



MS-DPRSA-USA-2226-2024

San José, 1 de noviembre 2024



## Evaluación de Riesgo y Establecimiento de Valores Máximos Admisibles Tolerables (VMAT) para 8 Metabolitos del Plaguicida Clorotalonil

Resume: Este documento presenta un análisis de la evaluación detallada del riesgo asociado con la presencia de ocho metabolitos del plaguicida clorotalonil en las fuentes de agua potable de la zona norte de Cartago. Se incluyen valores guía para adultos y niños, así como la propuesta de Valores Máximos Admisibles Tolerables (VMAAR), establecidos con un factor de protección del 20% para garantizar la seguridad de la salud pública. El informe proporciona un marco para la implementación de medidas de control y mitigación, asegurando una respuesta equilibrada entre la normativa vigente y los hallazgos científicos para proteger a la población.

*El presente documento es una versión actualizada del oficio MS-DPRSA-USA-2099-2024*

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

unidad.saludambiental@misalud.go.cr

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 SJ.CR

www.ministeriodesalud.go.cr



## TABLA DE CONTENIDO

|  |    |
|--|----|
| <b>Introducción</b> .....  | 3  |
| Definición del problema .....  | 5  |
| <b>Contexto Normativo</b> .....  | 7  |
| <b>Ley General de Salud</b> .....  | 7  |
| <b>Decreto 38924-S</b> .....   | 7  |
| <b>Jurisprudencia Relevante</b> .....  | 8  |
| Principios Internacionales .....   | 9  |
| Principio Precautorio .....  | 9  |
| Principio de Prevención .....  | 9  |
| No regresión Ambiental .....   | 10 |
| <b>Impacto de la Contaminación</b> .....   | 10 |
| <b>Evaluación de Riesgo</b> .....  | 11 |
| <b>Términos Clave en la Evaluación de Riesgo</b> .....                                 | 12 |
| <b>Evaluación de riesgo para los metabolitos de Clorotalonil</b> .....                 | 12 |
| Datos toxicológicos .....  | 13 |
| <b>Valor Guía y el Factor de Protección</b> .....                                      | 15 |
| <b>Definición del Valor Máximo Admisible Ajustado por Riesgo</b> .....                 | 15 |
| <b>Ejemplificación de Valores Guía y VMAAR para Metabolitos del Clorotalonil</b> ..... | 16 |
| Discusión y recomendaciones .....  | 16 |
| Anexo. Comparativa de valores de datos reportados toxicológicos. ....                  | 19 |

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

unidad.saludambiental@misalud.go.cr

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 S.J.CR

www.ministeriodesalud.go.cr



## INTRODUCCIÓN

La contaminación del agua potable por plaguicidas es un problema de salud pública y ambiental. Además de la contaminación directa que algunas moléculas de plaguicidas pueden generar en el ambiente y en diversas matrices, también es posible que productos de degradación contaminen. Estos productos, denominados metabolitos, resultan de la transformación del plaguicida en organismos o en el ambiente. Este proceso ocurre cuando la molécula original es degradada químicamente por los organismos o por factores ambientales, generando nuevos compuestos que pueden tener propiedades diversas, incluida la toxicidad.

En la zona norte de Cartago, se han identificado concentraciones que superan los límites normativos de metabolitos del plaguicida clorotalonil en varias fuentes de agua para consumo humano, específicamente en tres Asociaciones Administradoras de los Sistemas de Acueductos y Alcantarillados (ASADAS). Los análisis realizados por el IRET-UNA en coordinación con el Ministerio de Salud revelaron niveles por encima de 46 µg/L del metabolito SYN546872, superando significativamente el valor máximo admisible de 0.1 µg/L para plaguicidas en agua potable, según el Decreto 38924-S.

En abril de 2023, Costa Rica tomó un paso significativo en la gestión ambiental y la protección de la salud pública a través de un informe técnico emitido conjuntamente por el Ministerio de Salud, el Ministerio de Ambiente y Energía, y el Instituto Costarricense de Acueductos y Alcantarillados. Este informe destacó la necesidad de abordar la problemática del plaguicida Clorotalonil, culminando en una serie de recomendaciones técnicas, incluyendo la prohibición de su uso. Este movimiento hacia una regulación más estricta fue respaldado por la Sala Constitucional, que declaró el cumplimiento obligatorio de las disposiciones del informe.

Como resultado de este proceso, los Ministerios de Salud, Ambiente y Energía, y Agricultura y Ganadería de Costa Rica, en un esfuerzo colaborativo y coordinado, firmaron el decreto que prohíbe el registro, importación, exportación, fabricación, formulación, almacenamiento, distribución, transporte, reempaque, reenvase, manipulación, venta, mezcla y uso del ingrediente activo de grado técnico y plaguicidas sintéticos formulados que contengan el ingrediente activo clorotalonil. Este decreto, publicado como el Decreto Ejecutivo N 44280-S-MAG-MINAE en La Gaceta N 223, alcance N.237 el 30 de noviembre de 2023.

En Costa Rica, el clorotalonil era cuarto plaguicida más usado, es ampliamente utilizado en apio, brócoli, cebolla, chile dulce, coliflor, lechuga, tomate, zanahoria, papa, repollo, banano, culantro, entre otros y existe una preocupación por la falta de capacidad técnica en Costa Rica para el monitoreo adecuado de sus metabolitos en suelos y aguas.

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

[unidad.saludambiental@misalud.go.cr](mailto:unidad.saludambiental@misalud.go.cr)

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 SJ.CR

[www.ministeriodesalud.go.cr](http://www.ministeriodesalud.go.cr)



El clorotalonil, al ser degradado en el ambiente o en organismos, da lugar a la formación de diversos metabolitos, un metabolito es un compuesto que se forma cuando una sustancia, como un plaguicida, se descompone o transforma dentro de organismos o en el ambiente. En el caso del clorotalonil, cuando se aplica en cultivos o entra en contacto con el suelo y el agua, su estructura química se altera debido a procesos naturales, como la acción de microorganismos o factores ambientales, generando nuevos compuestos llamados metabolitos. Algunos de estos metabolitos pueden ser preocupantes para la salud porque pueden tener propiedades tóxicas y persistir en el ambiente. Esto es especialmente relevante en el agua potable, donde se han encontrado metabolitos del clorotalonil en niveles que superan los límites de seguridad, lo que ha llevado a la necesidad de tomar medidas para proteger la salud de las personas.

**Tabla 1. Metabolitos analizados en los muestreos realizados en la zona norte de Cartago y sí se cuenta con evaluación de riesgo para cada uno.**

| Metabolito analizados  | Evaluación de riesgo |
|--|----------------------|
| R182281 - 4-Hidroxi clorotalonil                                 | Sí                   |
| SYN546872 -1,3-Dicarbamoil-2,4,5,6-tetraclorobenceno             | Sí                   |
| SYN507900 2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxi-benzamida             | Sí                   |
| R417888 - ácido 2-amido-3,5,6-tricloro-4-cianobencenosulfónico   | Sí                   |
| R611968 (2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxibenzamida),             | Sí                   |
| SYN548580 (2,4,5-tricloro-6-hidroxibenceno-1,3-dicarboxamida)    | Sí                   |
| R471811 (ácido sulfónico-2,4-dicarbamoil-3,5,6-tricloro-benceno) | Sí                   |
| R611965 (3-Carbamoil-2,4,5-ácido trichlorobenzoico)              | Sí                   |

Este documento tiene como objetivo proporcionar una base para la toma de decisiones por parte de los equipos del Ministerio de Salud que están abordando esta problemática, así como de otras instituciones que requieran orientación, cubriendo tanto aspectos normativos como los resultados más recientes de las evaluaciones de riesgo para los metabolitos **R182281 (4-hidroxiclorotalonil), SYN546872 -1,3-Dicarbamoil-2,4,5,6-tetraclorobenceno, SYN507900 2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxi-benzamida, R417888 - ácido 2-amido-3,5,6-tricloro-4-cianobencenosulfónico, R611968 (2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxibenzamida), SYN548580 (2,4,5-tricloro-6-hidroxibenceno-1,3-dicarboxamida), R471811 (ácido sulfónico-2,4-dicarbamoil-3,5,6-tricloro-benceno), R611965 (3-Carbamoil-2,4,5-ácido trichlorobenzoico).**

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

unidad.saludambiental@misalud.go.cr

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 SJ.CR

www.ministeriodesalud.go.cr



## DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La zona norte de Cartago enfrenta una seria preocupación por la calidad del agua potable, debido a la presencia de metabolitos del plaguicida clorotalonil en concentraciones que superan los límites establecidos por el Decreto 38924-S. Muestras recientes realizados en varias Asociaciones Administradoras de los Sistemas de Acueductos y Alcantarillados (ASADAS) han detectado niveles de metabolitos superiores a los 10 µg/L, excediendo el valor máximo admisible de 0.1 µg/L fijado por la normativa vigente. Esta situación plantea un desafío crítico tanto para la salud pública como para la gestión de los recursos hídricos de la región.

Frente a este escenario, se presentan dos posibles vías de acción. Por un lado, la aplicación estricta de la normativa sin realizar un análisis de riesgo podría implicar la adopción de medidas restrictivas severas, como la clausura de acueductos, lo cual afectaría a más de 46.000 personas, generando serias implicaciones logísticas y sanitarias en la zona. Por otro lado, es imprescindible proteger la salud pública ante los riesgos que conlleva la exposición prolongada a los metabolitos de clorotalonil, como el R182281 y el SYN546872, los cuales han mostrado propiedades tóxicas en diversas evaluaciones. La realización de un análisis de riesgo específico para cada metabolito permitiría adoptar un enfoque diferenciado, siguiendo el principio precautorio así como el de proporcionalidad, priorizando la remediación en las fuentes más afectadas y mitigando los impactos de manera proporcional y basada en evidencia técnica y científica.

Debido a la persistencia de los metabolitos de clorotalonil, como el ácido sulfónico-2-carbamoil-3,5,6-tricloro-4-cianobenceno, es necesario implementar medidas mientras se genera la atenuación ambiental que no solo se centren en la prevención de futuras contaminaciones, sino también en la mitigación de sus efectos a largo plazo. Los estudios han mostrado que la vida media de algunos de estos compuestos puede ser considerablemente prolongada, con valores de  $DT_{90}$  de 1344 días y  $DT_{50}$  de 1000 días en condiciones de laboratorio y modelaciones. Esto implica que, una vez en el ambiente, estos contaminantes podrían persistir durante años antes de que sus concentraciones disminuyan significativamente. Por lo tanto, las acciones de remediación deberán mantenerse en el tiempo para gestionar el legado ambiental de estos metabolitos y proteger tanto a los ecosistemas como a la población humana.

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

[unidad.saludambiental@misalud.go.cr](mailto:unidad.saludambiental@misalud.go.cr)

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 SJ.CR

[www.ministeriodesalud.go.cr](http://www.ministeriodesalud.go.cr)



**Tabla 2. Cantidad de población estimada atendida por los acueductos de la zona norte de Cartago.**  
Fuente: UEN Sistemas Delegados AyA, Octubre 2024

| Operador   | Población atendida |
|--|--------------------|
| ASADA SANTIAGO DE PARAISO, CARTAGO                           | 3000               |
| ASADA SAN RAFAEL DE IRAZU DE PACAYAS DE ALVARADO, CARTAGO    | 808                |
| ASADA BUENA VISTA DE PACAYAS DE ALVARADO, CARTAGO            | 252                |
| ASADA NORTE DE PACAYAS DE ALVARADO, CARTAGO                  | 244                |
| ASADA COT DE OREAMUNO, CARTAGO                               | 9200               |
| ASADA SAN JUAN DE IRAZU                                      | 400                |
| ASADA POTRERO CERRADO DE OREAMUNO, CARTAGO                   | 1808               |
| ASADA PASO ANCHO Y BOQUERON DE CIPRESES DE OREAMUNO, CARTAGO | 2452               |
| ASADA CIPRESES DE OREAMUNO, CARTAGO                          | 6460               |
| ASADA SAN PABLO DE SANTA ROSA OREAMUNO CARTAGO               | 2488               |
| ASADA SANTA ROSA DE OREAMUNO, CARTAGO                        | 3244               |
| ACUEDUCTO COMITÉ DE CERVANTES                                | 5924               |
| ACUEDUCTO MUNICIPAL DE ALVARADO                              | 9830               |
| <b>Total de población</b>                                    | <b>46110</b>       |

Para hacer frente a esta problemática, se ha llevado a cabo una evaluación de riesgo detallada con el objetivo de establecer Valores Máximos Admisibles Ajustados por Riesgo (VMAAR) para los metabolitos del clorotalonil, con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en Costa Rica (Munarriz, E; (2024) *OPS Informe Final Fase 1\_CIR & OPS Informe Final Fase 2\_CIR*). La OPS ha calculado Ingestas Diarias Admisibles (IDA) para diferentes grupos poblacionales, y ha incorporado factores de protección adicionales para asegurar que las decisiones tomadas se basen en principios científicos y técnicos sólidos. Este enfoque garantiza que las medidas de mitigación de riesgos no solo sean efectivas, sino que también minimicen los impactos en la población, implementando controles proporcionales y fundamentados en evidencia científica robusta.

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

unidad.saludambiental@misalud.go.cr

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 SJ.CR

www.ministeriodesalud.go.cr



## CONTEXTO NORMATIVO

### LEY GENERAL DE SALUD

La Ley General de Salud señala que

*Artículo 265.- Se entiende por agua potable, para los efectos legales y reglamentarios, la que reúne las características físicas, químicas y biológicas que la hacen apta para el consumo humano de acuerdo con los patrones de potabilidad de la Oficina Panamericana Sanitaria aprobados por el Gobierno.*

*Artículo 266.- Los abastecimientos de agua del país deberán llenar los requisitos de estructura y funcionamiento fijados por las normas y especificaciones técnicas que el Poder Ejecutivo dicte, en consulta con el Servicio Nacional de Acueductos y Alcantarillado.*

*Artículo 268.- Todo abasto de agua potable, sin excepción, queda sujeto al control del Ministerio en cuanto a la calidad del agua que se suministre a la población y para velar porque los elementos constitutivos del sistema, su funcionamiento y estado de conservación garanticen el suministro adecuado y seguro, pudiendo ser intervenido por el Ministerio si hubiera peligro para la salud de los habitantes.*

Estos artículos otorgan el control de la calidad del agua potable sobre el Ministerio de Salud, siendo esta institución la encargada de asegurar que el agua suministrada a la población sea apta para el consumo humano. El agua debe cumplir con las características físicas, químicas y biológicas establecidas por las normas sanitarias aprobadas a nivel nacional, basadas en estándares internacionales.

Además, los sistemas de abastecimiento de agua en el país deben cumplir con las especificaciones técnicas definidas por el Poder Ejecutivo.

En resumen, se le confiere al Ministerio de Salud la responsabilidad de establecer las normas de calidad del agua potable en Costa Rica. Estas normas deben ser seguidas obligatoriamente por todas las entidades que se encargan de la gestión del agua potable, incluyendo su captación, tratamiento, almacenamiento y distribución, con el objetivo de garantizar que el agua que llega a los consumidores sea segura y de alta calidad.

### DECRETO 38924-S

El Decreto Ejecutivo N° 38924-S Reglamento para la Calidad del Agua Potable establece ciertas definiciones y marco de trabajo que le otorga al Ministerio de Salud potestades en la vigilancia de la calidad del agua potable:

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

unidad.saludambiental@misalud.go.cr

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 SJ.CR

www.ministeriodesalud.go.cr



*Artículo 4. Definiciones y Acrónimos. Para los fines del presente reglamento, se establecen las siguientes definiciones y acrónimos:*

*...gg) Valor Máximo Admisible (VMA): Concentración de sustancia o densidad de bacterias, a partir de la cual existe rechazo del agua por parte de los consumidores o surge un riesgo inaceptable para la salud. El sobrepasar estos valores indicados en las tablas contenidas en el Anexo 1 del presente reglamento, implica la toma de acciones correctivas inmediatas.*

*hh) Vigilancia de la calidad del agua potable: Evaluación permanente desde el punto de vista de salud pública, efectuada por el Ministerio de Salud, sobre los entes operadores, a fin de garantizar la seguridad, inocuidad y aceptabilidad del suministro de agua potable desde el área de influencia de la fuente hasta el sistema de distribución.*

*Artículo 6. Se establece que la vigilancia de la calidad del agua potable le corresponde al Ministerio de Salud.*

El artículo 15 del mencionado Reglamento también establece que hacer en caso de emergencia y que solo bajo la determinación del Ministerio de Salud se puede entrar a operar nuevamente el sistema de abastecimiento de agua potable.

*Artículo 15. En caso de emergencia calificada como tal por el ente operador, el Ministerio de Salud, el AyA o la Comisión Nacional de Prevención de Riesgos y Atención de Emergencias; en coordinación con las instituciones mencionadas, el ente operador debe:*

- a) Suspender el servicio de abastecimiento.*
- b) Asegurar el suministro de agua por otra vía.*
- c) Aplicar las acciones correctivas correspondientes.*

***d) Entrar a operar el sistema, una vez asegurada la calidad del agua, cuando el Ministerio de Salud así lo determine.***

Con el Decreto Ejecutivo N° 38924-S se establece que el Ministerio de Salud tiene la potestad de supervisar todos los sistemas de abastecimiento de agua potable, velando porque operen de manera segura y eficiente. En caso de que se detecte algún riesgo para la salud de la población, el Ministerio puede intervenir, realizar los análisis necesarios y exigir la aplicación de medidas correctivas para mitigar cualquier evento de contaminación.

## **JURISPRUDENCIA RELEVANTE**

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

unidad.saludambiental@misalud.go.cr

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 SJ.CR

www.ministeriodesalud.go.cr



La Sala Constitucional, en su sentencia Resolución N° 17950-2017 determinó que la inclusión de un transitorio II que “suspenda” por tres años la aplicación de parámetros más rigurosos y permita valores máximos admisibles de plaguicidas con niveles mayores a los inicialmente regulados, constituía una regresión injustificada en la protección de la salud pública y el ambiente, contraria al principio precautorio.

Basado en la emisión de dicha sentencia, se evidencia que es posible llevar a cabo un análisis de riesgo y estudios técnicos que proporcionen evidencia sobre los niveles máximos admisibles de metabolitos de clorotalonil que pueden considerarse seguros para el consumo humano sin comprometer la salud pública y que puedan ser normados con el fin de abordar la problemática.

La propuesta se alinea con el principio precautorio al basarse en la mejor evidencia científica disponible y buscar un equilibrio entre la protección de la salud pública y la viabilidad práctica de los límites de plaguicidas.

## PRINCIPIOS INTERNACIONALES

### PRINCIPIO PRECAUTORIO

Este principio ha sido incorporado en importantes instrumentos internacionales, como la Declaración de Río (Principio 15) y es parte de la normativa internacional, que insta a los Estados a aplicar el criterio precautorio cuando exista peligro de daño grave o irreversible, incluso si no se cuenta con certeza científica total.

Este principio tiene especial aplicación en la gestión de los recursos hídricos, particularmente en la protección de los mantos acuíferos, donde cualquier contaminación puede ser irreversible o extremadamente costosa de mitigar.

Es importante aclarar que existe una distinción entre el principio de prevención y precaución; el Principio de Prevención se aplica cuando existen suficientes conocimientos científicos para medir los riesgos. Por otro lado, el Principio Precautorio se emplea cuando hay incertidumbre científica sobre los efectos de una actividad. Ambos principios están interrelacionados y buscan evitar que el daño ocurra antes de que sea tarde.

### PRINCIPIO DE PREVENCIÓN

El Principio de Prevención es un concepto del Derecho Ambiental que busca anticiparse a los posibles daños al medio ambiente y evitarlos antes de que ocurran. A diferencia del Principio Precautorio, que se aplica en situaciones de incertidumbre científica, el Principio de Prevención se utiliza cuando se cuenta con suficiente información y evidencia científica para identificar los riesgos de una actividad o proyecto.

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

unidad.saludambiental@misalud.go.cr

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 SJ.CR

www.ministeriodesalud.go.cr



Este principio se basa en la idea de que, una vez que se produce un daño ambiental, su reparación puede ser extremadamente costosa, complicada o incluso imposible. Por lo tanto, se promueve la adopción de medidas y regulaciones que eviten la ocurrencia de tales daños, protegiendo así los recursos naturales y la salud pública de manera proactiva.

El principio de prevención en el contexto del derecho ambiental costarricense, según la jurisprudencia de la Sala Constitucional, se refiere a la necesidad de anticiparse a los daños ambientales antes de que ocurran, tomando medidas para evitar o mitigar posibles afectaciones al entorno. Este principio se aplica cuando existe información científica suficiente que permite identificar riesgos claros, por lo que se deben adoptar medidas que aseguren la protección, conservación y adecuada gestión de los recursos naturales.

En el voto 1923-2004, la Sala enfatiza que la prevención busca evitar consecuencias biológicas y sociales nocivas, ya que una vez que el daño ha ocurrido, es difícil, si no imposible, compensarlo de manera efectiva

---

## NO REGRESIÓN AMBIENTAL

La No regresión ambiental es un principio del Derecho Ambiental que establece que las políticas, leyes y medidas de protección del ambiente no deben retroceder o debilitarse una vez que han sido implementadas. Este principio busca garantizar que los avances logrados en la protección y conservación del medio ambiente sean permanentes y no puedan ser revertidos o disminuidos, ya sea por cambios en la legislación, políticas públicas o decisiones administrativas.

En esencia, la **No regresión ambiental** implica que cualquier modificación normativa o de política ambiental debe orientarse hacia un progreso continuo en la protección del ambiente, evitando cualquier deterioro o disminución en los niveles de protección previamente alcanzados.

Por tanto, en cumplimiento del principio de No regresión ambiental, el presente informe no busca modificar el valor límite de 0,1 µg/L establecido en el Reglamento para la Calidad del Agua Potable (DE-38924-S), sino fortalecer los mecanismos de control mediante criterios basados en evaluaciones de riesgo. Se propone que este valor siga siendo una referencia preventiva o "valor de alerta" y que, en caso de superarse, se realicen evaluaciones adicionales que permitan ajustar el límite en función del riesgo sanitario real, en lugar de depender exclusivamente de la cuantificación. Esta estrategia respeta el avance logrado en la protección del agua potable y contribuye a la protección continua de la salud pública, al evitar retrocesos en los estándares de calidad y garantizar que cualquier ajuste esté orientado hacia una mejora en la gestión de riesgos ambientales

## IMPACTO DE LA CONTAMINACIÓN

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

unidad.saludambiental@misalud.go.cr

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 SJ.CR

www.ministeriodesalud.go.cr



El 1 de julio de 2024 se llevó a cabo la primera etapa de muestreo en la zona norte de Cartago, donde se evaluaron 75 fuentes de abastecimiento y 39 puntos de control en la red de distribución. Esta fase incluyó la recolección de 228 muestras, divididas entre los laboratorios CICA-UCR, con apoyo del Laboratorio de Residuos del Servicio Fitosanitario del Estado (SFE), y el IRET-UNA. Ambos laboratorios, que cuentan con técnicas analíticas optimizadas, fueron responsables del análisis de las 114 muestras entregadas a cada uno, las cuales se obtuvieron de diversas fuentes de agua potable gestionadas por sistemas delegados, tales como ASADAS, acueductos municipales, y una fuente perteneciente a una Sociedad de Usuarios de Agua (SUA).

Los resultados de los análisis realizados por los laboratorios CICA-UCR y IRET-UNA revelaron la presencia de al menos uno de los metabolitos de clorotalonil en todas las fuentes muestreadas, lo que confirma la extensión de la contaminación en el agua potable de la región. La detección de estos metabolitos en todas las muestras analizadas subraya la seriedad de la situación.

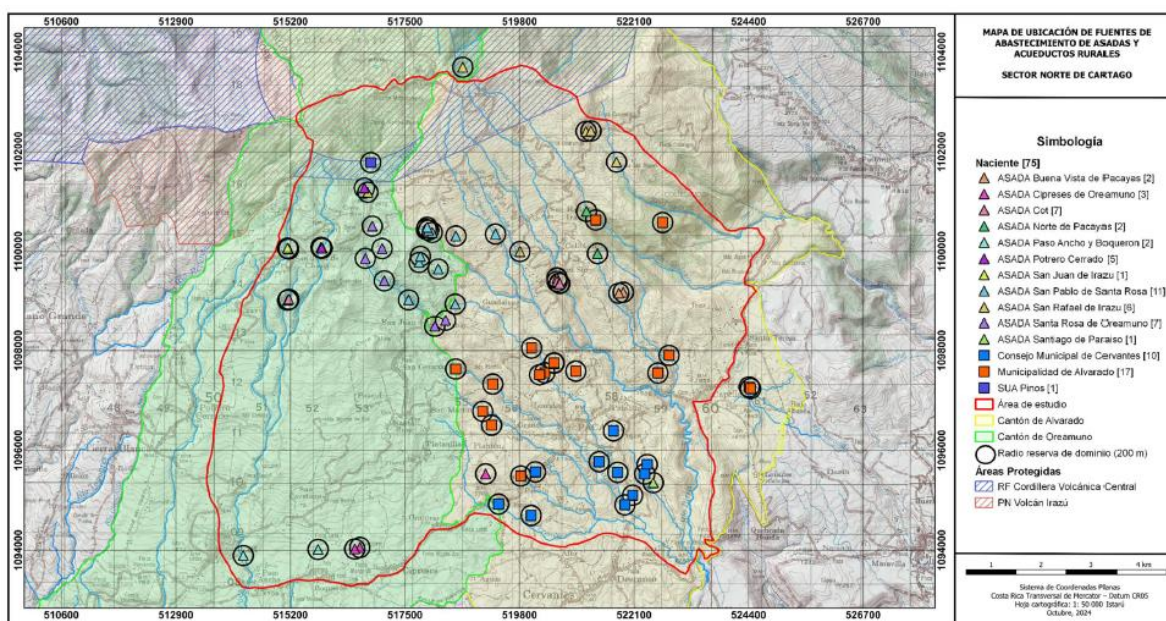


Figura 1. Zona de intervención y muestreo realizado en la zona norte de Cartago. Fuente: UEN Gestión Ambiental, AyA, octubre 2024

## EVALUACIÓN DE RIESGO

Una evaluación de riesgo con un enfoque en toxicología es un proceso científico y sistemático que se utiliza para identificar y analizar los riesgos potenciales para la salud humana y el ambiente que pueden resultar de la exposición a sustancias químicas, como los plaguicidas. Este proceso incluye varias etapas clave: identificación del peligro, evaluación de la exposición, caracterización del riesgo y evaluación del riesgo.

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

unidad.saludambiental@misalud.go.cr

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 SJ.CR

www.ministeriodesalud.go.cr



**Identificación del Peligro:** Determina las sustancias químicas que representan un riesgo potencial y los efectos adversos que pueden causar.

**Evaluación de la Exposición:** Estima la cantidad, frecuencia y duración de la exposición humana a la sustancia química.

**Caracterización del Riesgo:** Combina la información sobre el peligro y la exposición para evaluar la probabilidad de que ocurran efectos adversos en la salud humana.

**Evaluación del Riesgo:** Proporciona una base científica para tomar decisiones sobre la gestión del riesgo y la implementación de medidas de control.

### **TÉRMINOS CLAVE EN LA EVALUACIÓN DE RIESGO**

**Ingesta Diaria Admisible (IDA):** Es la estimación de la cantidad de una sustancia que puede ingerirse diariamente durante toda la vida sin un riesgo apreciable para la salud. La IDA se expresa en miligramos de sustancia por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día).

**Nivel Sin Efecto Adverso Observable (NOAEL):** Es la concentración o dosis más alta de una sustancia a la que no se observan efectos adversos significativos en estudios de toxicidad. El NOAEL se utiliza como punto de partida para derivar la IDA.

**Efectos Crónicos:** Se refieren a los efectos adversos en la salud que resultan de una exposición prolongada y continua a una sustancia química. Estos efectos pueden incluir enfermedades crónicas, daño a órganos y sistemas, y desarrollo de cáncer.

**Valor Máximo Admisible Ajustado por Riesgo (VMAAR):** Es el valor límite de concentración de una sustancia en un medio (como el agua potable) que se considera seguro para la salud pública. El VMAAR se deriva de la evaluación del riesgo y se establece para proteger a la población de efectos adversos, considerando tanto exposiciones agudas como crónicas.

### **EVALUACIÓN DE RIESGO PARA LOS METABOLITOS DE CLOROTALONIL**

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) llevó a cabo una evaluación de riesgo detallada para determinar los efectos potenciales de los metabolitos del clorotalonil en el agua potable, centrada en proteger la salud pública. La metodología seguida por la OPS se basó en varios pasos clave, comenzando con la identificación de los peligros, donde se estudiaron tanto el plaguicida clorotalonil como sus principales productos de transformación, identificando aquellos metabolitos con propiedades tóxicas más relevantes, como el SYN546872 y el R417888. Posteriormente, se realizó una evaluación de la exposición, en la que se analizaron las concentraciones de estos metabolitos en diferentes fuentes de agua potable de la zona norte de Cartago, utilizando datos obtenidos de muestreos en los acueductos afectados. Este análisis permitió estimar el grado de exposición al que estarían sometidas las diversas poblaciones, incluyendo grupos vulnerables como niños y mujeres embarazadas.

