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 dia).

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 dia).

(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

ABREVIACIONES *2*

INTRODUCCIÓN *5*

DESARROLLO DEL PROYECTO: Evaluación de Riesgo Dietario para los productos de transformación del clorotalonil *6*

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

2. Análisis de Riesgo dietario en agua de consumo humano de los metabolitos del clorotalonil **19**

2.1 Estimación de Valor Guia 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

3. Gestión del riesgo dietario en agua de consumo humano de los metabolitos del clorotalonil **24**

Utilizacion de la herramienta de Gestion de Riesgo RISK21 24

..... *Error! Bookmark not defined.*

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES *29*

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS *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 lixiviarse 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.

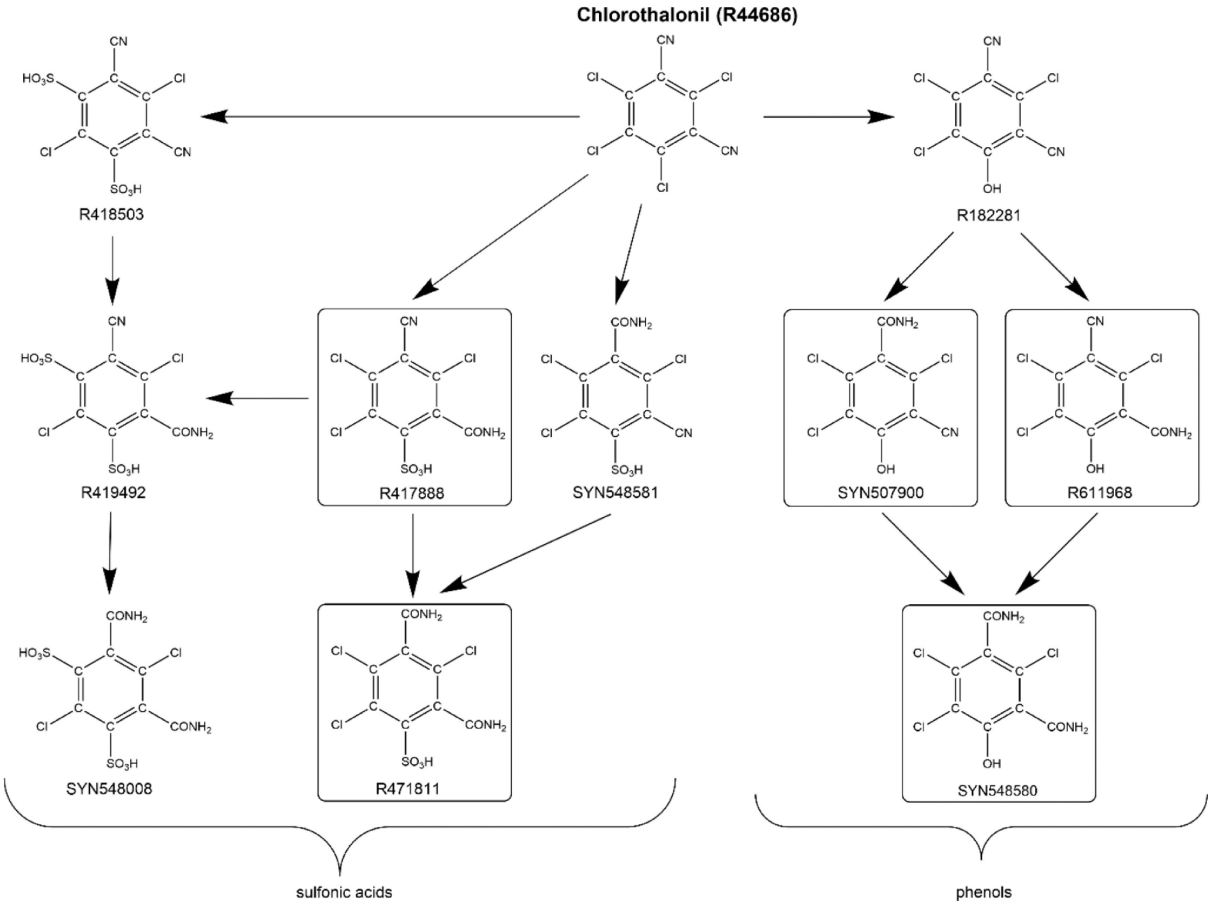
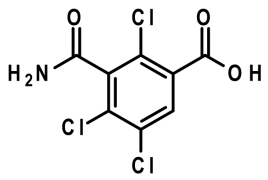
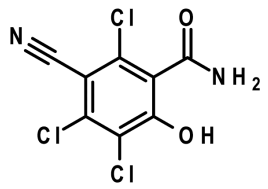
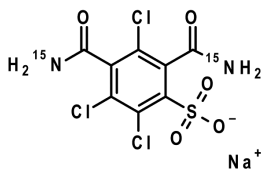
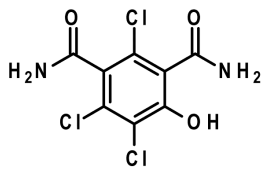


