 2.....	98
	ANEXO 3.....	100
	ANEXO 4.....	104
	ANEXO 5.....	107
	ANEXO 6.....	108
	ANEXO 7.....	117

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Volumen promedio de importación de clorotalonil en Panamá con datos disponibles (2005–2023)	19
Tabla 2. Principales usos del clorotalonil por cultivo y región	25
Tabla 3. Variables del estudio.....	51
Tabla 4. Plan de muestreo por cuotas (no probabilístico)	53
Tabla 5. Equipos utilizados en el análisis de muestras de clorotalonil	58
Tabla 6. Resultados de parámetros de validación para cada impureza relevante....	64
Tabla 7. Distribución de las muestras por marca, provincia y lote.....	66
Tabla 8. Concentraciones de HCB y DCB (g/kg) en muestras de clorotalonil por provincia	66
Tabla 9. Evaluación del cumplimiento del contenido máximo de HCB en las muestras analizadas	68
Tabla 10. Evaluación del cumplimiento del contenido máximo de DCB en las muestras analizadas	71
Tabla 11. Comparación de los tiempos de retención de HCB y DCB en estándar, muestra y blanco	108
Tabla 12. Resultados de la evaluación de selectividad	111
Tabla 13. Límites de detección (LOD) y cuantificación (LOQ)	112
Tabla 14. Verificación del límite de cuantificación (LOQ operacional).....	112
Tabla 15. Resultados de recuperación (%R) para la evaluación de la veracidad ...	115
Tabla 16. Resultados de repetibilidad.....	116
Tabla 17. Resultados de precisión intermedia	116

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mapa de Panamá con provincias incluidas en el estudio: Chiriquí (verde), Coclé (rojo) y Panamá (azul). Fuente: elaboración propia.	13
Figura 2. Aplicación terrestre de plaguicida. Fuente: FAO.....	16
Figura 3. Clorotalonil. Fuente: PubChem (2025).....	24
Figura 4. Esquema simplificado de la ruta de síntesis industrial del clorotalonil	29
Figura 5. Esquema conceptual de una posible vía de formación de HCB durante la síntesis del clorotalonil.....	30
Figura 6. Esquema conceptual de una posible vía de formación de DCB durante la síntesis del clorotalonil.....	30
Figura 7. Hexaclorobenceno. Fuente: PubChem (2025)	32
Figura 8. Decaclorobifenilo. Fuente: PubChem (2025).....	34
Figura 9. Cromatógrafo de gases acoplado a espectrometría de masas. Fuente: fotografía propia (2025)	42
Figura 10. Materiales de referencia de HCB y DCB utilizados en la validación del método. Fuente: fotografías propias	55
Figura 11. Preparación y análisis de la muestra. Creado en BioRender.com	57
Figura 12. Diagrama de flujo de la metodología analítica.....	58
Figura 13. Distribución de las muestras por provincia	65
Figura 14. Distribución porcentual del cumplimiento del contenido máximo de HCB en muestras comerciales de clorotalonil	68
Figura 15. Concentración de HCB en muestras comerciales de clorotalonil (g/kg) .	69
Figura 16. Número de muestras que exceden el contenido máximo de HCB por provincia	70
Figura 17. Distribución de las muestras que exceden el contenido máximo de HCB en formulaciones de clorotalonil, según marca comercial	71
Figura 18. Porcentaje de cumplimiento de DCB en muestras de clorotalonil	72
Figura 19. Concentración de DCB en muestras comerciales de clorotalonil (g/kg) .	72
Figura 20. Parámetros cromatográficos del GC	104
Figura 21. Parámetros cromatográficos del MS	105
Figura 22. Iones monitoreados en modo SIM para la determinación de HCB mediante GC-MS, incluyendo el ion cuantificador (m/z 284) y los iones calificadores (m/z 282 y 286), junto con sus respectivos tiempos de permanencia (dwell time).....	106

Figura 23. Iones monitoreados en modo SIM para la determinación de DCB mediante GC-MS, incluyendo el ion cuantificador (m/z 498) y los iones calificadores (m/z 496 y 500), junto con sus respectivos tiempos de permanencia (dwell time).	106
Figura 24. Cromatograma EIC del ion m/z 284 correspondiente a HCB en muestra mediante GC-MS (modo SIM)	109
Figura 25. Cromatograma EIC del ion m/z 284 correspondiente a HCB en estándar mediante GC-MS (modo SIM)	109
Figura 26. Cromatograma EIC del ion m/z 284 correspondiente a HCB en blanco mediante GC-MS (modo SIM)	109
Figura 27. Cromatograma EIC del ion m/z 498 correspondiente a DCB en muestra mediante GC-MS (modo SIM)	110
Figura 28. Cromatograma EIC del ion m/z 498 correspondiente a DCB en estándar mediante GC-MS (modo SIM)	110
Figura 29. Cromatograma EIC del ion m/z 498 correspondiente a DCB en blanco mediante GC-MS (modo SIM)	110
Figura 30. Gráfica de linealidad para HCB	114
Figura 31. Gráfica de linealidad para DCB	114

ABREVIATURAS

COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
COP	Compuestos Orgánicos Persistentes
CIPAC	Consejo Internacional Colaborativo para el Análisis de Plaguicidas (del inglés <i>Collaborative International Pesticides Analytical Council</i>)
DCB	Decaclorobifenilo
DGSA	Dirección General de Servicios Agrícolas
DNSV	Dirección Nacional de Sanidad Vegetal
EFSA	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (<i>European Food Safety Authority</i>)
EPA	Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (<i>Environmental Protection Agency</i>)
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (Food and Agriculture Organization)
FRAC	Comité de Acción contra la Resistencia a Fungicidas (<i>Fungicide Resistance Action Committee</i>)
GC-MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (<i>Gas Chromatography–Mass Spectrometry</i>)
IAGT	Ingrediente Activo Grado Técnico
IARC	Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (<i>International Agency for Research on Cancer</i>)
INEC	Instituto Nacional de Estadística y Censo
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>)
HCB	Hexaclorobenceno
JMPS	Reunión Conjunta FAO/OMS sobre Especificaciones de Plaguicidas (<i>Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Specifications</i>)
LC-MS/MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem

(Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry)

LMR	Límite Máximo de Residuos
LOQ	Límite de Cuantificación <i>(Limit of Quantification)</i>
LOD	Límite de Detección <i>(Limit of Detection)</i>
MIDA	Ministerio de Desarrollo Agropecuario de Panamá
MGAP	Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCB	Bifenilos Policlorados
SADER	Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural
SAG	Servicio Agrícola y Ganadero
SC	Suspensión concentrada
SENASA	Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria
SFE	Servicio Fitosanitario del Estado

RESUMEN / SUMMARY

Las impurezas relevantes en productos fitosanitarios pueden representar riesgos toxicológicos y ambientales, incluso a bajas concentraciones. En el caso del clorotalonil, se han identificado como impurezas relevantes el hexaclorobenceno (HCB) y el decaclorobifenilo (DCB), ambos clasificados como contaminantes orgánicos persistentes (COP). El objetivo de este estudio fue determinar las concentraciones de estas impurezas en cuatro marcas comerciales de clorotalonil importadas a Panamá, mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS), y evaluar su cumplimiento con las especificaciones establecidas por la FAO/OMS, que fijan contenidos máximos de 0,004 % para HCB y 0,003 % para DCB, expresados con respecto al contenido de clorotalonil. Se analizaron un total de 36 muestras, evidenciando que el 25 % excedió el contenido máximo establecido para HCB, mientras que el DCB se mantuvo dentro de los valores permisibles. Estos resultados resaltan la necesidad de fortalecer el control de impurezas relevantes, con el fin de garantizar la calidad del producto y contribuir a la protección de la salud humana y del medio ambiente.

Relevant impurities in plant protection products may pose toxicological and environmental risks even at low concentrations. In the case of chlorothalonil, hexachlorobenzene (HCB) and decachlorobiphenyl (DCB) have been identified as relevant impurities, both classified as persistent organic pollutants (POPs). The objective of this study was to determine the concentrations of these impurities in four commercial brands of chlorothalonil imported into Panama using gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC–MS), and to assess compliance with FAO/WHO specifications, which establish maximum contents of 0.004% for HCB and 0.003% for DCB, expressed relative to the chlorothalonil content. A total of 36 samples were analyzed, of which 25% exceeded the maximum established content for HCB, whereas DCB remained within the permissible limits. These findings highlight the need to strengthen the control of relevant impurities to ensure product quality and contribute to the protection of human health and the environment.

INTRODUCCIÓN

Las impurezas relevantes en plaguicidas son compuestos no deseados que pueden generarse durante la síntesis, el almacenamiento o el transporte, y que pueden representar riesgos para la salud humana y el ambiente incluso, en concentraciones muy bajas. En el caso del fungicida clorotalonil, se han identificado impurezas como el HCB y el DCB, ambas clasificadas como COP debido a su toxicidad, persistencia ambiental y capacidad de bioacumulación (UNEP, 2019).

La peligrosidad de estos compuestos radica en su resistencia a la degradación, lo que favorece su acumulación en suelos, aguas y organismos vivos, así como su potencial incorporación a la cadena alimentaria a través del uso agrícola. En este contexto, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) destaca la importancia de garantizar la inocuidad de los alimentos a lo largo de toda la cadena productiva, especialmente frente a riesgos de contaminación química. En este marco, las especificaciones FAO/OMS de plaguicidas establecen criterios técnicos que no solo consideran el contenido del ingrediente activo, sino también la presencia de impurezas relevantes como un factor determinante en la calidad y seguridad de estos productos.

Si bien organismos internacionales como la FAO y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han establecido contenidos máximos para impurezas relevantes en ingredientes activos de plaguicidas, en Panamá existe información limitada sobre su presencia en productos fitosanitarios importados, lo que restringe la capacidad de vigilancia y evaluación de riesgos.

El presente estudio tiene como objetivo determinar la presencia de HCB y DCB en formulaciones de clorotalonil importadas a Panamá mediante GC-MS, y evaluar su cumplimiento con los estándares internacionales establecidos por FAO/OMS. Los resultados permitirán aportar evidencia técnica para fortalecer los controles de calidad, la regulación nacional y la protección de la salud humana y el ambiente.

CAPÍTULO PRIMERO

MARCO CONCEPTUAL

1.1. Antecedentes del Estudio

Una *impureza relevante* se define como un subproducto generado durante la fabricación o almacenamiento de un plaguicida que, en comparación con el ingrediente activo, puede resultar toxicológicamente significativo para la salud humana, el medio ambiente o fitotóxico para las plantas tratadas. Puede afectar la estabilidad del producto o provocar otros efectos adversos. Es importante subrayar que una impureza puede ser irrelevante en un plaguicida o producto y relevante en otro, aunque esté presente en ambos, ya que la relevancia se determina por los riesgos de la impureza en relación con los del ingrediente activo. (Karasali & Maragou, 2016).

El concepto de impureza relevante comenzó a consolidarse en la segunda mitad del siglo XX, impulsado por los avances en técnicas analíticas, como la cromatografía de gases (GC) en los años cincuenta (Hajšlová & Zrostlíková, 2003), el desarrollo de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en la década de 1980 (Niessen, 2006) y la posterior incorporación de métodos multirresiduos acoplados a espectrometría de masas en los años noventa. Estas innovaciones permitieron identificar en las formulaciones de plaguicidas compuestos residuales que, sin ser ingredientes activos, presentaban toxicidad significativa o persistencia ambiental (Niessen, 2006). En respuesta, organismos internacionales como la FAO y la OMS incorporaron criterios técnicos y toxicológicos para clasificar las impurezas como relevantes, y establecer contenidos máximos en las especificaciones internacionales de plaguicidas (FAO/OMS, 2016).

En la actualidad, las especificaciones técnicas de plaguicidas elaboradas por la Reunión Conjunta FAO/OMS sobre Especificaciones de Plaguicidas (JMPS) incluyen valores de contenido máximo para impurezas relevantes, definidas como aquellas cuya presencia no debe incrementar en más de un 10 % la toxicidad del Ingrediente Activo Grado Técnico (IAGT). Estos lineamientos, además de proteger la salud humana y el ambiente, sirven como referencia para que las autoridades nacionales evalúen y autoricen productos que se

comercializan en sus países. En el caso del clorotalonil, fungicida de uso agrícola ampliamente distribuido, se han identificado como impurezas relevantes el HCB y el DCB, para los cuales la FAO/OMS establece contenidos máximos de 0,004 % y 0,003 %, respectivamente, expresados con respecto al contenido de clorotalonil (FAO & OMS, 2024).

El HCB, es reconocido como una impureza relevante en diversos plaguicidas, fue utilizado en la década de 1950 en Turquía como fungicida para granos almacenados. Su aplicación provocó un brote epidémico de porfiria cutánea tardía (PCT) asociada al consumo prolongado de trigo contaminado, afectando aproximadamente a 1.000 niños con exposiciones diarias entre 0,05 y 0,2 gramos. La intoxicación alteró la síntesis de hemoglobina, generando acumulación de porfirinas y manifestaciones como orina rojiza, lesiones cutáneas fotosensibles, hipertrichosis y hepatomegalia. Aunque muchos adultos se recuperaron tras interrumpir la exposición, la mortalidad infantil alcanzó cerca del 10 % (Peters et al., 1982).

En 1965 se detectaron por primera vez trazas de bifenilos policlorados (PCB) en la vida silvestre de Suecia, lo que evidenció su amplia dispersión ambiental y su capacidad de bioacumulación en organismos vivos. Estos hallazgos, junto con estudios posteriores que confirmaron su toxicidad, persistencia y transporte a larga distancia, motivaron que la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) prohibiera su fabricación en 1979 y estableciera regulaciones estrictas sobre su uso industrial (Tanabe et al., 1988). Entre estos compuestos se encuentra el DCB, considerado una impureza relevante por su estabilidad química, su alta lipofilia y sus efectos adversos sobre la salud y el ambiente.

Los COP, como el HCB y el DCB, son sustancias estables y tóxicas que se acumulan en suelos, aguas y organismos, representando un riesgo ambiental y sanitario a escala global. Su persistencia y capacidad de transporte a larga distancia exigen monitoreo continuo y regulación estricta. La exposición prolongada a estos compuestos se ha vinculado con alteraciones hormonales,

neurotoxicidad e inmunotoxicidad. Frente a ello, se recomienda promover prácticas agrícolas más seguras, como el manejo integrado de plagas y el uso de alternativas menos tóxicas (Jones & de Voogt, 1999; Li et al., 2021).

En Panamá, el sector agropecuario emplea un volumen considerable de plaguicidas. Según el Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC), entre 2015 y 2017 se importaron en promedio 23,9 millones de kilogramos de plaguicidas agrícolas (Garcerána & Castillo, 2019). Para el periodo 2017–2019, el fungicida clorotalonil registró aproximadamente 60.414,51 kg importados, posicionándose como el tercer fungicida más usado en el país, aplicado en cultivos como banano, plátano, café, pepino y cebolla (MIDA, 2022).

La regulación de plaguicidas en Panamá le corresponde a la Dirección Nacional de Sanidad Vegetal (DNSV) del Ministerio de Desarrollo Agropecuario (MIDA), en el marco de la Ley 47 de 9 de julio de 1996 sobre Protección Fitosanitaria y del Decreto Ejecutivo No. 63 de 1997, que establecen los lineamientos básicos para su registro y control (República de Panamá, 1996; República de Panamá, 1997). No obstante, estas disposiciones se centran en ingredientes activos y carecen de mecanismos específicos para controlar las impurezas relevantes en los productos formulados.

En el marco del fortalecimiento de la regulación y el control de plaguicidas, resulta fundamental evaluar la presencia de impurezas relevantes en las formulaciones comerciales de clorotalonil importadas a Panamá. Aunque este fungicida se encuentra clasificado como de uso restringido en el país, no existen mecanismos eficaces ni datos disponibles que verifiquen las concentraciones de HCB y DCB en dichos productos. Debido a su persistencia en el ambiente, su capacidad de bioacumulación, estas impurezas constituyen un riesgo significativo para la salud humana y los ecosistemas. La ausencia de información y de acciones de supervisión específicas constituye una brecha crítica en el control de calidad de plaguicidas, lo que justifica la realización del presente estudio.

1.2. Aspectos Generales

1.2.1. Planteamiento del Problema

La exposición humana a plaguicidas y sus impurezas puede ocurrir por contacto directo, reingreso a áreas tratadas o consumo de alimentos contaminados. De acuerdo con Ambrus et al. (2003), en el marco de estudios auspiciados por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), las impurezas presentes en plaguicidas pueden representar riesgos toxicológicos incluso superiores a los del ingrediente activo, y su evaluación debe considerar tanto la toxicidad aguda como la crónica, así como su persistencia y capacidad de bioacumulación. Estos autores destacan que la toxicidad aguda y la mutagenicidad son aspectos clave en la evaluación de la exposición ocupacional, mientras que la ingesta dietética también requiere considerar la toxicidad crónica. En el caso del HCB y el DCB, ambas impurezas relevantes del clorotalonil, se encuentran reguladas internacionalmente por convenios como el de Estocolmo, debido a su carácter de COP.

El HCB, además de haber sido utilizado como fungicida organoclorado, se reconoce como una impureza tóxica presente en diversos compuestos clorados. Aunque su uso directo ha sido prohibido en numerosos países, continúa generándose como subproducto en la fabricación de plaguicidas. Su presencia ha sido ampliamente documentada en aire, agua, suelos y organismos vivos. Incluso a bajas concentraciones, su toxicidad se asocia con alteraciones hepáticas, inmunológicas y reproductivas (Starek-Świechowicz et al., 2017).

El DCB es un congénere de los PCB, compuestos ampliamente utilizados hasta su prohibición en los años setenta. A pesar de ello, persisten en el ambiente por su alta estabilidad. Se ha asociado la exposición a PCB con cloracné y hepatotoxicidad, así como con

alteraciones inmunológicas y efectos en el desarrollo (Breivik et al., 2002).

En países megadiversos como Panamá, la acumulación de COP, incluyendo HCB y DCB, constituye una amenaza creciente para la salud humana y la integridad de los ecosistemas locales. Estudios en América Latina demuestran que la agricultura familiar caracterizada por operaciones de pequeña escala, diversificación de cultivos, bajos ingresos y limitada seguridad social, expone a las comunidades rurales a una mayor vulnerabilidad frente a la toxicidad ambiental de los plaguicidas (Zúñiga Venegas et al., 2022). Este contexto de precariedad estructural dificulta la implementación de mecanismos epidemiológicos y ambientales para prevenir y mitigar la exposición crónica.

La presencia de impurezas relevantes puede generar impactos económicos significativos, al degradar la calidad del suelo y restringir la comercialización de cultivos en mercados con normativas más exigentes. En el caso del HCB, su alta estabilidad química, ilimitada degradación en suelos condicionada por la temperatura, la actividad microbiana favorece su persistencia y acumulación. Aunque presenta bajo potencial de lixiviación, no se degrada fácilmente por fotólisis en agua ni por procesos de hidrólisis, lo que potencia su transporte a lo largo de la cadena trófica. Su detección en sedimentos, peces y suelos agrícolas, con vidas medias que pueden superar los seis años, compromete la biodiversidad y la seguridad alimentaria en ecosistemas agrícolas (ATSDR, 2002).

De forma similar, el DCB, perteneciente al grupo de los PCB, presenta una elevada estabilidad química y alta lipofilia, lo que le confiere una fuerte afinidad por la materia orgánica en suelos y sedimentos. Su escasa solubilidad en agua, resistencia a la biodegradación permiten que se acumule en cuerpos hídricos y suelos contaminados por largos periodos, afectando microorganismos beneficiosos, insectos, plantas y

fauna acuática. El DCB puede sufrir procesos de volatilización en ambientes cálidos, contribuyendo a su dispersión atmosférica y posterior deposición en regiones distantes del sitio original de uso o liberación (UNEP, 2019). Estas características hacen del DCB una amenaza para la integridad de los compartimientos ambientales y un obstáculo para el cumplimiento de compromisos internacionales sobre contaminantes orgánicos persistentes.

En Panamá, la DNSV del MIDA posee la facultad de registrar, fiscalizar y supervisar el uso de plaguicidas conforme a la Ley 47 de 1996 (República de Panamá, 1996) y el Decreto Ejecutivo No. 63 de 1997 (República de Panamá, 1997). No obstante, la ausencia de lineamientos técnicos y planes específicos de monitoreo debilita el sistema nacional de control de calidad, dificultando la prevención de contaminaciones adicionales y limitando la capacidad del país para alinearse con los estándares internacionales que buscan minimizar riesgos toxicológicos y ambientales.

Por su parte, el país se acoge a los lineamientos del Consejo Colaborativo Internacional de Análisis de Plaguicidas (CIPAC, por sus siglas en inglés) para la aplicación de métodos normalizados en el análisis de ingredientes activos y cuenta con un programa nacional de control de calidad de plaguicidas. Sin embargo, este programa está enfocado en ingredientes activos y no incluye el componente de vigilancia de impurezas relevantes. La ausencia de controles adecuados frente a compuestos como el HCB y el DCB, ambos persistentes y bioacumulativos, incrementa la vulnerabilidad del país ante problemas de contaminación crónica y sus implicaciones sobre la biodiversidad y la salud pública. Este vacío regulatorio es especialmente preocupante y, aunque se encuentren en concentraciones muy bajas, poseen un alto potencial de daño para la salud humana y el medio ambiente, lo que evidencia la necesidad de fortalecer el control integral de la calidad de los plaguicidas en el país.

Por lo tanto, la presente investigación busca responder la siguiente pregunta: ¿Las concentraciones de HCB y DCB en el clorotalonil importado a Panamá superan los contenidos máximos establecidos por la FAO/OMS?

1.2.2. *Justificación del Estudio*

El uso de productos fitosanitarios es fundamental para proteger los cultivos y garantizar la productividad agrícola. No obstante, su aplicación conlleva riesgos potenciales para la salud humana y el ambiente, especialmente cuando los productos no han sido debidamente evaluados o se utilizan de forma inadecuada (Hidalgo, 2014). Investigaciones en el ámbito agroindustrial han señalado que el uso intensivo de plaguicidas incrementa la probabilidad de exposición a contaminantes asociados y sus efectos sobre los ecosistemas productivos (Garcerán & Castillo, 2019).

Uno de los principales riesgos está relacionado con las impurezas relevantes: sustancias químicas no deseadas que pueden generarse durante la síntesis, el almacenamiento o el transporte de los plaguicidas. Estas impurezas, como el HCB y el DCB en formulaciones de clorotalonil, han sido ampliamente estudiadas por su toxicidad, persistencia y capacidad de bioacumulación (Starek-Świechowicz et al., 2017; Carpenter, 2006).

Desde una perspectiva ambiental, estos compuestos persisten en el suelo, el agua y los organismos vivos, generando riesgos acumulativos para la biodiversidad y la salud pública (ATSDR, 2002). Debido a su alta estabilidad química, pueden desplazarse a grandes distancias y acumularse a lo largo de la cadena alimentaria, por lo que se recomienda un monitoreo continuo (Jones & de Voogt, 1999).

En Panamá, la DNSV del MIDA es la entidad responsable de regular la

calidad de los plaguicidas. La Ley 47 de 9 de julio de 1996 sobre Protección Fitosanitaria, en su artículo 46, confiere a la DNSV la autoridad para registrar, fiscalizar y supervisar el uso, manejo y aplicación de plaguicidas y fertilizantes. A su vez, el Decreto Ejecutivo No. 63 de 1 de septiembre de 1997 establece los lineamientos para el registro, control de calidad y monitoreo de residuos de estos productos en plantas y productos vegetales.

Sin embargo, no existe un plan nacional específico para la detección y cuantificación de impurezas relevantes en plaguicidas, a pesar del riesgo significativo que estas sustancias representan para la salud humana y el medio ambiente. Esta brecha regulatoria resulta especialmente preocupante, dado que la presencia de impurezas tóxicas en formulaciones agrícolas puede contribuir a la contaminación persistente de suelos, cuerpos de agua y organismos vivos, generando efectos adversos sobre la biodiversidad y el bienestar humano.

La determinación, cuantificación y regulación de impurezas relevantes constituyen componentes esenciales en la evaluación de plaguicidas, debido a su impacto en la seguridad del producto, su aceptación comercial y los procesos de registro a nivel nacional e internacional. La ausencia de controles alineados con estándares internacionales puede afectar la confianza en los sistemas de seguridad agroalimentaria, limitar el acceso a mercados exigentes y debilitar la protección ambiental y la salud pública. Por ello, el presente estudio tiene como objetivo determinar la presencia de las impurezas relevantes HCB y DCB en formulaciones comerciales de clorotalonil importadas a Panamá mediante GC-MS, aportando evidencia científica para fortalecer la regulación nacional, optimizar los controles de calidad y contribuir a la protección de la salud pública y el ambiente.

1.2.3. Hipótesis de Trabajo

Hipótesis nula (H_0):

Las concentraciones de las impurezas relevantes HCB y DCB en el clorotalonil importado a Panamá cumplen con los contenidos máximos establecidos por la FAO/OMS.

Hipótesis alternativa (H_1):

Las concentraciones de las impurezas relevantes HCB y DCB en el clorotalonil importado a Panamá no cumplen con los contenidos máximos establecidos por la FAO/OMS.

1.2.4. Objetivos del Estudio

Objetivo General

Determinar las concentraciones de impurezas relevantes presentes en las formulaciones de clorotalonil importadas a Panamá, utilizando GC-MS.

Objetivos Específicos

- Validar una metodología analítica por GC-MS para la cuantificación de HCB y DCB, como impurezas en formulaciones de clorotalonil importadas a Panamá.
- Determinar las concentraciones de HCB y DCB presentes en muestras representativas de clorotalonil importado a Panamá.
- Comparar las concentraciones determinadas con los contenidos máximos establecidos según las especificaciones FAO/OMS para el ingrediente activo técnico clorotalonil.
- Evaluar la variabilidad en los niveles de impurezas relevantes (HCB y DCB) en formulaciones de clorotalonil importadas a Panamá, considerando factores como marca comercial y lote de fabricación.

1.3. Cobertura del Estudio

El presente estudio contempla la recolección de muestras de formulaciones comerciales de clorotalonil en puntos de venta y distribuidores agropecuarios autorizados, ubicados en tres provincias de alta relevancia productiva y con elevado uso de este fungicida en Panamá: Chiriquí, Coclé y Panamá, como se muestra en la Figura 1. La selección de estas provincias se fundamenta en un análisis retrospectivo de la base de datos del Laboratorio de Control de Calidad de Plaguicidas y Fertilizantes de la Dirección Nacional de Sanidad Vegetal (DNSV) del Ministerio de Desarrollo Agropecuario (MIDA), correspondiente al periodo 2015–2023. Dicho análisis permitió identificar que estas regiones concentran el mayor número de ingresos de muestras de clorotalonil para la verificación del contenido de ingrediente activo.

Si bien en Panamá no se dispone de antecedentes documentados sobre la determinación de impurezas relevantes, específicamente HCB y DCB, en formulaciones de clorotalonil, la selección de estas provincias responde a su representatividad en términos de uso, distribución y comercialización del producto a nivel nacional. La cobertura geográfica del estudio abarca zonas estratégicas que concentran una proporción significativa del consumo de clorotalonil en el país, lo cual fortalece la pertinencia y la aplicabilidad de los resultados obtenidos.

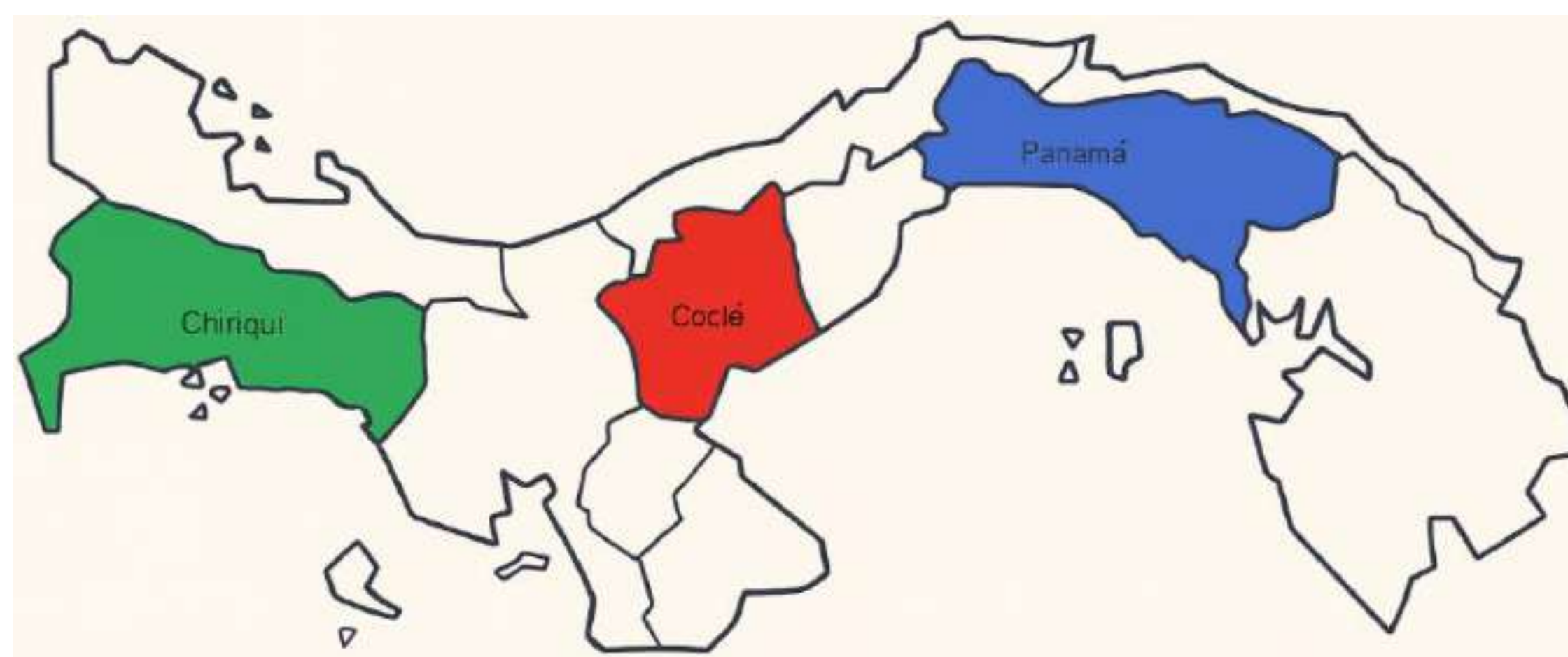


Figura 1. Mapa de Panamá con provincias incluidas en el estudio: Chiriquí (verde), Coclé (rojo) y Panamá (azul). Fuente: elaboración propia.

1.4. Limitaciones

El estudio presenta ciertas limitaciones que deben ser consideradas en la interpretación de los resultados. En primer lugar, el análisis se centró exclusivamente en dos impurezas relevantes, HCB y DCB, sin incluir la evaluación de otros compuestos asociados, como los metabolitos de degradación del clorotalonil. Entre estos, destacan el 4-hidroxiclorotalonil (SDS-3701) y el metabolito R611965, que se generan a partir de la degradación del ingrediente activo en matrices ambientales como suelo, agua o tejidos biológicos. Diversos estudios han evidenciado que estos compuestos presentan toxicidad significativa, incluyendo efectos citotóxicos, mutagénicos y posibles alteraciones del sistema inmunológico en modelos experimentales (EFSA, 2018).

El análisis se realizó sobre muestras representativas de productos importados durante un periodo específico, por lo que los resultados obtenidos no necesariamente reflejan la variabilidad temporal ni abarcan la totalidad de marcas o lotes disponibles en el mercado nacional. Adicionalmente, la disponibilidad de información histórica sobre la presencia de impurezas relevantes en formulaciones comerciales de clorotalonil fue limitada, lo cual restringe la posibilidad de establecer comparaciones directas con estudios previos o con datos reportados en otros países de la región.

Finalmente, las limitaciones logísticas y presupuestarias impidieron la implementación de estudios complementarios de exposición ambiental o biomonitoreo. La inclusión de este tipo de evaluaciones habría permitido fortalecer la interpretación de los hallazgos desde un enfoque integral de riesgo toxicológico en poblaciones potencialmente expuestas.

