



Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes

Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes

16ª reunión

Ginebra (en línea), 11 a 16 de enero de 2021

Tema 4 a) ii) del programa provisional**

**Labor técnica: examen de los proyectos de perfiles
de riesgo: metoxicloro**

Proyecto de perfil de riesgos: metoxicloro

Nota de la Secretaría

I. Introducción

1. En su 15ª reunión, el Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes adoptó la decisión POPRC-15/3 sobre el metoxicloro (UNEP/POPS/POPRC.15/7, anexo I), en la que el Comité decidió establecer un grupo de trabajo entre reuniones para seguir examinando la propuesta de incluir ese producto químico en los anexos A, B o C del Convenio (UNEP/POPS/POPRC.15/4) y preparar un proyecto de perfil de riesgos de conformidad con el anexo E del Convenio.
2. De conformidad con la decisión POPRC-15/3 y el plan de trabajo aprobado por el Comité (UNEP/POPS/POPRC.15/7, anexo III), el grupo de trabajo entre reuniones ha elaborado el proyecto de perfil de riesgos que figura en el anexo de la presente nota sin que haya sido objeto de revisión editorial en inglés. En el documento UNEP/POPS/POPRC.16/INF/5 figura una recopilación de las observaciones y respuestas recibidas en relación con el proyecto de evaluación.

II. Medida que se propone

3. El Comité tal vez deseará:
 - a) Aprobar, con todas las enmiendas que estime pertinentes, el proyecto de perfil de riesgos que figura en el anexo de la presente nota;
 - b) Decidir, de conformidad con el párrafo 7 del artículo 8 del Convenio y sobre la base del perfil de riesgos, si es probable que, a consecuencia de su transporte a larga distancia en el medio ambiente, el metoxicloro tenga efectos adversos importantes para la salud humana o el medio ambiente que justifiquen la adopción de medidas a nivel mundial y dar curso a la propuesta;
 - c) Llegar a un acuerdo, según la decisión que se adopte en relación con el apartado b), sobre si:
 - i) Invitar a todas las Partes y observadores a que suministren información, conforme a lo dispuesto en el anexo F del Convenio, a fin de establecer un grupo de trabajo entre reuniones encargado de elaborar un proyecto de

* Publicado nuevamente por razones técnicas el 2 de diciembre de 2020.

** UNEP/POPS/POPRC.16/1.

evaluación de la gestión de los riesgos y acordar un plan de trabajo para ultimar el proyecto de evaluación; o

- ii) Poner a disposición de todas las Partes y observadores el perfil de riesgos y mantener la propuesta en reserva.

Anexo

Metoxicloro

Proyecto de perfil de riesgo

Preparado por el grupo de trabajo entre reuniones del
Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes

Junio de 2020

Índice

Resumen	5
1. Introducción.....	6
1.1 Identidad química de la sustancia propuesta	6
1.2 Conclusión del Comité de Examen en relación con la información del anexo D	8
1.3 Fuentes de los datos.....	8
1.4 Situación del producto químico en los convenios internacionales	8
2. Información resumida de interés para el perfil de riesgo.....	8
2.1 Fuentes	8
2.1.1 Producción, comercio, almacenamiento.....	8
2.1.2 Usos.....	9
2.1.3 Liberaciones al medio ambiente.....	10
2.2 Destino en el medio ambiente	11
2.2.1 Distribución en el medio ambiente.....	11
2.2.2 Persistencia.....	11
2.2.3 Bioacumulación.....	16
2.2.4 Potencial de transporte a larga distancia en el medio ambiente	18
2.3 Exposición.....	20
2.3.1 Datos de la vigilancia ambiental	20
2.3.2 Exposición humana	25
2.4 Evaluación del peligro de las variables que son motivo de preocupación	28
2.4.1 Efectos ecotoxicológicos.....	28
2.4.2 Efectos adversos en la salud humana	31
3. Resumen de la información	36
4. Conclusión.....	38
Referencias.....	40
Apéndice.....	49

Resumen

1. En su 15ª reunión, el Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes llegó a la conclusión de que el metoxicloro cumplía los criterios de selección del anexo D (decisión POPRC-15/3) y de que debía preparar un perfil de riesgo de conformidad con el anexo E del Convenio.
2. El metoxicloro es un plaguicida organoclorado que se ha utilizado como sustituto del DDT. Está restringido o prohibido en varios países desde hace más de 15 años. En respuesta a la solicitud de información (presentación de información del anexo E (2019)), ninguna de las Partes ha indicado que actualmente esté usando el metoxicloro. Sin embargo, la investigación bibliográfica realizada para la elaboración de este perfil de riesgo revela que es posible que el metoxicloro se haya usado recientemente en algunos países. En 1975, tres empresas estadounidenses produjeron 2500 toneladas de metoxicloro. La producción disminuyó a 193 toneladas en 1991. Después de 1992, la producción de metoxicloro en los Estados Unidos de América se redujo considerablemente hasta su prohibición en 2000. No se dispone de información sobre la producción o el uso actual del metoxicloro a escala mundial. El metoxicloro no se encuentra de forma natural en el medio ambiente. Se libera al medio ambiente principalmente como resultado de su aplicación como plaguicida en cultivos y ganado. Es posible que durante su producción, formulación, almacenamiento, transporte y eliminación se liberen al medio ambiente cantidades menores de metoxicloro. Se estima que la producción de metoxicloro en todo el mundo llegó a ser de 8.000 toneladas al año (alrededor de 1975), por tanto las liberaciones atmosféricas durante los años de su producción habrían sido de hasta 4 toneladas al año. En 2018, en los Estados Unidos se liberaron 1,04 toneladas de metoxicloro procedentes de la eliminación en las propias instalaciones y fuera de ellas (u otras liberaciones) (USEPA, 2020a).
3. El metoxicloro es persistente en el medio ambiente. Existen numerosos estudios en los que se informa de detecciones o cuantificaciones de metoxicloro en los sedimentos, el agua, el agua de mar, las aguas subterráneas, el agua potable y varios tipos de biota. La contaminación con metoxicloro es especialmente evidente en las proximidades de explotaciones agrícolas intensivas donde en el pasado se ha usado este producto químico como plaguicida. Sobre la base de un enfoque basado en la ponderación de pruebas, los resultados de los estudios de laboratorio y los datos de vigilancia indican que el metoxicloro es persistente en los sedimentos aeróbicos y puede ser persistente en algunos sedimentos anaeróbicos. Las mediciones recolectadas indican que el metoxicloro continuaba detectándose en masas de agua superficiales de Europa y el Canadá y en aguas subterráneas de Francia años después de su eliminación gradual, lo que aporta algunas pruebas de que el metoxicloro es persistente en el agua. Los datos de vigilancia de un lago ártico y del agua de mar superficial de una región que abarca desde el Pacífico Norte hasta el océano Ártico también indican que esta sustancia puede ser persistente en el agua de superficie y en el agua marina. Sobre la base de un enfoque basado en la ponderación de pruebas, los resultados de los estudios de laboratorio y los datos de vigilancia indican que el metoxicloro podría ser persistente en algunos suelos aeróbicos. Sin embargo, la presencia de metoxicloro en las aguas superficiales, el agua de mar y el suelo mencionados también podría deberse al transporte a larga distancia.
4. El metoxicloro es una sustancia fuertemente hidrófoba con un coeficiente experimental de separación octanol-agua (valor log K_{ow}) de 5,08. Los valores del factor de bioconcentración (FBC) del metoxicloro varían ampliamente entre las diferentes especies acuáticas según la capacidad de cada especie de metabolizar y excretar el metoxicloro (FBC entre 667 y 8.300). Algunos estudios de laboratorio indican que en algunas especies de peces el metoxicloro tiene un potencial de bioacumulación con valores FBC superiores a 5.000. Los estudios en bivalvos (FBC de 12.000) y en caracoles (FBC entre 5.000 y 8.570) también indican un potencial de bioacumulación en los invertebrados acuáticos. El potencial de bioacumulación del metoxicloro, junto con su alta toxicidad y su alta ecotoxicidad, es motivo de preocupación. Los estudios toxicocinéticos y del metabolismo indican que el metoxicloro no se acumula en los mamíferos.
5. Los datos recolectados indican que el metoxicloro se ha detectado con frecuencia en el medio ambiente, tanto en ciudades urbanas como en zonas rurales y regiones en las que el metoxicloro se había usado como plaguicida en las actividades agrícolas. Se ha encontrado metoxicloro en el Ártico (en el aire, en la nieve, en muestras de hielo, en agua de lago y agua de mar, y en muestras de biota terrestre, aviar y marina), y en la Antártida (en muestras de biota marina), que son regiones muy alejadas de cualquier fuente de liberación, lo que indicaría que se ha producido un transporte a larga distancia en la atmósfera y en el océano.
6. Los datos recolectados indican que la exposición de la población general ocurre por la ingesta de alimentos y agua potable contaminados, así como por la absorción por vía respiratoria de polvo y aerosoles que contienen metoxicloro y la absorción por vía oral de polvo y tierra. Los niños pequeños, que juegan cerca del suelo, son más propensos que los adultos a entrar en contacto con la suciedad y el polvo. También es posible que ingieran, intencionadamente o no, polvo o tierra que contenga bajos niveles de metoxicloro. El metoxicloro se ha detectado en el suero humano, los tejidos adiposos, la sangre del cordón umbilical y la leche materna humana. Los datos recolectados indican que los niños pueden estar expuestos al metoxicloro en el útero a través de la placenta y después del nacimiento a través de la lactancia.
7. Debido a su persistencia, el metoxicloro sigue detectándose en el agua potable, las masas de agua y los sedimentos en regiones donde esta sustancia se había regulado y había sido eliminada progresivamente. No se dispone

de datos de tendencias ambientales, y los datos disponibles no son suficientes para llegar a una conclusión clara sobre las tendencias. Sin embargo, entre 1999 y 2014 se observó un aumento en las concentraciones de metoxicloro en los elefantes marinos del sur de la Antártida. No se dispone de datos sobre las tendencias de la exposición al metoxicloro en los seres humanos.

8. Existe preocupación por la toxicidad del metoxicloro para los organismos acuáticos, la vida silvestre y la salud humana. El metoxicloro es muy tóxico para los invertebrados acuáticos y los peces. Se sospecha que tiene efectos disruptivos en el sistema endocrino de los peces, los anfibios y los erizos de mar, afectando su fertilidad, crecimiento y desarrollo. También se ha observado que tiene efectos tóxicos en el sistema reproductivo de las ratas, tanto en machos como en hembras, por lo que podría tener la propiedad de afectar el sistema endocrino de los mamíferos. Además, las observaciones realizadas en ratas indican que el metoxicloro tiene el potencial de promover la herencia transgeneracional epigenética de las enfermedades y las epimutaciones de esperma asociadas. Se ha demostrado que, en altas dosis, el metoxicloro es un neurotóxico, y en dosis más bajas puede actuar sobre las funciones cognitivas del cerebro en desarrollo. Además, la exposición al metoxicloro por ingesta en la dieta en ratas en desarrollo y adultas modula las respuestas inmunitarias. Por último, en ciertos casos definidos, la exposición simultánea al metoxicloro y a otros productos químicos presentes en el medio ambiente ha dado lugar a efectos acumulativos.

9. El metoxicloro se ha detectado en compartimentos ambientales como las aguas superficiales, el agua de mar, las aguas subterráneas, el agua potable, los sedimentos, la atmósfera, la biota (incluidas la fauna y flora silvestres) y los seres humanos en todo el mundo. Es persistente, bioacumulativo y tóxico para los organismos acuáticos y los animales terrestres (incluidos los seres humanos), y es susceptible de transportarse lejos de los lugares donde se produce o usa. Por consiguiente, se llega a la conclusión de que es probable que el metoxicloro tenga efectos perjudiciales en la salud humana que justifiquen la adopción de medidas a nivel mundial.

1. Introducción

10. En mayo de 2019, la Unión Europea y sus Estados miembros presentaron una propuesta para incluir el metoxicloro en el anexo A del Convenio de Estocolmo. La propuesta (UNEP/POPS/POPRC.15/4) se presentó de conformidad con el artículo 8 del Convenio, y el Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes (POPRC) la examinó en su 15ª reunión, celebrada en octubre de 2019.

1.1 Identidad química de la sustancia propuesta

11. El metoxicloro puro es un polvo amarillo claro que tiene un olor ligeramente afrutado o rancio (Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR), 2002).

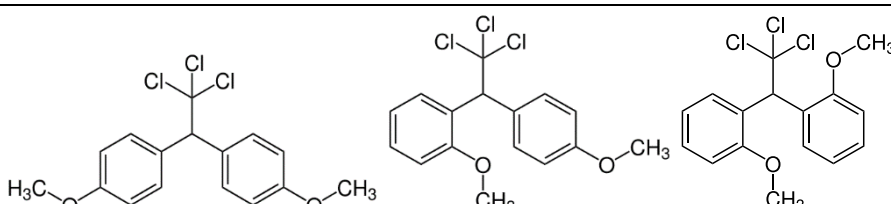
Cuadro 1: nombres y números de registro

Nombre común	Metoxicloro*
UIQPA	1,1'-(2,2,2-tricloroetano-1,1-diyl)bis(4-metoxibenceno) 1-metoxi-2-[2,2,2-tricloro-1-(4-metoxifenil)etil]benceno 1,1'-(2,2,2-tricloroetano-1,1-diyl)bis(2-metoxibenceno)
Número de registro del CAS (Lista no exhaustiva)	72-43-5; 30667-99-3; 76733-77-2; 255065-25-9; 255065-26-0; 59424-81-6; 1348358-72-4
Número EC	200-779-9
Sinónimos y nombres comerciales	1,1-Bis(<i>para</i> -metoxifenil)-2,2,2-tricloroetano 2,2-Bis(<i>para</i> -metoxifenil)-1,1,1-tricloroetano 2,2-Di- <i>para</i> -anisil-1,1,1-tricloroetano <i>para,para'</i> -Dimetoxidifenilotricloroetano Dimetoxi-DDT Dimetoxi-DT Di(<i>para</i> -metoxifenil)triclorometil metano DMDT <i>para,para'</i> -DMDT ENT1716 Higalmetox Metoxicloro Maralato Marlato OMS 466 <i>para,para'</i> -Metoxicloro Metox Metoxi-DDT Prentox 1,1,1-Tricloro-2,2-bis(<i>para</i> -metoxifenil)etano

	1,1,1-Tricloro-2,2-di(4-metoxifenil)etano 1,10-(2,2,2-Tricloroetiliden)bis(4-metoxi-benceno) Etano, 1,1,1-tricloro-2-(o-metoxifenil)-2-(p-metoxifenil)- 2,4'-Metoxicloro o,p- Metoxicloro o,p'- Metoxicloro Benceno, 1,1'-(2,2,2-Tricloroetiliden)bis[2-Metoxi- Benceno, 1-metoxi-3-[2,2,2-tricloro-1-(4-metoxifenil)etil]- Benceno, 1,1'-(2,2,2-Tricloroetiliden)bis[3-metoxi-
Abreviaciones	MXC

*El metoxicloro es cualquier posible isómero del dimetoxidifeniltricloroetano o cualquier combinación de ellos.

Cuadro 2: estructura

Fórmula molecular	C ₁₆ H ₁₅ Cl ₃ O ₂
Masa molecular	345,65 g/mol
Ejemplos de fórmulas estructurales	

Cuadro 3: sinopsis de las propiedades fisicoquímicas importantes del metoxicloro

Propiedad	Valor	Referencias
Estado físico a 20 °C y 101,3 kPa	Sólido (polvo amarillo claro)	ATSDR, 2002
Punto de fusión/congelación (PF)	87 °C (<i>experimental</i>) 129,34 °C (<i>estimación EPI Suite, MPBPVP v1.43, PF medio o ponderado</i>) (<i>dentro del dominio aplicable (paramétrico)</i>)	Lide, 2007 USEPA, 2012
Punto de ebullición (PE)	346 °C (<i>experimental</i>) 377,87 °C (<i>estimación EPI Suite, MPBPVP v1.43, Método Stein & Brown adaptado</i>) (<i>dentro del dominio aplicable (paramétrico)</i>)	USEPA, 2012 USEPA, 2012
Presión de vapor	5,56 x 10 ⁻³ Pa a 25 °C (<i>estimación EPI Suite, MPBPVP v1.43, método de Grain modificado; input experimental PF y BP, temp 25 °C</i>) (<i>dentro del dominio aplicable</i>)	USEPA, 2012
Constante de la ley de Henry	2,03 x 10 ⁻⁷ atm·m ³ /mol a 25 °C (2,06 x 10 ⁻² Pa·m ³ /mol) (<i>experimental</i>) (<i>en el conjunto de validación de HENRYWIN y calculado a partir del estudio de Altschuh y otros, 1999</i>) 9,75 x 10 ⁻⁸ atm·m ³ /mol (9,88 x 10 ⁻³ Pa·m ³ /mol) (<i>estimación EPI Suite HENRYWIN v3.20, método Bond</i>) (<i>dentro del dominio aplicable</i>)	Altschuh y otros, 1999 USEPA, 2012
Solubilidad en el agua	0,040 mg/l a 24 °C (<i>experimental, 99 % pureza</i>) 0,10 mg/l a 25–45 °C (<i>experimental, agitación de matraz-UV</i>) 0,12 mg/l a 25 °C (<i>experimental, en el conjunto para entrenamiento de WSKOW</i>) 0,302 mg/l a 25 °C (<i>estimación EPI Suite, WSKOW v1.42</i>) (<i>dentro del dominio aplicable</i>)	Verschueren, 1996 Richardson y Miller, 1960 Zepp y otros, 1976 USEPA, 2012
Coefficiente de adsorción de carbono orgánico normalizado (log K _{oc})	4,9 (<i>experimental, en el conjunto para entrenamiento de KOCWIN</i>) 4,43 (<i>estimación EPI Suite, KOCWIN v2.00, método MCI</i>) (<i>dentro del dominio aplicable</i>)	Schüürmann y otros, 2006 USEPA, 2012
Coefficiente de partición octanol/agua (log K _{ow})	5,08 (<i>experimental, en el conjunto para entrenamiento de KOWWIN</i>) 5,67 (<i>estimación EPI Suite, KOWWIN v1.68</i>) (<i>dentro del dominio aplicable</i>)	Karickhoff y otros, 1979 USEPA, 2012
Coefficiente de partición octanol/aire (log K _{ow})	10,48 (<i>experimental, método de tiempo de retención de GC</i>) 10,161 (<i>estimación EPI Suite, KOAWIN v1.10; log K_{ow} y valores de entrada de la constante de la Ley de Henry experimentales</i>) (<i>dentro del dominio aplicable (paramétrico)</i>)	Odabasi y Cetin, 2012 USEPA, 2012
Coefficiente de partición aire/agua (log K _{ow})	-5,081 (<i>EPI Suite, KOAWIN v1.10, calculado por la constante de la Ley de Henry experimental</i>)	USEPA, 2012

1.2 Conclusión del Comité de Examen en relación con la información del anexo D

12. El Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes evaluó la propuesta de la Unión Europea de incluir el metoxicloro en el Convenio de Estocolmo en su 15ª reunión. El Comité concluyó que el metoxicloro cumplía los criterios de selección especificados en el anexo D (decisión POPRC-15/3).

1.3 Fuentes de los datos

13. Este proyecto de perfil de riesgo se basa en datos procedentes de las siguientes fuentes:

- a) Propuesta presentada por la Unión Europea y sus Estados miembros que son Partes en el Convenio (UNEP/POPS/POPRC.15/4), 2019;
- b) Información presentada por las Partes y los observadores con arreglo al anexo E de la Convención (anexo E, 2019 y 2020): Austria, Belarús, el Canadá, Egipto, el Estado de Palestina, Hungría, Mónaco, Nueva Zelanda, los Países Bajos, Qatar, la República de Corea, Rumania, Tailandia, la Red Internacional de Eliminación de Contaminantes (IPEN) y la organización *Alaska Community Action on Toxics* (ACAT);
- c) Revistas científicas revisadas por homólogos e informes como: *Toxicological Profile for Methoxychlor* (ATSDR, 2002 y 2012); *Methoxychlor in Drinking-water*, documento de antecedentes para la elaboración de las Guías para la calidad del agua potable de la OMS (OMS, 2004); y el documento de antecedentes sobre el metoxicloro del Convenio para la Protección del Medio Marino del Atlántico Nordeste (OSPAR, 2004).

1.4 Situación del producto químico en los convenios internacionales

14. El metoxicloro está sujeto a un número limitado de medidas y convenciones internacionales, a saber:

- a) La Comisión OSPAR incluyó el metoxicloro en la lista de productos químicos que requerían medidas prioritarias en el año 2000 (OSPAR, 2004);
- b) Serbia, como parte del Grupo de Trabajo sobre Vigilancia y Evaluación del Medio Ambiente (WGEMA), añadió el metoxicloro como nuevo parámetro para la medición en el control de la contaminación difusa del suelo¹. Luego el metoxicloro se incluyó en el Sistema Compartido de Información Medioambiental (SEIS) del WGEMA;
- c) El metoxicloro tiene un objetivo de calidad de agua de 0,04 ppm para los Grandes Lagos norteamericanos². Los objetivos de calidad del agua en relación con los contaminantes orgánicos persistentes han sido establecidos bajo la responsabilidad de la Comisión Mixta Internacional, de conformidad con las disposiciones del Acuerdo sobre la Calidad del Agua de los Grandes Lagos de 1978;
- d) Según el Estado de Palestina (anexo E, 2019), el metoxicloro está sujeto a las cláusulas y condiciones del Convenio de Basilea de conformidad con el anexo I (categoría de desechos que hay que controlar), categoría Y3 (desechos de medicamentos y productos farmacéuticos).

2. Información resumida de interés para el perfil de riesgo

2.1 Fuentes

2.1.1 Producción, comercio, almacenamiento

15. Según la ATSDR (2002), el metoxicloro se sintetizó por primera vez en 1893 mediante una reacción de hidrato de cloral con anisol en presencia de ácido acético y ácido sulfúrico. Se produce comercialmente mediante la condensación de anisol con cloral en presencia de un agente condensador ácido (Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC), 1979; Sittig, 1980, citado en ATSDR, 2002). La producción comercial de metoxicloro en los Estados Unidos se notificó por primera vez en 1946. En 1975, tres empresas estadounidenses producían metoxicloro (CIIC, 1979, citado en ATSDR, 2002). Los datos disponibles sobre los niveles de producción del metoxicloro son muy escasos. Según Götz y otros (2008), el pico de producción de metoxicloro en los Estados Unidos se produjo entre finales de la década de 1970 y comienzos de la década de 1980. Después de ese período, la producción de metoxicloro fue disminuyendo de forma continuada. En los Estados Unidos, la producción en 1975 fue de 2500 toneladas (CIIC 1979, citado en ATSDR, 2002), y en 1991 había disminuido a 193 toneladas (Kincaid

¹ Esta información está disponible en el sitio web de la CEPE en el siguiente enlace: https://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/europe/monitoring/15thMeeting/Official/Questionnaire_2014_Eng_fi nal_Serbia.pdf

² Esta información está disponible en el sitio web de la CEPE en el siguiente enlace: http://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/water/publications/documents/Reco_E/Reco_waterquality_crit_obj_W S1.pdf

Enterprises 1992, citado en ATSDR, 2002). Después de 1992, la producción de metoxicloro en los Estados Unidos se redujo considerablemente hasta su prohibición en 2000 (USEPA, 2004).

16. El metoxicloro no está aprobado como producto fitosanitario en la Unión Europea (Reglamento (CE) núm. 2076/2002 de la Comisión) y las autorizaciones para su uso como producto fitosanitario fueron retiradas antes del 25 de julio de 2003. Algunos Estados miembros de la Unión Europea habían impuesto una prohibición de su uso antes de 2003. Sobre la base del informe del WWF (2001) para el OSPAR (citado en OSPAR, 2004), no se ha informado de la existencia de productores o importadores de metoxicloro en Europa desde su eliminación gradual en 2002. El metoxicloro no está aprobado como sustancia activa en la Unión Europea en virtud del Reglamento (CE) núm. 2032/2003 de la Comisión relativo a la comercialización y utilización de biocidas desde el 1 de septiembre de 2006. El metoxicloro no está aprobado para su uso como medicamento veterinario en la Unión Europea, de conformidad con el Reglamento (CE) núm. 726/2004 relativo a los procedimientos para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario.

17. El Estado de Palestina, Mónaco, Qatar y la República de Corea no producen metoxicloro actualmente (información presentada de conformidad con el anexo E (2019)). El Canadá y Tailandia actualmente no producen, importan ni exportan metoxicloro (anexo E, 2019). Además, el metoxicloro nunca se ha fabricado en Belarús (anexo E, 2019). En Costa Rica no se han registrado existencias de metoxicloro. Egipto no produce ni importa metoxicloro actualmente (en Egipto está prohibido desde 1996 en virtud del decreto ministerial núm. 55/1996 (anexo E, 2019)). Vanuatu no importa metoxicloro actualmente. No hay datos oficiales sobre la importación de metoxicloro en Ghana. En el marco de los procedimientos para la autorización de importaciones, México no ha registrado ninguna importación de metoxicloro desde 2010.

18. No existen más datos disponibles públicamente sobre los niveles de producción del metoxicloro.

2.1.2 Usos

19. El metoxicloro es un plaguicida organoclorado que se ha utilizado como sustituto del DDT, un análogo estructural. En veterinaria, el metoxicloro se utilizaba como ectoparasiticida³ (USEPA, 2000). También se utilizaba el metoxicloro contra el barrenillo de la corteza del olmo, vector de la grafiosis del olmo (USEPA, 2000). El metoxicloro se ha utilizado como insecticida contra una amplia gama de plagas, entre ellas las moscas domésticas y los mosquitos, las cucarachas, las niguas y diversos artrópodos que se encuentran comúnmente en los cultivos, hortalizas, frutas, granos almacenados, ganado y mascotas domésticas (USEPA⁴, 1988b y Verschueren, 1983, citado en ATSDR, 2002). El metoxicloro puede utilizarse en grandes zonas como playas, estuarios, lagos y pantanos para el control de las larvas de moscas y mosquitos mediante aplicación aérea (USEPA, 1988b, citado en ATSDR, 2002). Otros usos incluyen el tratamiento por aspersión en graneros, depósitos de grano, construcciones para el cultivo de hongos y otros locales agrícolas, y la aspersión o nebulización de contenedores de basura, alcantarillas y zonas de eliminación de aguas residuales (EPA, 1988b, citado en ATSDR, 2002). En los Estados Unidos, aproximadamente el 28 % del metoxicloro se utilizaba para fines domésticos y de jardinería, el 15 % para fines industriales y comerciales, y el 57 % para fines agrícolas (Kincaid Enterprises, 1992, citado en ATSDR, 2002). Para su aplicación como plaguicida se suele disolver el metoxicloro en un líquido a base de petróleo y aplicarse por aspersión, o se mezcla con otros productos químicos y se aplica en forma de polvo (ATSDR, 2002). El metoxicloro se ha formulado en forma de polvo humectante, polvo, concentrado emulsionable, productos listos para usar (líquidos) y líquidos a presión (USEPA, 2004).

20. Según Götz y otros (2008), entre 1974 y 1985 el metoxicloro fue ampliamente utilizado como producto de sustitución del DDT. Entre 1986 y 1992, el uso de metoxicloro fue disminuyendo de forma constante en los Estados Unidos. A partir de 1992, el uso del metoxicloro se redujo considerablemente. A efectos de la elaboración de modelos, Götz y otros (2008) estimaron que el uso mundial de metoxicloro fue tres veces superior al de los Estados Unidos (es decir, un máximo mundial de 8.000 toneladas al año), basándose en factores de extrapolación utilizados para otros plaguicidas, como la trifluralina o el DDT. La información sobre el uso del metoxicloro en los Estados Unidos desde principios de la década de 1970 hasta 1995 puede consultarse en las figuras 1 a) y b) (véase el apéndice). En los Estados Unidos el uso de metoxicloro como plaguicida se prohibió en el año 2000, y en 2004 se esperaba que todos los productos que lo contenían se hubieran dejado de fabricar voluntariamente (USEPA, 2004).