Figura 1. Estructura química del Clorotalonil y sus principales metabolitos de transformación

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
R611965 *3-Carbamoyl-2,4,5-ácido trichlorobenzoico*	
R611968 *2,4,5-tricloro-3-ciano-6-hidroxibenzamida*	
R4718111 *ácido sulfónico-2,4-dicarbamoil-3,5,6-tricloro-benceno*	
SYN548580 *2,4,5-tricloro-6-hidroxibenceno-1,3-dicarboxamida*	

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 descripto, 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 asociase 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 R47811fueron 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 R47811fue detectando 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 estadistica 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 Martin 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)***: 7.66×10^{-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 transfersal 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.*

Asimimo, 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:

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.

Metabolito	Datos	Concentración (µg/L)
R471811 CICA	Promedio	17,173
	Máximo	40,525
	Mínimo	3,410
	N de muestras	68
R471811 IRET	Promedio	11,780
	Máximo	39,080
	Mínimo	0,180
	N de muestras	73
R611965 CICA	Promedio	3,471
	Máximo	13,707
	Mínimo	1,008
	N de muestras	14
SYN548580 CICA	Promedio	2,582
	Máximo	16,748
	Mínimo	0,106
	N de muestras	19
R611968 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
R471811 CICA	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
R471811 IRET	Promedio	0,01177986		0,03624573		0,11779863
	Máximo	0,03908		0,12024615		0,3908
	Mínimo	0,00018		0,00055385		0,0018
R611965	Promedio	0,00347141		0,01068127		0,03471414
	Máximo	0,013707		0,04217538		0,13707
	Mínimo	0,001008		0,00310154		0,01008
SYN54858	Promedio	0,00258158		0,00794332		0,02581579
	Máximo	0,016748		0,05153231		0,16748
	Mínimo	0,0001063		0,00032708		0,001063
R611968	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
R471811 CICA	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
R471811 IRET	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
R611965	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
SYN548580	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
R611968	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 VMTA del 80% para adultos y niños.

Metabolito	Valor Guía Adultos (µg/L)	VMAT Adultos 80% Valor Guía (µg/L)	Valor Guía Niños (µg/L)	VMAT Niños 80% Valor Guía (µg/L)
R471811 CICA	325	260	100	80
R471811 IRET	325	260	100	80
R611965	325	260	100	80
SYN548580	325	260	100	80
R611968	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 µg/L (N), los Valores Máximos Admisibles Tolerados estimados para adultos (260 µg/L) y para niños (80 µg/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).