CAPÍTULO SEGUNDO
MARCO TEÓRICO-REFERENCIAL

2.1. Generalidades de los plaguicidas y sus impurezas relevantes

El Código Internacional de Conducta para la Distribución y Utilización de Plaguicidas define los plaguicidas como “cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo los vectores de enfermedades humanas o de los animales, las especies no deseadas de plantas o animales que causan perjuicio o que interfieren de cualquier otra forma en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, productos agrícolas, madera y productos de madera o alimentos para animales, o que pueden administrarse a los animales para combatir insectos, arácnidos u otras plagas en o sobre sus cuerpos” (FAO, 1990). La Figura 2 ilustra la aplicación terrestre de plaguicidas en cultivos agrícolas.



Figura 2. Aplicación terrestre de plaguicida. Fuente: FAO

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) define los productos fitosanitarios como sustancias o mezclas utilizadas para proteger los cultivos frente a enfermedades, plagas y otros organismos nocivos. Entre ellos se incluyen herbicidas, fungicidas, insecticidas, acaricidas, reguladores del crecimiento vegetal y repelentes (EFSA, s. f.).

En términos generales, los plaguicidas desempeñan un papel clave en la agricultura moderna, contribuyendo a prevenir pérdidas en la producción y a garantizar el abastecimiento alimentario. Sin embargo, su composición no se limita al ingrediente activo, ya que pueden contener otros componentes como coadyuvantes, solventes e impurezas. Entre estas últimas, las denominadas impurezas relevantes son aquellas que, aun presentes en bajas concentraciones, pueden presentar riesgos significativos para la salud humana o el ambiente y, por tanto, son objeto de regulación en las especificaciones internacionales (FAO/OMS, 2016).

2.2. Clasificación de los plaguicidas

Los plaguicidas pueden clasificarse de diversas formas, siendo las más comunes aquellas basadas en su composición química y en el tipo de organismo que controlan. Esta clasificación permite organizar los productos fitosanitarios según sus propiedades, modo de acción y finalidad agrícola, facilitando su manejo seguro, la implementación de regulaciones y la evaluación de riesgos ambientales y toxicológicos.

Según su composición química, los plaguicidas se agrupan en tres categorías principales. Los orgánicos sintéticos, como organoclorados, organofosforados y carbamatos, se caracterizan por su alta efectividad, aunque muchos han sido restringidos debido a su toxicidad y persistencia (OMS, 2016). Los inorgánicos, como los derivados de cobre y azufre, han sido utilizados históricamente como fungicidas e insecticidas y aún mantienen aplicaciones relevantes. Por su parte, los biológicos, que incluyen microorganismos y extractos naturales como neem y piretrina, representan alternativas más sostenibles por su menor impacto ambiental y su utilidad en el manejo integrado de plagas (EPA, 2019).

En función del organismo que controlan, los plaguicidas se clasifican en insecticidas, fungicidas y herbicidas. Los insecticidas se emplean para el control de insectos que afectan cultivos y vectores de enfermedades; los fungicidas están dirigidos al control de hongos fitopatógenos responsables de

enfermedades como mildiu, roya o tizón; y los herbicidas se utilizan para eliminar o inhibir el crecimiento de malezas que compiten con los cultivos por recursos.

Adicionalmente, existen categorías específicas como los acaricidas, destinados al control de ácaros; nematicidas, efectivos contra nematodos; rodenticidas, utilizados para el control de roedores; molusquicidas, empleados contra caracoles y babosas; y bactericidas, utilizados en el control de enfermedades bacterianas en plantas. Esta clasificación permite seleccionar el producto adecuado según el organismo objetivo, optimizando la eficacia y reduciendo los impactos ambientales.

2.3. Importación de Plaguicidas en Panamá y enfoques regulatorios sobre impurezas relevantes en otros países

La importación de plaguicidas y el control de impurezas relevantes son aspectos clave en la regulación sanitaria y ambiental de los productos fitosanitarios. En países como Panamá, donde no existe una industria química para sintetizar ingredientes activos, los productos fitosanitarios provienen principalmente de la importación. Los mercados internacionales con mayor capacidad tecnológica concentran la producción de estos compuestos (FAO, 2016) y cuentan con sistemas regulatorios más desarrollados para el control de impurezas y contaminantes persistentes.

El uso de plaguicidas en Panamá ha estado históricamente ligado a esta dependencia de importaciones, inicialmente impulsada por la expansión agrícola y el control de vectores durante la construcción del Canal de Panamá. Actualmente, solo tres empresas locales formulan productos a partir de materia técnica importada, procedente principalmente de China, Guatemala, Venezuela, Estados Unidos, India, Costa Rica, Colombia y México (Requena Núñez, 2022).

Las importaciones de plaguicidas en Panamá han alcanzado volúmenes significativos, registrando durante el período 2015-2019 un promedio anual superior a 20 millones de kilogramos, con predominio de fungicidas, herbicidas e insecticidas. En este marco, el clorotalonil, como fungicida de uso relevante, presenta volúmenes de importación específicos que se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Volumen promedio de importación de clorotalonil en Panamá con datos disponibles (2005–2023)

Periodo	Volumen promedio importado (kg)
2005–2008	42 495
2017–2019	60 414,5
2021–2023	22 938,7

Nota. Datos elaborados a partir de Requena Núñez (2022), MIDA (2024).

En Panamá, el Plan de Control de Calidad de Plaguicidas ejecutado por la DNSV se orienta a la verificación de parámetros de calidad en las formulaciones comerciales importadas, como la concentración del ingrediente activo y el cumplimiento del etiquetado, siguiendo los lineamientos establecidos para control técnico de productos (MIDA, 2023). Sin embargo, este plan no contempla la evaluación específica de impurezas relevantes que puedan estar presentes en las formulaciones, a pesar de que estas sustancias pueden tener una toxicidad igual o superior al ingrediente activo. Esta carencia evidencia la necesidad de actualizar y fortalecer los mecanismos de control en Panamá, incorporando el análisis de impurezas relevantes como un criterio fundamental de protección a la salud y al ambiente, en alineación con las tendencias regulatorias internacionales (FAO/OMS, 2017).

A nivel internacional, diversos países y regiones han avanzado en la regulación de las impurezas relevantes. En la Unión Europea, el Reglamento (CE) No. 1107/2009 y el Reglamento de Ejecución (UE) No. 540/2011 establecen que, como requisito para la aprobación de sustancias activas, deben identificarse y cuantificarse todas las impurezas toxicológicamente relevantes (BVL, 2023).

En Costa Rica, el Servicio Fitosanitario del Estado (SFE) exige que el expediente técnico de registro incluya un perfil detallado de las impurezas relevantes presentes en el producto, el cual es evaluado bajo criterios de equivalencia, pureza y toxicidad conforme a lineamientos internacionales (MAG, 2007; SFE, 2023). Este control se encuentra respaldado por la Ley de Protección Fitosanitaria N° 7664 (1997) y por el Reglamento Técnico RTCR 484:2016, que establecen la identificación y evaluación de impurezas tóxicas como parte del proceso de registro.

En Chile, el Servicio Agrícola y Ganadero (SAG), mediante la Resolución Exenta N.º 1557 de 2014, establece la demostración de la pureza mínima de la sustancia activa, la caracterización de impurezas y la evaluación de equivalencia con un producto de referencia. La normativa exige la presentación de antecedentes toxicológicos y ecotoxicológicos de las impurezas identificadas, de acuerdo con criterios técnicos alineados con directrices de la FAO y la OCDE (SAG, 2014).

En México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y la Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural (SADER) han incorporado la obligatoriedad de identificar y evaluar las impurezas relevantes durante el proceso de registro de plaguicidas (COFEPRIS, 2019).

En Argentina, el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA) exige que en el registro de productos fitosanitarios se declare la composición completa, identificando y cuantificando las impurezas relevantes. El Manual de Procedimientos (Resolución SENASA N.º 350/99) fija límites como una fracción no identificada menor o igual al 2 % y establece parámetros analíticos para su detección (SENASA, 1999). El proyecto de Ley de Protección Fitosanitaria refuerza esta obligación al clasificar las impurezas en relevantes y no relevantes según su riesgo.

En Uruguay, el Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca (MGAP), a través de la Dirección General de Servicios Agrícolas (DGSA), establece requisitos de pureza mínima y control de etiquetado, pero no contempla un sistema específico para evaluar impurezas relevantes (MGAP, 1968).

Este panorama muestra que países como Costa Rica, Chile y la Unión Europea cuentan con marcos regulatorios que exigen la identificación, cuantificación y control de impurezas relevantes como requisito previo a la autorización o renovación de registros, mientras que en Panamá no existe un esquema específico para este fin.

2.4. Impurezas relevantes en plaguicidas

Las impurezas relevantes en plaguicidas son sustancias no intencionadas que se generan durante la fabricación, formulación o almacenamiento del ingrediente activo y que pueden representar un riesgo significativo para la salud humana y el medio ambiente. A diferencia de otras impurezas consideradas inertes o de bajo riesgo, las impurezas relevantes presentan propiedades toxicológicas adversas, pueden afectar la estabilidad del producto o provocar efectos fitotóxicos, residuales o de bioacumulación. Su identificación, cuantificación y control resulta esencial, especialmente cuando exceden los niveles umbral establecidos por organismos internacionales (FAO, 2016).

La literatura científica muestra que esta problemática no se limita a un solo ingrediente activo. Un ejemplo lo constituye el caso del insecticida organofosforado clorpirifós, en el que la presencia de sulfotep, una impureza de alta toxicidad y relevancia regulatoria, ha sido objeto de estudio. Płonka et al. (2016) desarrollaron y validaron un procedimiento basado en GC para cuantificar simultáneamente clorpirifós y sulfotep en formulaciones líquidas, destacando la importancia de contar con técnicas analíticas robustas que permitan verificar el cumplimiento de especificaciones y minimizar riesgos para la salud y el ambiente.

De manera complementaria, Karasali et al. (2014) presentaron un estudio de caso que ilustra un enfoque para detectar contaminación e impurezas en formulaciones comerciales de plaguicidas, combinando métodos cromatográficos con criterios de evaluación basados en estándares regulatorios.

De igual manera, Selim e Ibrahim (2020) evaluaron la equivalencia de formulaciones insecticidas a base de diazinón y diazinox, centrándose en el contenido de impurezas y productos de degradación. El estudio incluyó la cuantificación de contaminantes mediante GC, así como pruebas de estabilidad bajo diferentes condiciones de almacenamiento, confirmando que la variación en las impurezas puede comprometer la eficacia y seguridad del producto.

Marczewska et al. (2020) desarrollaron un método de cromatografía líquida de alta eficiencia con detector de arreglo de diodos (HPLC-DAD) para la cuantificación simultánea del fungicida azoxystrobin y su impureza relevante (Z)-azoxystrobin en formulaciones tipo suspensión concentrada. El método fue validado siguiendo las directrices SANCO/3030/99, alcanzando recuperaciones de 97–103 % para la molécula activa y 90–110 % para la impureza, con repetibilidad menor al 1 % y un límite de cuantificación (LOQ) de 0,3 µg/mL para la impureza.

La literatura resalta que la presencia de impurezas relevantes puede alterar de manera significativa el perfil de riesgo de los plaguicidas, aun cuando estas se encuentren en niveles traza. Barber et al. (2005) documentaron que el HCB presenta elevada persistencia ambiental y capacidad de transporte a largas distancias. De manera complementaria, Covaci et al. (2009) evidenciaron que los PCB pueden bioacumularse y transferirse a la cadena alimentaria.

Sinkkonen y Paasivirta (2000) señalaron que los tiempos de vida media de compuestos organoclorados como HCB y PCB son suficientemente

prolongados como para considerarlos contaminantes persistentes en modelos de evaluación ambiental. Este planteamiento se amplía con lo expuesto por Fenner et al. (2013), quienes destacan la necesidad de integrar la degradación de plaguicidas y sus impurezas en los esquemas de evaluación de riesgos. En concordancia, Ritter et al. (2009) subrayan que los contaminantes orgánicos persistentes (COP) constituyen una categoría prioritaria en la valoración regulatoria debido a sus efectos crónicos y su potencial de dispersión global.

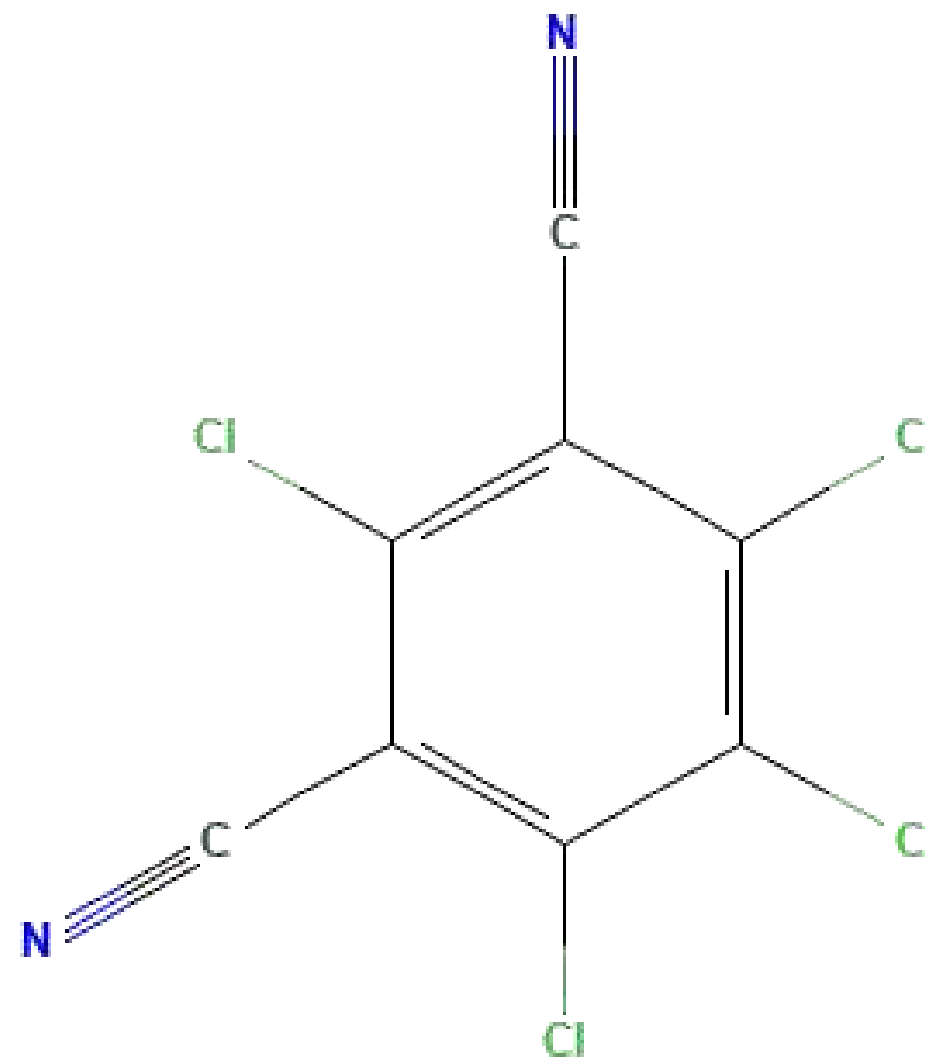
Estas impurezas pueden generarse en distintas etapas del ciclo de vida del producto, principalmente durante la síntesis química del ingrediente activo, los procesos de formulación y almacenamiento. Durante la fabricación, reacciones secundarias pueden producir subproductos no deseados que permanecen en el producto final (Ambrus, 2003).

El almacenamiento prolongado y las condiciones ambientales adversas, como la exposición a la luz, la humedad o temperaturas extremas, pueden inducir procesos de degradación del ingrediente activo y la formación de nuevas impurezas. Entre los mecanismos más frecuentes se encuentran la hidrólisis, la oxidación y la fotodegradación, que pueden modificar tanto la estructura química como las propiedades toxicológicas del producto (FAO, 2016).

2.5. Generalidades del Plaguicida Clorotalonil

El clorotalonil (CAS 1897-45-6; CIPAC 288) es un fungicida no sistémico, clasificado químicamente como un dinitrilo. Corresponde al benceno-1,3-dicarbonitrilo, sustituido con cuatro átomos de cloro en las posiciones 2, 4, 5 y 6 del anillo aromático, cuya estructura química se muestra en la Figura 3 (Tomlin, 2009). Fue introducido por primera vez en 1966 por Diamond Shamrock Corp. y ha sido ampliamente utilizado desde entonces para el control de diversas enfermedades fúngicas en cultivos agrícolas y ornamentales (EFSA, 2018). Su modo de acción consiste en inhibir la actividad enzimática de hongos patógenos, interfiriendo en los procesos metabólicos y provocando la muerte celular.

Se presenta generalmente en formulaciones como polvos mojables, gránulos dispersables y suspensiones concentradas, y se aplica principalmente mediante pulverización foliar. Es eficaz contra una amplia gama de enfermedades como mildiu, antracnosis, alternaria, septoriosis y sigatoka negra en banano, lo que ha contribuido a su uso masivo en agricultura intensiva (FAO, 2016).



2,4,5,6-tetraclorobenceno-1,3-dicarbonitrilo

Figura 3. Clorotalonil. Fuente: PubChem (2025)

El clorotalonil es un fungicida de contacto de amplio espectro que actúa de manera preventiva contra numerosas enfermedades fúngicas, entre ellas el mildiu, el alternaria, el oídio, la septoriosis, la botrytis y diversas manchas foliares. Su modo de acción es multisitio, lo que le permite interferir en distintos procesos metabólicos del hongo. Esta característica, clasificada dentro del grupo M05 por el Comité de Acción contra la Resistencia a Fungicidas (FRAC), dificulta el desarrollo de resistencia en los patógenos y convierte al clorotalonil en una herramienta fundamental dentro de los programas de manejo integrado de enfermedades (USDA-OPMP, 2021).

Se utiliza en cultivos como papa, tomate, cebolla y cucurbitáceas (pepino, calabaza y sandía), aplicándose principalmente en etapas tempranas como medida preventiva o en respuesta a condiciones favorables para el desarrollo de patógenos. En papa y tomate, la dosis recomendada es de aproximadamente 1,5 kg de ingrediente activo por hectárea, con aplicaciones

cada 7 a 14 días. En el caso de la cebolla, se aconseja iniciar los tratamientos en la fase vegetativa para prevenir la aparición de mildiu y manchas foliares (JMPR, 2010; Turini, 2003). En la Tabla 2 se resumen los principales cultivos, regiones de uso, objetivos de control y tipos de aplicación del clorotalonil a nivel nacional e internacional.

Tabla 2. Principales usos del clorotalonil por cultivo y región

Cultivo	Principales países/Regiones de uso	Objetivo de control	Tipo de aplicación
Banano	Panamá, Costa Rica, Ecuador	Sigatoka negra (<i>Mycosphaerella fijiensis</i>)	Aérea y terrestre
Plátano	Panamá, República Dominicana	Sigatoka negra	Aérea y terrestre
Pepino	México, España, Panamá	Mildiu (<i>Pseudoperonospora cubensis</i>)	Pulverización foliar
Cebolla	España, Panamá, Perú	Mildiu (<i>Peronospora destructor</i>)	Pulverización foliar
Café	Brasil, Panamá, Colombia	Roya del café (<i>Hemileia vastatrix</i>)	Pulverización foliar
Tomate	México, Italia, EE.UU.	Alternaria y mildiu	Pulverización foliar
Papa	Perú, EE.UU., Francia	Tizón tardío (<i>Phytophthora infestans</i>)	Pulverización foliar

Fuente: elaboración propia a partir de USDA-OPMP (2021), JMPR (2010), Turini (2003), NCAP (1997) y EPA (2023).

Por su limitada movilidad sistémica, el clorotalonil requiere una cobertura foliar completa para garantizar su eficacia. Esta ha sido documentada en diversos ensayos agrícolas, tanto en condiciones tropicales como templadas, consolidándose como uno de los fungicidas más utilizados a nivel mundial. En Estados Unidos, se ha reportado un uso agrícola promedio de

aproximadamente 9 millones de libras de clorotalonil por año, aplicadas sobre cerca de 8 millones de acres de cultivos (EPA, 2012).

Desde el punto de vista fisicoquímico, el clorotalonil presenta baja solubilidad en agua, alta estabilidad química y moderada persistencia en el ambiente, con una vida media en suelos que puede variar de 1 a 3 meses dependiendo de las condiciones (ATSDR, 2002). No obstante, su degradación puede generar metabolitos y subproductos de preocupación, incluyendo impurezas relevantes como el HCB y el DCB durante su síntesis.

A nivel internacional, el clorotalonil está registrado en numerosos países, pero su uso ha sido objeto de restricciones y prohibiciones en regiones como la Unión Europea, donde se revocó su autorización en 2019 debido a preocupaciones sobre la seguridad ambiental y el riesgo de formación de metabolitos persistentes en aguas subterráneas (EFSA, 2018).

En Panamá, este fungicida se emplea principalmente en cultivos de alto valor comercial como banano, plátano, café, pepino y cebolla (MIDA, 2022). En la provincia de Bocas del Toro, particularmente en la zona de Changuinola la mayor área agrícola sujeta a aspersiones aéreas, su aplicación para el control de la sigatoka negra en banano ha sido documentada como una práctica intensiva. Entre 1995 y 1996, Penagos estudió la relación entre una dermatitis tipo “cenicienta”, irreversible en trabajadores bananeros de esta región, y la exposición a plaguicidas, identificando una reacción de hipersensibilidad al clorotalonil en los trabajadores afectados (MIDA, 2022)

El clorotalonil se encuentra en la lista de plaguicidas altamente peligrosos registrados en Panamá, lo que subraya la necesidad de mantener un estricto control de calidad sobre este producto. En las secciones siguientes se detallan sus principales aplicaciones agrícolas, las impurezas relevantes que pueden estar presentes en sus formulaciones, así como las restricciones y regulaciones vigentes a nivel internacional y nacional.

2.6. Impurezas relevantes del clorotalonil

Las impurezas más significativas presentes en productos comerciales de clorotalonil incluyen el HCB y el DCB, los cuales pueden generarse como subproductos durante su síntesis o procesos de degradación (FAO, 2016). Ambas sustancias son motivo de alta preocupación debido a su toxicidad, persistencia ambiental y capacidad de bioacumulación (ATSDR, 2002). Han sido clasificadas como COP, vinculados con efectos adversos en la salud humana y los ecosistemas, incluso en concentraciones muy bajas (UNEP, 2017). Por ello, su detección y cuantificación exige la aplicación de métodos analíticos sensibles y validados, especialmente en productos importados.

Información reciente presentada ante la Convención de Rotterdam indica que los riesgos del clorotalonil no se limitan a su toxicidad intrínseca, sino también a la peligrosidad de sus metabolitos. El análisis notificado por Costa Rica destaca que varios de estos compuestos son altamente persistentes y tienen el potencial de contaminar cuerpos de agua, generando riesgos genotóxicos y carcinogénicos en mamíferos. De igual forma, la Unión Europea identificó metabolitos como R417888, R471811 y R182281 que, en diversos estudios, superaron los límites aceptables de residuos en agua, planteando preocupaciones por sus efectos crónicos y acumulativos.

Estos hallazgos refuerzan la necesidad de incluir el análisis de impurezas y productos de degradación en las evaluaciones toxicológicas y ambientales de plaguicidas, así como su incorporación en los protocolos de control de calidad durante la importación y uso de estos productos (Rotterdam Convention, 2025).

Durante la fabricación industrial del ingrediente activo técnico clorotalonil pueden generarse impurezas relevantes como consecuencia de reacciones secundarias que ocurren durante los procesos de síntesis y purificación. En el caso del clorotalonil, el HCB y el DCB son reconocidos como impurezas relevantes del ingrediente activo técnico (FAO/OMS, 2016). En particular, el

HCB ha sido descrito como un subproducto o impureza que puede originarse durante la fabricación de diversos plaguicidas organoclorados, incluido el clorotalonil (ATSDR, 2002). Estas impurezas pueden permanecer en el ingrediente activo técnico y, posteriormente, transferirse al producto formulado cuando no son eliminadas eficientemente durante las etapas de purificación.

La concentración de estas impurezas puede variar entre diferentes fabricantes debido a diferencias en la calidad de las materias primas, las condiciones de fabricación, la eficiencia de las etapas de purificación y los sistemas de aseguramiento de la calidad implementados durante la producción del ingrediente activo técnico. Estas variaciones pueden modificar el perfil de impurezas del producto, motivo por el cual la FAO/OMS incorpora el HCB y el DCB dentro de las especificaciones internacionales y de los procedimientos de evaluación de equivalencia aplicables al clorotalonil (FAO/OMS, 2016).

Debido a que los procesos específicos de síntesis del clorotalonil constituyen información técnica confidencial de los fabricantes, la literatura científica describe de manera general los mecanismos de formación y permanencia de estas impurezas, sin detallar las condiciones particulares empleadas en cada proceso industrial.

2.6.1. Síntesis industrial del clorotalonil y generación de impurezas relevantes

La síntesis industrial del clorotalonil se realiza mediante la cloración catalítica del isoftalonitrilo empleando cloro gaseoso, nitrógeno y un catalizador específico de cloración. Zhang (2012) describió un proceso desarrollado en dos etapas consecutivas, mediante un reactor de lecho fluidizado seguido de un reactor de lecho fijo, con el propósito de incrementar la conversión del sustrato, mejorar la pureza del producto y optimizar la eficiencia del proceso industrial. Durante este proceso, la sustitución progresiva de los átomos de hidrógeno por cloro permite obtener la estructura altamente clorada característica del clorotalonil.

No obstante, las condiciones de reacción pueden favorecer la formación de productos secundarios. La Figura 4 presenta un esquema simplificado de la posible ruta de síntesis industrial del clorotalonil.

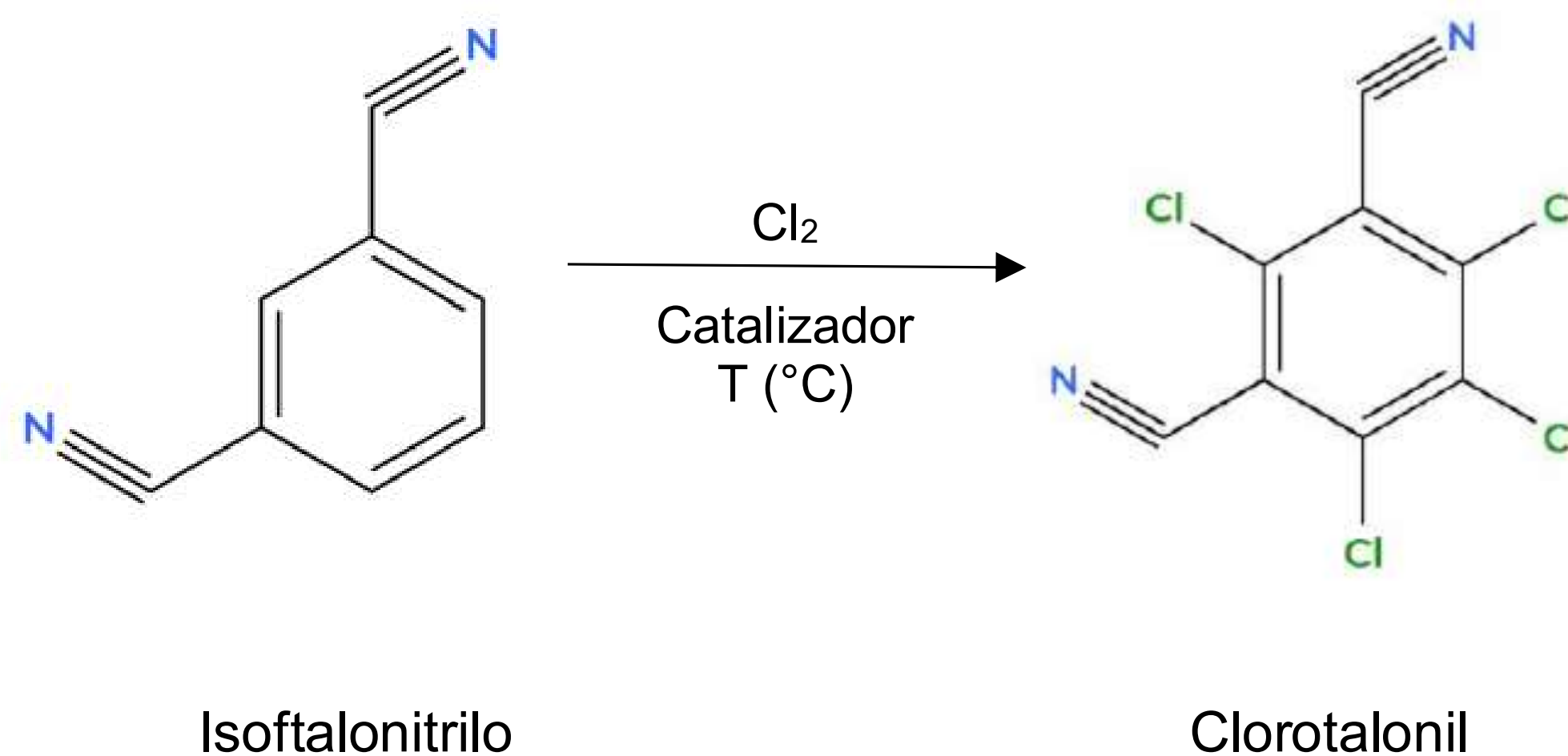


Figura 4. Esquema simplificado de la ruta de síntesis industrial del clorotalonil

Nota. Elaboración propia con base en Zhang (2012) y la patente CN102718682A.

En los procesos industriales de cloración aromática, la distribución de los productos de reacción y la formación de subproductos pueden verse influenciadas por las condiciones de reacción y operación (U.S. EPA, 1980). Bajo este principio, durante la síntesis industrial del clorotalonil, el control de estos parámetros, junto con la eficiencia de las etapas de purificación y la calidad de las materias primas, es determinante para minimizar la formación y permanencia de impurezas relevantes como el HCB y el DCB. Con fines ilustrativos, las Figuras 5 y 6 presentan esquemas conceptuales de las posibles vías de formación del HCB y del DCB durante la síntesis del clorotalonil. Estas representaciones fueron elaboradas con base en principios de la química de la cloración aromática y en la literatura técnica disponible; por tanto, constituyen propuestas conceptuales y no mecanismos experimentales demostrados para este proceso industrial.