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

[unidad.saludambiental@misalud.go.cr](mailto:unidad.saludambiental@misalud.go.cr)

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 SJ.CR

[www.ministeriodesalud.go.cr](http://www.ministeriodesalud.go.cr)



---

## DATOS TOXICOLÓGICOS

A continuación, se presenta un resumen de resultados de varios estudios de toxicidad oral a largo plazo realizados en ratas, ratones y perros que fueron considerados relevantes para el análisis de riesgo en agua de consumo realizado por la OPS-OMS:

- Estudio de dietario - 2 años en ratas - NOAEL: 2,9 mg/kg pc/día para ambos sexos (Ford et al., 1983).
- Estudio de carcinogenicidad - 2 años en ratas - NOAEL: 20 mg/kg pc/día para ambos sexos (Ford et al., 1983).
- Estudio dietario - 4 meses en ratas - NOAEL: 5 mg/kg pc/día machos (US EPA, 1999).
- Estudio de exposición oral- 2 años en ratones - NOAEL: 60,6 mg/kg pc/día de para ambos sexos, hincando que el valor en ratones es significativamente mayor que en ratas (Ford & Killeen, 1982).
- Estudio de exposición oral subcrónica - 3 meses en perros - NOAEL machos de 2.5 mg/kg pc/día (US EPA, 1999).
- Estudio de exposición oral -1 año en perros - NOAEL: de 1,8 mg/kg pc/día para machos y 0,95 mg/kg p.c./día para hembras, indicando una mayor sensibilidad a este compuesto en comparación con ratas y ratones (Schetter et al., 2000).
- Estudio de carcinogénesis - exposición oral en ratas -DL50 oral: 422 mg/kg para machos y de 242 mg/kg para hembras (US EPA 1999).
- Estudio de reproducción - una generación en ratas - NOAEL parental: 1,5 mg/kg p.c./día.(Diamond Shamrock Corporation, 1983).
- Estudio de reproducción - una generación en ratas - NOAEL progenie: 6 mg/kg p.c./día.(Diamond Shamrock Corporation, 1983).
- Estudio de reproducción - una generación en conejos - NOAEL progenie: 5 mg/kg p.c./día.(US EPA, 1999).
- El metabolito principal, R182281, no es oncogénico en ratas ni ratones, ni teratogénico en conejos en condiciones experimentales (> 5 mg/kg) (US EPA, 1999).
- DL50 en ratas - Mayor a 5000 mg/kg pc (Shults & Killeen, 1985).
- Estudio de exposición oral subcrónica - 3 meses en ratas - NOAEL 1270 mg/kg pc/día, equivalente a 7500 ppm (Fillmore, Mizens y Killeen, 1991).
- Estudio de dosis repetidas - 14 días en ratas alimentadas con R611965 (pureza > 94%) - NOAEL 2000 mg/kg pc/día, la dosis más alta probada (Wilson e Ignatoski, 1986).
- Estudio a corto plazo y crónico - 28 y 90 días, y 18 meses en ratones - NOAEL 1022 mg/kg pc/día (dosis más alta en estudio de carcinogenicidad).
- Estudio en ratas (una generación) - NOAEL para toxicidad parental, reproductiva y en la descendencia de 2000 mg/kg pc/día, la dosis más alta probada (Serrone y Killeen, 1988).

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

unidad.saludambiental@misalud.go.cr

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 SJ.CR

www.ministeriodesalud.go.cr



- Estudio de desarrollo en conejos - LOAEL para toxicidad materna de 250 mg/kg pc/día, basado en abortos y signos clínicos; NOAEL para toxicidad fetal de 500 mg/kg pc/día, con reducción de fetos vivos y peso fetal a 1000 mg/kg pc/día en presencia de toxicidad materna. Sin efectos teratogénicos observados (Serrone y Killeen, 1989b).
- Revisión de toxicidad de metabolitos - No se encontraron datos toxicológicos específicos para el metabolito en cuestión en la bibliografía científica ni en documentos de agencias reguladoras. La EFSA utilizó un metabolito “fuente” y el endpoint toxicológico más restrictivo del compuesto parental (potencial carcinogenicidad del CTL) para evaluar la toxicidad del metabolito. La ausencia de carcinogenicidad en los metabolitos R417888 y R182281 permitió asumir que los metabolitos de degradación posteriores (R471811, SYN507900 y R611968) tampoco presentan características carcinogénicas ni genotóxicas. La JMPR considera que el metabolito R417888 está cubierto por la evaluación de riesgo del CTL y concluyó que es poco probable que R611968 sea genotóxico in vivo. Además, R611968 no forma parte de la definición de residuos ampliada por Health Canada en 2022. Se concluye que el metabolito no es relevante en agua potable; sin embargo, ante la falta de información, podrían aplicarse los parámetros toxicológicos de la sustancia parental.
- Observación de heces blandas - semana 7 con dosis de 2000 mg/kg pc/día, más frecuente en machos, sin relevancia toxicológica en estudios de 2 años y toxicidad reproductiva (Killeen et al., 1993; Serrone y Killeen, 1988).
- Aumento en peso de órganos - incremento en hígado y riñones en machos (9-12%) y glándulas suprarrenales en hembras (10-27%) sin alteraciones histológicas, considerado no adverso.
- Toxicidad oral baja - en estudios de dosis repetidas en ratones, ratas y perros - Sin datos disponibles para toxicidad dérmica o por inhalación aguda, irritación ocular o cutánea o sensibilización cutánea.

En la siguiente fase, la OPS llevó a cabo una caracterización del riesgo, donde se combinaron los datos de toxicidad disponibles para los metabolitos con los niveles de exposición calculados. Se utilizaron parámetros internacionales, como la Ingesta Diaria Admisibles (IDA) y el Nivel Sin Efecto Adverso Observable (NOAEL), para evaluar los posibles efectos adversos en la salud humana, tanto en exposiciones agudas como crónicas. Además, se incorporaron **factores de protección** adicionales para garantizar un margen de seguridad ante la incertidumbre de los datos y la variabilidad en las exposiciones.

Finalmente, la OPS determinó Valores Máximos Admisibles Ajustados por Riesgo (VMAAR) para los diferentes metabolitos, basados en la ciencia y con un enfoque precautorio, proponiendo límites específicos para cada compuesto (*Tabla 3*). Estos valores fueron ajustados con un margen de seguridad del 20% para asegurar que, incluso ante fluctuaciones en las concentraciones, la salud pública estuviera resguardada.

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

unidad.saludambiental@misalud.go.cr

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 SJ.CR

www.ministeriodesalud.go.cr



Es importante destacar que se deberán mantener los actos administrativos en todos los casos donde se superen los valores normativos. Sin embargo, en situaciones donde se cuente con una evaluación de riesgo y las concentraciones se encuentren entre el valor normativo y el VMAAR, estos actos administrativos servirán como una alerta y se recomienda que no genere una clausura del abastecimiento de agua por parte de las Áreas Rectoras de Salud, sino que implementarán medidas de mitigación y control adicionales.

**Tabla 3. Valores guías para los principales metabolitos de clorotalonil obtenidos de la evaluación de riesgo realizada por OPS**

| Metabolito                      | IDA (mg/kg/día) | Valor Guía para Adultos (µg/L) | Valor Guía para Niños (µg/L) |
|---------------------------------|-----------------|--------------------------------|------------------------------|
| R182281 (4-hidroxiclorotalonil) | 0.008           | 260,0                          | 80                           |
| SYN546872                       | 0.010           | 325,0                          | 100                          |
| SYN507900                       | 0.005           | 162,5                          | 50                           |
| R417888                         | 0,0015          | 49,0                           | 15                           |
| R471811                         | 0,010           | 325,0                          | 100                          |
| R611965                         | 0,010           | 325,0                          | 100                          |
| R611968                         | 0,010           | 325,0                          | 100                          |
| SYN548580                       | 0,010           | 325,0                          | 100                          |

#### VALOR GUÍA Y EL FACTOR DE PROTECCIÓN

En el proceso de evaluación de riesgo, se han determinado valores guía para cuatro de los metabolitos del clorotalonil. Los nombres de los compuestos son: R182281 (4-hidroxiclorotalonil), SYN546872 -1,3-Dicarbamoil-2,4,5,6-tetraclorobenceno, SYN507900 2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxi-benzamida, R417888 - ácido 2-amido-3,5,6-tricloro-4-cianobencenosulfónico. Estos valores guía indican las concentraciones máximas que no deberían ser superadas para evitar riesgos significativos para la salud pública. Sin embargo, alcanzar estos valores guía exactos podría implicar un riesgo del 100%, lo cual no es aceptable para la protección de la salud pública.

Para asegurar un margen de seguridad adecuado, se ha decidido aplicar un factor de protección adicional a los factores que ya contiene al valor guía. Este factor de protección es necesario para garantizar que incluso en situaciones de incertidumbre o variabilidad en la exposición, la salud de la población esté resguardada. Además, existe una incertidumbre asociada a los análisis realizados en los laboratorios.

#### DEFINICIÓN DEL VALOR MÁXIMO ADMISIBLE AJUSTADO POR RIESGO

El Valor Máximo Admisible Ajustado por Riesgo (VMAAR) es la concentración de una sustancia determinada en el agua que se ajusta con base en un análisis de riesgo actualizado, asegurando un nivel de seguridad aceptable para la salud pública. En este contexto, se ha asignado un factor de protección del 20% al valor guía obtenido de la

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

unidad.saludambiental@misalud.go.cr

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 SJ.CR

www.ministeriodesalud.go.cr



evaluación de riesgo. Esto significa que el VMAAR se establecerá en el 80% del valor guía, proporcionando un margen de seguridad adicional.

### EJEMPLIFICACIÓN DE VALORES GUÍA Y VMAAR PARA METABOLITOS DEL CLOROTALONIL

A continuación, se presenta una tabla que incluye los valores guía determinados para adultos y niños, así como el Valor Máximo Admisible Tolerable (VMAAR), calculado como el 80% del valor guía:

**Tabla 4. Cálculo de 8 metabolitos de clorotalonil con su respectivo valor guía y valor máximo admisible ajustado por riesgo (VMAAR) según las evaluaciones de riesgo realizadas por la OPS-OMS.**

| Metabolito   | Valor Guía para Adultos (µg/L) | VMAT para Adultos (80% del Valor Guía) (µg/L) | Valor Guía para Niños (µg/L) | VMAT para Niños (80% del Valor Guía) (µg/L) |
|--|--------------------------------|---|------------------------------|---|
| R182281 - 4-Hidroxi clorotalonil                               | 260.0                          | 208.0   | 80                           | 64.0  |
| SYN546872 -1,3-Dicarbamoil-2,4,5,6-tetraclorobenceno           | 325.0                          | 260.0   | 100                          | 80.0  |
| SYN507900 2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxi-benzamida           | 162.5                          | 130.0   | 50                           | 40.0  |
| R417888 - ácido 2-amido-3,5,6-tricloro-4-cianobencenosulfónico | 49.0                           | 39.2  | 15                           | 12.0  |
| R611968 2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxibenzamida              | 325.0                          | 260.0   | 100                          | 80.0  |
| SYN548580 2,4,5-tricloro-6-hidroxibenceno-1,3-dicarboxamida    | 325.1                          | 260.0   | 100                          | 80.0  |
| R471811 ácido sulfónico-2,4-dicarbamoil-3,5,6-tricloro-benceno | 325.2                          | 260.0   | 100                          | 80.0  |
| R611965 3-Carbamoil-2,4,5-ácido tricloro-benzoico              | 325.2                          | 260.0   | 102                          | 80.0  |

### DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES

De acuerdo con el análisis realizado de las evaluaciones de riesgo se determinó que los metabolitos R611968 (2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxibenzamida), SYN548580 (2,4,5-tricloro-6-hidroxibenceno-1,3-dicarboxamida), R471811 (ácido sulfónico-2,4-dicarbamoil-3,5,6-tricloro-benceno), R611965 (3-Carbamoil-2,4,5-ácido tricloro-benzoico) y SYN546872 (1,3-Dicarbamoil-2,4,5,6-tetraclorobenceno) poseen uno de los VMAAR más altos, con 80 ug/L y el metabolito R417888 - ácido 2-amido-3,5,6-tricloro-4-cianobencenosulfónico tiene el valor más restrictivo en 12 ug/L.

Se recomienda a las autoridades del Ministerio de Salud considerar la adopción de los Valores Máximos Admisibles Ajustados por Riesgo (VMAAR) propuestos por la OPS-OMS. Estos valores han sido calculados con factores de protección adicionales y un margen de seguridad del 20% sobre el valor guía original, lo que permite una adecuada protección de la salud pública frente a concentraciones de metabolitos superiores a los límites normativos

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

unidad.saludambiental@misalud.go.cr

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 SJ.CR

www.ministeriodesalud.go.cr



originales. Ante la emergencia por la contaminación de metabolitos de clorotalonil en la zona norte, se insta a los jefes a valorar la adopción de estos VMAAR como medida urgente.

Además, en concordancia con el marco jurídico vigente y los análisis de riesgo realizados por la OPS, podría considerarse viable no realizar la clausura de acueductos que presenten concentraciones de metabolitos por debajo del VMAAR, siempre y cuando se respete el principio precautorio y se garantice la protección de la salud pública. Este enfoque permitiría gestionar la crisis de manera más flexible, mitigando el impacto sobre el suministro de agua sin comprometer la seguridad de la población.

Se aclara que los Valores Máximos Aceptables para Agua de Riesgo (VMAAR) son recomendados como una medida específica para situaciones de contaminación temporal. En este contexto, dado que el uso de clorotalonil ha sido prohibido, se espera una atenuación natural en el ambiente, lo cual debería llevar gradualmente a la desaparición tanto del plaguicida como de sus metabolitos en las fuentes de agua afectadas. Por lo tanto, el límite de 0,1 µg/L establecido en el Reglamento para la Calidad del Agua Potable (DE-38924-S) sigue vigente, y la adopción de los VMAAR responde a una estrategia de gestión de riesgo ante la emergencia, sin que ello implique un cambio en el estándar normativo de calidad de agua potable a largo plazo.

Es necesario comunicar de manera clara y accesible las razones que llevaron a la adopción de los Valores Máximos Admisibles Ajustados por Riesgo (VMAAR), explicando cómo estos valores protegen la salud pública sin clausurar innecesariamente los acueductos. La información debe difundirse a través de diversos canales, como medios digitales, radios locales, folletos informativos y reuniones comunitarias, con un enfoque especial en las áreas rurales. También es importante destacar los beneficios de esta decisión, enfatizando que la adopción de los VMAAR y el seguimiento continuo a las concentraciones de metabolitos en el agua garantizan la protección de la salud pública sin interrumpir el acceso al agua potable.

También es necesario mantener un Plan de Monitoreo, es esencial fortalecerlo en colaboración con el AyA y otras instituciones clave, como el Ministerio de Salud y la OPS. El seguimiento periódico de las concentraciones de metabolitos debe realizarse en todas las fuentes de agua, incluidas las zonas de riesgo previamente identificadas. Se deben realizar muestreos regulares y aleatorios para identificar variaciones inesperadas en las concentraciones de contaminantes. Además, es fundamental que existan protocolos claros para la implementación inmediata de medidas correctivas cuando se detecten concentraciones que superen los VMAAR, lo que puede incluir el uso de tecnologías de filtración, la clausura temporal de fuentes o el suministro alternativo de agua potable.

La coordinación interinstitucional es vital para abordar de manera integral la contaminación de fuentes de agua y el uso de agroquímicos. Se deben crear mesas de trabajo

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

[unidad.saludambiental@misalud.go.cr](mailto:unidad.saludambiental@misalud.go.cr)

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 SJ.CR

[www.ministeriodesalud.go.cr](http://www.ministeriodesalud.go.cr)



interinstitucionales que reúnan a representantes del Ministerio de Salud, AyA, MINAE, MAG y organizaciones como la OPS, para compartir datos, analizar resultados y tomar decisiones coordinadas. Es necesario establecer una red de comunicación eficiente entre las instituciones para asegurar la implementación rápida de decisiones y medidas. Además, es importante realizar capacitaciones conjuntas para el personal técnico y administrativo de todas las instituciones, armonizando criterios y procedimientos en relación con la detección, manejo y mitigación de la contaminación por plaguicidas.

Es fundamental reforzar las acciones de los niveles regionales y locales para identificar situaciones vulnerables o de riesgo que puedan impactar las fuentes de agua. Se recomienda realizar un mapeo detallado de las zonas más vulnerables, incluyendo áreas de cultivo intensivo, uso excesivo de agroquímicos y sitios con baja protección de acuíferos. Además, se recomienda establecer sistemas que identifiquen de forma rápida las fuentes potenciales de contaminación, como malas prácticas agrícolas o actividades industriales no controladas. La vigilancia continua de las zonas de protección de las fuentes de agua es necesaria para evitar la degradación de su capacidad de filtración y regeneración.

## **Unidad de Salud Ambiental**

### **Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental**

Ing. Ricardo Morales Vargas

Jefe

Unidad de Salud Ambiental



Dr. Albin Badilla Mora

Microbiólogo Químico Clínico

Unidad de Salud Ambiental

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

[unidad.saludambiental@misalud.go.cr](mailto:unidad.saludambiental@misalud.go.cr)

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 SJ.CR

[www.ministeriodesalud.go.cr](http://www.ministeriodesalud.go.cr)



ANEXO. COMPARATIVA DE VALORES DE DATOS REPORTADOS TOXICOLÓGICOS.

| Compuesto | Modelo animal | Tipo de toxicidad (agudo, subcrónico crónico) | Vía de exposición | Valor NOAEL                                       | Fuente         |
|-----------|---------------|---|-------------------|---|----------------|
| CTL       | Ratas         | Agudo   | Oral              | Macho<br>422 mg/kg/día<br>Hembra<br>242 mg/kg/día | USEPA          |
| CTL       | Ratas         | Subcrónica (4 meses)                          | Oral / Dieta      | 5 mg/kg/día                                       | USEPA          |
| CTL       | Ratas         | Crónico (2 años)                              | Oral              | NOEL<br>2 mg/kg/día                               | USEPA          |
| CTL       | Ratas         | Crónico (2 años)                              | Dietaria          | 1,5 mg/kg/día                                     | Health Canada  |
| CTL       | Ratas         | Crónico (2 años)                              | Dietario          | 1,5 mg/kg/día                                     | WHO            |
| CTL       | Ratas         | Crónico (2 años)                              | Dietario          | 4.0 mg/kg/día                                     | Reino Unido    |
| CTL       | Ratas         | Crónico (2 años)                              | Dietario          | 3.0 mg/kg/día                                     | ANVISA, Brasil |
| CTL       | Ratas         | Subcrónica (4 meses)                          | Oral              | 5 mg/kg/día                                       | USEPA          |

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

unidad.saludambiental@misalud.go.cr

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 SJ.CR

www.ministeriodesalud.go.cr



|   |         |                                   |                            |  |                       |
|---|---------|-----------------------------------|----------------------------|--|-----------------------|
|   |         |                                   |                            |  |                       |
| CTL   | Ratas   | Subcrónica<br>Ratas, (61-69 días) | Oral                       | 20 mg/kg/día   | USEPA                 |
| CTL   | Perro   | Subcrónica (3 meses)              | Oral                       | 3 mg/kg/día  | USEPA                 |
| CTL   | Conejos | Subcrónica (3 meses)              | Desarrollo<br>Alimentación | 1 mg/kg/día  | USEPA                 |
| R182281 (2,5,6-tricloro-4-hidroxifelonitrilo o 4-hidroxiclorotalonil) | Ratas   | Crónico (2 años)                  | Dietario                   | 2,9 mg/kg/día  | Ford et al., 1983     |
| R182281 (2,5,6-tricloro-4-hidroxifelonitrilo o 4-hidroxiclorotalonil) | Ratas   | Subcrónica (13 semanas)           | Dietario                   | 3,0 mg/kg/día  |                       |
| R182281 (2,5,6-tricloro-4-hidroxifelonitrilo o 4-hidroxiclorotalonil) | Ratas   | Subcrónico (120 días)             | Dietario                   | 10 mg/kg/día   |                       |
| R182281 (2,5,6-tricloro-4-hidroxifelonitrilo o 4-hidroxiclorotalonil) | Ratones | Crónico (2 años)                  | Oral                       | 60,6 mg/kg/día                                       | Ford & Killeen, 1982. |
| R182281 (2,5,6-tricloro-4-hidroxifelonitrilo o 4-hidroxiclorotalonil) | Perros  | Subcrónico (1 año)                | Oral                       | Machos<br>1,8 mg/kg/día<br>Hembras<br>0,95 mg/kg/día | Schetter et al., 2000 |
| R182281 (2,5,6-tricloro-4-hidroxifelonitrilo o 4-                     | Ratas   |                                   | Oral                       | Machos   |                       |

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

unidad.saludambiental@misalud.go.cr

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 SJ.CR

www.ministeriodesalud.go.cr



|   |       |                       |   |   |                        |
|---|-------|-----------------------|---|---|------------------------|
| hidroxiclorotalonil)  |       |                       | carcinogénesis<br><br>El metabolito principal, R182281, No es oncogénico en ratas ni ratones, ni teratogénico en conejos en condiciones experimentales (> 5 mg/kg). | 422 mg/kg/día<br><br>Hembras<br>242 mg/kg/día |                        |
| R182281 (2,5,6-tricloro-4-hidroxifelonitrilo o 4-hidroxiclorotalonil) | Ratas |                       | Reproducción  | 1,5 mg/kg                                     | EFSA                   |
| SYN546872 (1,3-Dicarbamoyl-2,4,5,6-tetrachlorobenzene)                | Ratas | Crónico (125 semanas) | Dietario<br><br>No se observaron indicios relevantes de un efecto cancerígeno   | 1,8 mg/kg/día                                 | Wilson & Killeen, 1989 |
| SYN546872 (1,3-Dicarbamoyl-2,4,5,6-tetrachlorobenzene)                | Ratas | Crónico (2 años)      | Oral  | 5.4 mg/kg/día                                 | Wilson & Killeen, 1989 |
| SYN507900 (2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxi-benzamida)                | Ratas |                       | Estudio dietario  | <b>IDA</b><br>0,5 mg/kg/día                   | Lewis et al. 2016      |
| R417888 (ácido 2-amido-3,5,6-tricloro-4-cianobencenosulfónico)        | Ratas | Subcronico (90 días)  | Oral<br><br>Dietario  | 1,5 mg/kg/día                                 | ERMA New Zealand       |
| R417888 (ácido 2-amido-3,5,6-tricloro-4-cianobencenosulfónico)        | Ratas | Subcrónica (90 días)  | Oral / Dietario<br><br>Genotoxicidad  | 192 mg/kg/día                                 | JMPR                   |

Dirección de Protección Radiológica y Salud Ambiental

Unidad de Salud Ambiental

unidad.saludambiental@misalud.go.cr

(506) 2233-6922 / 2255-4512

Apdo. Postal.10123 – 1000 SJ.CR

www.ministeriodesalud.go.cr



***Evaluación del riesgo dietario asociado con  
la presencia de productos de degradación del  
plaguicida clorotalonil en agua potable***

**PRODUCTO 4**

**Informe Final del Contrato**

**Contratista: Dra. Eliana R. Munarriz**

**Supervisora: Dra. Ana Boischio**

**Julio 2024**

## ABREVIACIONES

ANVISA - Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil

APVMA - Autoridad Australiana de Pesticidas y Medicamentos Veterinarios

ASADA - Asociación Administradora de Acueductos y Alcantarillados

AyA - Instituto Costarricense de Acueductos y Alcantarillados

CAS - Chemical Abstracts Service

CTL - Clorotalonil

DL50 - Dosis Letal 50%

DRfA - Dosis de Referencia Aguda

ECHA - Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas

EFSA - Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria

EPA - Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos

ERMA - Environmental Risk Management Authority

FAO - Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura

FERA- Agencia de Investigación sobre Alimentación y Medio Ambiente del Reino Unido

GLP - Buenas Prácticas de Laboratorio

HMDB - Base de Datos del Metaboloma Humano

IDA - Ingesta Diaria Admisible

JMPR - Joint Meeting on Pesticide Residues

L.R. - Límite de Reporte

LOAEL - Nivel de Efecto Observado con Efectos Adversos (mg/kg pc/día: miligramos por kilograma de peso corporal por día).

MINAE - Ministerio de Ambiente y Energía

N.D. - No Detectado

NOAEL - Nivel de Efecto Adverso Observado sin Efectos Adversos (mg/kg pc/día: miligramos por kilograma de peso corporal por día).

(mg/kg p.c./día) p.c Por cada unidad de peso corporal

OECD - Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos

OMS - Organización Mundial de la Salud

OPS - Organización Panamericana de la Salud

PC - Peso Corporal

PMRA - Agencia de Manejo de Plagas de Health Canada

PNUD - Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo

PPDB - Pesticide Properties DataBase

Sala Constitucional - Sala Constitucional de Costa Rica

USDA - Departamento de Agricultura de los Estados Unidos

## TABLA DE CONTENIDOS

|   |           |
|---|-----------|
| <b>INTRODUCCIÓN .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>DESARROLLO DEL PROYECTO.....</b>   | <b>6</b>  |
| EVALUACIÓN DE RIESGO DIETARIO PARA LOS PRODUCTOS DE TRANSFORMACIÓN DEL CLOROTALONIL .....                                     | 6         |
| 1. <i>Formulación del Problema y Desarrollo del Modelo Conceptual</i> .....   | 6         |
| 1.1. Búsqueda de Información sobre el Clorotalonil y sus productos de transformación (metabolitos) .....                      | 6         |
| 1.2. Análisis de la información fisicoquímica, toxicológica, de exposición y de riesgo dietario del CTL y sus metabolitos ... | 10        |
| 1.2.1. Clorotalonil .....   | 10        |
| 1.2.2. Metabolito R182281 .....   | 11        |
| 1.2.3. Metabolito SYN546872.....  | 13        |
| 1.2.4. Metabolito SYN507900.....  | 15        |
| 1.2.5. Metabolito R417888 .....   | 16        |
| 2. <i>Análisis de Riesgo dietario en agua de consumo humano de los metabolitos del clorotalonil</i> .....                     | 17        |
| 2.1. Estimación de la Ingesta Diaria Admisible (IDA) de los metabolitos del Clorotalonil .....                                | 17        |
| 2.2. Estimación de Valor Guía para agua de consumo humano del Clorotalonil y sus metabolitos basado en la IDA.....            | 20        |
| 2.3. Análisis de Riesgo para agua de consumo humano para los metabolitos utilizando los datos de exposición nacionales .....  | 23        |
| 3. <i>Gestión del riesgo dietario en agua de consumo humano de los metabolitos del clorotalonil</i> .....                     | 26        |
| 3.1. Utilización de la herramienta de Gestión de Riesgo RISK21 .....  | 26        |
| 3.1.1. Metabolito R182281 .....   | 28        |
| 3.1.2. Metabolito SYN546872.....  | 29        |
| 3.1.3. Metabolito SYN507900.....  | 30        |
| 3.1.4. Metabolito R417888 .....   | 31        |
| 3.2. Definición del Valor Máximo Admisible para los metabolitos del Clorotalonil en agua de consumo humano.....               | 32        |
| <b>RECOMENDACIONES .....</b>  | <b>33</b> |
| <b>CONCLUSIONES .....</b>   | <b>34</b> |
| <b>REFERENCIAS.....</b>   | <b>37</b> |
| <b>ANEXO .....</b>  | <b>40</b> |

## INTRODUCCIÓN

El clorotalonil es el cuarto plaguicida más utilizado en Costa Rica (PNUD, 2022) y, si bien, era aplicado en todo el territorio nacional, durante los años 2021 y 2022 los habitantes de la provincia de Cartago elevaron su preocupación por posibles contaminaciones en el agua de consumo al gobierno nacional. Esto desencadenó una serie de acciones gubernamentales que incluyó la realización de monitoreos de agua de los acueductos de Cipreses, Santa Rosa y San Pablo con el objetivo de analizar la presencia de clorotalonil y algunos de sus productos de transformación.

Luego que se demostró la presencia de metabolitos de transformación y que estos superan el límite establecido por la normativa nacional para el agua de consumo humano (Reglamento para la calidad del Agua Potable N° 38924-S, República de Costa Rica), en 2023 el Ministerio de Salud, el Ministerio de Ambiente y Energía (MINAE) y el Instituto Costarricense de Acueductos y Alcantarillados (AyA) emitieron un informe con una serie de recomendaciones sobre el plaguicida clorotalonil, solicitando su prohibición en el país. En respuesta a este documento conjunto, la Sala Constitucional determinó la obligatoriedad de acatar el informe, lo que llevó a que el Ministerio de Salud, el MINAE y el Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG) firmaran un decreto ejecutivo prohibiendo el uso de este plaguicida. Asimismo, y como parte de las acciones de mitigación, se clausuraron las Asadas donde los metabolitos de transformación superan los límites establecidos (0,1 ug/L de plaguicidas, Reglamento para la calidad del Agua Potable N° 38924-S, República de Costa Rica) y se procedió a suministrar agua potable en cisternas a la población local.

Como parte de las acciones interinstitucionales para abordar esta situación, el Ministerio de Salud, solicitó asistencia técnica a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para realizar una evaluación el riesgo dietario asociado con la presencia de productos de degradación y/o transformación del plaguicida clorotalonil en el agua potable. Se espera que esta evaluación permita estimar valores de ingesta máxima admisible (IDA) de algunos de los productos de transformación del clorotalonil en agua potable para las diversas poblaciones, incluyendo niños, personas mayores y mujeres embarazadas.

En el presente informe se describen las diversas etapas de la evaluación de riesgo dietario para los productos de transformación del clorotalonil en agua potable, el cual representa un insumo clave para la toma de decisiones basada en evidencia científica. Asimismo se describen las actividades de socialización de los resultados del proyecto con particular énfasis en la comunicación del riesgo.

## DESARROLLO DEL PROYECTO

### Evaluación de Riesgo Dietario para los productos de transformación del clorotalonil

#### 1. Formulación del Problema y Desarrollo del Modelo Conceptual

##### 1.1. Búsqueda de Información sobre el Clorotalonil y sus productos de transformación (metabolitos)

Se realizó una búsqueda bibliográfica de trabajos científicos relacionados con toxicología y destino ambiental de clorotalonil (CTL) y sus metabolitos en diversas bases de datos (EPA DSSTox, Human Metabolome Database (HMDB), PubChem, USDA Pesticide Data Program, ChemIDplus, Echemportal (OECD), DrugPortal). Por ejemplo, en el caso de la base de datos de publicaciones científicas PubMed, se revisaron 1.021 artículos publicados sobre el CLT, de los cuales 72 también se refieren a sus metabolitos. De estos, 59 se centran en el agua, aunque en su mayoría mencionan el impacto en la fauna acuática. Solo se encontró un artículo publicado sobre los metabolitos del CLT y el agua de consumo: “*Chlorothalonil transformation products in drinking water resources: Widespread and challenging to abate*” Kiefer et al. Water Research (2020) Sep 15:183:116066. doi: 10.1016/j.watres.2020.116066. Asimismo, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de datos científicos sobre los metabolitos del CTL en bases de datos de agencias regulatorias como la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (US-EPA), la Agencia de Manejo de Plagas de Health Canada (PMRA), la Autoridad Australiana de Pesticidas y Medicamentos Veterinarios (APVMA), la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA), así como en organizaciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). A continuación, se detallan algunos datos relevantes recabados de la búsqueda bibliográfica.

El CTL (2,4,5,6-tetracloroisftalonitrilo, CAS 1897-45-6) pertenece al grupo de los benzonitrilos halogenados y es un fungicida de amplio espectro ampliamente utilizado en todo el mundo para proteger hortalizas, frutas, césped y plantas ornamentales. En estado sólido-cristalino, presenta un color que varía de grisáceo a incoloro y es inodoro. Es poco corrosivo, estable en soluciones acuosas alcalinas o ácidas y tiene un peso molecular de 265.89 g/mol. A altas temperaturas, puede descomponerse produciendo ácido clorhídrico. Tiene baja solubilidad en agua (0.6 mg/litro), pero es más soluble en disolventes orgánicos como acetona, hexano y ciclobutano (US EPA 1999; FAO en línea).