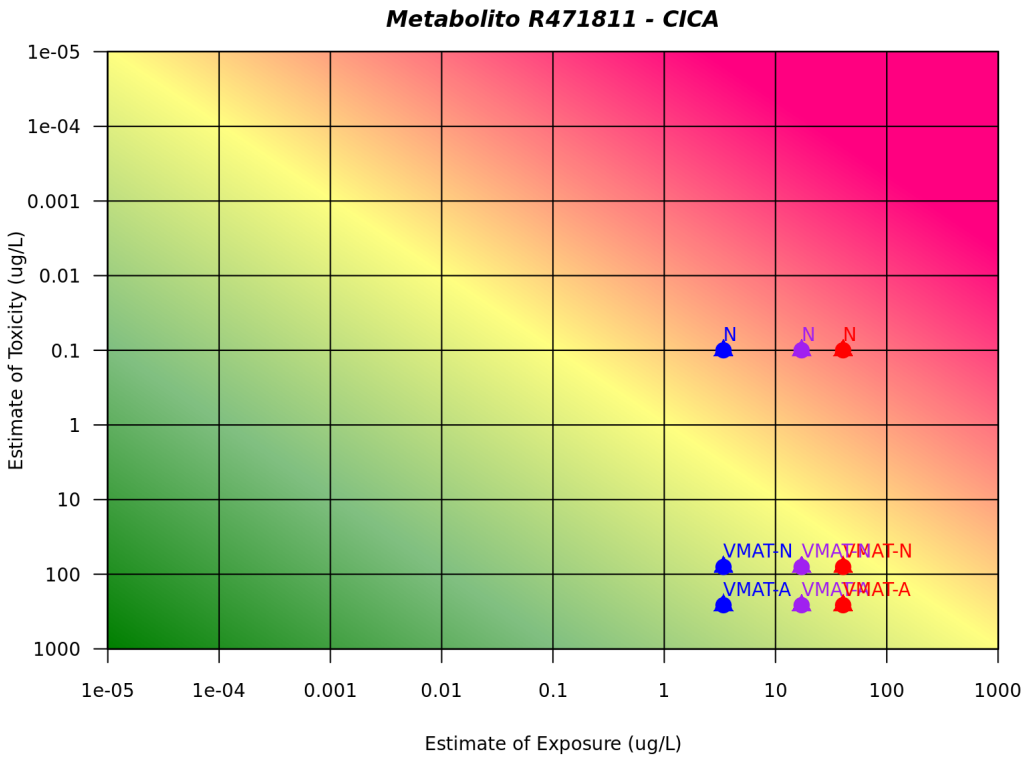


Figura 2. Matriz de Riesgo RISK21 para el metabolito R47811 con los datos del CICA.