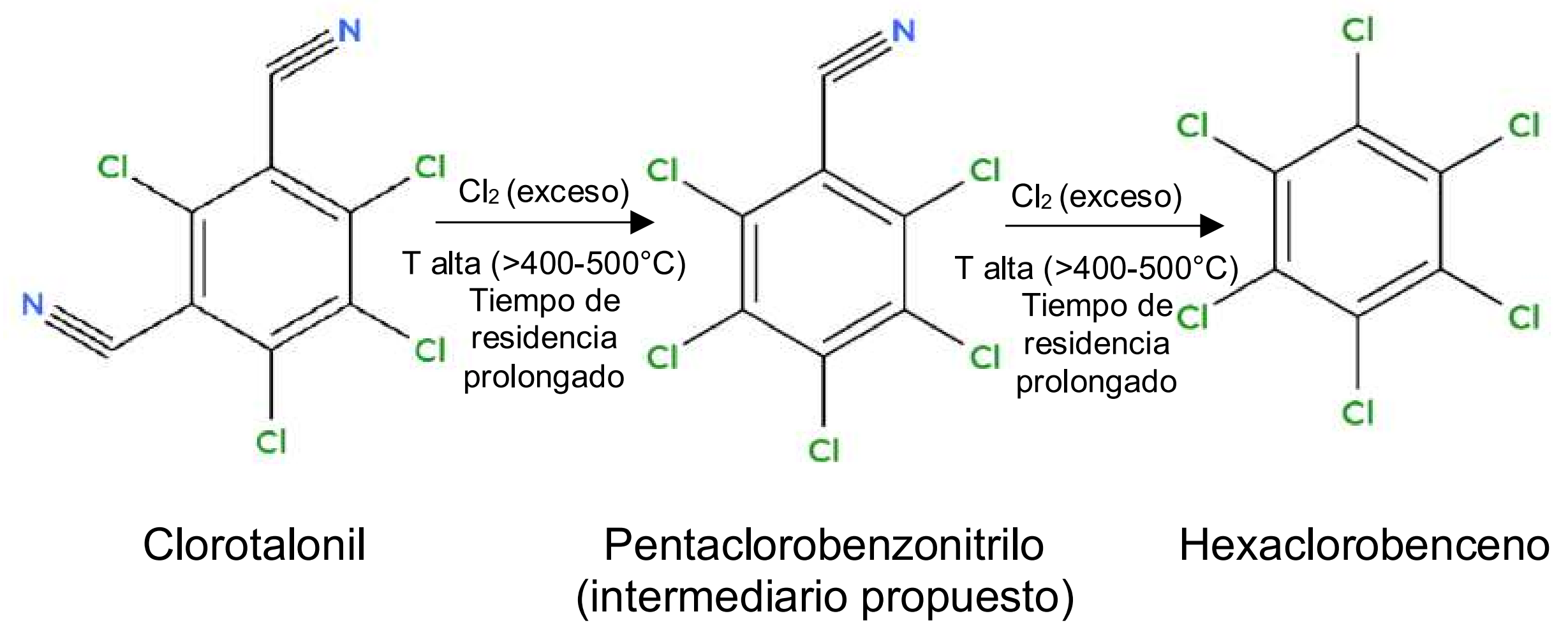


Figura 5. Esquema conceptual de una posible vía de formación de HCB durante la síntesis del clorotalonil

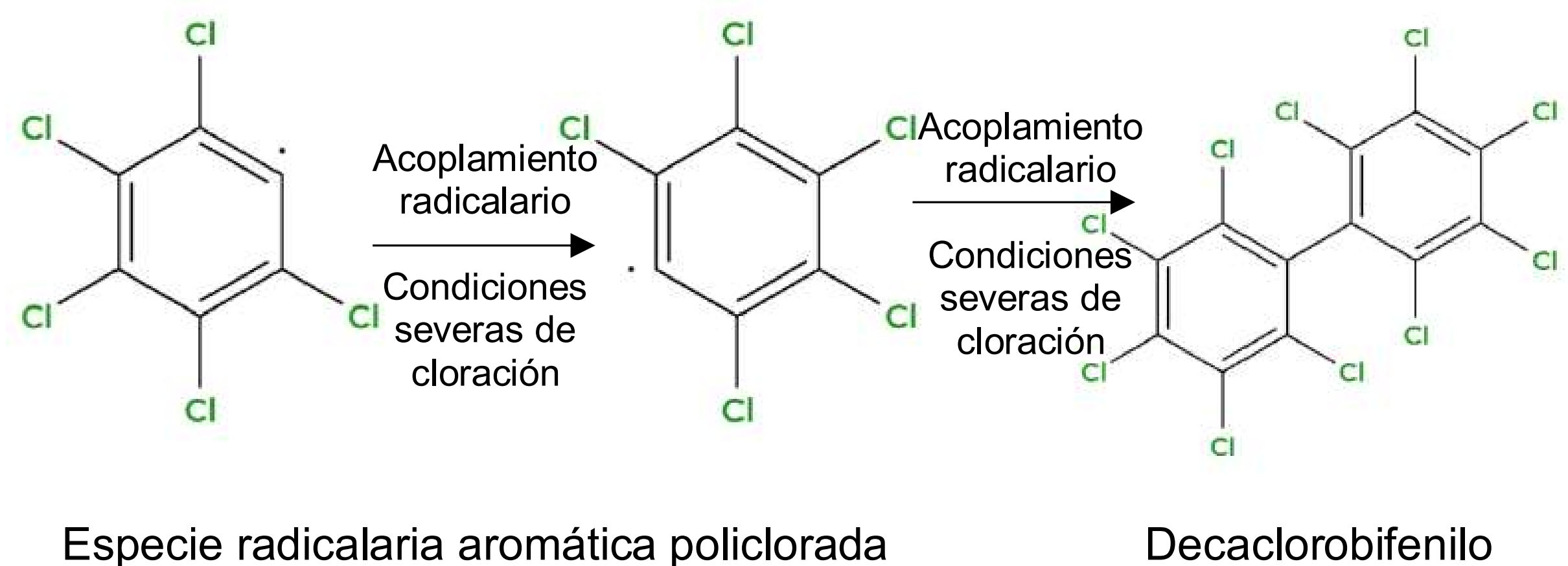


Figura 6. Esquema conceptual de una posible vía de formación de DCB durante la síntesis del clorotalonil

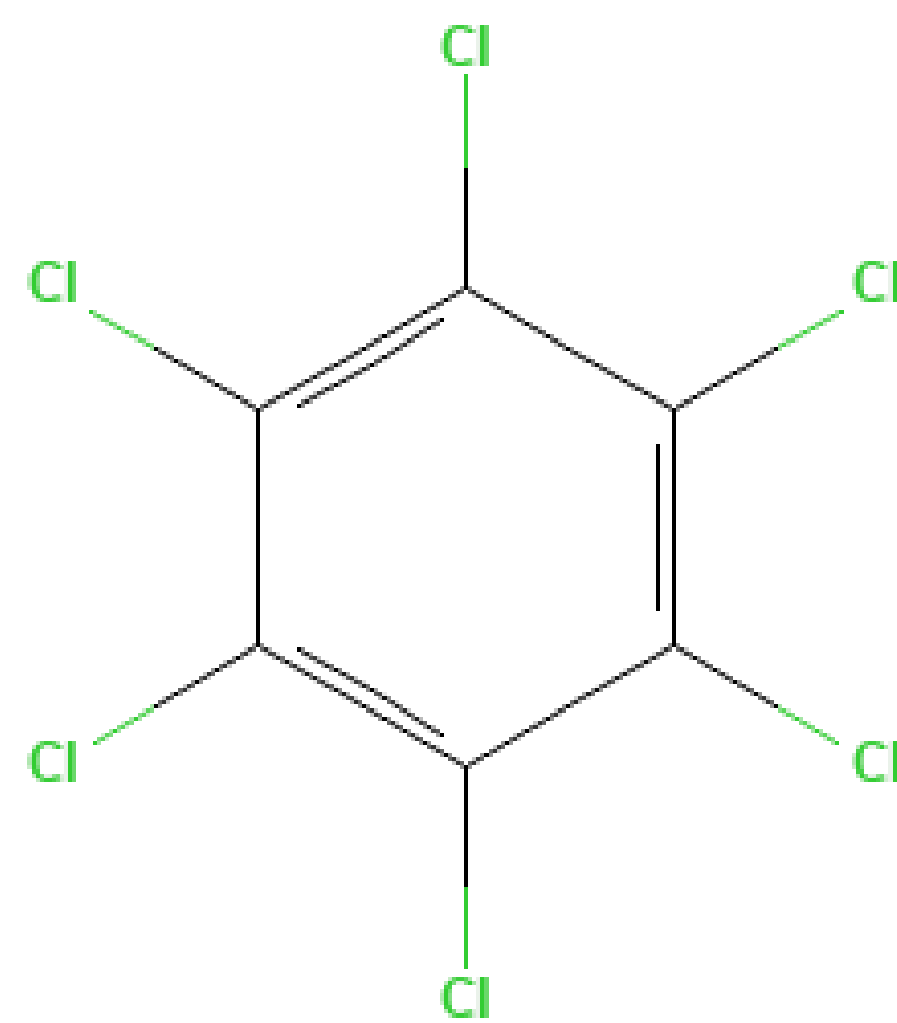
Nota. Elaboración propia con base en principios de la química de la cloración aromática y en la literatura técnica disponible. Las vías de formación presentadas constituyen propuestas conceptuales con fines ilustrativos y no representan necesariamente los mecanismos específicos ni las rutas reales de formación de las impurezas durante la síntesis industrial del clorotalonil.

En consecuencia, la concentración de estas impurezas puede variar entre diferentes fabricantes como resultado de diferencias en la pureza de las materias primas, las condiciones de síntesis, el desempeño del sistema catalítico, la eficiencia de las etapas de purificación y los sistemas de aseguramiento de la calidad implementados durante la fabricación del ingrediente activo técnico. Estas variaciones modifican el perfil de impurezas del producto, razón por la cual las especificaciones FAO/OMS establecen contenidos máximos permitidos para el HCB y el DCB dentro de los procedimientos de evaluación de equivalencia aplicables al clorotalonil (FAO/OMS, 2016).

Con el propósito de minimizar la formación de HCB, se han desarrollado estrategias dirigidas a optimizar el proceso de síntesis. En este sentido, Huang et al. (2015) propusieron un sistema catalítico basado en carbón activado modificado con cloruros metálicos y elementos de tierras raras, el cual permitió reducir el contenido de HCB a menos de 0.001 g/kg, además de mejoras en el rendimiento del proceso, la pureza del clorotalonil y la vida útil del catalizador. Estos resultados muestran que la optimización del sistema catalítico puede contribuir al control de esta impureza durante la fabricación del ingrediente activo.

2.6.2. HCB

El HCB es un compuesto organoclorado de estructura aromática simple, cuya fórmula molecular es C_6Cl_6 , en el cual los seis átomos de hidrógeno del anillo bencénico han sido sustituidos por átomos de cloro, cuya estructura química se muestra en la Figura 7. Está registrado con el número CAS 118-74-1 y se caracteriza por su elevada estabilidad química, baja solubilidad en agua y marcada lipofilia, propiedades que favorecen su persistencia y acumulación en suelos, sedimentos y tejidos biológicos (Jones & de Voogt, 1999).



1,2,3,4,5,6-hexaclorobenceno

Figura 7. Hexaclorobenceno. Fuente: PubChem (2025)

Este compuesto fue utilizado extensamente como fungicida en el tratamiento de semillas y granos durante las décadas de 1940 a 1980. Su uso se prohibió a nivel mundial tras evidenciarse graves efectos adversos, como la epidemia de porfiria tóxica documentada en Turquía por consumo de alimentos contaminados con HCB (Peters et al., 1982).

El HCB está clasificado como probable carcinógeno humano (Grupo B2) por la EPA, y forma parte de la denominada “docena sucia” de COP incluidos en el Convenio de Estocolmo (UNEP, 2001). Su toxicidad incluye hepatotoxicidad e inmunosupresión (Reed et al., 2007), así como disfunciones endocrinas y alteraciones reproductivas, incluyendo una marcada capacidad de bioacumulación en cadenas tróficas, lo que potencia sus efectos a largo plazo (Starek-Świechowiec et al., 2017).

Desde el punto de vista regulatorio, el HCB está incluido en los Anexos A (eliminación) y C (producción no intencional) del Convenio de Estocolmo. Estas disposiciones comprometen a los países parte a adoptar medidas para eliminar su producción y uso, así como a reducir al mínimo y, cuando sea factible, eliminar las liberaciones no intencionales.

En el ambiente, el HCB presenta una degradación muy lenta, lo que le permite permanecer en suelos y sedimentos durante décadas (Jones & de Voogt, 1999). En la atmósfera puede ser transportado a largas distancias, mientras que en cuerpos de agua tiende a absorberse a partículas sedimentarias, donde su degradación microbiana resulta limitada (UNEP, 2019). Esta alta persistencia favorece su acumulación en organismos acuáticos y su posterior transferencia a depredadores superiores.

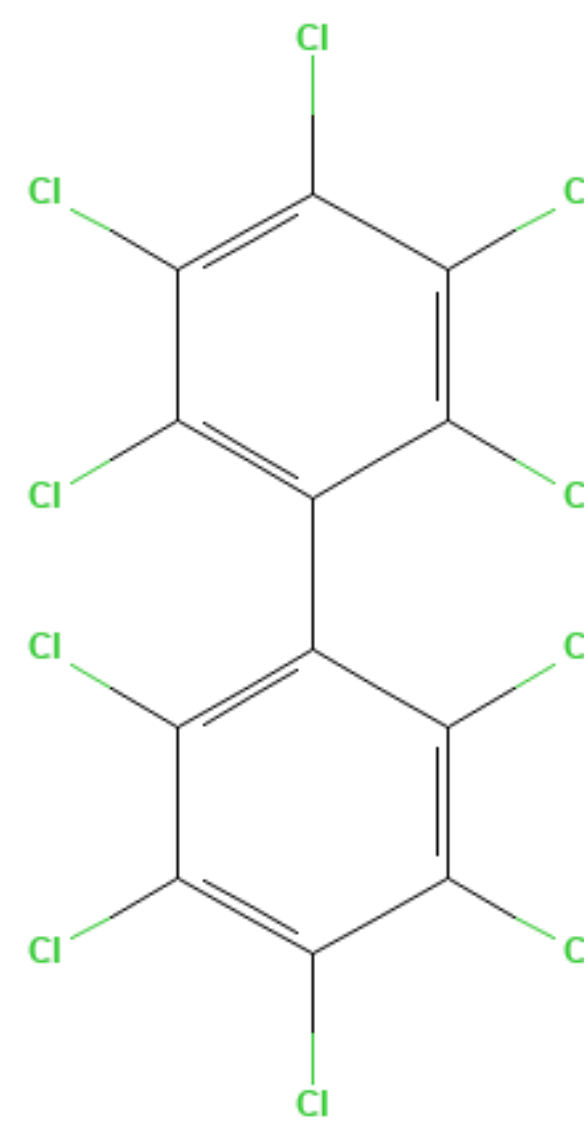
El HCB en ecosistemas ejerce toxicidad en distintos niveles tróficos. En peces e invertebrados, la exposición crónica afecta el desarrollo embrionario, causa daño hepático y reduce las tasas de supervivencia (Starek-Świechowiec et al., 2017). En aves se han documentado fallas reproductivas y adelgazamiento de la cáscara de los huevos, mientras que en mamíferos silvestres se observan alteraciones hormonales y neurológicas. Actúa como disruptor endocrino, interfiriendo con hormonas tiroideas y esteroideas, lo que afecta procesos críticos de reproducción y desarrollo. Estas características, junto con su capacidad de biomagnificación en redes tróficas, lo convierten en un contaminante de alto riesgo ecológico (UNEP, 2019).

En un modelo murino de rata Brown Norway, Michielsen et al. (2002) demostraron que la exposición al HCB provoca inflamación eosinofílica y granulomatosa, junto con hiperreactividad de las vías respiratorias in vitro.

2.6.3. DCB

El DCB es un congénere altamente clorado perteneciente al grupo de los PCB, con fórmula química $C_{12}Cl_{10}$ y número CAS 2051-26-3, cuya estructura química se muestra en la Figura 8. Su estructura está conformada por dos anillos bencénicos completamente clorados, lo que le confiere elevada estabilidad y muy baja solubilidad en agua,

propiedades que favorecen su persistencia en el ambiente (Breivik et al., 2002). Su marcada lipofilia promueve la bioacumulación en los tejidos grasos de los organismos vivos (ATSDR, 2000).



1,2,3,4,5-pentacoloro-6-(2,3,4,5,6-pentacolorofenil)benceno

Figura 8. Decaclorobifenilo. Fuente: PubChem (2025)

A diferencia del HCB, el DCB no fue empleado como plaguicida, sino como componente de mezclas industriales de PCB, principalmente en fluidos dieléctricos, aditivos en plásticos, pinturas y retardantes de llama (Safe, 1994). Estas aplicaciones comenzaron a restringirse en la década de 1970 debido a su alta toxicidad y persistencia ambiental (UNEP, 2019).

En el plano analítico, la detección de este congénere en matrices complejas ha sido objeto de diversas aproximaciones cromatográficas. Ivanov et al. (1983) desarrollaron un método de HPLC para la determinación simultánea de DCB junto con octacloronaftaleno y decacloro-1,4-dihidronaftaleno, demostrando la viabilidad de separar y cuantificar compuestos altamente clorados sin necesidad de derivatización previa. Este tipo de antecedentes metodológicos constituyen un precedente para la selección y optimización de técnicas modernas, como la GC-MS, empleada para la detección de DCB a niveles de traza.

Los PCB, incluido el DCB, están clasificados por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) como “probablemente carcinógenos para humanos” (Grupo 2A) (IARC, 2016), y por el Programa Nacional de Toxicología de EE. UU. como “razonablemente anticipados como carcinógenos humanos” (Robertson & Ludewig, 2011). Entre sus efectos se incluyen hepatotoxicidad, inmunosupresión, alteraciones endocrinas y neurotoxicidad.

En el plano regulatorio, el DCB se encuentra comprendido dentro del grupo de PCB incluidos en los Anexos A (eliminación) y C (producción no intencional) del Convenio de Estocolmo, lo que obliga a los países parte a eliminar su producción y uso y a minimizar, y cuando sea posible eliminar, las emisiones no intencionales (UNEP, 2019).

En ecosistemas, el DCB presenta alta persistencia y capacidad de transporte atmosférico, lo que permite su dispersión global y deposición en regiones remotas (Jones & de Voogt, 1999). Su marcada lipofilia favorece su bioacumulación en organismos acuáticos y terrestres, y su biomagnificación en redes alimentarias expone a depredadores tope como aves piscívoras y mamíferos marinos a concentraciones elevadas. Esta acumulación se ha asociado con alteraciones reproductivas, disminución de poblaciones de peces, así como inmunosupresión y disfunciones endocrinas en fauna silvestre.

Su presencia en suelos y sedimentos contaminados puede modificar la actividad microbiana, afectar ciclos biogeoquímicos y reducir la biodiversidad. La liberación gradual desde estos reservorios ambientales lo convierte en una fuente secundaria de exposición que mantiene niveles detectables décadas después de haber cesado su producción. Este comportamiento, junto con sus efectos crónicos y multigeneracionales, refuerza su clasificación como contaminante

orgánico persistente prioritario y justifica las acciones internacionales destinadas a su control y eliminación (Breivik et al., 2002).

2.7. Toxicología ambiental de plaguicidas y sus impurezas

La toxicología ambiental de plaguicidas y sus impurezas estudia los efectos adversos que estos compuestos provocan en organismos vivos y ecosistemas, derivados de su liberación, persistencia, acumulación en el medio ambiente. Aunque los plaguicidas son diseñados para controlar plagas y proteger cultivos, pueden generar impactos nocivos no solo en las especies objetivo, sino también en humanos, fauna no objetivo, suelos, cuerpos de agua y aire (Aktar, Sengupta & Chowdhury, 2009).

Por ello, las impurezas relevantes en plaguicidas constituyen un factor de riesgo adicional, ya que su toxicidad puede ser comparable o incluso superior a la del ingrediente activo. Estas sustancias, presentes generalmente en concentraciones bajas, han sido asociadas con efectos adversos de naturaleza aguda y crónica, que incluyen carcinogenicidad, mutagenicidad, alteraciones endocrinas, neurotoxicidad y efectos sobre la reproducción (Gilden, Huffling & Sattler, 2010).

Un aspecto crítico es que muchas de estas impurezas presentan características de contaminantes orgánicos persistentes (COP), lo que le confiere resistencia a la degradación, capacidad de bioacumulación y potencial de biomagnificación a lo largo de las cadenas tróficas. Esto incrementa su impacto ambiental, afectando a microorganismos del suelo, fauna acuática y depredadores superiores, generando desequilibrios ecológicos (Carvalho, 2017).

Desde la perspectiva regulatoria, la presencia de impurezas toxicológicamente relevantes constituye un criterio determinante para la autorización o restricción de plaguicidas en diversos países, lo que ha impulsado el establecimiento de

límites estrictos y metodologías analíticas sensibles para garantizar la inocuidad de estos productos (FAO/OMS, 2017).

Entre las impurezas presentes en algunos plaguicidas, el HCB y el DCB destacan por ser contaminantes orgánicos persistentes de alta preocupación. Ambos presentan elevada toxicidad, fuerte capacidad de bioacumulación y notable resistencia a la degradación ambiental, lo que incrementa su potencial de causar efectos adversos tanto en la salud humana como en la biodiversidad.

El HCB se ha asociado con hepatotoxicidad, disfunciones endocrinas y neurotoxicidad (ATSDR, 2002). Estudios de monitoreo ambiental han evidenciado su presencia en múltiples compartimentos y su potencial de exposición humana a través de la dieta y la inhalación. Por ejemplo, en China se han detectado concentraciones significativas de HCB en aire, suelos, sedimentos y tejidos biológicos, atribuibles tanto a usos históricos como a emisiones no intencionales, lo que confirma su persistencia y capacidad de transporte a larga distancia (Wang et al., 2010).

El DCB y otros policlorobifenilos inducen daño hepático, inmunosupresión y alteraciones neurológicas, además de ser potencialmente carcinogénicos (Breivik et al., 2002). Su persistencia en suelos, agua y sedimentos, junto con su capacidad de biomagnificación a través de las cadenas alimentarias, los vincula con efectos ambientales de largo alcance (UNEP, 2019).

En el ámbito ecológico, el HCB puede alterar las comunidades microbianas del suelo, reduciendo su capacidad de degradación orgánica y afectando ciclos biogeoquímicos esenciales (UNEP, 2019). Afectando la reproducción de aves acuáticas mediante el adelgazamiento de la cáscara de los huevos, disminuyendo el éxito reproductivo en especies vulnerables. El DCB, se acumula en peces y organismos bentónicos, provocando cambios en la estructura trófica de ecosistemas acuáticos y afectando depredadores superiores como aves y mamíferos marinos. Su persistencia en sedimentos

contaminados actúa como una fuente continua de exposición para especies que habitan o se alimentan en estos entornos.

La exposición humana a plaguicidas y sus impurezas relevantes se produce principalmente a través de vías ocupacional, ambiental y dietaria. En la vía ocupacional, trabajadores agrícolas, aplicadores de plaguicidas y personal dedicado a la formulación o manejo de estos productos están expuestos directamente a estos compuestos, principalmente mediante inhalación de aerosoles y contacto dérmico (Kishi et al., 1995). La vía ambiental implica la exposición indirecta a través de aire, agua, suelo y sedimentos contaminados, generando efectos acumulativos a largo plazo y la vía dietaria constituye una de las principales rutas de exposición a contaminantes orgánicos persistentes, debido a su bioacumulación en la cadena alimentaria, especialmente en alimentos ricos en grasas (OMS, 2010).

En exposiciones agudas, el clorotalonil puede provocar irritación respiratoria, conjuntivitis, vómitos y lesiones en la piel, reflejando su carácter irritante (Reed et al., 2007). En cuanto a sus impurezas, el HCB se ha relacionado con convulsiones, temblores y alteraciones endocrinas, así como con porfiria cutánea tóxica en poblaciones expuestas (Peters et al., 1982; ATSDR, 2002) y el DCB, como miembro de los PCB, puede ocasionar efectos hepáticos, inmunosupresión y manifestaciones dermatológicas como cloracné (ATSDR, 2000).

Las exposiciones crónicas a estos compuestos pueden inducir efectos persistentes en la salud humana. El clorotalonil ha mostrado causar hepatotoxicidad, alteraciones inmunológicas y efectos adversos en la reproducción en modelos animales (Starek-Świechowiec et al., 2017). El HCB está clasificado como probable carcinógeno humano y se ha asociado con daño hepático, alteraciones hormonales y desarrollo de tumores (ATSDR, 2002). De igual forma, el DCB y otros PCB presentan toxicidad crónica caracterizada por hepatotoxicidad, inmunosupresión y efectos neurotóxicos (ATSDR, 2000; Safe, 1994).

En ecosistemas, la persistencia y biomagnificación de estos compuestos generan efectos a múltiples niveles tróficos. En ambientes acuáticos, el HCB puede afectar la reproducción y desarrollo de peces y anfibios, mientras que los PCB inducen toxicidad hepática e inmunosupresión (Walker et al., 2018). En aves y mamíferos, la acumulación de estos contaminantes se asocia con alteraciones reproductivas, inmunológicas y neurológicas (Hebert et al., 2005).

En el contexto regional, la provincia de Bocas del Toro presenta condiciones que favorecen la dispersión y acumulación de contaminantes orgánicos persistentes, debido a su alta pluviosidad, suelos ricos en materia orgánica y proximidad entre áreas agrícolas y cuerpos de agua. Estas características incrementan la vulnerabilidad ambiental y justifican la necesidad de monitoreo y control de plaguicidas y sus impurezas en estas zonas (PNUMA, 2019).

Comprender la toxicología ambiental de estos compuestos es fundamental para el desarrollo de regulaciones efectivas, la implementación de metodologías analíticas adecuadas y el diseño de estrategias de mitigación que permitan reducir su impacto en la salud pública y el ambiente (OMS, 2010).

2.8. Validación de métodos analíticos y técnicas de determinación

La validación de un método analítico consiste fundamentalmente en establecer un requisito específico para el análisis y verificar que el método empleado cumple con las capacidades necesarias para satisfacer dicho requisito. Esto implica evaluar de manera rigurosa el desempeño del método, considerando parámetros como exactitud, precisión, sensibilidad, linealidad y especificidad, entre otros. La evaluación de la idoneidad del método es un paso esencial para garantizar resultados confiables y reproducibles. Tradicionalmente, la validación se enfocaba principalmente en la evaluación de características de rendimiento, aunque se entiende que debe abarcar un enfoque integral que asegure la adecuación del método para su aplicación específica (Eurachem, 2014).

La validación de procedimientos analíticos demanda una serie de condiciones esenciales para garantizar resultados confiables y reproducibles. Entre estos requisitos se incluyen el uso de instrumentos debidamente calificados y calibrados, métodos analíticos documentados y estandarizados, el empleo de patrones de referencia con trazabilidad y confiabilidad comprobada, así como la participación de analistas capacitados y con experiencia. Es fundamental garantizar la integridad y adecuada manipulación de las muestras analizadas. Estas condiciones, señaladas en las guías de buenas prácticas de laboratorio, permiten evaluar de manera adecuada las características analíticas durante el proceso de validación, asegurando la calidad y exactitud de los resultados (OPS, 2008).

Según CIPAC, un método analítico propuesto para la determinación de impurezas debe ser validado mediante la evaluación de parámetros como confirmación, especificidad, linealidad, exactitud, precisión (repetibilidad) y LOQ, con el fin de demostrar su confiabilidad antes de su evaluación oficial. Los criterios detallados para cada uno de estos parámetros se presentan en el Anexo 3.

En conclusión, la validación de métodos analíticos constituye un proceso esencial para garantizar que los resultados obtenidos sean confiables, comparables y científicamente sólidos. Los criterios establecidos por organismos como Eurachem, OPS, FAO/OMS, SANCO y CIPAC proporcionan un marco técnico-normativo que asegura que los métodos aplicados no solo cumplan con parámetros de desempeño, sino que también respondan a las exigencias regulatorias y de seguridad sanitaria. De esta manera, la validación permite demostrar que un método es adecuado para el propósito previsto y que los resultados generados pueden utilizarse con confianza para la toma de decisiones analíticas y regulatorias.

Para la determinación de impurezas relevantes, es necesario complementar la validación con el uso de técnicas analíticas de alta sensibilidad y especificidad, dado que estas sustancias suelen presentarse en concentraciones del orden

de $\mu\text{g/kg}$ o inferiores, pero con potencial de generar efectos toxicológicos importantes (FAO, 2016). Entre las metodologías más utilizadas se encuentran la GC-MS y la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), que permiten una separación eficiente de la matriz y una detección selectiva de los analitos (SANTE, 2023).

En el caso específico de compuestos organoclorados como el HCB y el DCB, la GC-MS es la técnica de referencia recomendada por organismos como la FAO y la CIPAC, debido a su alta resolución para analitos volátiles y semivolátiles, así como a la posibilidad de aplicar modos de adquisición selectivos, como el monitoreo de iones seleccionados (SIM) o el monitoreo de reacciones múltiples (MRM) que incrementan la sensibilidad y reducen interferencias de la matriz (CIPAC, 2017). La EPA también respalda su uso para este tipo de compuestos, al incluirla en sus métodos oficiales de análisis.

2.8.1. Cromatografía de gases–espectrometría de masas (GC–MS)

La GC–MS es una técnica analítica ampliamente utilizada para la identificación y cuantificación de impurezas relevantes en plaguicidas, especialmente aquellas clasificadas como contaminantes orgánicos persistentes. Esta metodología combina la capacidad de separación de la GC con la capacidad de identificación estructural y sensibilidad de la espectrometría de masas, lo que permite analizar compuestos en niveles traza con alta especificidad, incluso en matrices ambientales o formulaciones complejas (FAO, 2016). Además, el uso de modos de adquisición selectivos, como el monitoreo de iones seleccionados (SIM), permite incrementar la sensibilidad y selectividad del análisis al dirigir la detección hacia iones característicos de los compuestos de interés. Esto resulta especialmente útil para la determinación de impurezas presentes a bajas concentraciones en formulaciones de plaguicidas. La Figura 9 muestra un cromatógrafo de gases acoplado a espectrometría de masas.



Figura 9. Cromatógrafo de gases acoplado a espectrometría de masas.
Fuente: fotografía propia (2025)

Los analitos son vaporizados e introducidos en una columna cromatográfica, donde se separan según su volatilidad e interacción con la fase estacionaria. Un gas inerte, generalmente helio, actúa como fase móvil y transporta los compuestos hasta el analizador (Poole, 2012). Una vez separados, los compuestos ingresan al espectrómetro de masas, donde son ionizados y fragmentados en iones cargados. Estos iones se separan según su relación masa/carga (m/z) y se detectan para generar un espectro característico (de Hoffmann & Stroobant, 2007).

El acoplamiento GC-MS permite detectar fragmentos iónicos únicos generados por los analitos, facilitando su identificación aun cuando coexisten con otras sustancias o interferencias. Esta característica convierte al GC-MS en una herramienta esencial para el análisis de residuos de plaguicidas y sus impurezas en alimentos, agua, suelo y aire. Entre sus ventajas más destacadas se encuentran la alta resolución, bajos límites de detección, la

posibilidad de análisis cuali-cuantitativo y la capacidad de discriminación entre compuestos estructuralmente similares.

En el caso específico del clorotalonil, existen antecedentes analíticos dirigidos a la determinación de sus impurezas relevantes. Vargyas et al. (1995) desarrollaron un método por cromatografía de gases capilar para la determinación simultánea de clorotalonil y HCB en material técnico y productos formulados, incluyendo polvos mojables, formulaciones acuosas y gránulos dispersables. Posteriormente, Vargyas et al. (2000) evaluaron este método mediante un estudio colaborativo en diez laboratorios, utilizando materiales técnicos y formulados con concentraciones de HCB de aproximadamente 0,02 a 0,04 % (m/m), con valores de reproducibilidad (%RSDR) entre 5,2 y 22 %. Estos antecedentes evidencian la aplicación de métodos cromatográficos para la determinación de HCB como impureza asociada al clorotalonil y la importancia de contar con procedimientos analíticos validados para su control de calidad.

2.9. Regulación y control de impurezas en plaguicidas

El control de impurezas en plaguicidas es un elemento clave dentro de la regulación sanitaria y ambiental, ya que algunas de estas sustancias pueden presentar toxicidad igual o superior a la del ingrediente activo. Para reducir estos riesgos, organismos internacionales como la FAO/ y la OMS han establecido especificaciones y criterios que permiten limitar la presencia de impurezas consideradas relevantes, en concordancia con los principios de protección de la salud y el medio ambiente. Las especificaciones FAO/OMS de plaguicidas no solo consideran el contenido del ingrediente activo, sino también el control de impurezas relevantes como un componente fundamental en la evaluación de la calidad y seguridad de estos productos (FAO/OMS, 2016).

En el ámbito global, convenios como el de Estocolmo promueven la disminución de COP originados durante la producción (UNEP, 2019). De

manera complementaria, el Convenio de Rotterdam regula su uso y comercio seguro mediante el intercambio de información entre países (Rotterdam Convention, 2025).

Estas variaciones en los enfoques regulatorios resaltan la importancia de fortalecer los marcos normativos y las capacidades de monitoreo, de manera que se garantice una gestión adecuada de plaguicidas y sus impurezas, en concordancia con los objetivos de protección de la salud pública y el ambiente establecidos a nivel internacional.

Los marcos regulatorios nacionales y regionales se apoyan en lineamientos internacionales que establecen criterios técnicos para el control de impurezas en plaguicidas. La Reunión Conjunta FAO/OMS sobre Especificaciones de Plaguicidas (JMPS) proporciona evaluaciones científicas independientes que sirven de base para el establecimiento de especificaciones internacionales de calidad (FAO, 2022). Esta colaboración ha desarrollado procedimientos detallados para la evaluación de datos, incluidos aquellos relacionados con la equivalencia entre productos, constituyendo una herramienta esencial para las autoridades de registro en sus decisiones regulatorias.

Desde 2001, la FAO y la OMS elaboran conjuntamente especificaciones técnicas para los plaguicidas con el fin de establecer normas sólidas, coherentes y globalmente aplicables que garanticen su calidad y seguridad (Vincent, 2017). Entre sus objetivos principales figura el control de impurezas relevantes, entendidas como aquellas que pueden incrementar los riesgos toxicológicos o disminuir la eficacia del producto. Los manuales técnicos de ambas organizaciones incluyen directrices específicas para limitar la presencia de estas impurezas (FAO, 2022).

En este mismo marco, el CIPAC desempeña un papel fundamental en la estandarización de métodos analíticos. Esta organización fomenta el consenso científico en el desarrollo de procedimientos para la determinación de

plaguicidas y sus impurezas, mediante programas interlaboratorios que permiten evaluar la precisión y robustez de los métodos propuestos. Una vez validados, estos métodos se publican como referencia internacional y son adoptados por organismos como la FAO y la OMS en la elaboración de especificaciones técnicas (Collaborative International Pesticides Analytical Council, s.f.).