Con respecto al destino ambiental, el clorotalonil se hidroliza en soluciones básicas con la formación de metabolitos, SDS-19221 y SDS-3701. No se fotodegrada bajo la luz solar, pero se biotransforma en condiciones de suelo tanto aeróbicas como anaeróbicas, con SDS-3701 como metabolito principal. SDS-3701

es resistente a la hidrólisis, la fotodegradación y la degradación microbiana. También se demostró que el CTL y los metabolitos son más móviles en suelos arenosos que en suelos arcillosos.

Hidrólisis. En ausencia de luz, el clorotalonil se degradó en soluciones tamponadas básicas (pH 9) mediante reacciones de hidrólisis y sustitución. La degradación siguió una cinética de primer orden y los productos de degradación fueron 3-ciano-2,4,5,6-tetraclorobenzamida (SDS-19221, 55%) y 4-hidroxi-2,5,6-tricloro-isoftalonitrilo (SDS-3701), 22%). SDS-3701 no se hidrolizó a ningún nivel de pH (pH 5, 7 o 9) (US EPA 1999; FAO en línea).

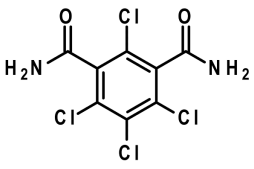
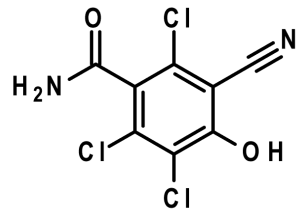
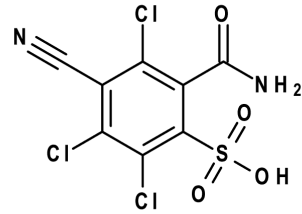
Movilidad (suelo, aire, agua) El clorotalonil es relativamente inmóvil en los suelos. La adsorción y desorción de clorotalonil en diferentes tipos de suelo, aproximadamente el 90% del clorotalonil en solución fue adsorbido en los suelos limosos y franco arcillosos limosos (Capps et al., 1982). Los suelos franco arenoso y arenoso absorbieron el 84% y el 47% del clorotalonil, respectivamente. Las constantes de adsorción (K) para suelos limosos, franco arcillosos limosos, franco arenosos y arenosos fueron 29, 26, 20 y 3, respectivamente.

No hubo correlación definida entre la constante de adsorción y el contenido de materia orgánica de los suelos. El clorotalonil se absorbió fuertemente (2 a 5% desorbido) en la mayoría de los tipos de suelo y no se espera una lixiviación significativa en suelos limosos, franco arcillosos limosos y franco arenosos. Puede lixivarse entre el 10 al 28% (desorbido) en suelos arenosos.

SDS-3701 tenía un potencial de movilidad medio, mayor que el parental, es más móvil en suelos con altos contenidos de arena y bajos contenidos de arcilla. El Koc osciló entre 251 y 491 para la adsorción y entre 276 y 451 para la desorción (Archer, 1991).

Los estudios publicados han demostrado que el CTL no se bioconcentra significativamente en moluscos y peces. Sin embargo, los metabolitos sí se concentraron en los organismos de ensayo, y su eliminación fue lenta.



|  |              |   |
|--|--------------|---|
| <b>SYN546872</b> 1,3-Dicarbamoil-2,4,5,6-tetraclorobenceno             | 1786-86-3    |    |
| <b>SYN507900</b> 2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxi-benzamida            | 115044-73-0  |    |
| <b>R417888</b><br>ácido 2-amido-3,5,6-tricloro-4-cianobencenosulfónico | 1418094-02-9 |  |

En el Anexo de documento se presenta en la Tabla A1 las principales propiedades fisicoquímicas del CTL y sus metabolitos.

Basándonos en la información encontrada y analizada, se puede concluir que para formular el problema y el modelo conceptual de manera más comprensiva y eficiente, es preferible describir integralmente la información de cada metabolito del CTL a estudiar. Esta estrategia permite una identificación más precisa de la información faltante, lo que es crucial para desarrollar una estrategia adecuada para la obtención de datos. Al proporcionar una descripción integral, se asegura que todos los aspectos relevantes de cada metabolito sean considerados, incluyendo sus propiedades químicas, su comportamiento en el medio ambiente y sus posibles efectos sobre la salud humana. Esta metodología proporciona una descripción completa y detallada que ayuda

a crear un modelo conceptual robusto y facilita el desarrollo de una estrategia efectiva para la obtención de datos necesarios para una evaluación completa y precisa.

## **1.2 Analisis de la informacion fisicoquimica, toxicologica, de exposicion y de riesgo dietario del CTL y sus de los metabolitos**

### **1.2.1 Clorotalonil**

#### **(2,4,5,6-Tetrachloroisophthalonitrile)**

Antes de comenzar a analizar la información sobre los metabolitos del CTL, es relevante indicar un breve reseña sobre los datos toxicológicos del compuesto parental a modo de usar como referencia para el análisis de Riesgo.

#### *Datos toxicológicos*

A continuación se presentan los datos de toxicidad oral mayormente relevantes para el presente estudio

- Estudio de exposición Oral aguda - NOAEL: 60 mg/kg/día (JMPR, 2009)
- Estudio de dietario subcrónico - 29 días en rata - NOAEL: 1,5 mg/kg pc/día (Hironaka, 1996)
- Perros, toxicidad oral subcrónica - 13 semanas - NOAEL: 5,6 mg/kg pc/día (Spencer-Briggs et al., 1994)
- Ratas, toxicidad descendencia - 68 mg/kg/día (JMPR, 2009)
- Ratas, toxicidad reproductiva - 138 mg/kg/día (JMPR, 2009)
- Ratas, toxicidad oral crónica - 2 años - NOAEL: 1,8 mg/kg pc/día (Wilson and Killeen 1989, JMPR 2009)
- Ratas, toxicidad oral crónica - 2 años - NOAEL: 3 mg/kg pc/día (Spencer-Briggs, 1995a)
- Ratas, carcinogenicidad - 2 años - NOAEL: 3,8 mg/kg pc/día (JMPR, 2009)
- Conejos, toxicidad reproductiva maternal - NOAEL: 10 mg/kg pc/día (JMPR, 2009)
- Conejos, toxicidad reproductiva maternal - NOAEL: 15 mg/kg pc/día (Wilson and Killeen et al., 1988)
- Conejos, toxicidad reproductiva fetos - NOAEL: 20 mg/kg pc/día (JMPR, 2009)
- Perros, toxicidad oral crónica - 2 años - NOAEL: 3 mg/kg pc/día (JMPR, 2009)
- Perros, toxicidad oral crónica - 1 año - NOAEL: 5,5 mg/kg pc/día (Spencer Briggs, 1995c)
- Ratón, carcinogenicidad - 2 años - NOAEL: 50 mg/kg/día (JMPR, 2010)
- Ratón, toxicidad oral crónica - 2 años - NOAEL: 2,2 mg/kg pc/día (Spencer Briggs, 1995b)

Asimismo se transcriben a continuación los NOAEL establecidos por diferentes organizaciones internacionales:

- Estudio dietario - 2 años en ratas - NOAEL: 1.5 mg/kg pc/día (Health Canada, 2022)
- Estudio dietario - 2 años en ratas - NOAEL: 2 mg/kg pc/día (US EPA, 1999)
- Estudio dietario - 2 años en ratas - NOAEL: 3 mg/kg pc/día (OMS, 2024)
- Estudio dietario - 2 años en ratas - NOAEL: 1 mg/kg pc/día (APVMA, 2023)
- Estudio dietario - 2 años en ratas - NOAEL: 3 mg/kg pc/día (Anvisa, 2024)
- Estudio dietario - 2 años en ratas - NOAEL: 1.5 mg/kg pc/día (EFSA, 2018)

#### *Datos de exposición nacionales*

De los monitoreo de calidad de agua realizados en nacientes en los acueductos ASADA Cipreses (3 sitios), Santa Rosa de Oreamuno (10 sitios) y San Pablo (11 sitios) en Costa Rica, se han obtenido un total de 44 análisis realizados en diferentes estaciones en 2021, 2022 y 2023. De los resultados de los análisis de plaguicidas se ha constatado que el Clorotalonil no fue detectado en ningún caso considerando el límite de reporte (L.R.) de la técnica analítica (<0,05 ug/L), excepcionalmente se lo detectó en trazas. (Informe análisis muestras de agua para consumo humano. Ministerio de Salud - ORAC Cartago-AyA, S22-23)

#### *Datos de evaluaciones de riesgo dietario del CTL*

En 2009, JMPR estableció una Ingesta Diaria Admisible (IDA) de 0,02 mg/kg de peso corporal y una Dosis de Referencia Aguda (DRfA) de 0,6 mg/kg de peso corporal para el CTL. Estas medidas ayudan a definir límites seguros de exposición para los seres humanos. Mientras que la EFSA estableció una IDA de 0,015 mg/kg de peso corporal por día y una RDfA de 0,6 mg/kg de peso corporal. Asimismo, la US EPA establece para el CTL una IDA de 0,02 mg/kg de peso corporal y una DrfA de 1 mg/kg de peso corporal (US EPA, 2021). La Autoridad Australiana de Pesticidas y Medicamentos Veterinarios estableció un NOEL de 1,5 mg/kg de peso corporal para el CTL, y un IDA de 0.01 mg/kg de peso corporal, el cual surge de aplicar un factor de seguridad para toda la población en riesgo de 150 (APVMA, 2023). La agencia regulatoria Europea estableció un IDA de 0.015 mg/kg pv/día y una dosis de referencia aguda de 0,05 mg/kg pc (EFSA, 2018).

### **1.2.2 Metabolito R182281**

#### **(2,5,6-tricloro-4-hidroxifelonitrilo o 4-hidroxiclorotalonil)**

El R182281 es el principal metabolito de CTL, el 4-hidroxiclorotalonil es un triclorofenol, específicamente un isoftalonitrilo sustituido en las posiciones 2, 4 y 5 con grupos cloro y en la posición 6 con un grupo hidroxilo. Este compuesto es el principal metabolito en el plasma de ratas, conocido como 2,5,6-tricloro-4-hidroxifaltonitrilo (Hidroxiclorotalonil), resultante de la hidroxilación del clorotalonil. Este proceso de transformación química es crucial para entender su comportamiento en los organismos y su farmacocinética puesto que mayoritariamente es el que se encuentra en vegetales, mamíferos y en las matrices ambientales de agua y suelo (JMPR, 2009).

### *Datos toxicológicos*

A continuación, se presenta un resumen de resultados de varios estudios de toxicidad oral a largo plazo realizados en ratas, ratones y perros que se consideran relevantes para el Análisis de riesgo en agua de consumo:

- Estudio de dietario - 2 años en ratas - NOAEL: 2,9 mg/kg pc/día para ambos sexos (Ford et al., 1983).
- Estudio de carcinogenicidad - 2 años en ratas - NOAEL: 20 mg/kg pc/día para ambos sexos (Ford et al., 1983).
- Estudio dietario - 4 meses en ratas - NOAEL: 5 mg/kg pc/día machos (US EPA, 1999).
- Estudio de exposición oral- 2 años en ratones - NOAEL: 60,6 mg/kg pc/día de para ambos sexos, hincando que el valor en ratones es significativamente mayor que en ratas (Ford & Killeen, 1982).
- Estudio de exposición oral subcrónica - 3 meses en perros - NOAEL machos de 2.5 mg/kg pc/día (US EPA, 1999).
- Estudio de exposición oral -1 año en perros - NOAEL: de 1,8 mg/kg pc/día para machos y 0,95 mg/kg p.c./día para hembras, indicando una mayor sensibilidad a este compuesto en comparación con ratas y ratones (Schetter et al., 2000).
- Estudio de carcinogénesis - exposición oral en ratas -DL50 oral: 422 mg/kg para machos y de 242 mg/kg para hembras (US EPA 1999).
- Estudio de reproducción - una generación en ratas - NOAEL parental: 1,5 mg/kg p.c./día.(Diamond Shamrock Corporation, 1983).
- Estudio de reproducción - una generación en ratas - NOAEL progenie: 6 mg/kg p.c./día.(Diamond Shamrock Corporation, 1983).
- Estudio de reproducción - una generación en conejos - NOAEL progenie: 5 mg/kg p.c./día.(US EPA, 1999).
- El metabolito principal, R182281, no es oncogénico en ratas ni ratones, ni teratogénico en conejos en condiciones experimentales (> 5 mg/kg) (US EPA, 1999).

### *Datos de exposición nacionales*

De los monitoreo de calidad de agua realizados en nacientes en los acueductos ASADA Cipreses, Santa Rosa de Oreamuno y San Pablo en Costa Rica, en 30 se analizó el metabolito 4-hidroxiclorotalonil. Del total de datos, el 80% correspondió a N.D, o sea no detectable (respecto del límite de registro de la técnica analítica, L.R). De los datos, los valores obtenidos promedio, mediana, máximos y mínimos fueron los siguientes: 0,16; 0,15; 0,23 y 0,11 ug/L, respectivamente. Las 6 determinaciones que pudieron cuantificarse, todas excedieron el valor máximo de plaguicidas en agua potable según la normativa vigente (0,1 ug/L). (Informes análisis muestras de agua para consumo humano. Min.Salud - ORAC Cartago-AyA, S22-23).

### *Datos de evaluaciones de riesgo dietario*

Dado que el metabolito R182281 es uno de los principales productos de degradación del CTL, en la revisión bibliográfica se encontraron evaluaciones de riesgo dietario para el mismo, a continuación,

- Evaluaciones de riesgo dietario de la Reunión Conjunta de la FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas (JMPR)

Es importante recordar que JMPR estableció IDA de 0,02 mg/kg de peso corporal y DRfA de 0,6 mg/kg de peso corporal para el CTL. Para el metabolito SDS-3701 (R182281) la JMPR estableció una IDA de 0,008 mg/kg de peso corporal y una DRfA de 0,03 mg/kg de peso corporal, subrayando la necesidad de evaluar también otros metabolitos del CTL, pero al momento de la presentación dichos estudios aún no habían sido realizados (JMPR, 2019).

- Evaluación de riesgo dietario de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA)

La EFSA propone establecer una definición de residuo para el CTL y una definición separada para el 2,5,6-tricloro-4-hidroxitalonitrilo en todos los productos vegetales, para que se facilite la regulación y el monitoreo de estos compuestos en la cadena alimentaria. (EFSA, 2018).

Para el CTL, EFSA estableció una IDA de 0,015 mg/kg de peso corporal por día y una RDfA de 0,6 mg/kg de peso corporal. Mientras que el metabolito SDS-3701 (R182281), EFSA estableció una IDA de 0,01 mg/kg de peso corporal por día y una Dosis de Referencia Aguda (DRA) de 0,01 mg/kg de peso corporal, enfatizando la importancia de una evaluación detallada de los residuos de plaguicidas (EFSA, 2018).

Asimismo la EFSA especifica que no se espera ningún efecto acumulativo del CTL y del SDS-3701 (R182281), ya que dichos compuestos tienen modos de acción diferentes, Esta característica permite estimar una reducción en el riesgo de efectos adversos combinados, siendo esta diferenciación crucial para la evaluación precisa de los riesgos y la implementación de medidas de seguridad adecuadas (EFSA, 2018).

- Evaluación de riesgo dietario de la Autoridad de Protección Ambiental de Estados Unidos (US-EPA)

El enfoque adoptado por la US-EPA para la evaluación dietética del SDS-3701 (R182281), consiste en aplicar los mismos NOALEs críticos utilizados para el compuesto parental, de este modo la IDA queda establecida en 0,02 mg/kg de peso corporal por día. La justificación de esta metodología es que la US-EPA asume que la exposición dietética al SDS-3701(R182281) es relativamente baja en comparación con el CTL, ya que solo este compuesto parental se ha encontrado en productos cárnicos y leche (US EPA, 1999).

### **1.2.3 Metabolito SYN546872**

### **(1,3-Dicarbamoil-2,4,5,6-tetraclorobenceno)**

El 1,3-dicarbamoil-2,4,5,6-tetraclorobenceno es uno de los principales metabolitos de transformación ambiental conocido del CTL. La estructura de 1,3-Dicarbamoil-2,4,5,6-tetraclorobenceno se diferencia del compuesto parental en la hidrólisis de los dos grupos nitrilos del clorotalonil para dar dos grupos amida en el metabolito. El cambio en los sustituyentes no altera la estructura central de 1,3-dicarbamoil-2,4,5,6-tetraclorobenceno, la cual es compartida con CTL. La diferencia de peso molecular del CTL es de 263.88 g/mol, mientras que 1,3-dicarbamoil-2,4,5,6-tetraclorobenceno tiene un peso de 299,9 g/mol, lo cual representa aproximadamente una diferencia del 13.7%, que es el resultado de la adición de 2 moléculas de agua (36 g/mol) (Lewis et al 2016)

La reducción mediante hidrólisis de los grupos nitrilo determina que el 1,3-dicarbamoil-2,4,5,6-tetraclorobenceno sea significativamente más polar que el clorotalonil, lo cual determina una mayor solubilidad en agua del metabolito con respecto al parental, por ende en términos toxicológicos implica una menor exposición sistémica debido a una mejora de la tasa de excreción.

#### *Datos toxicológicos*

Los datos toxicológicos para el SYN546872 son muy limitados pero se encontraron estudios dietarios por 125 semanas en ratas donde el NOAEL propuesto es de 1,8 mg/kg p.c./día para ambos sexos. Como así también, no se observaron indicios relevantes de un efecto cancerígeno (Wilson & Killeen, 1989). Los mismos autores realizaron un ensayo de exposición oral de ratones por 2 años y determinaron un valor de NOAEL de 5,4 mg/kg pc/día para ambos sexos (Wilson & Killeen, 1989.)

Es importante destacar que ante la falta de experimento que proporciones un número de datos considerable para generar confianza y robustez, se podría considerar un como posible abordaje para criterio de valoración crónico de SYN546872 la aplicación de una transferencia de datos toxicológicos crónicos del CTL dado que este es estructuralmente similar al parental en lo referente a la potencial toxicidad derivada de exposiciones a dosis repetidas. Estas premisas serán discutidas en la próxima sección del informe (Lewis et al 2016).

#### *Datos de exposición nacionales*

De los monitoreo de calidad de agua realizados en nacientes en los acueductos ASADA Cipreses, Santa Rosa de Oreamuno y San Pablo en Costa Rica, en 44 se analizó el metabolito 1,3-dicarbamoil-2,4,5,6-tetraclorobenceno. Del total de datos, el 6,8% correspondió a N.D, o sea no detectable (respecto del límite de registro, L.R). De los datos, los valores obtenidos promedio, mediana, máximos y mínimos fueron los siguientes: 4,66; 1,33; 46 y 0,06 ug/L, respectivamente. De las determinaciones que pudieron cuantificarse, el 88,6% excedió el valor máximo de plaguicidas en agua potable según la normativa vigente (0,1 ug/L)

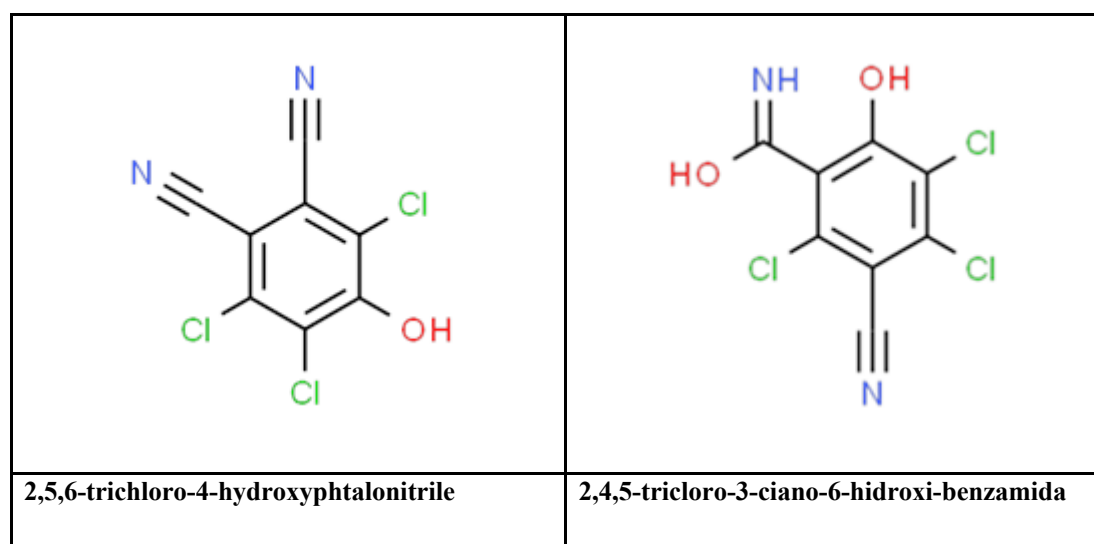
(Informes análisis muestras de agua para consumo humano. Ministerio de Salud - ORAC Cartago-AyA, S22-23).

#### 1.2.4 Metabolito SYN507900

##### (2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxi-benzamida)

La diferencia química entre el metabolito R182281 y el SYN507900 es la hidrólisis de un grupo nitrilo en R182281 para dar un único grupo amida en 2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxi-benzamida (SYN507900). Este cambio en los grupos funcionales no altera la estructura central del 2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxi-benzamida. La reducción de logP mediante hidrólisis de los grupos nitrilo es de 2,3 unidades, lo que da como resultado que 2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxi-benzamida sea más polar que R182281 (2,5,6-tricloro-4-hidroxifenalonitrilo). Una mayor polaridad daría como resultado una mayor solubilidad en agua y una menor exposición sistémica a través de una excreción mejorada ((Lewis et al 2016).

**Tabla 2.** Comparación de la estructura química del 2,5,6-tricloro-4-hydroxyphtalonitrile y del 2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxi-benzamida



#### Datos toxicológicos y de evaluaciones riesgo dietario

Nuevamente en el caso del metabolito SYN507900 no se han podido encontrar datos toxicológicos en abundancia para poder establecer en modo fehaciente una IDA. Sin embargo, la base de datos PPDB (Pesticide Properties DataBase) estima una IDA para el SYN507900 0,5 mg/kg p.c./día (Lewis *et al.* 2016). Asimismo, la Agencia de Investigación de Alimentos y Ambiente del Reino Unido (FEA) en un estudio *in silico*, estimó la IDA del metabolito SYN50790 en agua potable de 5 µgr/ kg p.c/día (0,005 mg/p.c/día) (FERA, 2010). También, se podría considerar un criterio de valoración toxicológica crónica del SYN507900 sobre la base

de la similitud estructural. En este caso, se utilizarían los datos toxicológicos crónicos del 4-hidroxiclorotalonil debido a su similitud estructural con SYN507900. En la próxima sección del informe se discutirá el desarrollo de la metodología empleada (Lewis et al 2016).

#### *Datos de exposición nacionales*

De los monitoreo de calidad de agua realizados en nacientes en los acueductos ASADA Cipreses, Santa Rosa de Oreamuno y San Pablo en Costa Rica, en 20 muestras se analizó el metabolito 2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxi-benzamida. Del total de datos, el 15% correspondió a N.D. Los valores obtenidos promedio, mediana máximos y mínimos fueron los siguientes: 1; 0,47; 4,60 y 0,05 ug/L, respectivamente. El 80% de las determinaciones excedieron el valor máximo de plaguicidas en agua potable según la normativa vigente (0,1 µg/L). (Informes análisis muestras de agua para consumo humano. Ministerio de Salud - ORAC Cartago-AyA, S22-23).

### **1.2.5 Metabolito R417888**

#### **(ácido 2-amido-3,5,6-tricloro-4-cianobencenosulfónico)**

#### *Datos toxicológicos y de evaluaciones riesgo dietario*

Según la bibliografía, existe un estudio de toxicidad oral de 90 días en ratas sobre el metabolito R417888, donde se reporta un estudio dietético de 90 días en ratas con un NOAEL de 1,5 mg/kg de peso corporal por día para ambos sexos (Noakes, 2001, en el informe de evaluación y revisión de ERMA New Zealand). Asimismo, no se reportó mortalidad, ni signos clínicos como anomalías oculares, cambios en el peso corporal, consumo de alimentos o eficiencia en la utilización de los alimentos atribuibles al tratamiento con R417888. La evaluación de la batería de ensayos de observación funcional y el registro de la actividad motora no revelaron hallazgos asociados con el tratamiento con R417888. Los parámetros de química clínica, hematología y urinaria no se vieron afectados como tampoco se observaron efectos sobre el peso de los órganos ni hallazgos de patología macroscópica o microscópica. Asimismo la Reunión Conjunta FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas (JMPR) concluyó que es poco probable que R417888 sea genotóxico *in vivo* (JMPR, 2019). Asimismo, la Agencia de Investigación de Alimentos y Ambiente del Reino Unido en un estudio *in silico*, estimó la IDA del metabolito R417888 en agua potable de 60 µgr/ kg p.c/día (0,06 mg/p.c/día) (FERA, 2010).

#### *Datos de exposición nacionales*

De los monitoreo de calidad de agua realizados en nacientes en los acueductos ASADA Cipreses, Santa Rosa de Oreamuno y San Pablo en Costa Rica, en 20 muestras se analizó el metabolito ácido 2-amido-3,5,6-tricloro-4-cianobencenosulfónico. De ese total, solo en un caso se registró valor en trazas. Los valores obtenidos

promedio, mediana máximos y mínimos fueron los siguientes: 2,91; 2,33; 7 y 0,51 ug/L, respectivamente. Todas las determinaciones que pudieron cuantificarse excedieron el valor máximo de plaguicidas en agua potable según la normativa vigente (0,1 ug/L). (Informes análisis muestras de agua para consumo humano. Min.Salud - ORAC Cartago-AyA, S22-23).

## **2. Análisis de Riesgo dietario en agua de consumo humano de los metabolitos del clorotalonil**

### **2.1 Estimación de la Ingesta Diaria Admisible (IDA) de los metabolitos del del Clorotalonil**

La Ingesta Diaria Admisible (IDA) es una estimación de la cantidad de una sustancia (generalmente un residuo de pesticida o contaminante) que puede ser ingerida diariamente durante toda la vida sin presentar un riesgo apreciable para la salud. El cálculo de la IDA se basa en estudios toxicológicos realizados en animales, por este motivo fue fundamental buscar desarrollar exhaustivamente la sección de Formulación del problema y Modelo conceptual con el fin de obtener la información toxicológica relevante para el cálculo de la IDA. Más específicamente se trabaja con el NOAEL. Se utilizan de preferencia los valores de NOAEL de ensayos toxicológicos crónicos porque permiten evaluar los efectos de la exposición prolongada a un plaguicida a lo largo de un ciclo de vida, que es crucial para identificar posibles efectos adversos que puedan desarrollarse gradualmente con la exposición sostenida y acumulativa. Cuando no sea posible por falta de datos y/o confianza, y robustez de los mismos, se realizan supuestos con bases científicas para estimar un valor de NOEL.

Luego para extrapolar los resultados obtenidos en animales (NOEL) a humanos, se aplican factores de seguridad. Estos factores compensan las diferencias entre especies (animales y humanos) y la variabilidad individual dentro de la población humana. Generalmente, un factor de seguridad de 100 es utilizado: 10 para las diferencias entre especies y 10 para la variabilidad humana. El factor de seguridad puede ser aún mayor para el cálculo de riesgo en grupos vulnerables.

$$\text{IDA} = \text{NOAEL} / \text{Factor de Seguridad}$$

La IDA es una herramienta crucial en la regulación de sustancias químicas en alimentos y agua de consumo que garantiza la protección de la salud pública, asegurando que la exposición a estos compuestos se mantenga dentro de límites seguros a lo largo de la vida.

La ingesta alimentaria, que comprende alimentos crudos y procesados, como así también, el agua es una de las vías de exposición más importantes del CTL y sus metabolitos para la población costarricense. Sin embargo, dado que el CTL fue prohibido en noviembre del 2023, se espera que no existan más residuos de CTL en los alimentos y que la única vía de exposición al funguicida y sus metabolitos sea a través del agua de consumo. Más aún, debido a las tasas de degradación del CTL, se espera no encontrar al CTL en las matrices acuáticas y solamente determina la presencia de sus metabolitos.

### *Cálculo de IDA para los metabolitos del Clorotalonil*

Para el cálculo de la IDA se hacen supuestos basados en la información científica disponible, que luego se refinan de acuerdo con la aceptación del riesgo para la salud de la población. Por esta razón, se describirán los posibles escenarios para las IDAs con su justificación científica y, se concluirá con la definición de una IDA específica para cada compuesto.

Al momento de la ejecución de este proyecto, varias agencias regulatorias y organizaciones internacionales ya habían estimado la Ingesta Diaria Admisible (IDA) para el CTL. Cabe destacar que estos valores difieren relativamente poco: 0,01 mg/kg pc/día según la APVMA, 0,015 mg/kg pc/día según la EFSA y OMS, 0,020 mg/kg pc/día según la US EPA y el JMPM. Asimismo, se incluyeron los datos de ANVISA, la agencia regulatoria de Brasil, como representación de Latinoamérica. Aunque la IDA estimada por ANVISA es la más alta (0,03 mg/kg pc/día), se encuentra en el mismo orden de magnitud que las otras IDAs internacionales.

Para el caso del metabolito R182281, la US EPA define como el valor de la IDA la del compuesto parental, es decir el CTL (0,02 mg/kg pc/día). En este caso, dependiendo de la agencia regulatoria, los valores son más variables. Los valores de IDA más bajos establecidos por la JMPM (0,008 mg/kg pc/día) esto es línea con los datos extraídos de trabajo realizado por Schetter et al., (2000) (0,0095 mg/kg pc/día) de un ensayo subcrónico en perros (hembras). Ligeramente superior es el valor de IDA establecido por la EFSA (0,01 mg/kg pc/día).

Para los metabolitos SYN546872 y SYN507900, la información toxicológica es mucho más limitada, y se se encontró solo la FEDA en un estudio *in silico*, estimó la IDA del metabolito SYN50790 en agua potable de 0,005 mg/p.c/día. También, el cálculo de la IDA podría basarse en supuestos científicos y aplicando el criterio de similitud estructural de las moléculas, se podrían tomar como referencia los valores de IDA del CTL para el compuesto SYN546872 y del metabolito R182281 para el SYN507900. Este criterio sería más restrictivo, considerando los valores de 0,015 mg/kg pc/día para el CTL y 0,008 mg/kg pc/día para el R182281. Es importante destacar que en estudios publicados por Wilson & Killeen (1989) y Lewis et al. (2016), se calcularon IDAs de 0,054 y 0,5 mg/kg pc/día, respectivamente, para el metabolito SYN546872. No obstante, adoptar los valores de 0,010 mg/kg pc/día y 0,008 mg/kg pc/día, respectivamente, para el CTL y el R182281, resulta en una estimación más conservadora y restrictiva para establecer el riesgo de estos metabolitos, y debido a la similitud estructural, se acepta este criterio.