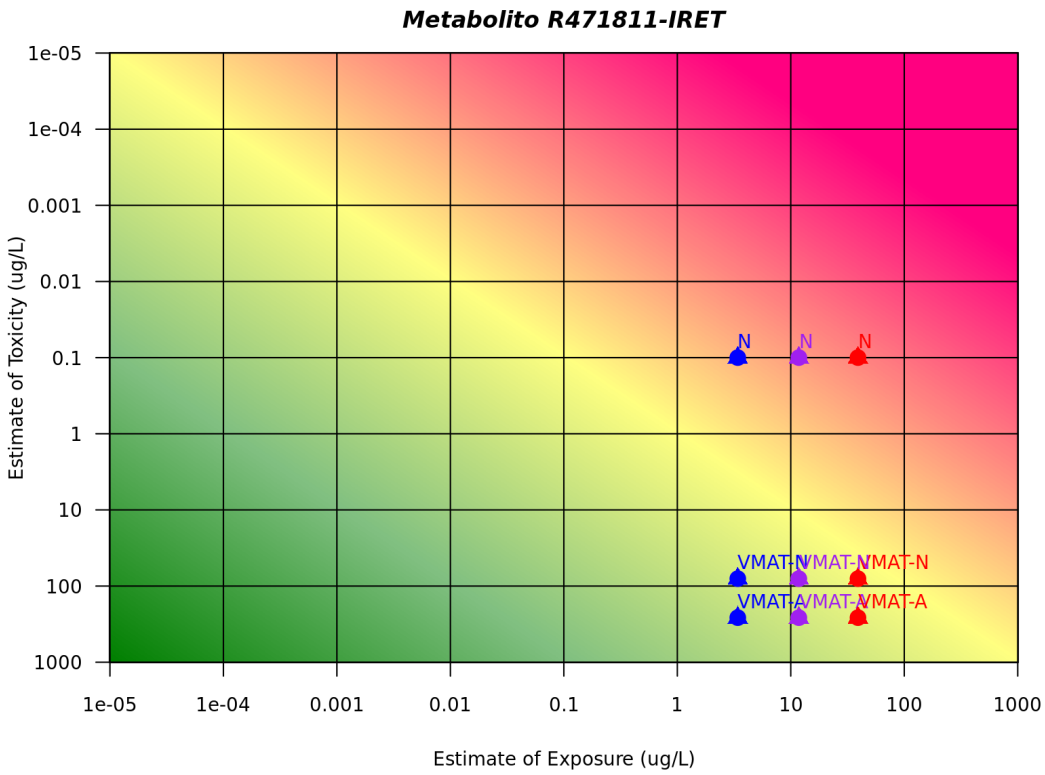


Figura 3. Matriz de Riesgo RISK21 para el metabolito R47811 con los datos del IRET

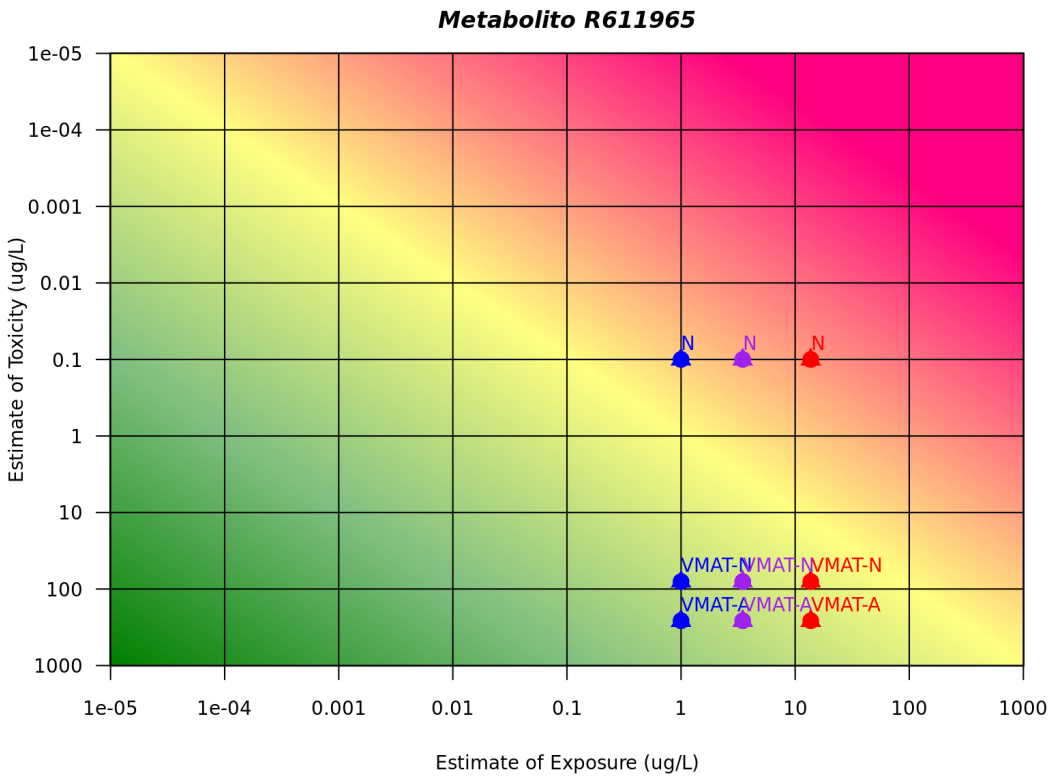


Figura 4. Matriz de Riesgo RISK21 para el metabolito R611965.