En los últimos años, CIPAC ha puesto especial énfasis en el desarrollo de metodologías para la detección y cuantificación de impurezas relevantes, en respuesta a la creciente importancia de estas sustancias dentro de las especificaciones de calidad exigidas internacionalmente. La disponibilidad de métodos validados fortalece la capacidad de los países para identificar contaminantes potencialmente tóxicos y garantizar la seguridad de los productos agrícolas en el mercado internacional.

El Convenio de Estocolmo sobre contaminantes orgánicos persistentes, adoptado en 2001 y en vigor desde 2004, tiene como objetivo proteger la salud humana y el medio ambiente frente a sustancias químicas altamente tóxicas, persistentes y bioacumulable. Entre estas sustancias se incluyen el HCB y los PCB, los cuales pueden generarse como subproductos durante la fabricación de plaguicidas. Este convenio obliga a los países firmantes a eliminar o restringir la producción, uso e importación de estas sustancias, así como a establecer mecanismos para su gestión ambientalmente racional.

Panamá ratificó el Convenio de Estocolmo el 20 de enero de 2003 mediante la Ley No. 3, comprometiéndose a reducir y eliminar progresivamente los contaminantes orgánicos persistentes en su territorio y a fortalecer las medidas regulatorias necesarias para cumplir con los estándares internacionales de protección ambiental y salud pública (Secretariado del Convenio de Estocolmo, 2023).

Para dar cumplimiento a estas obligaciones, el país ha desarrollado instrumentos como el Plan Nacional de Implementación (PIN), cuya última actualización fue presentada en 2018. Este instrumento establece estrategias para la eliminación gradual de los COP, el fortalecimiento de capacidades técnicas e institucionales y la implementación de sistemas de monitoreo ambiental (Secretariado del Convenio de Estocolmo, 2018).

El convenio también fomenta la cooperación internacional mediante asistencia técnica, transferencia de tecnología y financiamiento, apoyando a los países en desarrollo en la gestión de estos contaminantes. Asimismo, mantiene una lista dinámica de sustancias prioritarias, lo que refuerza la necesidad de que Panamá mantenga actualizadas sus políticas y planes de acción para garantizar una gestión ambientalmente racional de estas sustancias (UNEP, 2019).

En el caso específico del clorotalonil, su regulación ha sido objeto de revisión en distintas jurisdicciones debido a preocupaciones relacionadas con su impacto ambiental y sanitario. A nivel internacional, organismos como la FAO y la OMS establecen límites máximos de residuos en alimentos, con el objetivo de garantizar la seguridad del consumidor (FAO, 2016). También agencias como la EPA consideran en sus evaluaciones no solo la toxicidad del ingrediente activo, sino también la presencia de impurezas relevantes, como el HCB y el DCB, que pueden representar riesgos adicionales para la salud y el ambiente (EPA, 2021).

En años recientes, diversas jurisdicciones han adoptado medidas regulatorias más estrictas. En la Unión Europea, la autorización del clorotalonil fue revocada tras evaluaciones realizadas por la EFSA, que evidenciaron riesgos de genotoxicidad, afectación a organismos acuáticos y persistencia de metabolitos en aguas subterráneas por encima de los límites permitidos (EFSA, 2019). De manera similar, Costa Rica decidió retirar este fungicida del mercado al detectar contaminación de fuentes de agua potable y efectos

adversos en ecosistemas acuáticos, aplicando el principio de precaución como base para su prohibición (Rotterdam Convention, 2025).

En Panamá, el uso y comercialización del clorotalonil están sujetos al proceso de registro ante el Ministerio de Desarrollo Agropecuario (MIDA), conforme a normativas como el Decreto N.º 848 (RTCA) y el Manual de Procedimientos del Resuelto ALP-019-ADM-01 de 2001. Adicionalmente, el Decreto Ejecutivo N.º 467 de 2007 establece los límites máximos de residuos en productos agrícolas, mientras que la normativa vigente contempla restricciones para plaguicidas altamente peligrosos en función de su clasificación toxicológica (MIDA, 2025). Estas disposiciones reflejan un marco regulatorio en evolución, que busca fortalecer el control de riesgos asociados al uso de plaguicidas en el país.

2.10. Impacto ambiental y socioeconómico en Panamá y la región.

El uso de plaguicidas y la presencia de impurezas relevantes asociadas a estos productos representan un desafío significativo para la sostenibilidad ambiental, la salud pública y el desarrollo socioeconómico, particularmente en regiones con alta actividad agrícola como Panamá y otros países de América Latina. La persistencia, movilidad y bioacumulación de compuestos como el HCB y el DCB incrementan su potencial de generar impactos adversos a corto y largo plazo, afectando no solo a los ecosistemas, sino también a las comunidades humanas que dependen de ellos (UNEP, 2019).

La vulnerabilidad de los ecosistemas y comunidades agrícolas constituye un aspecto crítico. Las zonas con alta pluviosidad, suelos ricos en materia orgánica y cercanía a cuerpos de agua favorecen la dispersión, el transporte y la acumulación de contaminantes orgánicos persistentes, incrementando la exposición ambiental (PNUMA, 2019) y dificultando los procesos de degradación natural (Carvalho, 2017). De igual manera, las comunidades agrícolas que dependen directamente de estos recursos enfrentan un mayor

riesgo debido a la interacción constante con plaguicidas durante su almacenamiento, preparación y aplicación (Aktar et al., 2009).

Desde el punto de vista de la salud pública, la exposición a plaguicidas y sus impurezas relevantes puede generar efectos adversos que van desde manifestaciones agudas hasta enfermedades crónicas. La presencia de compuestos persistentes en el ambiente y en la cadena alimentaria aumenta la probabilidad de exposición continua en la población general, especialmente en comunidades rurales (OMS, 2010). Esta situación puede traducirse en un incremento de enfermedades asociadas a alteraciones endocrinas, neurotoxicidad, efectos carcinogénicos y trastornos reproductivos (Gilden et al., 2010), lo que representa una carga adicional para los sistemas de salud y una disminución en la calidad de vida de las poblaciones afectadas.

En el ámbito económico y de seguridad alimentaria, los impactos también son significativos. La contaminación de suelos y cuerpos de agua puede reducir la productividad agrícola, afectar la calidad de los productos y limitar su acceso a mercados internacionales con estrictos controles de inocuidad (FAO, 2016). Asimismo, los costos de remediación ambiental, medidas de control y atención de enfermedades asociadas a la exposición representan una carga económica, mientras que la pérdida de biodiversidad y de servicios ecosistémicos puede comprometer la sostenibilidad de los sistemas productivos a largo plazo (Carvalho, 2017).

En conjunto, estos factores evidencian la necesidad de fortalecer las estrategias de control, monitoreo y regulación de plaguicidas y sus impurezas relevantes en Panamá y la región. La caracterización de estas impurezas permite incorporar una visión integral del riesgo asociado a estos productos. En contextos de alta dependencia de importación, como Panamá, la evaluación de HCB y DCB en formulaciones de clorotalonil constituye una herramienta clave para la protección de la salud y el ambiente y la promoción de prácticas agrícolas más sostenibles.

CAPÍTULO TERCERO
MARCO METODOLÓGICO

3.1. Tipo y Diseño Del Estudio

Con el propósito de caracterizar la presencia de impurezas relevantes en marcas comerciales de clorotalonil importado en Panamá, se adoptó un diseño descriptivo, cuantitativo y de corte transversal. Este diseño resulta adecuado para el análisis de muestras recolectadas en un periodo determinado, sin manipulación de variables por parte del investigador, permitiendo evaluar las concentraciones de HCB y DCB bajo las condiciones reales de los productos disponibles en el mercado.

El estudio empleó un muestreo por cuotas no probabilístico, en el cual las cuotas se definieron considerando las cuatro marcas comerciales de clorotalonil con mayor frecuencia de análisis en la base de datos del Laboratorio de Control de Calidad de Plaguicidas y Fertilizantes del MIDA durante el periodo 2015–2023 (denominadas A, B, C y D). Se incluyeron las tres provincias con mayor distribución y uso del fungicida (Chiriquí, Coclé y Panamá), debido a sus características agroecológicas y a la importancia de sus cultivos de alto valor comercial. En cada combinación de provincia y marca comercial se seleccionó un lote representativo, recolectándose muestras bajo criterios de trazabilidad y asegurando la diversidad de orígenes. Posteriormente, las formulaciones fueron sometidas a análisis en laboratorio mediante GC-MS para la determinación de las impurezas relevantes HCB y DCB.

Este enfoque metodológico permitió establecer comparaciones entre marcas y regiones productivas, así como verificar el cumplimiento de las especificaciones de calidad establecidas por la FAO/OMS para el ingrediente activo técnico clorotalonil. De esta manera, se genera información útil tanto para la vigilancia regulatoria como para la evaluación preliminar de riesgos ambientales y toxicológicos asociados a la presencia de estas impurezas en productos comercializados en el país.

3.2. Variables

En la tabla 3 se muestran las variables con su definición conceptual y operacional, el indicador y su índice.

Tabla 3. Variables del estudio

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicador	Índice
Concentración de HCB	Cantidad de HCB presente como impureza relevante en el clorotalonil.	Concentración de HCB determinada mediante GC-MS en las muestras de clorotalonil analizadas.	Contenido analítico de HCB	g/Kg
Concentración de DCB	Cantidad de DCB presente como impureza relevante en el clorotalonil.	Concentración de DCB determinada mediante GC-MS en las muestras de clorotalonil analizadas.	Contenido analítico de DCB	g/Kg
Lote	Conjunto de unidades de un producto fabricadas o envasadas bajo condiciones similares e identificadas mediante un mismo código.	Código o número de lote asignado por el fabricante e identificado en las muestras analizadas.	Código o número de lote.	Alfanumérico o numérico.
Marca comercial	Denominación registrada mediante la cual se identifica y comercializa un producto fitosanitario.	Marca comercial identificada en las muestras de clorotalonil analizadas.	Identificación de la marca comercial	Categoría nominal
Cumplimiento normativo	Grado en que las formulaciones analizadas cumplen con los límites establecidos para las impurezas relevantes HCB y DCB.	Clasificación de las muestras según la comparación de las concentraciones determinadas de HCB y DCB con los límites de referencia establecidos por FAO/OMS.	Conformidad respecto a los límites de referencia	Cumple / No cumple

Fuente: elaboración propia.

Nota: Contenidos máximos permitidos según FAO/OMS: HCB ≤ 0,004 % y DCB ≤ 0,003 % del contenido de clorotalonil.

3.3. Universo

El universo de este estudio estuvo conformado por todas las formulaciones comerciales de clorotalonil correspondientes a las marcas A, B, C y D, importadas y distribuidas legalmente en la República de Panamá durante el período de investigación.

La selección de dichas marcas se fundamentó en la revisión de la base de datos histórica del Laboratorio de Control de Calidad de Plaguicidas y Fertilizantes del MIDA, que abarca el período 2015 – 2023 y evidencia que estas concentraron la mayor frecuencia de análisis en el intervalo revisado.

3.3.1. Población y Muestra

La población del estudio estuvo conformada por todas las presentaciones comerciales de clorotalonil correspondientes a las marcas A, B, C y D, disponibles en expendios agropecuarios autorizados de las provincias de Chiriquí, Coclé y Panamá durante el período de muestreo. Esta delimitación geográfica respondió a la alta relevancia productiva y de distribución en dichas provincias y al uso del fungicida en cultivos de importancia económica.

La selección de la muestra se realizó mediante un muestreo por cuotas no probabilístico, considerando como cuotas la combinación de las cuatro marcas seleccionadas (A, B, C y D) y las tres provincias previamente definidas. En cada provincia se adquirió un lote de cada marca comercial, recolectándose tres unidades comerciales independientes por lote, para un total de 36 muestras. La distribución del plan de muestreo por cuotas se presenta en la Tabla 4.

El tamaño muestral de 36 unidades se definió a partir de un diseño de muestreo por cuotas no probabilístico, considerando las principales fuentes de variabilidad de interés para el estudio: marca comercial, provincia de comercialización y lote de fabricación. La combinación de cuatro marcas comerciales y tres provincias generó 12 cuotas de análisis. En cada cuota se seleccionó un lote comercial disponible y tres unidades comerciales independientes, obteniéndose un total de 36 muestras. Este diseño permitió garantizar una representación balanceada de todas las combinaciones marca–provincia incluidas en el estudio y explorar la variabilidad de las concentraciones de HCB y DCB entre marcas, provincias y lotes. Dado el carácter exploratorio y descriptivo de la investigación, el tamaño muestral no

se determinó mediante un cálculo estadístico para inferencia poblacional, sino que respondió al diseño metodológico del estudio y a la necesidad de cubrir la totalidad de las cuotas previamente definidas.

Criterios de inclusión de las muestras:

- Estar disponibles en expendios agropecuarios legalmente autorizados por el MIDA.
- Pertenecer a las cuatro marcas comerciales (A, B, C y D) con mayor frecuencia de análisis reportada en la base de datos del Laboratorio de Control de Calidad de Plaguicidas y Fertilizantes (2015–2023).
- Corresponder a lotes en condiciones adecuadas de conservación y con trazabilidad documentada.

Tabla 4. Plan de muestreo por cuotas (no probabilístico)

Provincia	Marca comercial	Lotes	Muestras analíticas por lote	Muestras totales
Chiriquí	A	1	3	3
	B	1	3	3
	C	1	3	3
	D	1	3	3
Coclé	A	1	3	3
	B	1	3	3
	C	1	3	3
	D	1	3	3
Panamá	A	1	3	3
	B	1	3	3
	C	1	3	3
	D	1	3	3
Total	—	12	—	36

Fuente: elaboración propia.

El muestreo se llevó a cabo entre los meses de septiembre y diciembre de 2025, coincidiendo con la disponibilidad de lotes comerciales en las provincias seleccionadas.

3.4. Recolección de la Información (Instrumentos, Métodos de Control de Calidad de los Datos)

Las muestras analizadas correspondieron a formulaciones comerciales del fungicida clorotalonil tipo suspensión concentrada (SC) al 72 %, adquiridas en expendios agropecuarios autorizados de las provincias de Chiriquí, Coclé y Panamá, seleccionadas intencionalmente según los criterios de inclusión definidos en el diseño de muestreo.

Al momento de la adquisición, cada muestra fue identificada mediante un código interno de laboratorio, procediéndose al registro de la información relevante asociada al producto, incluyendo marca comercial, número de lote, provincia de adquisición y fecha de compra, con el fin de asegurar la trazabilidad durante todas las etapas del análisis. La información fue consignada en una hoja de registro de muestras comerciales diseñada para este estudio (ver Anexo 5). Posteriormente, las muestras fueron conservadas en su envase original, debidamente rotuladas y almacenadas bajo condiciones adecuadas hasta su procesamiento analítico.

La recolección de datos analíticos se realizó mediante la aplicación de un método basado en GC-MS, para la detección y cuantificación de las impurezas relevantes HCB y DCB en las muestras analizadas.

La validación del método se efectuó siguiendo los lineamientos del Manual Técnico de CIPAC (Collaborative International Pesticides Analytical Council), específicamente lo establecido en el Anexo 3, el cual define los criterios a evaluar. En esta validación se emplearon materiales de referencia certificados de HCB y DCB para el análisis correspondiente, cuyos materiales se presentan en la Figura 10.

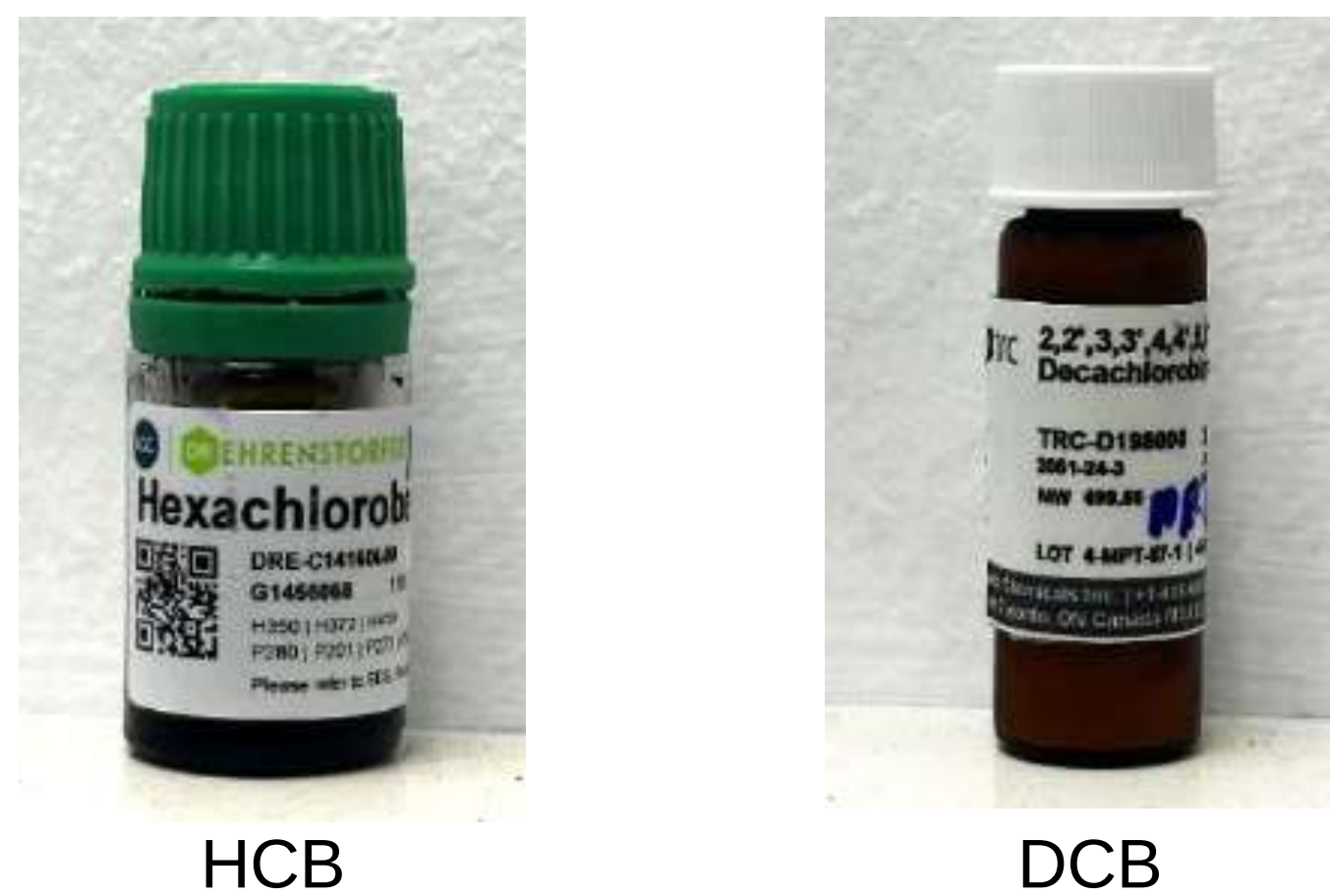


Figura 10. Materiales de referencia de HCB y DCB utilizados en la validación del método. Fuente: fotografías propias

Los métodos de control de calidad incluyeron la verificación del desempeño de los equipos al inicio de cada jornada mediante el uso de materiales de referencia certificados de HCB y DCB, con el fin de asegurar la confiabilidad de las mediciones. Se incorporaron blancos analíticos para descartar posibles contaminaciones, así como el análisis de duplicados para evaluar la reproducibilidad del método. Se realizaron ensayos de recuperación para verificar la exactitud de los resultados. Durante todo el proceso se mantuvo el control de la temperatura y de las condiciones de almacenamiento de las muestras. Los procedimientos se ejecutaron conforme a buenas prácticas de laboratorio.

3.5. Aspectos Éticos

El desarrollo del presente estudio se llevó a cabo considerando principios éticos asociados a la investigación analítica en el ámbito de control de calidad de plaguicidas, particularmente en lo referente a la integridad de los resultados, la seguridad del personal y la protección del medio ambiente. Dado que el estudio no involucró la participación de sujetos humanos ni animales, los aspectos éticos se centraron en la correcta ejecución de los procedimientos analíticos y el manejo responsable de la información generada. Por ello, la investigación fue evaluada por el Comité de Bioética de la Universidad de Panamá, el cual emitió una exención de revisión al determinar que el estudio

no implica riesgos para sujetos humanos, según consta en la Nota N.º CBUP/164/2023, presentada en el Anexo 7.

Los análisis se realizaron en el Laboratorio de Control de Calidad de Plaguicidas y Fertilizantes de la Dirección Nacional de Sanidad Vegetal (DNSV) del Ministerio de Desarrollo Agropecuario (MIDA), bajo un sistema de gestión de calidad conforme a la norma ISO 9001:2015. Se garantizó el cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio, el uso adecuado de equipo de protección personal y la verificación de los equipos analíticos, asegurando la confiabilidad y trazabilidad de las mediciones.

Adicionalmente, los datos obtenidos fueron registrados y procesados de manera íntegra, evitando cualquier tipo de manipulación o alteración, y utilizados exclusivamente con fines científicos. La gestión de residuos químicos se realizó conforme a la normativa ambiental vigente, minimizando impactos negativos sobre el entorno. Este enfoque ético respalda la validez del estudio y su contribución al control y regulación de productos fitosanitarios en Panamá.

3.6. Tipo de Análisis (Cuantificación de HCB y DCB en clorotalonil)

La preparación de las muestras se realizó a partir de formulaciones comerciales de clorotalonil 72 % SC previamente homogeneizadas, empleando un procedimiento de extracción orientado a la determinación de impurezas relevantes. Se pesó 500 mg de la muestra en un matraz volumétrico de 50 mL y se añadieron 20 mL de acetona como solvente de extracción inicial, con el objetivo de favorecer la solubilidad de los analitos de interés. Posteriormente, la mezcla fue sometida a un proceso de sonicación por 15 minutos para optimizar la eficiencia de extracción y asegurar la adecuada liberación de las impurezas presentes en la matriz.

Seguidamente, se añadieron 30 mL de tolueno como solvente orgánico compatible con el sistema cromatográfico, facilitando la transferencia de los compuestos hacia una fase adecuada para el análisis instrumental. El extracto obtenido fue filtrado mediante un filtro de nylon de 0,45 μm con el fin de eliminar partículas en suspensión y prevenir interferencias durante la corrida cromatográfica. Finalmente, la solución fue transferida a viales de análisis e inyectada en el GC-MS, operado en modo SIM, para obtener los cromatogramas y la posterior identificación y cuantificación de HCB y DCB. En la figura 11 se observan la preparación y análisis de la muestra.

El procedimiento descrito se resume en el diagrama de flujo presentado en la Figura 12, el cual permite visualizar de manera secuencial las etapas de preparación y análisis de las muestras.

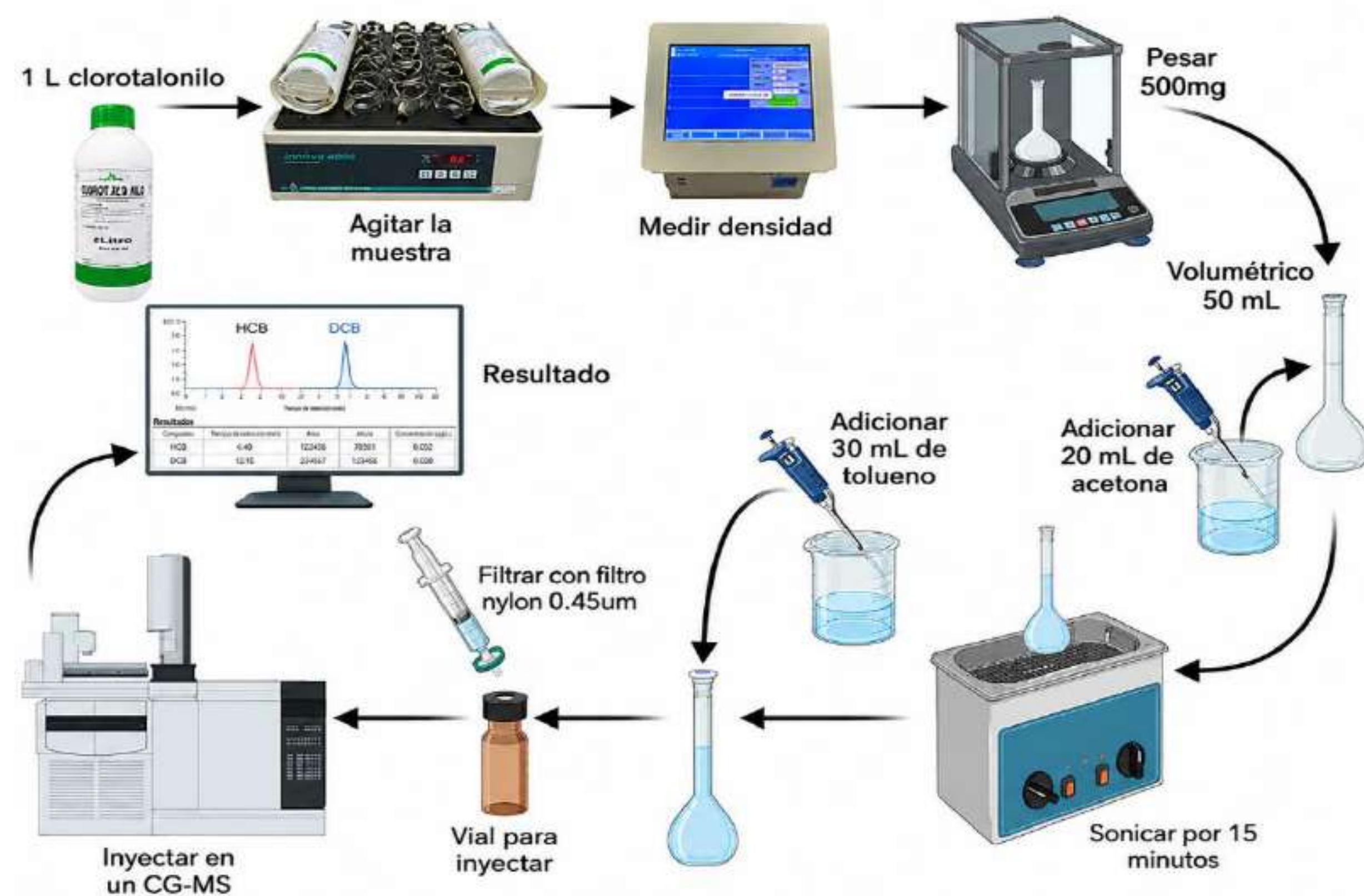


Figura 11. Preparación y análisis de la muestra. Creado en BioRender.com

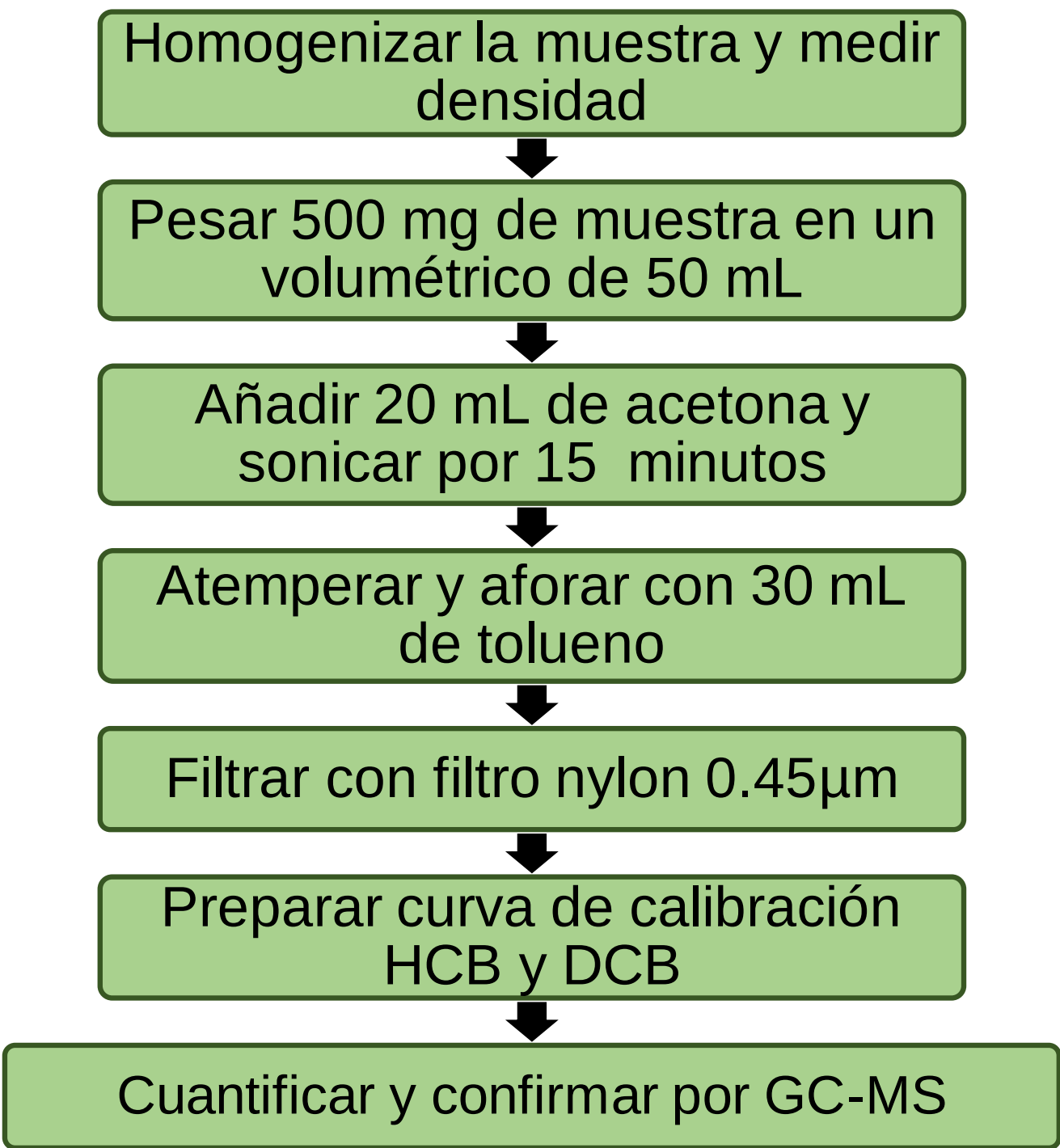


Figura 12. Diagrama de flujo de la metodología analítica

Durante el desarrollo del procedimiento analítico se emplearon diversos equipos para la preparación y análisis de las muestras, los cuales se detallan en la Tabla 5.

Tabla 5. Equipos utilizados en el análisis de muestras de clorotalonil

Equipo	Descripción	Imagen
GC-MS Agilent 7890 A / 5975 C	Sistema de GC-MS, modelo Agilent 7890A/5975C, utilizado para la identificación y cuantificación de compuestos volátiles.	
Balanza Analítica de Laboratorio OHAUS	Instrumento de precisión para medir masas con alta exactitud en laboratorio.	

Densímetro METER DDM2910	Instrumento de laboratorio utilizado para medir con precisión la densidad de líquidos.	
Innova 2100 Plataform Shaker.	Es un equipo de laboratorio que permite mezclar y agitar muestras mediante movimiento orbital, facilitando la homogeneización de soluciones.	
Sonicador ultrasónico Branson 2510	Utilizado para la homogeneización y extracción de muestras mediante la aplicación de ondas ultrasónicas.	

Fuente: elaboración propia.

3.6.1. Ajustes al método analítico

El método analítico empleado se fundamentó en el procedimiento establecido por CIPAC para la determinación de HCB y DCB en clorotalonil (ver Anexo 1). No obstante, se introdujeron modificaciones orientadas a optimizar el consumo de reactivos, mejorar la sensibilidad analítica y reducir la generación de residuos químicos, sin comprometer la integridad del método original.

En contraste con el procedimiento de referencia, que contempla diluciones sucesivas en matraces volumétricos de 50 mL y una calibración limitada a tres niveles, en el presente estudio se implementó la preparación de estándares mediante micropipeteo directo en viales

de 1 mL. Esta adaptación permitió construir una curva de calibración de diez niveles en el rango de 0,010 a 1,000 mg/L, incrementando la resolución en la evaluación de la linealidad del método.

Adicionalmente, se simplificó el sistema de solventes, prescindiendo del uso de metanol y empleando una mezcla de acetona: tolueno (2:3, v/v), lo que favorece la compatibilidad con el sistema cromatográfico y reduce la complejidad operativa del procedimiento.