Por último, para el metabolito R417888 se tomará la IDA estimada para el agua potable por la FEDA que establece el valor de 0,06 mg/p.c/día (FERA, 2010). Esto podría ser respaldado científicamente con los estudios que demuestran la ausencia de mortalidad y signos clínicos atribuibles al tratamiento con R417888. A continuación se resumen los IDA estimados para el CTL y los metabolitos en el presente proyecto (Tabla 3).

**Tabla 3.** Ensayos toxicológicos crónicos seleccionados para el cálculo de la IDA e IDAs de Agencias Regulatorias y de la OMS.

| Compuesto | Modelo animal | Tipo de toxicidad (agudo, subcrónico crónico) | Vía de exposición | Valor NOAEL       | Valor IDA (mg/kg pc/día) | Fuente                 |
|-----------|---------------|---|-------------------|-------------------|--------------------------|------------------------|
| CTL       | Ratas         | Crónico (2 años)                              | Oral              | 2 mg/kg/día       | 0,02                     | EPA- US, 2021          |
| CTL       | Ratas         | Crónico (2 años)                              | Dietaria          | 1,5 mg/kg/día     | 0,015                    | Health Canada, 2022    |
| CTL       | Ratas         | Crónico (2 años)                              | Dietario          | 1,5 mg/kg/día     | 0,03                     | OMS, 2024              |
| CTL       | Ratas         | Crónico (2 años)                              | Dietario          | 3 mg/kg/día       | 0,03                     | ANVISA-Brasil, 2024    |
| CTL       | Ratas         | Crónico (2 años)                              | Dietario          | 1,5 mg/kg/día     | 0,015                    | EFSA-UE, 2018          |
| CTL       | Ratas         | Crónico (2 años)                              | Oral              | 2 mg/kg/día       | 0,02                     | JMPR, 2010             |
| CTL       | Ratas         | Crónico (2 años)                              | Dietario          | 1,5 mg/kg/día     | 0,01                     | APVMA-Australia, 2023  |
| R182281   | Ratas         | Crónico (2 años)                              | Dietario          | 2,9 mg/kg/día     | 0,029                    | Ford et al., 1983      |
| R182281   | *             | *   | *                 | *                 | 0,008                    | JMPM, 2019             |
| R182281   | Perros        | Crónico (1 año)                               | Dietario          | 1.8 mg/kg/día     | 0,018                    | Schetter et al., 2000  |
| R182281   | Ratas         | Crónico (2 años)                              | Oral              | 2 mg/kg/día (CTL) | 0,02 (CTL)               | EPA-US, 2021           |
| R182281   | *             | *   | *                 | *                 | 0.008 (JMPR 2019)        | EFSA-EU, 2018          |
| SYN546872 | Ratas         | Crónico 2,4 años (125 semanas)                | Dietario          | 1,8 mg/kg/día     | 0.018                    | Wilson & Killeen, 1989 |
| SYN546872 | Ratas         | Crónico (2 años)                              | Oral              | 5,4 mg/kg/día     | 0.054                    | Wilson & Killeen, 1989 |
| SYN507900 | Ratas         | *   | *                 | *                 | 0.5                      | Lewis et al. 2016      |
| SYN507900 | *             | *   | *                 | *                 | 0.008                    | JMPR, 2019             |
| SYN507900 | *             | *   | *                 | *                 | 0,005                    | FERA-UK, 2010          |

|         |       |                      |                             |               |       |                   |
|---------|-------|----------------------|-----------------------------|---------------|-------|-------------------|
| R417888 | Ratas | Subcronico (90 días) | Oral Dietario               | 1,5 mg/kg/dia | 0,015 | ERMA, New Zealand |
| R417888 | Ratas | Subcrónica (90 días) | Oral Dietario Genotoxicidad | 192 mg/kg/dia |       | JMPR, 2019        |
| R417888 |       |                      |                             |               | 0,06  | DW170, UK         |

Ref:

R182281 (2,5,6-tricloro-4-hidroxifelonitrilo o 4-hidroxiclorotalonil)

SYN546872 (1,3-Dicarbamoyl-2,4,5,6-tetrachlorobenzene)

SYN507900 (2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxi-benzamida)

R417888 (ácido 2-amido-3,5,6-tricloro-4-cianobencenosulfónico)

## 2.2 Estimación de Valor Guía para agua de consumo humana del Clorotalonil y sus metabolitos basado en la IDA

Generalmente, al calcular el riesgo dietario de un plaguicida y/o sus metabolitos, se estima que el consumo de agua representa entre un 10 y un 20% de la exposición dietaria, siendo el resto proveniente de los residuos del plaguicida en los alimentos. Sin embargo, dado que el CTL fue prohibido en Costa Rica en noviembre de 2023 y ya han transcurrido los seis meses estipulados para que los agricultores utilicen y eliminen los remanentes del CTL, se puede estimar que la totalidad del porcentaje de exposición dietaria corresponde al consumo de agua potable, ya que no hay cultivos tratados con CTL. En consecuencia la fórmula para la estimación del valor guía es la siguiente:

$$\text{Valor Guía: (IDA x peso) / (volumen de agua consumido / día)}$$

Como parte del análisis, desarrollarán diferentes escenarios con las IDAs estimadas con anterioridad para el CTL y sus metabolitos. Asimismo, se considerará cuatro grupos subpoblaciones, ancianos, adultos, mujeres embarazadas y niños para es necesario utilizar datos de peso y consumo de agua de estos diferentes grupos etarios. Debido a que no existen estudios epidemiológicos en Costa Rica para la determinación del peso medio y el consumo de agua de los grupos poblacionales, se utilizan como valores de referencia los de la OPS.

La OPS estima el peso de los adultos en el rango de 60 a 70 kilogramos. En cuanto al consumo diario de agua, la OPS y otras organizaciones de salud generalmente estiman que un adulto promedio consume alrededor de 2 litros de agua por día (FCSAP, 2016).

Con respecto a los niños, los valores estándar utilizados para el peso y el consumo diario de agua varían según la edad. Aquí están los valores comúnmente utilizados (Tabla 4).

**Tabla 4.** Valores estándar utilizados para el peso y el consumo diario en diferentes grupos etareos.

| Subgrupo poblacional | Edad (Años) | Peso Estándar (aproximado en Kg) | Consumo de agua (aproximado en |
|----------------------|-------------|----------------------------------|--------------------------------|
|----------------------|-------------|----------------------------------|--------------------------------|

|                |       |       | <b>Litros/día)</b> |
|----------------|-------|-------|--------------------|
| Infantes       | 0-1   | 10    | 0.8                |
| Niños pequeños | 1-4   | 15 kg | 1                  |
| Niños          | 5-10  | 25 kg | 1,2                |
| Adolescentes   | 11-14 | 50 kg | 1,5                |

A continuación se desarrollarán diferentes escenarios con las IDAs estimadas con anterioridad para el CTL y sus metabolitos y a fines prácticos se considerará un peso medio de 65 kilos para adultos y 10 kilos para niños.

Tabla con los resultados de los monitoreos en agua realizados en nacientes en los acueductos ASADA Cipreses, Santa Rosa de Oreamuno y San Pablo en Costa Rica. Datos provistos por el Ministerio de Salud de Costa Rica. Se presentan los análisis de detección y cuantificación de los metabolitos del Clorotalonil.

Con el objetivo de sentar una base comparativa se calcularon las IDAs para el CTL y sus respectivos valores guía, a continuación se presentan los resultados en la siguiente tabla 5:

**Tabla 5.** Base comparativa para el cálculo del valor guía en función de los valores del NOAEL y del IDAs para el CTL y las fuentes de organismos regulatorios.

| <b>Compuesto</b> | <b>Fuente</b> | <b>Valor NOAEL<br/>(mg/kg pc/día)</b> | <b>Valor IDA<br/>(mg/kg pc/día)</b> | <b>Valor Guía<br/>Adultos<br/>(mg/kg pc/día)</b> | <b>Valor Guía<br/>Niños<br/>(mg/kg pc/día)</b> |
|------------------|---------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--|--|
| CTL              | US EPA        | 2                                     | 0.0200                              | 0.650  | 0.200  |
| CTL              | Health Canada | 1.5                                   | 0.0150                              | 0.488  | 0.150  |
| CTL              | OMS           | 1.5                                   | 0.0150                              | 0.488  | 0.150  |
| CTL              | ANVISA        | 3                                     | 0.0300                              | 0.975  | 0.300  |
| CTL              | EFSA          | 1.5                                   | 0.0150                              | 0.488  | 0.150  |
| CTL              | JMPR          | 2                                     | 0.0200                              | 0.650  | 0.200  |
| CTL              | APVMA         | 1.5                                   | 0.0100                              | 0.325  | 0.100  |

Luego del análisis se concluye que se utilizara la IDA establecida por la APVMA dado que es la más restrictiva, siendo el valor de 0.001 mg/kg pc/día. Es importante destacar que no se agrega un factor adicional para mujeres embarazadas y ancianos, puesto que la APVMA ya aplica un factor de seguridad de 150 en vez de 100.

Para el caso del metabolito R182281 (4-Hidroxi clorotalonil), se tomaron cuatro valores de IDA de referencia de diferentes fuentes (Tabla 6).

**Tabla 6.** Base comparativa para el cálculo del valor guía en función de los valores del NOAEL y del IDAs para el metabolito R182281 y las fuentes de organismos regulatorios.

| Compuesto | Fuente                | Valor NOAEL (mg/kg pc/día) | Valor IDA (mg/kg pc/día) | Valor Guía Adultos (mg/kg pc/día) | Valor Guía Niños (mg/kg pc/día) |
|-----------|-----------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| R182281   | JMPR                  | *                          | 0.0080                   | 0.260                             | 0.080                           |
| R182281   | Schetter et al., 2000 | 1.8                        | 0.0180                   | 0.585                             | 0.180                           |
| R182281   | Ford et al., 1983     | 2.9                        | 0.0290                   | 0.943                             | 0.290                           |
| R182281   | US EPA                | 2                          | 0.0200                   | 0.650                             | 0.200                           |

Siguiendo el criterio de tomar como el valor para el cálculo el valor de IDA más restrictivo, en este caso el de la JMPR (0.0080 mg/kg pc/día.).

Para el caso del metabolito SYN546872 (1,3-dicarbamoil-2,4,5,6- tetraclorobenceno) se presenta en el Tabla 7 la base comparativa para el cálculo del valor guía en función de los valores del NOAEL y del IDAs y las fuentes de organismos regulatorios.

**Tabla 7.** Base comparativa para el cálculo del valor guía en función de los valores del NOAEL y del IDAs para el metabolito SYN546872 y las fuentes de organismos regulatorios.

| Compuesto | Fuente                 | Valor NOAEL (mg/kg pc/día) | Valor IDA (mg/kg pc/día) | Valor Guía Adultos (mg/kg pc/día) | Valor Guia Niños (mg/kg pc/día) |
|-----------|------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| SYN546872 | Wilson & Killeen, 1989 | 1.8                        | 0.0180                   | 0.585                             | 0.180                           |
| SYN546872 | Wilson & Killeen, 1989 | 5.4                        | 0.0540                   | 1.755                             | 0.540                           |
| SYN546872 | APVMA (CTL)            | 1.5                        | 0.0100                   | 0.325                             | 0.100                           |

Siguiendo el criterio de tomar como referencia el valor más restrictivo se toma el valor de IDA más bajo, en este caso en de la APVMA (0.010 mg/kg pc/día).

Para el metabolito SYN507900 (2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxi-benzamida). Se calculan tres valores de IDA (Tabla 8).

**Tabla 8.** Base comparativa para el cálculo del valor guía en función de los valores del NOAEL y del IDAs para el metabolito SYN507900 y las fuentes de organismos regulatorios.

| Compuesto | Fuente            | Valor NOAEL (mg/kg pc/día) | Valor IDA (mg/kg pc/día) | Valor Guía Adultos (mg/kg pc/día) | Valor Guia Niños (mg/kg pc/día) |
|-----------|-------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| SYN507900 | Lewis et al. 2016 | *                          | 0.5000                   | 16.25                             | 5.000                           |
| SYN507900 | JMPR (R182281)    | *                          | 0.0080                   | 0.26                              | 0.080                           |
| SYN507900 | UK FERA           | *                          | 0.0050                   | 0.1625                            | 0.050                           |

El valor que se toma para el análisis de riesgo es el de la UK FERA de 0,050 mg/kg pc/día.

Finalmente, para el metabolito R 417888 (ácido 2-amido-3,5,6-tricloro-4-cianobencenosulfónico), también se calculan tres valores de IDA.

**Tabla 9.** Base comparativa para el cálculo del valor guía en función de los valores del NOAEL y del IDAs para el metabolito R417888 y las fuentes de organismos regulatorios.

| Compuesto | Fuente  | Valor NOAEL (mg/kg pc/día) | Valor IDA (mg/kg pc/día) | Valor Guía Adultos (mg/kg pc/día) | Valor Guía Niños (mg/kg pc/día) |
|-----------|---------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| R417888   | NZ ERMA | 1.5                        | 0.0015                   | 0.049                             | 0.015                           |
| R417888   | JMPR    | 192                        | 0.1920                   | 6.240                             | 1.92                            |
| R417888   | UK FERA | *                          | 0.0600                   | 1.950                             | 0.6                             |

El valor que se toma para el análisis de riesgo es el de la NZ ERMA de 0,00150 mg/kg pc/día.

A continuación se presenta una tabla resumen (Tabla 10) con las IDA y los valores guía para niños y adultos para el CTL y sus metabolitos:

**Tabla 10.** Base comparativa para el cálculo del valor guía en función de los valores del NOAEL y del IDAs para el metabolito R417888 y las fuentes de organismos regulatorios.

| Compuesto | Valor IDA (mg/kg pc/día) | Valor Guía Adultos (mg/kg pc/día) | Valor Guía Niños (mg/kg pc/día) |
|-----------|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| CTL       | 0.0100                   | 0.325                             | 0.100                           |
| R182281   | 0.0080                   | 0.260                             | 0.080                           |
| SYN546872 | 0.0100                   | 0.325                             | 0.100                           |
| SYN507900 | 0.0050                   | 0.1625                            | 0.050                           |
| R417888   | 0.0015                   | 0.049                             | 0.015                           |

### 2.3 Análisis de Riesgo para agua de consumo humano para los metabolitos utilizando los datos de exposición nacionales

Como se ha mencionado con anterioridad, se tomaron para la evaluación de riesgo por exposición a los compuestos en estudio en agua de consumo, los análisis de calidad de agua de los monitoreos de calidad de agua realizados en las ASADAS y sistema de acueductos de Cipreses de Oreamuno de Cartago, San Pablo y Santa Rosa de Oreamuco. En total se contó con 44 análisis de calidad de agua de diferentes monitoreos realizados entre 2021 y 2023. Se analizaron los datos obtenidos para el Clorotalonil, y para cada metabolito.

De los valores obtenidos para cada compuesto se tomaron los valores máximos, mínimos, promedio y mediana, que se presenta a continuación (Tabla 11):

**Tabla 11.** Datos estadísticos de los análisis de calidad de agua para los metabolitos de transformación de CTL.

|   | <b>Metabolitos del Clorotalonil</b>                         |  |   |  |
|---|---|--|---|--|
|   | <b>R182281</b><br><b>(4-Hidroxi</b><br><b>clorotalonil)</b> | <b>SYN546872 (1,3-</b><br><b>dicarbamoil-2,4,5,6-</b><br><b>tetraclorobenceno)</b> | <b>SYN507900 (2,4,5-</b><br><b>tricloro-3-ciano-6-hidroxi-</b><br><b>benzamida)</b> | <b>R417888</b><br><b>(ácido 2-amido-3,5,6-tricloro-4-</b><br><b>cianobencenosulfónico)</b> |
| Nº Total datos de los monitoreos de calidad de agua | 30  | 44   | 20  | 20   |
| Promedio (ug/L)                                     | 0.16  | 4.66   | 1.00  | 2.91   |
| Mediana (ug/L)                                      | 0.15  | 1.33   | 0.47  | 2.33   |
| Máximo (ug/L)                                       | 0.23  | 46   | 4.6   | 7  |
| Mínimo (ug/L)                                       | 0.11  | 0.06   | 0.05  | 0.51   |
| Nº de no detectable                                 | 24  | 3  | 3   | 0  |
| Porcentaje Nº de no detectable (%)                  | 80  | 6.8  | 15  | 0  |
| Nº datos cuantificables                             | 6   | 41   | 17  | 19   |
| Porcentaje Nº datos cuantificables (%)              | 20  | 93.2   | 85  | 95   |
| Nº Trazas (<0,05)                                   | 0   | 0  | 0   | 1  |
| Porcentaje Nº Trazas (%)                            | 0   | 0  | 0   | 5  |
| Nº Datos mayores a 0,1 ug/L                         | 6   | 39   | 16  | 19   |
| Porcentaje que excede el 0,1 ug/L (%)               | 20.0  | 88.6   | 80.0  | 95.0   |

LR = límite de reporte; n.d. = no presente por encima del límite de reporte

T = trazas, sustancia detectada por debajo del límite de reporte

Análisis realizado en GC-MS (Cromatografía gaseosa con detección de Masa)

Tomando los valores de monitoreo para cada metabolito y los valores Guía para adultos y niños se procede al a la estimados del cociente de riesgo que se calcula dividiendo la concentración de cada metabolito por el valor guía. Si los valores del cociente son mayores a 1 ( $> 1$ ), significa que excede el valor guía estimado, si es igual a 1 coincide y si es menor a ( $< 1$ ), es por tanto menor al valor guía. En la siguiente tabla se presentan los valores de concentración de cada metabolito tomando los mínimos y máximos, promedio y mediana; los valores, los valores guía para adultos y niños y los cocientes de riesgo para cada escenario.

En la siguiente tabla resumen de evaluación de riesgo dietaria para agua de consumo para los metabolitos del CTL para la población adulta y niños, expresando cociente entre el valor de monitoreo y es valor guía estimado para los dos grupos etarios.

**Tabla 12.** Resumen de evaluación de riesgo dietaria para agua de consumo para los metabolitos del CTL para la población adulta y niños

| Metabolito       | N° Total datos de los monitoreos de calidad de agua | Valores de monitoreo mg/L | Valor Guía Estimado Adulto mg/L | Cociente Valor Monitoreo/Valor Guía Estimado Adulto | Valor guía niños Estimado | Cociente Valor Monitoreo/Valor Guía Estimado Niños |
|------------------|---|---------------------------|---------------------------------|---|---------------------------|--|
| <b>R182281</b>   | Promedio  | 0.000162                  | 0.26000                         | 0.00062   | 0.08000                   | 0.00202  |
|                  | Mediana   | 0.000155                  |                                 | 0.00059   |                           | 0.00193  |
|                  | Máximo  | 0.000230                  |                                 | 0.00088   |                           | 0.00288  |
|                  | Mínimo  | 0.000110                  |                                 | 0.00042   |                           | 0.00138  |
| <b>SYN546872</b> | Promedio  | 0.004659                  | 0.32500                         | 0.01433   | 0.10000                   | 0.04659  |
|                  | Mediana   | 0.001335                  |                                 | 0.00411   |                           | 0.01335  |
|                  | Máximo  | 0.046000                  |                                 | 0.14154   |                           | 0.46000  |
|                  | Mínimo  | 0.000060                  |                                 | 0.00018   |                           | 0.00060  |
| <b>SYN507900</b> | Promedio  | 0.001002                  | 0.16250                         | 0.00616   | 0.05000                   | 0.02004  |
|                  | Mediana   | 0.000469                  |                                 | 0.00289   |                           | 0.00938  |
|                  | Máximo  | 0.004600                  |                                 | 0.02831   |                           | 0.09200  |
|                  | Mínimo  | 0.000050                  |                                 | 0.00031   |                           | 0.00100  |
| <b>R417888</b>   | Promedio  | 0.002913                  | 0.04875                         | 0.05975   | 0.01500                   | 0.19418  |
|                  | Mediana   | 0.002328                  |                                 | 0.04776   |                           | 0.15522  |
|                  | Máximo  | 0.007000                  |                                 | 0.14359   |                           | 0.46667  |
|                  | Mínimo  | 0.000510                  |                                 | 0.01046   |                           | 0.03400  |

Luego se procede al cálculo de los porcentajes de IDA derivado del consumo de agua con residuos de los metabolitos del CTL en adultos y en niños. Para ello se contemplaron diferentes escenarios potenciales asociados a las estadísticas de detecciones de los metabolitos en agua en los monitoreos (máximo y mínimo valor hallado, valor promedio y mediana). En tal sentido, en función de las estadísticas de detección se establece el consumo potencial por día, por rango etario, considerando el volumen de agua consumido y el

peso, este valor se contrasta con el de IDA de cada metabolito. Siempre que los porcentajes de IDA se encuentren por debajo del margen de riesgo de 100%, el riesgo dietario se encuentra dentro del criterio de aceptabilidad. En la siguiente tabla se presenta la evaluación del riesgo dietario (Tabla 13).

**Tabla 13.** Tabla resumen de evaluación de riesgo dietaria para agua de consumo para el CTL para población en general, expresando el % de IDA alcanzado para cada uno de los metabolitos de clorotalonil.

| Metabolito       | N° Total datos de los monitoreos de calidad de agua | Valores de monitoreo mg/L | IDA    | Consumo Adultos | %IDA Adultos | Consumo Niños | %IDA Niños |
|------------------|---|---------------------------|--------|-----------------|--------------|---------------|------------|
| <b>R182281</b>   | Promedio  | 0.0001617                 | 0.0080 | 0.0000050       | 0.06         | 0.0000162     | 0.20       |
|                  | Mediana   | 0.0001545                 |        | 0.0000048       | 0.06         | 0.0000155     | 0.19       |
|                  | Máximo  | 0.0002300                 |        | 0.0000071       | 0.09         | 0.0000230     | 0.29       |
|                  | Mínimo  | 0.0001100                 |        | 0.0000034       | 0.04         | 0.0000110     | 0.14       |
| <b>SYN546872</b> | Promedio  | 0.0046588                 | 0.0100 | 0.0001433       | 1.43         | 0.0004659     | 4.66       |
|                  | Mediana   | 0.0013347                 |        | 0.0000411       | 0.41         | 0.0001335     | 1.33       |
|                  | Máximo  | 0.0460000                 |        | 0.0014154       | 14.15        | 0.0046000     | 46.00      |
|                  | Mínimo  | 0.0000600                 |        | 0.0000018       | 0.02         | 0.0000060     | 0.06       |
| <b>SYN507900</b> | Promedio  | 0.0010018                 | 0.0050 | 0.0000308       | 0.62         | 0.0001002     | 2.00       |
|                  | Mediana   | 0.0004692                 |        | 0.0000144       | 0.29         | 0.0000469     | 0.94       |
|                  | Máximo  | 0.0046000                 |        | 0.0001415       | 2.83         | 0.0004600     | 9.20       |
|                  | Mínimo  | 0.0000500                 |        | 0.0000015       | 0.03         | 0.0000050     | 0.10       |
| <b>R417888</b>   | Promedio  | 0.0029126                 | 0.0015 | 0.0000896       | 5.97         | 0.0002913     | 19.42      |
|                  | Mediana   | 0.0023284                 |        | 0.0000716       | 4.78         | 0.0002328     | 15.52      |
|                  | Máximo  | 0.0070000                 |        | 0.0002154       | 14.36        | 0.0007000     | 46.67      |
|                  | Mínimo  | 0.0005100                 |        | 0.0000157       | 1.05         | 0.0000510     | 3.40       |

Como puede observarse en la tabla (Tabla 13), incluso bajo el peor escenario, el cual implica consumo de agua con las concentraciones máximas halladas para cada uno de los compuestos en estudio, en ningún caso tanto para adultos como para niños, se encuentra un porcentaje de IDA que supere el 100%.

### 3. Gestión del riesgo dietario en agua de consumo humano de los metabolitos del clorotalonil

#### 3.1 Utilización de la herramienta de Gestión de Riesgo RISK21

Otra parte muy importante de la evaluación de riesgo consiste en la gestión del riesgo, por este motivo se propone a continuación realizar un ejercicio utilizando la herramienta Risk Assessment in the 21st Century (RISK-21) de priorización y visualización para la gestión de riesgo. Esta herramienta fue desarrollada en el año 2009, luego que el United States National Research Council (USNRC) publicara un documento en el cual proyectaba la visión de cómo se esperaba que evolucionara la toxicología y la gestión de riesgos en el siglo XXI.

RISK21 es una herramienta de priorización para la evaluación de riesgo que pone el énfasis en la formulación del problema como objeto de estudio basándose en la información preexistente y conteniendo a la exposición como eje central de la evaluación. Este software de acceso libre (<https://risk21.org/>) se presenta como una herramienta que facilita la visualización de la intersección entre los datos de toxicidad y los de exposición. Esta metodología permite comunicar en modo sencillo y transparente los resultados para promover la gestión de riesgo, a fin de poder establecer criterios de priorización de aquellas que revisten mayor riesgo y así promover la toma de decisiones basadas en evidencia científica (Embry, 2014).

Con el objetivo de representar en forma gráfica los datos obtenidos, se implementó la herramienta de visualización para la gestión de riesgo RISK21. En las Figuras 2 a la 13, se presentan tres series de gráficos de la siguiente manera:

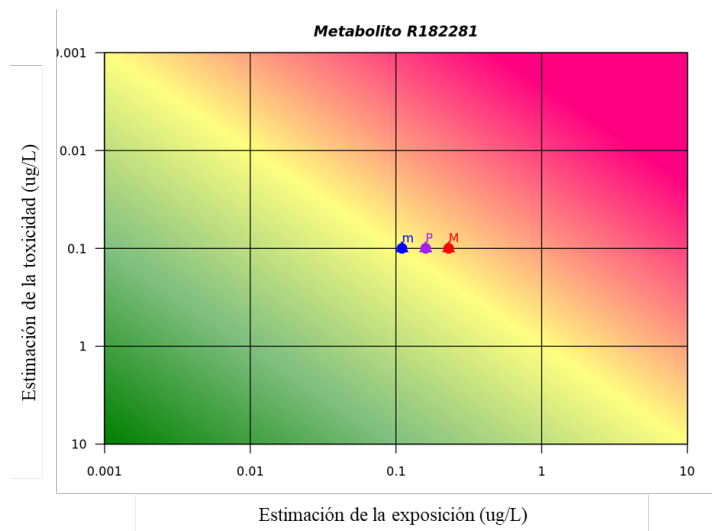
Se grafica como parámetro toxicológico el valor de referencia normativo de 0,1 ug/L y las concentración promedio (P, color violeta), mínimo (m, color azul) y máximo (M, color rojo) de cada metabolito de CTL halladas durante los monitoreos como valores de exposición

Se grafica como parámetro toxicológico los Valor Guía Estimado para adultos y para niños respectivamente y como datos de exposición los valores de cada metabolito de acuerdo a los datos del monitoreo nacional para las concentración promedio (P, color violeta), mínimo (m, color azul) y máximo (M, color rojo) (ver Tabla 12),

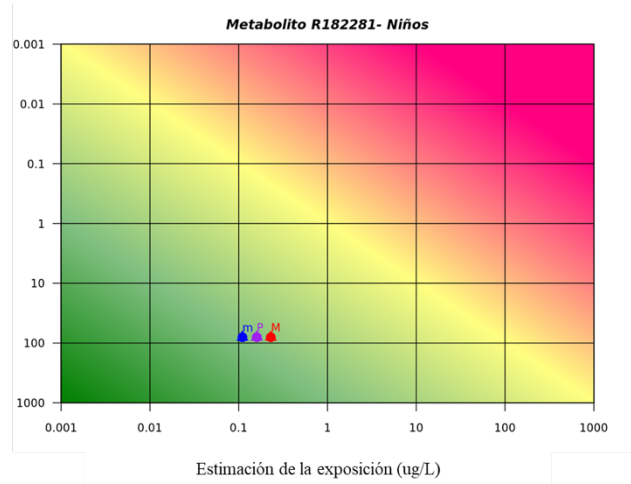
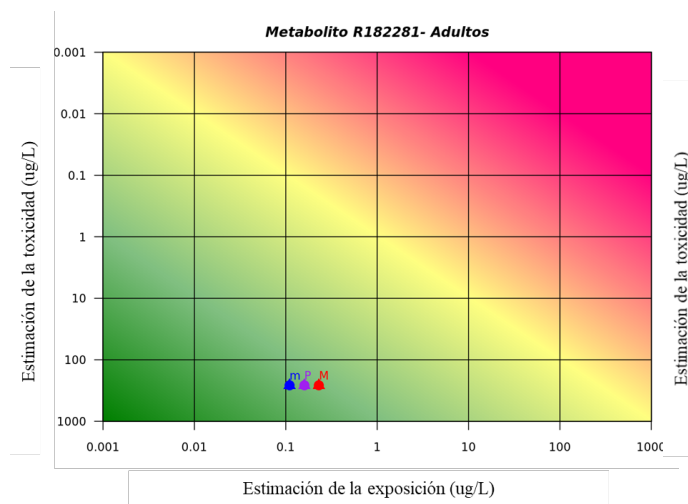
Se grafica como parámetro toxicológico el valor estimado del IDA para cada metabolito de CTL y como datos de exposición los valores estimados del consumo de cada metabolito de acuerdo a los datos del monitoreo nacional derivados de las concentración promedio (P, color violeta), mínimo (m, color azul) y máximo (M, color rojo) (ver Tabla 13).