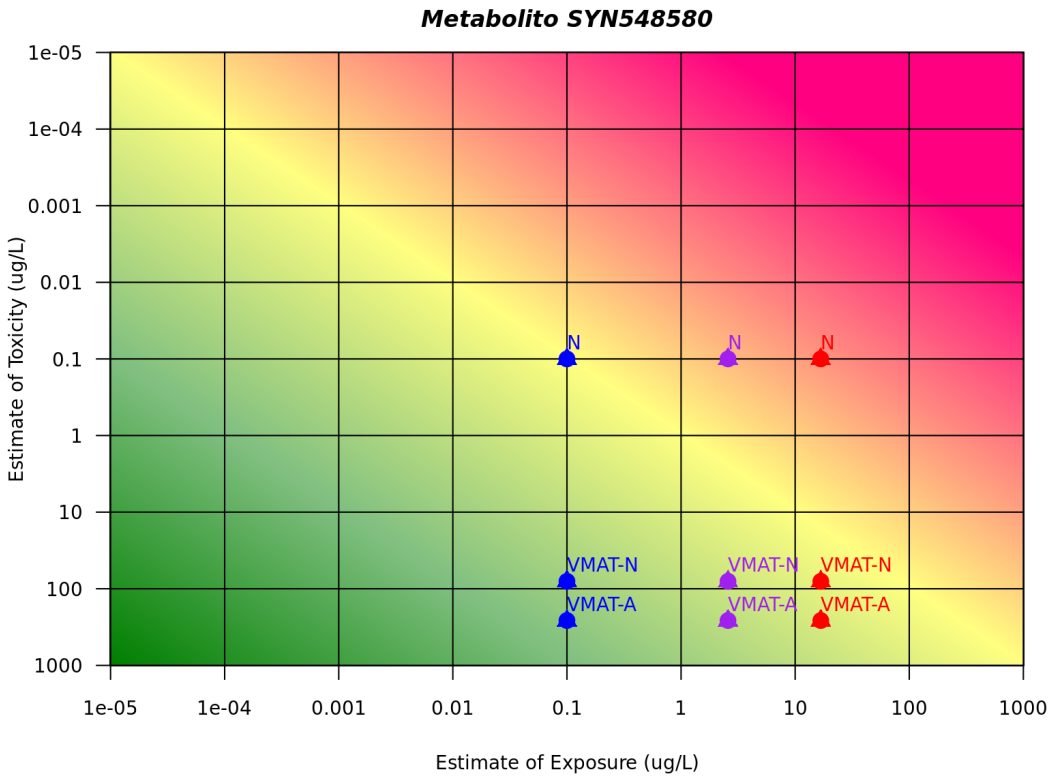


Figura 5. Matriz de Riesgo RISK21 para el metabolito SYN548580.