21. En la mayoría de países de la Unión Europea el metoxicloro dejó de usarse como plaguicida entre los años setenta y el 2000 (OSPAR, 2004). En Austria, durante el período 1991-1992 se usó 1 kg al año de metoxicloro en la agricultura, y desde 1993 no se ha vuelto a usar (anexo E, 2019). En la Unión Europea, el metoxicloro se ha ido eliminando gradualmente desde el 25 de junio de 2003, pero algunos Estados miembros ya lo habían prohibido antes de esta fecha. Por ejemplo, en Hungría no se usa desde 1972, en los Países Bajos desde 1990 y en Austria desde 1993 (anexo E, 2019). La Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) informó de que en los Estados miembros de la Unión Europea el metoxicloro no se utilizaba en medicamentos veterinarios (OSPAR, 2004). Según Langford y otros (2012), el metoxicloro ya no está registrado para su uso en Noruega. En el Canadá, el registro para el

³ Medicamento utilizado para matar a los parásitos que viven en el exterior de sus huéspedes.

⁴ En este documento, EPA significa la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos citada en ATSDR (2002).

metoxicloro se retiró en 2002, con un período de eliminación gradual de tres años de duración (anexo E, 2019). En Australia, el único producto registrado con metoxicloro dejó de fabricarse a mediados de 1987 (información disponible en la APVMA)⁵. La información del anexo E (2019) relativa a Nueva Zelanda indica que el metoxicloro no está aprobado en Nueva Zelanda en virtud de la ley de sustancias peligrosas y nuevos organismos de 1996 (Hazardous Substances and New Organisms Act). En Belarús, el uso de metoxicloro como insecticida se prohibió en 1999 (anexo E, 2019). En Egipto el uso de metoxicloro como insecticida está prohibido desde 1996 en virtud del decreto ministerial núm. 55/1996 (anexo E, 2019). El Estado de Palestina, Mónaco, Qatar, la República de Corea, y Tailandia no utilizan metoxicloro actualmente (anexo E, 2019). En Costa Rica el metoxicloro ya no se utiliza desde que en 2013 se suspendieron los permisos para su uso. En México, desde agosto de 1991 el metoxicloro es un plaguicida restringido que solo puede utilizarse bajo la supervisión de personal autorizado y capacitado. Además, desde la entrada en vigor, el 28 de marzo de 2005, del Reglamento en Materia de Registros, Autorizaciones de Importación y Exportación y Certificados de Exportación de Plaguicidas, Nutrientes Vegetales y Sustancias y Materiales Tóxicos o Peligrosos, México no dispone de datos sobre ninguna solicitud de registro de plaguicidas para su evaluación ambiental en relación con el ingrediente activo metoxicloro. Según la lista consolidada de plaguicidas prohibidos de la Red de Acción en Plaguicidas (PAN), el metoxicloro está prohibido en los siguientes países: la Arabia Saudita, Guinea, Indonesia, Mauritania y Omán (anexo E, 2019)⁶. Según Cindoruk y otros (2020), el metoxicloro está prohibido en Turquía desde 2012. Según Kao y otros (2019), los plaguicidas organoclorados están prohibidos en Taiwán, provincia de China, desde 1975. En China, el metoxicloro dejó de registrarse como plaguicida en los años noventa., y actualmente no hay pruebas de su uso, ni legal ni ilegal. En Ghana, los plaguicidas organoclorados como el metoxicloro dejaron de usarse hace varios años. No hay datos oficiales sobre el uso de metoxicloro en Ghana.

22. Sobre la base de una búsqueda bibliográfica realizada con el fin de elaborar este perfil de riesgo, es posible que el metoxicloro se haya usado recientemente en los siguientes países (lista no exhaustiva): Egipto y Turquía.

2.1.3 Liberaciones al medio ambiente

23. El metoxicloro no se encuentra de forma natural en el medio ambiente (ATSDR, 2002). Se libera al medio ambiente principalmente como resultado de su aplicación como plaguicida en cultivos y ganado. Dado que el uso del metoxicloro es muy estacional, cabe esperar que la cantidad que se libera al medio ambiente sea mayor durante los períodos de control de insectos (primavera y verano). Es posible que durante su producción, formulación, almacenamiento, transporte y eliminación se liberen al medio ambiente cantidades menores de metoxicloro (ATSDR, 2002). Según el Inventario de Liberaciones de Sustancias Tóxicas (TRI), las instalaciones de procesamiento de metoxicloro que figuran en la lista de 1998 (TRI99 2001) informan de que la mayor parte del metoxicloro liberado al medio ambiente ha sido liberado al suelo (ATSDR, 2002).

24. El metoxicloro se libera al suelo principalmente por su uso como insecticida en cultivos agrícolas, huertos domésticos y plantas ornamentales. Es posible que también se produzcan liberaciones al suelo por pérdidas de metoxicloro durante su almacenamiento y eliminación. Según el TRI (TRI99 2001), tres instalaciones de procesamiento de metoxicloro de los Estados Unidos informaron de que en 1999 no se había producido ninguna liberación de metoxicloro al suelo (ATSDR, 2002). Los datos del TRI deben utilizarse con precaución, ya que solo algunos tipos de instalaciones tienen la obligación de facilitar información; por tanto, es posible que la información no sea exhaustiva. Se ha detectado metoxicloro en 46 muestras de suelo y 11 muestras de sedimento recogidas en 58 de los 1613 depósitos de desechos peligrosos de la Lista Nacional de Prioridades (HazDat, 2002, citado en ATSDR, 2002). Según los datos del TRI correspondientes al año 2018 (USEPA, 2020a), durante la eliminación en las propias instalaciones (u otras liberaciones) se liberaron 1,02 toneladas de metoxicloro, y durante la eliminación fuera de las propias instalaciones (u otras liberaciones) se liberaron 0,02 toneladas. En los Estados Unidos, en 2018 se liberaron en total 1,04 toneladas de metoxicloro.

25. La liberación de metoxicloro a la atmósfera se produce principalmente debido a su uso como plaguicida. Se ha estimado que las liberaciones a la atmósfera durante la producción, formulación y eliminación de metoxicloro son de 0,5 kg por tonelada métrica producida (Archer y otros, 1978). Sobre la base de las 193 toneladas de metoxicloro producidas en los Estados Unidos en 1991 (Kincaid Enterprises, 1992, citado en ATSDR, 2002), se puede estimar que durante su producción las liberaciones a la atmósfera son de 96,5 kg al año. Según el TRI (TRI99 2001), tres instalaciones de procesamiento de metoxicloro de los Estados Unidos informaron de que en 1999 las liberaciones al aire fueron de 13 kg (ATSDR, 2002). Götz y otros (2008) estimaron que el uso mundial de metoxicloro era tres veces superior al de los Estados Unidos (es decir, un máximo mundial de 8.000 toneladas al año). La cifra de 8.000 toneladas al año para la producción máxima mundial procede de la extrapolación de información sobre la producción en los Estados Unidos a finales de los años setenta y principios de los ochenta, dado que no se dispone de datos recientes sobre la producción mundial. Se estima que la producción de metoxicloro en todo el mundo llegó a ser

⁵ Esta información procede de la Medida de Protección Ambiental Nacional Australiana (Evaluación de la Contaminación de Sitios) de 1999 (*Australian National Environment Protection (Assessment of Site Contamination) Measure*), disponible en el siguiente enlace.

⁶ <http://pan-international.org/pan-international-consolidated-list-of-banned-pesticides/>.

de 8.000 toneladas al año (alrededor de 1975), por tanto las liberaciones atmosféricas durante los años de su producción habrían sido de hasta 4 toneladas al año.

26. El metoxicloro puede ser liberado directamente a las aguas superficiales de las granjas cuando se utiliza para controlar las larvas de los insectos (Stoltz y Pollock, 1982, citado en ATSDR, 2002). El metoxicloro fue aprobado para su uso en la producción de arándanos (USEPA, 1988b, citado en ATSDR, 2002), que se cultivan en turberas, por lo tanto el metoxicloro podría haber sido liberado directamente a las aguas superficiales donde se cultivan los arándanos. El metoxicloro puede ser liberado al agua a partir de las escorrentías del suelo, de los efluentes industriales o de las fugas en los lugares de almacenamiento y eliminación (ATSDR, 2002). Según Howard (1991), los estudios sobre el terreno han demostrado que el metoxicloro no se lixivia significativamente en el suelo. Sin embargo, los datos de vigilancia de las aguas subterráneas sugieren que puede producirse cierta lixiviación de metoxicloro (véase la sección 2.3.1 Datos de la vigilancia ambiental). Según el TRI (TRI99 2001), tres instalaciones de procesamiento de metoxicloro de los Estados Unidos informaron de que en 1999 no se había producido ninguna liberación de metoxicloro al agua (ATSDR, 2002). Se ha detectado metoxicloro en 58 de los 1613 depósitos de desechos peligrosos de la Lista Nacional de Prioridades. En esos 58 depósitos se detectó metoxicloro en 19 muestras de agua subterránea y siete muestras de agua superficial (HazDat, 2002, citado en ATSDR, 2002). Se estimó que la carga de metoxicloro que llegaba al lago Ontario procedente del río Niágara era de 3 kg al año en sólidos en suspensión y <20 kg al año en agua sin depurar. Además, se estimó que la carga de metoxicloro que llegaba al lago Superior procedente de precipitaciones era de 120 kg al año (Howard, 1991).

27. La información del anexo E (2019) proporcionada por el Canadá indica que actualmente no hay liberaciones de metoxicloro en este país, y no se dispone de información sobre liberaciones en el pasado. Las otras Partes no han facilitado información sobre las liberaciones de metoxicloro al medio ambiente, si bien la bibliografía estudiada indica que se podrían haber producido liberaciones de esta sustancia al medio ambiente en algunos países (para más información, véase la sección 2.1.2 Usos).

2.2 Destino en el medio ambiente

2.2.1 Distribución en el medio ambiente

28. La información sobre la adsorción y la desorción, la volatilización y la modelación de la distribución del metoxicloro puede encontrarse en el apéndice del presente documento.

2.2.2 Persistencia

2.2.2.1 Información de selección basada en datos de modelización

29. El potencial de biodegradación aerobia del metoxicloro se evaluó mediante el uso de BIOWIN v4.10 (USEPA, 2012). Las predicciones para la estructura del metoxicloro son BIOWIN 2: 0,0162, BIOWIN 3: 1,5126 y BIOWIN 6: 0,0063. Todos estos valores están muy por debajo de los valores de selección, lo que indica que no se espera que el metoxicloro se biodegrade rápidamente y, por lo tanto, es potencialmente “persistente o muy persistente” de acuerdo con el capítulo R.11 de la Guía REACH (ECHA, 2017; para más información, véase el apéndice).

2.2.2.2 Degradación abiótica

Hidrólisis

30. Se espera que el efecto de la hidrólisis en la persistencia del metoxicloro en condiciones ambientalmente pertinentes sea insignificante. Wolfe y otros (1977) investigaron las vías de degradación hidrolítica en agua a valores de pH habituales en el medio acuático (de 3 a 9) mediante una solución estándar de metoxicloro $1,0 \times 10^{-8}$ M en agua destilada, llevada a un pH de 5,0 con ácido clorhídrico. Se prepararon partes alícuotas de 5 ml en ampollas selladas y se dejaron equilibrar a la temperatura deseada. Se obtuvieron constantes de la tasa de velocidad de degradación a cuatro temperaturas (45°, 65°, 75° y 85 °C) empleando la tasa integrada de primer orden mediante un análisis de mínimos cuadrados de los datos. La constante de la tasa medida a 45 °C y pH 7 fue $3,2 \pm 0,4 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$. La extrapolación de los datos obtenidos para el metoxicloro a temperaturas elevadas a 27 °C, con pH de 3 a 7, da una constante de velocidad de primer orden de $2,2 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$, que corresponde a una semivida de 367 días. Se calculó que la semivida del metoxicloro a un pH más elevado (pH de 9) era mucho más prolongada (2.100 días; calculada a partir de constantes de velocidad de primer orden y suponiendo condiciones controladas). También se llevaron a cabo estudios con metoxicloro en aguas naturales. A 85 °C la reacción seguía la cinética de primer orden, y no se detectó ningún cambio en la velocidad de hidrólisis en el agua del río Oconee (Athens, Georgia, Estados Unidos) (pH 6,6) o del río Alabama (Birmingham, Alabama, Estados Unidos) (pH 7,2) (Wolfe y otros, 1977).

31. Según Wolfe y otros (1977), los principales productos de la hidrólisis de metoxicloro a pH 7 son la anisoína, el anisilo y el DMDE [2,2-bis(*p*-metoxifenil)-1,1-dicloroetileno]. Sin embargo, no aportan información sobre la cuantificación de estos productos de hidrólisis. Sobre la base de otro experimento (del cual no se aporta más información) y de las relaciones entre su estructura y su reactividad, así como de las constantes de otros compuestos, los autores prevén que la anisoína y el anisilo se degraden mucho más rápidamente que el metoxicloro. El producto

menor, el DMDE, es más estable a la hidrólisis que el metoxicloro y se puede prever que se acumule un poco. Los autores no dan información sobre todos los datos experimentales y hay algunas variaciones con respecto al ensayo 111 de las Directrices de la OCDE. No se aporta información sobre la sensibilidad del método analítico ni del análisis de las recuperaciones. No está claro si la sustancia de prueba se incubó en condiciones de oscuridad ni qué método se usó para la extrapolación a 27 °C. Por lo tanto, el estudio es fiable con restricciones. Según Katagi (2002), citado en HSDB (2009), la semivida de hidrólisis del metoxicloro en agua destilada varía considerablemente con el pH, y se han registrado valores de semivida a 27 °C de 1 año (pH de 7) y 5,5 años (pH de 9). Las semividas del estudio de Katagi (2002) (citado en HSDB, 2009) concuerdan con el estudio de Wolfe y otros (1977).

Fotólisis

32. Remucal (2014) sugirió que el metoxicloro experimenta una fotólisis directa insignificante porque no absorbe la luz en el espectro solar. Los resultados experimentales indican que el metoxicloro es susceptible a la fotólisis indirecta sensibilizada por la materia orgánica disuelta. Se ha observado que la adición de materia orgánica disuelta procedente de aguas naturales acelera la fotodegradación del metoxicloro en agua cuando es irradiada a longitudes de onda superiores a 290 nm (Remucal, 2014).

33. Zepp y otros (1976) desarrollaron un estudio a escala de laboratorio para evaluar la fotólisis directa de los plaguicidas en el medio acuático. Los experimentos incluían la degradación del metoxicloro inducida por la luz en muestras de agua destilada y natural. Suponiendo una cinética de primer orden, la semivida con fotólisis directa del metoxicloro en aguas naturales era mucho más rápida (de 2 a 5 horas; solución en celdas de cuarzo selladas expuestas a la luz solar de mediodía en mayo, latitud 34° N) que en agua destilada (4,5 meses; suponiendo días de 12 horas de exposición y latitud 40° N), lo que sugiere que otros procesos fotoquímicos distintos de la fotólisis directa pueden acelerar la degradación del metoxicloro en algunos entornos acuáticos naturales. El principal producto de la fotólisis de metoxicloro en agua destilada fue el DMDE (Zepp y otros, 1976). Este estudio indica que en condiciones concretas y bajo la influencia de la luz solar se produce degradación. Si bien la tasa de fotólisis del metoxicloro parece moderada, no cabe esperar que contribuya de manera significativa a la degradación, ya que la fotólisis solo tiene lugar en la parte superior de la columna de agua.

34. Las capas secas y delgadas de metoxicloro expuestas a la luz directa del sol se descomponen fácilmente. En 6 días, desapareció el 6,6 % de una muestra de 10 mg de metoxicloro. Tras 12 días, desapareció el 91,4 % de una muestra de 5 mg de metoxicloro, pero la cantidad total perdida fue aproximadamente la misma durante el período de exposición de 12 días (NRCC, 1975). Las capas de compuesto puro en superficies sólidas absorben la luz solar más rápidamente que las soluciones diluidas (Zepp y otros, 1976). La ATSDR (2002) informó de que, sobre la base de la fotodegradabilidad del metoxicloro en el agua y la fotodegradación de un análogo estructural (el etoxicloro) en el suelo (Coats y otros, 1979, citado en ATSDR, 2002), es probable que la fotodegradación se produzca en el suelo, pero solo en la superficie. Dado que el metoxicloro se encuentra principalmente en la capa superior del suelo (los 5 cm superiores del suelo en el que se aplicó (Golovleva y otros, 1984, citado en ATSDR, 2002), los procesos de degradación fotoquímica serían probablemente más importantes para el metoxicloro aplicado a los cultivos. Sin embargo, los datos de vigilancia del suelo (Abong'o y otros, 2015; Bolor y otros, 2018; Thiombane y otros, 2018) indican que se encontró metoxicloro en la capa arada del suelo (entre 0 y 30 cm), y los datos de vigilancia de las aguas subterráneas (USEPA, 1987; Plumb, 1991; Helou y otros, 2019; Affum y otros, 2018) indican que puede producirse cierta lixiviación en el suelo. Según Katagi (2004), la profundidad de penetración de la luz (profundidad fótica) en el suelo es de unos pocos milímetros. Esto se confirma en las Directrices de la OCDE para los ensayos sobre la fototransformación de productos químicos en las superficies del suelo (2002), en el que el protocolo de ensayo hace referencia a la preparación de capas finas de suelo de unos 2 mm de espesor para medir la fototransformación en las superficies de suelo seco irradiado. Por consiguiente, no se prevé que se produzca la fotodegradación del metoxicloro en el suelo a profundidades de más de unos pocos milímetros.

35. El metoxicloro puede ser objeto de fotólisis en la superficie del suelo, en base a estudios que demuestran que las capas secas de metoxicloro expuestas a la luz solar sufren fotólisis y a las propiedades de fotodegradación de un análogo estructural (el etoxicloro) en el suelo. Se prevé que los efectos de la hidrólisis y la fotólisis en el agua y el suelo en la persistencia del metoxicloro en el medio ambiente sean insignificantes.

2.2.2.3 Degradación biótica

36. Se ha demostrado que las velocidades de transformación del metoxicloro en agua, sedimentos y suelos están condicionadas por la presencia o ausencia relativas de oxígeno. La velocidad de degradación aerobia es lenta, posiblemente despreciable, pero la velocidad de degradación anaeróbica es más rápida (OSPAR, 2004). Como se analiza en los párrafos siguientes, es probable que esto se explique por los procesos bióticos y abióticos, y por las especies microbianas predominantes en condiciones anaeróbicas.

37. Muir y Yarechewski (1984) estudiaron la degradación del ¹⁴C-metoxicloro (mediante el marcado de los anillos de carbono con carbono-¹⁴) en sistemas de agua y sedimentos (con una proporción agua:sedimentos de 20:1; peso del sedimento de estanque o lago: 10 g de peso seco) en condiciones aeróbicas y anaeróbicas de laboratorio utilizando respirómetros. Los sedimentos de lago (79 % de arcilla, 21 % de limo y 6,0 % de materia orgánica) y estanque (75 %

de arcilla, 24 % de limo, 6,3 % de materia orgánica; pH de 7,6) se incubaron en un ambiente controlado (22,5 °C) utilizando un fotoperíodo de 16 horas de luz y 8 horas de oscuridad. Los respirómetros con aireación de nitrógeno se oscurecieron cubriéndolos con papel de aluminio. Los respirómetros se conectaron a un colector que suministraba aire (sin CO₂) o nitrógeno presaturado con agua e incluía trampillas para recoger los elementos volátiles, que se fueron cambiando rutinariamente hasta el día 224. Los respirómetros se retiraron para su análisis a intervalos de 448 días. Se observó que el metoxicloro añadido a las mezclas de agua y sedimentos (concentración de metoxicloro de 0,1 µg/ml (100 µg/l) en cada respirómetro, por dilución de 0,1 ml preparada en acetona) se biodegradaba lentamente en condiciones aerobias (semividas (suponiendo una cinética de primer orden) de 115,9±74,1 días y 206,3±186,8 días para los sedimentos de estanque y lago, respectivamente; Eh de 220 a 464 mV) mientras que la degradación anaeróbica era más rápida, con semividas de <28 días tanto para los sedimentos lacustres como los de estanque (Eh inferiores a -50 mV). Los amplios intervalos de confianza en las semividas probablemente son reflejo del reducido número de puntos de referencia (generalmente 6 puntos). Estos resultados sugieren que la degradación del metoxicloro en condiciones aeróbicas, por ejemplo en sedimentos en suspensión o en una mezcla de sedimentos y agua, será relativamente lenta. En condiciones anaeróbicas cabe esperar una rápida descomposición del metoxicloro en metoxicloro desclorado (DMDD) y productos de degradación mono- y di- hidroxilados como principales residuos presentes en los sedimentos. Sin embargo, se han observado varias diferencias con respecto al ensayo 308 de las Directrices de la OCDE.

38. Las principales diferencias respecto al ensayo 308 de las Directrices de la OCDE son las siguientes: la proporción agua-sedimento superó el intervalo recomendado de entre 3:1 y 4:1; el agua no se recogió en el mismo lugar que el sedimento (se utilizó agua desclorada); la duración de la prueba superó los 100 días y no está claro si la actividad microbiana estaba en declive; la prueba aeróbica no se realizó en condiciones de total oscuridad; y no está claro si se incluyó un control de solventes en la prueba. Tampoco está claro si el pH del agua aumentó debido a la entrada de aire sin CO₂ en el respirómetro. Debido a estas diferencias con el ensayo 308 de las Directrices de la OCDE (que no estaba disponible en el momento del experimento), el estudio se considera fiable con restricciones. La presencia de metoxicloro no extraído del sedimento no se tuvo en cuenta en el cálculo de las semividas y, por lo tanto, es posible que la semividas calculadas no representen el caso más conservador para el metoxicloro.

39. Según la OMS (2004), los residuos de metoxicloro pueden persistir en la capa superior del suelo hasta 14 meses. Chen (2014) y Wauchope y otros (1992) informan de resultados de semividas en el suelo de 120 días. Sin embargo, en ambas citas se desconoce la temperatura y no se dispone de información más detallada. Parece que el resultado de la semivida de 120 días se derivó de otros tres estudios (Wauchope y otros, 1992) que habían obtenido las siguientes semividas para el metoxicloro: de 7 a 60 días, 170 días y de 151 a 210 días. Sin embargo, solo fue posible revisar la referencia original para el resultado de 151 a 210 días, de Guth y otros (1976). Guth y otros (1976) informan de semividas en el suelo de 151 (suelo 1) y 210 días (suelo 2) para el metoxicloro (calculado mediante la tasa de primer orden en el laboratorio a 22±2 °C; pH de 4,8 (suelo 1) y de 6,5 (suelo 2); tipo de suelo: franco arenoso con 1 % de carbono orgánico (suelo 1) y 2,2 % de carbono orgánico (suelo 2)). Se incubó suelo común de Alemania con los plaguicidas en matraces de Erlenmeyer cerrados con tapones de algodón para permitir el intercambio de aire. Dado que en Guth y otros (1976) falta información sobre la metodología seguida para el estudio, estos resultados deben considerarse con cautela. La escasa información disponible sobre las semividas en el suelo, citada en los párrafos precedentes, no permite llegar a una conclusión definitiva sobre si el metoxicloro es persistente en el suelo. La semivida en el suelo de 210 días se ha utilizado como dato de entrada para la modelización de la distribución (Modelo de Fugacidad de Nivel III de Mackay) y para el instrumental de detección del potencial de transporte a larga distancia y de la persistencia general de la OCDE.

2.2.2.4 Datos de vigilancia

40. Según la ficha técnica de la Directiva Marco sobre el Agua⁷, tras su prohibición en la Unión Europea en septiembre de 2006, entre 2006 y 2014 el metoxicloro fue detectado en el 1,26 % de las 4.201 muestras de aguas superficiales interiores, que representaban a cuatro países (Lettieri y Marinov, comunicación personal, mayo de 2020). De las 4.201 muestras, 53 mostraron concentraciones cuantificadas de metoxicloro por encima del valor de Concentración Prevista Sin Efecto (PNEC) de 0,0005 µg/l (0,5 ng/l; derivado por el INERIS) (umbral de detección (LOD) de 0,007 µg/l (7 ng/l) y umbral de cuantificación (LOQ) de 0,02 µg/l (20 ng/l)). En cuanto a las fracciones vigiladas en estas muestras cuantificadas, solo dos de las muestras se identifican como “fracción disuelta” mientras que todas las demás se identifican como “agua entera”. Sobre la base de la información disponible, desde septiembre de 2006 no se ha autorizado ningún uso del metoxicloro en los Estados miembros de la Unión Europea pertinentes, por lo que estos resultados no pueden atribuirse a ningún uso específico de la sustancia. El Grupo de Trabajo Europeo sobre Normas llegó a la conclusión de que la calidad de estos datos de vigilancia para el metoxicloro no era suficiente

⁷ La ficha técnica de la Directiva Marco sobre el Agua para el metoxicloro puede encontrarse en el siguiente enlace:
[https://circabc.europa.eu/webdav/CircaBC/env/wfd/Library/working_groups/priority_substances/2a %20- %20Substance %20on %20Review %20of %20Priority %20Substances %202014 %20start/Monitoring %20based %20exercise/Factsheets/Methoxychlor_draft %20Factsheet_annex %20monitoring %20report.pdf](https://circabc.europa.eu/webdav/CircaBC/env/wfd/Library/working_groups/priority_substances/2a%20-%20Substance%20on%20Review%20of%20Priority%20Substances%202014%20start/Monitoring%20based%20exercise/Factsheets/Methoxychlor_draft%20Factsheet_annex%20monitoring%20report.pdf).

para proponerlo como candidato a la derivación de normas de calidad (debido al gran número de resultados no cuantificados y al limitado número de Estados miembros de los que se disponía de datos). En Eslovaquia se han detectado plaguicidas clorados (como el metoxicloro) en el agua potable a un nivel de 10 µg/l (10.000 ng/l), nivel superior al límite general de la Unión Europea para el agua potable, que es de 0,1 µg/l o 100 ng/l por plaguicida (EC, 1998). Este nivel es debido a que en el pasado hubo contaminación por estos plaguicidas, que se utilizaron en Eslovaquia con fines agrícolas durante las décadas de los ochenta y los noventa (República Eslovaca, 2016).

41. Los datos de vigilancia⁸ de Francia indican que el metoxicloro fue detectado en 73 de las 202.923 muestras tomadas de masas de agua superficiales entre 2000 y 2018, en concentraciones superiores a los umbrales de detección del método. Se midieron los niveles de metoxicloro en una o más muestras de agua superficial de Francia en 2005, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 y 2018. Se encontraron concentraciones entre 0,005 y 0,269 µg/l (5 a 269 ng/l), y los correspondientes umbrales de detección del método oscilaban entre 0,001 y 0,3 µg/l (1 a 300 ng/l). La concentración más alta encontrada después de la eliminación gradual del metoxicloro en Francia (en 2006) fue de 0,269 µg/l (269 ng/l) (en 2013). En las aguas subterráneas de Francia, el metoxicloro se detectó en 30 de las 118.563 muestras tomadas de 19.428 puntos de control entre 1990 y 2018⁹. La mayoría de estos puntos controlan la red de suministro de agua corriente. Entre 1998 y 2018 se detectó metoxicloro todos los años en al menos un punto de control excepto en 2000, 2002, 2003, 2006 a 2009 y 2015. Se encontraron concentraciones entre 0,001 y 0,089 µg/l (1 a 89 ng/l), y los correspondientes umbrales de detección del método oscilaban entre 0,00001 y 100 µg/l (0,01 a 100.000 ng/l). La concentración más alta (0,089 µg/l (89 ng/l)) se encontró después de la eliminación gradual del metoxicloro, en 2010.