### 3.1.1 Metabolito R182281

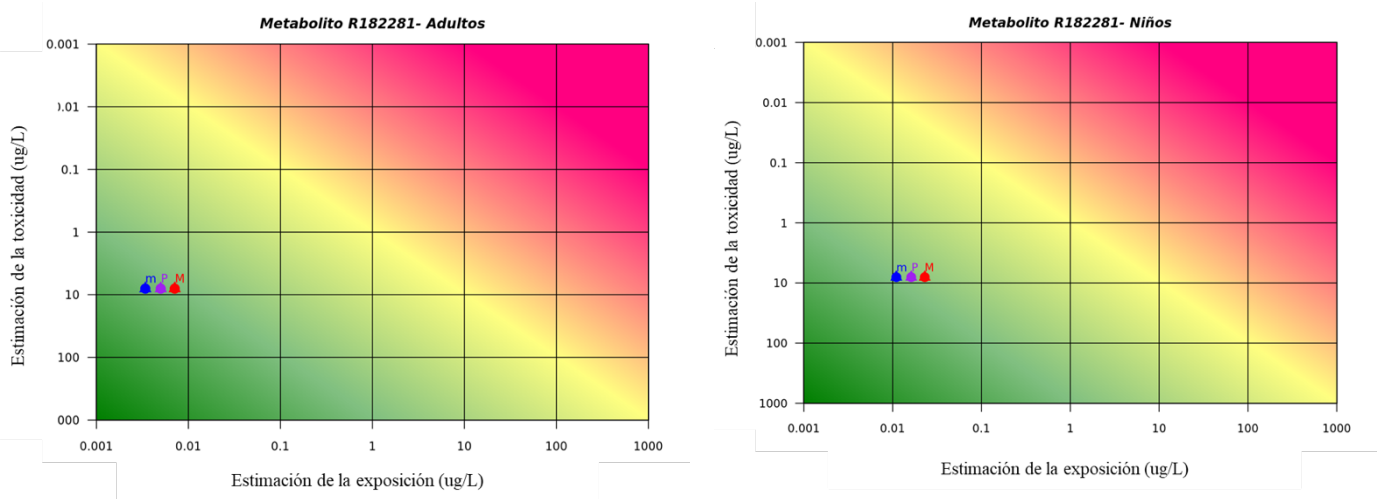
#### A) Matriz con Valores Guia Normativa (Figura 2)



#### B) Matriz con Valores Guías estimados para adultos y niños (Figura 3 A y B)

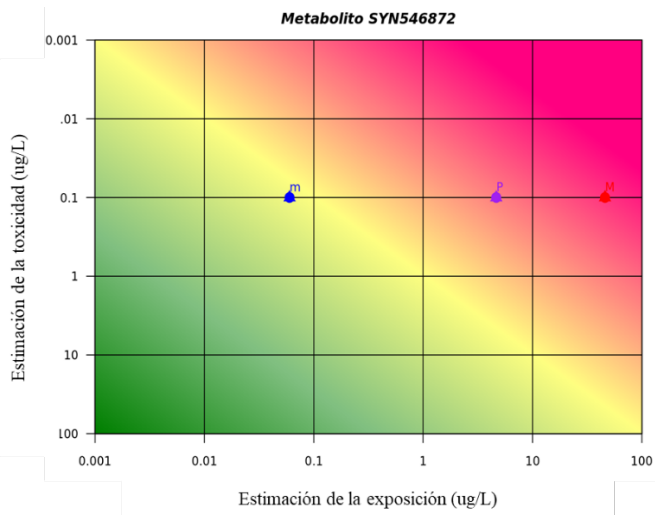


C) Matriz con IDA estimada adultos y niños (Figura 4 A y B)

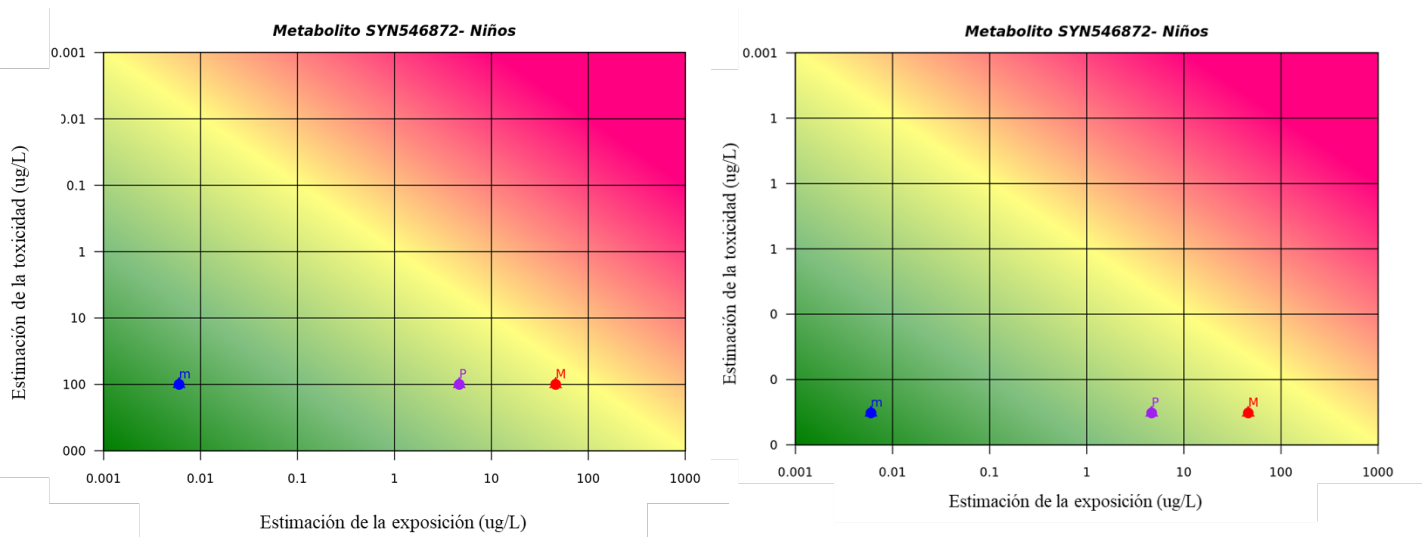


3.1.2 Metabolito SYN546872

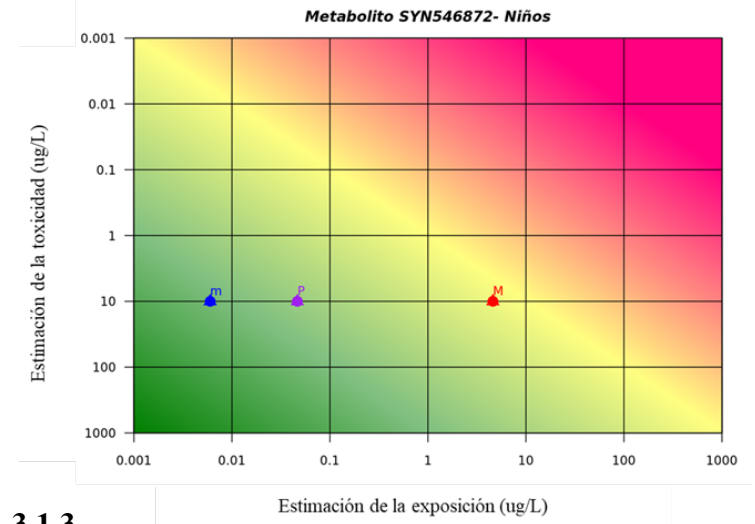
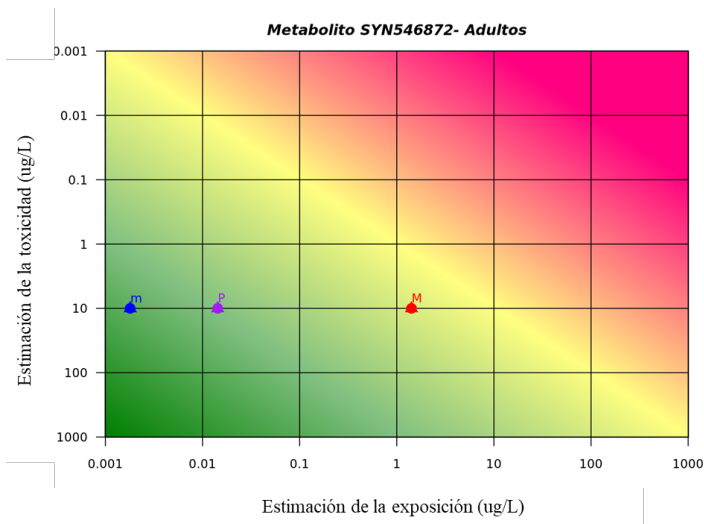
A) Matriz con Valores Guia Normativa (Figura 5)



B) Valores Guia Estimados para adultos y niños (Figura 6 A y B)



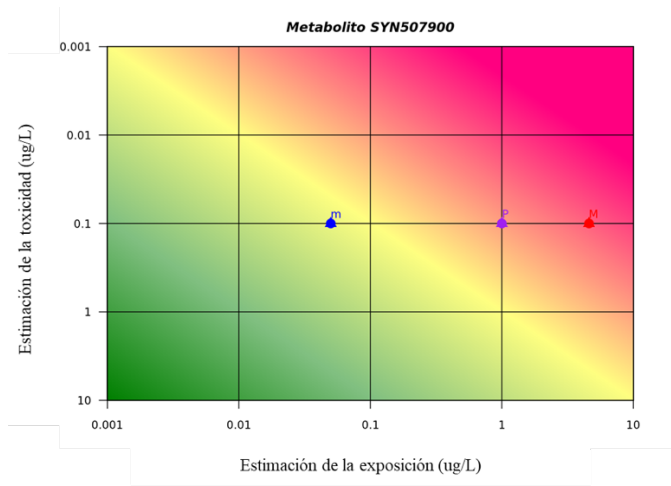
C) Matriz con IDA estimada para adultos y niños (Figura 7 A y B)



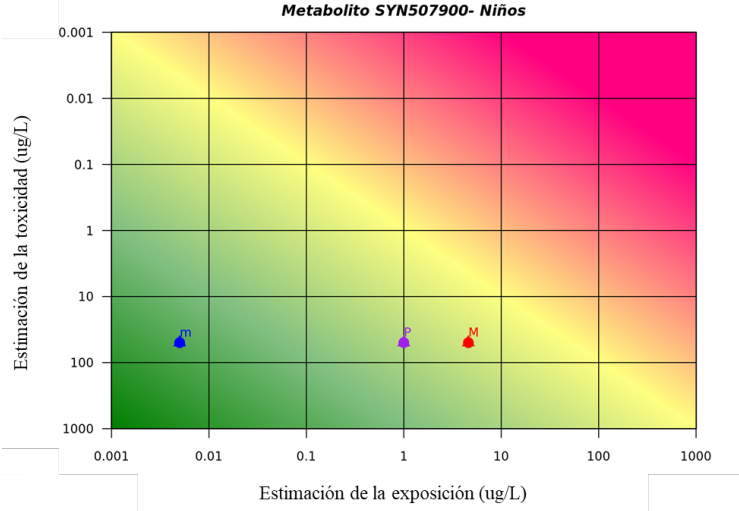
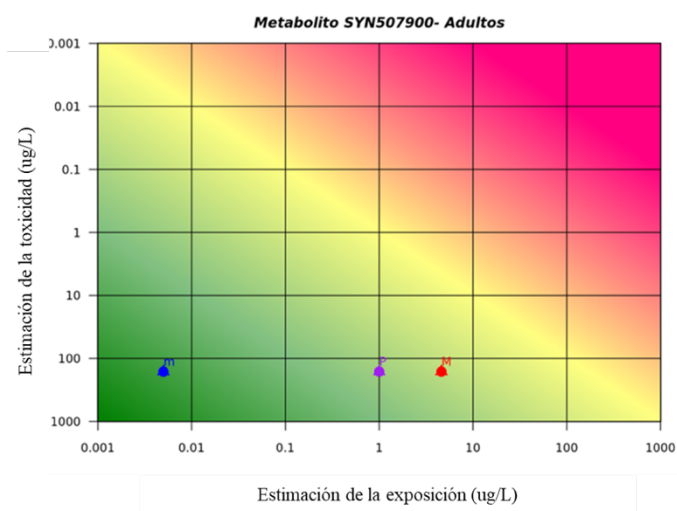
3.1.3

**Metabolito SYN507900**

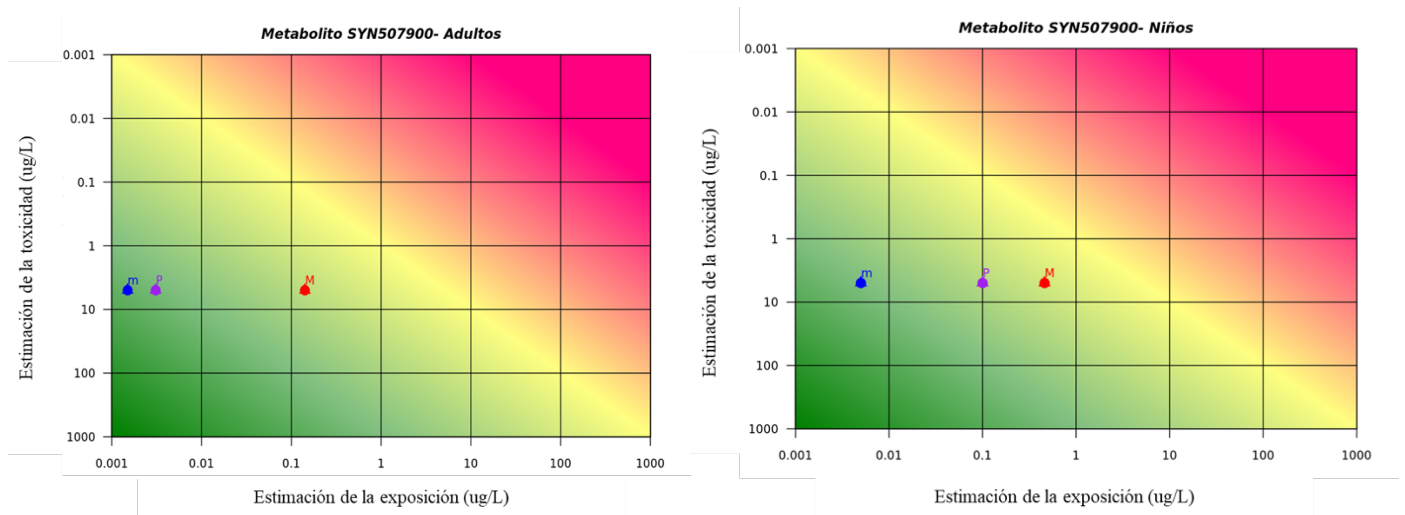
A) Matriz con Valores Guia Normativa (Figura 8)



B) Matriz con Valores Guías Estimados para adultos y niños (Figura 9 A y B)

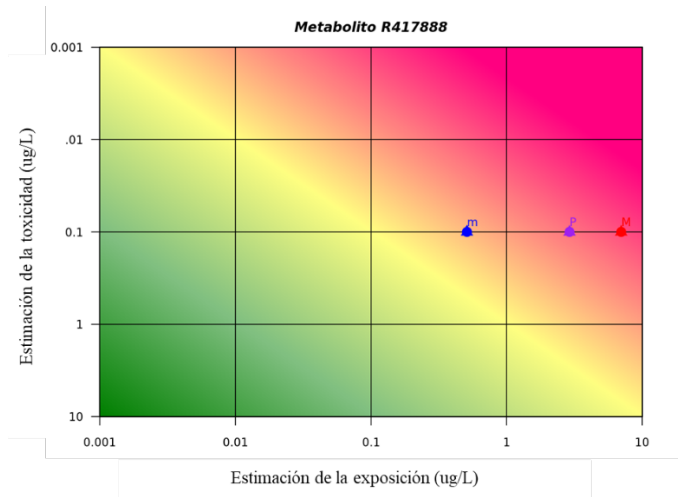


C) Matriz con IDA estimada para adultos y niños (Figura 10 A y B)

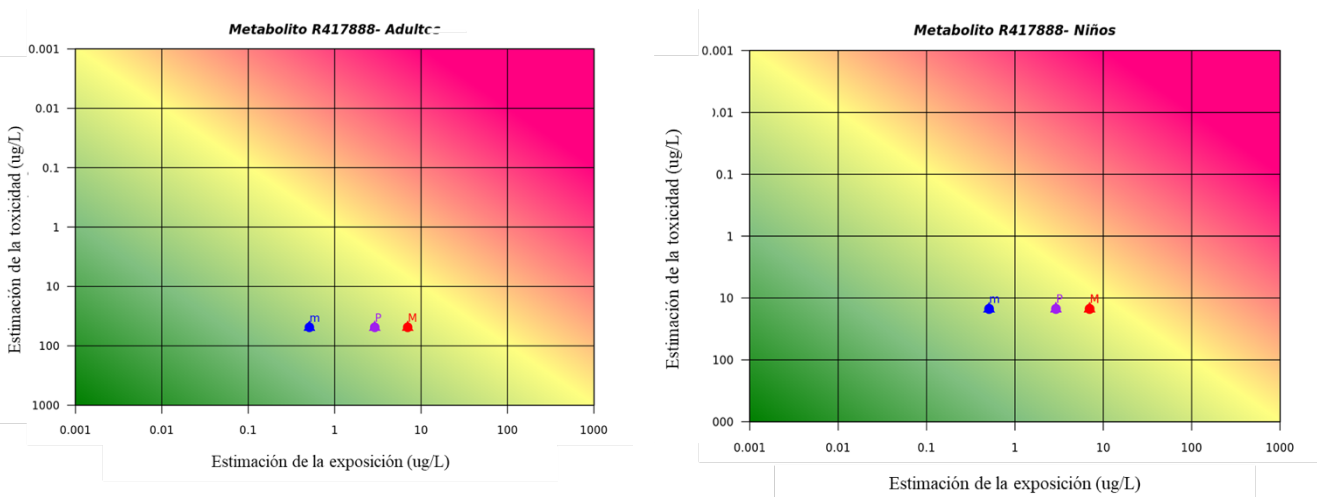


3.1.4 Metabolito R417888

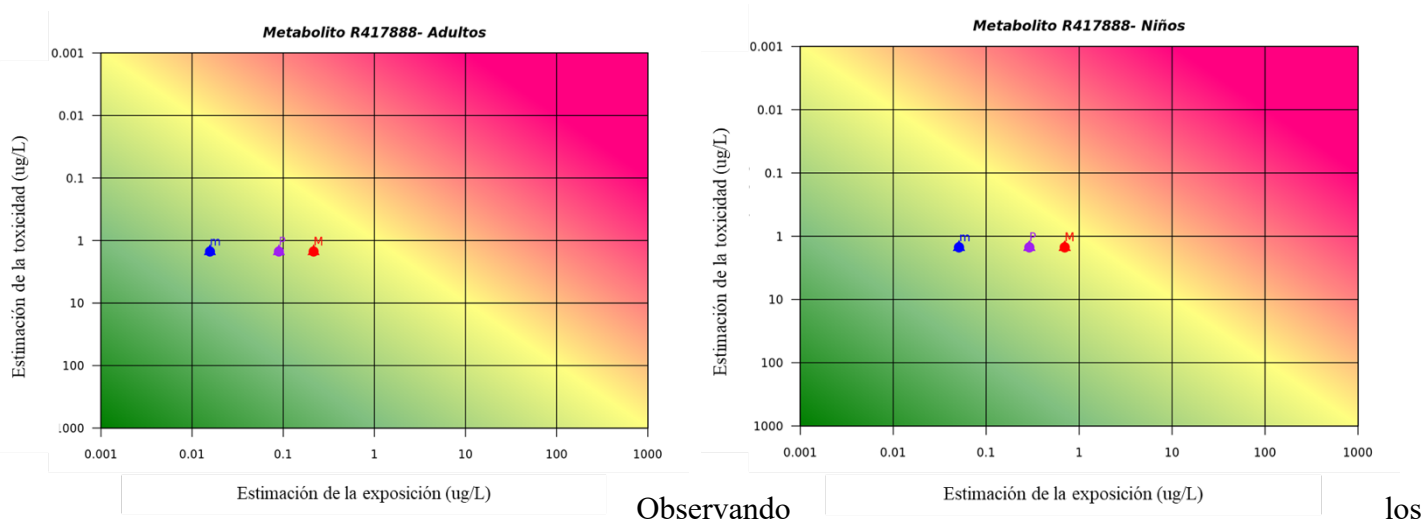
A) Matriz con Valores Guia Normativa (Figura 11)



B) Matriz con Valores Guia Estimados para adultos y niños (Figura 12 A y B)



### C) Matriz con valores de IDA para adultos y niños (Figura 13 A y B)



los gráficos realizados utilizando la Matriz de RISK21, se puede deducir que cuando se utiliza como estimación de la toxicidad el valor guía normativo del Reglamento (es decir, 0,01  $\mu\text{g/L}$ ), los riesgos estimados utilizando los datos de monitoreo con valores promedio y mínimo se encuentran al límite del riesgo. Más aún, cuando se grafica el peor escenario, que sería el caso del valor máximo de monitoreo, en todos los casos la situación resulta riesgosa, siendo necesario el refinamiento del cálculo para poder pasar de una situación teórica (como es la aplicación del valor guía normativo para plaguicidas en general) a una más real (que correspondería a estimar el riesgo dietario de cada uno de los metabolitos del CTL utilizando los datos toxicológicos y estimando la IDA).

Cuando se realizan los gráficos de RISK21 refinando los valores toxicológicos por riesgo (como es el caso de los valores guía y la IDA específicos para cada metabolito del CTL), se observa que el riesgo disminuye notablemente, aun cuando se utilicen valores de exposición obtenidos de los datos de monitoreos de agua nacionales. Más aún, cuando se grafica el peor escenario utilizando los valores máximos reportados para los metabolitos en las muestras de agua, el riesgo resulta en el límite de lo aceptable.

### 3.2 Definición del Valor Máximo Admisible para los metabolitos del Clorotalonil en agua de consumo humano

En el proceso de evaluación de riesgos, se han determinado valores guía para cada uno de los metabolitos del CTL. Estos valores guía indican las concentraciones máximas que no deberían ser superadas para evitar riesgos significativos para la salud pública. Si bien estos valores guía se han estimado utilizando las IDAs más conservadoras y los escenarios más críticos de exposición, con el fin de garantizar un margen de seguridad adecuado para la gestión de riesgos de los metabolitos del CTL, se decidió aplicar un factor adicional de protección a los valores guía para asegurar la protección de la salud pública.

El Valor Máximo Admisible Tolerable (VMAT) es un límite de concentración de una sustancia en el agua potable cuando se aplican factores de protección adicionales. En este contexto, se asignó un factor de protección del 20% al valor guía obtenido de la evaluación de riesgos. Esto significa que el VMAT se establecerá en el 80% del valor guía, proporcionando así un margen de seguridad adicional.

A continuación, en la Tabla 14, se incluyen los valores guía determinados para adultos y niños, así como el Valor Máximo Admisible Tolerable (VMAT), calculado como el 80% del valor guía:

**Tabla 14.** Tabla resumen de los valores guía de los metabolitos del CTL en agua de consumo humano y los mismos con la aplicación del factor de protección del 20% para la obtención del VMAT del 80% para adultos y niños.

| Compuesto | Valor Guía Adultos (µg/L) | VMAT Adultos 80% Valor Guía (µg/L) | Valor Guía Niños (µg/L) | VMAT Niños 80% Valor Guía (µg/L) |
|-----------|---------------------------|------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| R182281   | 260.0                     | 208.0                              | 80                      | 64                               |
| SYN546872 | 325.0                     | 260.0                              | 100                     | 80                               |
| SYN507900 | 162.5                     | 130.0                              | 50                      | 40                               |
| R417888   | 49.0                      | 39.2                               | 15                      | 12                               |

Como conclusión de este análisis, se sugiere establecer los Valores Máximos Admisibles Tolerables (VMAT) para niños como valores guía, ya que son los más restrictivos y permiten garantizar la protección de todos los grupos etarios de la población.

## RECOMENDACIONES

A continuación, se sugieren algunas recomendaciones para completar y/o mejorar los resultados del presente informe, incluyendo medidas de mitigación y comunicación a la población.

### 1. Implementación de un Programa de monitoreo de agua de consumo humano

- Se recomienda implementar un programa de monitoreo del agua potable en los acueductos de otras zonas cercanas a la región afectada (Cipreses, Santa Rosa y San Pablo).
- Incluir puntos de monitoreo para la recolección de muestras de agua en “boca de grifo” con el objetivo de determinar la concentración de los metabolitos del CTL y refinar el riesgo del agua de consumo.
- Dado que el CTL fue prohibido en noviembre de 2023, se estima que a finales de julio de 2024 se observará la concentración máxima ambiental del CTL y sus metabolitos. Por lo tanto, se sugiere

repetir los monitoreos a los 6 y 12 meses para evaluar la tasa de degradación de los metabolitos del CTL.

## **2. Estrategia de Comunicación de los Resultados del Análisis de Riesgo**

- **Transparencia y Accesibilidad:** Asegurar que la información esté disponible en un formato comprensible para todos los ciudadanos y utilizar múltiples canales de comunicación para que la información llegue a todas las personas, incluyendo aquellas en áreas rurales con acceso limitado.
- **Educación y Sensibilización:** Organizar talleres y charlas informativas en las comunidades afectadas para explicar los resultados del monitoreo, el análisis de riesgo realizado y las medidas de mitigación que se están implementando.
- **Informe Anual:** El Ministerio de Salud podría presentar un informe anual que incluya los datos de monitoreo, los análisis de riesgo, las tendencias ambientales y recomendaciones para futuras acciones.
- **Participación Comunitaria:** Involucrar a los referentes y actores de las comunidades locales en el proceso de comunicación de resultados y escuchar su retroalimentación.

Información a tener en cuenta para la Comunicación del Análisis de Riesgo de los Metabolitos del CTL:

- Desarrollar materiales informativos que incluyan la metodología utilizada y presenten de manera accesible los resultados del análisis de riesgo, destacando las principales conclusiones y recomendaciones.
- Explicar las medidas de gestión de riesgos y sus implicancias para la salud de la comunidad, así como las formas de minimizar los riesgos.
- Organizar sesiones de preguntas y respuestas entre los expertos del Ministerio de Salud y los referentes sociales para abordar las inquietudes de la comunidad.

Estas recomendaciones tienen como objetivo asegurar un monitoreo efectivo y continuo del agua potable, así como una comunicación clara y transparente de los resultados y del análisis de riesgo a todas las partes interesadas.

## **CONCLUSIONES**

En este estudio se calcularon las Ingestas Diarias Aceptables (IDAs) para el Clorotalonil (CTL) y sus metabolitos basándose en los valores de NOAEL de diferentes organismos regulatorios. Se compararon estos valores para determinar los valores guía para adultos y niños.

Para el Clorotalonil (CTL), se determinó que la IDA más restrictiva fue la de la APVMA, con un valor de 0.010 mg/kg pc/día. No se agregaron factores adicionales para mujeres embarazadas y ancianos debido a que la APVMA ya aplica un factor de seguridad de 150 en lugar de 100. Para el metabolito R182281 (4-Hidroxi

clorotalonil), la IDA más restrictiva fue la de la JMPR, con un valor de 0,0080 mg/kg pc/día. En el caso del metabolito SYN546872 (1,3-dicarbamoil-2,4,5,6-tetraclorobenceno), la IDA más restrictiva fue la de la APVMA, con un valor de 0,010 mg/kg pc/día. Para el metabolito SYN507900 (2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxi-benzamida), la IDA más restrictiva fue la de la UK FERA, con un valor de 0,0050 mg/kg pc/día. Finalmente, para el metabolito R417888 (ácido 2-amido-3,5,6-tricloro-4-cianobencenosulfónico), la IDA más restrictiva fue la de la NZ ERMA, con un valor de 0,0015 mg/kg pc/día. Los valores guía se resumen en la Tabla 10 para adultos y niños, calculados en función de las IDA más restrictivas. Asimismo, se calcularon los valores guía para agua de consumo para adultos y niños.

Posteriormente, se utilizaron los datos de monitoreos de calidad de agua realizados entre 2021 y 2023 en diferentes sistemas de ASADAS y acueductos para la evaluación del riesgo para agua de consumo humano. Se analizaron los valores máximos, mínimos, promedio y mediana de los metabolitos de CTL en el agua, tal como se presenta en la Tabla 11. Los cocientes de riesgo se calcularon dividiendo la concentración de cada metabolito por su respectivo valor guía (tanto para adultos como para niños). Estos cocientes permiten evaluar si las concentraciones de los metabolitos en el agua exceden los niveles guía establecidos. Ninguno de los cocientes de riesgo para adultos y niños excedió el valor guía (Tabla 12). Esto indica que las concentraciones de los metabolitos de CTL en el agua están por debajo de los niveles que se consideran seguros según los valores guía, que son para adultos 0,325 mg/kg pc/día para el CTL, 0,260 mg/kg pc/día para el R182281, 0.325 mg/kg pc/día para el SYN546872, 0.1625 mg/kg pc/día para el SYN507900, y 0.049 mg/kg pc/día para el R417888. Los valores guía para niños son respectivamente 0.100 mg/kg pc/día, 0.080 mg/kg pc/día, 0.100 mg/kg pc/día, 0.050 mg/kg pc/día y 0.015 mg/kg pc/día.

Además, se calcularon los porcentajes de IDA basados en diferentes escenarios de consumo de agua, incluyendo los valores máximos, mínimos, promedio y mediana. Estos porcentajes se obtuvieron comparando la cantidad diaria de cada metabolito ingerido a través del agua con su respectiva IDA.

Adicionalmente, se determinaron valores guía para adultos y niños basados en las IDAs más restrictivas. Estos valores guía se utilizaron para calcular los Valores Máximos Admisibles Tolerables (VMAT) aplicando un factor de protección adicional del 20%, estableciendo el VMAT en el 80% del valor guía. Esta medida asegura un margen de seguridad adicional para la protección de la salud pública. Los valores guía finales aplicando el VMAT para cada metabolito son: 64 µg/L para el R182281, 80 µg/L para el SYN546872, 40 µg/L para el SYN507900 y 12 µg/L para el R417888.

Posteriormente, se utilizó la herramienta de gestión de riesgo RISK21 para graficar y caracterizar los riesgos con los valores de la normativa nacional y compararlos con los estimados a partir de los cálculos del IDA y de los valores guía para adultos y niños. En todos los casos, se pudo apreciar que el riesgo utilizando los valores de la normativa está sobreestimado porque no toman en cuenta los datos toxicológicos de cada uno de

los metabolitos. Es más adecuado el refinamiento para gestionar el riesgo de los metabolitos del CTL, mediante la estimación de valores específicos como la IDA.

Los resultados muestran que, en ningún caso, ni para adultos ni para niños, se supera el 100% de la IDA, incluso bajo el peor escenario. Los análisis indican que los riesgos dietarios derivados del consumo de agua con residuos de CTL y sus metabolitos se encuentran dentro del margen de aceptabilidad para la población general y los niños. De manera análoga, cuando se estima el riesgo para los tres metabolitos conjuntamente como suma del CTL en RISK21, se observa que el límite normativo indica un riesgo inaceptable; sin embargo, los valores de riesgo dietario estimados muestran que el riesgo es aceptable, incluso en el peor escenario. Esto significa que las concentraciones halladas en los monitoreos no representan un riesgo significativo para la salud.

En resumen, los niveles guía como las IDA no se superan, asegurando que el consumo de agua con las concentraciones detectadas de CTL y sus metabolitos es seguro para todas las categorías de la población evaluadas. Este resultado proporciona información científica de sustento para que las autoridades regulatorias implementen medidas de mitigación de riesgo en agua de consumo humano para los metabolitos del CTL.