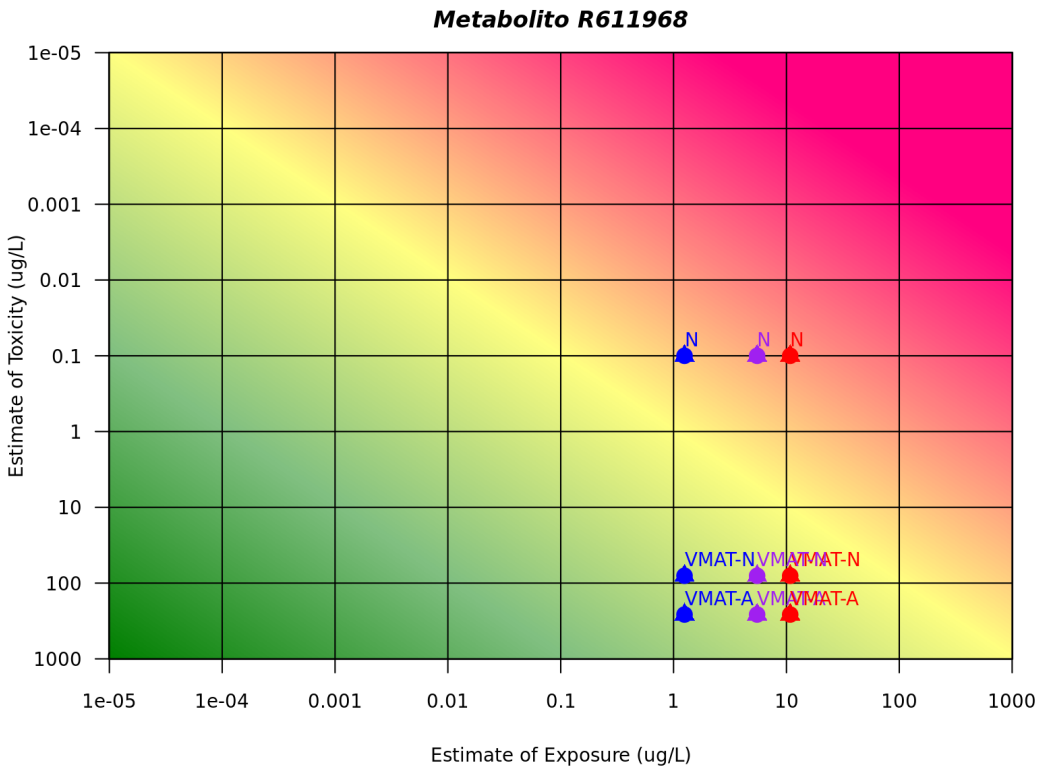


Figura 6. Matriz de Riesgo RISK21 para el metabolito R611968.

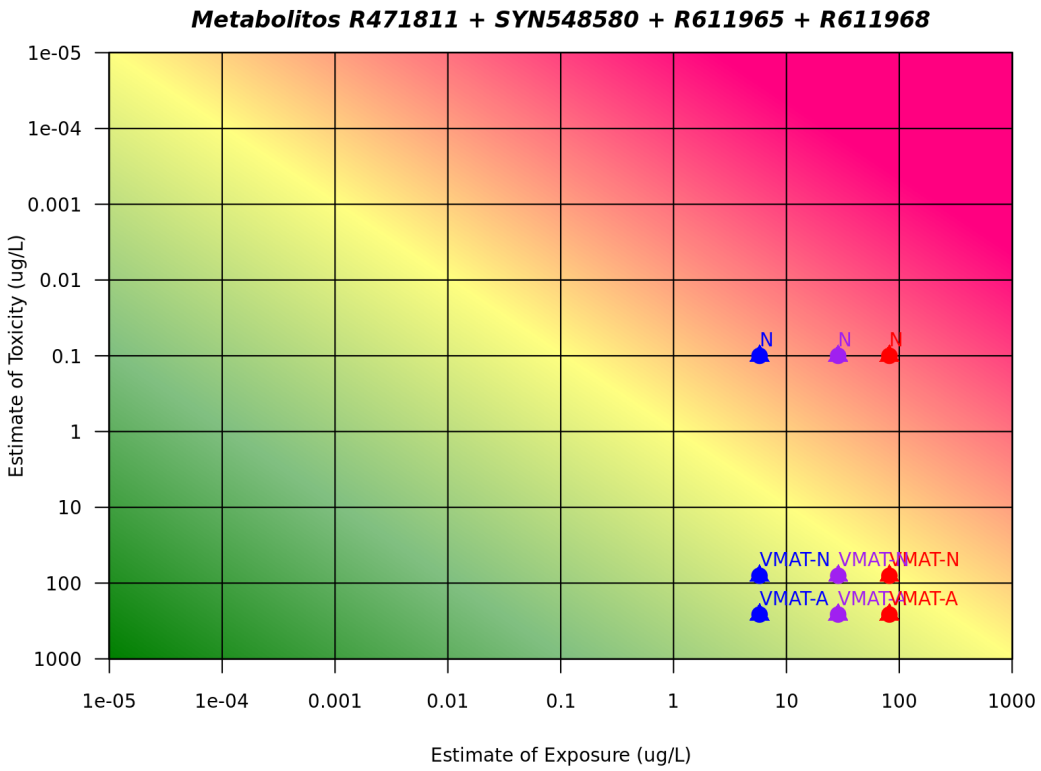


Figura 7. Matriz de Riesgo RISK21 acumulativo para los cuatro metabolitos.

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 signifi cance 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 14C-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, S witzerland.
- 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__Chlorthalonil-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 P rotection 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., P ainesville, 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
- 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.