42. Además, la información del anexo E (2019) proporcionada por el Canadá indica que el metoxicloro fue detectado en 16 de las 1.582 muestras tomadas en masas de agua superficiales entre 2000 y 2015 en concentraciones superiores a los umbrales de detección del método. Se midieron los niveles de metoxicloro en una o más muestras de agua superficial del Canadá en 2001, 2002, 2007, 2008, 2009 y 2011. Se encontraron concentraciones entre 0,027 y 7,9 ng/l, y los correspondientes umbrales de detección del método oscilaban entre 0,0916 y 7,9 ng/l. La concentración más alta encontrada después de la eliminación gradual del metoxicloro en el Canadá (en 2006) fue de 5,25 ng/l (en 2009). Esos datos indican que el metoxicloro siguió detectándose en las masas de agua superficiales de Europa y el Canadá (y en las aguas subterráneas francesas) durante años después de su eliminación gradual (septiembre de 2006 en la Unión Europea y enero de 2006 en el Canadá), lo que aporta algunas pruebas de que el metoxicloro es persistente en el compartimento acuático. Sin embargo, la presencia de metoxicloro en las masas de agua superficiales de Europa y el Canadá también puede deberse a su transporte a larga distancia.

43. En un lago del Ártico se detectaron tres productos químicos, el metoxicloro, el endosulfán y el pentacloroanisol, en concentraciones de entre 0,017 y 0,023 ng/l (Muir y otros, 1995b, citado en AMAP, 1998). Gao y otros (2019) midieron los niveles de metoxicloro en el agua de mar superficial (de 33° N a 83° N) en una región que abarca desde el Pacífico Norte hasta el océano Ártico. Las muestras se recogieron del 12 de julio al 23 de septiembre de 2016 y del 27 de julio al 7 de octubre de 2017. Las concentraciones de metoxicloro en el océano Pacífico Norte fueron de <MDL¹⁰–0,54 ng/l (media 0,13±0,13 ng/l; MDL de 0,01 ng/l) y en el mar de Chukchi de <MDL–0,38 ng/l (media 0,15±0,11 ng/l). La presencia de metoxicloro en el agua de un lago del Ártico y en el océano Ártico proporciona algunas pruebas de que el metoxicloro es persistente en los compartimentos marino y de agua dulce. Esta conclusión está respaldada por las detecciones de metoxicloro en masas de agua de Europa y el Canadá años después de su eliminación. Sin embargo, la presencia de metoxicloro en un lago del Ártico y en agua del mar también puede deberse a su transporte a larga distancia.

44. Pinto y otros (2016) encontraron metoxicloro en la cala del sedimento de la parte superior de la laguna de Óbidos (Portugal). Las muestras de sedimento se recogieron en noviembre de 2013. Se encontró metoxicloro en concentraciones de entre 21,8 y 89 ng/g de peso seco en la cala del sedimento, a una profundidad de entre 16 y 40 cm (comunicación personal de Pinto, septiembre de 2019). Como no se conoce la tasa de sedimentación, no fue posible estimar las fechas para las concentraciones encontradas por debajo de los 14 cm de profundidad. Sin embargo, la presencia de esta sustancia en la cala del sedimento por debajo de 14 cm demuestra que antes de su eliminación gradual en la Unión Europea (en 2006) se incorporó una gran cantidad de metoxicloro y que puede ser persistente en algunos sedimentos anaeróbicos. A estas profundidades (16 a 40 cm) se espera que el sedimento sea anaeróbico. La rápida biodegradación en condiciones anaeróbicas de la que informó el estudio de laboratorio de Muir y Yarechewski (1984) (véase la sección Degradación biótica) no está respaldada por el estudio sobre el terreno de Pinto y otros (2016). Teniendo en cuenta los resultados de Pinto y otros (2016), es posible que el metoxicloro sea persistente en algunos sedimentos anaeróbicos.

45. Duodu y otros (2017) encontraron metoxicloro en muestras de sedimento recogidas entre 2014 y 2015 en el estuario del río Brisbane, en el sudeste de Queensland (Australia). Las muestras de sedimento se recogieron en junio (invierno), septiembre (primavera) y diciembre (verano) de 2014, y en mayo (otoño) de 2015, de manera que

⁸ Enlace a la base de datos: <http://www.naiades.eaufrance.fr/acces-donnees#/physicochimie>.

⁹ Enlace a la base de datos: <https://ades.eaufrance.fr/Recherche/Index/QualitometreAvance?g=933c15>.

¹⁰ Método del umbral de detección (MDL).

abarcaran tanto las estaciones secas como las húmedas. Se seleccionaron 22 puntos de muestreo a lo largo de un tramo de 75 km del río desde la desembocadura. Se extrajeron muestras de sedimento tomadas al azar (entre 0 y 3 cm de profundidad) con una recuperación en el laboratorio superior al 85 % para el metoxicloro. Las concentraciones medias de metoxicloro fueron similares en las cuatro zonas fisiogeográficas: rural, residencial, comercial e industrial; la media obtenida fue de $4,3 \pm 0,2$ ng/g; el intervalo de 4,1 a 4,8 ng/g; la frecuencia de detección del 100 %; el MDL entre 0,06 y 2,3 ng/g con una desviación típica relativa (RSD) <10 %. Es probable que las concentraciones medidas subestimen las concentraciones reales de metoxicloro porque los sedimentos envejecidos contienen más cantidad de sustancia que una muestra específica generada para la recuperación en el laboratorio. Estos datos sugieren que la contaminación con metoxicloro había ocurrido en el pasado. El estuario del río Brisbane es micro-mareal, con una afluencia limitada de agua dulce. Debido a la escasa afluencia de agua dulce, la intensa mezcla mareal es el principal mecanismo de mezcla en el estuario, causando la resuspensión de los sedimentos finos. Este estudio aporta pruebas de que el metoxicloro es persistente en los sedimentos, que en el caso de este estudio se espera que sean aeróbicos (a 0-3 cm de profundidad en un río). En Australia, el único producto registrado con metoxicloro dejó de fabricarse a mediados de 1987 (información disponible en la APVMA)¹¹.

46. La información del anexo E (2019) del Canadá indica que se detectó metoxicloro en 48 de las 301 muestras de sedimentos de los Grandes Lagos (de 0 a 15 cm de profundidad, pero la mayoría de las muestras se tomaron de sedimentos de superficie) entre mayo de 2013 y septiembre de 2017. La concentración media de estas 48 detecciones fue de 3,7 ng/g (en concentraciones entre 0,075 ng/g y 36 ng/g). Estos datos indican que el metoxicloro continuaba detectándose en los sedimentos del Canadá años después de su eliminación gradual (enero de 2006), lo que aporta algunas pruebas de su persistencia en el compartimento de los sedimentos.

47. Thiombane y otros (2018) estudiaron los niveles de contaminación de los plaguicidas organoclorados en suelos urbanos y rurales del centro y sur de Italia. Se recogieron muestras de la capa superior del suelo (n=148; capa superior de 0 a 20 cm) desde principios de abril hasta finales de septiembre de 2016 en zonas urbanas y rurales de 11 regiones desde el centro hasta el sur de Italia. En cada región se seleccionaron las principales zonas urbanas y las zonas rurales más cercanas a ellas (donde la mayor parte de la tierra se destina a actividades agrícolas). En las zonas urbanas se detectó metoxicloro en cantidades que se encontraban entre un valor no determinado y 53,23 ng/g (valor medio: 3,64 ng/g), y en las zonas rurales entre un valor no determinado y 521,79 ng/g (valor medio: 10,96 ng/g) (LOD de 0,025 ng/g). Según Thiombane y otros (2018), el metoxicloro representaba el 12,17 % del total de plaguicidas organoclorados detectados en suelos de zonas urbanas, los cuales, según los autores, estarían probablemente relacionados con aplicaciones recientes (en particular en Apulia), aun cuando en la Unión Europea el uso de la sustancia está prohibido en los productos fitosanitarios desde 2003 y en los biocidas desde 2006. Sin embargo, sobre la base de la información disponible, desde septiembre de 2006 en Italia no se ha autorizado ningún uso de la sustancia exento de la prohibición general, es decir el uso del metoxicloro (como producto fitosanitario o como biocida) debido a circunstancias especiales derivadas de un peligro que no pueda contenerse por otros medios, y siempre que la autorización se notifique a la Comisión Europea y a los otros Estados miembros. Esos datos indican que el metoxicloro continuaba detectándose en los suelos europeos años después de su eliminación gradual, lo que aporta algunas pruebas de que la sustancia puede ser persistente en algunos suelos aeróbicos. Sin embargo, la presencia de metoxicloro en los suelos de Europa también puede deberse a su transporte a larga distancia.

2.2.2.5 Resumen sobre la persistencia

48. Los datos de modelización (BIOWIN 2, 3 y 6) indican que seguramente el metoxicloro no se biodegrada rápidamente y, por lo tanto, es potencialmente persistente. Se observa que los estudios disponibles sobre hidrólisis indican que probablemente la hidrólisis es insignificante en el medio ambiente. Si bien la tasa de fotólisis del metoxicloro parece moderada, no cabe esperar que la fotólisis en agua contribuya de manera significativa a la degradación, ya que la fotólisis solo tiene lugar en la parte superior de la columna de agua. Además, el metoxicloro puede ser objeto de fotólisis en la superficie del suelo, en base a estudios que demuestran que las capas secas de metoxicloro expuestas a la luz solar sufren fotólisis y a las propiedades de fotodegradación de un análogo estructural (el etoxicloro) en el suelo.

49. La semivida de degradación del metoxicloro en uno de los dos sedimentos aeróbicos supera el criterio de persistencia ($115,9 \pm 74,1$ días para estanques y $206 \pm 186,8$ días para lagos; semivida >6 meses; Muir y Yarechewski, 1984). En el mismo estudio, el metoxicloro se degradó más rápidamente en un medio anaeróbico, con semividas de <28 días tanto para los sedimentos de lago como los de estanque. Sin embargo, es posible que el cálculo de estas semividas no represente el caso más conservador para el metoxicloro, ya que no se tuvo en cuenta el metoxicloro no extraído de los sedimentos. Los datos de vigilancia confirman que el metoxicloro es persistente en sedimentos aeróbicos y anaeróbicos. El metoxicloro fue detectado en muestras de sedimentos de Portugal, Australia y el Canadá varios años después de que se hubiera prohibido en esos países (Pinto y otros, 2016; Duodu y otros, 2017 y la información del anexo E (2019) del Canadá). Sobre la base de un enfoque basado en la ponderación de pruebas, los

¹¹ Esta información procede de la Medida de Protección Ambiental Nacional Australiana (Evaluación de la Contaminación de Sitios) de 1999 (*Australian National Environment Protection (Assessment of Site Contamination) Measure*), disponible en este enlace.

resultados del estudio de laboratorio y los datos de vigilancia indican que el metoxicloro es persistente en los sedimentos aeróbicos y puede ser persistente en algunos sedimentos anaeróbicos. Los datos de vigilancia indican que el metoxicloro continuaba detectándose en masas de agua superficiales de Europa y el Canadá y en aguas subterráneas de Francia años después de su eliminación gradual, lo que aporta algunas pruebas de que el metoxicloro es persistente en el agua. Los datos de vigilancia de un lago ártico y del agua de mar superficial de una región que abarca desde el Pacífico Norte hasta el océano Ártico también indican que esta sustancia puede ser persistente en el agua de superficie y en el agua marina. Los estudios de laboratorio sobre suelos han obtenido semividas de degradación de entre 7 y 210 días (Chen, 2014; Wauchope y otros, 1992, y Guth y otros, 1976). Sin embargo, debido a las limitaciones de los estudios no ha sido posible llegar a una conclusión definitiva sobre si el metoxicloro es persistente en el suelo. El metoxicloro fue detectado en muestras de suelo de Italia varios años después de su prohibición en la Unión Europea (Thiombane y otros, 2018). Sobre la base de un enfoque basado en la ponderación de pruebas, los resultados de los estudios de laboratorio y los datos de vigilancia indican que el metoxicloro podría ser persistente en algunos suelos aeróbicos. Sin embargo, la presencia de metoxicloro en las aguas superficiales, el agua de mar y el suelo mencionados también podría deberse al transporte a larga distancia.

2.2.3 Bioacumulación

2.2.3.1 Información de selección basada en datos de modelización

50. El metoxicloro es una sustancia fuertemente hidrófoba con un coeficiente experimental $\log K_{ow}$ de 5,08 (Karickhoff y otros, 1979). Tiene un valor de $\log K_{ow}$ estimado de 5,67 (KOWWIN v1.68 (USEPA, 2012), lo que concuerda con el valor experimental. Tanto el valor experimental como el estimado del logaritmo de K_{ow} indican un potencial de bioconcentración de metoxicloro en los organismos acuáticos ($\log K_{ow} > 5$).

51. Los valores previstos para el factor de bioconcentración (FBC) y el factor de bioacumulación (FBA) se indican en el apéndice. El valor FBA (9.001 l/kg) predicho por el método Arnot-Gobas (trófico superior) sugiere un potencial de bioacumulación para el metoxicloro en los organismos acuáticos (FBA >5.000).

2.2.3.2 Estudios sobre la bioconcentración y la bioacumulación en organismos acuáticos

52. Los valores FBC del metoxicloro varían ampliamente entre las diferentes especies acuáticas según la capacidad de cada especie de metabolizar y excretar el metoxicloro (FBC entre 667 y 8.300). El valor máximo para el FBC obtenido en laboratorio para el metoxicloro es de 8.300 en la carpita cabeza, como se presenta en Veith y otros, 1979.

53. Veith y otros (1979) desarrollaron un método para estimar el FBC utilizando un experimento de laboratorio que exponía a carpitas cabezonas (*Pimephales promelas*) adultas (~6 meses de edad) a una dosis no letal de metoxicloro (en una solución de acetona) en un sistema de flujo continuo a $25 \pm 0,5$ °C. El agua para el experimento provenía del lago Superior. La media aritmética del pH era de $7,49 \pm 0,15$. El oxígeno disuelto variaba según el número de peces en las peceras y se mantenía a >5 mg/l. Los peces fueron alimentados diariamente con camarones congelados en salmuera. Se midió diariamente la concentración de la sustancia en el agua (exposición media al metoxicloro / concentración en el agua: $3,5 \mu\text{g/l}$). Se colocaron 30 carpitas en la pecera que contenía metoxicloro (cinco peces en la pecera de control). Se analizaron cinco peces después de 2, 4, 8, 16, 24 y 32 días de exposición al metoxicloro. Se examinó la precisión de los métodos analíticos determinando la recuperación de la cantidad conocida del producto químico en el agua o en los tejidos. Los procedimientos experimentales se ajustaron para que se recuperara al menos el 90 % de la sustancia añadida. Las concentraciones en el agua y en los tejidos no se corrigieron en función de la recuperación en el cálculo de los factores de bioconcentración. El nivel estable del factor de bioconcentración se calculó a partir de las concentraciones en los peces y el agua en el día 32 de la exposición. Se obtuvieron valores FBC de 8.300 para el metoxicloro. Los autores del estudio no confirman si el día 32 se alcanzó el nivel estable. Es posible que el FBC fuera superior a 8.300.

54. En las primeras etapas del estudio los autores observaron desoves ocasionales y se establecieron áreas delimitadas para el desove en las exposiciones para reducir la excitabilidad de los peces. Faltan algunos detalles de la descripción del experimento, por lo que es difícil evaluar plenamente la validez de este estudio. No está claro si se han cumplido los siguientes criterios de validez del ensayo 305 de las Directrices de la OCDE: la concentración de la sustancia de ensayo debe mantenerse dentro de un ± 20 % de la media de los valores medidos durante la fase de absorción, y la mortalidad de los peces, tanto en los peces de control como en los tratados, debe ser inferior al 10 % al final del ensayo. Además, en el ensayo no se realizó ninguna fase de depuración y lo más probable es que el FBC del metoxicloro no haya sido corregido en relación a lípidos y crecimiento. Sin embargo, se considera que el resultado para el FBC es fiable con restricciones, ya que el experimento sigue los principios fundamentales del ensayo 305 de las Directrices de la OCDE y el experimento se llevó a cabo en un sistema de flujo continuo a una concentración inferior a su solubilidad en el agua.

55. El ensayo 305 de las Directrices de la OCDE para los ensayos de productos químicos describe un método para determinar la bioacumulación de un producto químico en los peces mediante la exposición de los peces de prueba a alimentos o agua que contengan la sustancia objeto de estudio. En un estudio de validación entre laboratorios para el ensayo 305 de las Directrices de la OCDE sobre la exposición alimentaria, se evaluaron los resultados de ocho

laboratorios diferentes (OCDE, 2012a y OCDE, 2013)¹². Los estudios se realizaron utilizando la trucha arcoíris (*Oncorhynchus mykiss*) y uno de los laboratorios llevó a cabo un estudio adicional con carpas (*Cyprinus carpio*) (OCDE, 2012a). Los valores del FBC para el metoxicloro se derivaron de los datos del ensayo alimentario de la siguiente forma: se calculó la constante de absorción equivalente de metoxicloro a partir del agua (k_1) utilizando los “mejores” métodos encontrados en una revisión de 13 métodos diferentes existentes en la bibliografía. Luego se estimaron los valores cinéticos del FBC entre laboratorios como la relación entre el valor k_1 estimado por siete métodos de cálculo diferentes y la constante de la tasa de depuración media general obtenida (k_2), o la constante de la tasa de depuración media obtenida, corregida en función del crecimiento (k_{2g}). Utilizando el valor k_{2g} , los valores FBC estimados para el metoxicloro por seis laboratorios se encontraron entre 3.335 l/kg y 5.926 l/kg para la trucha arcoíris (media = 4.421 l/kg), y entre 1.006 l/kg y 2.015 l/kg para la carpa (media = 1.537 l/kg; un laboratorio), utilizando una tasa de alimentación del 3 % del peso corporal húmedo por día (OCDE, 2012a). La media estimada del FBC normalizado en función del contenido en lípidos (5 % de lípidos) y corregido en función del crecimiento es 2.941-6.991 para la trucha arcoíris (excluyendo los datos del laboratorio número 5, que contenían algunas incertidumbres) y para la carpa es de 667 a 1.867 (*Environment Agency*, 2014). Los valores estimados del FBC utilizando una tasa de alimentación del 1,5 % fueron inferiores a los valores estimados utilizando la tasa de alimentación del 3 % (sin corregir el crecimiento; OCDE, 2013). El factor de bioamplificación medio normalizado en función del contenido en lípidos y corregido en función del crecimiento (BFM_{GL}) para el metoxicloro en la trucha arcoíris es de 0,14 con una desviación típica relativa del 71 %, calculado en un ensayo entre laboratorios con una tasa de alimentación del 3 %, y de 0,022 calculado en un solo ensayo con una tasa de alimentación del 1,5 % (OCDE, 2017). Cabe señalar que varias de las sustancias altamente bioacumulativas presentan FBM muy superiores a 1 en ensayos alimentarios realizados en peces, y esos resultados no son directamente indicativos de la falta de potencial de bioamplificación¹³.

56. Inoue y otros, 2012 realizaron ensayos de exposición alimentaria siguiendo el ensayo 305 de las Directrices de la OCDE. Se expuso a las carpas comunes a través de la alimentación a una mezcla de metoxicloro, almidón xileno y orto-terfenilo, y la sustancia de referencia hexaclorobenceno. El valor del FBM para el metoxicloro corregido en función del contenido en lípidos y del crecimiento fue de $0,034 \pm 0,001$. El artículo también cita un valor del FBC normalizado en función del contenido en lípidos de estado estable para el metoxicloro de 810, obtenido de los informes de los ensayos de la Ley de Control de Sustancias Químicas del Japón.

57. Renberg y otros (1985) estudiaron el potencial de bioconcentración del metoxicloro en un bivalvo (*Mytilus edulis*). Se utilizó un sistema de flujo continuo durante los 21 días del estudio. Es conocido que los bivalvos cierran sus válvulas cuando se encuentran en condiciones desfavorables, lo que ocasionalmente puede sesgar los resultados. Para corregir este sesgo, se añadió una sustancia interna estándar (pentaclorobenceno) al agua simultáneamente con el metoxicloro. Aunque existe el riesgo de que se produzcan efectos interactivos, los autores afirmaron que las variaciones inesperadas en la absorción podían compensarse relacionando la concentración de la sustancia de ensayo con la concentración de la sustancia interna estándar en los organismos (enfoque de referencia). Los bivalvos fueron recolectados a una profundidad de 1 a 3 metros en la bahía báltica de Tvären y se mantuvieron hasta 8 meses a 10 °C. Se seleccionaron mejillones con un tamaño aproximado de 3,5 cm y se esparcieron 20 ejemplares en cada una de las dos placas de vidrio que se transfirieron al acuario utilizado para el experimento. La solución madre consistente en una solución de acetona de la sustancia de ensayo (nivel de pureza: 100 %) se mezcló con agua salobre utilizando un agitador magnético. Los experimentos de recuperación tanto para el agua como para los organismos mostraron recuperaciones de más del 85 % de las sustancias de ensayo. Los mejillones fueron alimentados con algas verdes unicelulares. El día 21 se observó un valor FBC de 12.000 para el metoxicloro. Al final de los 21 días no se había alcanzado completamente un estado estable, lo que sugiere que el valor FBC podría ser incluso superior a 12.000 para el *Mytilus edulis*. Se realizaron ensayos adicionales de 8 días de duración que dieron valores del FBC de 8.020 y 8.400, pero tampoco se alcanzó un estado estable en un período de tiempo tan corto. Dado que faltan detalles experimentales (por ejemplo, parámetros de calidad del agua o temperatura), es difícil evaluar plenamente la validez de este estudio. Sin embargo, se utilizó un sistema experimental fiable y se experimentó con el metoxicloro en un sistema de flujo continuo a una concentración inferior a su solubilidad en el agua, por lo tanto los resultados pueden utilizarse para indicar que el FBC del *Mytilus edulis* es >5.000 .

58. Anderson y DeFoe (1980) llevaron a cabo un experimento en el que exponían plecópteros, tricópteros, isópodos, caracoles y peces gato al metoxicloro en un sistema experimental con flujo continuo de agua durante 28 días en los que se usó agua de lago sin filtrar en condiciones naturales realistas (temperatura, pH, oxígeno disuelto, etc.). Los valores FBC para el metoxicloro en los caracoles *Physa integra* fueron de 6.945 de promedio (entre 5.000 y 8.570 dependiendo de la concentración). No está claro si se alcanzó el estado estable al final del experimento (el día 28). El estudio tenía por objetivo determinar la toxicidad del metoxicloro, así como su bioacumulación y, aunque no se observó ninguna mortalidad de *Physa integra*, no está claro si hubo efectos subletales y, por lo tanto, si la

¹² La publicación de la OCDE (2012) tiene en cuenta los resultados de ocho laboratorios (en el Reino Unido, Alemania, Francia, los Estados Unidos, el Canadá, Noruega, Suiza y el Japón).

¹³ Para un análisis más detallado de las dificultades de interpretar los resultados del FBM a partir de ensayos alimentarios de bioacumulación, consulte las directrices ECHA (ECHA, 2017), sección R.11.4.1.2.3.

concentración usada en el experimento fue demasiado elevada. Por lo tanto, el FBC de 6.945 solo se utiliza como información de apoyo.

59. Las consecuencias ambientales de la combinación del potencial de bioacumulación del metoxicloro con su alta toxicidad (el nivel sin efecto nocivo observado (NOAEL) es muy bajo: 0,6 mg/kg pc/día; Aoyama y otros, 2012) y su alta ecotoxicidad (NOEC¹⁴ inferiores a 1,3 µg/l (1.300 ng/l) para peces e invertebrados acuáticos (Anderson y DeFoe, 1980, HSDB, 2009 y USEPA, 2019) y HC₅ de 0,37 µg/l o 370 ng/l para artrópodos de agua dulce (Maltby y otros, 2005) son motivo de preocupación.

60. Se ha notificado la presencia de metoxicloro en el Ártico en muestras de biota (terrestre, aviar y marina; Vorkamp y otros, 2004 y Savinov y otros, 2011) y en la Antártida (en muestras de biota marina y en leche de elefante marino (Filho y otros, 2009). Además, se ha encontrado metoxicloro en la leche materna humana (Damgaard y otros, 2006).

2.2.3.3 Estudios toxicocinéticos y del metabolismo

61. **Absorción:** los estudios realizados en mamíferos (ratones, ratas y cabras) indican que el metoxicloro se absorbe bien por el tracto gastrointestinal y, en menor medida, por la piel (ATSDR, 2002). Sin embargo, algunos de los datos de los estudios con animales proceden de animales rumiantes, lo que podría tener escasa relevancia para los humanos y otras especies no rumiantes.

62. **Distribución:** los estudios realizados en mamíferos (perros, ratas, ovejas y cabras) (según se informa en ATSDR, 2002) indican que cuando el metoxicloro llega al torrente sanguíneo se distribuye a la mayoría de los tejidos del cuerpo, si bien los niveles más elevados generalmente se encuentran en la grasa (sin embargo, los niveles de metoxicloro no permanecen elevados durante mucho tiempo después de la exposición).

63. **Metabolismo:** los estudios realizados en mamíferos (ratas, ratones y cabras) (según se informa en ATSDR, 2002) indican que el metoxicloro se metaboliza rápidamente en el hígado y que ni el compuesto primario ni los metabolitos tienden a acumularse en la grasa u otros tejidos. El metabolismo del metoxicloro se ha estudiado bastante bien *in vitro* e *in vivo* tanto en animales como en microsomas de hígado humano. Ambos conjuntos de datos indican que el metoxicloro sufre desmetilación para formar derivados fenólicos, y en menor medida también se producen reacciones de descloración y deshidrocloración.

64. **Eliminación:** los estudios realizados en mamíferos (ratas, ratones y cabras) (según se informa en ATSDR, 2002) indican que la mayor parte de la dosis ingerida de metoxicloro se elimina en las heces mediante la excreción biliar de metabolitos. La excreción urinaria contribuye en menor medida a la eliminación (aproximadamente el 10 % de la dosis total administrada, como se indica en los estudios en ratones). Se ha detectado la presencia de metoxicloro o sus metabolitos en la leche tras la exposición oral de los animales al metoxicloro durante la lactancia. Se prevé que la toxicocinética del metoxicloro en los seres humanos sea similar a la toxicocinética del metoxicloro observada en los animales (ATSDR, 2002).

2.2.3.4 Conclusiones sobre la bioacumulación

65. Los estudios disponibles sugieren que los valores FBC del metoxicloro varían mucho entre las diferentes especies acuáticas (valores FBC entre 667 y 8.300). Algunos estudios de laboratorio indican que en algunas especies de peces el metoxicloro tiene un potencial de bioacumulación con valores FBC superiores a 5.000. Los estudios en bivalvos (FBC de 12.000) y en caracoles (FBC entre 5.000 y 8.570) también indican un potencial de bioacumulación en los invertebrados acuáticos. El potencial de bioacumulación está respaldado por valores log K_{ow} experimentales y estimados superiores a 5, que predicen que la bioacumulación de metoxicloro en los organismos acuáticos es probable. El potencial de bioacumulación del metoxicloro, junto con su alta toxicidad y su alta ecotoxicidad, es motivo de preocupación. Los estudios toxicocinéticos y del metabolismo indican que el metoxicloro no se acumula en los mamíferos.