Se sugiere desarrollar materiales informativos que incluyan la metodología utilizada y los resultados del análisis de riesgo, destacando las principales conclusiones y recomendaciones. Como así también se recomendó organizar talleres y charlas informativas en las comunidades afectadas para explicar los resultados del monitoreo, el análisis de riesgo realizado y las medidas de mitigación implementadas. Además de presentar un informe anual que incluya los datos de monitoreo, los análisis de riesgo, las tendencias ambientales y las recomendaciones para futuras acciones. Adicionalmente se enfatiza la importancia de involucrar a los referentes y actores de las comunidades locales en el proceso de comunicación de resultados y de escuchar su retroalimentación.

Como medida de gestión, se recomienda implementar un programa de monitoreo del agua potable en los acueductos de las zonas cercanas a la región afectada y repetir los monitoreos para evaluar la concentración de los metabolitos del CTL. Estas medidas asegurarán un enfoque riguroso y basado en evidencia para la gestión del riesgo asociado con el clorotalonil y sus metabolitos en el agua de consumo humano, garantizando la protección de la salud pública.



Dra. Eliana R. Munarriz PhD, MBA

## REFERENCIAS

Anvisa Brasil, 2024. Clorotalonil Monografias Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/agrotoxicos/monografias/monografias-autorizadas-por-letra>

APVMA, 2023. Acceptable daily intakes (ADI) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals Edition 3/2023 Australian Pesticides and Veterinary Medicines ISSN 1446-1412 <https://www.apvma.gov.au>

Diamond Shamrock Corporation, 1983. Summary of DS-3701 toxicology studies. Onegeneration rat reproduction study. DPR Vol. 275-70 #25239.

EFSA (European Food Safety Authority), Arena M, Auteri D, Barmaz S, Bellisai G, Brancato A, Brocca D, Bura L, Byers H, Chiusolo A, Court Marques D, Crivellente F, De Lentdecker C, Egsmose M, Erdos Z, Fait G, Ferreira L, Goumenou M, Greco L, Ippolito A, Istace F, Jarrah S, Kardassi D, Leuschner R, Lythgo C, Magrans JO, Medina P, Miron I, Molnar T, Nougadere A, Padovani L, Parra Morte JM, Pedersen R, Reich H, Sacchi A, Santos M, Serafimova R, Sharp R, Stanek A, Streissl F, Sturma J, Szentes C, Tarazona J, Terron A, Theobald A, Vagenende B, Verani A and Villamar-Bouza L, 2018. Conclusion on the peer review of the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance chlorothalonil. EFSA Journal 2018;16(1):5126, 40 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5126>

Embry, M. R., Bachman, A. N., Bell, D. R., Boobis, A. R., Cohen, S. M., Dellarco, M., ... & Doe, J. E., 2014. Risk assessment in the 21st century: roadmap and matrix. *Critical reviews in toxicology*, 44(sup3), 6-16.

ERMA, 2019. New Zealand Evaluation and Review Report: Application ERMA200348

FAO/WHO. JMPR, 2019. Chlorothalonil (081). En Linea

[https://www.fao.org/fileadmin/user\\_upload/IPM\\_Pesticide/JMPR/Evaluations/2015/CHLOROTHALONIL\\_\\_081\\_.pdf](https://www.fao.org/fileadmin/user_upload/IPM_Pesticide/JMPR/Evaluations/2015/CHLOROTHALONIL__081_.pdf)

FCSAP, 2016. Groundwater Guidelines for Federal Contaminated Sites. Canada Minister of the Environment. 57 pp. ISBN no. 978-1-100-22281-3

FERA, UK. C Sinclair, W van Beinum, C Adams, R Bevan, L Levy, S Parsons, E Goslan and G Baumann FINAL REPORT FOR DRINKING WATER INSPECTORATE, UK, Food and Environment Research Agency. <https://www.dwi.gov.uk/research/completed-research/risk-assessment-chemical/a-desk-study-on-pesticide-metabolites-degradation-and-reaction-products-to-inform-the-inspectorates-position-on-monitoring-requirements/>

Ford & Killeen, 1982. A Chronic Dietary Study in Mice with DS-3701. Report Document Number 098-5TX-78-0024-001.

Ford et al., 1983. A Two-Year Toxicity and Tumorigenicity Study of DS-3701 in Rats. Report Document Number 100-5TX-80-0016-011.

Health Canada, 2022. Special Review of Chlorothalonil and Its Associated End-use Products: Proposed Decision for Consultation. Minister of Health Canada. ISSN: 2561-6366 (online)

Hironaka, M., 1996. Analysis of hyperplastic changes in the stomach and kidney of male rats after 28-day induction by chlorothalonil technical. Test#2913 (063-002), Report Number 3561 (English translation). DPR Vol. 275-317 #159189 (also in Vol. 275-324 #161756).

Informe Técnico Clorotalonil, 2023. Ministerio de Salud de Costa Rica, Ministerio de Ambiente y Energía; Instituto Costarricense de acueductos y alcantarillado. Disponible: <https://anep.cr/wp-content/uploads/2023/05/Informe-conjunto-CLOROTALONIL-2023.pdf>

Lewis, K.A., Tzilivakis, J., Warner, D. and Green, A., 2016. An international database for pesticide risk assessments and management. Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal, 22(4), 1050-1064. 3-carbamyl-2,4,5-trichlorobenzoic acid (SDS 46851). Disponible en: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/1103.htm> Fecha de visita: 05/06/2024.

Noakes, 2001. R417888: 90 Day dietary toxicity study in rats. Report Document Number CTL/PR1164. En ERMA New Zealand evaluation and review report En <https://www.epa.govt.nz/assets/ERMA200348>

OMS, 2024. Chlorothalonil Inventory of evaluations performed by the Joint Meeting on Pesticide Residues. Disponible en: <https://apps.who.int/pesticide-residues-jmpr-database/pesticide?name=CHLOROTHALONIL>

Schetter et al., 2000. A 52-Week Oral Toxicity Study in Dogs with SDS-370. Report Document Number 7181-97-0102-TX-001.

Spencer-Briggs, D.J., 1995a. Chlorothalonil: Potential tumorigenic effects in prolonged dietary administration to rats. Laboratory Study #VCM 15. Vischim S.r.l. DPR Vol. 275-307 #153915.

Spencer-Briggs, D.J., 1995b. Chlorothalonil: Potential tumorigenic effects in prolonged dietary administration to mice. Laboratory Study #VCM 16. Vischim S.r.l. DPR Vol. 275-308 #153916

Spencer-Briggs, D.J., 1995c. Chlorothalonil: Toxicity to dogs by repeated dietary administration for 52 weeks. HRC Project No. VCM/14. Vischim S.r.l. DPR Vol. 275-306 #153914.

Spencer-Briggs, D.J., K.W. Ashman, D.P. Buist, D. Crook, A. Anderson, I.S. Dawe, R.M. Read, C. Gopinath, L.F. Chasseaud, and M. Hall, 1994. Chlorothalonil toxicity to dogs by dietary administration for 13 weeks. Laboratory Study #VCM 12/920413. DPR Vol. 275- 315 #157567

U.S. EPA., 1999. Chlorothalonil Reregistration Eligibility Document. EPA 738-R-99-04. Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C

U.S. EPA., 1999. Registration Eligibility Decision (RED) Chlorothalonil. Washington, D.C.

U.S. EPA., 2021. HED's human health draft risk assessment (DRA) for the Registration Review of the active ingredient (ai) chlorothalonil (2,4,5,6-tetrachloro-1,3-benzenedicarbonitrile).

<https://downloads.regulations.gov/EPA-HQ-OPP-2011-0840-0141>.

US EPA, 2024. Chlorothalonil. IRIS Disponible en:

[https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance\\_nmbr=143](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=143)

Wilson & Killeen, 1989. A Tumorigenicity Study of Technical Chlorothalonil in Rats. Report Document Number 1102-84-0103-TX-007

Wilson, N.H., and J.C. Killeen, 1988. A teratology dose range-finding study in rabbits with technical chlorothalonil. Document number 1544-87-0059-TX-002. Ricerca, Inc. DPR Vol. 275-158 #73489.

## ANEXO

### Informes de calidad de agua de las ASADAS en Costa Rica:

Se recopilan los informes de calidad de agua presentados por la contraparte Ministerio de Salud de Costa Rica:

LABORATORIO NACIONAL DE AGUAS y el INSTITUTO COSTARRICENSE DE ACUEDUCTOS Y ALCANTARILLADOS. Universidad Nacional UNA. Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas IRET. Laboratorio de Análisis de Residuos de Plaguicidas LAREP. Informe análisis muestras de agua para consumo humano. Min.Salud -ORAC Cartago-AyA, S22-23 Informe S22-23-07 (12/12/23).

**Tabla. Comparativa de valores de datos reportados toxicológicos.**

| Compuesto | Modelo animal | Tipo de toxicidad (agudo, subcrónico crónico) | Vía de exposición       | Valor NOAEL   |
|-----------|---------------|---|-------------------------|---|
| CTL       | Ratas         | Agudo   | Oral                    | Macho<br>422 mg/kg/día<br><br>Hembra<br>242 mg/kg/día |
| CTL       | Ratas         | Subcrónica (4 meses)                          | Oral<br><br>Dieta       | 5 mg/kg/día   |
| CTL       | Ratas         | Crónico (2 años)                              | Oral                    | NOEL<br>2 mg/kg/día                                   |
| CTL       | Ratas         | Crónico (2 años)                              | Dietaria                | 1,5 mg/kg/día   |
| CTL       | Ratas         | Crónico (2 años)                              | Dietario                | 1,5 mg/kg/día   |
| CTL       | Ratas         | Crónico (2 años)                              | Dietario                | 4.0 mg/kg/día   |
| CTL       | Ratas         | Crónico (2 años)                              | Dietario                | 3.0 mg/kg/día   |
| CTL       | Ratas         | Subcrónica (4 meses)                          | Oral                    | 5 mg/kg/día   |
| CTL       | Ratas         | Subcrónica Ratas, (61-69 días)                | Oral                    | 20 mg/kg/día  |
| CTL       | Perro         | Subcrónica (3 meses)                          | Oral                    | 3 mg/kg/día   |
| CTL       | Conejos       | Subcrónica (3 meses)                          | Desarrollo Alimentación | 1 mg/kg/día   |

|  |         |                         |   |  |
|--|---------|-------------------------|---|--|
| R182281 (2,5,6-tricloro-4-hidroxfeloni-trilo o 4-hidroxiclorotalonil ) | Ratas   | Crónico (2 años)        | Dietario  | 2,9 mg/kg/día  |
| R182281 (2,5,6-tricloro-4-hidroxfeloni-trilo o 4-hidroxiclorotalonil ) | Ratas   | Subcrónica (13 semanas) | Dietario  | 3,0 mg/kg/día  |
| R182281 (2,5,6-tricloro-4-hidroxfeloni-trilo o 4-hidroxiclorotalonil ) | Ratas   | Subcrónico (120 días)   | Dietario  | 10 mg/kg/día   |
| R182281 (2,5,6-tricloro-4-hidroxfeloni-trilo o 4-hidroxiclorotalonil ) | Ratones | Crónico (2 años)        | Oral  | 60,6 mg/kg/día   |
| R182281 (2,5,6-tricloro-4-hidroxfeloni-trilo o 4-hidroxiclorotalonil ) | Perros  | Subcrónico (1 año)      | Oral  | Machos<br>1,8 mg/kg/día<br><br>Hembras<br>0,95 mg/kg/día |
| R182281 (2,5,6-tricloro-4-hidroxfeloni-trilo o 4-hidroxiclorotalonil ) | Ratas   |                         | Oral<br>carcinogénesis<br>El metabolito principal, R182281, No es oncogénico en ratas ni ratones, ni teratogénico en conejos en condiciones experimentales (> 5 mg/kg). | Machos<br>422 mg/kg/día<br><br>Hembras<br>242 mg/kg/día  |
| R182281 (2,5,6-tricloro-4-hidroxfeloni-trilo o 4-hidroxiclorotalonil ) | Ratas   |                         | Reproducción  | 1,5 mg/kg  |
| SYN546872 (1,3-Dicarbamoyl-2,4,5,6-tetrachlorobenzen e)                | Ratas   | Crónico (125 semanas)   | Dietario<br><br>No se observaron indicios relevantes de un efecto cancerígeno   | 1,8 mg/kg/día  |
| SYN546872 (1,3-Dicarbamoyl-  | Ratas   | Crónico (2 años)        | Oral  | 5.4 mg/kg/día  |

|  |       |                      |                                       |                             |
|--|-------|----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| 2,4,5,6-tetrachlorobenzene)                                    |       |                      |                                       |                             |
| SYN507900<br>(2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxi-benzamida)      | Ratas |                      | Estudio dietario                      | <b>IDA</b><br>0,5 mg/kg/día |
| R417888 (ácido 2-amido-3,5,6-tricloro-4-cianobencenosulfónico) | Ratas | Subcronico (90 días) | Oral<br>Dietario                      | 1,5 mg/kg/día               |
| R417888 (ácido 2-amido-3,5,6-tricloro-4-cianobencenosulfónico) | Ratas | Subcrónica (90 días) | Oral<br>Dietario<br><br>Genotoxicidad | 192 mg/kg/día               |

Ref:

R182281 (2,5,6-tricloro-4-hidroxifelonitrilo o 4-hidroxiclorotalonil)  
 SYN546872 (1,3-Dicarbamoyl-2,4,5,6-tetrachlorobenzene)  
 SYN507900 (2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxi-benzamida)  
 R417888 (ácido 2-amido-3,5,6-tricloro-4-cianobencenosulfónico)



*Ampliación del informe de Evaluación del  
Riesgo dietario asociado con la presencia  
de productos de degradación del  
plaguicida clorotalonil en agua potable*

**PRODUCTO 2**

**Dra. Eliana R. Munarriz**

**Octubre 2024**

## ABREVIACIONES

ANVISA - Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil

APVMA - Autoridad Australiana de Pesticidas y Medicamentos Veterinarios

ASADA - Asociación Administradora de Acueductos y Alcantarillados

AyA - Instituto Costarricense de Acueductos y Alcantarillados

CAS - Chemical Abstracts Service

CTL - Clorotalonil

DL50 - Dosis Letal 50%

DRfA - Dosis de Referencia Aguda

ECHA - Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas

EFSA - Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria

EPA - Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos

ERMA - Environmental Risk Management Authority

FAO - Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura

GLP - Buenas Prácticas de Laboratorio

HMDB - Base de Datos del Metaboloma Humano

IDA - Ingesta Diaria Admisible

JMPR - Joint Meeting on Pesticide Residues

L.R. - Límite de Reporte

LOAEL - Nivel de Efecto Observado con Efectos Adversos (mg/kg pc/día: miligramos por kilograma de peso corporal por día).

MINAE - Ministerio de Ambiente y Energía

N.D. - No Detectado

NOAEL - Nivel de Efecto Adverso Observado sin Efectos Adversos (mg/kg pc/día: miligramos por kilograma de peso corporal por día).

(mg/kg p.c./día) p.c Por cada unidad de peso corporal

OECD - Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos

OMS - Organización Mundial de la Salud

OPS - Organización Panamericana de la Salud

PC - Peso Corporal

PMRA - Agencia de Manejo de Plagas de Health Canada

PNUD - Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo

PPDB - Pesticide Properties DataBase

Sala Constitucional - Sala Constitucional de Costa Rica

USDA - Departamento de Agricultura de los Estados Unidos

## Table of Contents

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| <b>ABREVIACIONES</b> .....  | 2                                   |
| <b>INTRODUCCIÓN</b> .....   | 5                                   |
| <b>DESARROLLO DEL PROYECTO: Evaluación de Riesgo Dietario para los productos de transformación del clorotalonil</b> .....                 | 6                                   |
| <b>1. Formulación del Problema y Desarrollo del Modelo Conceptual</b> .....   | 6                                   |
| 1.1. Búsqueda de Información sobre el Clorotalonil y sus productos de transformación (metabolitos) .....                                  | 6                                   |
| 1.2. Análisis de la Información fisicoquímica, toxicológica, de exposición y de riesgo dietario de los metabolitos del clorotalonil ..... | 10                                  |
| <b>2. Análisis de Riesgo dietario en agua de consumo humano de los metabolitos del clorotalonil</b> .....                                 | 19                                  |
| 2.1. Estimación de Valor Guía para agua de consumo humana del Clorotalonil y sus metabolitos basado en la IDA .....                       | 19                                  |
| 2.2. Análisis de Riesgo para agua de consumo humano para los metabolitos utilizando los datos de exposición nacionales.....               | 20                                  |
| 2.3. Estimación del Valor Máximo Admisible para los metabolitos del Clorotalonil en agua de consumo humano.....                           | 23                                  |
| <b>3. Gestión del riesgo dietario en agua de consumo humano de los metabolitos del clorotalonil</b> .....                                 | 24                                  |
| Utilización de la herramienta de Gestión de Riesgo RISK21 .....   | 24                                  |
| .....   | <i>Error! Bookmark not defined.</i> |
| <b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....   | 29                                  |
| <b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b> .....   | 31                                  |

## INTRODUCCIÓN

En 2023, el Ministerio de Salud, el Ministerio de Ambiente y Energía (MINAE) y el Instituto Costarricense de Acueductos y Alcantarillados (AyA) emitieron un informe que recomendaba la prohibición del uso del plaguicida clorotalonil en Costa Rica. Como consecuencia, la Sala Constitucional ordenó el cumplimiento obligatorio de estas recomendaciones, lo que llevó a que los Ministerios de Salud, MINAE, y Agricultura y Ganadería (MAG) firmaran un decreto ejecutivo prohibiendo su uso.

Según el PNUD (2022), el clorotalonil es el cuarto plaguicida más utilizado en Costa Rica. A pesar de su uso generalizado en el país, la provincia de Cartago, especialmente en los acueductos de Santa Rosa y Cipreses en Oreamuno, ha mostrado niveles más altos de contaminación por metabolitos en el agua de consumo humano.

En respuesta a esta situación, los Ministerios de Salud, MINAE y MAG están colaborando en el desarrollo de una política integral para la gestión de plaguicidas, con el objetivo de reducir los riesgos asociados a su uso y mejorar su manejo a nivel nacional. Como parte de estas acciones durante los meses de junio y julio se realizó un primer informe de evaluación del riesgo dietario asociado con la presencia de productos de degradación del plaguicida clorotalonil en agua potable.

El informe describe la recolección de datos de monitoreos realizados en diferentes acueductos entre 2021 y 2023, donde se analizó la presencia de metabolitos de clorotalonil, como R182281, SYN546872, SYN507900, y R417888. Estos análisis incluyeron un total de 44 muestras de agua y consideraron concentraciones mínimas, medias y máximas de estos compuestos. Para cada metabolito, se calculó la Ingesta Diaria Admisible (IDA) y los valores guía para adultos y niños. Se utilizó la herramienta RISK21 para priorizar y visualizar los riesgos, lo que permitió evaluar la toxicidad y la exposición simultáneamente, facilitando la toma de decisiones informadas. El informe concluye que, aunque algunos metabolitos presentan concentraciones elevadas, la implementación de medidas de mitigación y se recomienda el monitoreo continuo y la aplicación de estrategias de gestión del riesgo para proteger la salud pública.

En línea con el primer informe técnico, el Ministerio de Salud solicita ampliar el informe de evaluación del riesgo dietario asociado con la presencia de productos de degradación del plaguicida clorotalonil en agua potable incluyendo la posibilidad de metabolitos en

alimentos, nuevos metabolitos y exposición de las poblaciones, basado en el escenario previo a la prohibición de uso en el país.

## **DESARROLLO DEL PROYECTO: Evaluación de Riesgo Dietario para los productos de transformación del clorotalonil**

### **1. Formulación del Problema y Desarrollo del Modelo Conceptual**

#### **1.1. Búsqueda de Información sobre el Clorotalonil y sus productos de transformación (metabolitos)**

Se realizó una búsqueda bibliográfica de trabajos científicos relacionados con toxicología y destino ambiental de clorotalonil (CTL) y sus metabolitos en diversas bases de datos (EPA DSSTox, Human Metabolome Database (HMDB), PubChem, USDA Pesticide Data Program, ChemIDplus, Echemportal (OECD), DrugPortal). Por ejemplo, en el caso de la base de datos de publicaciones científicas PubMed, se revisaron 1.021 artículos publicados sobre el CLT, de los cuales 72 también se refieren a sus metabolitos. De estos, 59 se centran en el agua, aunque en su mayoría mencionan el impacto en la fauna acuática. Solo se encontró un artículo publicado sobre los metabolitos del CLT y el agua de consumo: “*Chlorothalonil transformation products in drinking water resources: Widespread and challenging to abate*” Kiefer *et al.* Water Research (2020) Sep 15:183:116066. doi: 10.1016/j.watres.2020.116066. Asimismo, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de datos científicos sobre los metabolitos del CTL en bases de datos de agencias regulatorias como la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (US-EPA), la Agencia de Manejo de Plagas de Health Canada (PMRA), la Autoridad Australiana de Pesticidas y Medicamentos Veterinarios (APVMA), la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA), así como en organizaciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). A continuación, se detallan algunos datos relevantes recabados de la búsqueda bibliográfica.

El CTL (2,4,5,6-tetracloroisftalonitrilo, CAS 1897-45-6) pertenece al grupo de los benzonitrilos halogenados y es un fungicida de amplio espectro ampliamente utilizado en todo el mundo para proteger hortalizas, frutas, césped y plantas ornamentales. En estado sólido-cristalino, presenta un color que varía de grisáceo a incoloro y es inodoro. Es poco corrosivo, estable en soluciones acuosas alcalinas o ácidas y tiene un peso molecular de

265.89 g/mol. A altas temperaturas, puede descomponerse produciendo ácido clorhídrico. Tiene baja solubilidad en agua (0.6 mg/litro), pero es más soluble en disolventes orgánicos como acetona, hexano y ciclobutano (US EPA 1999; FAO en línea).

Con respecto al destino ambiental, el clorotalonil se hidroliza en soluciones básicas con la formación de metabolitos, SDS-19221 y SDS-3701. No se fotodegrada bajo la luz solar, pero se biotransforma en condiciones de suelo tanto aeróbicas como anaeróbicas, con SDS-3701 como metabolito principal. SDS-3701 es resistente a la hidrólisis, la fotodegradación y la degradación microbiana. También se demostró que el CTL y los metabolitos son más móviles en suelos arenosos que en suelos arcillosos.

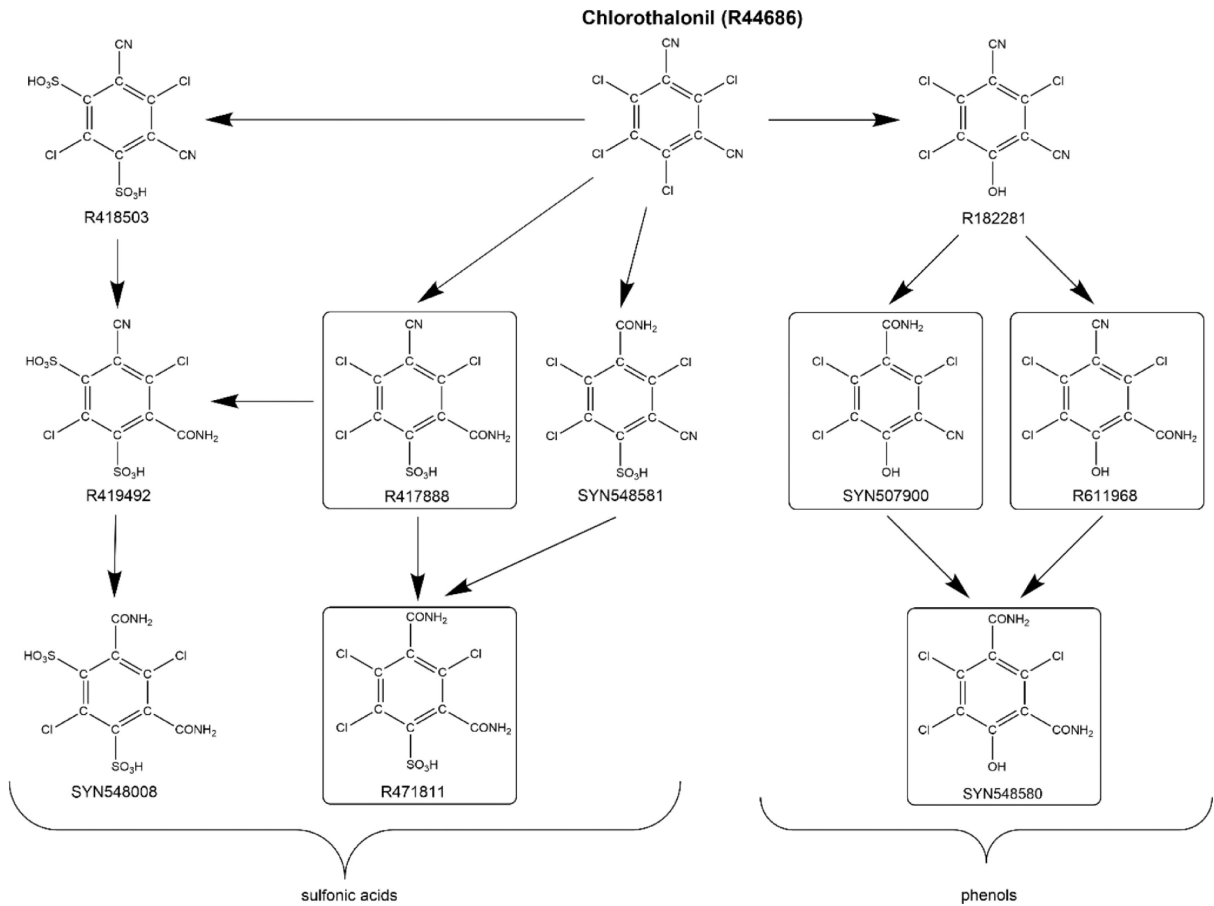
Hidrólisis. En ausencia de luz, el clorotalonil se degradó en soluciones tamponadas básicas (pH 9) mediante reacciones de hidrólisis y sustitución. La degradación siguió una cinética de primer orden y los productos de degradación fueron 3-ciano-2,4,5,6-tetraclorobenzamida (SDS-19221, 55%) y 4-hidroxi-2,5,6-tricloro-isoftalonitrilo (SDS-3701), 22%). SDS-3701 no se hidrolizó a ningún nivel de pH (pH 5, 7 o 9) (US EPA 1999; FAO en línea).

Movilidad (suelo, aire, agua) El clorotalonil es relativamente inmóvil en los suelos. La adsorción y desorción de clorotalonil en diferentes tipos de suelo, aproximadamente el 90% del clorotalonil en solución fue adsorbido en los suelos limosos y franco arcillosos limosos (Capps et al., 1982). Los suelos franco arenoso y arenoso absorbieron el 84% y el 47% del clorotalonil, respectivamente. Las constantes de adsorción (K) para suelos limosos, franco arcillosos limosos, franco arenosos y arenosos fueron 29, 26, 20 y 3, respectivamente.

No hubo correlación definida entre la constante de adsorción y el contenido de materia orgánica de los suelos. El clorotalonil se absorbió fuertemente (2 a 5% desorbido) en la mayoría de los tipos de suelo y no se espera una lixiviación significativa en suelos limosos, franco arcillosos limosos y franco arenosos. Puede lixivarse entre el 10 al 28% (desorbido) en suelos arenosos.

SDS-3701 tenía un potencial de movilidad medio, mayor que el parental, es más móvil en suelos con altos contenidos de arena y bajos contenidos de arcilla. El Koc osciló entre 251 y 491 para la adsorción y entre 276 y 451 para la desorción (Archer, 1991).

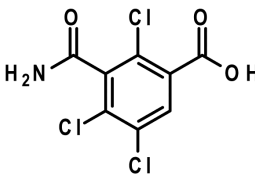
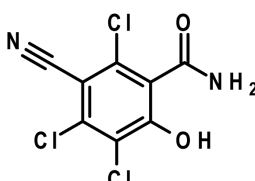
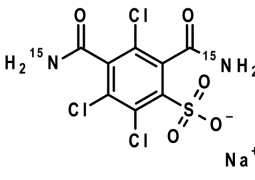
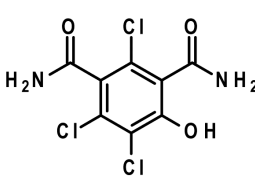
Los estudios publicados han demostrado que el CTL no se bioconcentra significativamente en moluscos y peces. Sin embargo, los metabolitos sí se concentraron en los organismos de ensayo, y su eliminación fue lenta.



**Figura 1.** Estructura química del Clorotalonil y sus principales metabolitos de transformación

Es importante destacar que si bien el CTL posee varios metabolitos, el análisis propuesto en el presente proyecto se circunscribe a los siguientes metabolitos:

**Tabla 1.** Los metabolitos de CTL objeto de estudio y su estructura química.

| Metabolitos de clorotalonil   | Estructura química  |
|---|---|
| <p><b>R611965</b><br/> <i>3-Carbamoyl-2,4,5-trichlorobenzoic acid</i></p>             |  <p>The structure shows a benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at position 1, a carbamoyl group (-CONH<sub>2</sub>) at position 3, and chlorine atoms at positions 2, 4, and 5.</p>   |
| <p><b>R611968</b><br/> <i>2,4,5-trichloro-3-ciano-6-hidroxibenzamida</i></p>          |  <p>The structure shows a benzene ring with a cyano group (-C≡N) at position 1, a carbamoyl group (-CONH<sub>2</sub>) at position 3, a hydroxyl group (-OH) at position 6, and chlorine atoms at positions 2, 4, and 5.</p>  |
| <p><b>R4718111</b><br/> <i>sulfónico-2,4-dicarbamoil-3,5,6-tricloro-benceno</i></p>   |  <p>The structure shows a benzene ring with carbamoyl groups (-CONH<sub>2</sub>) at positions 1 and 3, chlorine atoms at positions 2, 4, and 5, and a sulfonate group (-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>) at position 6. The sulfonate group is shown with a sodium counterion (Na<sup>+</sup>).</p> |
| <p><b>SYN548580</b><br/> <i>2,4,5-tricloro-6-hidroxibenceno-1,3-dicarboxamida</i></p> |  <p>The structure shows a benzene ring with carbamoyl groups (-CONH<sub>2</sub>) at positions 1 and 3, a hydroxyl group (-OH) at position 6, and chlorine atoms at positions 2, 4, and 5.</p>  |

Basándonos en la información encontrada y analizada, se puede concluir que para formular el problema y el modelo conceptual de manera más comprensiva y eficiente, es

preferible describir integralmente la información de cada metabolito del CTL a estudiar. Esta estrategia permite una identificación más precisa de la información faltante, lo que es crucial para desarrollar una estrategia adecuada para la obtención de datos. Al proporcionar una descripción integral, se asegura que todos los aspectos relevantes de cada metabolito sean considerados, incluyendo sus propiedades químicas, su comportamiento en el medio ambiente y sus posibles efectos sobre la salud humana. Esta metodología proporciona una descripción completa y detallada que ayuda a crear un modelo conceptual robusto y facilita el desarrollo de una estrategia efectiva para la obtención de datos necesarios para una evaluación completa y precisa.