Las modificaciones introducidas fueron evaluadas durante el proceso de validación, evidenciando un desempeño adecuado en términos de linealidad, precisión y veracidad, conforme a los criterios establecidos en guías internacionales.

En el Anexo 4 se presentan las condiciones instrumentales y los parámetros cromatográficos del método validado.

3.7. Análisis estadístico

La información generada durante la validación del método y el análisis de las muestras fue procesada y evaluada mediante herramientas de estadística descriptiva, utilizando software como Microsoft Excel. El tratamiento estadístico permitió evaluar el desempeño del método analítico, así como la variabilidad de las concentraciones de HCB y DCB en las muestras de clorotalonil.

3.7.1. Análisis Descriptivo

Se realizó un análisis estadístico descriptivo con el fin de caracterizar el comportamiento de los datos obtenidos durante la validación y

cuantificación de los analitos. Se emplearon las siguientes herramientas:

- Medidas de tendencia central: media aritmética.
- Medidas de dispersión: desviación estándar (DE) y coeficiente de variación (%RSD).
- Evaluación de repetibilidad: análisis de inyecciones por triplicado.
- Detección de valores atípicos: mediante la prueba de Grubbs u otros criterios estadísticos aplicables.

3.7.2. Evaluación del desempeño del método

Los parámetros de validación fueron evaluados mediante el análisis estadístico de los datos experimentales:

- Linealidad: evaluada mediante el coeficiente de determinación (R^2) de las curvas de calibración y el análisis de los residuos, considerando como criterio de aceptación un ajuste lineal adecuado ($R^2 \geq 0.99$) y residuos menores al 20 %.
- Precisión: expresada como %RSD de las mediciones repetidas, tanto en condiciones de repetibilidad como de precisión intermedia.
- Exactitud (veracidad): evaluada mediante el porcentaje de recuperación de los analitos en muestras fortificadas.
- LOD y LOQ: determinados a partir de la relación señal/ruido o de la desviación estándar de la respuesta y la pendiente de la curva de calibración.

3.7.3. Comparación de las especificaciones establecidas

Las concentraciones de HCB y DCB determinadas en las muestras fueron comparadas con los contenidos máximos establecidos por la FAO/OMS para estas impurezas relevantes en clorotalonil, correspondientes a 0,004 % para HCB y 0,003 % para DCB,

expresados con respecto al contenido de clorotalonil, según la especificación FAO 288/SC presentada en el Anexo 2.

Para realizar la comparación en las mismas unidades de los resultados analíticos, los contenidos máximos de HCB y DCB establecidos por la FAO/OMS fueron convertidos a g/kg. Para ello, se tomó como referencia el contenido teórico declarado de clorotalonil en las formulaciones analizadas (720 g/L), al cual se aplicaron los porcentajes máximos establecidos para cada impureza (0,004 % para HCB y 0,003 % para DCB); posteriormente, los valores obtenidos se dividieron entre la densidad de la formulación (1,31 kg/L) para expresarlos en g/kg. De esta manera, se establecieron como valores de referencia 0,022 g/kg para HCB y 0,017 g/kg para DCB.

A partir de estos valores se consideraron los siguientes criterios:

- Evaluación del cumplimiento: clasificación de las muestras como conformes o no conformes según los contenidos máximos establecidos.
- Relación concentración/contenido máximo: comparación de la concentración determinada con el contenido máximo de establecido.

CAPÍTULO CUARTO
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Resultados

4.1.1. Resultados de la Validación del Método Analítico

Como primer paso de la investigación, se llevó a cabo la validación del método analítico. La Tabla 6 presenta un resumen de los resultados obtenidos, cuyo detalle se muestra en el Anexo 6.

Tabla 6. Resultados de parámetros de validación para cada impureza relevante

Parámetro	HCB	DCB	Criterio de aceptación
Confirmación	Conforme	Conforme	Identificación por tiempo de retención y relación de iones
Especificidad	Método selectivo	Método selectivo	Ausencia de interferencias / Selectividad demostrada
LOD (g/kg)	0,0003	0,0003	Derivado del LOQ operacional (LOQ/3,3)
LOQ (g/kg)	0,001	0,001	Verificado mediante recuperación y precisión
Linealidad	Residuales < 20 %	Residuales < 20 %	Análisis de residuales y ajuste lineal ($R^2 \geq 0.99$)
Veracidad	90 %	89 %	75 – 125 %
Repetibilidad (%RSD)	0,8 %	0,5 %	< 7 %
Precisión intermedia (%RSD)	4,1 %	8,7 %	< 10 %

4.1.2. Resultados de los Análisis de las Muestras

Una vez validado el método analítico mediante GC-MS, se procedió al análisis de las muestras comerciales de clorotalonil recolectadas en las provincias de Chiriquí, Coclé y Panamá, cuya distribución se presenta en la Figura 13. Se evaluaron 36 muestras correspondientes a cuatro formulaciones comerciales (A, B, C y D), las cuales fueron codificadas para garantizar la trazabilidad y evitar la identificación directa de las marcas.

Se consideró un lote distinto por cada formulación en cada provincia, del cual se analizaron tres unidades comerciales independientes. La organización de las muestras se presenta en la Tabla 7. Esta estructura permitió mantener una distribución uniforme del número de muestras entre las provincias evaluadas, facilitando la comparación de los resultados obtenidos.

Los resultados obtenidos para las impurezas relevantes HCB y DCB, expresados en g/kg, se presentan en la Tabla 8.

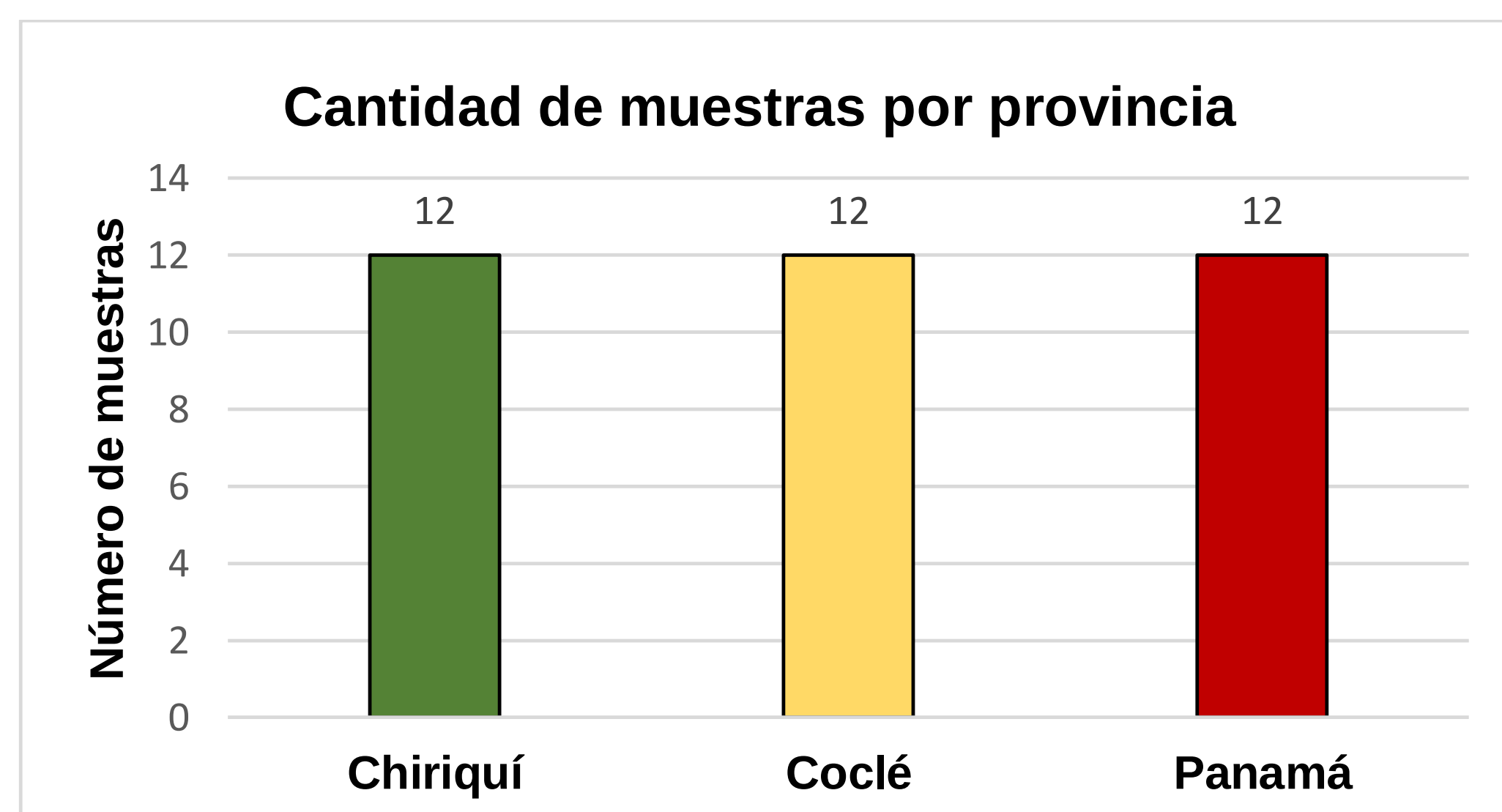


Figura 13. Distribución de las muestras por provincia

Tabla 7. Distribución de las muestras por marca, provincia y lote

Marca comercial	Provincia	Lote	Unidades analizadas
A	Chiriquí	L1	3
A	Coclé	L2	3
A	Panamá	L3	3
B	Chiriquí	L4	3
B	Coclé	L5	3
B	Panamá	L6	3
C	Chiriquí	L7	3
C	Coclé	L8	3
C	Panamá	L9	3
D	Chiriquí	L10	3
D	Coclé	L11	3
D	Panamá	L12	3

Nota. Cada unidad corresponde a un envase comercial independiente perteneciente al mismo lote.

Tabla 8. Concentraciones de HCB y DCB (g/kg) en muestras de clorotalonil por provincia

Provincia	Muestras	Resultados en g/kg	
		HCB (0,022)	DCB (0,017)
Chiriquí	A	0,018	0,001
	A	0,017	0,001
	A	0,017	0,001
	B	0,023	0,001
	B	0,023	0,002
	B	0,023	0,002
	C	0,006	0,001
	C	0,005	0,001
	C	0,005	0,001
	D	0,015	0,001
	D	0,015	0,001
	D	0,015	0,001

Coclé	A	0,004	0,002
	A	0,004	0,002
	A	0,004	0,002
	B	0,024	0,001
	B	0,024	0,001
	B	0,024	0,001
	C	0,014	0,001
	C	0,014	0,001
	C	0,014	0,001
	D	0,013	0,001
	D	0,013	0,001
	D	0,013	0,001
Panamá	A	0,009	0,002
	A	0,009	0,002
	A	0,009	0,002
	B	0,021	0,001
	B	0,021	0,001
	B	0,020	0,001
	C	0,044	0,002
	C	0,043	0,002
	C	0,042	0,002
	D	0,016	0,001
	D	0,016	0,001
	D	0,016	0,002

4.1.3. Resultados de HCB

Los resultados obtenidos para la impureza relevante HCB, expresados en g/kg, se presentan en la Tabla 8.

En general, las concentraciones de HCB en las muestras analizadas oscilaron entre 0,004 y 0,044 g/kg. La mayoría de las muestras presentó concentraciones de HCB inferiores al valor de referencia de

0,022 g/kg; no obstante, se identificaron muestras que excedieron este valor, evidenciando incumplimiento.

Con base en estos resultados, se realizó la evaluación del cumplimiento del contenido máximo establecido para HCB, cuyos resultados se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9. Evaluación del cumplimiento del contenido máximo de HCB en las muestras analizadas

Clasificación	Número de muestras	Porcentaje (%)
Cumple	27	75%
No cumple	9	25%
Total	36	100%

La distribución del cumplimiento de las muestras evaluadas se presenta en la Figura 14.

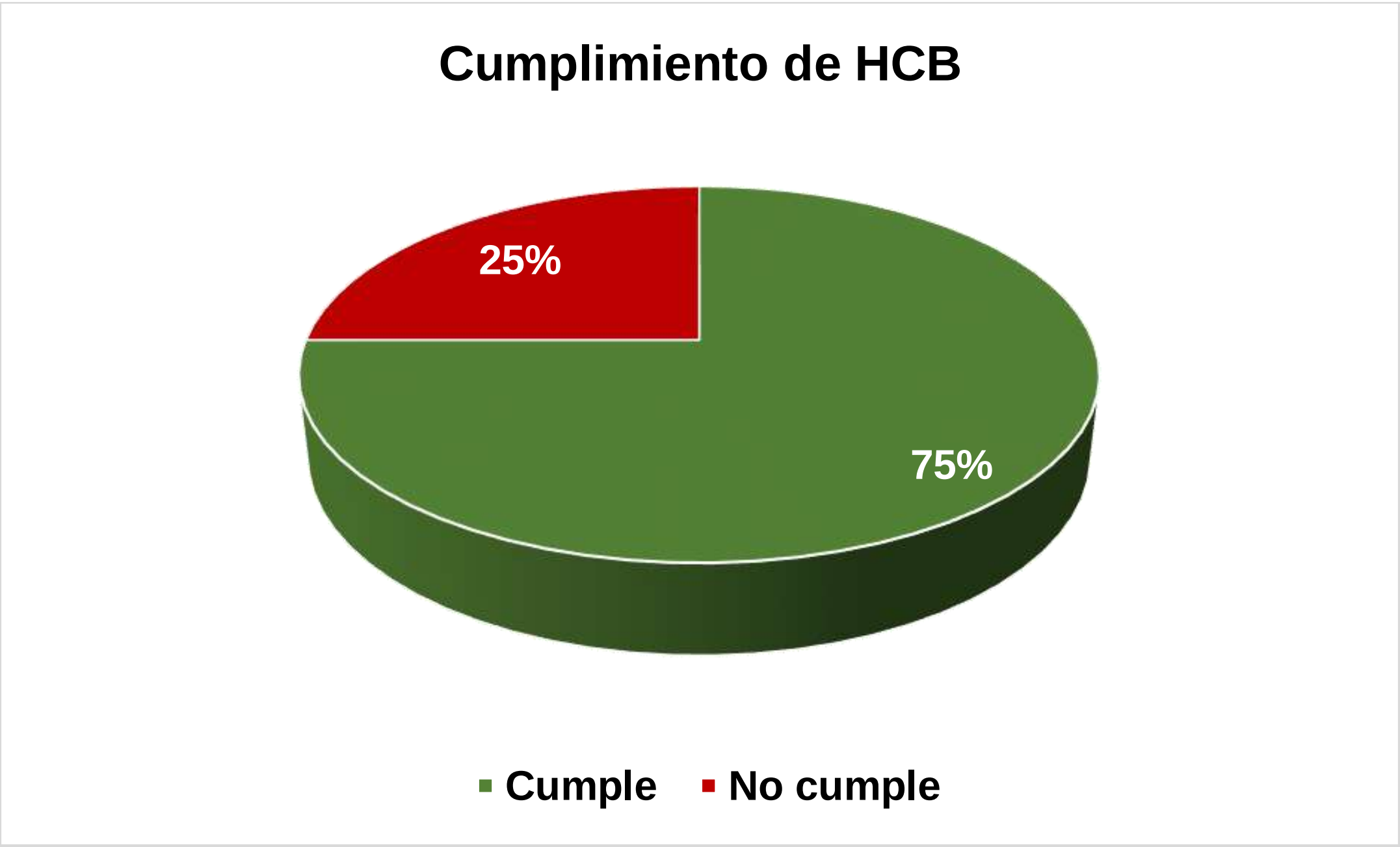


Figura 14. Distribución porcentual del cumplimiento del contenido máximo de HCB en muestras comerciales de clorotalonil

La variabilidad de las concentraciones de HCB en las muestras analizadas y su relación con el contenido máximo permitido se presentan en la Figura 15.

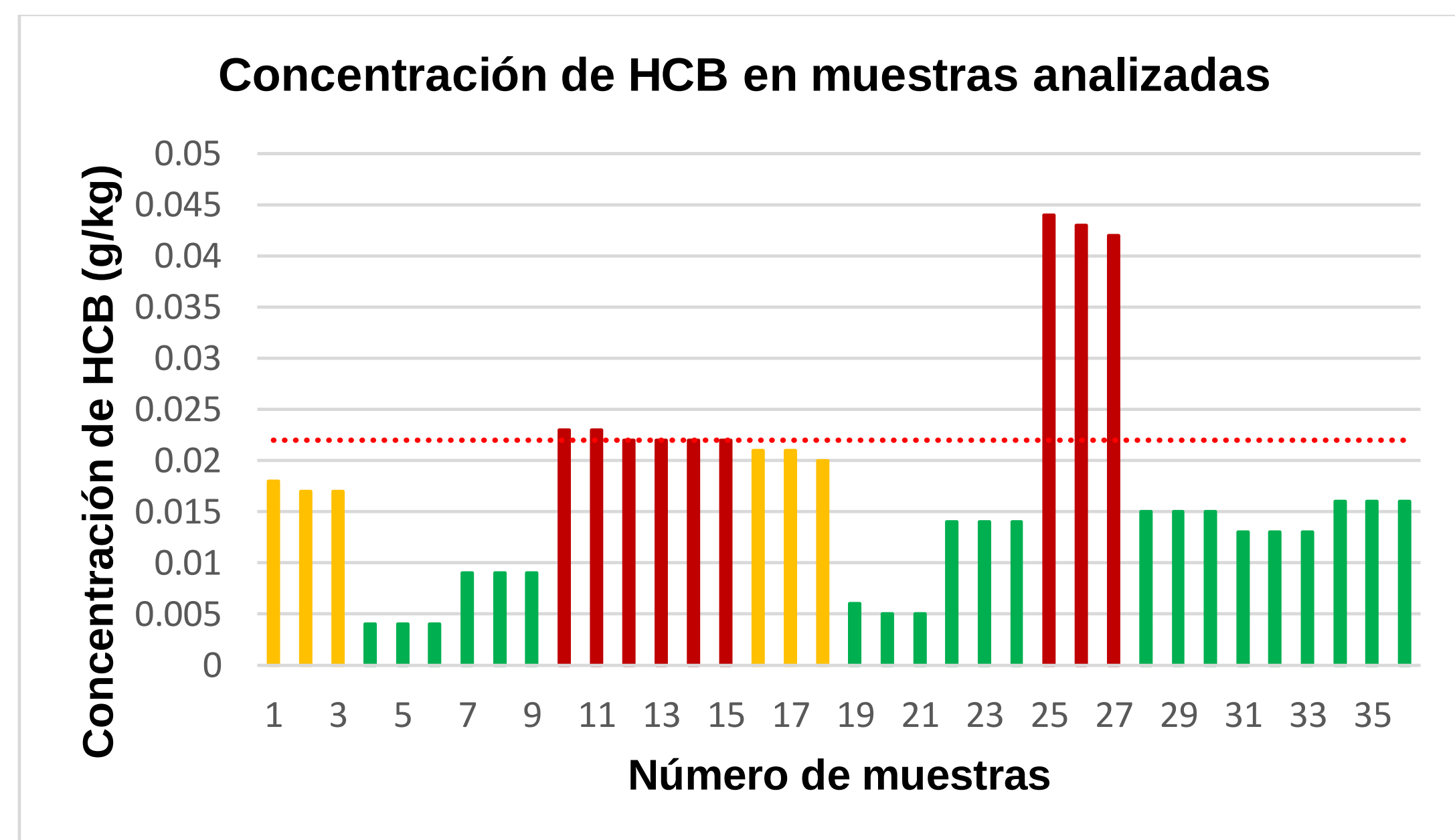


Figura 15. Concentración de HCB en muestras comerciales de clorotalonil (g/kg)

Los valores más elevados de HCB registrados en el estudio fueron de 0,044; 0,043 y 0,042 g/kg, los cuales superaron el contenido máximo establecido de 0,022 g/kg. Adicionalmente, se identificaron otras muestras con concentraciones cercanas al contenido máximo.

Igualmente se identificó un grupo de muestras con concentraciones próximas al contenido máximo permitido, con valores comprendidos principalmente entre 0,018 y 0,021 g/kg. Estas muestras, aunque en su mayoría clasifican dentro del cumplimiento, se sitúan cercanas a la especificación de contenido máximo establecido.

La distribución de las muestras que exceden el contenido máximo para HCB por provincia, considerando su correspondencia con las distintas marcas comerciales evaluadas, se presenta en la Figura 16.

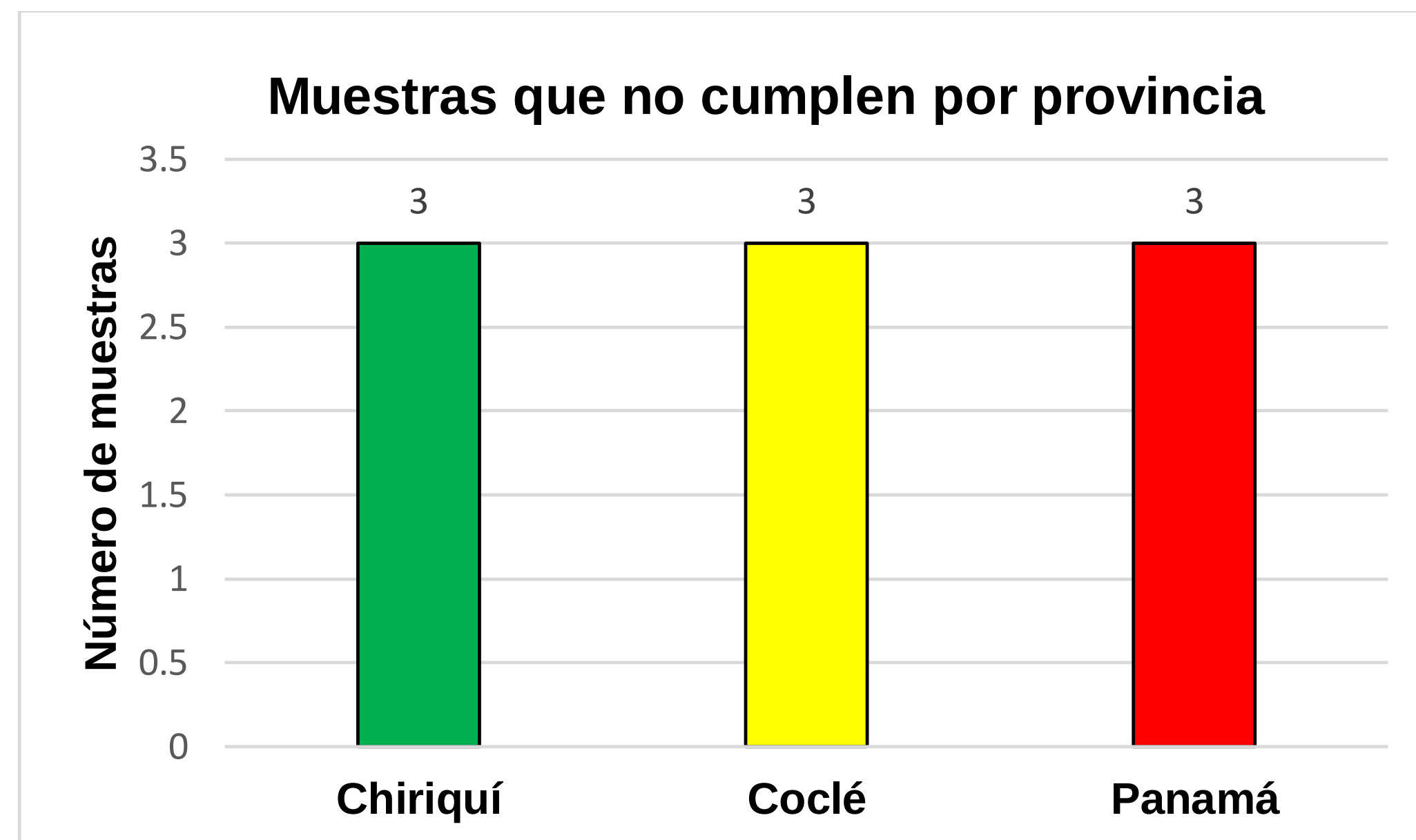


Figura 16. Número de muestras que exceden el contenido máximo de HCB por provincia

Adicionalmente, se analizó la distribución del incumplimiento del contenido máximo de HCB según la marca comercial, cuyos resultados se presentan en la Figura 17. Se observa que las muestras que exceden el contenido máximo establecido no se distribuyen de manera homogénea entre las formulaciones evaluadas, sino que se concentran en determinadas marcas comerciales (B y C). Este comportamiento evidencia diferencias entre las marcas evaluadas en cuanto a la frecuencia de muestras que superan el valor de referencia establecido. La representación gráfica permite visualizar con mayor claridad esta distribución y comparar el comportamiento observado entre las distintas marcas comerciales incluidas en el estudio.

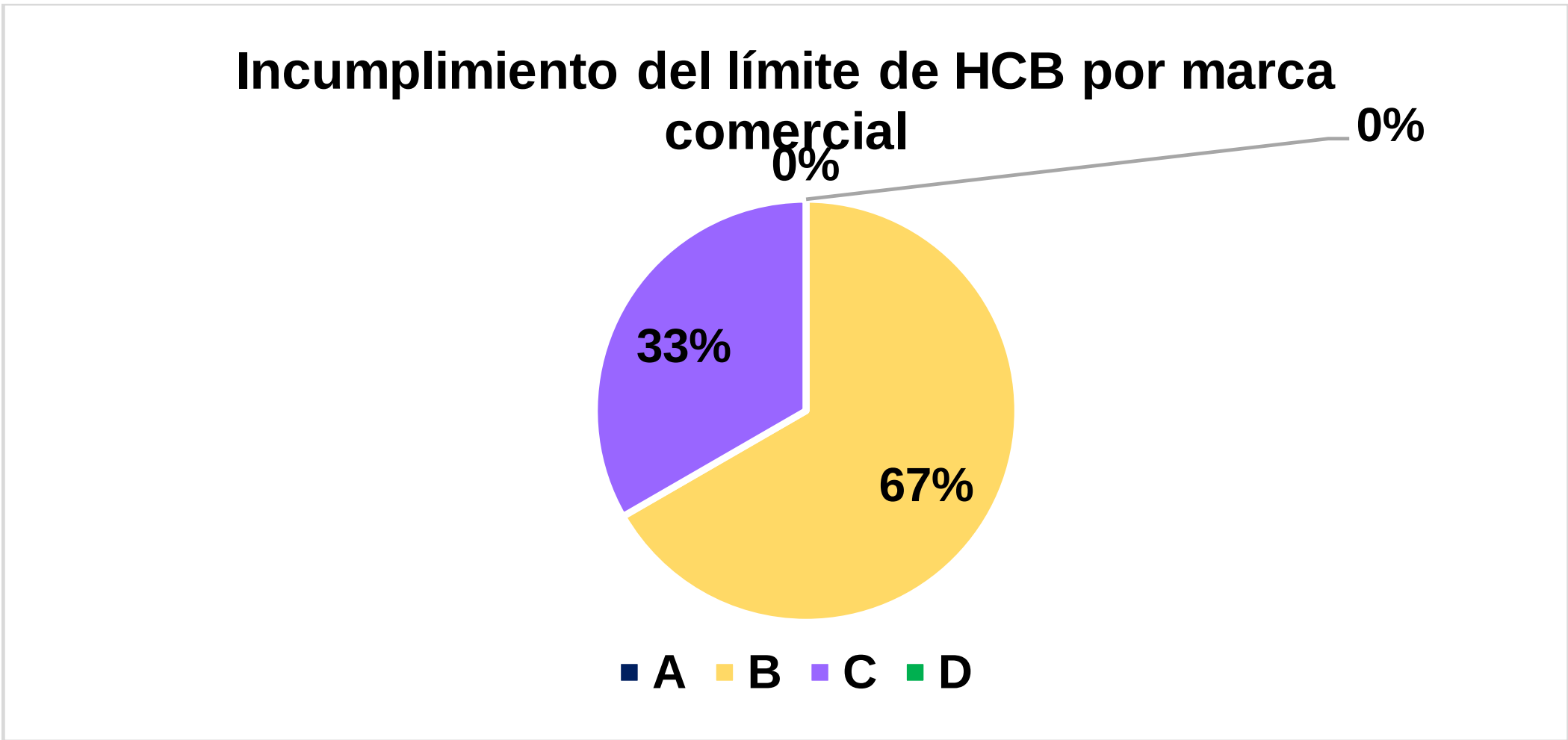


Figura 17. Distribución de las muestras que exceden el contenido máximo de HCB en formulaciones de clorotalonil, según marca comercial

4.1.4. Resultados de DCB

Los resultados obtenidos para la impureza relevante DCB, expresados en g/kg, se presentan en la Tabla 8.

En general, las concentraciones de DCB en las muestras analizadas oscilaron entre 0,001 y 0,002 g/kg, valores inferiores al valor de referencia establecido de 0,017 g/kg. Ninguna de las muestras evaluadas superó este valor, evidenciando cumplimiento en todos los casos. Estos resultados se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10. Evaluación del cumplimiento del contenido máximo de DCB en las muestras analizadas

Clasificación	Número de muestras	Porcentaje (%)
Cumple	36	100%
No cumple	0	0%
Total	36	100%

La distribución del cumplimiento de las muestras evaluadas se presenta en la Figura 18.



Figura 18. Porcentaje de cumplimiento de DCB en muestras de clorotalonil

La variabilidad de las concentraciones de DCB en las muestras analizadas y su relación con el contenido máximo establecido se presentan en la Figura 19.

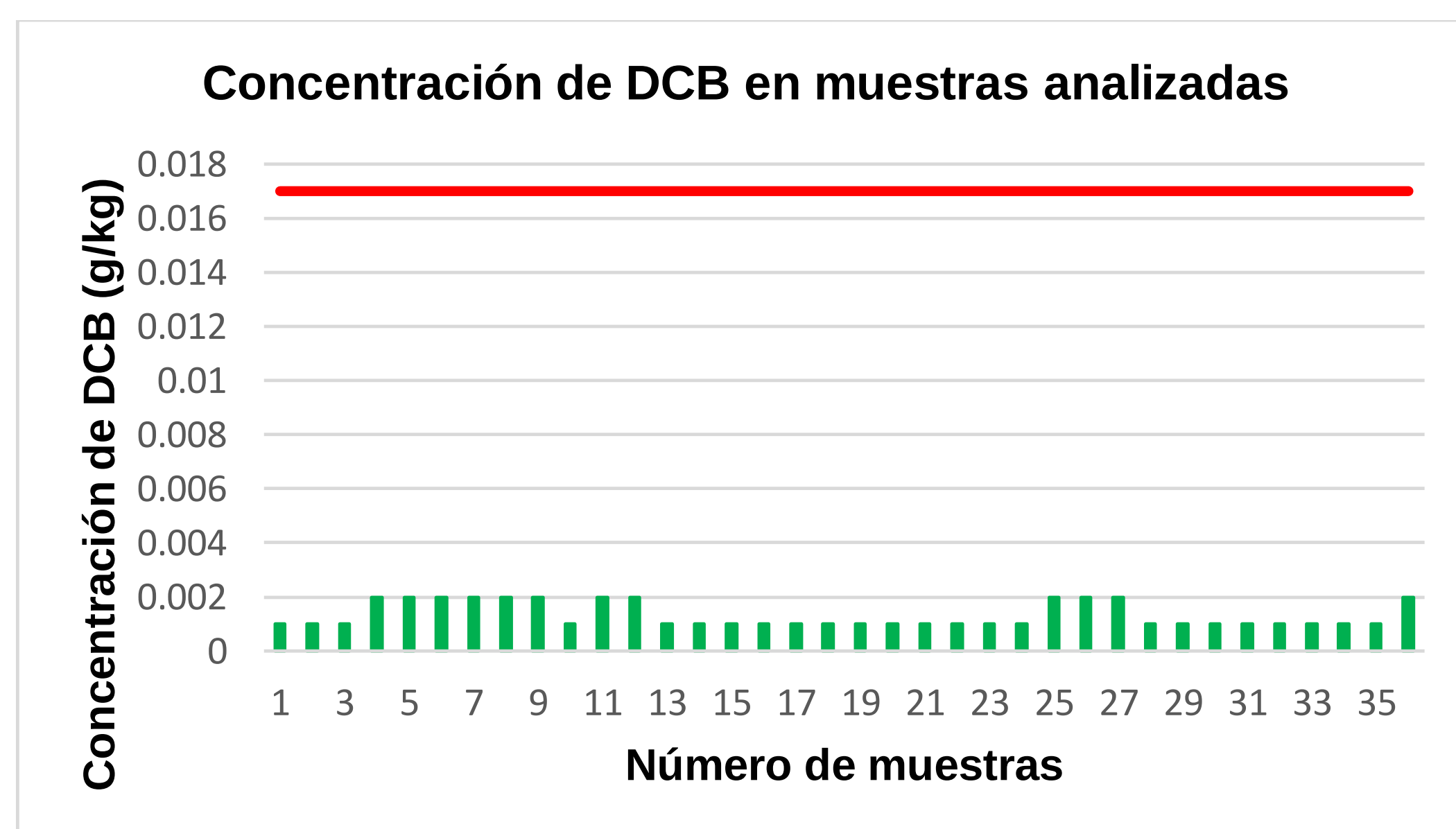


Figura 19. Concentración de DCB en muestras comerciales de clorotalonil (g/kg)

Los valores más elevados de DCB registrados en el estudio fueron de 0,002 g/kg, observados en diversas muestras analizadas, sin superar el contenido máximo establecido (0,017 g/kg), expresado en función del contenido de clorotalonil en la formulación evaluada.