2.2.4 Potencial de transporte a larga distancia en el medio ambiente

2.2.4.1 Examen de las propiedades físico-químicas

66. La constante de la Ley de Henry experimental para el metoxicloro es $2,06 \times 10^{-2}$ Pa.m³/mol a 25 °C (USEPA, 2012) y la presión de vapor estimada es de $5,56 \times 10^{-3}$ Pa a 25 °C (EPI Suite, MPBPVP v1.43; USEPA, 2012), y ambos valores sugieren un bajo potencial de volatilización a la atmósfera para el metoxicloro. La presión de vapor prevista puede considerarse fiable porque queda dentro del dominio paramétrico del modelo y existen compuestos estructuralmente similares en el conjunto de entrenamiento. Sin embargo, las concentraciones de metoxicloro encontradas en regiones remotas sugieren que ha habido un transporte atmosférico. El metoxicloro en fase vapor se degrada en la atmósfera principalmente por reacción con los radicales hidroxilo producidos fotoquímicamente. Se ha calculado que la constante de velocidad de la reacción de la fase vapor del metoxicloro con radicales hidroxilo es de $5,4 \times 10^{-11}$ cm³ moléculas⁻¹ s a 25 °C (AOPWIN v1.92; USEPA, 2012). La semivida estimada

¹⁴ Concentración sin efectos observados (NOEC).

del metoxicloro en el aire es de 2,4 horas en luz continua, o 0,2 días en base a un fotoperíodo de 12 horas con $1,5 \times 10^6$ OH/cm³ (AOPWIN v1.92; USEPA, 2012). Existe cierta incertidumbre en cuanto a la fiabilidad de la predicción AOPWIN, ya que, aunque la sustancia se encuentra dentro del dominio paramétrico del modelo, las sustancias del conjunto para el entrenamiento del modelo son estructuralmente diferentes del metoxicloro. Además, para el análogo estructural DDT se ha demostrado que el modelo AOPWIN sobreestima la reactividad de las moléculas grandes con los radicales hidroxilo. Para el DDT, AOPWIN v1.92 predice una constante de velocidad de segundo orden de $3,435 \times 10^{-12}$ cm³/(moléculas·s). En cambio, Liu y otros (2005) obtuvieron un valor experimental de 5×10^{-13} cm³/(moléculas·s) para el DDT, que es 7 veces inferior a la estimación de AOPWIN. Debido a que es probable que la fracción adsorbida sea resistente a la oxidación atmosférica, el valor para la semivida del modelo AOPWIN basado en la reacción con los radicales hidroxilo es muy probablemente una subestimación de la semivida en el aire.

67. Las estimaciones de los modelos predicen que una porción del metoxicloro en el aire puede ser adsorbida por las partículas en suspensión, lo que puede aumentar su tiempo de estancia y su potencial de transporte a larga distancia. Las estimaciones de los modelos predicen que la porción de metoxicloro adsorbida por las partículas en suspensión en la atmósfera puede ser del 0,5 % al 22 % (AEROWIN v1.00). El valor estimado puede considerarse fiable porque los valores de entrada para la presión de vapor y el log K_{oa} (aplicados en AEROWIN) están dentro de los dominios de aplicabilidad de los respectivos modelos (EPI Suite, MPBPVP v1.43 y KOAWIN v1.10). Como se cita en ATSDR (2002), Kelly y otros (2004) describen que el metoxicloro puede existir tanto en la fase de vapor como en la fase particulada (en la que está adsorbido a la materia particulada) y, en menor medida, en la fase de vapor en la atmósfera. El tiempo de estancia y la dispersión del metoxicloro en el aire, por lo tanto, dependerán del tamaño de las partículas, la velocidad del viento y la precipitación (ATSDR, 2002).

68. Sobre la base de los datos de vigilancia, la mayor parte del metoxicloro de la atmósfera puede eliminarse mediante procesos de deposición húmeda o seca con un tiempo de estancia inferior a 1 mes (Hoff y otros, 1992, citado en ATSDR, 2002). Sin embargo, la detección de metoxicloro en la nieve del Ártico canadiense es prueba de que esta sustancia se ha dispersado a larga distancia en la atmósfera, lo que sugiere que el metoxicloro puede permanecer en el aire durante períodos de tiempo prolongados (Welch y otros, 1991). El metoxicloro se ha detectado con frecuencia en la lluvia (Strachan 1985, 1988, citado en ATSDR, 2002). En un estudio de seis años de duración (1986 a 1991) realizado en la región de los Grandes Lagos, la concentración media anual de metoxicloro en la lluvia fue de 2,4 ng/l (Chan y otros, 1994, citado en ATSDR, 2002). Estos datos sugieren que los procesos de deposición húmeda contribuyen significativamente a la eliminación del metoxicloro de la atmósfera. Sin embargo, la deposición húmeda de metoxicloro dependerá de la cantidad de precipitaciones y variará de un año a otro. La deposición seca debida a la gravedad también contribuye a la eliminación de metoxicloro del aire (ATSDR, 2002). En la región de los Grandes Lagos, se estimó que la deposición seca de plaguicidas clorados era de 1,5 a 5,0 veces mayor que la deposición húmeda (Eisenreich y otros, 1981, citado en ATSDR, 2002). En un lago Ártico se detectaron los siguientes plaguicidas organoclorados: endosulfán, metoxicloro y pentacloroanisol. Muir y otros (1995b; citado en AMAP, 1998) detectaron los tres compuestos en concentraciones similares (0,017 a 0,023 ng/l) en el agua del lago Peter, un gran lago oligotrófico cerca de la bahía de Rankin (Territorios del Noroeste, el Canadá). La presencia de estos compuestos es coherente con su presencia en el aire del Ártico de la que se informó en 1997 (Barrie y otros, 1997, citado en AMAP, 1998).

69. Si el metoxicloro se libera al suelo, es posible que la erosión por el viento en las capas superiores del suelo transporte la sustancia que no se había degradado y que se había incorporado a las partículas del suelo.

2.2.4.2 Predicciones de los modelos para el transporte a larga distancia

70. La persistencia general (Pov) y el potencial de transporte a larga distancia (LRTP) del metoxicloro se estimaron utilizando el instrumental de detección de Pov y LRTP de la OCDE (Wegmann y otros, 2009; véanse más detalles en el apéndice). Los resultados obtenidos para el metoxicloro sugieren que tiene un LRTP bajo: distancia de viaje característica (CTD) de 498 km, Pov de 303 días y eficiencia de transferencia desde el aire a los medios de superficie de 0,02 %. Sin embargo, la Pov del metoxicloro (303 días) es mayor que la Pov del α -HCH (195 días). La fiabilidad de esta modelización es incierta debido a las incertidumbres de los parámetros de entrada. Muir y otros (2004) y Hoferkamp y otros (2010) sugieren que la presencia de metoxicloro en el Ártico puede explicarse por el transporte atmosférico a través de la fase gaseosa o a través del polvo durante períodos sin lluvia o de reducida actividad fotolítica, cuando las tasas de fotodegradación son inferiores a las previstas en las hipótesis estándar. Muir y otros (2004) observan que el instrumental de detección de Pov y LRTP de la OCDE y otros modelos similares suponen tasas de precipitación bajas y continuas que no reflejan las condiciones que se dan en todas las regiones durante todas las estaciones.

71. Los valores experimentales de log K_{ow} (5,08), log K_{oa} (10,48) y log K_{aw} (-5,081) para el metoxicloro sugieren un alto potencial para llegar al Ártico y acumularse en la cadena alimentaria humana del Ártico, según los criterios citados por Brown y Wania (2008). De hecho, la zona de elevado potencial de contaminación y bioacumulación del Ártico (AC-BAP) seleccionada por Brown y Wania (2008) comprende los siguientes criterios: log K_{ow} $\geq$ 3,5; log K_{oa} $\geq$ 6; $0,5 \geq \log K_{aw} \geq -7$; log K_{aw} $\leq -1,78 \times \log K_{oa} + 14,56$.

2.2.4.3 Confirmación basada en mediciones en zonas remotas

72. Los estudios de vigilancia y las mediciones en las muestras ambientales y de la biota en regiones remotas indican un elevado potencial de transporte a larga distancia para el metoxicloro.

73. Se ha detectado metoxicloro en varios medios del Ártico, por ejemplo, entre 2016 y 2017 se detectó en el aire de una región que abarca el Pacífico norte y el océano Ártico (concentraciones entre 0,02 y 0,42 ng/m³ (media 0,08±0,10 ng/m³; Gao y otros, 2019), en mayo de 1988 se encontró en nieve marrón (0,234 ng/l; Welch y otros, 1991), en 1998 en una muestra de hielo excavada de un casquete glaciar en el archipiélago Svalbard, en el Ártico de Noruega (una concentración máxima de 4,7 ng/l que se atribuye a eventos de principios de la década de los ochenta; Hermanson y otros, 2005), en las aguas de un lago Ártico (metoxicloro, endosulfán y pentacloroanisol en concentraciones colectivas entre 0,017 y 0,023 ng/l; Muir y otros, 1995b citado en AMAP, 1998), entre 1999 y 2005 en muestras de biota terrestre, aviar y marina (concentraciones entre n.d.¹⁵ y 86 ng/g de peso en lípidos (lw) (Vorkamp y otros, 2004 y Savinov y otros, 2011; para más detalles, véase la sección 2.3 Exposición), y en plantas (concentraciones entre 0,1 y 1,0 ng/g de peso seco en saxífraga; France y otros, 1998 citado en AMAP, 1998). También se detectó metoxicloro en focas de la península Antártica y las islas Shetland del Sur durante el verano austral de 2013 a 2014 (concentraciones entre 7,97 y 40,13 ng/g lw; Vergara y otros, 2019). La presencia de metoxicloro en zonas alejadas de fuentes localizadas conocidas, como el Ártico y la Antártida, indica un potencial de transporte a larga distancia.

74. Los datos de vigilancia disponibles de sitios alejados de fuentes localizadas conocidas, como el Ártico y el Antártico, demuestran el transporte a larga distancia en el medio ambiente con transferencia al medio ambiente receptor, incluso a la biota (Vorkamp y otros, 2004; Savinov y otros, 2011; Filho y otros, 2009; Vergara y otros, 2019). En particular, se ha encontrado metoxicloro en muestras de hielo en Svalbard (Noruega), y el máximo nivel de concentración se detectó entre 1979 y 1992 (Hermanson y otros, 2005 y Ruggirello y otros, 2010). Los niveles medidos en las muestras de hielo reflejan tendencias en los volúmenes utilizados en las latitudes más bajas, ofreciendo nuevas pruebas del transporte a larga distancia como fuente del metoxicloro en estas regiones remotas (los datos de vigilancia se pueden consultar en la sección 2.3.1).

2.2.4.4 Resumen sobre el transporte a larga distancia en el medio ambiente

75. Si bien las predicciones de los modelos indican un bajo potencial de transporte a larga distancia, los datos de vigilancia indican que se ha producido un transporte de metoxicloro a zonas remotas (el Ártico y la Antártida). La presencia de metoxicloro en zonas remotas puede explicarse por el transporte atmosférico en fase gaseosa o a través de partículas durante los períodos secos y durante los períodos de menor actividad fotolítica (Muir y otros, 2004; Hoferkamp y otros, 2010). Además, las concentraciones colectivas de metoxicloro, endosulfán y pentacloroanisol en el rango de 0,017 a 0,023 ng/l en un lago del Ártico (Muir y otros, 1995b, citado en AMAP, 1998), y los niveles medidos en el agua de mar superficial en el océano Ártico y el mar de Chukchi (concentraciones en el rango <MDL-0,38 ng/l (media 0,15±0,11 ng/l); Gao y otros, 2019) sugieren que el metoxicloro tiene potencial de transporte a larga distancia a través del agua y de las corrientes oceánicas. Dado que no se conocen fuentes de metoxicloro locales o regionales, su detección en muestras ambientales y de biota del Ártico y la Antártida es el resultado del transporte a larga distancia en el medio ambiente.

2.3 Exposición

2.3.1 Datos de la vigilancia del medio ambiente

2.3.1.1 Vigilancia en zonas remotas (lejos de las fuentes localizadas)

76. El metoxicloro se ha detectado en diversos medios en el Ártico (en el aire, en la nieve, en muestras de hielo, en el agua de lago y el agua marina, y en muestras de biota terrestre, aviar y marina), y en la Antártida (en muestras de biota marina).

77. Hung y otros (2005) vigilaron el metoxicloro en el aire entre 1993 y 1995 en tres emplazamientos del Ártico, a saber: Tagish (Yukón, el Canadá), Kinngait (Nunavut, el Canadá) y la isla de Dunai (la Federación de Rusia). Se recogieron muestras de aire semanales utilizando un muestreador de aire de gran volumen que recogía el aire durante 7 días a la vez, lo que dio como resultado aproximadamente 52 muestras por año. Para cada muestra, el aire se extrajo a través de un filtro de fibra de vidrio y dos tapones de espuma de poliuretano para recoger las respectivas fracciones de partículas y vapor. Se recogieron muestras de control cada 4 semanas de la misma forma que las muestras de ensayo, con un tapón de poliuretano y un filtro de fibra de vidrio, para así establecer los umbrales de detección del método. Se tomaron muestras de aire semanalmente. Los datos de concentración en el aire no fueron corregidos en función de la recuperación o de los datos de control. Las concentraciones anuales (media aritmética) de metoxicloro se situaron entre 0,12 y 0,41 pg/m³ en los tres emplazamientos del Ártico, lo que representa la suma del metoxicloro recogido en el filtro y en los tapones. Halsall y otros (1998) (citado en Hung y otros, 2005) encontraron

¹⁵ No detectado (n.d.).

concentraciones de organoclorados similares a estas en todos los emplazamientos, lo que indica una uniformidad en la contaminación del aire del Ártico. Las concentraciones de metoxicloro en el aire del Ártico eran superiores a las concentraciones encontradas para la endrina (un contaminante orgánico persistente) en los mismos emplazamientos y en el mismo momento (concentraciones medias aritméticas anuales de entre 0,15 y 0,29 pg/m³; antes de la inclusión de la endrina en el Convenio de Estocolmo en 2001). Gao y otros (2019) midieron los niveles de metoxicloro en la atmósfera (de 61° N a 31° N) en una región que abarca desde el Pacífico Norte hasta el océano Ártico. Las muestras fueron recogidas entre el 12 de julio y el 23 de septiembre de 2016 y entre el 27 de julio y el 7 de octubre de 2017. De los tres insecticidas que se midieron, el metoxicloro fue el insecticida con mayores concentraciones en la atmósfera, entre 0,02 y 0,42 ng/m³ (media de 0,08±0,10 ng/m³). Esto contrasta con los resultados de Su y otros (2008), que no detectaron esta sustancia en la atmósfera del Ártico (como se cita en Gao y otros, 2019). Basándose en la relación de fugacidad del agua de mar y de la atmósfera del metoxicloro (entre 4,52×10⁻³ y 3,57×10⁻²), Gao y otros (2019) llegaron a la conclusión de que el metoxicloro se encontraba en mayores concentraciones en la atmósfera que en el agua de mar.

78. El metoxicloro también se detectó en nieve marrón del Ártico canadiense en mayo de 1988, a una concentración de 0,234 ng/l (Welch y otros, 1991), lo que representa la concentración combinada de metoxicloro en la nieve derretida y las partículas filtradas asociadas.

79. Se ha detectado metoxicloro en los casquetes glaciares del Ártico ruso en concentraciones de 72 a 2.100 ng/l (MDL de 1 ng/l; Boyd-Boland y otros, 1996). Sin embargo, no está clara la fecha en que se recogieron las muestras. Además, la descripción de la preparación de las muestras es limitada, y es posible que los niveles notificados representen niveles que abarcan varios años o decenios (Hoferkamp y otros, 2010). Se analizaron los contaminantes presentes en una muestra de hielo de 1998 procedente del casquete glaciar Austfonna, en Svalbard (Noruega), cuyos 70 metros superiores correspondían al período comprendido entre 1906 (±5) y 1998 (Hermanson y otros, 2005). Se encontró metoxicloro en las secciones de la muestra que databan de principios de la década de 1950 y se observó que la concentración aumentaba a lo largo de los años siguientes hasta alcanzar un pico de 4,7 ng/l asociado a los primeros años de la década de 1980, que se considera el período de máximo uso de metoxicloro en todo el mundo. Los niveles medidos en la muestra parecen seguir de cerca las cantidades usadas en latitudes más bajas, y representan así una prueba del transporte a larga distancia. En abril de 2005 Ruggirello y otros (2010) perforaron una muestra de hielo en el glaciar Holtedahlfonna (125 m de profundidad) en Svalbard (Noruega) para medir el contenido de plaguicidas. Se detectó metoxicloro en todos los segmentos de la muestra de hielo analizados a partir del período 1953-1962. El contenido más elevado de metoxicloro se encontró en el segmento de la muestra correspondiente a los años 1971 a 1980, en un nivel de 19,6 pg/cm²/año, y en general desde ese segmento el contenido de metoxicloro fue cada vez más bajo hasta la capa superficial (nivel de 10,7 pg/cm²/año; MDL de 33 pg/l equivalente a aproximadamente 1,7 pg/cm²/año). Los autores compararon los contenidos de la muestra de hielo y los años de flujo máximo en la muestra de Holtedahlfonna (1971-1980) con los de la muestra de Austfonna (1986) y observaron una carga 10 veces mayor en la muestra de hielo de Austfonna.

80. En 2016-2017 se encontró metoxicloro en el agua de mar superficial del océano Ártico y el mar de Chukchi (concentraciones de <MDL-0,38 ng/l (media 0,15±0,11 ng/l); MDL de 0,01 ng/l; Gao y otros, 2019; para más información, véase la sección 2.2.2.4 Datos de vigilancia).

81. Se han hecho mediciones para los contenidos de metoxicloro en biota a varios niveles tróficos. Entre 1998 y 2001 esta sustancia se detectó en Groenlandia en el músculo, el hígado, la grasa o el riñón de varias especies terrestres (liebre, cordero, caribú, buey almizclero), invertebrados marinos (cangrejo de nieve, camarón, vieira de Islandia), peces (trucha ártica, bacalao del Atlántico, salmón del Atlántico, pez lobo, capelán, escorpión común), aves marinas (arao de pico ancho) y mamíferos marinos (foca anillada, foca pí, beluga, rorcual aliblanco, narval) (Vorkamp y otros, 2004), entre 2001 y 2005 en focas anilladas del Ártico ruso (Savinov y otros, 2011) y entre 1999 y 2000 en elefantes marinos de la Antártida (Filho y otros, 2009). Las concentraciones de metoxicloro en la biota de Groenlandia se encontraban en el rango de n.d. a 86 ng/g lw (Vorkamp y otros, 2004). Las concentraciones de metoxicloro más elevadas se detectaron en los siguientes tejidos de especies recogidas en Groenlandia: hígado de cangrejo de nieve (1,7 a 86 ng/g lw), músculo de capelán (n.d. a 55 ng/g lw), músculo de arao de pico ancho (n.d. a 37 ng/g lw), músculo de bacalao del Atlántico (n.d. a 33 ng/g lw), músculo de camarón e hígado de narval (n.d. a 32 ng/g lw), grasa de buey almizclero (n.d. a 25 ng/g lw), hígado de escorpión común (n.d. a 22 ng/g lw), músculo de trucha ártica (n.d. a 16 ng/g lw), músculo de pez lobo (1 a 15 ng/g lw) y músculo de rorcual aliblanco (n.d. a 12 ng/g lw) (Vorkamp y otros, 2004). En el Ártico ruso, entre 2001 y 2005 se detectó metoxicloro en la grasa de focas anilladas adultas en uno de los tres puntos de muestreo (bahía de Kalgalaksha, mar Blanco) a niveles entre <0,05 y 8,36 ng/g lw (MDL de 0,05 ng/g lw; Savinov y otros, 2011). Vorkamp y otros (2004) encontraron niveles similares en la grasa de las focas anilladas de Ittoqqortoormiit en Groenlandia (n.d. -7,8 ng/g lw). También se detectó metoxicloro en niveles más bajos en la grasa de focas anilladas de Qeqertarsuaq en Groenlandia (n.d. -2,8 ng/g lw; Vorkamp y otros, 2004).

82. También se midieron los niveles de metoxicloro detectado en crías de elefante marino meridional (*Mirounga leonina*) en la isla Elefante, en la Antártida, durante el verano austral de 1999 a 2000 (Filho y otros, 2009). Las concentraciones medias de metoxicloro en las muestras recogidas de 7 pares de madres/cachorros de elefantes marinos

meridionales fueron: $2,91 \pm 1,17$ ng/g de lípidos en la grasa de la madre, $1,79 \pm 0,32$ ng/g de lípidos en la leche y $1,86 \pm 0,40$ ng/g de lípidos en la grasa del cachorro. Las concentraciones medias de metoxicloro en la grasa y la leche de las madres y los cachorros fueron superiores a las concentraciones medias encontradas para los contaminantes orgánicos persistentes hexaclorobutadieno (0,38 a 0,43 ng/g lípidos) y α -HCH (0,21 a 0,39 ng/g lípidos) antes de su inclusión en el Convenio de Estocolmo. Los autores llegaron a la conclusión de que el metoxicloro como contaminante en la Antártida podía reflejar la contaminación debida al uso de la sustancia en el hemisferio sur para fines agrícolas en el momento del muestreo o en el pasado. Dado que estos elefantes marinos son autóctonos de la Antártida (es decir, no son una especie migratoria), la detección de metoxicloro en los tejidos de las madres y crías sugiere que hubo transporte a larga distancia desde fuentes lejanas a la Antártida, donde es posible que esos insecticidas todavía se utilizaran durante el período de muestreo del estudio (1999-2000).

83. Vergara y otros (2019) analizaron la presencia de metoxicloro en la grasa de focas adultas (elefantes marinos meridionales, lobos marinos de la Antártida, focas de Weddell, focas leopardo y focas cangrejas) en dos lugares de la península Antártica. Las muestras se recogieron durante el verano austral de 2013 a 2014. Las concentraciones medias de metoxicloro fueron de 7,97 a 40,13 ng/g lw (LOD de 1,49 ng/g y LOQ de 4,97 ng/g) en la grasa de las cinco especies de foca antártica recogidas en la Base Presidente Gabriel González Videla. Se detectó metoxicloro en la grasa de una de las tres especies recogidas en la Base Cabo Shirreff, con una concentración media de 21,92 ng/g lw. En este estudio la concentración media de metoxicloro encontrada en los elefantes marinos meridionales ($27,94$ ng/g lw) es mayor que la encontrada en los elefantes marinos de la isla Elefante durante el estudio de Filho y otros (2009) realizado durante el verano austral de 1999 a 2000 ($2,91 \pm 1,17$ ng/g de lípidos en la grasa de la madre).

84. France y otros (1998) (citado en AMAP, 1998) detectaron los plaguicidas organoclorados ampliamente utilizados tetra- y pentaclorofenol (como anisoles), endosulfán, metoxicloro, trifluralina y triatato en el liquen y la saxífraga de la isla de Ellesmere (Canadá). Las concentraciones de estos plaguicidas en la saxífraga eran de 0,1 a 1,0 ng/g de peso seco, similares a las de otros plaguicidas organoclorados individuales como los isómeros de la dieldrina y el clordano (antes de su inclusión en el Convenio de Estocolmo en 2001) (France y otros, 1998, citado en AMAP, 1998).

2.3.1.2 Vigilancia en las zonas urbanas y rurales

85. En 1974 se detectó metoxicloro en muestras de aire recogidas en una planta de formulación de plaguicidas en el sur de Florida (Estados Unidos) en una concentración de 254 ng/m³ (OMS, 2004 y HSDB, 2009). En un estudio (realizado durante los años 1987, 1988 y 1989) de los niveles de plaguicidas en el aire de dos ciudades de los Estados Unidos, los niveles medios de metoxicloro en muestras de aire interiores, exteriores y personales de Jacksonville (Florida) fueron de 200 a 300, de 0 a 100 y de 100 a 600 pg/m³, respectivamente (EPA 1990e, citado en ATSDR, 2002). Los niveles de metoxicloro estaban por debajo del umbral de detección (aproximadamente 36 pg/m³) en el mismo tipo de muestras de aire tomadas en Springfield, Massachusetts. En un estudio sobre las mediciones del aire exterior, los niveles atmosféricos de metoxicloro (a partir de 301 muestras tomadas en dos lugares de los Estados Unidos) se encontraban entre n.d. y 7.000 pg/m³ (Kelly y otros, 1994, citado en ATSDR, 2002). En el Canadá, el nivel medio anual de metoxicloro en el aire entre 1988 y 1989 fue de $1,7$ pg/m³ (Hoff y otros, 1992, citado en ATSDR, 2002). Los niveles de metoxicloro en el aire tendían a ser más elevados durante los períodos de control de insectos (hasta 27 pg/m³), mientras que durante los períodos en que no se utilizaban plaguicidas los niveles estaban generalmente por debajo del umbral de detección ($0,04$ a $0,1$ pg/m³) (ATSDR, 2002). En mayo de 2003 Sofuoglu y otros (2004) recogieron muestras de aire en Izmir (Turquía) para medir el contenido de plaguicidas organoclorados. Las concentraciones de metoxicloro en el aire (calculadas como la suma del contenido en partículas y en fase gaseosa) se encontraban entre 43 y 990 pg/m³ (valor medio: 220 ± 255 pg/m³; n=20; frecuencia de detección=100 %; recuperación de metoxicloro $\geq 110 \pm 8$).

86. Adu-Kumi y otros (2012) midieron el contenido de metoxicloro en muestras de aire urbanas (media: $0,8$ pg/m³; n=2) y suburbanas (rango: 0,83 a $13,25$ pg/m³; media: $3,88$ pg/m³; n=5) residenciales de Ghana. Las muestras de aire se tomaron de enero a diciembre de 2008. Las recuperaciones de las sustancias análogas fueron superiores al 76 % para todas las muestras. No se corrigieron los datos en función de la tasa de recuperación. Guida y otros (2018) midieron el contenido de metoxicloro en muestras de aire atmosférico en las montañas del Brasil a 2000 metros sobre el nivel del mar. Las muestras de aire se tomaron entre septiembre de 2013 y octubre de 2015 en dos parques nacionales del sudeste del Brasil, donde viven cientos de especies amenazadas y muchas especies endémicas. El valor medio de recuperación en el procedimiento para el metoxicloro fue del 91,08 %. Las concentraciones medias de metoxicloro fueron de 9 ± 17 pg/m³ y 19 ± 40 pg/m³ en los dos lugares. Los valores mínimos y máximos se encontraban entre n.d. y 115 pg/m³ (LOD de 58 pg/m³). Los autores observaron que el metoxicloro solo se midió en dos períodos de muestreo en cada lugar, lo que representaba menos de la mitad de todos los períodos de muestreo. Los autores informaron de que uno de los parques nacionales estaba rodeado de actividades agrícolas intensivas, lo que podría explicar los niveles de concentración detectados en el lugar de muestreo. Cabe mencionar que se detectó metoxicloro en las muestras de control (se detectó en una concentración superior a su LOD en solo uno de ellos). Además, las concentraciones notificadas en las muestras se corrigieron en función de las muestras de control para cada lote de análisis.

87. No se han encontrado datos sobre los productos de degradación del metoxicloro y sus niveles en el aire (ATSDR, 2002).

88. Strachan y Huneault (1979) midieron los niveles de metoxicloro en muestras de nieve tomadas en febrero de 1976 y muestras de lluvia tomadas de mayo a noviembre de 1976 en siete emplazamientos, en la parte canadiense de los Grandes Lagos. Las concentraciones medias de metoxicloro en la lluvia y la nieve fueron de 1,6 a 13,1 ng/l y 0,1 a 5,8 ng/l, respectivamente. Estos valores en ocasiones fueron mucho más altos que los de otros plaguicidas organoclorados como el DDT, el lindano y la dieldrina, en particular para la lluvia. Los autores atribuyeron la presencia de metoxicloro en la lluvia en cantidades apreciables al uso contemporáneo de la sustancia, más que al uso histórico. En un estudio de seis años de duración (1986 a 1991) realizado en la región de los Grandes Lagos, la concentración media anual de metoxicloro en la lluvia fue de 2,4 ng/l (Chan y otros, 1994, citado en ATSDR, 2002).