## **1.2 Análisis de la Información fisicoquímica, toxicológica, de exposición y de riesgo dietario de los metabolitos del clorotalonil**

### **1.2.1 R471811 (SYN510573)**

#### **Acido sulfónico-2,4-dicarbamoil-3,5,6-tricloro-benceno**

##### *Datos toxicologicos*

Según el Reglamento de Ejecución (UE) 2019/677 de la Comisión del 29 de abril de 2019, sobre la base del *Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance chlorothalonil*, realizado en 2017 por EFSA (*European Food Safety Authority*), la Autoridad expresó importantes preocupaciones relacionadas con la contaminación de las aguas subterráneas por los metabolitos del clorotalonil, el metabolito R471811 es fácilmente soluble en agua y se considera de difícil degradación. Según los datos disponibles hasta la fecha, este metabolito puede clasificarse como potencialmente relevante para el agua potable, en la evaluación la EFSA no pudo descartar efectos adversos para la salud humana y la posible genotoxicidad de los residuos. La Agencia Nacional de Alimentos, Medio Ambiente y Trabajo de Francia, en el documento referenciado como "2021-SA-0020-b", clasificó el metabolito R471811 en la categoría de metabolitos relevantes, lo que significa que se sospecha que la molécula presenta un riesgo para la salud humana, debido a la presencia de falta de información que permita descartar propiedades carcinogénicas del metabolito en relación al material parental. Si bien no existen antecedentes, o problema de caso pueden atribuirse a este metabolito, dicha Agencia inició una reevaluación bibliográfica en 2021, sobre los efectos mutagénicos, genotóxicos y cancerígenos, la toxicidad para la reproducción. La investigación bibliográfica sobre todos los aspectos mencionados solo ha destacado dos publicaciones científicas, que solo se ocupan de la presencia de este metabolito en

caracterizar la relevancia para las aguas destinadas al consumo humano y aguas subterráneas (EFSA, 2018; Kiefer *et al.* 2019, 2020). Por otra parte, dado que el metabolito R471811 (SYN548766), hallado frecuentemente en agua subterránea, no es considerado genotóxico, sobre la base del análisis de los precursores este en la ruta de degradación de la sustancia parental. En base a este principio, la falta de carcinogenicidad observada en el metabolito de origen R417888 y R182281, también podría asumirse para el metabolito R471811.

En estudios de invernadero, en dosis representativas de las condiciones de uso del clorotalonil, se observaron los efectos del metabolito R471811, representa menos del 50% de la observada en el parental. En consecuencia, el Comité de Expertos considera que el metabolito R471811 no se clasifica como un metabolito relevante en esta etapa.

Los resúmenes de los resultados de los ensayos Test de Ames, Aberraciones cromosómicas *in vitro* en mamíferos y el ensayo *in vitro* de mutación génica en células de mamíferos, fueron negativos. En consecuencia, el Comité de Expertos consideró que el metabolito R471811 no es ni mutagénico ni genotóxico.

No hay datos de la toxicidad de la reproducción específica del metabolito R471811 tanto en el informe de evaluación de EFSA, como en la literatura científica. Como está parcialmente descrito, la sustancia activa parental no está clasificada como tóxico reproductivo. En conclusión, de acuerdo con la metodología expuesta en la opinión 2015-SA-0252, del 30 de enero de 2019, considerando la ausencia hasta la fecha de los datos relacionados con los efectos del metabolito en la reproducción y la ausencia de clasificación armonizada de la sustancia activa, R471811 no se clasifica como un metabolito relevante en este aspecto.

Dada la falta de datos para demostrar que el metabolito R471811 no comparte el modo de acción del parental, que pudo asociarse a tumores renales en roedores, y según la metodología detallada en la opinión del 30 de enero de 2019 (2015-SA-0252) y considerando la propuesta de clasificación por parte del parental, como carcinógena de la categoría 1B, esta debería extrapolarse al metabolito.

En tal sentido, considerando el principio precautorio, la resolución del 11 de enero de 2007 y sus sucesivas modificaciones fijaron un límite de calidad de 0.1µg/L para plaguicidas y metabolitos relevantes en aguas destinadas al consumo humano.

Sin embargo, según la Lista de valores de guía de salud (GOW), de la Agencia de Protección Ambiental Alemana (2019), los metabolitos R471811 y R417888 del clorotalonil son considerados "metabolitos no relevantes", para los cuales se ha establecido un valor de guía de salud en agua de 3 µg/L (UBA, 2019, LANUV NRW, 2021).

#### *Datos de exposición nacionales*

Es importante destacar que las determinación del metabolito R47811 fueron realizadas en dos laboratorios independientes: el CICA (Centro de Investigación en Contaminación Ambiental) que es un centro de investigación de la Universidad de Costa Rica (UCR) que se dedica al estudio de la contaminación ambiental, incluyendo la evaluación de contaminantes en agua, aire y suelos y el IRET (Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas) que está afiliado a la Universidad Nacional (UNA) de Costa Rica, cuyo enfoque principal es la investigación sobre sustancias tóxicas, principalmente en relación con su impacto en la salud humana y el medio ambiente. Esta duplicidad permite obtener más de 150 determinaciones independientes del metabolito R47811.

La primera observación relevante es que el metabolito R47811 fue detectado por ambos laboratorios en casi el 100% de las muestras, específicamente en 70 de las 75 muestra en el laboratorio del CICA y en 74 de las 75 en el laboratorio del IRET. Los valores de las determinaciones son muy similares entre ambos laboratorios siendo el CICA quien en general presenta valores levemente superiores. A continuación, se presenta una breve estadística descriptiva los valores determinados para el metabolito R47811:

#### CICA

- Concentración promedio: 17.17 µg/L.
- Valores extremos: la concentración máxima de 40.53 µg/L se observó en la Naciente Vicente Serrano de la Municipalidad de Alvarado y 40.2 en la Naciente San Martín 1 de la ASADA Cot.
- Distribución: El valor mediano es de 14.14 µg/L. El 25% de los valores están por debajo de 8.69 µg/L, y el 75% por debajo de 25.11 µg/L.

#### IRET (µg/L):

- Concentración promedio: 11.78 µg/L.
- Valores extremos: La concentración más alta de 39.08 µg/L fue registrada en la Naciente Benjamín de la ASAD de Santa Rosa de Oreamuno.
- Distribución: La mediana es de 10.44 µg/L. El primer cuartil (25%) está por debajo de 5.91 µg/L, mientras que el tercer cuartil (75%) está por debajo de 15.75 µg/L.

#### *Datos de evaluaciones de riesgo dietario*

Como parte de su revisión especial, Health Canada evaluó los riesgos alimentarios derivados de la exposición al clorotalonil y sus varios metabolitos provenientes de aguas subterráneas, entre los que se incluyen: R182281 (también conocido como SDS-3701), R611965, R471811, SYN507900, SYN546671, R613636, R613801, R613841, PD1, PD2, PD3, PD4, PD5, Polar 1 e I. Para la evaluación de los riesgos alimentarios, se definieron los residuos de la siguiente manera: para productos vegetales, el residuo considerado fue el clorotalonil y su metabolito R182281 mientras que para productos animales el residuo principal evaluado fue el metabolito R182281. Asimismo, tras la revisión exhaustiva de los datos disponibles, incluyendo nueva información sobre el destino ambiental y los estudios toxicológicos existentes, se estableció que la definición de residuo para el agua potable incluyera al clorotalonil y 15 productos de transformación adicionales, que son: R182281 (SDS-3701), R611965, R471811, SYN507900, SYN546671, R613636, R613801, R613841, PD1, PD2, PD3, PD4, PD5, Polar 1 e I.

Los parámetros toxicológicos definidos para las tres categorías de residuos (productos vegetales, animales y agua potable) son los siguientes:

- Ingesta Diaria Admisible (IDA): 0.015 mg/kg de peso corporal por día.
- Dosis de Referencia Aguda (DRfA) para la población general: 0,58 mg/kg de peso corporal por día.
- \*Factor de riesgo para cáncer (q1)\*\*:  $7.66 \times 10^{-3}$  mg/kg de peso corporal por día.

## 1.2.2 R611965

### 3-Carbamoyl-2,4,5-ácido trichlorobenzoico

#### *Datos toxicológicos*

- DL50 en ratas: Mayor a 5000 mg/kg de peso corporal (Shults & Killeen, 1985).
- NOAEL en ratas: En estudios de exposición con concentraciones de hasta 7500 ppm, equivalentes a 1270 mg/kg/día, no se observaron efectos adversos en las dosis más altas probadas (Fillmore, Mizens y Killeen, 1991).
- Estudio de dosis en ratas: Se alimentaron ratas con dietas que contenían concentraciones de R611965 (pureza > 94%) en niveles de 0, 125, 250, 500, 1000 o 2000 mg/kg de peso corporal por día durante al menos 14 días. Los animales ingirieron entre el 83% y el 90% de las dosis objetivo. No se observaron efectos adversos significativos en parámetros clínicos, mortandad, peso corporal, consumo de alimentos, ni en los análisis hematológicos, de orina o en el peso de los órganos. Las diferencias en química clínica observadas a 125 y 250 mg/kg se consideraron no relacionadas con el tratamiento, ya que no se replicaron en dosis más altas. La NOAEL fue de 2000 mg/kg/día, la dosis más alta probada (Wilson e Ignatoski, 1986).
- NOAEL en ratones: En estudios a corto plazo (28 y 90 días) y crónicos (18 meses), el NOAEL general fue de 1022 mg/kg de peso corporal por día, que corresponde a la dosis más alta probada en un estudio de carcinogenicidad de 18 meses.
- Heces blandas: A partir de la semana 7, algunos animales mostraron heces blandas con dosis de 2000 mg/kg/día, más frecuente en machos. Sin embargo, no se reportaron estos efectos en estudios de mayor duración (2 años) ni en estudios de toxicidad reproductiva, lo que sugiere que no son toxicológicamente relevantes (Killeen et al., 1993; Serrone y Killeen, 1988).
- Aumentos en peso de órganos: Se observaron incrementos en el peso relativo del hígado (9-10%) y riñones (10-12%) en machos que recibieron dosis medias y altas. Las hembras mostraron un aumento del 10% en el peso del hígado y del 20-27% en las glándulas suprarrenales en todos los grupos. Estos cambios no estuvieron acompañados de alteraciones histológicas y se consideraron no adversos.

- No se dispone de datos sobre toxicidad dérmica o por inhalación aguda, irritación ocular o cutánea o sensibilización cutánea. Los estudios de toxicidad a dosis repetidas mostraron que R611965 tuvo una toxicidad oral baja en ratones, ratas y perros.

Después de la administración de una dosis única de R611965 marcada, se utilizaron dos dosis: 10 mg/kg y 1000 mg/kg de peso corporal. La excreción fue rápida, eliminándose el 90% de la dosis en 48 horas (para la dosis de 10 mg/kg) y en 96 horas (para la dosis de 1000 mg/kg). La principal vía de excreción fueron las heces, con un rango entre 68% y 77% de la dosis eliminada, mientras que entre un 16% y un 27% fue excretado por la orina. Menos del 0.02% de la dosis administrada se eliminó después de este periodo. Tras 7 días, se recuperó menos del 0.3% de la dosis total en los tejidos y la carcasa. Las concentraciones más altas se encontraron en el hígado, donde se acumuló entre el 0.02% y 0.05% de la dosis. No se observaron diferencias significativas entre machos y hembras (Ho, Marciniszyn y Killeen, 1990).

#### Estudios adicionales en perros

En un estudio de 90 días en perros Beagle (cuatro machos y cuatro hembras por grupo), se administraron cápsulas de gelatina con R611965 a dosis de 0, 5, 15, 50 o 500 mg/kg de peso corporal por día. No hubo mortalidad, pero se observó un aumento en la incidencia de heces acuosas a dosis de 500 mg/kg/día en ambos sexos. La ganancia de peso corporal en los machos a la dosis más alta disminuyó, especialmente en las primeras 6 semanas. La NOAEL fue de 50 mg/kg/día, basada en la reducción de la ganancia de peso y la presencia de heces acuosas en los grupos tratados con 500 mg/kg (Serrone y Killeen, 1990).

#### Estudios de carcinogenicidad

- **Ratones (18 meses):** No se observaron efectos relacionados con el tratamiento en la mortalidad, aumento de peso corporal, recuento de leucocitos, necropsias o histología, incluyendo cambios neoplásicos. La NOAEL fue de 1022 mg/kg/día, la dosis más alta probada (Lucas y Laveglia, 1994).
- **Ratas (toxicidad crónica y carcinogenicidad):** En ratas macho, se observaron aumentos leves en la incidencia de nefropatía crónica progresiva, aunque no dependientes de la dosis y considerados no relevantes para humanos. No se

observaron cambios histológicos neoplásicos. La NOAEL fue de 200 mg/kg/día, basada en la atrofia retiniana bilateral a 500 mg/kg (Killeen et al., 1993).

#### Toxicidad reproductiva y desarrollo

- Estudio en ratas (una generación): La NOAEL para toxicidad parental, reproductiva y en la descendencia fue de 2000 mg/kg/día, la dosis más alta probada (Serrone y Killeen, 1988).
- Estudio de desarrollo en conejos: El LOAEL para toxicidad materna fue de 250 mg/kg/día, basado en abortos y signos clínicos. La NOAEL para toxicidad fetal fue de 500 mg/kg/día, basado en la reducción de fetos vivos y peso fetal a 1000 mg/kg/día en presencia de toxicidad materna. No se observaron efectos teratogénicos (Serrone y Killeen, 1989b).

En conclusión, sobre el metabolito vegetal y de aguas subterráneas R611965 (SDS-46851) se se concluyó que el compuesto presenta una baja toxicidad aguda tras la administración oral, como lo demuestra el hecho de que la DL50 en ratas sea superior a 5000 mg/kg de peso corporal. No se considera probable que este compuesto sea genotóxico, cancerígeno, o que cause toxicidad reproductiva o del desarrollo en ratas. En estudios de carcinogenicidad de 18 meses en ratones y de 2 años en ratas, no se observaron efectos cancerígenos atribuibles a R611965. Tampoco se encontraron evidencias de genotoxicidad en los estudios realizados. Debido a la falta de genotoxicidad y la ausencia de efectos cancerígenos en ambos tipos de estudio, se concluye que es poco probable que R611965 represente un riesgo carcinogénico para los humanos. El NOAEL para toxicidad materna y para el desarrollo fue de 2000 mg/kg de peso corporal por día en estudios con ratas, la dosis más alta probada. En general, no se disponía de estudios específicos de neurotoxicidad con R611965. Es mas, en estudios orales agudos y de dosis repetidas en ratones, ratas, conejos y perros (administrados por dieta, sonda o cápsula), no se observaron signos neurotóxicos.

En comparación con el compuesto parental, el clorotalonil, el metabolito R611965 es considerablemente menos tóxico. Por ejemplo, en estudios de 2 años en ratas, el NOAEL para R611965 fue de 200 mg/kg de peso corporal por día, mientras que para clorotalonil fue de 1.8 mg/kg de peso corporal por día.

### *Datos de exposición nacionales*

De los 74 sitios de monitoreo solo en 14 de ellos se detectó el metabolito R611965, tomando en cuenta solo esas determinaciones positivas, se estimó que la concentración promedio: 3.47 µg/L, mientras que el valor máximo de 13.71 µg/L fue encontrado en la naciente Aquiles de la ASADA San Rafael de Irazú y el valor mínimo corresponde a 1.01 µg/L. Con respecto a la distribución la mediana es de 2.07 µg/L, 25% de los valores se encuentran por debajo de 1.32 µg/L, mientras que el 75% se sitúan por debajo de 4.76 µg/L.

### *Datos de evaluaciones de riesgo dietario*

Dado que el metabolito R611965 presenta una toxicidad significativamente menor en comparación con el compuesto original, el clorotalonil, no es necesario establecer valores independientes de Ingesta Diaria Admisible (IDA) ni de Dosis de Referencia aguda (DRf) para la gestión de riesgos de este metabolito. Con respecto al CTL, la JMPR estableció una Ingesta Diaria Admisible (IDA) de 0.02 mg/kg de peso corporal y una Dosis de Referencia Aguda (DRfA) de 0.6 mg/kg de peso corporal. Mientras que la EFSA estableció una IDA de 0.015 mg/kg de peso corporal por día y una DRfA de 0.6 mg/kg de peso corporal. Asimismo, la US EPA establece para el CTL una IDA de 0.02 mg/kg de peso corporal y una DRfA de 1 mg/kg de peso corporal (US EPA. 2021). La Autoridad Australiana de Pesticidas y Medicamentos Veterinarios estableció un NOEL de 1.5 mg/kg de peso corporal para el CTL, y un IDA de 0.01 mg/kg de peso corporal, el cual surge de aplicar un factor de seguridad para toda la población en riesgo de 150 (APVMA, 2023). La agencia regulatoria europea estableció un IDA de 0.015 mg/kg pv/día y una dosis de referencia aguda de 0.05 mg/kg pc (EFSA, 2018).

Estudios comparativos han demostrado que R611965 no comparte la misma toxicidad aguda ni los riesgos crónicos asociados a su compuesto precursor. La menor toxicidad de R611965 se ha observado en diferentes modelos experimentales, donde no se han identificado riesgos significativos para la salud humana en las dosis evaluadas. Esto incluye la ausencia de efectos genotóxicos, carcinogénicos, o toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Por lo tanto, en el contexto de la gestión de riesgos, se ha determinado que los límites de exposición ya establecidos para el CTL cubren adecuadamente los potenciales riesgos del metabolito.

### **1.2.3 Metabolito R611968** **2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxibenzamida**

Después de realizar una revisión exhaustiva de la bibliografía científica disponible y de documentos emitidos por diversas agencias reguladoras, no se logró encontrar datos toxicológicos específicos para este metabolito. Sin embargo, expertos de EFSA realizaron un análisis transferral de la toxicidad utilizando un metabolito "fuente" y considerando el *endopoint* toxicológico más restrictivo para el compuesto parental, que en este caso sería la potencial carcinogenicidad del CTL. La ausencia de evidencia de carcinogenicidad observada en los metabolitos R417888 y R182281 permitió asumir que los metabolitos de degradación posteriores (R471811, SYN507900 y R611968) tampoco presentan características carcinogénicas ni genotóxicas.

Para la JMPR, el metabolito fuente R417888 está cubierto por la evaluación de riesgo del (CTL) (sustancia parental) y de este modo la JMPR concluyó que es poco probable que el metabolito R611968 sea genotóxico *in vivo*. Además, R611968 no forma parte de la definición de residuos ampliada por *Health Canada* en su revisión de evaluaciones de riesgo del año 2022.

En base a lo anteriormente expuesto, no se considera que este metabolito sea relevante en agua potable. Sin embargo, si se toma en cuenta la falta de información disponible como un riesgo potencial desconocido para la salud pública, podrían aplicarse al metabolito los parámetros toxicológicos establecidos para la sustancia parental.

### **1.2.4 SYN548580** **2,4,5-tricloro-6-hidroxibenceno-1,3-dicarboxamida**

En modo similar al metabolito R611968, en el año 2018, la EFSA concluyó que es poco probable que el metabolito SYN548580 sea genotóxico y en el año 2019, la JMPR concluyó que SYN548580 no es un metabolito toxicológicamente relevante. Además, tampoco el SYN548580 no forma parte de la definición de residuos ampliada por *Health Canada*.

Asimismo, en el trabajo de Kiefer *et al.* (2019) discuten que, aunque SYN5 48580 se ha encontrado en algunas muestras como un metabolito intermedio de degradación, no figura en el listado de metabolitos relevantes para el monitoreo de fuentes de agua en Suiza. Este dato es significativo, ya que dicho listado es actualmente el conjunto de datos más completo, accesible públicamente, sobre productos de transformación de plaguicidas, y

se recomienda su uso para la detección de contaminantes en aguas superficiales y subterráneas a nivel global.

Por lo tanto, no se considera que este metabolito sea relevante en el agua potable. Sin embargo, al igual que en el caso del metabolito R611968, pueden aplicarse los valores de IDA y DRfA del compuesto parental como un enfoque conservador para realizar un análisis de riesgo.

## **2. Análisis de Riesgo dietario en agua de consumo humano de los metabolitos del clorotalonil**

### **2.1 Estimación de Valor Guía para agua de consumo humana del clorotalonil y sus metabolitos basado en la IDA**

Generalmente, al calcular el riesgo dietario de un plaguicida y/o sus metabolitos, se estima que el consumo de agua representa entre un 10 y un 20% de la exposición dietaria, siendo el resto proveniente de los residuos del plaguicida en los alimentos. Sin embargo, dado que el CTL fue prohibido en Costa Rica en noviembre de 2023 y ya han transcurrido los seis meses estipulados para que los agricultores utilicen y eliminen los remanentes del CTL, para los fines prácticos de esta parte del análisis se puede estimar que la totalidad del porcentaje de exposición dietaria corresponde al consumo de agua potable, ya que no hay cultivos tratados con CTL. En consecuencia, la fórmula para la estimación del valor guía es la siguiente:

$$\text{Valor Guía: (IDA x peso) / (volumen de agua consumido / día)}$$

Como parte del análisis, desarrollarán diferentes escenarios con las IDAs estimadas por las agencias internacionales para los metabolitos del CTL. Asimismo, se considerará cuatro grupos subpoblaciones, ancianos, adultos, mujeres embarazadas y niños para es necesario utilizar datos de peso y consumo de agua de estos diferentes grupos etarios. Debido a que no existen estudios epidemiológicos en Costa Rica para la determinación del peso medio y el consumo de agua de los grupos poblacionales, se utilizan como valores de referencia los de la OPS.

La OPS estima el peso de los adultos en el rango de 60 a 70 kilogramos. En cuanto al consumo diario de agua, la OPS y otras organizaciones de salud generalmente estiman que un adulto promedio consume alrededor de 2 litros de agua por día (FCSAP, 2016).

Con respecto a los niños, los valores estándar utilizados para el peso y el consumo diario de agua varían según la edad. Aquí están los valores comúnmente utilizados (Tabla 4).

**Tabla 4.** Valores estándar utilizados para el peso y el consumo diario en diferentes grupos etareos.

| Subgrupo poblacional | Edad (Años) | Peso Estándar (aproximado en Kg) | Consumo de agua (aproximado en Litros/día) |
|----------------------|-------------|----------------------------------|--|
| Infantes             | 0-1         | 10                               | 0.8  |
| Niños pequeños       | 1-4         | 15 kg                            | 1  |
| Niños                | 5-10        | 25 kg                            | 1,2  |
| Adolescentes         | 11-14       | 50 kg                            | 1,5  |

A continuación, se desarrollarán diferentes escenarios con las IDAs estimadas para los metabolitos del CTL y a fines prácticos se considerará un peso medio de 65 kilos para adultos y 10 kilos para niños.

**Tabla 5.** Tabla comparativa para el cálculo del valor guía en función de los valores del de las IDAs para cada metabolito del CTL analizados

| Compuesto | Valor IDA (mg/kg pc/día) | Valor Guía Adultos (mg/kg pc/día) | Valor Guía Niños (mg/kg pc/día) |
|-----------|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| CTL       | 0.0100                   | 0.325                             | 0.100                           |
| R471811   | 0.0100                   | 0.325                             | 0.100                           |
| R611965   | 0.0100                   | 0.325                             | 0.100                           |
| R611968   | 0.0100                   | 0.325                             | 0.100                           |
| SYN548580 | 0.0100                   | 0.325                             | 0.100                           |

## 2.2 Análisis de Riesgo para agua de consumo humano para los metabolitos utilizando los datos de exposición nacionales

Como se ha mencionado con anterioridad, se tomaron para la evaluación de riesgo por exposición a los compuestos en estudio en agua de consumo, los análisis de calidad de agua de los monitoreos de calidad de agua realizados en las ASADAS y sistema de acueductos. En total se contó con 75 puntos de monitoreo y un total de 300 determinaciones para los metabolitos del CTL. Se analizaron los datos obtenidos para el para cada metabolito del CTL y de los valores obtenidos para cada compuesto se tomaron

los valores máximos, mínimos, promedio y mediana, que se presenta a continuación (Tabla 6):

**Tabla 6.** Datos estadísticos de los análisis de calidad de agua para los metabolitos de transformación de CTL.

| <b>Metabolito</b> | <b>Datos</b>  | <b>Concentración (µg/L)</b> |
|-------------------|---------------|-----------------------------|
| R471811<br>CICA   | Promedio      | 17,173                      |
|                   | Máximo        | 40,525                      |
|                   | Mínimo        | 3,410                       |
|                   | N de muestras | 68                          |
| R471811<br>IRET   | Promedio      | 11,780                      |
|                   | Máximo        | 39,080                      |
|                   | Mínimo        | 0,180                       |
|                   | N de muestras | 73                          |
| R611965<br>CICA   | Promedio      | 3,471                       |
|                   | Máximo        | 13,707                      |
|                   | Mínimo        | 1,008                       |
|                   | N de muestras | 14                          |
| SYN548580<br>CICA | Promedio      | 2,582                       |
|                   | Máximo        | 16,748                      |
|                   | Mínimo        | 0,106                       |
|                   | N de muestras | 19                          |
| R611968<br>CICA   | Promedio      | 5,500                       |
|                   | Máximo        | 10,794                      |
|                   | Mínimo        | 1,255                       |
|                   | N de muestras | 4                           |

Tomando los valores de monitoreo para cada metabolito y los valores Guía para adultos y niños se procede al a la estimados del cociente de riesgo que se calcula dividiendo la concentración de cada metabolito por el valor guía. Si los valores del cociente son mayores a 1 ( $>1$ ), significa que excede el valor guía estimado, si es igual a 1 coincide y si es menor a ( $<1$ ), es por tanto menor al valor guía. En la siguiente tabla se presentan los valores de concentración de cada metabolito tomando los mínimos y máximos, promedio y mediana; los valores, los valores guía para adultos y niños y los cocientes de riesgo para cada escenario.

En la siguiente tabla resumen de evaluación de riesgo dietaria para agua de consumo para los metabolitos del CTL para la población adulta y niños, expresando cociente entre el valor de monitoreo y es valor guía estimado para los dos grupos etarios.

**Tabla 7.** Resumen de evaluación de riesgo dietaria para agua de consumo para los metabolitos del CTL para la población adulta y niños

| Metabolito          | Datos    | Valores de monitoreo mg/L | Valor Guía estimado Adultos | Cociente Valor Monitoreo/Valor Guía Estimado | Valor Guía estimado Niños | Cociente Valor Monitoreo/Valor Guía Estimado Niños |
|---------------------|----------|---------------------------|-----------------------------|--|---------------------------|--|
| <b>R471811 CICA</b> | Promedio | 0,01717277                | 0,325                       | 0,05283928                                   | 0,1                       | 0,17172766   |
|                     | Máximo   | 0,040525                  |                             | 0,12469231                                   |                           | 0,40525  |
|                     | Mínimo   | 0,00341                   |                             | 0,01049231                                   |                           | 0,0341   |
| <b>R471811 IRET</b> | Promedio | 0,01177986                |                             | 0,03624573                                   |                           | 0,11779863   |
|                     | Máximo   | 0,03908                   |                             | 0,12024615                                   |                           | 0,3908   |
|                     | Mínimo   | 0,00018                   |                             | 0,00055385                                   |                           | 0,0018   |
| <b>R611965</b>      | Promedio | 0,00347141                |                             | 0,01068127                                   |                           | 0,03471414   |
|                     | Máximo   | 0,013707                  |                             | 0,04217538                                   |                           | 0,13707  |
|                     | Mínimo   | 0,001008                  |                             | 0,00310154                                   |                           | 0,01008  |
| <b>SYN54858</b>     | Promedio | 0,00258158                |                             | 0,00794332                                   |                           | 0,02581579   |
|                     | Máximo   | 0,016748                  |                             | 0,05153231                                   |                           | 0,16748  |
|                     | Mínimo   | 0,0001063                 |                             | 0,00032708                                   |                           | 0,001063   |
| <b>R611968</b>      | Promedio | 0,0054995                 | 0,01692154                  | 0,054995                                     |                           |  |
|                     | Máximo   | 0,010794                  | 0,03321231                  | 0,10794                                      |                           |  |
|                     | Mínimo   | 0,001255                  | 0,00386154                  | 0,01255                                      |                           |  |

Luego se procede al cálculo de los porcentajes de IDA derivado del consumo de agua con residuos de los metabolitos del CTL en adultos y en niños. Para ello se contemplaron diferentes escenarios potenciales asociados a las estadísticas de detecciones de los metabolitos en agua en los monitoreos (máximo y promedio). En tal sentido, en función de las estadísticas de detección se establece el consumo potencial por día, por rango etario, considerando el volumen de agua consumido y el peso, este valor se contrasta con el de IDA de cada metabolito. Siempre que los porcentajes de IDA se encuentren por debajo del margen de riesgo de 100%, el riesgo dietario se encuentra dentro del criterio

de aceptabilidad. En la siguiente tabla se presenta la evaluación del riesgo dietario (Tabla 8).