4.2. Discusión

Los resultados obtenidos se sustentan en un método analítico previamente validado, el cual demostró un desempeño adecuado para la determinación de impurezas relevantes. En consecuencia, los datos generados permiten evaluar con confiabilidad el cumplimiento de las especificaciones FAO/OMS para formulaciones de clorotalonil.

Las formulaciones de clorotalonil evaluadas corresponden al tipo suspensión concentrada (SC), una matriz compleja constituida por el ingrediente activo suspendido en una fase acuosa y diversos coformulantes, entre ellos dispersantes, agentes humectantes, espesantes, antiespumantes y otros aditivos destinados a favorecer la estabilidad física, la dispersión y el desempeño de la formulación durante el almacenamiento y la aplicación (Luckham, 1989; Haas et al., 2001). La presencia de estos componentes puede generar efectos de matriz durante la determinación mediante GC-MS, ocasionando supresión o incremento de la respuesta instrumental y afectando la exactitud de la cuantificación de analitos presentes a nivel de trazas (Eurachem, 2014). Sin embargo, en el presente estudio no se evidenciaron interferencias atribuibles a la matriz del formulado durante la determinación de HCB y DCB, lo que permitió la adecuada identificación y cuantificación de ambas impurezas bajo las condiciones analíticas empleadas.

En el caso del HCB, el 25 % de las muestras analizadas excedió el valor de referencia de 0,022 g/kg establecido para las formulaciones evaluadas. Los valores máximos registrados (0,044; 0,043 y 0,042 g/kg), aproximadamente el doble de este valor, sugieren posibles diferencias en la eficiencia de los procesos de síntesis del ingrediente activo o de las etapas de purificación, así

como en los controles de calidad implementados durante la fabricación. Aunque el presente estudio no evaluó directamente estos procesos industriales, la magnitud de las concentraciones observadas indica que la presencia de HCB difícilmente puede atribuirse a variaciones analíticas, sino que probablemente responde a condiciones inherentes al proceso de fabricación.

Este hallazgo puede contextualizarse con antecedentes internacionales que han evaluado la presencia de HCB como impureza asociada al clorotalonil. Kim et al. (2000), al monitorear 32 muestras de clorotalonil técnico provenientes de tres fuentes diferentes, reportaron concentraciones de HCB entre 0,0036 % y 0,0330 %, con un promedio de 0,0219 %, sin registrarse muestras que excedieran el criterio regulatorio de 0,05 % aplicado en dicho estudio. Por otra parte, Miszczyk et al. (2018), en el marco del control oficial de productos fitosanitarios en Polonia, evaluaron HCB y DCB como impurezas relevantes en cinco formulaciones de clorotalonil, sin observar concentraciones superiores a los contenidos máximos permitidos. Aunque las diferencias en el tipo de material analizado, los criterios regulatorios y el diseño de muestreo limitan una comparación directa entre estos antecedentes y la presente investigación, los resultados disponibles muestran que el HCB ha sido objeto de vigilancia como impureza del clorotalonil y permiten dimensionar la relevancia de los incumplimientos observados en las formulaciones evaluadas.

La presencia de HCB puede explicarse por su formación como subproducto no intencional durante la síntesis de compuestos organoclorados, incluido el clorotalonil, donde las reacciones de cloración aromática favorecen la generación de compuestos altamente clorados en función de las condiciones de reacción y la eficiencia de las etapas de purificación. Diversos estudios han documentado la formación de HCB como subproducto en procesos industriales de cloración aromática (Barber et al., 2005), mientras que la FAO/OMS reconocen al HCB como una impureza relevante derivada del proceso de fabricación del clorotalonil, razón por la cual establecen un contenido máximo permisible para esta impureza en el ingrediente activo técnico y sus formulaciones (FAO/WHO, 2016). En conjunto, esta evidencia respalda que las

diferencias observadas entre formulaciones comerciales pueden reflejar variaciones en los procesos de síntesis, las materias primas empleadas o la eficiencia de las etapas de purificación del ingrediente activo técnico.

Más allá de los casos de incumplimiento, el análisis de la distribución de las concentraciones revela un aspecto particularmente relevante: el 11,1 % de las muestras analizadas presentó valores cercanos al contenido máximo, principalmente en el rango de 0,018 a 0,021 g/kg. Aunque estas muestras permanecen dentro del criterio de aceptación establecido por la FAO/OMS, su proximidad al límite evidencia un margen de seguridad relativamente reducido. Desde una perspectiva de aseguramiento de la calidad, este comportamiento sugiere que pequeñas variaciones en las condiciones de fabricación, en la pureza del ingrediente activo técnico o en la eficiencia de los procesos de purificación podrían ser suficientes para generar productos fuera de especificación.

La distribución del incumplimiento del contenido máximo de HCB no fue homogénea entre las formulaciones evaluadas, evidenciándose una mayor concentración de valores que exceden el contenido máximo en determinadas marcas comerciales (B y C). Este comportamiento sugiere que las diferencias observadas podrían estar asociadas a condiciones específicas de fabricación, tales como la calidad del ingrediente activo, la pureza de las materias primas y la eficiencia de los procesos de purificación.

Por otra parte, se observó una baja variabilidad entre las unidades comerciales pertenecientes a un mismo lote, particularmente en aquellos que presentaron las concentraciones más elevadas de HCB. Este comportamiento evidencia consistencia en los resultados obtenidos dentro de los lotes evaluados y sugiere que las concentraciones observadas no corresponden a variaciones analíticas aisladas. No obstante, establecer una relación directa entre este comportamiento y condiciones específicas del proceso de fabricación requeriría información adicional sobre el origen del ingrediente activo técnico y los procesos productivos empleados.

Desde esta perspectiva, la evaluación de la calidad de una formulación comercial no debe fundamentarse exclusivamente en la concentración declarada del ingrediente activo, ya que dos formulaciones con el mismo contenido de clorotalonil pueden presentar perfiles de impurezas diferentes. En este sentido, la determinación de HCB y DCB complementa la evaluación convencional de la calidad al aportar información sobre la pureza del ingrediente activo técnico y la consistencia de los procesos de fabricación, aspectos estrechamente relacionados con el concepto de equivalencia establecido por la FAO/OMS. Dicho concepto reconoce que la equivalencia entre materiales técnicos no depende únicamente del contenido del ingrediente activo, sino también del perfil de impurezas relevantes, del proceso de fabricación y de la información toxicológica disponible (FAO/OMS, 2016).

La importancia de este criterio se evidencia en la evaluación de equivalencia del clorotalonil técnico producido por Vischim, en la cual la JMPS requirió información analítica adicional para verificar el cumplimiento de los límites establecidos para HCB y DCB incorporados en la especificación FAO. Este antecedente demuestra que el perfil de impurezas relevantes constituye un elemento determinante en la evaluación de la equivalencia y de la aceptación regulatoria de diferentes fuentes técnicas de clorotalonil (FAO/OMS, 2005).

En el presente estudio no fue posible determinar formalmente la equivalencia de las formulaciones comerciales evaluadas, debido a la ausencia de información sobre el fabricante del ingrediente activo técnico, las materias primas empleadas y las condiciones de síntesis industrial. No obstante, la concentración de los incumplimientos en determinadas marcas comerciales, junto con la uniformidad observada entre sus respectivos lotes, sugiere posibles diferencias en el perfil de impurezas del ingrediente activo utilizado, aunque esta interpretación requiere estudios adicionales para ser confirmada.

Aunque el presente estudio no tuvo como objetivo realizar una evaluación cuantitativa del riesgo, la detección de formulaciones con contenidos de HCB superiores al límite establecido por la FAO/OMS posee relevancia desde la

perspectiva de la toxicología ambiental. El HCB pertenece al grupo de los COP (UNEP, 2019) y se caracteriza por su elevada estabilidad química, resistencia a la degradación y marcada lipofilia, propiedades que favorecen su permanencia en el ambiente y su bioacumulación en los organismos vivos (ATSDR, 2002).

Durante la aplicación agrícola de formulaciones que contienen esta impureza, el HCB puede incorporarse al suelo y ser transportado hacia cuerpos de agua mediante procesos de escorrentía superficial o erosión. Una vez en el ambiente acuático, presenta una elevada afinidad por la materia orgánica y los sedimentos, donde puede persistir durante largos periodos y constituir una fuente continua de exposición para organismos bentónicos y otras especies acuáticas (ATSDR, 2002; UNEP, 2019). Debido a su carácter lipofílico y a su lenta eliminación metabólica, el compuesto puede bioacumularse y biomagnificarse a través de las cadenas tróficas, alcanzando concentraciones progresivamente mayores en organismos de niveles tróficos superiores, incluidos peces de consumo humano, aves y mamíferos (Jones & de Voogt, 1999).

En este contexto, aunque las concentraciones determinadas corresponden a una impureza presente en el producto formulado y no representan por sí mismas una medida directa de exposición ambiental, su liberación continua asociada al uso agrícola puede constituir una fuente adicional de contaminación difusa. Por ello, el cumplimiento de las especificaciones FAO/OMS no solo constituye un criterio de calidad del ingrediente activo técnico, sino también una medida preventiva orientada a minimizar la incorporación de contaminantes orgánicos persistentes al ambiente y reducir los riesgos potenciales para los ecosistemas y, de manera indirecta, para la salud humana.

En contraste, los resultados obtenidos para el DCB mostraron que la totalidad de las muestras analizadas se mantuvo por debajo del contenido máximo establecido (0,017 g/kg). Las concentraciones determinadas fueron

considerablemente inferiores a las observadas para HCB, evidenciando un comportamiento diferenciado entre ambas impurezas en las formulaciones evaluadas. No obstante, este cumplimiento no debe interpretarse como ausencia de riesgo, considerando que el DCB pertenece al grupo de los bifenilos policlorados, compuestos igualmente persistentes, bioacumulativos y con efectos adversos documentados sobre la salud humana y los ecosistemas (Breivik et al., 2002).

La diferencia observada entre el comportamiento del HCB y el DCB evidencia que las impurezas relevantes pueden presentar perfiles de concentración distintos dentro de las formulaciones de clorotalonil evaluadas. Mientras que para HCB se identificaron muestras que excedieron el contenido máximo establecido, las concentraciones de DCB permanecieron dentro de la especificación en la totalidad de las muestras. Este hallazgo resalta la importancia de evaluar de manera individual cada impureza relevante, evitando interpretaciones generalizadas sobre la calidad del producto.

La limitada disponibilidad de estudios publicados que reportan concentraciones de impurezas relevantes en formulaciones comerciales, particularmente en la región latinoamericana, dificulta la comparación directa de los resultados obtenidos con investigaciones previas. No obstante, esta ausencia de información resalta la relevancia del presente estudio como un aporte significativo en la generación de evidencia científica local, necesaria para sustentar la toma de decisiones regulatorias y el desarrollo de programas de monitoreo más robustos.

En conjunto, los resultados evidencian la importancia de incorporar el análisis de impurezas relevantes en la evaluación de la calidad de los plaguicidas. La detección de concentraciones elevadas de HCB resalta la necesidad de fortalecer los sistemas de control y vigilancia, a fin de garantizar la calidad de estos productos y contribuir a la protección de la salud humana y del medio ambiente.

CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos en la presente investigación, se concluye que el análisis de 36 muestras de formulaciones comerciales de clorotalonil evidenció la presencia de la impureza relevante HCB, observándose que el 25 % de las muestras analizadas excedió el contenido máximo establecido por FAO/OMS. Este hallazgo evidencia el incumplimiento de la especificación en una proporción significativa de los productos evaluados, evidenciando deficiencias en los procesos de control de calidad y resaltando la necesidad de fortalecer los mecanismos de vigilancia y regulación asociados a este parámetro.

Por su parte, la impureza DCB se mantuvo dentro de la especificación establecida en la totalidad de las muestras analizadas, evidenciando cumplimiento respecto a este parámetro. En contraste, el comportamiento observado para HCB presentó variabilidad entre las muestras evaluadas, lo que podría estar relacionado con diferencias en las condiciones de síntesis del ingrediente activo o en los sistemas de control de calidad aplicados durante la fabricación de las formulaciones comerciales. Estas diferencias sugieren variaciones en el perfil de impurezas de los productos evaluados, aspecto de especial relevancia dentro del concepto de equivalencia en plaguicidas, donde materiales técnicos con el mismo ingrediente activo pueden presentar diferencias asociadas a su proceso de fabricación y perfil toxicológico.

Se observaron, además, variaciones en las concentraciones de HCB entre las distintas marcas comerciales evaluadas, lo que sugiere posibles diferencias en la eficiencia de los procesos de purificación o en los controles de calidad implementados por los fabricantes. Estas variaciones podrían estar asociadas a la formación no intencional de HCB como subproducto en reacciones de cloración, así como a la ausencia o insuficiencia de etapas de remoción de impurezas durante el proceso productivo. En consecuencia, se evidencia la necesidad de garantizar condiciones de producción controladas y estandarizadas, alineadas con especificaciones internacionales, a fin de asegurar la calidad y la consistencia en el perfil de impurezas de las formulaciones comerciales de clorotalonil.

De igual manera, los resultados reflejan la necesidad de fortalecer los sistemas de control y vigilancia de impurezas relevantes en plaguicidas en Panamá, particularmente en productos importados. El incumplimiento observado para HCB constituye un aspecto de preocupación desde el punto de vista toxicológico y ambiental, dada su clasificación como contaminante orgánico persistente. Por ello, se requiere reforzar los mecanismos regulatorios y los esquemas de monitoreo, con el propósito de asegurar el cumplimiento de las especificaciones FAO/OMS y garantizar la calidad, seguridad y consistencia de los productos, en resguardo de la salud humana y el medio ambiente.

Finalmente, el presente estudio aporta evidencia técnica relevante sobre la presencia y comportamiento de impurezas relevantes en formulaciones comerciales de clorotalonil en Panamá, constituyendo un insumo clave para el fortalecimiento de los procesos de evaluación, control y regulación de plaguicidas en el país. A su vez, establece una base analítica que puede ser utilizada en futuras investigaciones y en la toma de decisiones por parte de las autoridades competentes, contribuyendo al desarrollo de estrategias más robustas y basadas en evidencia para la gestión de riesgos asociados a estos compuestos.

RECOMENDACIONES

Con base en los resultados obtenidos en el presente estudio, se formulan las siguientes recomendaciones orientadas al fortalecimiento del control de calidad, la regulación y la vigilancia de plaguicidas en Panamá.

En primer lugar, se recomienda ampliar el alcance de los programas de monitoreo existentes, orientados al control del ingrediente activo, incorporando de manera sistemática la evaluación de impurezas relevantes, en particular HCB y DCB, en las formulaciones comerciales de clorotalonil. Esto con el fin de complementar los controles actuales y verificar el cumplimiento de las especificaciones internacionales relacionadas no solo con el ingrediente activo, sino también con la presencia de subproductos potencialmente tóxicos. Esta recomendación cobra especial relevancia considerando que un porcentaje de las muestras analizadas presentó concentraciones de HCB superiores al contenido máximo establecido.

Asimismo, es fundamental que las autoridades regulatorias, como la DNSV, refuercen los mecanismos de control y vigilancia en los procesos de importación, registro y comercialización de plaguicidas, incorporando la evaluación de impurezas relevantes como parte integral de los criterios de calidad. Esto permitirá garantizar que los productos que ingresan y circulan en el país cumplan con las especificaciones FAO/OMS orientadas a la protección de la salud y el medio ambiente.

Por otra parte, se recomienda que los fabricantes e importadores implementen medidas orientadas a optimizar sus procesos de producción y control de calidad, con el propósito de minimizar la formación de subproductos no intencionales como el HCB y el DCB, los cuales pueden generarse durante la síntesis de compuestos clorados. El fortalecimiento de estos procesos contribuirá a mejorar la calidad de las formulaciones y a reducir riesgos asociados a la presencia de impurezas persistentes.

Desde el enfoque ambiental y de salud pública, se sugiere integrar la evaluación de impurezas relevantes en programas de vigilancia ambiental y estudios de riesgo, considerando la persistencia, bioacumulación y toxicidad de compuestos como el

HCB, reconocido como COP. Esta integración permitiría una evaluación más completa del impacto potencial de los plaguicidas más allá del ingrediente activo.

En el ámbito analítico, se recomienda fortalecer las capacidades técnicas del Laboratorio de Control de Calidad de Plaguicidas y Fertilizantes de la Dirección Nacional de Sanidad Vegetal, mediante la implementación y validación de métodos instrumentales sensibles y selectivos, como la GC-MS, para la detección y cuantificación de impurezas relevantes en plaguicidas. Asimismo, se sugiere que, en estudios futuros, se evalúe la incorporación de técnicas analíticas complementarias, como la LC-MS/MS, que permitan la determinación de otras impurezas relevantes asociadas a diferentes formulaciones, particularmente aquellas que no son detectables mediante GC.

Como consideración final, se pide promover el desarrollo de investigaciones complementarias orientadas a establecer relaciones entre los niveles de impurezas detectados y variables como el origen del producto, el fabricante y las condiciones de almacenamiento, en el marco de estudios comparativos que permitan evaluar el perfil de impurezas de distintas formulaciones que contienen un mismo ingrediente activo, con el propósito de identificar posibles fuentes de variabilidad y generar evidencia técnica que contribuya al fortalecimiento de las estrategias de control, vigilancia y toma de decisiones en materia de registro y regulación de plaguicidas a nivel nacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2000). Toxicological profile for polychlorinated biphenyls (PCBs). U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp17.pdf>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2002). Toxicological profile for hexachlorobenzene. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp60.html>
- Addink, R., & Olie, K. (1995). Mechanisms of formation and destruction of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in heterogeneous systems. *Environmental Science & Technology*, 29(6), 1425–1435. <https://doi.org/10.1021/es00006a014>
- Aktar, M. W., Sengupta, D., & Chowdhury, A. (2009). Impact of pesticides use in agriculture: Their benefits and hazards. *Interdisciplinary Toxicology*, 2(1), 1–12. <https://doi.org/10.2478/v10102-009-0001-7>
- Ambrus, Á. (2003). Manual on pesticide quality. Food and Agriculture Organization of the United Nations.
- Ambrus, Á., Hamilton, D., Kuiper, H., & Racke, K. (2003). Significance of impurities in the safety evaluation of crop protection products. *Pure and Applied Chemistry*, 75(7), 937–973. <https://doi.org/10.1351/pac200375070937>
- Barber, J. L., Sweetman, A. J., van Wijk, D., & Jones, K. C. (2005). Hexachlorobenzene in the global environment. *Science of the Total Environment*, 349(1–3), 1–44. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2005.03.014>
- Breivik, K., Sweetman, A., Pacyna, J. M., & Jones, K. C. (2002). Global emission inventory for PCB congeners. *Science of the Total Environment*, 290(1–3), 199–224. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(01\)01054-0](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(01)01054-0)
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). (2023). Regulation of pesticide active substances in the European Union.
- Carpenter, D. O. (2006). Polychlorinated biphenyls (PCBs): Health effects. *Reviews on Environmental Health*, 21(1), 1–23. <https://doi.org/10.1515/REVEH.2006.21.1.1>
- Carvalho, F. P. (2017). Pesticides, environment, and food safety. *Food and Energy Security*, 6(2), 48–60. <https://doi.org/10.1002/fes3.108>
- Collaborative International Pesticides Analytical Council (CIPAC). (2017). Guidelines for pesticide analytical methods. <https://www.cipac.org>
- Collaborative International Pesticides Analytical Council. (2003). *Guidelines on method validation to be performed in support of analytical methods for*

agrochemical formulations. CIPAC.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). (2019). Regulación de plaguicidas en México.

Covaci, A., Voorspoels, S., Roosens, L., Jacobs, W., Blust, R., & Neels, H. (2009). PBDEs and PCBs in eggs. *Environmental Pollution*, 157(2), 409–418. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2008.09.019>

de Hoffmann, E., & Stroobant, V. (2007). *Mass spectrometry: Principles and applications* (3rd ed.). Wiley.

European Commission Directorate-General for Health and Food Safety. (2023). SANTE guidelines for pesticide analysis. <https://food.ec.europa.eu>

European Food Safety Authority (EFSA). (2018). Peer review of chlorothalonil. *EFSA Journal*, 16(1), e05126. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5126>

European Food Safety Authority (EFSA). (2019). Risk assessment of chlorothalonil. *EFSA Journal*.

European Food Safety Authority (EFSA). (s.f.). Pesticides. <https://www.efsa.europa.eu>

Eurachem. (2014). The fitness for purpose of analytical methods. <https://www.eurachem.org>

Fenner, K., Canonica, S., Wackett, L. P., & Elsner, M. (2013). Pesticide degradation. *Science*, 341(6147), 752–758. <https://doi.org/10.1126/science.1236281>

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). (1990). Código internacional de conducta para plaguicidas.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). (2016). Manual on development and use of FAO and WHO specifications for pesticides.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). (2022). Manual sobre especificaciones FAO/OMS.

Food and Agriculture Organization of the United Nations & World Health Organization (FAO/WHO). (2017). Manual on pesticide specifications.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). (2024). *Chlorothalonil: FAO specifications and evaluations for agricultural pesticides*. FAO.

Garcerán, P., & Castillo, M. (2019). Uso de plaguicidas en la agroindustria. *Prisma Tecnológico*, 10(1), 22–27. <https://doi.org/10.33412/pri.v10.1.2169>

Gilden, R. C., Huffling, K., & Sattler, B. (2010). Pesticides and health risks. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 39(1), 103–110.

- Hajšlová, J., & Zrostlíková, J. (2003). Matrix effects in pesticide analysis. *Journal of Chromatography A*, 1000, 181–197.
- Haas, S., Hässlin, H.-W., & Schlatter, C. (2001). Influence of polymeric surfactants on pesticidal suspension concentrates: Dispersing ability, milling efficiency and stabilization power. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 183–185, 785–793. [https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(01\)00505-2](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(01)00505-2)
- Hebert, C. E., Weseloh, D. V. C., & Smits, J. E. (2005). POPs in waterbirds. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24(1), 1–7.
- Huang, Y., Miao, J., Yan, Q., & Wang, C. (2015). Method for preparing chlorothalonil with hexachlorobenzene content lower than 10 ppm (Chinese Patent No. CN104447407A). China National Intellectual Property Administration. <https://patents.google.com/patent/CN104447407A/en>
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2016). PCBs and carcinogenicity.
- Ivanov, Z., Magee, R. J., & Markovec, L. (1983). Determination of DCB by HPLC. *Talanta*, 30(4), 277–278.
- Jones, K. C., & de Voogt, P. (1999). POPs overview. *Environmental Pollution*, 100, 209–221.
- Karasali, H., Kasiotis, K. M., Machera, K., & Ambrus, A. (2014). Impurities in pesticide formulations. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.
- Kim, J. G., Shin, W. C., Lee, H. G., Park, S. S., Oh, K. S., Joo, J. B., & Oh, B. Y. (2000). Monitoring of hexachlorobenzene (HCB) contents as an impurity in different sources of chlorothalonil technical. *The Korean Journal of Pesticide Science*, 4(4), 31–34.
- Kishi, M., et al. (1995). Pesticide exposure in farmers. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*.
- Luckham, P. F. (1989). The physical stability of suspension concentrates with particular reference to pharmaceutical and pesticide formulations. *Pesticide Science*, 25(1), 25–34. <https://doi.org/10.1002/ps.2780250105>
- Marczewska, M., et al. (2020). Azoxystrobin impurity determination. *Journal of Environmental Science and Health*.
- Michielsen, C., et al. (2002). Effects of HCB. *Archives of Toxicology*.
- Ministerio de Desarrollo Agropecuario (MIDA). (2022). Guía técnica de plaguicidas en Panamá.

- Ministerio de Desarrollo Agropecuario (MIDA). (2023). Plan de control de calidad.
- Ministerio de Desarrollo Agropecuario (MIDA). (2024). Datos de importación.
- Ministerio de Desarrollo Agropecuario (MIDA). (2025). Normativa nacional de plaguicidas.
- Miszczyk, M., Płonka, M., Stobiecki, T., Kronenbach-Dylong, D., Waleczek, K., & Weber, R. (2018). Official control of plant protection products in Poland: Detection of illegal products. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(32), 31906–31916. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1739-2>
- National Center for Biotechnology Information. (2025). Chlorothalonil. PubChem Compound Summary for CID 15910. National Library of Medicine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/15910>
- National Center for Biotechnology Information. (2025). Hexachlorobenzene. PubChem Compound Summary for CID 8370. National Library of Medicine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8370>
- National Center for Biotechnology Information. (2025). Decachlorobiphenyl. PubChem Compound Summary for CID 16318. National Library of Medicine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16318>
- Niessen, W. M. A. (2006). Liquid chromatography–mass spectrometry. CRC Press.
- Organización Mundial de la Salud. (2010). *Public health pesticides specifications*.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2008). Buenas prácticas de laboratorio.
- Peters, J. H., et al. (1982). Toxic porphyria due to HCB. *Science*.
- Poole, C. F. (2012). Gas chromatography (2nd ed.). Elsevier.
- Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA). (2019). Global chemicals outlook II.
- PubChem. (2025). Chlorothalonil / HCB / DCB. National Center for Biotechnology Information.
- Requena Núñez, J. (2022). Importación de plaguicidas en Panamá.
- Ritter, L., et al. (2009). Persistent organic pollutants report. UNEP.
- Robertson, L. W., & Ludewig, G. (2011). PCB carcinogenicity. Elsevier.
- Rotterdam Convention. (2025). Chlorothalonil report.
- Safe, S. (1994). PCBs toxicology. *Critical Reviews in Toxicology*.
- Servicio Agrícola y Ganadero (SAG). (2014). Resolución 1557/2014.
- Servicio Fitosanitario del Estado (SFE). (2023). Registro de plaguicidas.
- Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA). (1999).

Resolución 350/99.

Sinkkonen, S., & Paasivirta, J. (2000). PCB degradation. *Chemosphere*.

Starek-Świechowicz, B., et al. (2017). HCB toxicology. *Environmental Toxicology and Pharmacology*.

Tomlin, C. D. S. (2009). *The pesticide manual* (15th ed.).

Turini, T. (2003). *Fungicide guidelines*.

United Nations Environment Programme (UNEP). (2001). *Stockholm Convention*.

United Nations Environment Programme (UNEP). (2017). *Global chemicals outlook*.

United Nations Environment Programme (UNEP). (2019). *Stockholm Convention (POPs)*.

United States Environmental Protection Agency (EPA). (2019). *Pesticide usage report*.

United States Environmental Protection Agency (EPA). (2021). *Toxicological review of chlorothalonil*.

United States Environmental Protection Agency (EPA). (2023). *Chlorothalonil summary*.

United States Environmental Protection Agency. (1980). *Identification of pollutants from chlorination and related unit processes*. U.S. Environmental Protection Agency.

United States Department of Agriculture – Office of Pest Management Policy (USDA-OPMP). (2021). *Chlorothalonil use*.

van Birgelen, A. P. J. M. (1998). Hexachlorobenzene as a possible major contributor to the dioxin activity of human milk. *Environmental Health Perspectives*, 106(11), 683–688. <https://doi.org/10.1289/ehp.98106683>

van den Berg, M., et al. (2016). *Hexachlorobenzene and its toxicological effects*. *Environmental Health Perspectives*.

Vargyas, L. D., Walls, G. E., Cryberg, R. L., Bramstedt, W. R., Wang, F. J., Mayo, H. L., & Eilrich, G. L. (1995). Simultaneous determination of chlorothalonil and hexachlorobenzene in technical and formulated materials by capillary gas chromatography. *Journal of AOAC International*, 78(3), 604–609.

Vargyas, L. D., Walls, G. E., Bramstedt, W. R., & Eilrich, G. L. (2000). Simultaneous determination of chlorothalonil and hexachlorobenzene in technical and formulated materials by capillary gas chromatography: Collaborative study. *Journal of AOAC International*, 83(5), 1047–1052.

Wang, G., et al. (2010). HCB exposure in China. *Environment International*.

- Walker, C. H., et al. (2018). Principles of ecotoxicology.
- Weber, R., Sakurai, T., & Hagenmaier, H. (2001). Formation and destruction of PCDD/PCDF during thermal processes. *Chemosphere*, 42(5–7), 579–582. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(00\)00133-4](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(00)00133-4)
- Yasuhara, A., Katami, T., Shibamoto, T., & Naito, S. (2003). Formation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and coplanar polychlorinated biphenyls from the combustion of wood. *Environmental Science & Technology*, 37(8), 1563–1567. <https://doi.org/10.1021/es026033t>
- Zhang, S. (2012). Method for preparing chlorothalonil (Chinese Patent Application No. CN102718682A). China National Intellectual Property Administration. <https://patents.google.com/patent/CN102718682A/en>
- Zúñiga Venegas, L. A., et al. (2022). Health effects of pesticides. *Environmental Health Perspectives*.

ANEXOS

ANEXO 1

The Determination of Hexachlorobenzene and Decachlorobiphenyl in Chlorothalonil Technical and Formulation

OUTLINE OF METHOD

The sample of chlorothalonil (in the form either as technical material or as formulation) is dissolved in toluene and two impurities, hexachlorobenzene (HCB) and decachlorobiphenyl (DCB), are determined by capillary gas chromatography using a mass selective detector (MSD). The single ion detection (SID) mode is used for HCB; multiple ion detection (MID) is used for DCB. The amount of HCB and DCB is quantified from a multi-level calibration curve using three independently prepared calibration solutions.

REAGENTS

Toluene

Acetone

Methanol

Hexachlorobenzene, standard of known purity

Decachlorobiphenyl, standard of known purity

Calibration Solutions – preparation of stock solutions

Weigh (to the nearest 0.1 mg) 5.0 ± 0.5 mg HCB standard (s_{HI} , s_{HII} , s_{HIII} mg) into each of three separate volumetric flasks (50 ml).

Add (to the nearest 0.1 mg) 5.0 ± 0.5 mg DCB standard (s_{DI} , s_{DII} , s_{DIII} mg) separately into the first flask, the second flask and the third flask. Fill to the mark with toluene and mix well until all the HCB and DCB have dissolved (call these solutions C1A, C2A and C3A).

Calibration Solutions – intermediate dilutions

Transfer by pipette 5.0 ml of the three solutions, C1A, C2A and C3A, to separate volumetric flasks (50 ml), fill to the mark with toluene and mix well (call these solutions C1B, C2B and C3B).

Transfer by pipette 5.0 ml of the three solutions, C1B, C2B and C3B, to separate volumetric flasks (50 ml), fill to the mark with toluene and mix well (call these solutions C1C, C2C and C3C).

Calibration solutions – preparation of solutions for injection

Transfer by pipette 2.5 ml of the solution C1C to a volumetric flask (50 ml), fill to the mark with toluene and mix well - call this solution C1D.

Transfer by pipette 5.0 ml of the solution C2C to a volumetric flask (50 ml), fill to the mark with toluene and mix well - call this solution C2D.

Transfer by pipette 15.0 ml of the solution C3C to a volumetric flask (50 ml), fill to the mark with toluene and mix well - call this solution C3D.

These three diluted solutions C1D, C2D and C3D are to be injected for the analysis and correspond, nominally, to levels of 5.0 mg/kg, 10 mg/kg and 30 mg/kg of each impurity relative to the amount of chlorothalonil in the sample - if the samples are prepared as described in the appropriate section.

All solutions are stable for at least 120 hours if kept at laboratory ambient temperature and out of direct sunlight.