89. Solo 1 de 71 muestras de aguas subterráneas de zonas rurales de los Estados Unidos contenía metoxicloro a 0,09 µg/l (90 ng/l), pero se detectaron concentraciones de hasta 50 µg/l (50.000 ng/l) tanto en aguas superficiales como en aguas subterráneas cercanas a zonas agrícolas en las que se había usado el metoxicloro antes de su eliminación gradual en los Estados Unidos en 2000 (USEPA, 1987). Según Helou y otros (2019), se detectaron niveles mensurables de metoxicloro (rango de concentración: n.d.-4,7 ng/l; promedio: 1,8 ng/l; n=4; muestreo en 2011-2012) en muestras de agua superficial del cauce del río Litani (Líbano) tomadas al azar. En el mismo estudio, se detectó metoxicloro por debajo del umbral de cuantificación en muestras tomadas al azar recogidas en el río Orontes (n=6).

90. Zeng y otros (2018) encontraron metoxicloro en las aguas superficiales (embalses, estanques y arroyos) del embalse de Qingshitian, en el suroeste de China, entre 2014 y 2016. Las concentraciones de metoxicloro en las muestras de agua (n=283; 22 lugares de muestreo) se encontraron en el rango de n.d.-13,90 ng/l, con valores medios entre 2,25 y 2,37 ng/l en los embalses, estanques y arroyos y con una tasa de detección de ≥88,57 % (el MDL de los plaguicidas organoclorados estaba en el rango: 0,02 a 2,03 ng/l).

91. Affum y otros (2018) midieron la concentración de plaguicidas en fuentes de aguas superficiales en una zona agrícola dominada por los cultivos de cacao en la cuenca del río Ankobra en la región occidental de Ghana. El muestreo comenzó un mes después de que los cultivos de cacao se hubieran rociado con plaguicidas y se recogió entre agosto y octubre de 2016. Se detectó metoxicloro en el 54 % (n=6) de las muestras de aguas superficiales a concentraciones en el rango de n.d.-0,020 µg/l (20 ng/l) (tasa de recuperación: 70 %; LOD de 0,010 µg/l o 10 ng/l; comunicación personal de Affum, junio de 2020). Basheer y otros (2002) midieron la concentración de metoxicloro en muestras de agua de mar costera recogidas en 2002 de la superficie del mar en el estrecho de Johor, situado entre Singapur y la península de Malasia. Las concentraciones de metoxicloro en el agua de mar se encontraron en el rango de 0,053-0,616 µg/l o 53-616 ng/l (LOD de 0,041 µg/l o 41 ng/l y la recuperación de metoxicloro fue de ≥92,59±8,14 %. Los autores mencionan que en el momento de la medición quedaban algunas actividades agrícolas marginales en Singapur.

92. Austria ha confirmado que las mediciones de los parámetros de suma de 4,4-metoxicloro (*p,p'*-metoxicloro) y 2,4-metoxicloro (*o,p'*-metoxicloro) estaban por debajo del umbral de detección para las muestras de aguas superficiales (n=9) o subterráneas (n=13) de la parte baja de Austria recogidas en 2014 y en 2018. Estas mediciones se llevaron a cabo después de la prohibición del uso del metoxicloro en Austria en 1993 (anexo E, 2019). De manera similar, no se detectó ni 4,4-metoxicloro (*p,p'*-metoxicloro) ni 2,4-metoxicloro (*o,p'*-metoxicloro) en ninguna de las nueve muestras de agua subterránea de Austria en 2018. Además, Austria indicó que el parámetro de suma del metoxicloro (según se define más arriba) no se detectó en ninguna de las 15 muestras de desechos sólidos recogidas en 2016 y en 2018.

93. Se ha detectado metoxicloro en las aguas subterráneas de instalaciones de eliminación de desechos. Un examen de los datos de vigilancia de las aguas subterráneas de 479 instalaciones de eliminación de desechos situadas en todo el territorio de los Estados Unidos indica que el metoxicloro se detectó en 14 (3 %) de ellas (Plumb, 1991). Según Helou y otros (2019), se detectó metoxicloro en muestras de las aguas subterráneas de la cuenca del Hasbani (Líbano) tomadas en 2012 (promedio: 0,88 ng/l; intervalo: n.d.-3,4 ng/l; n = 11), así como en muestras de aguas subterráneas tomadas en 15 lugares en la provincia de Akkar (norte del Líbano), en concentraciones entre n.d. y 250 ng/l (promedio: 57 ng/l; n = 30; muestras recogidas en 2015). Según Affum y otros (2018), se detectó metoxicloro en el 64 % (n=7) de las muestras de aguas subterráneas de la cuenca del Ankobra (Ghana) en una concentración igual al LOD de 0,010 µg/l o 10 ng/l (muestras recogidas entre agosto y octubre de 2016; comunicación personal de Affum, junio de 2020).

94. Abong'o y otros (2015) encontraron metoxicloro en muestras de suelo (capas de arado de 0-30 cm) de seis explotaciones agrícolas en la cuenca del río Nyando, lago Victoria, Kenya. Las muestras de suelo se recogieron durante un período de dos años, en 2005-2006. De todos los plaguicidas medidos, el metoxicloro fue el que se encontró en mayor concentración (138,97±1,517 µg/kg de suelo o 138.970±1.517 ng/kg). Los autores afirman que el metoxicloro se utilizaba frecuentemente en Kenya en el momento de la toma de muestras. Bolor y otros (2018) encontraron metoxicloro en muestras de aguas subterráneas y de la capa superior del suelo (0 a 30 cm de profundidad) cerca de varias granjas en Kumasi (Ghana). Las muestras se recogieron en septiembre de 2014. Se detectó

metoxicloro en las aguas subterráneas de tres de los cinco lugares de muestreo, en concentraciones de 1,53 a 8,87 µg/kg (1.530 a 8.870 ng/kg), y en el suelo de todos cinco, en concentraciones de 2,61 a 58,30 µg/kg (2.610 a 58.300 ng/kg) (LOD de 10 ng/kg y tasa de recuperación: 101,73 %) (comunicación personal de Boadi, abril de 2020). Los datos de vigilancia de los suelos agrícolas en Belarús después de su prohibición en 1999, indican que las concentraciones de metoxicloro en las muestras de suelo recogidas en 2007, 2008 y 2011 se encontraban, en la mayoría de los casos, por debajo del límite de detección (anexo E, 2019). No se dispone de datos sobre el uso del metoxicloro en los campos de donde se recogieron las muestras de suelo.

95. Panday y otros (2011) midieron el contenido de metoxicloro en los sedimentos superficiales recogidos en seis lugares de muestreo diferentes a lo largo del río Yamuna en Delhi (India). Las muestras de sedimento se recogieron en las estaciones previa al monzón (junio), del monzón (agosto) y posterior al monzón (octubre) de 2006. Se encontró metoxicloro en todos los lugares de muestreo y en todas las estaciones, en concentraciones entre 7,72 y 62,78 ng/g. En 2010, otro estudio recogió 84 muestras de sedimento superficial de 14 lugares a ambos lados del río Yamuna en Delhi (India) durante las estaciones posterior al monzón/invierno (febrero), previa al monzón/verano (junio) y del monzón (septiembre) (Parween y otros, 2014). El metoxicloro solo fue detectado en las muestras de sedimento recogidas durante la estación del monzón (media: 0,15 ng/g) y de invierno (media: 0,11 ng/g) (media incluido el verano: 0,09 ng/g). El metoxicloro también fue detectado en sedimentos de la cuenca hidrográfica de una laguna costera (Argentina) en 2001 (<0,2-127 ng/g; Menone y otros, 2001, citado en Panday y otros, 2011), la costa de Singapur en 2005 (<0,4-1,2 ng/g; Wurl y Obbard, 2005, citado en Panday y otros, 2011), la bahía de Tampa, Florida (Estados Unidos) en 2004 (0,1 ng/g; Grabe y Barro, 2004, citado en Panday y otros, 2011), y del estuario del río Pearl (China) en 2001 (n.d.-1,49 ng/g; Li y otros, 2001, citado en Panday y otros, 2011).

96. En 2012, Tao y otros (2019) midieron los plaguicidas organoclorados detectados en la cala de sedimento (profundidad: 20 cm) de una bahía del tercer lago de agua dulce más grande de China (el lago Taihu). Las recuperaciones de plaguicidas organoclorados se situaron entre el 71,3 % y el 94,2 %. De los trece plaguicidas organoclorados analizados en la cala, que databa de 1948 a 2012, el metoxicloro tenía la quinta concentración media más alta (7,01±2,82 ng/g de peso seco; el MDL para los plaguicidas organoclorados estaba entre 0,003 y 0,080 ng/g de peso seco). Castañeda-Chávez y otros (2018) midieron las concentraciones de metoxicloro en los sedimentos (0-20 cm) de 41 lugares del sistema lagunar de Alvarado en Veracruz (México). La recogida de sedimentos se realizó por triplicado durante la estación seca correspondiente al período de abril a junio de 2011 (comunicación personal de Navarrete-Rodríguez, enero de 2020). Las concentraciones de metoxicloro medidas en 20 de los 41 lugares de muestreo se situaban en el rango de 1,13 a 29,40 ng/g de peso seco (media: 5,650 ng/g de peso seco y desviación estándar: 6,561 ng/g de peso seco; LOD para los plaguicidas organoclorados de 0,01 ng/g de peso seco).

97. La información del anexo E (2019) del Canadá indica que se detectó metoxicloro en tres de las 141 muestras de peces recogidas entre 1977 y 1993. Se detectó metoxicloro en una muestra de peces recogida en 1981 (2 µg/kg; n = 6), otra en 1988 (18 µg/kg; n = 44) y otra en 1990 (5 µg/kg; n = 9). Estos datos muestran niveles mensurables de metoxicloro en los tejidos de los peces durante el período de tiempo en que el metoxicloro se usó en el Canadá. No se dispone de información sobre los tejidos de los peces en el Canadá después de 1993 (anexo E, 2019). Unyimadu y otros (2018) encontraron metoxicloro en altas concentraciones en pescado de agua salobre del río Níger (Nigeria) (rango de concentración de 29,3 a 740,8 µg/kg de peso fresco; n=60; tasa de recuperación: 77±3,3 %; pescado adquirido en los puntos de desembarco en julio de 2009), (comunicación personal de Unyimadu, enero de 2020). Enbaia y otros (2014) encontraron metoxicloro en pescado adquirido en el mercado de Trípoli en Libia de septiembre a noviembre de 2013. Las concentraciones medias de metoxicloro en cinco de las 15 especies de peces analizadas eran de 0,8 a 4 µg/kg.

98. Nalley y otros (1975) midieron la concentración de metoxicloro en muestras de grasa omental de mapaches (*Procyon lotor*) capturados vivos en dos condados del sur de Florida. Se detectó metoxicloro en 10 de las 20 muestras, en concentraciones de 0,16 a 3,07 ppm, con una única concentración de 36,82 ppm en una hembra adulta. Salvarani y otros (2019) estudiaron las concentraciones de plaguicidas organoclorados en los huevos de dos especies de tortugas marinas (*Eretmochelys imbricata* y *Chelonia mydas*) recogidos en Punta Xen e Isla Aguada (costa de México) en 2014 y 2015. Se detectó metoxicloro en los 114 huevos analizados (rango de concentración media de 0,059-1,060 ng/g de peso seco; recuperación >85 %). Según la Lista Roja de la Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza (UICN), la tortuga Carey (*Eretmochelys imbricata*) es una especie en peligro crítico de extinción, en cambio la tortuga verde (*Chelonia mydas*) está en la categoría de “preocupación menor”. Buah-Kwofie y otros (2018) estudiaron la acumulación de plaguicidas organoclorados en los tejidos grasos de cocodrilos del Nilo silvestres vivos del Parque del Humedal de iSimangaliso (Sudáfrica). El parque forma parte de una zona crítica para la biodiversidad. Se tomaron muestras de un total de 15 cocodrilos en 2016-2017. La población muestreada estaba compuesta por nueve adultos y seis sub-adultos. Las concentraciones de metoxicloro en las muestras de grasa de los cocodrilos del Nilo eran de 79 a 300 ng/g de peso húmedo (valor medio: 170±62 ng/g de peso húmedo; LOD: 0,12 a 0,4 ng/g de peso húmedo; frecuencia de detección=100 %).

99. Cindoruk y otros (2020) analizaron la concentración de plaguicidas organoclorados en muestras de pino (*Pinus pinea*) (aguas y ramas) recogidas en Gemlik (Turquía) entre enero y diciembre de 2016. La concentración máxima encontrada para el metoxicloro fue de 4,4 ng/g de peso seco para las ramas de pino (para los plaguicidas

organoclorados LOD $\leq 3,25$ pg y LOQ $\leq 9,087$ pg; tasa de recuperación del metoxicloro: $69,9 \pm 7$ %; comunicación personal de Cindoruk, mayo de 2020). Las ramas de pino contenían una mayor concentración de metoxicloro que las agujas. Austria indicó que se detectó metoxicloro, pero no se cuantificó (<10 $\mu\text{g/kg}$), en una de las 13 muestras de hierba recogidas en 2012, después de que Austria prohibiera su uso en 1993 (anexo E, 2019).

2.3.2 Exposición humana

100. Según la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2000), la vía más probable de exposición al metoxicloro es la inhalación o el contacto dérmico por parte de los trabajadores que participan en la fabricación, la manipulación o la aplicación de este compuesto. Los agricultores y los trabajadores que usan el metoxicloro como plaguicida son las poblaciones que tienen más probabilidades de recibir exposiciones superiores a la media (ATSDR, 2002).

101. Es posible que la población general esté expuesta a bajos niveles de metoxicloro por inhalación de polvos y aerosoles en el aire de las zonas circundantes a los lugares donde se utiliza metoxicloro. Sobre la base de los resultados del estudio sobre la exposición no ocupacional a los plaguicidas (realizado entre 1986 y 1988, antes de la eliminación gradual del metoxicloro en los Estados Unidos en 2000), la exposición por inhalación (aire de interiores y exteriores) al metoxicloro se encontraba entre 0,002 y 0,012 $\mu\text{g/día}$ (para un adulto de 70 kg) en Jacksonville (Florida), y era representativa de una zona de los Estados Unidos con un uso relativamente elevado de plaguicidas (USEPA, 1990). En una encuesta sobre residuos de metoxicloro en el polvo doméstico de 28 hogares de una zona agrícola de Colorado donde el uso de plaguicidas era común, se encontraron concentraciones de metoxicloro de 1,6 a 103 mg/kg (media: 14,9 mg/kg) en el 8 % de los hogares de los agricultores, de 1,9 a 144 mg/kg (media: 18,2 mg/kg) en el 9 % de los hogares de los trabajadores que manipulan plaguicidas, y de 1,5 a 29 mg/kg en el 2 % de los hogares del grupo de control (Starr y otros, 1974, citado en ATSDR, 2002). No está claro si la presencia de metoxicloro en los hogares del grupo de control era debida a la migración del metoxicloro desde edificios o campos cercanos donde se usaba el metoxicloro, o al uso de productos domésticos que contenían metoxicloro por parte de los residentes. Las poblaciones que viven o trabajan cerca de granjas donde recientemente se ha utilizado el metoxicloro en los cultivos o ganado, o que viven cerca de instalaciones de eliminación de desechos peligrosos que contienen metoxicloro, podrían estar expuestas a niveles de metoxicloro superiores a la media en el suelo y posiblemente en el agua (ATSDR, 2002).

102. Aunque el metoxicloro es poco soluble en el agua, se ha detectado en aguas superficiales, aguas subterráneas y en el agua potable (OMS, 2004).

103. Antes de la eliminación gradual y la prohibición del metoxicloro en los Estados Unidos y el Canadá, la fuente más probable de exposición al metoxicloro para la población general fuera de las zonas de mayor exposición era la contaminación de bajo nivel en los alimentos. En un estudio de la cesta de la compra realizado entre 1980 y 1982 en 13 ciudades de los Estados Unidos, los productos lácteos y los cereales o productos a base de granos contenían niveles que iban desde trazas hasta 0,004 mg/kg (Gartrell y otros 1986a, citado en ATSDR, 2002). El programa *Total Diet Study* de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha hecho un seguimiento de los contaminantes químicos en los alimentos de ese país, y ha calculado que la ingesta diaria media de metoxicloro en adultos (de 25 a 65 años de edad) fue de 0,1 a 0,3 ng/kg/día en el período 1986-1991 (Gunderson, 1995b, citado en ATSDR, 2002); de 0,6 a 0,9 ng/kg/día en el período 1984-1986 (Gunderson, 1995a, citado en ATSDR, 2002); y de 4 ng/kg/día en el período 1980-1982 (Gartrell y otros, 1986b, citado en ATSDR, 2002). Se observa una disminución progresiva de la ingesta diaria media de metoxicloro desde 1980 hasta 1991. En el Canadá, entre 1980 y 1985 el metoxicloro generalmente no fue detectado en verduras, frutas, carnes o productos lácteos (Davies, 1988; Frank y otros, 1987b, citado en ATSDR, 2002). Sin embargo, se detectó en niveles bajos (4 $\mu\text{g/kg}$) en las fresas (Frank y otros, 1987a, citado en ATSDR, 2002). La exposición al metoxicloro por vía alimentaria puede ser elevada en personas que consumen grandes cantidades de pescado y marisco procedentes de aguas contaminadas por metoxicloro. Sin embargo, por lo general el pescado de los Grandes Lagos no contenía niveles detectables de metoxicloro, y con poca frecuencia se comunicaron niveles elevados de entre 10 y 120 $\mu\text{g/kg}$ (Camanzo y otros, 1987; Devault, 1985, citado en ATSDR, 2002).

104. El informe de 2018 sobre los residuos de plaguicidas en la Unión Europea (incluye Islandia y Noruega) (EFSA, 2020) hace un resumen de los resultados facilitados por los países e identifica las esferas de preocupación en relación con el cumplimiento de los límites legales de residuos de plaguicidas en los alimentos. La EFSA también evaluó la exposición alimentaria de los consumidores a los residuos de plaguicidas en las muestras de productos alimentarios y realizó un análisis de los riesgos alimentarios crónicos y agudos para los consumidores europeos. Sobre la base del análisis de los resultados de los residuos de plaguicidas en la Unión Europea de 2018 (incluidos Islandia y Noruega) (EFSA, 2020), el metoxicloro fue cuantificado en cinco de las 56.428 muestras de alimentos de 30 países (tasa de cuantificación del 0,01 %). Se detectó metoxicloro en una muestra de producto animal (en grasa de equino) y en cuatro muestras de granos de café (importados de fuera de la Unión Europea: el Brasil, Etiopía, el Perú y Uganda) en concentraciones de 0,01 a 0,05 mg/kg (LOQ de 0,01 mg/kg). Se llegó a la conclusión de que la exposición alimentaria aguda a este plaguicida no era motivo de preocupación para la salud de los consumidores. La exposición crónica al metoxicloro es, según los escenarios de límite inferior y superior ajustados, del 0,095 al 1,9 % de la dosis

diaria aceptable. La EFSA llegó a la conclusión de que la exposición alimentaria crónica a los residuos de metoxicloro en los productos alimentarios analizados probablemente no planteaba problemas para la salud de los consumidores. En el apéndice se presentan los resultados de los informes sobre los residuos de plaguicidas de 2013 y 2016.

105. Shaker y Elsharkawy (2015) analizaron muestras de leche de búfala cruda del Alto Egipto para detectar plaguicidas organoclorados. Las muestras se recogieron en la ciudad de Assiut entre febrero y agosto de 2013. Según los autores, los plaguicidas en la leche se originan a partir del pienso, hierba o ensilado de maíz contaminados, y de la aplicación directa de plaguicidas en el ganado lechero. Se detectó metoxicloro en el 66 % de las muestras ($n=30$). Las concentraciones de metoxicloro en la leche de búfala cruda eran de 0,130 a 0,200 mg/kg. Aunque el metoxicloro está prohibido en Egipto desde 1996, el redactor de este informe opina que los niveles detectados en la leche de búfala sugieren la posibilidad de que se siguiera utilizando en el momento de la toma de muestras.

106. Bolor y otros (2018) estudiaron los niveles de residuos de plaguicidas organoclorados en tres vegetales diferentes: lechuga, cebolla y col de las granjas de Kumasi (Ghana) en septiembre de 2014. Las concentraciones medias de metoxicloro en los vegetales eran de 9,02 a 184,1 $\mu\text{g/kg}$ (0,009 a 0,184 mg/kg). Los autores observaron que las concentraciones medidas eran superiores al límite máximo de residuos (LMR) de la Unión Europea (0,01 mg/kg) para estas hortalizas (Base de datos de plaguicidas de la Unión Europea, 2019). Sin embargo, el LMR de la Unión Europea para el metoxicloro no se basa en riesgos específicos sino en el límite inferior por defecto para la determinación analítica en la legislación de la Unión Europea. Además, Bolor y otros (2018) informaron de que las ingestas diarias estimadas de metoxicloro resultantes de los niveles medidos en las verduras no superaban la dosis diaria aceptable de 0,005 mg/kg/día establecida por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA). Por consiguiente, los niveles comunicados no conllevan riesgo para la población. Sin embargo, los niveles detectados en algunas de las hortalizas superaron significativamente los niveles de las muestras de suelo correspondientes.

107. Adeleye y otros (2019) estudiaron la concentración de metoxicloro en hortalizas de hoja (amaranto y calabaza acanalada) recogidas en el sudoeste de Nigeria entre noviembre de 2017 y enero de 2018. La concentración media de metoxicloro en el amaranto fue de $4,590 \pm 2,774$ mg/kg de peso seco y en la calabaza acanalada de $6,223 \pm 2,489$ mg/kg de peso seco (LOD de 0,0091 mg/kg y tasa de recuperación de 96,19 %). Los autores estimaron el riesgo no carcinógeno para la salud (sobre la base de una dosis de referencia para los efectos en la reproducción y el desarrollo (DdR) de 0,005 mg/kg/día) para el amaranto y la calabaza acanalada y determinaron que el cociente de riesgo del metoxicloro era superior a 1, tanto para los niños como para los adultos, por lo que el consumo de estas hortalizas representaba un riesgo potencial. Los autores afirmaron que el hecho de que los agricultores usaran agua del río podría contribuir a la existencia de residuos de plaguicidas organoclorados en las hortalizas. Según Adeleye y otros (2019), la contaminación puede provenir del suelo en el que se plantaron las hortalizas o del transporte a larga distancia de los plaguicidas organoclorados que se aplican a los cultivos en otros lugares.

108. Se vigiló la exposición en dos poblaciones no ocupacionales que vivían en zonas de agricultura intensiva. Se analizó el suero sanguíneo de 39 hombres que vivían en el sur de Honduras (Steinberg y otros, 1989, citado en ATSDR, 2002). Las muestras de suero fueron tomadas en 1988. De la población estudiada, 20 hombres, los del grupo de ensayo, vivían y trabajaban en tres cooperativas agrícolas cerca de Choluteca, donde el uso de plaguicidas era intenso (de 16 a 30 aplicaciones al año), o en sus alrededores, y 19 de hombres, los del grupo de control, vivían en un pueblo cerca de Choluteca donde los plaguicidas se aplicaban solo una vez por temporada. Se detectó metoxicloro en el suero de un hombre del grupo de control en una concentración de 5,16 mg/l, pero en ninguno de los otros participantes se detectaron concentraciones por encima del umbral de detección ($<0,24$ a 4,07 mg/l). Sin embargo, Carreño y otros (2007) encontraron niveles de plaguicidas organoclorados en el suero de 220 hombres jóvenes sanos (edad media: 20,75 años; rango: 18 a 23 años) que vivían en zonas del sur de España caracterizadas por la agricultura intensiva de invernadero. Se desconoce la fecha en que se tomaron las muestras. La concentración media de metoxicloro en las muestras de suero de hombres jóvenes fue de 2,84 ng/ml (desviación estándar: 5,09 ng/ml; máximo: 53,8 ng/ml; $n=220$; frecuencia: 60,7 %; se desconoce la tasa de recuperación para el metoxicloro).

109. Existen pocos datos sobre la exposición de los niños al metoxicloro o a sus productos de degradación. La exposición de un niño puede diferir de la de un adulto en muchos aspectos. Los niños son especialmente vulnerables a la exposición a los plaguicidas porque consumen una mayor cantidad de alimentos y agua en relación con su peso corporal, en comparación con los adultos. Los niños pequeños suelen jugar cerca del suelo y, por lo tanto, son más propensos que los adultos a entrar en contacto con la suciedad (exposición dérmica) y el polvo que se encuentra en las alfombras de las casas, la suciedad que se encuentra fuera de la casa o el césped (inhalación de partículas de suelo en el aire). También es posible que los niños ingieran, intencionadamente o no, tierra que contenga bajos niveles de metoxicloro (ATSDR, 2002).

110. En un estudio realizado en zonas residenciales de Carolina del Norte (área metropolitana de Raleigh-Cary) en 1996 (antes de la prohibición del metoxicloro en los Estados Unidos), se recogió polvo doméstico, se separó en fracciones de siete tamaños diferentes (ente <4 y 500 μm de diámetro) y se vigiló la presencia de residuos de plaguicidas (Lewis y otros, 1999, citado en ATSDR, 2002). La concentración de metoxicloro comunicada por los autores para las partículas de polvo de cada tamaño fue la siguiente: 250 a 500 μm , 120 ng/g; 150 a 250 μm ,

210 ng/g; 106 a 150 µm, 310 ng/g; 53 a 106 µm, 570 ng/g; 25 a 53 µm, 740 ng/g; 4 a 25 µm, 680 ng/g; y <4 µm, 1.000 ng/g. Lewis y otros (1999; citado en ATSDR, 2002) afirman que la ingesta, la exposición dérmica y la inhalación de polvo doméstico pueden representar una parte sustancial de la exposición de un niño a los plaguicidas. En otro estudio, se analizaron alimentos representativos de las dietas de ocho grupos de población (desde lactantes hasta adultos de edad avanzada), se prepararon para ser consumidos y se midió su contenido en residuos de plaguicidas utilizando los métodos del programa *Total Diet Study* revisado de la FDA (abril de 1982) (Gunderson, 1995a, citado en ATSDR, 2002). Se calculó que, durante el período de estudio 1986-1991, la ingesta media diaria para niños y jóvenes adultos fue la siguiente: para niños y niñas de 6 a 11 meses de edad, 0,4 ng/kg/día; para niños y niñas de 2 años de edad, 0,9 ng/kg/día; para niñas de 14 a 16 años de edad, 0,3 ng/kg/día; y para niños de 14 a 16 años de edad, 0,4 ng/kg/día (Gunderson, 1995b, citado en ATSDR, 2002). Durante el período de estudio 1984-1986, la ingesta de metoxicloro fue la siguiente: para niños y niñas de 6 a 11 meses de edad, 1,0 ng/kg/día; para niños y niñas de 2 años de edad, 2,4 ng/kg/día; para niñas de 14 a 16 años de edad, 0,8 ng/kg/día; para niños de 14 a 16 años de edad, 0,6 ng/kg/día; y para adultos de 25 a 65 años de edad, entre 0,6 y 0,9 ng/kg/día (Gunderson, 1995a, citado en ATSDR, 2002). Durante el período de estudio 1980-1982, la ingesta de metoxicloro fue la siguiente: para niños y niñas de 6 a 11 meses de edad, 19 ng/kg/día; para niños y niñas de 2 años de edad, 4 ng/kg/día; y para adultos de 25 a 65 años de edad, entre 4 ng/kg/día (Gartrell y otros, 1986b, citado en ATSDR, 2002). En todos los grupos de población se observa una reducción de la ingesta diaria estimada de metoxicloro durante el período 1980-1991.