**Tabla 8.** Tabla resumen de evaluación de riesgo dietaria para agua de consumo para el CTL para población en general, expresando el % de IDA alcanzado para cada uno de los metabolitos de clorotalonil.

| Metabolito          | Datos    | mgr/L      | IDA      | Consumo adulto | %IDA Adultos | Consumo Niños | % IDA Niños |
|---------------------|----------|------------|----------|----------------|--------------|---------------|-------------|
| <b>R471811 CICA</b> | Promedio | 0,01717277 | 0,015    | 0,000528       | 3,522619     | 0,001717      | 11,448511   |
|                     | Máximo   | 0,040525   |          | 0,001247       | 8,312821     | 0,004053      | 27,016667   |
|                     | Mínimo   | 0,00341    |          | 0,000105       | 0,699487     | 0,000341      | 2,273333    |
| <b>R471811 IRET</b> | Promedio | 0,01177986 |          | 0,000362       | 2,416382     | 0,001178      | 7,853242    |
|                     | Máximo   | 0,03908    |          | 0,001202       | 8,016410     | 0,003908      | 26,053333   |
|                     | Mínimo   | 0,00018    |          | 0,000006       | 0,036923     | 0,000018      | 0,120000    |
| <b>R611965</b>      | Promedio | 0,00347141 |          | 0,000107       | 0,712085     | 0,000347      | 2,314276    |
|                     | Máximo   | 0,013707   |          | 0,000422       | 2,811692     | 0,001371      | 9,138000    |
|                     | Mínimo   | 0,001008   |          | 0,000031       | 0,206769     | 0,000101      | 0,672000    |
| <b>SYN548580</b>    | Promedio | 0,00258158 |          | 0,000079       | 0,529555     | 0,000258      | 1,721053    |
|                     | Máximo   | 0,016748   |          | 0,000515       | 3,435487     | 0,001675      | 11,165333   |
|                     | Mínimo   | 0,0001063  |          | 0,000003       | 0,021805     | 0,000011      | 0,070867    |
| <b>R611968</b>      | Promedio | 0,0054995  | 0,000169 | 1,128103       | 0,000550     | 3,666333      |             |
|                     | Máximo   | 0,010794   | 0,000332 | 2,214154       | 0,001079     | 7,196000      |             |
|                     | Mínimo   | 0,001255   | 0,000039 | 0,257436       | 0,000126     | 0,836667      |             |

Como puede observarse en la tabla (Tabla 8), incluso bajo el peor escenario, el cual implica consumo de agua con las concentraciones máximas halladas para cada uno de los compuestos en estudio, en ningún caso tanto para adultos como para niños, se encuentra un porcentaje de IDA que supere el 100%.

### 2.3 Estimación del Valor Máximo Admisible para los metabolitos del clorotalonil en agua de consumo humano

En el proceso de evaluación de riesgos, se han determinado valores guía para cada uno de los metabolitos del CTL. Estos valores guía indican las concentraciones máximas que no deberían ser superadas para evitar riesgos significativos para la salud pública. Si bien estos valores guía se han estimado utilizando las IDAs más conservadoras y los escenarios más críticos de exposición, con el fin de garantizar un margen de seguridad adecuado para la gestión de riesgos de los metabolitos del CTL, se decidió aplicar un factor adicional de protección a los valores guía para asegurar la protección de la salud pública.

El Valor Máximo Admisible Tolerable (VMAT) es un límite de concentración de una sustancia en el agua potable cuando se aplican factores de protección adicionales. En este contexto, se asignó un factor de protección del 20% al valor guía obtenido de la evaluación de riesgos. Esto significa que el VMAT se establecerá en el 80% del valor guía, proporcionando así un margen de seguridad adicional.

A continuación, en la Tabla 9, se incluyen los valores guía determinados para adultos y niños, así como el Valor Máximo Admisible Tolerable (VMAT), calculado como el 80% del valor guía:

**Tabla 9.** Tabla resumen de los valores guía de los metabolitos del CTL en agua de consumo humano y los mismos con la aplicación del factor de protección del 20% para la obtención del VMAT del 80% para adultos y niños.

| <b>Metabolito</b>   | <b>Valor Guía Adultos (µg/L)</b> | <b>VMAT Adultos 80% Valor Guía (µg/L)</b> | <b>Valor Guía Niños (µg/L)</b> | <b>VMAT Niños 80% Valor Guía (µg/L)</b> |
|---------------------|----------------------------------|---|--------------------------------|---|
| <b>R471811 CICA</b> | 325                              | 260                                       | 100                            | 80                                      |
| <b>R471811 IRET</b> | 325                              | 260                                       | 100                            | 80                                      |
| <b>R611965</b>      | 325                              | 260                                       | 100                            | 80                                      |
| <b>SYN548580</b>    | 325                              | 260                                       | 100                            | 80                                      |
| <b>R611968</b>      | 325                              | 260                                       | 100                            | 80                                      |

Como conclusión de este análisis, se sugiere establecer los Valores Máximos Admisibles Tolerables (VMAT) para niños como valores guía, ya que son los más restrictivos y permiten garantizar la protección de todos los grupos etarios de la población.

### **3. Gestión del riesgo dietario en agua de consumo humano de los metabolitos del clorotalonil**

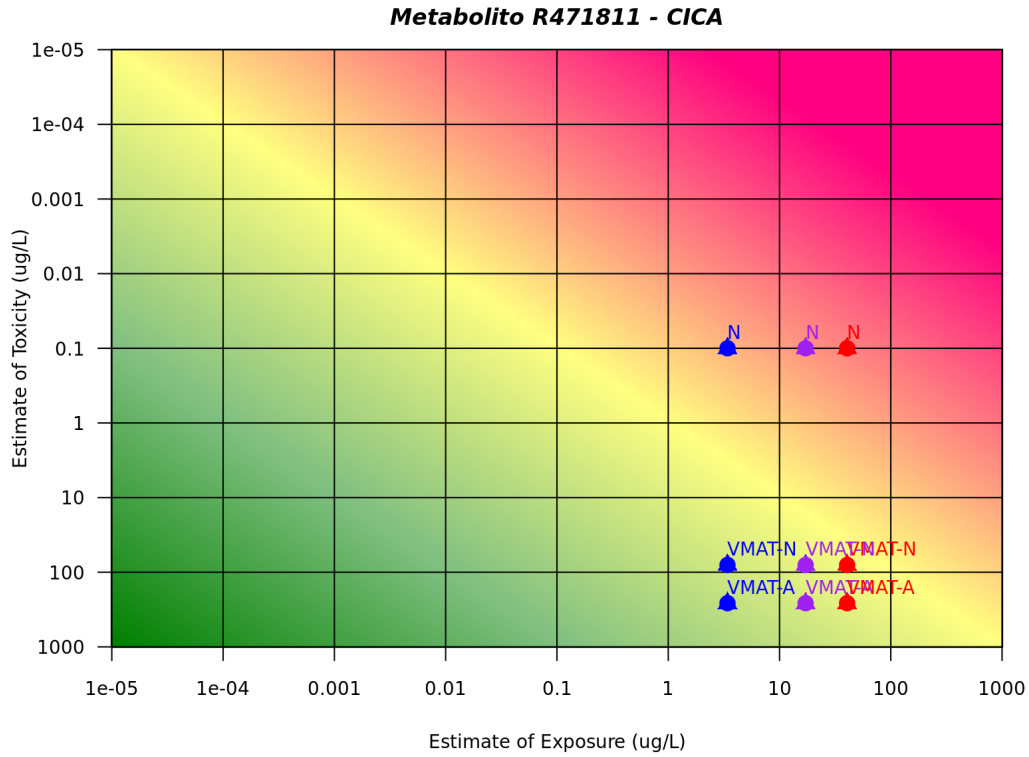
#### **Utilización de la herramienta de Gestión de Riesgo RISK21**

Otra parte muy importante de la evaluación de riesgo consiste en la gestión del riesgo, por este motivo se propone a continuación realizar un ejercicio utilizando la herramienta *Risk Assessment in the 21st Century* (RISK-21) de priorización y visualización para la gestión de riesgo. Esta herramienta fue desarrollada en el año 2009, luego que el *United*

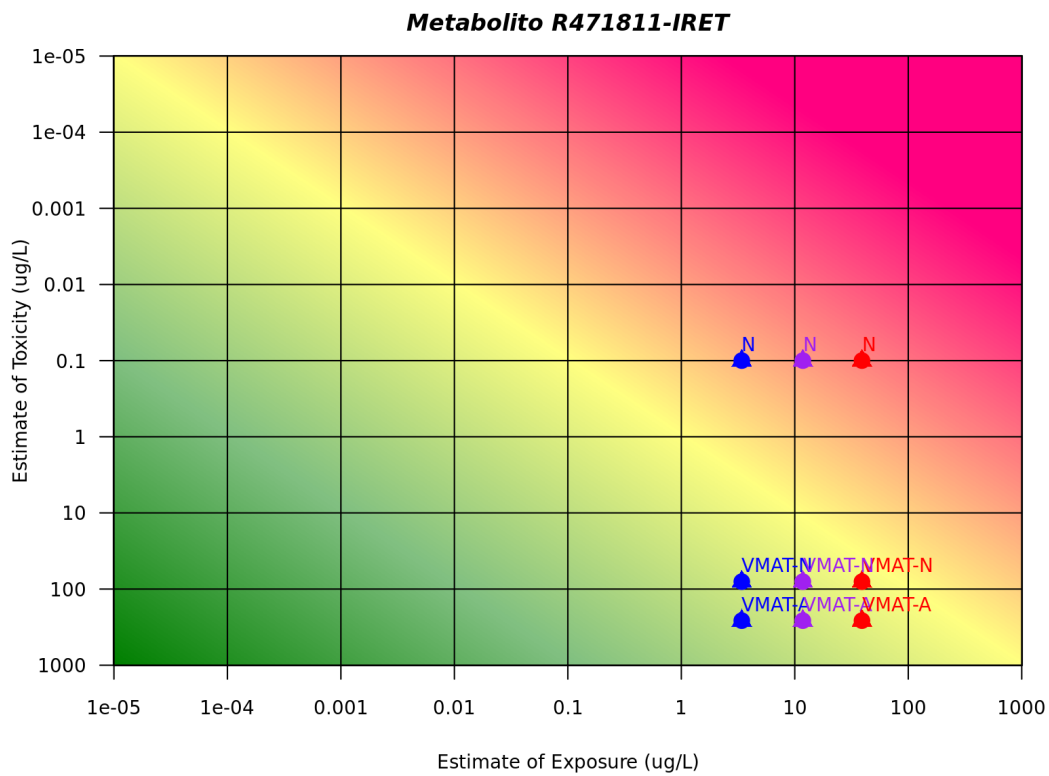
*States National Research Council (USNRC)* publicara un documento en el cual proyectaba la visión de cómo se esperaba que evolucionara la toxicología y la gestión de riesgos en el siglo XXI.

RISK21 es una herramienta de priorización para la evaluación de riesgo que pone el énfasis en la formulación del problema como objeto de estudio basándose en la información preexistente y conteniendo a la exposición como eje central de la evaluación. Este software de acceso libre (<https://risk21.org/>) se presenta como una herramienta que facilita la visualización de la intersección entre los datos de toxicidad y los de exposición. Esta metodología permite comunicar en modo sencillo y transparente los resultados para promover la gestión de riesgo, a fin de poder establecer criterios de priorización de aquellas que revisten mayor riesgo y así promover la toma de decisiones basadas en evidencia científica (Embry, 2014).

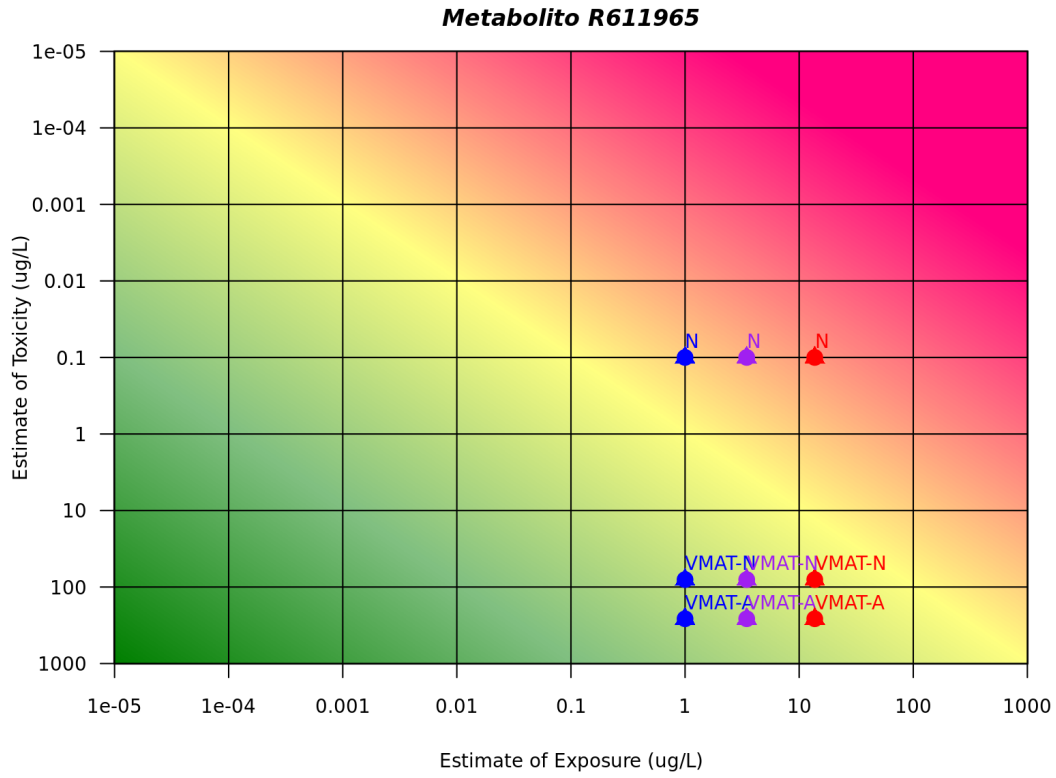
Con el objetivo de representar en forma gráfica los datos obtenidos, se implementó la herramienta de visualización para la gestión de riesgo RISK21. En las Figuras 2 a la 7, se presentan tres series de gráficos de la siguiente manera: Se grafica como parámetros toxicológicos el valor de referencia normativo de 0,1  $\mu\text{g/L}$  (N), los Valores Máximos Admisibles Tolerados estimados para adultos (260  $\mu\text{g/L}$ ) y para niños (80  $\mu\text{g/L}$ ) (VMAT-A y VMAT-N respectivamente). Asimismo, como parámetros para la exposición se utilizaron los datos de exposición los valores de cada metabolito del CLT de acuerdo a los datos del monitoreo nacional para las concentraciones promedio (color violeta), mínimo (color azul) y máximo (color rojo) (ver Tabla 6).



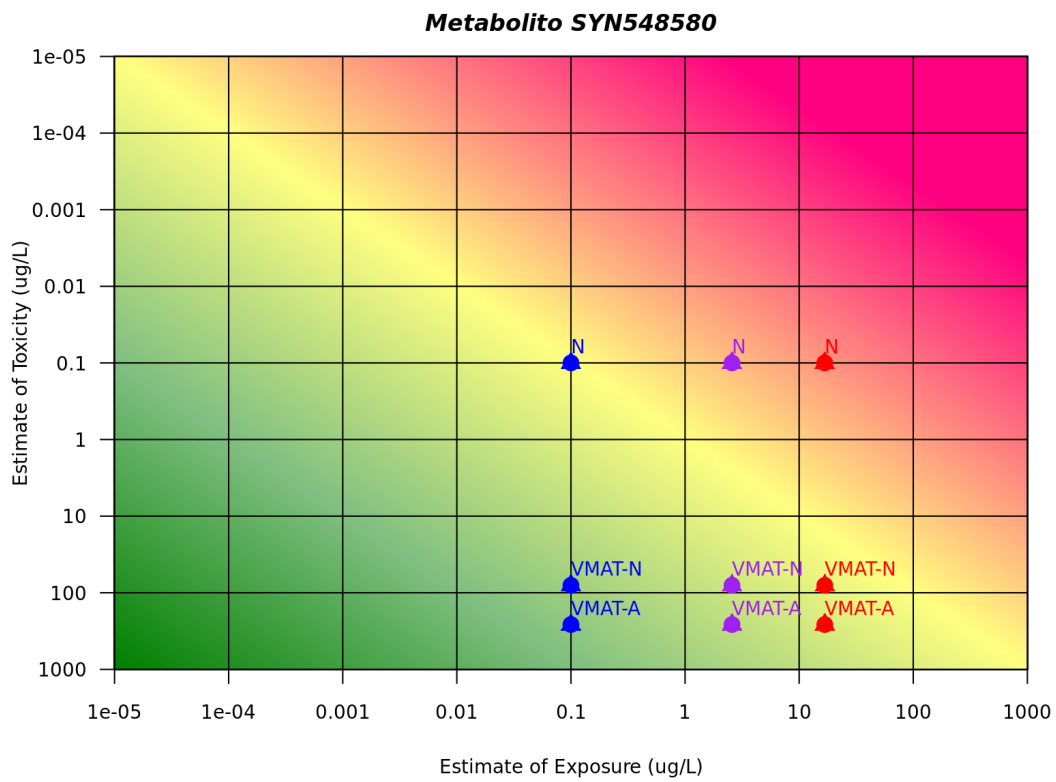
**Figura 2.** Matriz de Riesgo RISK21 para el metabolito R47811 con los datos del CICA.



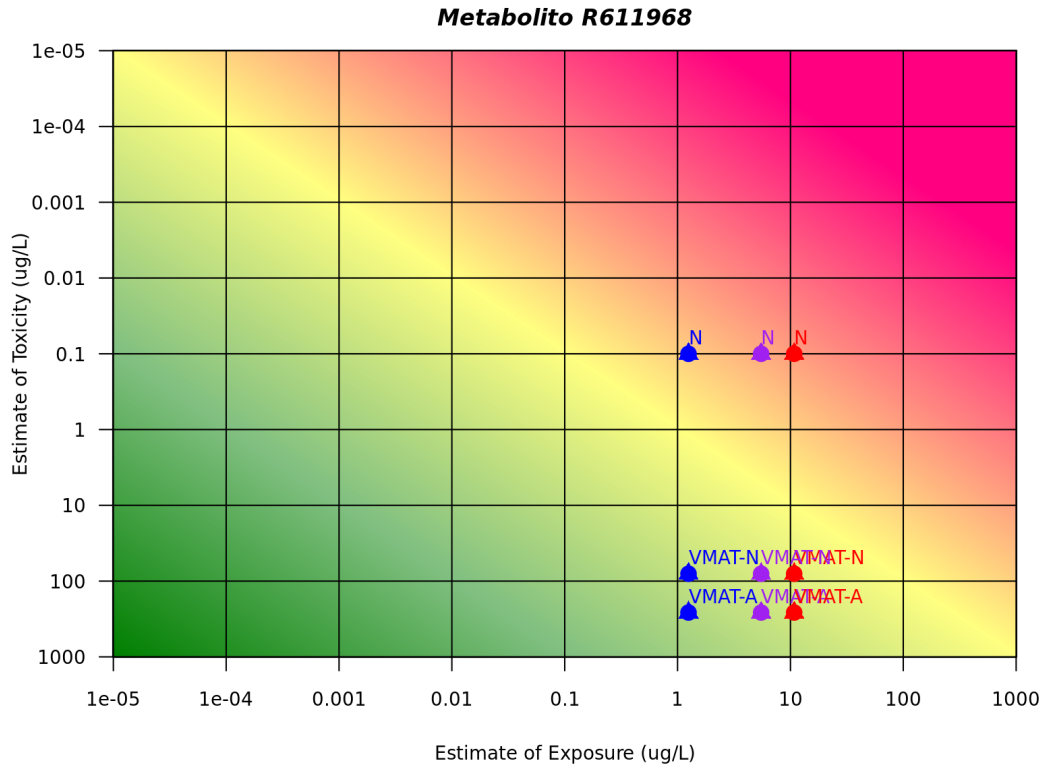
**Figura 3.** Matriz de Riesgo RISK21 para el metabolito R47811 con los datos del IRET



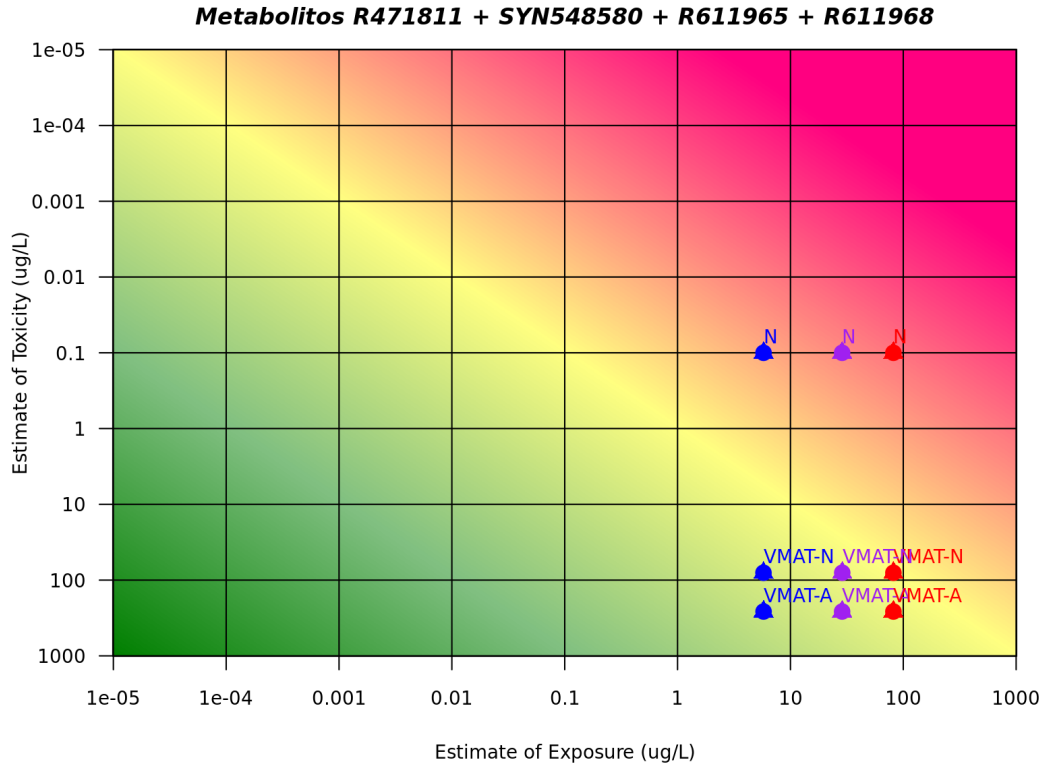
**Figura 4.** Matriz de Riesgo RISK21 para el metabolito R611965.



**Figura 5.** Matriz de Riesgo RISK21 para el metabolito SYN548580.



**Figura 6.** Matriz de Riesgo RISK21 para el metabolito R611968.



**Figura 7.** Matriz de Riesgo RISK21 acumulativo para los cuatro metabolitos.

Cuando se realizan los gráficos de RISK21 refinando los valores toxicológicos por riesgo, se observa que el riesgo disminuye notablemente, aun cuando se utilicen valores de exposición obtenidos de los datos de monitoreos de agua nacionales. Más aún, cuando se grafica el peor escenario utilizando los valores máximos reportados para los metabolitos en las muestras de agua, el riesgo resulta en el límite de lo aceptable.

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

En este estudio se estimaron las Ingestas Diarias Aceptables (IDAs) de los metabolitos del CTL: R471811, R611965, R611968 y SYN548580 y se compararon estos valores para determinar los valores guía para adultos y niños.

Luego de analizar profunda y exhaustivamente la bibliografía científica y los reportes de las diversas Agencia de Regulación de Plaguicidas se determinó para los metabolitos R182281, SYN546872, SYN507900, y R417888, se utilizarían los valores más conservadores para establecer los valores guía, tanto para adultos como para niños, que corresponde al compuesto parental (CTL) y se determinó que la IDA más restrictiva era de 0.010 mg/kg de peso corporal por día (APVMA).

Posteriormente, se utilizaron los datos de monitoreos de calidad de agua realizados en los diferentes sistemas de ASADAS y acueductos para la evaluación del riesgo para agua de consumo humano. Se analizaron los valores máximos, mínimos, promedio y mediana de los metabolitos de CTL en el agua. Los cocientes de riesgo se calcularon dividiendo la concentración de cada metabolito por su respectivo valor guía (tanto para adultos como para niños). Estos cocientes permiten evaluar si las concentraciones de los metabolitos en el agua exceden los niveles guía establecidos. Ninguno de los cocientes de riesgo para adultos y niños excedió el valor guía. Esto indica que las concentraciones de los metabolitos de CTL en el agua están por debajo de los niveles que se consideran seguros según los valores guía. Además, se calcularon los porcentajes de IDA basados en diferentes escenarios de consumo de agua, incluyendo los valores máximos, mínimos, promedio y mediana. Estos porcentajes se obtuvieron comparando la cantidad diaria de cada metabolito ingerido a través del agua con su respectiva IDA.

Adicionalmente, se determinaron valores guía para adultos y niños basados en las IDAs más restrictivas. Estos valores guía se utilizaron para calcular los Valores Máximos

Admisibles Tolerables (VMAT) aplicando un factor de protección adicional del 20%, estableciendo el VMAT en el 80% del valor guía. Esta medida asegura un margen de seguridad adicional para la protección de la salud pública.

Posteriormente, se utilizó la herramienta de gestión de riesgo RISK21 para graficar y caracterizar los riesgos con los valores de la normativa nacional y compararlos con los estimados a partir de los cálculos del VMAT para adultos y niños. En todos los casos, se pudo apreciar que el riesgo utilizando los valores de la normativa está sobreestimado porque no toman en cuenta los datos toxicológicos de cada uno de los metabolitos.

Los resultados muestran que, en ningún caso, ni para adultos ni para niños, se supera el 100% de la IDA, incluso bajo el peor escenario. Los análisis indican que los riesgos dietarios derivados del consumo de agua con residuos de CTL y sus metabolitos se encuentran dentro del margen de aceptabilidad para la población general y los niños. De manera análoga, cuando se estima el riesgo para los cuatro metabolitos conjuntamente como suma del CTL en RISK21, se observa que el límite normativo indica un riesgo inaceptable; sin embargo, los valores de riesgo dietario estimados muestran que el riesgo es aceptable, incluso en el peor escenario. Esto significa que las concentraciones halladas en los monitoreos no representan un riesgo significativo para la salud.

En resumen, los niveles guía como las IDA no se superan, asegurando que el consumo de agua con las concentraciones detectadas de CTL y sus metabolitos es seguro para todas las categorías de la población evaluadas. Este resultado proporciona información científica de sustento para que las autoridades regulatorias implementen medidas de mitigación de riesgo en agua de consumo humano para los metabolitos del CTL.



*Eliana R. Munarriz, PhD, MBA*

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Chun JS, Wilson NH, Killeen JC (1989) A teratology study in rats with 3-carbamyl-2,4,5-trichlorobenzoic acid (SDS-46851). Unpublished report No. CTL/C/3370 from Bio/dynamics Inc., East Millstone, NJ, USA. Submitted to WHO by Syngenta Crop Protection AG, Basel, Switzerland.
- European Food Safety Authority (2018) Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance chlorothalonil. EFSA Journal. 16(1):5126, 47 pp. doi:10.2903/j.efsa.2018.5126
- Hard GC, Khan KN (2004) Invited review: A contemporary overview of chronic progressive nephropathy in the laboratory rat, and its significance for human risk assessment. Toxicologic Pathology, 32:171.
- Ho DM, Marciniszyn JP, Killeen JC (1990) Study of the excretion and distribution of radiolabel following oral administration of <sup>14</sup>C-SDS-46851 to Sprague-Dawley rats. Unpublished report No. CTL/C/3375 from Ricerca Inc., Painesville, OH, USA. Submitted to WHO by Syngenta Crop Protection AG, Basel, Switzerland.
- Kiefer K et al. (2019). New relevant pesticide transformation products in groundwater detected using target and suspect screening for agricultural and urban micropollutants with LC-HRMS. Water Res.
- Kiefer K et al. (2020). Chlorothalonil transformation products in drinking water resources: Widespread and challenging to abate. Water Res.
- Killeen JC, Laveglia J, Serrone DM (1993) A combined chronic toxicity/oncogenicity study in rats with 3-carbamyl-2,4,5-trichlorobenzoic acid (SDS-46851). Unpublished report No. CTL/C/3312 from Ricerca Inc., Painesville, OH, USA. Submitted to WHO by Syngenta Crop Protection AG, Basel, Switzerland.
- LANUV NRW, 2021. ECHO-News. Chlorothalonil-metabolites. Disponible en [https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/analytik/pdf/echo/ECHO\\_News\\_\\_Chlorothalonil-Metabolite\\_2021eng.pdf](https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/analytik/pdf/echo/ECHO_News__Chlorothalonil-Metabolite_2021eng.pdf)
- Lucas F, Killeen JC (1993) A two generation reproduction study in rats with SDS-46851. Unpublished report No. CTL/C/3242 from Ricerca Inc., Painesville, OH, USA. Submitted to WHO by Syngenta Crop Protection AG, Basel, Switzerland.

- Lucas F, Laveglia J (1994) An oncogenicity study in mice with SDS-46851. Unpublished report No. CTL/C/3294 from Ricerca Inc., Painesville, OH, USA. Submitted to WHO by Syngenta Crop Protection AG, Basel, Switzerland.
- Serrone DM, Killeen JC (1988) Combined 90-day feeding study and one-generation reproduction study in rats with 3-carboxy-2,5,6-trichlorobenzamide. Unpublished report No. CTL/C/3311 from Ricerca Inc., Painesville, OH, USA. Submitted to WHO by Syngenta Crop Protection AG, Basel, Switzerland.
- Serrone DM, Killeen JC (1989) A teratology study in rabbits with 3-carbamyl-2,4,5-trichlorobenzoic acid (SDS-46851). Unpublished report No. CTL/C/3371 from Ricerca Inc., Painesville, OH, USA. Submitted to WHO by Syngenta Crop Protection AG, Basel, Switzerland.
- Serrone DM, Killeen JC (1990) A 90-day oral toxicity study in dogs with 3-carbamyl-2,4,5-trichlorobenzamide
- Shults S, Killeen J (1985) Acute oral toxicity screening in rats with SDS-46851. Unpublished report No. CTL/C/3374 from SDS Biotech Corporation, Painesville, OH, USA. Submitted to WHO by Syngenta Crop Protection AG, Basel, Switzerland.
- UBA, 2019. Non Target – News #11. Kurzbeschreibung: Belastung von kleinen Gewässern in der Agrarlandschaft mit Pflanzenschutzmittel-Rückständen – TV1 Datenanalyse zur Pilotstudie Kleingewässer monitoring 2018/2019. Disponible en:  
[https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/374/dokumente/gowpflanzenschutzmetabolite\\_0.pdf](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/374/dokumente/gowpflanzenschutzmetabolite_0.pdf)
- Wilson NH, Ignatoski JA (1986) A 30-day feeding study in rats with 3-carboxy-2,5,6-trichlorobenzamide (SDS-46851). Unpublished report No. CTL/C/3704 from SDS Biotech Corporation, Painesville, OH, USA. Submitted to WHO by Syngenta Crop Protection AG, Basel, Switzerland.
- Wilson NH, Sadler EM, Killeen JC (1985) A 14-day feeding study in rats with 3-carboxy-2,5,6-trichlorobenzamide. Unpublished report No. CTL/C/3373 from SDS Biotech Corporation, Painesville, OH, USA. Submitted to WHO by Syngenta Crop Protection AG, Basel, Switzerland.