APPARATUS

Gas chromatograph equipped with a mass selective detector (MSD), an automatic injector and a split/splitless injection system, operated in the splitless mode

Column fused silica, 30 m x 0.25 mm (i.d.), coated with crosslinked 5% phenyl, 95% dimethyl polysiloxane, film thickness 0.25 µm

Electronic integrator or data system

PROCEDURE

(a) Chromatographic conditions (typical)

Column Fused silica, 30 m x 0.25 mm (i.d.), coated with crosslinked 5% phenyl, 95% dimethyl polysiloxane, film thickness 0.25 µm

Injection system

Injector Splitless with straight and deactivated glass splitless liner

Injection volume 1 µl (use a 10 µl syringe)

Temperatures

Column oven 1 min at 120 °C
120 °C to 320 °C at 20 °C/min
3 min at 320 °C

Injection port 300 °C

MSD Conditions Transfer line temperature: 320 °C
Source temperature: 230 °C
Quadrupole temperature: 150 °C
Solvent delay: 2 minutes
Group 1 ion: 286 amu
Group 1 start time: 2 minutes
Group 2 ions: 496, 498, 500, and 502 amu
Group 2 start time: 7 minutes

Gas flow rate

Helium 1.1 ml/min constant flow

Retention times HCB approximately 5.3 min
DCB approximately 10.5 min

Note: Some laboratories operating gas chromatographs have a preference for the split mode. Due to the actual configuration of the various makes of equipment, changes to the given conditions, i.e. an increase in injection volume, or even a change in the preparation of the calibration or sample solutions may be necessary, in order to perform the analysis with sufficient sensitivity. A split ratio greater than 25:1 is not recommended.

(b) Equilibration. Prepare three calibration solutions. Inject portions of the C2D solution until the response factors for both HCB and DCB obtained for two consecutive injections differ by less than 10 %. Then inject portions of the C1D and C3D solutions. The response factor for both HCB and DCB for these solutions should not deviate by more than 20 % from that for the first calibration solution; otherwise prepare new calibration solutions.

(c) Preparation of sample. Weigh (to the nearest 0.1 mg) in duplicate an amount of sample containing approximately 500 mg active ingredient (w mg) into separate volumetric flasks (50 ml). Add 5 ml acetone and 5 ml methanol and shake gently to disperse the contents. Treat the mixture for 10 minutes in an ultrasonic bath. Reequilibrate to ambient temperature, fill to the mark with toluene and mix well (sample solutions S1 and S2).

(c) *Determination.* Inject each sample solution in duplicate and bracket a series of sample solution injections by duplicate injections of the three calibration solutions in the following sequence:

C1D C2D C3D S1 S2 C1D C2D C3D ...

(d) *Calculation for HCB*

Calculate the mean of the peak areas (H_{CH}) for HCB at each of the three levels from the calibration solutions bracketing the injections of the two sample solutions.

Calculate the nominal concentration of HCB (expressed relative to the amount of chlorothalonil in the sample) using the following equations:

$$\text{C1D nominal HCB concentration} = \frac{s_{HI} \times P_H}{1000} \quad \text{mg/kg}$$

$$\text{C2D nominal HCB concentration} = \frac{2 \times s_{HII} \times P_H}{1000} \quad \text{mg/kg}$$

$$\text{C3D nominal HCB concentration} = \frac{6 \times s_{HIII} \times P_H}{1000} \quad \text{mg/kg}$$

Prepare a calibration curve for HCB by plotting for the three levels, the average of the HCB peak areas versus the nominal concentration (mg/kg) of HCB in that standard. Use the method of least squares to calculate the equation for straight line through the three points that best fits the experimental data. Calculate the values of a and b for the straight line and the correlation coefficient, which should be 0.95 or better. If not, repeat the calibration.

The use of standard commercially available office software programmes is recommended.

Calculate, by interpolation, the content of HCB (relative to the amount of chlorothalonil in the sample) of the bracketed sample solution injections using the following equation:

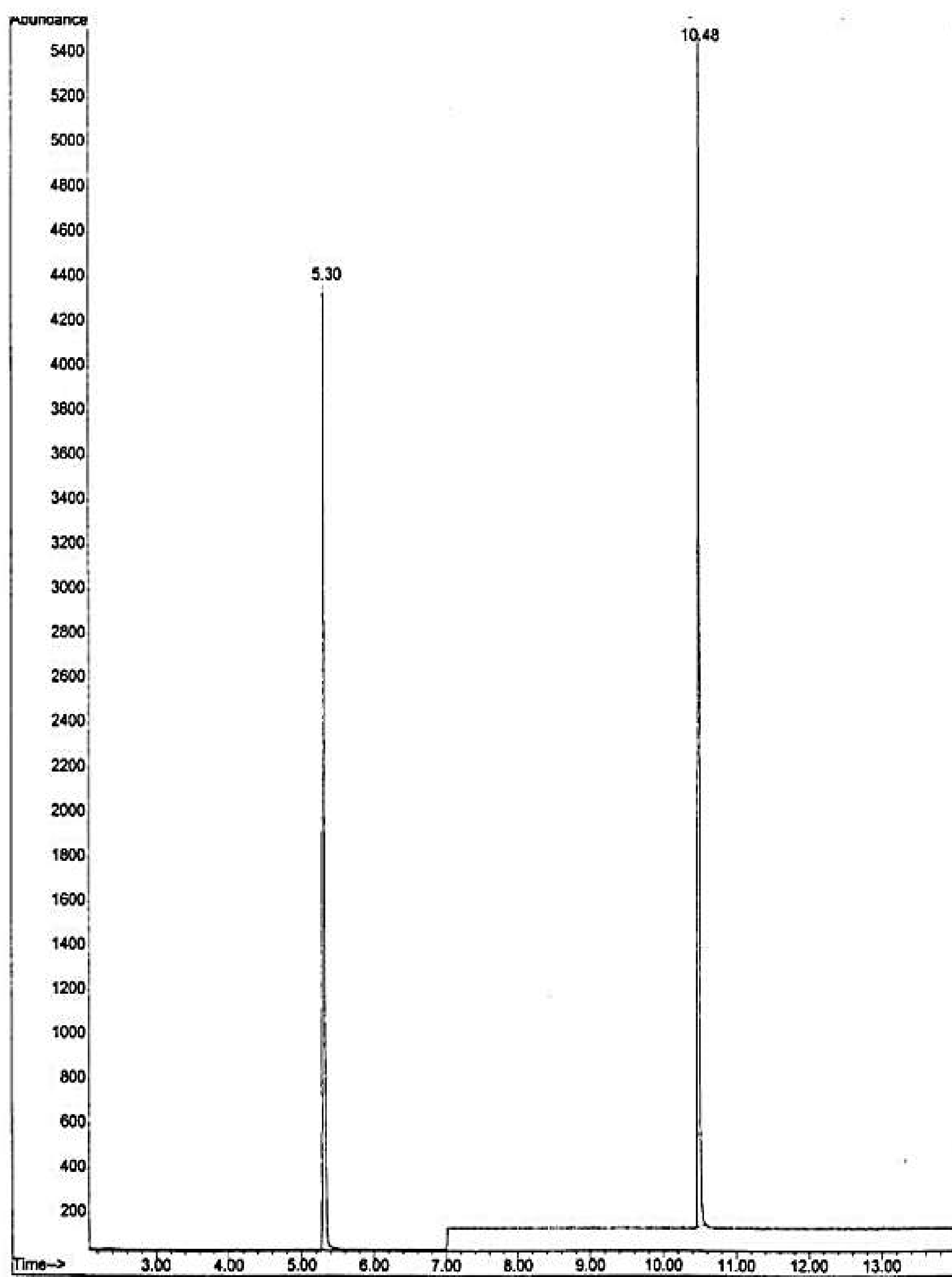
$$\text{Content of HCB (relative to chlorothalonil)} = \frac{(H_{SH} - b) \times 500000}{a \times w \times T} \quad \text{mg/kg}$$

where:

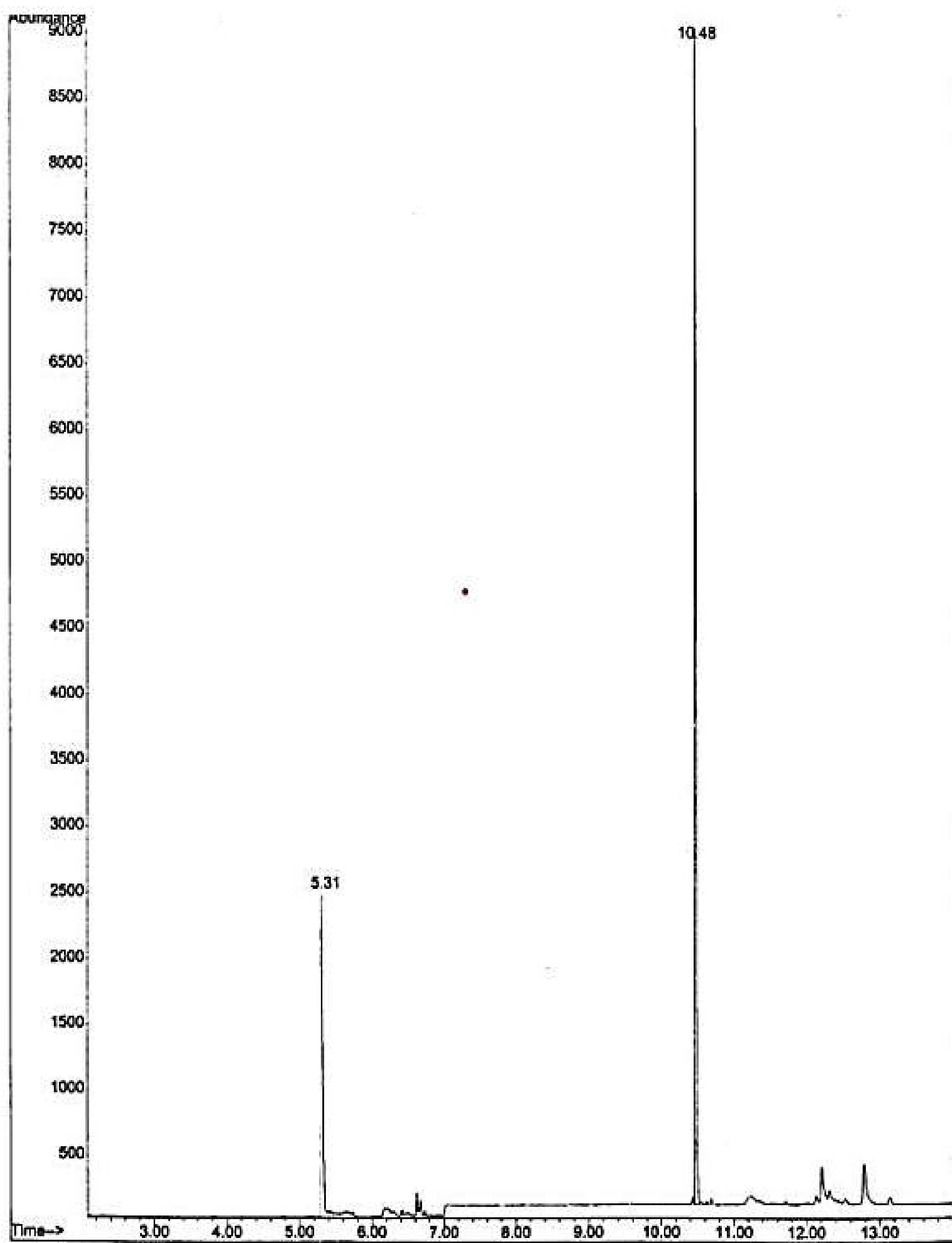
H_{CH}	=	average peak area of HCB for each level of calibration solution
P_H	=	purity of HCB standard (g/kg)
s_H	=	mass of HCB standard (mg)
a	=	slope of calibration curve for HCB
b	=	intercept of calibration curve for HCB
H_{SH}	=	peak area of HCB in the sample solutions
w	=	mass of sample taken (mg)
T	=	total chlorothalonil content of sample (in g/kg)

(e) *Calculation for DCB*

The calculation of the amount of DCB is performed analogously using the relevant data.



typical chromatogramme of a reference solution at the 10 mg/kg level of HCB and DCB



typical chromatogramme of a chlorothalonil formulation

ANEXO 2

Especificaciones FAO/OMS para clorotalonil en formulación SC

CHLOROTHALONIL SUSPENSION CONCENTRATE

FAO Specification 288/SC (September 2024*)

This specification, which is PART ONE of this publication, is based on an evaluation of data submitted by the manufacturers whose names are listed in the evaluation reports (288/2004, 288/2005, 288/2007, 288/2014 & 288/2024). It should be applicable to suspension concentrates of these manufacturers, and those of any other formulators who use only TC from the evaluated sources. The specification is not an endorsement of those products, nor a guarantee that they comply with the specification. The specification may not be appropriate for the products of other manufacturers who use TC from other sources. The evaluation reports (288/2004, 288/2005, 288/2007, 288/2014 & 288/2024), as PART TWO, form an integral part of this publication.

1. Description

The material shall consist of a suspension of fine particles of technical chlorothalonil, complying with the requirements of FAO specification 288/TC (September 2024), in an aqueous phase together with suitable formulators. After gentle agitation, the material shall be homogenous (Note 1) and suitable for further dilution in water.

2. Active Ingredient**2.1 Identity tests** (CIPAC 288/SC/(M)/2, CIPAC Handbook K, p.20, 2003)

The active ingredient shall comply with an identity test and, where the identity remains in doubt, shall comply with at least one additional test.

2.2 Chlorothalonil content (CIPAC 288/SC/(M)/3, CIPAC Handbook K, p.20, 2003)

The chlorothalonil content shall be declared (g/kg or g/l at $20 \pm 2^\circ\text{C}$, Note 2) and, when determined, the average content measured shall not differ from that declared by more than the appropriate tolerance, given in the following table of tolerances:

Declared content, g/kg	Tolerance
Above 250 up to 500 g/kg	$\pm 5\%$ of the declared content
Above 500 g/kg	± 25 g/kg
Note: the upper limit is included in the lower range	

3. Relevant Impurities**3.1 Hexachlorobenzene** (Note 3)

Maximum: 0.004% of the chlorothalonil content found under 2.2.

* Specifications may be revised and/or additional evaluations may be undertaken. Ensure the use of current versions by checking at: [https://www.fao.org/pest-and-pesticide-management/guidelines-standards/faowhojoint-meeting-on-pesticide-specifications-jmps/pesticide-specifications/en/...](https://www.fao.org/pest-and-pesticide-management/guidelines-standards/faowhojoint-meeting-on-pesticide-specifications-jmps/pesticide-specifications/en/)

3.2 Decachlorobiphenyl (Note 3)

Maximum: 0.003% of the chlorothalonil content found under 2.2.

4. Physical properties

4.1 Pourability (MT 148.2, Note 4)

Maximum "residue": 6%.

4.2 Spontaneity of dispersion (MT 160.1, Notes 5 & 6)

Minimum 80% after 5 minutes in CIPAC standard water D at $25 \pm 5^\circ\text{C}$.

4.3 Suspensibility (MT 184.1, CIPAC Handbook P, p.245, 2021) (Note 6)

Minimum 80% after 30 minutes in CIPAC Standard Water D at $25 \pm 5^\circ\text{C}$.

4.4 Wet sieve test (MT 185.1, Note 7)

Maximum: 0.5% retained on a 75 μm test sieve.

4.5 Persistent foam (MT 47.3, CIPAC Handbook O, p. 177, 2017) (Note 8)

Maximum: 60 ml after 1 minute.

5. Storage Stability

5.1 Stability at 0°C (MT 39.3, CIPAC Handbook J, p. 126, 2000)

After storage at $0 \pm 2^\circ\text{C}$ for 7 days, the formulation shall continue to comply with the clauses for:

- suspensibility (4.4),
- wet sieve test (4.5).

5.2 Stability at elevated temperature (MT 46.4, CIPAC Handbook P, p.232, 2021)

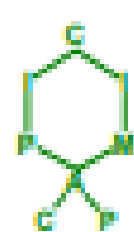
After storage at $54 \pm 2^\circ\text{C}$ for 14 days, the determined average active ingredient content must not be lower than 97% relative to the determined average content found before storage (Note 9) and the formulation shall continue to comply with the clauses for:

- pourability (4.1);
- spontaneity of dispersion (4.2);
- suspensibility (4.3);
- wet sieve test (4.4).

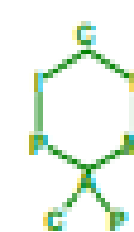
Note 1 Before sampling to verify the product quality, inspect the commercial container carefully. On standing, suspension concentrates usually develop a concentration gradient from the top to the bottom of the container. This may even result in the appearance of a clear liquid on the top and/or of sediment on the bottom. Therefore, before sampling, homogenize the formulation according to the instructions given by the manufacturer or, in the absence of such instructions, by gentle shaking of the commercial container (for example by inverting the closed container several times). Large containers must be opened and stirred adequately. After this procedure, the container should not contain a sticky layer of non-dispersed matter at the bottom. A suitable and simple method of checking for a non-dispersed sticky layer "cake" is by probing with a glass rod or similar device adapted to the size and shape of the container. All the physical and chemical tests must be carried out on a laboratory sample taken after the recommended homogenization procedure.

Note 2 Unless homogenization is carried out carefully, it is possible for the sample to become aerated. This can lead to errors in the determination of the mass per millilitre and in calculation of the active ingredient content (in g/l) if methods other than MT 3.3 or OECD 109 are used. If the buyer requires both g/kg and g/l at 20°C , then in case of dispute the analytical results shall be calculated as g/kg..

ANEXO 3



CIPAC rev.7, (June 2009)



CIPAC Guideline for analytical methods for the determination of relevant impurities referred to in FAO and/or WHO specifications for pesticide technical grade active ingredients and formulations

Scope

This document describes the processes for development, evaluation and adoption and publication of peer validated methods by CIPAC for the determination of relevant impurities in pesticide active ingredients and, where relevant, in formulations as defined in FAO/WHO specifications.

Introduction

The FAO and the WHO invited CIPAC to consider independent laboratory validations (ILV) for relevant impurities in the scope of its activities.

CIPAC agreed to accept the request made by the FAO and the WHO to deal with ILV for relevant impurities defined in FAO/WHO specifications, since CIPAC sees the need for such methods. It was decided that the method validation and development should be handled in principle as CIPAC methods for substances, as there is no need to deviate from former procedures.

The methods, the results and the statistical evaluation thereof should be discussed and possibly adopted at CIPAC meetings. The CIPAC chairman will inform the WHO and the FAO on the decisions.

Adopted methods, if necessary with remarks from CIPAC, will be made available on the CIPAC website. The methods will not be covered by CIPAC copyrights in the strict sense¹, although the methods will also be published in CIPAC handbooks.

There will be no "provisional" or "full" status for analytical methods for the determination of relevant impurities in technical material or formulations.²

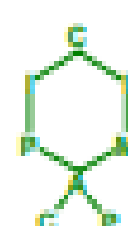
Developing a method prior to peer validation

As with methods for the determination of the content of pesticide active ingredients, a draft impurity method needs some supporting data which should be generated in-house to demonstrate to a certain extent the reliability of the method to be tested later. This set of data will most probably be generated by the laboratory that has developed the method. The data presented should provide sufficient information on the following points:

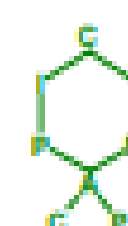
- Confirmation of analyte **identification** by suitable method
- **Specificity**: to be shown for technical material and all proposed formulation types

¹ This means that these methods are in the public domain and available by download, in contrast to „normal“ methods which are charged for.

² It should be noted that it is not the intention of CIPAC to interfere with data requirements that are set for national authorisations of pesticides. This guidance document is linked to FAO and WHO specifications.



CIPAC rev.7, (June 2009)



- **Calibration:** minimum duplicate determination for three concentrations. One concentration should be the specified limit.
- **Accuracy:** minimum of 2 recovery determinations at the level specified in the FAO/WHO specification. Standard additions are acceptable. To be done for technical material and all relevant formulation types.

The individual recovery rates should be within the following ranges [SANCO/3030/99][1]:

Content [%]	Recovery [%]
> 1	90-110
0.1-1	80-120
< 0.1	75-125

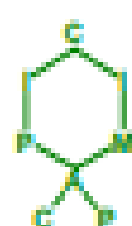
- **Repeatability:** minimum of 5 replicates at the level specified in the draft FAO/WHO specification. To be done for technical material and all relevant formulation types. In cases where the specified limit in the formulation is linked to the content of the active ingredients, only the lowest value needs to be validated. For the assessment the modified Horwitz equation should be used [2].
- **The limit of quantification (LOQ)** of the method(s) must be determined for technical material and all relevant formulation types. It is necessary to specify in a validation note exactly how the limits have been determined.

This set of data must also be provided to the laboratories participating in the ILV and to CIPAC. These data are also assessed by CIPAC together with the data described below.

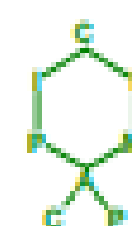
Peer validation through CIPAC network

The validation should be conducted as a validation study with a minimum of 3 independent laboratories. The laboratories chosen to conduct the trials must not have been involved in the method development and in its subsequent use. Provided this criterion is met, one of the laboratories chosen to conduct the trial may belong to the applicant's organisation. In contrast to a CIPAC full trial following criteria should be met by each laboratory:

- **Specificity:** to be shown for technical material and all proposed formulation types
- **Calibration:** minimum duplicate determination for three concentrations. One concentration should be the specified limit.
- **Accuracy:** minimum of 2 recovery determinations at the level specified in the FAO/WHO specification. Standard additions are acceptable. To be done for technical material and all relevant formulation types. The criteria for the assessment are as described above.



CIPAC rev.7, (June 2009)



- **Repeatability:** minimum of 5 replicates at the level specified in the draft FAO/WHO specification. To be done for technical material and all relevant formulation types. The criteria for the assessment are as described above.
- The **LOQ** of the method(s) must be determined for technical material and all relevant formulation types. It is necessary to specify in a validation note exactly how the limits have been determined.

The reproducibility as defined in relevant publications cannot be determined by a minimum of 3 laboratories participating in such a validation study. However, the modified Horwitz equation can be used to judge on the robustness of the method³.

The invitation to the study could go through the existing CIPAC network (CIPAC information sheets), but it is not mandatory to do so. As soon as the method and the in-house validation are available, the organiser could contact the CIPAC secretary and chairman. After a preliminary check of the method and the in-house validation data and possible clarification of open points, the CIPAC secretary would send out information with the announcement of a peer validation in the form of a small scale study. As usual, the information sheet contains data like the active ingredient involved, methodology, instrumentation, number of samples and the deadline for sending back the results of the analyses.

Laboratories which are interested in participating would then contact the organiser, who in turn ships the method, the samples and the required reference materials to the selected laboratories.

Alternatively, such a study may also be initiated by the company itself or through a country PAC. However, the validation criteria would remain the same.

After receiving the results of the participating laboratories, the organiser prepares a draft method in CIPAC style and a report, containing the statistical data and the names and comments of the participating laboratory. The organiser usually presents the method and the evaluation at the following CIPAC meeting to allow discussion and possible adoption of the method by CIPAC.

On behalf of CIPAC

Ralf Hänel
Chairman of CIPAC

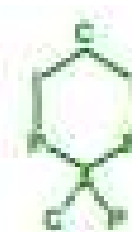
László Bura
CIPAC Secretary

Markus D. Müller
CIPAC Member

³ Being aware that methods used in monitoring laboratories possibly needs to be validated according to their own requirements.



CIPAC rev.7, (June 2009)



References

[1] SANCO/3030/99 rev. 4, 11/07/00, Technical Material and Preparations: Guidance for generating and reporting methods of analysis in support of pre- and post-registration data requirements for Annex II (part A, Section 4) and Annex III (part A, Section 5) of Directive 91/414.

[2] Modified Horwitz equation:

$$\%RSDr < 2^{(1 - 0.5 \log C)} \times 0.67$$

where C = concentration of the analyte in the sample as a decimal fraction.

ANEXO 4

Condiciones instrumentales del método GC-MS

Actual

☒ Oven Temp On

120 °C

120 °C

Equilibration Time

0.25 min

Maximum Oven Temperature

325 °C

☐ Override Column Max: 325 °C

	Rate °C/min	Value °C	Hold Time min	Run Time min
► (Initial)		120	1	1
Ramp 1	20	320	4	15
*				

Post Run: 60 °C

Post Run Time: 0 min

☒ Heater:

300 °C

300 °C

☒ Pressure:

17.694 psi

17.694 psi

Total Flow:

54.2 mL/min

54.2 mL/min

☒ Septum Purge Flow:

3 mL/min

3 mL/min

Septum Purge Flow Mode:

Standard

Injection Volume:

1 µL

x

1

=

1 µL

Multiple Injection Delay:

0 sec

Washes and Pumps

	PreInj	PostInj	Volume (µL)
Solvent A Washes:	4	4	Max (8)
Solvent B Washes:	4	4	Max (8)
Sample Washes:	3		Max (8)
Sample Pumps:	6		

▲ Inlet Mode (Splitless)

Splitless

Purge Flow to Split Vent:

50 mL/min

at

1 min

▲ Gas Saver (Off)

☐ On

20 mL/min

After:

2 min

#

Selection

2

Back SS Inlet He ---->
Agilent 122-5532: USF584347H
DB-5ms
-60 °C—325 °C (325 °C): 30 m x 250 µm x 0.25 µm
----> Other

Aux EPC 4 N2

Aux EPC 5 N2

Aux EPC 6 He

Columns

Control Mode

☒ On

Actual

Setpoint

Flow

1.2 mL/min

1.2 mL/min

Pressure

17.694 psi

17.694 psi

Average Velocity

32.157 cm/sec

Holdup Time

1.5549 min

(Initial): 0 min
He @ 120 °C Oven
Out: Ambient Pressure
30 m x 250 µm x 0.25 µm

Constant Pressure

Post Run: 10 psi

Column #2 Configuration

Change Column...

Calibrate Column...

Figura 20. Parámetros cromatográficos del GC

Tune File

atuneF2.u

...

Tune Type

EI

Tune EMV

1647

CI Gas Valve

CI Flow

%

Actual

Setpoint

MS Source

230

230

MS Quad

150

150

Apply

Run Time

11.63

min

Solvent Delay

5.00

min

Detector Setting

Trace Ion Detection

☐

EM Setting

Gain Factor

▼

Gain Factor

3.00

Applied EM Voltage (V)

1966

EM Saver

☐

Limit

Sum Limit 1e8 (Default)

▼

Acquisition Type

SIM

▼

Scan Time Segments

	Time	Start Mass	End Mass	Threshold	Scan Speed (u/s)	Frequency (scans/sec)	Cycle Time (ms)	Step Size (m/z)
	5.00	50.00	250.00	0	781 [N=3] ▼	3.6	281.24	0.1

SIM Time Segments

	Time	Group Name	Number of Ions	Total Dwell Time (ms)	Cycle Time (Hz)	Resolution	Gain Factor	Calculated EMV
	5.00	HCB	3	65	11.5425	Low ▼		1966
▶	12.00	DCB	3	65	11.5425	Low ▼		1966
*						▼		

Tune File

atuneF2.u

...

Tune Type

EI

Tune EMV

1647

CI Gas Valve

CI Flow

%

Actual

Setpoint

MS Source

230

230

MS Quad

150

150

Apply

Run Time

11.63

min

Solvent Delay

5.00

min

Detector Setting

Trace Ion Detection

☐

EM Setting

Gain Factor

▼

Gain Factor

3.00

Applied EM Voltage (V)

1966

EM Saver

☐

Limit

Sum Limit 1e8 (Default)

▼

Acquisition Type

SIM

▼

Scan Time Segments

	Time	Start Mass	End Mass	Threshold	Scan Speed (u/s)	Frequency (scans/sec)	Cycle Time (ms)	Step Size (m/z)
	5.00	50.00	250.00	0	781 [N=3] ▼	3.6	281.24	0.1

SIM Time Segments

	Time	Group Name	Number of Ions	Total Dwell Time (ms)	Cycle Time (Hz)	Resolution	Gain Factor	Calculated EMV
▶	5.00	HCB	3	65	11.5425	Low ▼		1966
	12.00	DCB	3	65	11.5425	Low ▼		1966
*						▼		

Figura 21. Parámetros cromatográficos del MS

	m/z	Dwell Time	Plot Ion	Label
	282.00	15	☒	HCB
▶	284.00	30	☒	HCB
	286.00	20	☒	HCB
⊞			☐	

Figura 22. Iones monitoreados en modo SIM para la determinación de HCB mediante GC-MS, incluyendo el ion cuantificador (m/z 284) y los iones calificadores (m/z 282 y 286), junto con sus respectivos tiempos de permanencia (dwell time).

	m/z	Dwell Time	Plot Ion	Label
	496.00	15	☒	DCB
▶	498.00	30	☒	DCB
	500.00	20	☒	DCB
⊞			☐	

Figura 23. Iones monitoreados en modo SIM para la determinación de DCB mediante GC-MS, incluyendo el ion cuantificador (m/z 498) y los iones calificadores (m/z 496 y 500), junto con sus respectivos tiempos de permanencia (dwell time).

ANEXO 5



HOJA DE REGISTRO DE MUESTRAS COMERCIALES DE CLOROTALONIL
Laboratorio de Control de Calidad de Plaguicidas y Fertilizantes – MIDA

Estudio: Determinación de las concentraciones de impurezas relevantes presentes en el clorotalonil importado a panamá mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

1. Información general

Código interno de muestra	
Fecha de adquisición	
Analista responsable	

2. Información del producto

Nombre comercial	
Ingrediente activo declarado	
Tipo de formulación	
Concentración declarada	
Número de lote	

3. Información de adquisición

Provincia de adquisición	
Expendio agropecuario	
Presentación comercial	
Condiciones del envase	
Fecha de vencimiento	

4. Condiciones de almacenamiento

Lugar de almacenamiento	
Temperatura aproximada (°C)	
Condición de resguardo	
Observaciones	

5. Firma y trazabilidad

Responsable	Firma	Fecha
-------------	-------	-------

ANEXO 6

Resultados de la validación del método

Confirmación: La confirmación de la identidad de las impurezas relevantes HCB y DCB se realizó mediante GC-MS, considerando la coincidencia del tiempo de retención y la respuesta de los iones característicos monitoreados para cada compuesto. Para HCB se utilizó el ion m/z 284, mientras que para DCB se utilizó el ion m/z 498.

Se estableció como criterio de aceptación una variación del tiempo de retención no mayor a ± 0.1 min entre el estándar y la muestra.

En los cromatogramas de iones extraídos (EIC) del estándar y de la muestra se observaron señales en tiempos de retención coincidentes para los iones seleccionados, cumpliendo con el criterio establecido. Esta coincidencia puede evidenciarse en las Figuras 24 y 25 para HCB y en las Figuras 27 y 28 para DCB. En los cromatogramas EIC del blanco Figuras 26 y 29 no se observaron señales en las ventanas de retención correspondientes, lo que evidencia la ausencia de interferencias bajo las condiciones del método.