111. Otra posible fuente preocupante de exposición al metoxicloro para los niños es la ropa de trabajo de los padres o el equipo utilizado para la aplicación de productos que contienen metoxicloro. Este modo de exposición es de especial preocupación en las zonas agrícolas y alrededor de hogares donde se usan los plaguicidas para el césped y el jardín o en interiores (ATSDR, 2002). López-Espinosa y otros (2008) investigaron la presencia de residuos de plaguicidas organoclorados en 52 muestras de grasa de niños (edad media 7 años (0 a 15 años)) que vivían en el sur de España. Se desconocen las ocupaciones y actividades de los padres de los niños. Sin embargo, las muestras proporcionan información sobre la exposición de los niños en una zona predominantemente agrícola. Según los autores, los niños pueden estar expuestos a los plaguicidas organoclorados en el útero a través de la placenta (López-Espinosa y otros, 2007) y después del nacimiento a través de la lactancia (Noren y Meirionyte, 2000; Solomon y Weiss, 2002). Se recogieron muestras de grasa entre 1994 y 1996, cuando el metoxicloro todavía se utilizaba en la Unión Europea. Se encontró metoxicloro en los tejidos adiposos de 3 de los 52 niños, con una concentración media de 16 ± 20 ng/g de lípido (percentiles entre $\geq$ LOD: P25=52 ng/g de lípido; P50=121 ng/g de lípido y P75=680 ng/g de lípido). La concentración media ($\pm$ S.D.) se calculó para todo el grupo, y se calcularon los percentiles 25, 50 y 75 para las muestras con concentraciones de metoxicloro $\geq$ LOD. No se dispone de datos brutos y no está claro cómo se han considerado los datos <LOD en el cálculo de la concentración media, ni la distribución utilizada para calcular los percentiles.

112. En los animales, el metoxicloro y los metabolitos del metoxicloro, que tienen efectos estrogénicos, pueden transferirse de una madre lactante a sus bebés recién nacidos a través de la leche materna. El metoxicloro y sus metabolitos probablemente pueden atravesar la placenta y se han detectado en la leche materna humana (ATSDR, 2002).

113. Damgaard y otros (2006) estudiaron 62 muestras de leche de madres de niños con criptorquidia (29 danesas y 33 finlandesas) y 68 muestras de madres de niños sanos (36 danesas y 32 finlandesas). Este estudio se realizó en Finlandia y Dinamarca de 1997 a 2001, cuando el metoxicloro todavía se utilizaba en la Unión Europea. Las concentraciones de metoxicloro en las muestras de leche materna humana fueron de 0,06 a 1,12 ng/g de lípido (muestras de madres de niños con criptorquidia) y de 0,05 a 0,41 ng/g de lípido (muestras de madres de niños sanos), con una tasa de detección total del 26,9 %. No hubo diferencias significativas en los factores de confusión más comunes (contenido de lípidos en la leche materna, edad materna, IMC materno, paridad y hábitos de fumar, edad gestacional, peso al nacer y longitud de los niños) entre el grupo de ensayo y el grupo de control del estudio, con la excepción del grupo danés, en el que la edad gestacional era ligeramente diferente. El metoxicloro se detectó en concentraciones ligeramente más altas en las muestras de leche de las madres que dieron a luz a niños con criptorquidia que en las de las madres que dieron a luz a niños sanos. Sin embargo, las diferencias entre los niños con criptorquidia y los niños sanos no fueron estadísticamente significativas en lo que respecta al metoxicloro (Damgaard y otros, 2006). Kao y otros (2019) encontraron metoxicloro en la leche materna de 26 de 55 madres sanas (tasa de detección 47 %; edad media 29,5 años) en el sur de Taiwán, provincia de China. Las muestras de leche se recogieron entre 2007 y 2010. La concentración media de metoxicloro en la leche materna fue de $0,106 \pm 0,149$ ng/g de lípido (valores entre n.d. y 0,620 ng/g de lípido; n=55; n>LOD = 26; los LOD para los plaguicidas organoclorados eran de 0,0151 a 0,0540 ng/g de lípidos). Según los autores, los plaguicidas organoclorados están prohibidos en Taiwán, provincia de China, desde 1975.

114. Luo y otros (2016) midieron el nivel de plaguicidas organoclorados en la sangre del cordón umbilical de 972 mujeres embarazadas sanas (edad media: 26,6 años) que residían en la cuenca fluvial del río Huaihe (China). Ninguna de las mujeres había estado expuesta a los plaguicidas organoclorados por razones profesionales. Las recuperaciones de todos los compuestos estaban entre el 72 % y el 119 % en las muestras de plasma y los LOD y LOQ fueron de 0,08 a 2,31 ng/ml y de 0,26 a 7,69 ng/ml, respectivamente. Las muestras se recogieron entre noviembre de 2013 y junio de 2014. El metoxicloro fue uno de los plaguicidas organoclorados que se encontró con más frecuencia en las

muestras (rango: n.d.-33,75 ng/ml; media: 0,98±1,42 ng/ml, mediana 1,00 ng/ml, frecuencia: 74,49 %; tasa de recuperación: 98,5 %). Las concentraciones de metoxicloro en la sangre del cordón umbilical guardaban una correlación positiva significativa con el consumo de carne roja (cerdo, vaca y cordero) por parte de las madres. Los autores compararon los niveles encontrados en la sangre del cordón umbilical con los de otros países o regiones. Informaron de que los niveles de metoxicloro en la sangre del cordón umbilical eran más altos en su estudio que en el de Shanghai (China) (media: 0,0259 µg/l o 25,9 ng/l, mediana 0,02 µg/l o 20 ng/l, nivel máximo 1,23 µg/l o 1.230 ng/l, frecuencia: 1,5 %; muestras recogidas en 2008-2009 de 1.438 mujeres embarazadas; Cao y otros, 2011, citado en Luo y otros, 2016) y más bajos que en el de Granada, España (media 3,32±4,01 ng/ml, mediana 1,44 ng/ml; nivel máximo: 21,51 ng/ml; frecuencia: 34,4 %; muestras tomadas entre 2000 y 2002 de una cohorte de 318 parejas madre-hijo (edad media de las madres: 31,91 años); Mariscal-Arcas y otros, 2010, citado en Luo y otros, 2016).

115. Cabrera-Rodríguez y otros (2020) encontraron metoxicloro en 4 de las 447 (0,9 %) muestras de sangre de cordón umbilical de La Palma (Islas Canarias, España) recogidas entre marzo de 2015 y abril de 2016, con recuperaciones de laboratorio $\geq 98,2$ % para el metoxicloro (comunicación personal de Pérez Luzardo, abril de 2020). Las concentraciones de metoxicloro en las muestras de sangre del cordón umbilical se situaban en el rango de 0,004-0,132 ng/ml, si bien el metoxicloro se prohibió en la Unión Europea en 2006. Jiménez Torres y otros (2006) midieron el nivel de plaguicidas organoclorados en el tejido adiposo y el suero de 72 mujeres (de 18 a 35 años de edad) que dieron a luz en el sur de España. Se desconoce la fecha en que se tomaron las muestras. Se encontró metoxicloro en 3 de las 72 (4,1 %) muestras de tejido adiposo de mujeres embarazadas en un rango de concentración de 106 a 817,85 ng/g de grasa (valor medio: 347,73 ng/g de grasa; SD: 407,19 ng/g de grasa; tasa de recuperación: 97 %). Sin embargo, no se detectó metoxicloro en el suero.

2.4 Evaluación del peligro de las variables que son motivo de preocupación

116. No se ha comunicado ninguna clasificación armonizada para el metoxicloro a nivel de la Unión Europea (véase el anexo VI del Reglamento (CE) N° 1272/2008 (Reglamento CLP)) ni a ningún otro nivel. Las clasificaciones y etiquetados notificados por la Unión Europea se indican en el apéndice. Según la clasificación facilitada por las empresas a la ECHA en las notificaciones de la CLP, esta sustancia es muy tóxica para la vida acuática (con efectos duraderos), puede causar daños a los órganos, es nociva (si se ingiere, en contacto con la piel, si se inhala) y se sospecha que puede perjudicar a la fertilidad o dañar al feto.

2.4.1 Efectos ecotoxicológicos

2.4.1.1 Efectos adversos en organismos acuáticos

117. La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2004), sobre la base de los datos disponibles, clasificó el metoxicloro como altamente tóxico ($CL_{50}^{16} < 0,1$ mg/l) para los animales acuáticos (peces e invertebrados) en base a una exposición aguda. Las estimaciones de toxicidad eran bajas, de hasta 0,0005 mg/l para los invertebrados de agua dulce (USEPA, 2004). Las especies de invertebrados parecen ser las más sensibles en los ensayos de toxicidad crónica y aguda para el metoxicloro. Según Anderson y DeFoe (1980), HSDB (2009) y USEPA (2019), las concentraciones letales (CL_{50}) agudas para los invertebrados acuáticos eran en su mayoría inferiores a 1 µg/l o 1.000 ng/l, y para los peces eran de unos 10 µg/l o 10.000 ng/l. Las NOEC crónicas son escasas para el metoxicloro, pero las encontradas para los peces e invertebrados acuáticos están por debajo de 1,3 µg/l o 1.300 ng/l.

118. Las conclusiones presentadas en el párrafo anterior se confirman en el estudio realizado por Maltby y otros (2005). Los autores calcularon la distribución de sensibilidad de especies (SSD) para el metoxicloro basándose en datos de toxicidad aguda (debido a la falta de valores de NOEC para esta sustancia) y en un modelo logarítmico normal. Las SSD se utilizan para calcular la concentración a la que se verá afectada una determinada proporción de especies, denominada concentración peligrosa (HC) para p (%) de especies (HC_p). La HC más frecuentemente estimada es la HC_5 . La referencia no proporcionaba información sobre los datos utilizados en la DSS, pero mencionaba que se habían extraído de bases de datos sobre toxicidad existentes (por ejemplo, la base de datos RIVM), bibliografía publicada y datos de la industria no publicados. Las variables seleccionadas fueron la concentración mediana letal o la concentración eficaz media (CE_{50}) en relación con la inmovilidad de los animales. La duración del ensayo fue de 2 a 21 días para los peces y de 1 a 7 días para los invertebrados. Las estimaciones de HC_5 para el metoxicloro, calculadas con el programa ETX, fueron de 0,47 µg/l o 470 ng/l para los artrópodos acuáticos (0,37 µg/l o 370 ng/l si se restringe a los artrópodos de agua dulce) y 4,56 µg/l o 4.560 ng/l para los vertebrados acuáticos. Se llegó a la conclusión de que el metoxicloro era más tóxico para los artrópodos que para los vertebrados (peces y anfibios). Además, el metoxicloro parece tener una toxicidad similar a la del contaminante orgánico persistente

¹⁶ La toxicidad aguda relacionada con la exposición acuática generalmente se expresa en términos de una concentración que es letal para el 50 % de los organismos de ensayo (concentración letal, CL_{50}), causa un efecto adverso mensurable para el 50 % de los organismos de ensayo (por ejemplo, inmovilización de las dafnias), o conduce a una reducción del 50 % en las respuestas de los organismos de ensayo (tratados) en comparación con las respuestas de los organismos de control (no tratados) (por ejemplo, la tasa de crecimiento de las algas) tras una exposición de horas o días, expresada como concentración efectiva, EC_{50} .

lindano para los artrópodos de agua dulce, los artrópodos acuáticos y los vertebrados (HC₅ de 1,7 µg/l o 1.700 ng/l para los artrópodos de agua dulce, HC₅ de 0,79 µg/l o 790 ng/l para los artrópodos acuáticos y HC₅ de 4,84 µg/l o 4.840 ng/l para los vertebrados).

119. En varios experimentos se ha investigado si el metoxicloro tiene efectos estrogénicos en la fauna acuática (ATSDR, 2002). Los datos indican que el metoxicloro tiene efectos de perturbación endocrina en la fertilidad, el crecimiento y el desarrollo de los peces (Smeets y otros, 1999, citado en ATSDR, 2002), los anfibios (Ingermann y otros, 1997 e Ingermann y otros, 1999, citado en ATSDR, 2002) y los erizos de mar (Mwatibo y Green, 1997, citado en ATSDR, 2002). A veces los efectos del metoxicloro son paralelos a los del estradiol y a veces hay diferencias, sutiles o drásticas, respecto a los efectos del estradiol. Por lo tanto, es probable que no todos los efectos del metoxicloro en las especies silvestres acuáticas estén mediados por los receptores de estrógeno. Puede haber muchos mecanismos diferentes implicados en los diversos efectos y las diferentes especies (ATSDR, 2002). El metoxicloro presentó actividad tiroidea en la prueba de la metamorfosis de los anfibios (AMA), pero en cambio no lo hizo en ninguno de los ensayos con roedores. Sin embargo, en la prueba AMA se analizó una gama de productos químicos más reducida que en los otros ensayos (Pickford, 2010 y OCDE, 2012b).

120. No se han encontrado datos de ecotoxicidad para los organismos bentónicos que habitan en los sedimentos.

2.4.1.2 Efectos adversos en organismos terrestres

121. Según la USEPA (2004), el metoxicloro es prácticamente no tóxico para las aves tanto por exposición oral aguda (DL₅₀ > 2000 mg/kg) como por exposición alimentaria subaguda (CL₅₀ > 5000 mg/kg/día). Sin embargo, la USEPA (2004) mencionó que los efectos del metoxicloro en el desarrollo y en el eje hipotálamo-pituitaria-gonadal suscitan preocupación por los posibles efectos que podría tener en la perturbación endocrina de los animales no destinatarios. Estas preocupaciones se ven subyugadas por la similitud estructural del metoxicloro y el DDT. La falta de datos sobre la reproducción de las aves en relación con el metoxicloro es una gran incertidumbre, dado el reconocido riesgo reproductivo crónico asociado con el DDT por el adelgazamiento de las cáscaras de huevo.

122. Según la base de datos de ecotoxicidad de plaguicidas de la Oficina de Programas sobre Plaguicidas de la USEPA, el metoxicloro tiene una DL₅₀-48h de 23,57 µg/individuo (estudios de contacto de la DL₅₀) para la abeja de la miel (*Apis mellifera*). Para los ensayos se utilizaron metoxicloro de grado técnico y abejas adultas. La USEPA ha considerado que los datos de este estudio son datos básicos (aceptables). Para la realización de este ensayo se siguió la directriz: [141-1] *Honey Bee Acute Contact LD₅₀* (FIFRA 158.590). Se trata de un ensayo de toxicidad aguda por contacto en el que el metoxicloro se aplicó por vía tópica o se absorbió por vía dérmica (USEPA, 2019).

123. Según la ATSDR (2002), la exposición al metoxicloro por vía oral en animales de laboratorio ha demostrado que las dosis altas de metoxicloro pueden causar lesiones neurológicas (temblores, convulsiones, etc., observadas en grandes dosis agudas de ≥ 1.000 mg/kg/día de metoxicloro en aceite administrado a ratas por vía oral con sonda (LOAEL¹⁷ de 2.500 mg/kg/día (disminución de la actividad locomotora) y 3.000 mg/kg/día (temblores); Cannon Laboratories, 1976 y Dikshith y otros, 1990, citado en ATSDR, 2002) y de 1.000 a 4.000 mg/kg/día de metoxicloro administrado a perros durante 8 a 24 semanas; Tegeris y otros, 1966, citado en ATSDR, 2002), pero la mayoría de los estudios indican que el sistema reproductivo es el más sensible al metoxicloro. Los tipos de efectos reproductivos observados son indicativos de que se producen interferencias en las acciones normales del estrógeno o el andrógeno. Según la ATSDR (2002), los estudios mecanicistas han confirmado que los metabolitos del metoxicloro pueden competir con el estrógeno por la unión a los receptores de estrógeno, y así antagonizar o imitar algunos efectos del estrógeno. Otros estudios han demostrado que el metoxicloro o sus metabolitos pueden interactuar con el receptor de andrógeno y antagonizar los efectos androgénicos (ATSDR, 2002). Estos efectos están respaldados, además, por las predicciones de los modelos ToxCast (USEPA, 2020b). Se predice que el metoxicloro sea un agonista de estrógeno débil (un débil aglutinante de estrógeno), posiblemente también un antagonista de estrógeno débil, y un antagonista de andrógeno. En las hembras, estas interacciones pueden dar lugar a la alteración en el ciclo del celo (se observó apertura vaginal y celo precoces en ratas hembras expuestas en el útero, durante la lactancia y después del destete a dosis de 5 a 150 mg/kg/día; LOAEL de 5 mg/kg/día para la apertura vaginal precoz; Chapin y otros, 1997 y Harris y otros, 1974, citado en ATSDR, 2002), reducción de la fecundidad (se observó en ratas hembras después de una exposición oral de duración intermedia a dosis de metoxicloro de 50 a 150 mg/kg/día entre el día 14 de la gestación y el día 42 después del parto; LOAEL de 50 mg/kg/día; Chapin y otros, 1997, citado en ATSDR, 2002), y aumento de las pérdidas previas y posteriores a la implantación (en ratas hembras tras una exposición oral aguda a dosis de metoxicloro de grado de laboratorio de 100 a 250 mg/kg/día; NOAEL¹⁸ de 100 mg/kg/día y LOAEL de 250 mg/kg/día; Cummings y Gray, 1987, 1989; Cummings y Laskey, 1993; Cummings y Perreault, 1990, citado en ATSDR, 2002).

124. Los efectos en los machos pueden incluir retrasos en la maduración sexual (observado en ratas macho expuestas por vía oral a 100 a 400 mg/kg/día de metoxicloro a partir del día 21 después del parto durante un período entre 56 días y 10 meses; LOAEL de 100 mg/kg/día; Gray y otros, 1989, 1999 citado en ATSDR, 2002), atrofia

¹⁷ Nivel mínimo con efecto nocivo observado (LOAEL).

¹⁸ Abreviatura de “ningún nivel de efecto adverso observado”, por sus siglas en inglés.

en los órganos reproductivos y las glándulas accesorias (observado en ratas macho expuestas por vía oral a 50-150 mg/kg/día de metoxicloro; Chapin y otros, 1997 citado en ATSDR, 2002), y alteración en el comportamiento sexual o socio-sexual (observado en ratas macho expuestas en el útero, durante la lactancia y después del destete a LOAEL de 60 mg/kg/día durante 6 semanas; Harris y otros, 1974, citado en ATSDR, 2002). Muchos de estos efectos pueden estar mediados por la alteración de los niveles hormonales (ATSDR, 2002). Algunos de estos efectos también fueron comunicados por Aoyama y otros (2012).

125. Aoyama y otros (2012) realizaron un estudio sobre la toxicidad para la reproducción en dos generaciones de ratas, de conformidad con el ensayo 416 de las Directrices de la OCDE. Se utilizaron ratas SPF Sprague Dawley de ambos sexos, que fueron expuestas al metoxicloro en su dieta (0, 10, 500 y 1500 ppm) durante dos generaciones sucesivas. En las hembras se observaron los siguientes efectos reproductivos a 500 y 1500 ppm: ciclo de celo prolongado, reducción de la fecundidad, reducción del número de sitios de implantación, reducción del número de crías, y disminución del peso de los ovarios o aumento de la incidencia de quistes ováricos. Los efectos estrogénicos fueron demostrados por un aumento en el peso uterino de las crías destetados a 500 y 1500 ppm. En los machos se observaron los siguientes efectos adversos en el sistema reproductivo masculino: retraso en la separación prepucial (F1) y reducción del número de espermátidas o del recuento de espermatozoides en el epidídimo, con reducciones significativas del peso de los testículos, las vesículas seminales (con atrofia), el epidídimo y la próstata (con atrofia) (padre y F1). Los autores llegaron a la conclusión de que el NOAEL era de 10 ppm (al menos 0,600 mg/kg al día en los machos y 0,866 mg/kg al día en las hembras).

126. En animales, la pérdida de peso, así como los siguientes efectos observables, solo son causados por dosis de metoxicloro relativamente altas: aumento del peso relativo del hígado, observado en ratas que recibieron dosis de metoxicloro letales de 500 a 1.200 mg/kg/día por vía oral durante 13 a 16 semanas (NOAEL de 90 mg/kg/día y LOAEL de 1.200 mg/kg/día; Davidson y Cox, 1976, y Dikshith y otros, 1990, citado en ATSDR), alteración de los niveles de enzimas y proteínas observada en ratas que recibieron dosis de metoxicloro de 100 a 1.000 mg/kg/día durante 90 días; Dikshith y otros, 1990, citado en ATSDR, 2002), aspecto pálido y moteado, observado en conejas embarazadas a las que se les administró por vía oral LOAEL de 35,5 mg/kg/día de metoxicloro durante los días 7 a 19 del período de gestación (NOAEL de 5 mg/kg/día; Kincaid Enterprises, 1986, según se cita en ATSDR, 2002), cambios observables en los riñones como nefropatía tubular quística observada en ratas expuestas por vía oral a 861 mg/kg/día de metoxicloro en la dieta durante un período de 35 a 55 días (Tullner y Edgcomb, 1962, citado en ATSDR, 2002), aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN), observado en cerdos expuestos por vía oral a 1.000 mg/kg/día de metoxicloro en la dieta durante 24 semanas (Tegeris y otros, 1966, citado en ATSDR, 2002). Estos efectos probablemente no están mediados por un mecanismo estrogénico (ATSDR, 2002).

127. En animales, se observaron muertes y signos de fetotoxicidad tras la exposición al metoxicloro en el útero: disminución del peso corporal del feto, observado en las crías después de que la madres embarazadas estuvieran expuestas por vía oral a 200 mg/kg/día (LOAEL) durante los días 6 a 15 del período de gestación (Khera y otros, 1978, citado en ATSDR, 2002), aumento de la incidencia de costillas onduladas, observado en ratas expuestas al metoxicloro por vía oral en dosis de 40,8 mg/kg/día (LOAEL) o más durante los días 6 a 15 del período de gestación (Culik y Kaplan, 1976, citado en ATSDR, 2002), resorciones de fetos, observadas en ratas y conejos expuestos a 17,8-400 mg/kg/día (Culik y Kaplan 1976, Khera y otros, 1978 y Kincaid Enterprises, 1986, citado en ATSDR, 2002). Estos efectos se produjeron en presencia de toxicidad materna y es posible que no sean verdaderos signos de toxicidad del desarrollo relacionada con el tratamiento (ATSDR, 2002).

128. La exposición al metoxicloro durante el desarrollo puede afectar negativamente el sistema reproductivo de ratas y ratones tanto en los animales en desarrollo como en los adultos. Estos efectos son el resultado de la alteración del delicado equilibrio de los niveles hormonales, que varían en las diferentes etapas, durante el desarrollo fetal y postnatal por parte de los metabolitos de metoxicloro estrogénico (ATSDR, 2002). En la propuesta de inclusión del metoxicloro (UNEP/POPS/POPRC.15/4) figura más información sobre los efectos de la exposición al metoxicloro durante el desarrollo, como la reducción de la ovulación y la fecundación y el envejecimiento prematuro, posiblemente mediante la alteración de la expresión génica en los ovarios y la foliculogénesis.

129. Manikkam y otros (2014) examinaron el potencial del metoxicloro para promover la herencia transgeneracional epigenética de enfermedades que aparecen en la edad adulta y las regiones de metilación diferencial del ADN asociadas (es decir, las epimutaciones) en el espermatozoides. Se expuso a ratas hembras de la generación F0 en gestación al metoxicloro (200 mg/kg de peso corporal/día, 4 % de la DL₅₀ oral) mediante inyección intraperitoneal en DMSO transitoriamente durante el desarrollo de las gónadas del feto (días 8 a 14 del período de gestación). Luego se evaluaron las enfermedades de edad adulta en las generaciones F1 y F3 de la progenie del grupo de control (expuestas al vehículo) y de la progenie expuesta al metoxicloro. Se observó un aumento en las enfermedades renales, enfermedades de los ovarios y obesidad en los animales de la progenie expuesta al metoxicloro. Tanto en las hembras como en los machos, la incidencia de enfermedades aumentó en la generación F1: aumento en el peso de los riñones en machos y hembras, disminución del peso de los testículos, aumento de enfermedades ováricas (disminución de la reserva de folículos primordiales) y en la generación F3: aumento de enfermedades renales en las hembras, aumento de enfermedades ováricas (presencia de quistes en los ovarios), aumento de la obesidad en las hembras. La incidencia de enfermedades múltiples aumentó en la generación F3: enfermedades renales, enfermedades ováricas y obesidad.

130. Además, Manikkam y otros (2014) observaron una mayor incidencia de enfermedades en la progenie de la generación F4 de ratas de retrocruzamiento (hembras), lo que indica que la transmisión de la enfermedad ocurría principalmente a través de la línea germinal femenina. En el análisis del epigenoma del esperma de la generación F3 de la progenie de los machos de rata expuestos al metoxicloro se identificaron regiones metiladas del ADN (DMR) denominadas epimutaciones, en un estudio de promotores genéticos de todo el genoma. Se descubrió que estas epimutaciones eran específicas a la exposición al metoxicloro en comparación con otras epimutaciones de esperma, específicas a la exposición. Las observaciones indican que el metoxicloro tiene el potencial de promover la herencia transgeneracional epigenética de las enfermedades y las epimutaciones de la esperma parecen proporcionar biomarcadores epigenéticos específicos a la exposición para las enfermedades transgeneracionales y las exposiciones ambientales ancestrales. Anway y otros (2005) observaron efectos epigenéticos transgeneracionales similares en la fecundidad masculina.

131. No se han encontrado datos sobre la ecotoxicidad para los organismos del suelo, aunque este compartimento se considera el más relevante debido al uso de la sustancia.

2.4.1.3 Resumen de los efectos ecotoxicológicos

132. Sobre la base de los datos disponibles, el metoxicloro se ha clasificado como altamente tóxico para los invertebrados acuáticos y los peces (USEPA, 2004). Los artrópodos acuáticos son especies más vulnerables que los peces, con un HC₅ de 0,47 µg/l o 470 ng/l para los artrópodos acuáticos (0,37 µg/l o 370 ng/l si se restringe a los artrópodos de agua dulce). Se sospecha que el metoxicloro tiene efectos disruptivos en el sistema endocrino de los peces, los anfibios y los erizos de mar, afectando su fertilidad, crecimiento y desarrollo. El metoxicloro es prácticamente no tóxico en toxicidad aguda y subaguda para las aves, pero su toxicidad para la reproducción no ha sido probada. Dada la similitud estructural del metoxicloro con el DDT, la falta de datos sobre la reproducción de las aves en relación con el metoxicloro es una gran incertidumbre, ya que el riesgo reproductivo crónico asociado con el DDT por el adelgazamiento de las cáscaras de huevo es bien conocido. Los estudios en animales indican que las dosis altas de metoxicloro pueden causar lesiones neurológicas (temblores, convulsiones), pero la mayoría de los estudios indican que el sistema reproductivo es el más sensible al metoxicloro. Los tipos de efectos reproductivos observados son indicativos de que se producen interferencias en las acciones normales del estrógeno o el andrógeno. Además, las observaciones realizadas en ratas indican que el metoxicloro tiene el potencial de promover la herencia transgeneracional epigenética de las enfermedades y las epimutaciones de esperma asociadas.

2.4.2 Efectos adversos en la salud humana

133. Sobre la base de un examen de todos los datos disponibles, el CIIC clasificó el metoxicloro como carcinógeno del Grupo 3 (no clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para los seres humanos) (CIIC, 1987). Análogamente, la USEPA ha clasificado el metoxicloro como carcinógeno del Grupo D (no clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para los seres humanos sobre la base de que no se dispone de datos sobre los seres humanos y que las pruebas en animales no son concluyentes) (ATSDR, 2002 e IRIS, 2003). Sin embargo, un estudio de Kim y otros (2014) demostró que el metoxicloro podía inducir el crecimiento de las células cancerígenas ováricas al perturbar notablemente la expresión de las proteínas ciclina D1, p21 y Bax en las células cancerígenas ováricas BG-1 con receptores de estrógeno positivos. Es probable que el metoxicloro sea un promotor tumoral porque perturba la cooperación metabólica entre las células V79 sensibles y resistentes a la 6-tioguanidina (OMS, 2004). Además, se observó un aumento ligeramente positivo en un estudio de transformación que utilizó la línea celular BALB/3T3 (Dunkel y otros, 1981, citado en IRIS, 2003).

134. El potencial genotóxico del metoxicloro parece ser insignificante (OMS, 2004). En los ensayos de mutagenicidad se obtuvieron resultados negativos (con o sin activación metabólica) en bacterias, en levaduras, en ensayos sobre los daños en el ADN inducidos por metoxicloro, o en ensayos no programados de síntesis de ADN en cultivos de células de mamíferos (Probst y otros, 1981, citado en IRIS, 2003). En los ensayos de mutagenicidad en los seres humanos, el metoxicloro no produjo mutaciones en el locus de la timidina cinasa (TK) en células de linfoma humanas (Caspary y otros, 1998, citado en ATSDR, 2002).

135. Aunque los datos sobre los efectos del metoxicloro en la reproducción de los seres humanos son limitados, los datos obtenidos en animales e in vitro sugieren fuertemente que una exposición suficiente al metoxicloro puede afectar negativamente el desarrollo, la histopatología y el funcionamiento del sistema reproductivo humano (ATSDR, 2002). No existen estudios epidemiológicos sobre los efectos adversos del metoxicloro en el sistema reproductivo, pero los estudios in vitro revelan que los microsomas del hígado humano son capaces de metabolizar el metoxicloro en metabolitos con mayor actividad estrogénica (ATSDR, 2002).

136. La exposición al metoxicloro durante el desarrollo puede afectar negativamente el sistema reproductivo de animales en desarrollo y adultos. Estos efectos son el resultado de la alteración del delicado equilibrio de los niveles hormonales, que varían en las diferentes etapas, durante el desarrollo fetal y postnatal por parte de los metabolitos de metoxicloro estrogénico. En conjunto, los datos sobre animales sugieren que la exposición de los seres humanos al metoxicloro durante las etapas críticas del desarrollo puede afectar negativamente al desarrollo reproductivo, causando efectos que tal vez no se detecten hasta después de la pubertad (ATSDR, 2002).

137. Según la USEPA (2000), la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional de los Estados Unidos (OSHA) determinó que el límite de exposición admisible para el metoxicloro, expresado como un promedio ponderado en el tiempo, era de 15 mg/m³ (el promedio de la concentración de una sustancia a la que la mayoría de los trabajadores pueden estar expuestos sin efectos adversos, en una jornada normal de 8 horas o una semana laboral de 40 horas).

138. El nivel de riesgo mínimo se define como una estimación de la exposición diaria de los seres humanos a una sustancia que probablemente no presente un riesgo apreciable de efectos adversos (no carcinógenos) durante un período de exposición determinado. Para el metoxicloro se ha determinado un nivel de riesgo mínimo de 0,005 mg/kg/día para una exposición oral de duración intermedia (15 a 364 días). Este nivel de riesgo mínimo se basa en un LOAEL de 5 mg/kg/día (la dosis más baja comprobada) desde el día 14 del período de gestación hasta el día 42 después del parto para el inicio acelerado de la pubertad (es decir, apertura vaginal precoz) en ratas hembras inmaduras expuestas al metoxicloro en el útero, durante la lactancia y después del destete. La apertura vaginal precoz fue evidente (estadísticamente significativa) en todos los grupos tratados con metoxicloro (la apertura vaginal se produjo en los días 37,4, 35,2, 30,8 y 33,4 después del parto, respectivamente, para los grupos de 0, 5, 50 y 150 mg/kg/día). El LOAEL se dividió por un factor de incertidumbre de 1.000 (10 para la variación en la sensibilidad de los seres humanos, 10 para la extrapolación de datos de animales a seres humanos y 10 para la extrapolación de un LOAEL a un NOAEL; ATSDR, 2002).

139. En general, la dosis de referencia (RfD) es una estimación (en la que la incertidumbre puede ser de hasta un orden de magnitud) de la exposición diaria de la población humana (incluidos los subgrupos delicados) que no genera riesgo importante de efectos nocivos durante toda la vida (ATSDR, 2002). La USEPA obtuvo (en 1990) una RfD de 0,005 mg/kg/día (para la exposición oral crónica) sobre la base de un nivel sin efecto observado (NOEL) de 5,01 mg/kg/día para la toxicidad materna (observada en conejos como pérdida excesiva de camadas (abortos) en los grupos expuestos a dosis medias (35,5 mg/kg/día) y altas (251,0 mg/kg/día) durante los días 7 a 19 del período de gestación (IRIS 2003; Kincaid Enterprises 1986, citado en ATSDR, 2002). Sin embargo, esos valores se basaban en una base de datos incompleta, ya que varios organismos reguladores (USEPA, 2004) señalaron que las deficiencias en los datos disponibles impedían una evaluación exhaustiva de los riesgos. En consecuencia, el NOEL se dividió por un factor de incertidumbre de 1.000 (100 por las diferencias entre las especies y dentro de una misma especie y 10 por la mala calidad del estudio crítico y por el carácter incompleto de la base de datos sobre toxicidad crónica).

140. La ingesta diaria admisible (IDA) es una estimación de la cantidad de una sustancia que puede tomarse diariamente a través del aire, los alimentos o el agua potable durante toda la vida sin que exista un riesgo apreciable para la salud. La OMS (2004) obtuvo un valor de IDA para el metoxicloro de 0,005 mg/kg/día, basándose en el NOEL de 5,01 mg/kg/día para la toxicidad materna en conejos. La asignación del 10 % de la IDA al agua potable da como resultado un valor de orientación de 20 µg/l (OMS, 2004).

2.4.2.1 Estudios epidemiológicos

141. Un estudio epidemiológico en hombres realizado en Iowa y Minnesota sugirió que existía una relación entre la leucemia y la agricultura (Brown y otros, 1990). En este estudio, la razón de probabilidades (OR) para el metoxicloro aumentó en 2,2. Esto representaba 11 casos de leucemia entre 578 agricultores con exposición ocupacional al metoxicloro, frente a 16 casos entre 1.245 sujetos de control sin exposición conocida. El OR de 2,2 para el metoxicloro se ajustó a los factores de confusión, a saber: el estado vital, la edad, el estado, el consumo de tabaco, los antecedentes familiares de cáncer linfopoyético, las ocupaciones de alto riesgo y las exposiciones de alto riesgo. Este estudio sugiere una posible relación entre la exposición al metoxicloro y la leucemia. Sin embargo, no se puede llegar a una conclusión definitiva en cuanto a una posible relación entre la exposición al metoxicloro y la leucemia sobre la base de este único estudio en el que se ensayaron múltiples plaguicidas y múltiples factores de riesgo.

142. Mills y Yang (2006) evaluaron las tasas de incidencia de cáncer de mama del Registro de Cáncer de California (Estados Unidos), que recoge los datos de 1988 a 1999 de todo el estado distribuidos por provincias y condados e incluye información étnica y de raza. Los autores realizaron un análisis de regresión para evaluar la incidencia del cáncer de mama en función del uso de compuestos organoclorados en California, con un control de los factores de riesgo conocidos para el cáncer de mama como la edad, la fertilidad y la situación socioeconómica. Se evaluaron los datos sobre el uso de plaguicidas durante los años 1970-1988 a nivel de condado. En el estudio se indica que se observó un aumento del 16 % al 18 %, estadísticamente significativo, del riesgo de cáncer de mama en las mujeres latinas expuestas a los cuartiles más altos de metoxicloro. Un estudio transversal más reciente llevado a cabo en Egipto mostró que a partir de 2013 y 2014 se observaba un aumento del nivel de metoxicloro en el tejido tumoral de la mama en comparación con el tejido circundante normal (OR 4,5) (Eldakroory y otros, 2017). Se tomaron muestras de tejido de 70 mujeres de entre 29 y 58 años de edad con cáncer de mama. Se midió el contenido de plaguicidas organoclorados en las muestras y se analizaron los marcadores oncogénicos y apoptóticos. Se encontraron concentraciones más elevadas de metoxicloro en las muestras de tejido tumoral que en las muestras de tejido circundante normal, y las diferencias fueron estadísticamente significativas. Se observó una correlación débilmente positiva pero estadísticamente significativa entre el metoxicloro y el G2m (un punto de control anterior a la mitosis celular), y entre el metoxicloro y la anexina V (apoptosis temprana). El metoxicloro también mostró una correlación negativa con los marcadores PIM1 y Bcl-2. Estos estudios epidemiológicos muestran una asociación entre la

exposición al metoxicloro y la incidencia del cáncer de mama. Sin embargo, no se puede llegar a una conclusión definitiva en cuanto a una posible relación entre la exposición al metoxicloro y el cáncer de mama, ya que se ensayaron múltiples plaguicidas y múltiples factores de riesgo.

143. Se llevó a cabo un estudio epidemiológico transversal en adultos en una aldea rural (Cidade dos Meninos) de Río de Janeiro (sudeste del Brasil) cerca de una fábrica de plaguicidas que no estaba operativa pero en la que se habían abandonado existencias, y se observaron efectos diferenciales en hombres y mujeres asociados con la exposición a los plaguicidas organoclorados (Freire y otros, 2013). El estudio se llevó a cabo en una población de 303 hombres y 305 mujeres (edad media de 39 años) entre noviembre de 2003 y marzo de 2004. Se tomaron muestras de sangre intravenosa para analizar las concentraciones séricas de cada plaguicida organoclorado y los niveles de hormonas tiroideas (triyodotironina (T3) total y tiroxina libre (T4), hormona estimulante de la tiroides (TSH), anti-peroxidasa tiroidea (TPOAb) y anti-tiroglobulina (TgAb)). El LOD fue de 0,02 ng/ml para el metoxicloro. En las mujeres, las mayores concentraciones de metoxicloro se asociaron significativamente con el aumento de los niveles totales de T3. La detección de metoxicloro en el suero de los hombres se asoció con un aumento estadísticamente significativo de las probabilidades de tener niveles de TPOAb superiores a 10 U/ml (OR=2,19). Los niveles de TPOAb pueden ser un indicador útil de lesión o inflamación de la tiroides.

2.4.2.2 Neurotoxicidad

144. Los estudios en animales sugieren que la exposición al metoxicloro a niveles altos puede producir efectos neurológicos, como aprehensión, nerviosismo, aumento de la salivación, disminución de la actividad locomotora, temblores, convulsiones y muerte (en ratas, con un LOAELoral de 2.500 mg/kg/día (disminución de la actividad locomotora) y 3.000 mg/kg/día (temblores); Cannon Laboratories, 1976, citado en ATSDR, 2002). El metoxicloro sufre desmetilación para formar derivados fenólicos, y en menor medida también se producen reacciones de descloración y deshidrocloración (ATSDR, 2002). En las personas con una función hepática comprometida, los signos neurológicos pueden aparecer a niveles de exposición al metoxicloro más bajos. Se ha demostrado que el metoxicloro es un neurotóxico incluso en ausencia de transformación metabólica. Esto sugiere que la neurotoxicidad es del compuesto primario, y que esta es preocupante solo cuando se excede la capacidad metabólica para la O-desmetilación. Esta suposición se apoya en la observación de que los efectos neurológicos del metoxicloro son similares a los asociados con la exposición de los seres humanos y los animales al DDT, una sustancia química estructuralmente similar que se metaboliza muy lentamente. Se ha propuesto que el mecanismo por el cual el DDT, y por lo tanto posiblemente el metoxicloro, produce efectos neurológicos tiene que ver con la asociación a las membranas de una sustancia lipofílica, que altera el transporte de iones a través de las membranas neuronales (ATSDR, 2002).

145. En un estudio posterior realizado por Golub y otros (2004) en hembras de mono Rhesus (n=8/grupo), se administraron dosis orales diarias de dietilestilbestrol (DES) (0,5 mg/kg) y metoxicloro (MXC) (25 o 50 mg/kg) durante 6 meses antes y después de la edad prevista de la menarquia. Se evaluó el comportamiento de las hembras durante la exposición a las sustancias y durante los nueve meses siguientes. En el grupo MXC50 se observó que durante la exposición a las sustancias químicas la habilidad de discriminación visual sufría una mejora retardada y un peor rendimiento, y en el grupo DES se observaron algunos efectos similares. La memoria de reconocimiento visual, evaluada con retrasos de ≤ 3 s, no se vio afectada, aparentemente. En el grupo MXC50 también se observaron problemas en la adquisición de la memoria de trabajo espacial, evaluada después de la dosificación, así como posibles dificultades en la memoria de trabajo. La actividad motora espontánea, evaluada a intervalos de 6 meses, no se vio afectada por el tratamiento. Las latencias tardías máximas de la respuesta auditiva del tronco cerebral (ABR) fueron más cortas en el grupo DES 6 meses después del tratamiento, lo que sugiere efectos a largo plazo en el cerebro. El estudio sugiere que algunos aspectos de la función cerebral pueden ser modificados por la exposición al estrógeno exógeno durante el desarrollo de la pubertad. Aunque el DES es un estrógeno más potente, se observó un mayor efecto en el comportamiento del grupo que recibió altas dosis de MXC. Según los autores, los efectos diferenciales de los dos agentes sobre los subtipos de receptores de estrógeno (ER α y ER β) pueden ser relevantes para la diferencia entre los resultados conductuales.

2.4.2.3 Trastornos endocrinos

146. Según la USEPA (2004), el metoxicloro ha sido ampliamente examinado en la literatura científica en relación con sus efectos en los procesos de mediación endocrina y los trastornos del eje hipotálamo-pituitaria-gonadal. El metoxicloro puede metabolizarse in vivo formando dos compuestos desmetilados (2,2-bis-(p-hidroxifenil)-1,1,1-tricloroetano (HPTE) y 2,2-bis-(p-hidroxifenil)-1,1,1-dicloroetano (HPDE)) y dos compuestos metilados de anillo. Estos metabolitos se unen a los receptores de estrógeno y andrógeno. Por lo tanto, el metoxicloro puede perjudicar la función reproductiva a través de acciones sobre los receptores de estrógeno y andrógeno (Chen, 2014). Por ejemplo, la disminución de los niveles de progesterona sérica puede deberse a los efectos del metoxicloro sobre el estrógeno en los ovarios, por lo que se produce una disminución del desarrollo folicular y del cuerpo lúteo. Los efectos en los ovarios pueden ser causados directamente por los metabolitos del metoxicloro o pueden ser el resultado de los efectos en la pituitaria y el hipotálamo, que alteran la liberación de hormonas reguladoras afectando a las glándulas sexuales reproductivas y accesorias (ATSDR, 2002). Por último, los estudios con metoxicloro, como el de Gaido y

otros (2000), demuestran la complejidad de determinar el modo de acción de los metabolitos del metoxicloro que actúan simultáneamente como agonistas o antagonistas a través de uno o más receptores hormonales.

147. Los primates, al igual que los humanos, pasan por un largo y complejo período de desarrollo durante la adolescencia, lo que los convierte en importantes modelos para comprender los efectos del estrógeno exógeno durante este período. Golub y otros (2003) examinaron los efectos del metoxicloro (25 y 50 mg/kg/día) y el DES (0,5 mg/kg/día) durante el período peripuberal (6 meses antes y después de la edad prevista de la menarquia) en las hembras de mono Rhesus. Ambos tratamientos provocaron un aumento de la actividad del estrógeno en el suero (según se determinó con un ensayo in vitro de transcripción del receptor de estrógeno 1 (ER1)). El DES suprimió completamente el crecimiento durante la adolescencia (peso y altura) y la menstruación de forma reversible. También se detectaron efectos menores del metoxicloro (MXC) sobre el crecimiento y la menarquia. Tanto el DES como el MXC causaron la aparición prematura de una característica sexual secundaria, el enrojecimiento e hinchazón de la piel, pero en cambio retrasaron el crecimiento del pezón. Después de un período de recuperación de 8 meses, el tamaño del útero no se vio afectado por los tratamientos, pero se observaron algunos indicios de una mayor incidencia de quistes o masas ováricas en los grupos de ensayo. En los individuos tratados con MXC, los metabolitos de la hormona urinaria reflejaron una alteración en el ciclo del celo consistente en etapas foliculares más cortas. En conclusión, los datos indican que el DES tuvo un efecto importante en la maduración de los adolescentes y que el MXC también causó alteraciones en el desarrollo durante la adolescencia. Es posible que el patrón de los efectos de los agentes en todas las dosis se base en las especificidades de la acción estrogénica, como la relativa fijación y activación de los ER1 y ER2.

148. Según Gupta y otros (2007), el metoxicloro (MXC) inhibe el crecimiento e induce la atresia de los folículos antrales en los roedores. Se cree que los metabolitos MXC, mono-OH MXC (mono-OH) y bis-OH MXC (HPTE), son más tóxicos que el compuesto primario. Aunque varios estudios han examinado los efectos del MXC en los roedores, pocos estudios han evaluado los efectos del MXC en los primates. Gupta y otros (2007) investigaron los efectos del MXC y sus metabolitos mono-OH y HPTE en los folículos antrales de los babuinos. Se aislaron folículos antrales de ovarios de babuino adultos y se cultivaron con un vehículo (DMSO), MXC (1 a 100 µg/ml), mono-OH (0,1 a 10 µg/ml), o HPTE (0,1 a 10 µg/ml) durante 96 horas. El crecimiento fue evaluado en intervalos de 24 horas. Después del cultivo, los folículos fueron procesados para la evaluación histológica de la atresia. El MXC, el mono-OH y el HPTE inhibieron significativamente el crecimiento folicular y aumentaron la atresia, en comparación con el vehículo. Además, los efectos adversos del MXC y sus metabolitos sobre el crecimiento y la atresia en los folículos antrales de los babuinos se observaron a dosis más bajas (en un factor de 100) que las que causan efectos similares en los roedores. Estos datos sugieren que el MXC y sus metabolitos inhiben el crecimiento e inducen la atresia de los folículos antrales de los babuinos, y que los folículos de los primates son más sensibles al MXC que los folículos de los roedores.

149. White y otros (2005) (citado en la adición de ATSDR, 2012) demuestran que el metoxicloro (o sus metabolitos) tienen la capacidad de perjudicar el sistema inmunológico en desarrollo in vivo. Este estudio evaluó la inmunotoxicidad del metoxicloro en las generaciones F0 (madres) y F1 de ratas Sprague Dawley expuestas a una dieta sin isoflavonoides que contenía metoxicloro en concentraciones de 10, 100 y 1.000 ppm. En las madres, la exposición al metoxicloro desde el día 7 del período de gestación hasta el día 51 después del parto (65 días de exposición total) produjo un aumento significativo de la actividad de las células NK (1.000 ppm) y de los porcentajes de células T (1.000 ppm), células T colaboradoras (1.000 ppm) y macrófagos (100 y 1.000 ppm). En cambio, se observó una disminución del número de esplenocitos y linfocitos B en las concentraciones de 100 y 1.000 ppm. En los machos de la generación F1, la exposición al metoxicloro durante la gestación, la lactancia y en la dieta durante los días 22 a 64 después del parto (78 días de exposición total) produjo un aumento en la respuesta de las células formadoras de anticuerpos IgM del bazo a los glóbulos rojos de oveja (100 y 1.000 ppm) y en la actividad de las células NK (1.000 ppm). Sin embargo, se observó una disminución en el peso corporal terminal (1.000 ppm), el peso del bazo (1.000 ppm), el peso del timo (100 y 1.000 ppm), y el número de esplenocitos (1.000 ppm), linfocitos B (100 y 1.000 ppm), células T citotóxicas (1.000 ppm), y células NK (100 y 1.000 ppm). En las hembras de la generación F1, la exposición al metoxicloro produjo una disminución del peso corporal terminal (1.000 ppm) y de los porcentajes de células T citotóxicas (10, 100 y 1.000 ppm). Estos resultados demuestran que la exposición alimentaria al metoxicloro durante el desarrollo y en la edad adulta modula las respuestas inmunitarias en las ratas Sprague Dawley. Los cambios inmunológicos fueron más pronunciados en las ratas macho de la generación F1 expuestas durante la gestación y el posparto que en las ratas hembra de las generaciones F0 y F1. Se observaron aumentos en la respuesta de las células formadoras de anticuerpos y en la actividad de las células NK, así como alteraciones en el número de subpoblaciones de células del bazo en las ratas macho de la generación F1, en cambio en las ratas hembra de la generación F1 no se observaron cambios similares. Según los autores, las propiedades de alteración endocrina (efectos estrogénicos) del metoxicloro podrían explicar por qué la exposición al metoxicloro tuvo efectos significativos en los parámetros inmunológicos de las ratas macho de la generación F1, mientras que en las ratas hembra de las generaciones F0 y F1 tuvo efectos mínimos. Del mismo modo, las conclusiones del estudio in vitro de Leung-Gurung y otros (2018) sugieren que el metabolito del metoxicloro HPTE puede desempeñar un papel fundamental en la disfunción inmunológica causada por la exposición al metoxicloro. Este estudio se examina más a fondo en el apéndice.

150. La progesterona y el estradiol producidos por la placenta humana son fundamentales para el mantenimiento del embarazo y el desarrollo del feto. En la placenta humana, la 3 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (HSD3B1) es responsable de la formación de progesterona a partir de la pregnenolona, y la aromatas (CYP19A1) para la producción de estradiol a partir de andrógeno. Según Liu y otros (2016), el metoxicloro y su metabolito hidroxicloro (HPTE) pueden perturbar las actividades de estas dos enzimas. Liu y otros (2016) investigaron los efectos del metoxicloro y el HPTE en la producción de esteroides en las células JEG-3 de la placenta humana y en las actividades de la HSD3B1 y la CYP19A1. El metoxicloro y el HPTE inhibieron la producción de progesterona y estradiol en las células JEG-3. El metoxicloro y el HPTE resultaron ser potentes inhibidores de la HSD3B1 en una concentración de la mitad de los valores máximos de concentración inhibitoria (IC_{50}): $2,339 \pm 0,096 \mu\text{mol/l}$ ($808,476 \pm 33,182 \mu\text{g/l}$) y $1,918 \pm 0,078 \mu\text{mol/l}$ ($609,138 \pm 31,759 \mu\text{g/l}$), respectivamente. El metoxicloro no inhibió la CYP19A1 a $100 \mu\text{mol/l}$ ($34,565 \text{ mg/l}$), mientras que el HPTE fue un inhibidor débil en una concentración de IC_{50} de $97,16 \pm 0,10 \mu\text{mol/l}$ ($30,857 \pm 31,759 \mu\text{g/l}$). Cuando se usó la pregnenolona para determinar el modo de inhibición, se observó que el metoxicloro y el HPTE eran inhibidores competitivos de la HSD3B1. Cuando se utilizó el cofactor NAD(+), el metoxicloro y el HPTE fueron inhibidores no competitivos de la HSD3B1. Cuando se usó la testosterona, el HPTE fue un inhibidor mixto de la CYP19A1. Los autores llegaron a la conclusión de que el metoxicloro y su metabolito HPTE son potentes inhibidores de la HSD3B1 en los seres humanos, y que el HPTE es un inhibidor débil de la CYP19A1.

2.4.2.4 Interacción con otros productos químicos

151. Nishino y otros (2014) demostraron los efectos combinados de tres productos químicos inmunotóxicos ambientales bien conocidos administrados por exposición oral por sonda de corta duración: el metoxicloro (MXC), que es un compuesto organoclorado, el paratión (PARA), que es un compuesto organofosforado, y el butóxido de piperonilo (BOP), que es un sinérgico de insecticida agrícola. Durante cinco días consecutivos, se administraron dosis diarias por sonda oral de uno o dos de los productos químicos inmunotóxicos ambientales a ratones Balb/cAnN de siete semanas de edad. El día 2, todos los ratones de cada grupo fueron inmunizados con glóbulos rojos de oveja (SRBC), y sus respuestas IgM específicas para los SRBC fueron analizadas mediante una prueba de inmunosorción enzimática y una prueba de células formadoras de placas. También se hizo un recuento de células T y B en el bazo de los ratones mediante la expresión de antígenos de superficie. Los ratones que recibieron el tratamiento MXC + PARA y BOP + MXC mostraron marcadas disminuciones en la producción de IgM específica para los SRBC (tanto MXC + PARA como MXC + BOP dieron como resultado la aditividad solamente en el suero) y en el recuento de células T y B (en el caso de las células T y del total de células B, solo MXC + PARA resultaron en aditividad, y en el caso de las células B PNA⁺, solo MXC + BOP resultaron en aditividad), en comparación con los ratones del grupo de control que recibieron el compuesto vehículo o la correspondiente sustancia de prueba individual. Esto sugiere que la exposición simultánea a múltiples sustancias químicas ambientales aumenta los efectos inmunotóxicos de las sustancias químicas en comparación con las exposiciones individuales.

152. Es conocido que la exposición embrionaria a los estrógenos y a los contaminantes estrogénicos demasculiniza el comportamiento sexual de los machos adultos de codorniz japonesa. Halldin y otros (2005) administraron metoxicloro a huevos de codorniz antes de la diferenciación sexual del cerebro a una dosis de $150 \mu\text{g/g}$ de huevo y luego estudiaron el comportamiento sexual y otras variables reproductivas en los machos adultos. En un segundo experimento, los autores administraron la misma dosis de metoxicloro junto con $10 \mu\text{g/g}$ por huevo de la mezcla comercial de bifenilo policlorado (PCB) Clophen A₅₀ (CA₅₀), y también dosis de CA₅₀ sin metoxicloro. Ni el metoxicloro ni el CA₅₀ tuvieron efectos significativos por sí mismos, pero cuando se administraron juntos se observaron cambios significativos en el comportamiento sexual masculino, concretamente una reducción significativa ($p=0,0010$) en el número de intentos de apareamiento exitosos y en el movimiento de contacto cloacal. Según los autores, parece probable que la inducción de enzimas de biotransformación en los embriones causada por el CA₅₀ diera lugar a un aumento de la conversión de metoxicloro en el metabolito más estrogénico 2,2-bis(p-hidroxifenil)-1,1,1-tricloroetano (HPTE).

153. En ratones que recibieron 25 mg/kg/día de metoxicloro por sonda en una suspensión de aceite de oliva junto con 12 mg/kg/día de bromfeninfos durante 6 semanas, las infiltraciones inflamatorias del hígado fueron mayores y más densas que las observadas en los ratones que recibieron solo bromfeninfos (Zaleska-Freljan y otros, 1983, citado en ATSDR, 2002). En ambos grupos de tratamiento se observaron pequeños cambios en los riñones con frecuencias y severidades similares. En este estudio no se utilizó ningún grupo expuesto únicamente al metoxicloro. Las infiltraciones inflamatorias en el hígado observadas en este estudio no se han observado en otros estudios en los que los sujetos estuvieran expuestos únicamente al metoxicloro, por lo tanto se podría interpretar que estas infiltraciones son el resultado de las exposiciones combinadas de metoxicloro y bromfeninfos (ATSDR, 2002).

154. Se examinaron las acciones tóxicas conjuntas de las mezclas binarias de metoxicloro (MXC) y otros plaguicidas (organofosforados y otros hidrocarburos clorados) sobre la letalidad aguda en ratones (Keplinger y Deichmann, 1967, citado en ATSDR, 2002). Después de determinar los valores de DL_{50} por vía oral para los compuestos individuales, se administraron por sonda mezclas binarias (con componentes a dosis equitóxicas basadas en los valores de DL_{50}) suspendidas en aceite de maíz a ratones en ayunas en las mismas dosis que los compuestos individuales. En base a la suposición de una acción conjunta acumulativa, se calculó un valor esperado de DL_{50} para

cada mezcla y se comparó con la DL_{50} observada. Los autores tuvieron en cuenta la variación biológica y otros factores, y consideraron que las ratios de $\leq 0,57$ serían indicativas de un grado de toxicidad significativamente reducido, o antagonismo, y las ratios de $\geq 1,75$ serían indicativas de sinergia. La ratio entre los valores de la DL_{50} esperados y los observados para la mezcla MXC/DDT (0,66) indicó una acción inferior a la aditiva (es decir, de protección mutua). Las ratios de las mezclas MXC/aldrina (0,81), MXC/diazinón (0,82), MXC/malatió (0,84), MXC/toxafeno (0,92) y MXC/aramita (1,25) fueron cercanas a 1,00, lo que indica una acción aditiva conjunta. Las ratios de las mezclas MXC/paratió (1,51), MXC/delnav (1,96), MXC/dieldrina (2,06) y MXC/clordano (2,26) sugirieron una acción conjunta superior a la aditiva (es decir, potenciación o sinergia).