Tabla 11. Comparación de los tiempos de retención de HCB y DCB en estándar, muestra y blanco

Analito	TR muestra (min)	TR estándar (min)	Blanco
HCB	6,402	6,405	Sin señal
DCB	12,129	12,120	Sin señal

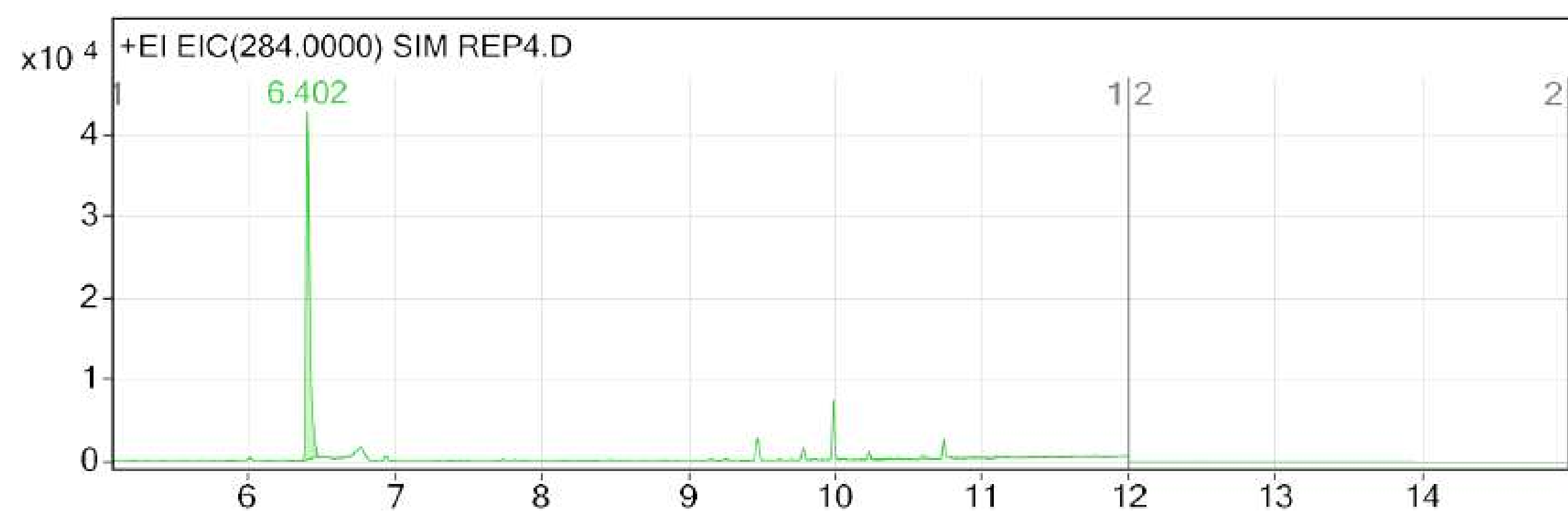


Figura 24. Cromatograma EIC del ion m/z 284 correspondiente a HCB en muestra mediante GC-MS (modo SIM)

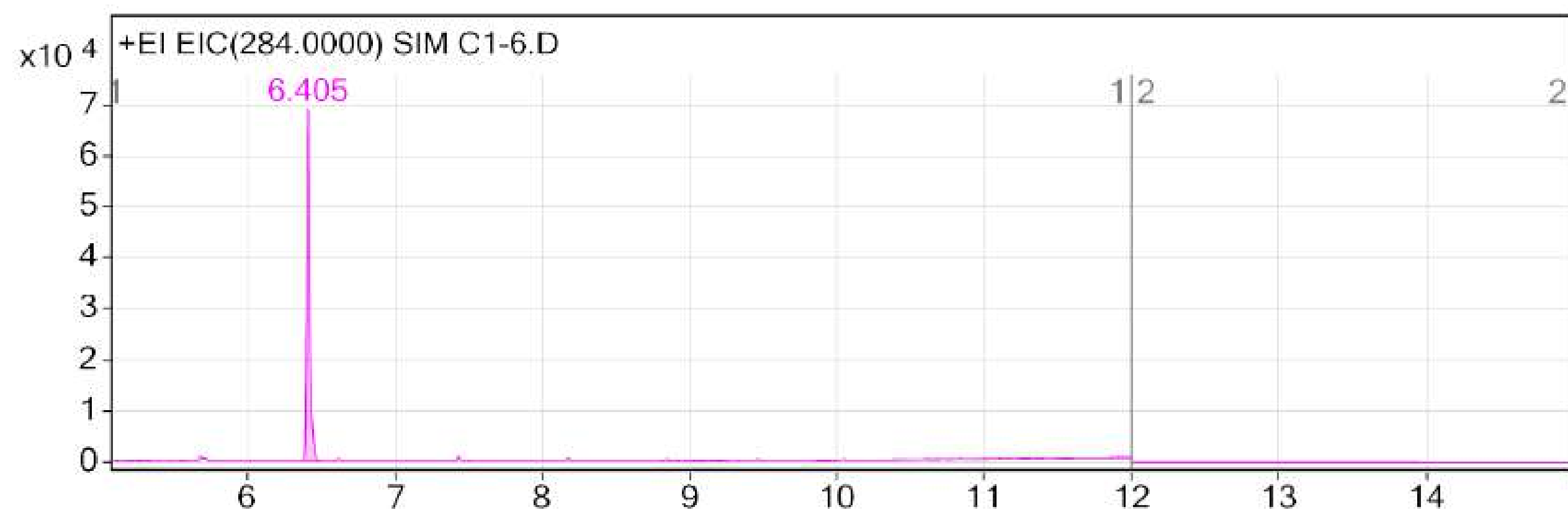


Figura 25. Cromatograma EIC del ion m/z 284 correspondiente a HCB en estándar mediante GC-MS (modo SIM)

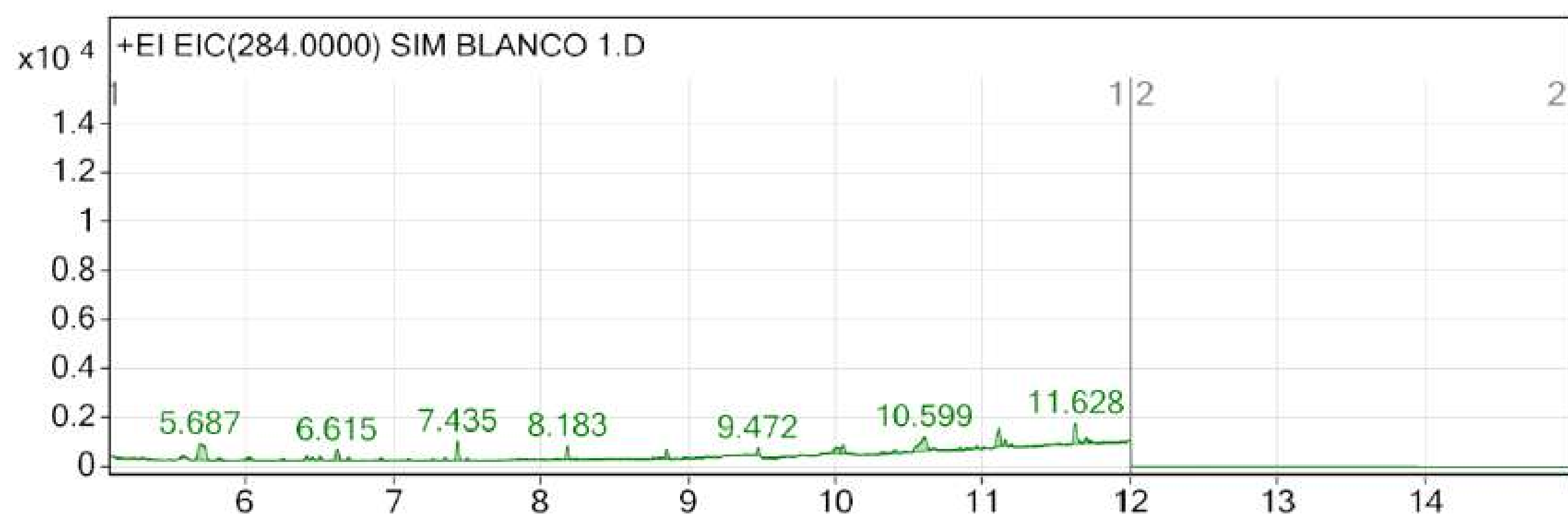


Figura 26. Cromatograma EIC del ion m/z 284 correspondiente a HCB en blanco mediante GC-MS (modo SIM)

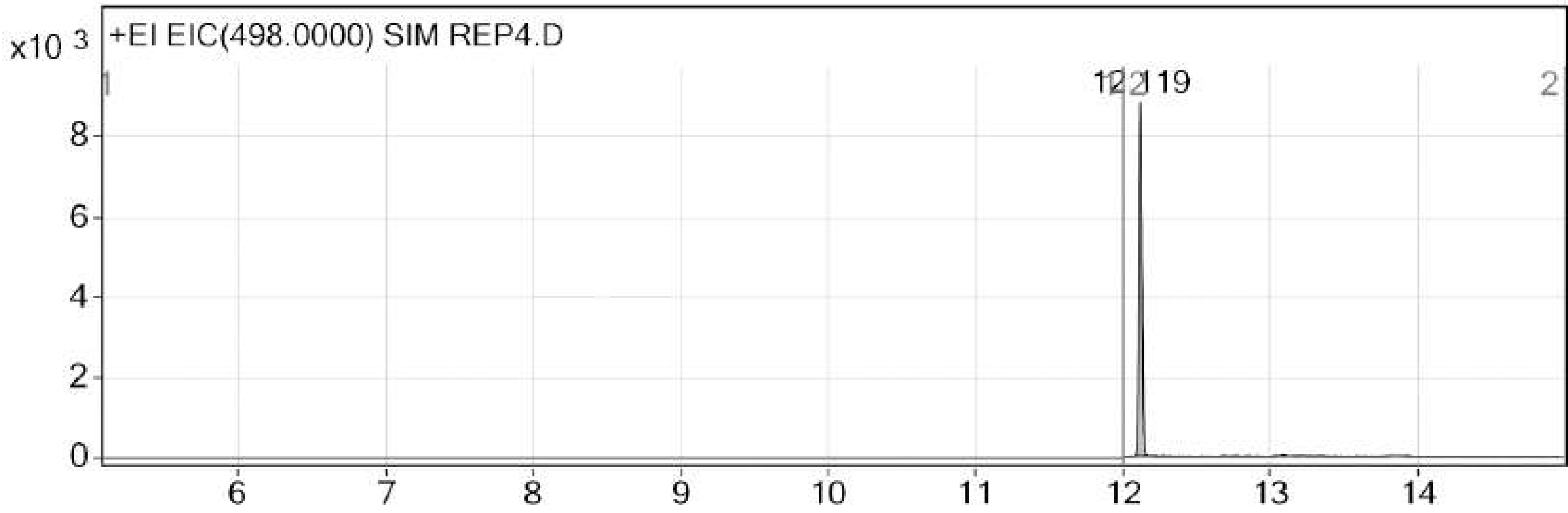


Figura 27. Cromatograma EIC del ion m/z 498 correspondiente a DCB en muestra mediante GC-MS (modo SIM)

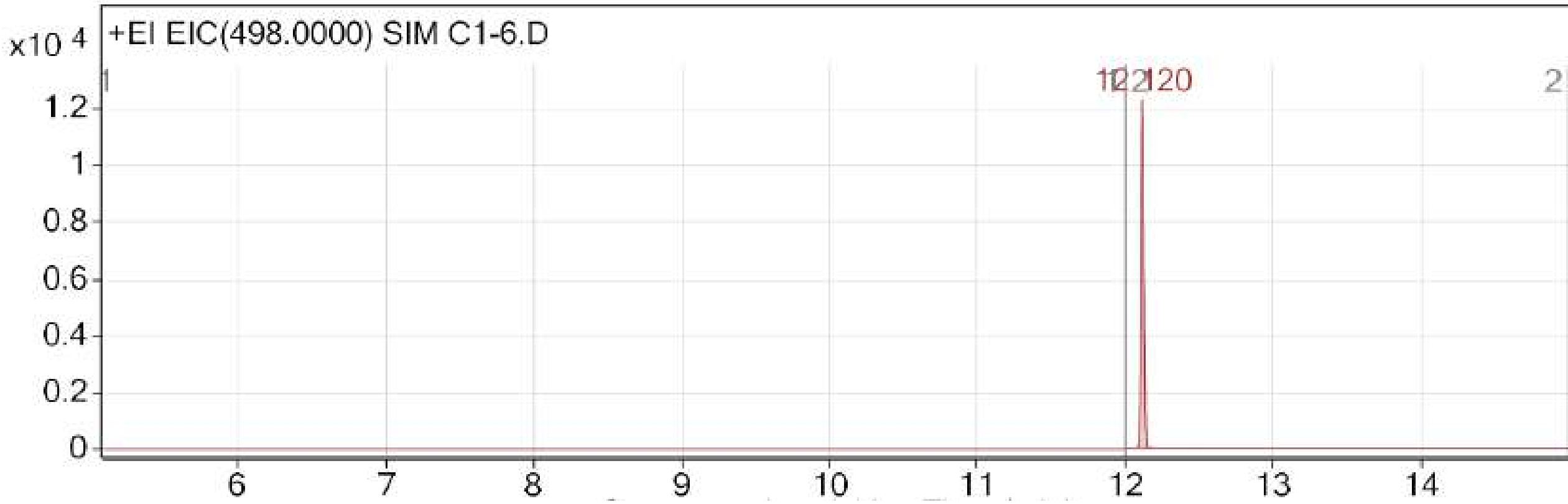


Figura 28. Cromatograma EIC del ion m/z 498 correspondiente a DCB en estándar mediante GC-MS (modo SIM)

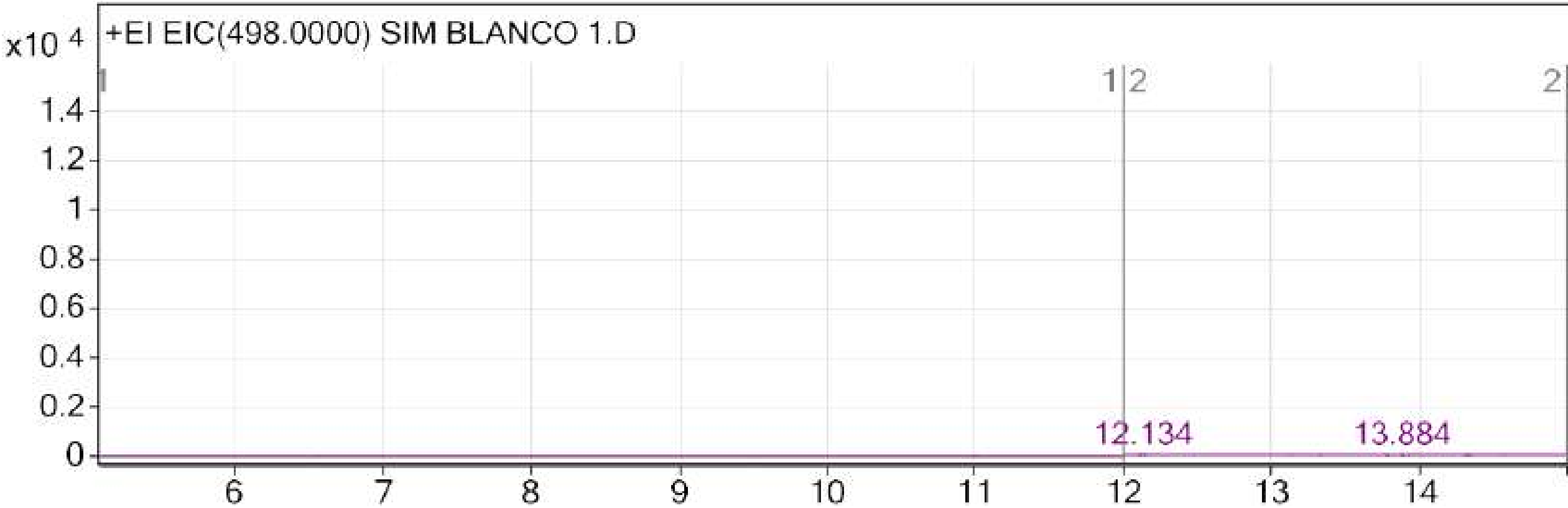


Figura 29. Cromatograma EIC del ion m/z 498 correspondiente a DCB en blanco mediante GC-MS (modo SIM)

Selectividad: La selectividad del método fue evaluada mediante la comparación de las respuestas analíticas obtenidas en blancos y muestras fortificadas (nivel N1), aplicando la prueba t de Student para muestras independientes.

Tabla 12. Resultados de la evaluación de selectividad

HCB			DCB		
Réplica	Área en blanco	Áreas en muestra N1	Réplica	Área en blanco	Áreas en muestra N1
1	91.62	4015.40	1	0.21	573.24
2	98.51	3972.12	2	0.20	591.39
3	85.40	3941.30	3	0.25	611.90
4	83.93	4008.72	4	0.21	624.65
5	80.60	4030.53	5	0.23	619.24
6	73.55	4009.51	6	0.21	627.33
Promedio	85.60167	3996.26333	Promedio	0.21833	607.95833
desvest	8.67110	33.09057	desvest	0.01835	21.33803
t calculada	280.03		t calculada	69.77	
gl	10		gl	10	
t critica	2.23		t critica	2.23	
Resultado	El método es selectivo		Resultado	El método es selectivo	

Como se muestra en la tabla 8, los valores de t calculada fueron superiores al valor crítico (95 % de confianza; gl = 10), evidenciando diferencias significativas entre ambos grupos. Lo anterior confirma la ausencia de interferencias de la matriz y demuestra la adecuada selectividad del método para la determinación de HCB y DCB.

Estimación del límite de detección y cuantificación: El LOD y el LOQ fueron estimados mediante el método de blancos, utilizando mediciones repetidas del blanco analítico para caracterizar la señal de fondo del sistema. Los valores obtenidos se convirtieron a unidades de concentración mediante la ecuación de la curva de calibración y se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13. Límites de detección (LOD) y cuantificación (LOQ)

Analito	LOD (mg/L)	LOD (g/kg)	LOQ (mg/L)	LOQ (g/kg)
HCB	0,00046	0,00005	0,00319	0,00032
DCB	0,00568	0,00057	0,00631	0,00063

Los resultados mostraron que los LOQ estimados para ambos analitos fueron inferiores a 0.01 mg/L, correspondiente al nivel más bajo de la curva de calibración. Por esta razón, 0.01 mg/L, equivalente a 0.001 g/kg, se estableció como límite de cuantificación (LOQ) operacional del método.

Posteriormente, el LOD operacional se estimó de manera indirecta a partir del LOQ operacional, empleando la relación $LOD = LOQ/3,3$, obteniéndose un valor aproximado de 0,003 mg/L, equivalente a 0,0003 g/kg.

Con el propósito de confirmar la validez del LOQ operacional, se evaluaron los parámetros de veracidad (expresada como porcentaje de recuperación) y precisión (%RSD) en ese nivel de concentración. Los resultados se presentan en la Tabla 14.

Tabla 14. Verificación del límite de cuantificación (LOQ operacional)

Analito	Nivel	%R	%RSD	Evaluación
HCB	LOQ operacional	76,26	1,42	Cumple
DCB	LOQ operacional	93,55	2,92	Cumple

Los valores de recuperación obtenidos a nivel del LOQ operacional se encontraron dentro del rango aceptable (75–125 %) y la precisión, expresada como %RSD, fue inferior a los límites establecidos, confirmando que dicho nivel de cuantificación es adecuado para la determinación de HCB y DCB.

Linealidad: La linealidad del método fue evaluada mediante la medición de patrones de calibración en diez niveles de concentración, en el intervalo de 0,010 a 1,000 mg/L, analizados por triplicado.

Considerando la preparación de muestra empleada (500 mg de muestra aforados a 50 mL), el contenido máximo permitido en la formulación corresponde aproximadamente a 0,22 mg/L para HCB y 0,17 mg/L para DCB en la solución final analizada. Estos valores se encuentran dentro del intervalo lineal del método, ubicándose en la región intermedia de la curva de calibración, lo que garantiza la adecuada cuantificación de ambos analitos en el rango de interés.

La respuesta del instrumento (área de señal) se graficó en función de la concentración, obteniéndose las curvas de calibración para cada analito. Se aplicó la prueba de Grubbs para la detección de valores atípicos y posteriormente se calcularon los parámetros de regresión lineal, incluyendo la pendiente, el intercepto, el coeficiente de determinación (R^2) y la ecuación de la recta.

Se evaluó la distribución de los residuos de cada punto respecto a la línea de regresión, considerándose aceptable la linealidad cuando estos no superaron el $\pm 20\%$ en todo el rango de concentración, criterio que se cumplió para ambos analitos. En conjunto, los resultados evidencian una adecuada relación lineal entre la concentración y la respuesta instrumental dentro del rango evaluado. A continuación, se presentan las gráficas de calibración que ilustran la linealidad obtenida para cada impureza relevante en estudio en las Figuras 30 y 31.

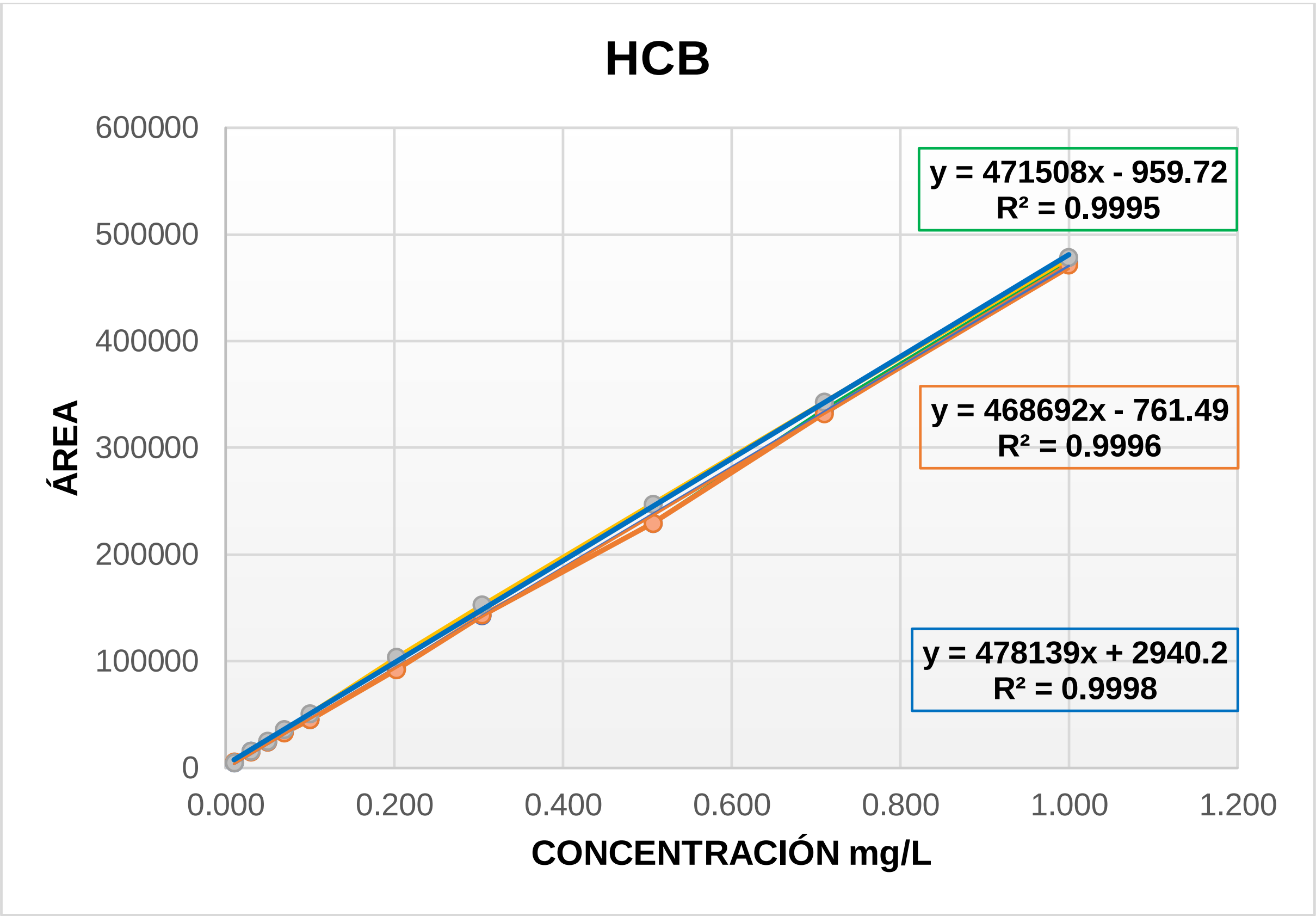


Figura 30. Gráfica de linealidad para HCB

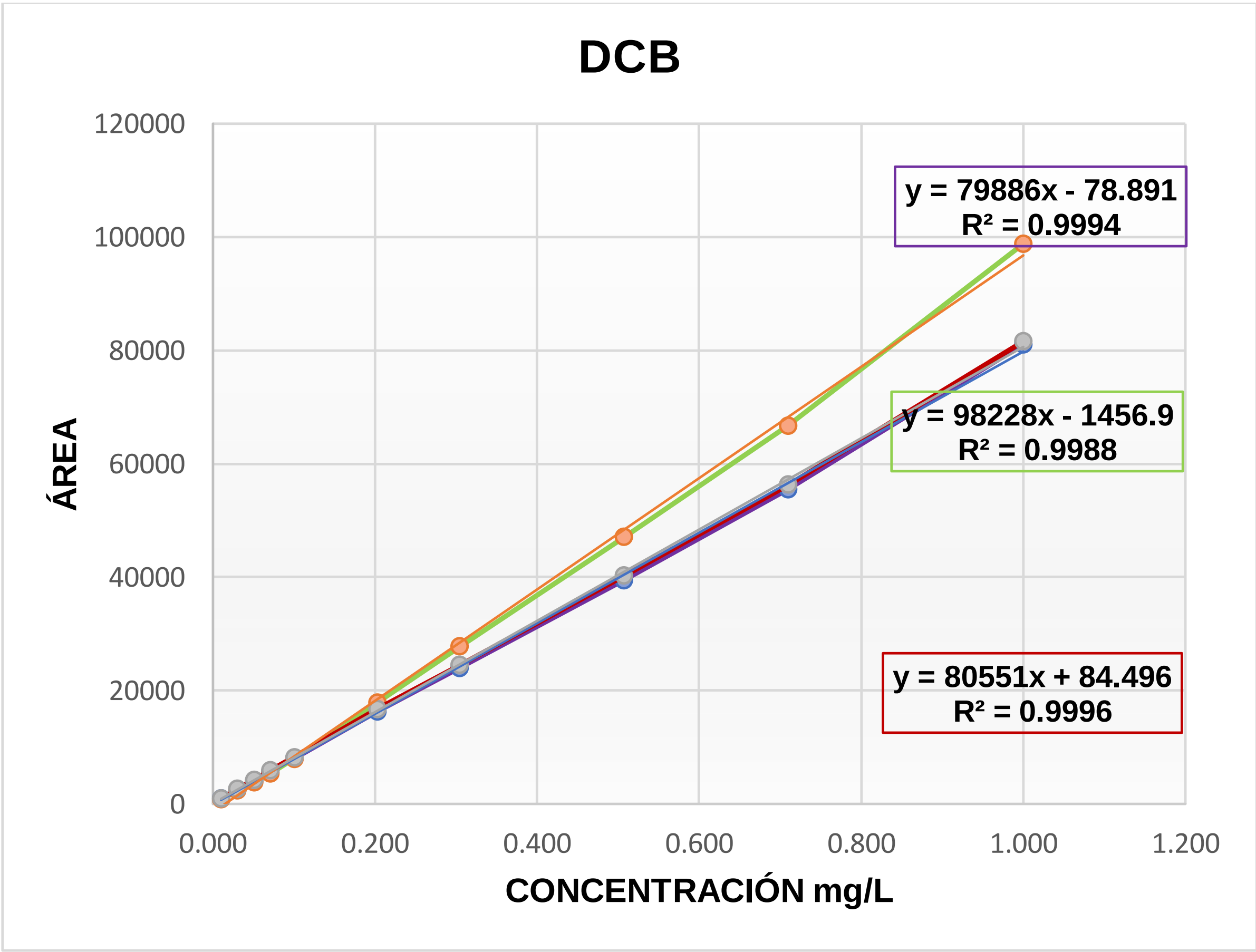


Figura 31. Gráfica de linealidad para DCB

Veracidad: La veracidad del método fue evaluada mediante ensayos de recuperación (%R), empleando muestras fortificadas a dos niveles de concentración: un nivel correspondiente al contenido máximo permitido y un nivel equivalente al LOQ para los analitos HCB y DCB.

Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 15, se observa que los porcentajes de recuperación para ambos analitos se encuentran dentro del rango aceptable establecido (75–125 %).

Tabla 15. Resultados de recuperación (%R) para la evaluación de la veracidad

Analito	Nivel	%R	Criterio (%)	Evaluación
HCB	Contenido máximo permitido	90,55	75 - 125	Cumple
DCB	Contenido máximo permitido	88,92		
HCB	LOQ	76,26		
DCB	LOQ	90,88		

En el presente estudio, los valores de recuperación oscilaron entre 88,45 % y 91,19 % para el nivel alto, y entre 75,26 % y 93,55 % para el nivel de LOQ. Estos resultados evidencian que el método presenta una adecuada veracidad para la determinación de HCB y DCB en las condiciones evaluadas.

Precisión: La precisión del método fue evaluada en términos de repetibilidad y precisión intermedia, mediante el análisis de muestras fortificadas a un nivel de concentración representativo correspondiente al contenido máximo permitido para cada analito.

Los resultados, expresados como %RSD, se compararon con los valores permitidos calculados mediante la ecuación de Horwitz modificada, de acuerdo con los lineamientos establecidos por CIPAC. Esta ecuación permite estimar la precisión esperada en función de la concentración del analito, estableciendo criterios de aceptación para la evaluación del desempeño del método.

Los resultados de repetibilidad se presentan en la tabla 16, donde se observa que los valores obtenidos para ambos analitos se encuentran por debajo de los límites establecidos.

Tabla 16. Resultados de repetibilidad

Analito	(%RSD)	(%)RSD Horwitz	Evaluación
HCB	0,80	6,8	Cumple
DCB	0,45	7,0	Cumple

Nota. %RSD (desviación estándar relativa)

Por otra parte, la precisión intermedia del método fue evaluada considerando la variación entre diferentes días de análisis y analistas, manteniendo constantes el equipo y las condiciones instrumentales.

Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 17, evidenciando que los valores de %RSD para ambos analitos se encuentran dentro de los límites aceptables establecidos por la ecuación de Horwitz modificada según CIPAC.

Tabla 17. Resultados de precisión intermedia

Analito	Condición	(%RSD)	(%)RSD Horwitz	Evaluación
HCB	Analista 1	4,14	10,2	Cumple
DCB	Analista 2	8,71	10,4	Cumple

Nota. %RSD (desviación estándar relativa)

ANEXO 7

UNIVERSIDAD DE PANAMÁ
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO
COMITÉ DE BIOÉTICA (CBUP)

Panamá, 1 de agosto de 2023
Nota N° CBUP/164/2023

Doctora
Hildaura Acosta de Patiño
Coordinadora
Estudiante
Evaristo Hernández
Maestría en Toxicología
Centro de Investigación e Información
De Medicamentos y Tóxicos CIIMET
Universidad de Panamá



VIP

Universidad de Panamá
Vicerrectoría de Investigación
y Postgrado

RECEPCIÓN

RECIBIDO

Yolanda Moreno

UP CIINET - VIP

Fecha: _____ Hora: _____

Estimada Dra. Acosta,

El Comité de Bioética de la Universidad de Panamá, luego de revisar la solicitud de exención para evaluar el proyecto **"Determinación de las concentraciones de impurezas relevantes presentes en el clorotalonilo importado a Panamá mediante cromatografía de gas acoplada a espectrometría de masas"** que sometió a nuestra consideración, considera que reúne los requisitos para otorgar la exención de revisión, ya que no involucra seres humanos.

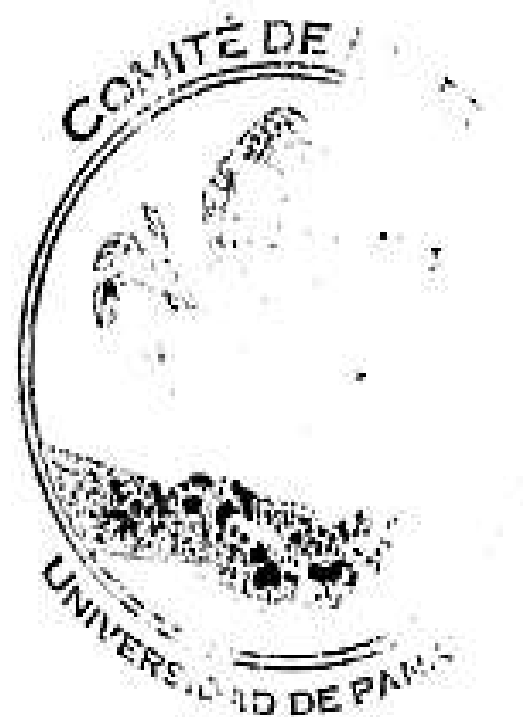
1 AGO 2023 2:12PM

Nos permitimos hacer una sugerencia referente al financiamiento y es que, al ser una investigación con subsidios de diferentes organizaciones, debería detallar cuánto es el monto por institución.

Le deseamos éxito en su proyecto y le agradeceremos considerar un resumen final de esta importante investigación.

Atentamente,

Dra. Djinora Bernal
Presidente
CBUP



23/AUG/ 2 10:44AM 115

cc Dr. Carlos Ramos
Director de Postgrado
Vicerrectoría de Investigación y Postgrado



2023: "A 100 años de la Fundación de acción Comunal"
CIUDAD UNIVERSITARIA OCTAVIO MÉNDEZ PEREIRA
Estafeta Universitaria, Panamá, República de Panamá
Tel: (507) 523-5769 Correo electrónico: comitebioetica.invup@up.ac.pa