155. Cuando se administró el metoxicloro por vía oral a ratas previamente tratadas con tetracloruro de carbono, se observaron síntomas neurológicos similares a los del DDT (Lehman, 1952, citado en ATSDR, 2002). Además, se observó que el metoxicloro se acumulaba en la grasa y el hígado en cantidades aproximadamente 15 a 19 veces superiores a las observadas en los animales del grupo de control. Es conocido que el tetracloruro de carbono inactiva ciertas enzimas hepáticas (CYP o citocromo P450) que metabolizan los xenobióticos, aumentando así su retención. Estos datos sugieren que el tetracloruro de carbono y otras sustancias químicas que inhiben el metabolismo del metoxicloro pueden aumentar el riesgo de neurotoxicidad (ATSDR, 2002).

2.4.2.5 Resumen de los efectos adversos en la salud humana

156. Sobre la base de los estudios experimentales disponibles, no es posible llegar a una conclusión definitiva sobre si el metoxicloro es carcinógeno para los animales o para los seres humanos. Los estudios epidemiológicos citados anteriormente sugieren una asociación pero no han demostrado definitivamente la causalidad con respecto al potencial carcinógeno del metoxicloro debido a las limitaciones de estos estudios. Sobre la base de los datos de los estudios realizados en animales, el potencial genotóxico del metoxicloro parece ser insignificante. Los datos obtenidos en animales e in vitro sugieren fuertemente que el metoxicloro puede afectar negativamente el desarrollo, la histopatología y el funcionamiento del sistema reproductivo humano (probablemente mediante la acción estrogénica). Los efectos reproductivos observados son indicativos de que se producen interferencias en las acciones normales del estrógeno o del andrógeno. Se ha demostrado que el metoxicloro induce cambios de comportamiento en los primates. En ciertos casos definidos, la exposición simultánea al metoxicloro y a otros productos químicos presentes en el medio ambiente ha dado lugar a efectos acumulativos.

3. Resumen de la información

157. El metoxicloro es un plaguicida organoclorado que se ha utilizado como sustituto del DDT. Está restringido o prohibido en varios países desde hace más de 15 años. En respuesta a la solicitud de información (presentación de información del anexo E (2019)), ninguna de las Partes ha indicado que actualmente esté usando el metoxicloro. Sin embargo, la investigación bibliográfica realizada para la elaboración de este perfil de riesgo revela que es posible que en algunos países el metoxicloro se haya usado recientemente. En 1975, tres empresas estadounidenses produjeron 2500 toneladas de metoxicloro. La producción disminuyó a 193 toneladas en 1991. Después de 1992, la producción de metoxicloro en los Estados Unidos se redujo considerablemente hasta su prohibición en 2000. No se dispone de información sobre la producción o el uso actual del metoxicloro a escala mundial. El metoxicloro no se encuentra de forma natural en el medio ambiente. Se libera al medio ambiente principalmente como resultado de su aplicación como plaguicida en cultivos y ganado. Es posible que durante su producción, formulación, almacenamiento, transporte y eliminación se liberen al medio ambiente cantidades menores de metoxicloro. Se estima que la producción de metoxicloro en todo el mundo llegó a ser de 8.000 toneladas al año (alrededor de 1975), por tanto las liberaciones atmosféricas durante los años de su producción habrían sido de hasta 4 toneladas al año. En 2018, en los Estados Unidos se liberaron 1,04 toneladas de metoxicloro procedentes de la eliminación en las propias instalaciones y fuera de ellas (u otras liberaciones) (USEPA, 2020a).

158. El metoxicloro es altamente hidrófobo. Sobre la base de sus propiedades físicoquímicas, lo más probable es que se distribuya al sedimento y a la biota. Se espera que el metoxicloro sea adsorbido fuertemente a las partículas del suelo. Sin embargo, las partículas de suelo que lo contienen pueden llegar a los ríos o lagos por medio del viento, la lluvia o la nieve derretida. Además, los datos de vigilancia de las aguas subterráneas sugieren que es posible que se produzca cierta lixiviación de metoxicloro en el suelo. Sobre la base de su valor de presión de vapor relativamente bajo, el metoxicloro tiene un bajo potencial de volatilización a la atmósfera. Sin embargo, las concentraciones de metoxicloro encontradas en regiones remotas sugieren que ha habido un transporte atmosférico.

159. Los datos de modelización (BIOWIN 2, 3 y 6) indican que seguramente el metoxicloro no se biodegrada rápidamente y, por lo tanto, es potencialmente persistente. La hidrólisis del metoxicloro se considera insignificante. Si bien la tasa de fotólisis del metoxicloro parece moderada, no cabe esperar que contribuya de manera significativa a la degradación, ya que la fotólisis solo tiene lugar en la parte superior de la columna de agua. El metoxicloro puede ser objeto de fotólisis en la superficie del suelo, en base a estudios que demuestran que las capas secas de metoxicloro expuestas a la luz solar sufren fotólisis y a las propiedades de fotodegradación de un análogo estructural (el etoxicloro) en el suelo. Sin embargo, no se prevé que se produzca la fotodegradación del metoxicloro en el suelo a profundidades de más de unos pocos milímetros. Sobre la base de un enfoque basado en la ponderación de pruebas, los resultados de los estudios de laboratorio y los datos de vigilancia indican que el metoxicloro es persistente en los

sedimentos aeróbicos y puede ser persistente en algunos sedimentos anaeróbicos. Las mediciones recolectadas indican que el metoxicloro continuaba detectándose en masas de agua superficiales de Europa y el Canadá y en aguas subterráneas de Francia años después de su eliminación gradual, lo que aporta algunas pruebas de que el metoxicloro es persistente en el agua. Los datos de vigilancia de un lago ártico y del agua de mar superficial de una región que abarca desde el Pacífico Norte hasta el océano Ártico también indican que esta sustancia puede ser persistente en el agua de superficie y en el agua marina. Sobre la base de un enfoque basado en la ponderación de pruebas, los resultados de los estudios de laboratorio y los datos de vigilancia indican que el metoxicloro podría ser persistente en algunos suelos aeróbicos. Sin embargo, la presencia de metoxicloro en las aguas superficiales, el agua de mar y el suelo también podría deberse al transporte a larga distancia.

160. El metoxicloro es una sustancia lipofílica con un coeficiente experimental $\log K_{ow}$ de 5,08. El valor FBA (9001 l/kg) predicho por el método Arnot-Gobas (trófico superior) sugiere un potencial de bioacumulación para el metoxicloro en los organismos acuáticos (FBA > 5.000). Los valores del factor de bioconcentración (FBC) del metoxicloro varían ampliamente entre las diferentes especies acuáticas según la capacidad de cada especie de metabolizar y excretar el metoxicloro (FBC entre 667 y 8.300). Algunos estudios de laboratorio indican que en algunas especies de peces el metoxicloro tiene un potencial de bioacumulación con valores FBC superiores a 5.000. Además, existe información de apoyo que indica que el metoxicloro tiene potencial de bioacumulación en los invertebrados acuáticos: un valor FBC de 12.000 en los bivalvos *Mytilus edulis* y un promedio de FBC de 6.945 (rango de 5.000 a 8.570) en los caracoles *Physa integra*. El potencial de bioacumulación del metoxicloro, junto con su alta toxicidad y su alta ecotoxicidad son motivo de preocupación. Los estudios toxicocinéticos y del metabolismo indican que el metoxicloro no se acumula en los mamíferos.

161. Se espera que el metoxicloro pueda existir tanto en la fase particulada (en la que está adsorbido a la materia particulada) como, en menor medida, en la fase de vapor en la atmósfera. A pesar de que las predicciones de los modelos indican un LRTP bajo, los datos de vigilancia demuestran que el transporte de metoxicloro a zonas remotas (el Ártico y la Antártida) ocurre. La presencia de metoxicloro en zonas remotas puede explicarse por el transporte atmosférico en fase gaseosa o a través de partículas durante los períodos secos y durante los períodos de menor actividad fotolítica. Además, teniendo en cuenta la persistencia de la sustancia en el agua (conocida por mediciones en cuerpos de agua superficiales de Europa y el Canadá después de su prohibición), y que el metoxicloro, el endosulfán y el pentacloroanisol se encontraron en concentraciones colectivas del orden de 0,017 a 0,023 ng/l en un lago del Ártico, así como el nivel de metoxicloro en el océano Ártico y el mar Ártico (concentraciones del orden de <MDL–0,38 ng/l (media 0,15±0,11 ng/l), también es posible que haya ocurrido transporte a larga distancia a través del agua y los corrientes oceánicos. Dado que no se conocen fuentes del plaguicida locales o regionales, la detección de metoxicloro en muestras ambientales y de biota del Ártico y la Antártida es el resultado del transporte a larga distancia en el medio ambiente.

162. El metoxicloro se ha detectado con frecuencia en el medio ambiente y en la biota en todo el mundo. Se ha detectado en numerosas matrices ambientales en todo el mundo, incluso en el Ártico (en el aire, en la nieve, en muestras de hielo, en agua de lago y agua de mar, y en muestras de biota terrestre, aviar y marina) y en la Antártida (en muestras de biota marina y en la leche de los elefantes marinos). En 2016 y 2017, el metoxicloro fue uno de los tres insecticidas vigilados más abundantes en la atmósfera. Además, de 1993 a 1995 se detectó en el aire del Ártico en una concentración más alta que el contaminante orgánico persistente endrina. No se dispone de datos de tendencias ambientales, y los datos de vigilancia no son suficientes para llegar a una conclusión clara sobre las tendencias. Sin embargo, entre 1999 y 2014 se observó un aumento en las concentraciones de metoxicloro en los elefantes marinos del sur de la Antártida. No se dispone de datos sobre las tendencias de la exposición al metoxicloro en los seres humanos.

163. Los seres humanos están expuestos al metoxicloro principalmente a través de la ingesta de alimentos y agua potable contaminados, pero también en espacios cerrados por la exposición al polvo o a aerosoles en el aire y por la ingesta oral de polvo y tierra. Los niños pequeños, que juegan cerca del suelo, son más propensos que los adultos a entrar en contacto con la suciedad y el polvo. También es posible que ingieran, intencionadamente o no, polvo o tierra que contenga bajos niveles de metoxicloro. El metoxicloro se ha detectado en el suero humano, los tejidos adiposos, la sangre del cordón umbilical y la leche materna. Los niños pueden estar expuestos al metoxicloro en el útero a través de la placenta y después del nacimiento a través de la lactancia.

164. El metoxicloro es muy tóxico para los invertebrados acuáticos y los peces. Los artrópodos de agua dulce son las especies más sensibles con un HC_5 de 0,37 µg/l (370 ng/l). Se sospecha que el metoxicloro tiene efectos disruptivos en el sistema endocrino de los peces, los anfibios y los erizos de mar, afectando su fertilidad, crecimiento y desarrollo. El metoxicloro es prácticamente no tóxico en toxicidad aguda y subaguda para las aves, pero su toxicidad para la reproducción no ha sido probada. Los estudios en animales indican que las dosis altas de metoxicloro pueden causar lesiones neurológicas (temblores, convulsiones), pero la mayoría de los estudios indican que el sistema reproductivo es el más sensible al metoxicloro. Los tipos de efectos reproductivos observados son indicativos de que se producen interferencias en las acciones normales del estrógeno o el andrógeno. Además, en ratas en desarrollo y adultas la exposición al metoxicloro por ingesta en la dieta afecta las respuestas inmunitarias. Por otro lado, las

observaciones realizadas en ratas indican que el metoxicloro tiene el potencial de promover la herencia transgeneracional epigenética de las enfermedades y las epimutaciones de esperma asociadas.

165. En los seres humanos, el metoxicloro no está reconocido como carcinógeno, aunque los estudios epidemiológicos sugieren que existe una asociación, que no se puede demostrar debido a las limitaciones de esos estudios. Sobre la base de los datos de los estudios realizados en animales, el potencial genotóxico del metoxicloro parece ser insignificante. Sin embargo, los datos obtenidos en animales e in vitro sugieren fuertemente que el metoxicloro puede afectar negativamente el desarrollo, la histopatología y el funcionamiento del sistema reproductivo humano (probablemente mediante la acción estrogénica). Los efectos reproductivos observados son indicativos de que se producen interferencias en las acciones normales del estrógeno o del andrógeno. Se ha demostrado que el metoxicloro en altas dosis es un neurotóxico. En dosis más bajas se ha observado una alteración de las funciones cognitivas de los primates en etapas delicadas de su vida. En ciertos casos definidos, la exposición simultánea al metoxicloro y a otros productos químicos ambientales ha dado lugar a efectos acumulativos. La OMS (2004) obtuvo un valor de IDA para el metoxicloro de 0,005 mg/kg/día¹⁹, basándose en el NOEL de 5,01 mg/kg/día para la toxicidad materna en conejos. La asignación del 10 % de la IDA al agua potable da como resultado un valor de orientación de 20 µg/l (OMS, 2004).

166. El nivel de metoxicloro detectado en el agua potable de Eslovaquia superaba la norma de calidad general de la Unión Europea para los distintos plaguicidas. La comparación de los niveles medidos de metoxicloro en el medio ambiente o en los alimentos humanos con los datos de (eco)toxicidad indica que algunas de las concentraciones encontradas en los alimentos humanos y en las aguas superficiales eran superiores a los valores de DdR o PNEC obtenidos por los autores. Esto sugiere un riesgo potencial para las poblaciones humanas y los organismos acuáticos. Sin embargo, cabe señalar que con los medios disponibles actualmente no se puede establecer un umbral aceptable en el medio ambiente para los contaminantes orgánicos persistentes con suficiente fiabilidad para determinar un riesgo aceptable de manera cuantitativa. De hecho, la experiencia con los contaminantes orgánicos persistentes ha demostrado que pueden suscitar preocupaciones específicas causadas por su potencial para acumularse en partes del medio ambiente y que los efectos de esa acumulación son impredecibles a largo plazo. El cese de las emisiones no se traducirá necesariamente en una reducción de la concentración de las sustancias y, por consiguiente, la acumulación es en la práctica difícil de invertir.

167. Además, los contaminantes orgánicos persistentes pueden tener el potencial de contaminar zonas remotas que deben ser protegidas de una mayor contaminación por sustancias peligrosas resultantes de la actividad humana, ya que es necesario proteger el valor intrínseco de los entornos prístinos. Estas preocupaciones específicas se plantean en particular con las sustancias de las que se puede demostrar que persisten durante largos períodos y que se bioacumulan en la biota, y que pueden dar lugar a efectos tóxicos después de más tiempo y en una escala espacial mayor que las sustancias que no tienen esas propiedades. Estos efectos pueden ser difíciles de detectar en una etapa temprana debido a que las exposiciones son a largo plazo y a niveles de concentración normalmente bajos, y a que las especies en la parte superior de la cadena trófica tienen ciclos de vida largos. Así pues, las concentraciones de metoxicloro en la biota del Ártico y la Antártida y en los seres humanos indican potenciales efectos adversos en la fauna y flora silvestres y en los seres humanos. También se ha encontrado metoxicloro en los huevos de una tortuga marina en peligro crítico de extinción, en los tejidos grasos de cocodrilos que viven en una zona crítica para la biodiversidad en Sudáfrica y en el aire de dos parques nacionales en las montañas del sudeste del Brasil donde viven cientos de especies amenazadas y muchas especies endémicas, lo que representa un peligro potencial para estas especies.

168. Sobre la base de sus propiedades inherentes, es probable que el metoxicloro provoque efectos nocivos significativos para el medio ambiente y tenga efectos adversos importantes para la salud humana, de modo que se justifica la adopción de medidas a nivel mundial.

4. Conclusión

169. El metoxicloro no se encuentra de forma natural en el medio ambiente. Se libera al medio ambiente principalmente como resultado de su aplicación como plaguicida en cultivos y ganado. Es posible que durante su producción, formulación, almacenamiento, transporte y eliminación se liberen al medio ambiente cantidades menores de metoxicloro. El metoxicloro es persistente, bioacumulativo, tóxico para los organismos acuáticos y los animales terrestres (incluidos los seres humanos) y susceptible al transporte a larga distancia en el medio ambiente, lo que convierte las emisiones de esta sustancia en un problema de contaminación transfronteriza incluso en zonas remotas. A nivel mundial, se ha demostrado la presencia y la distribución del metoxicloro en los seres humanos, la fauna y flora silvestres, y el medio ambiente. Entre las detecciones se incluyen mediciones en las regiones ártica y antártica.

170. El metoxicloro se ha detectado con frecuencia en el medio ambiente y en la biota en todo el mundo. Se ha detectado en numerosas matrices ambientales en todo el mundo, incluso en el Ártico (en el aire, en la nieve, en

¹⁹ Cabe señalar que el LMR de la ATSDR (ATSDR, 2002) y la DdR de la USEPA (IRIS, 2003) también se fijaron en 0,005 mg/kg/día.

muestras de hielo, en agua de lago y agua de mar, y en muestras de biota terrestre, aviar y marina), y en la Antártida (en muestras de biota marina y en la leche de los elefantes marinos). En el ser humano, el metoxicloro se ha detectado en el suero, los tejidos adiposos, la sangre del cordón umbilical y la leche materna. También se ha encontrado en la alimentación humana, incluso en el agua potable y en las aguas subterráneas.

171. Entre los efectos adversos preocupantes del metoxicloro cabe destacar los efectos tóxicos en la reproducción, como la posible perturbación endocrina, la modulación de las respuestas inmunitarias y el potencial de promover la herencia epigenética transgeneracional de las enfermedades y las epimutaciones de esperma conexas, así como la alteración de las funciones cognitivas. También es tóxico para los organismos acuáticos. Debido a sus propiedades de contaminante orgánico persistente, las concentraciones de metoxicloro en la biota del Ártico y la Antártida y en los seres humanos indican potenciales efectos adversos en la fauna y flora silvestres y en los seres humanos. También se ha encontrado metoxicloro en los huevos de una tortuga marina en peligro crítico de extinción, en los tejidos grasos de cocodrilos que viven en una zona crítica para la biodiversidad en Sudáfrica y en el aire de dos parques nacionales en las montañas del sudeste del Brasil donde viven cientos de especies amenazadas y muchas especies endémicas, lo que representa un peligro potencial para estas especies.

172. El metoxicloro está restringido o prohibido en varios países desde hace más de 15 años. Sin embargo, la investigación bibliográfica revela que es posible que en algunos países el metoxicloro se haya usado recientemente. Dado que el metoxicloro es persistente y susceptible al transporte a larga distancia, las medidas adoptadas a nivel nacional o regional no son suficientes para salvaguardar un alto nivel de protección del medio ambiente y la salud humana, por lo que es necesario adoptar medidas internacionales más amplias.

173. Teniendo en cuenta la persistencia, la bioacumulación, la toxicidad para los organismos acuáticos y los animales terrestres (incluidos los seres humanos) y la amplia presencia en compartimentos ambientales, incluso en zonas remotas, se llega a la conclusión de que el uso del metoxicloro probablemente cause efectos perjudiciales importantes en la salud humana y el medio ambiente que justifiquen la adopción de medidas a nivel mundial.

Referencias*

References

- Abong'o DA, Wandiga SO, Jumba IO, Van den Brink PJ, Nazariwo BB, Madadi VO, Wafula GA, Kylin H and Nkedi-Kizza P (2015): Organochlorine pesticide residue levels in soil from the Nyando River Catchment, Kenya. *Africa Journal of Physical Sciences* 2 (1) (2015) 18-32. ISSN 2313-3317.
- Adekunle AS, Oyekunle JAO, Ola II, Obisesan OR and Maxakato NW (2018): Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and organochlorine pesticides (OCPs) in some personal care products in Nigeria. *Toxicology Reports* 5 (2018) 994-1001. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.10.003>.
- Adeleye AO, Sosan MB, Oyekunle JAO (2019): Occurrence and Human Health Risk of Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and Hexachlorocyclohexane (HCH) Pesticide Residues in Commonly Consumed Vegetables in Southwestern Nigeria. *Journal of Health and Pollution* 9(23):190909 <https://doi.org/10.5696/2156-9614-9.23.190909>.
- Adu-Kumi S, Kares R, Literak J, Boruvkova J, Yeboah PO, Carboo D, Akoto O, Darko G, Osae S and Klanova J (2012): Levels and seasonal variations of organochlorine pesticides in urban and rural background air of southern Ghana. *Environmental Science Pollution Research* (2012) 19: 1963-1970. <https://doi.org/10.1007/s11356-012-1013-y>.
- Affum AO, Acquah SO, Osae SD, Kwaansa-Ansah EE (2018): Distribution and risk assessment of banned and other current-use pesticides in surface and groundwaters consumed in an agricultural catchment dominated by cocoa crops in the Ankobra Basin, Ghana. *Science of the Total Environment* 633 (2018) 630-640. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.129>.
- Altschuh J, Bruggemann R, Santl H, Eichinger G and Piringer OG (1999): Henry's law constants for a diverse set of organic chemicals: experimental determination and comparison of estimation methods. *Chemosphere* 39(11): 1871-1887.
- AMAP (1998): AMAP Assessment Report: Arctic Pollution Issues. Chapter 6, Persistent Organic Pollutants. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo, Norway, 859 pages. ISBN 82-7655-061-4 <https://www.amap.no/documents/doc/amap-assessment-report-arctic-pollution-issues/68>.
- Anderson RL and DeFoe DL (1980): Toxicity and bioaccumulation of endrin and methoxychlor in aquatic invertebrates and fish. *Environmental Pollution (Series A), Ecological and Biological*, 22(2), 111-121. [https://doi.org/10.1016/0143-1471\(80\)90187-7](https://doi.org/10.1016/0143-1471(80)90187-7).
- Annex E (2019): Annex E information (risk profile) on methoxychlor. Submission of information from Parties and observers as specified in Annex E to the Stockholm Convention pursuant to Article 8 of the Convention, available at: <http://chm.pops.int/TheConvention/POPsReviewCommittee/Meetings/POPRC15/POPRC15Followup/AnnexEriskprofileinfosubmission/tabid/8225/Default.aspx>.
- Annex E (2020): Annex E information (risk profile) on methoxychlor. Submission of information from Parties and observers as specified in Annex E to the Stockholm Convention pursuant to Article 8 of the Convention.
- Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M and Skinner MK (2005): Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 308(5737):1466-1469. <https://doi.org/10.1126/science.1108190>.
- Aoyama H, Hojo H, Takahashi KL, Shimizu-Endo N, Araki M, Takeuchi-Kashimoto Y, Saka M and Teramoto S (2012). Two-generation reproduction toxicity study in rats with methoxychlor. *Congenital Anomalies* 2012; 52, 28-41.
- Archer SR, McCurley WR and Rawlings GD (Monsanto Research Corp.) (1978): Source assessments: Pesticide manufacturing air emissions: overview and prioritization, Report EPA-600/2-78-004d, Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency. March 1978.
- ATSDR (2002): Toxicological Profile for Methoxychlor. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. September 2002. Report, 290 pages. Available at: <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=778&tid=151>.
- ATSDR (2012): Addendum to the Toxicological Profile for Methoxychlor. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Division of Toxicology and Environmental Medicine. Atlanta, GA 30333. April 2012. Report, 11 pages. Available at: https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/methoxychlor_addendum.pdf.

* Con el fin de recortar costos, el apéndice y las referencias de este documento no se han traducido.

- Basheer C, Lee HK and Obbard JP (2002): Determination of organochlorine pesticides in seawater using liquid-phase hollow fibre membrane microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 968 (2002) 191-199.
- Bolor VK, Boadi NO, Borquaye LS and Afful S (2018): Human risk assessment of organochlorine pesticide residues in vegetables from Kumasi, Ghana. *Hindawi, Journal of Chemistry*, Volume 2018, Article ID 3269065, 11 pages. <https://doi.org/10.1155/2018/3269065>.
- Bomberger DC, Gwinn JL, Mabey WR, Tusé D and Chou TW (1983): Environmental Fate and Transport at the Terrestrial-Atmospheric Interface. ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC, 1983. 225: 197-214.
- Boyd-Boland AA, Magdic S and Pawliszyn JB (1996): Simultaneous determination of 60 pesticides in water using solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Analyst*, 21, 929-938.
- Brown LM, Blair A, Gibson R, Everett GD, Cantor KP, Schuman LM, Burmeister LF, Van Lier SF, Dick F (1990): Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 50(20):6585-91.
- Brown T and Wania F (2008): Screening chemicals for the potential to be persistent organic pollutants: a case study of Arctic contaminants. *Environmental Science & Technology*, 42, 5202–5209.
- Buah-Kwofie A, Humphries MS, Combrink X and Myburgh JG (2018): Accumulation of organochlorine pesticides in fat tissue of wild Nile crocodiles (*Crocodylus niloticus*) from iSimangaliso Wetland Park, South Africa. *Chemosphere* 195 (2018) 463-471. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.12.084>.
- Cabrera-Rodriguez R, Luzardo OP, Almeida-Gonzalez M, Boada LD, Zumbado M and Henriquez-Hernandez LA (2020): Database of persistent organic pollutants in umbilical cord blood: Concentration of organochlorine pesticides, PCBs, BDEs and polycyclic aromatic hydrocarbons. *Data in brief* 28(2020)104918. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.104918>.
- Carreño J, Rivas A, Granada A, Lopez-Espinosa MJ, Mariscal M, Olea N and Olea-Serrano F (2007): Exposure of young men to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environmental Research* 103 (2007) 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2006.06.007>.
- Castañeda-Chávez MDR, Lango-Reynoso F and Navarette-Rodriguez (2018): Hexachlorocyclohexanes, cyclodiene, methoxychlor and heptachlor in sediment of the Alvarado Lagoon System in Veracruz, Mexico. *Sustainability* 2018, 10, 76; <https://doi.org/10.3390/su10010076>.
- Chapin R (1997): The Effects of Perinatal/Juvenile Methoxychlor Exposure on Adult Rat Nervous, Immune, and Reproductive System Function. *Fundamental and Applied Toxicology* 40:138–157. <https://doi.org/10.1006/faat.1997.2381>.
- Chen G (2014): Methoxychlor. Reference Module in Biomedical Sciences. *Encyclopedia of Toxicology* (Third edition), Pages 254–255. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123864543001627>.
- Cheng L, Song W, Rao Q, Zhou J and Zhao Z (2019): Bioaccumulation and toxicity of methoxychlor on Chinese mitten crab (*Eriocheir sinensis*). *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 221:89-95. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2019.04.002>.
- Cindoruk SS, Sakin AE, Tasdemir Y (2020): Levels of persistent organic pollutants in pine tree components and ambient air. *Environmental Pollution* 256 (2020) 113418. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113418>.
- Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen H, Schramm KW, Petersen JH, Jensen TK, Main KM and the Nordic Cryptorchidism Study Group (2006): Persistent pesticides in human breast milk and Cryptorchidism. *Environmental Health Perspectives*, 14(7), 1133-1138.
- Duodu GO, Goonetilleke A, Ayoko GA (2017): Factors influencing organochlorine pesticides distribution in the Brisbane River Estuarine sediment, Australia. *Marine Pollution Bulletin* 123 (2017) 349-356. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2017.09.022>.
- EC (1998): Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption. Office Journal of the European Communities. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998L0083&from=EN>.
- ECHA (2017): Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R.11: PBT/vPvB assessment. Version 3.0, June 2017. Available at: https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r11_en.pdf.
- EFSA (European Food Safety Authority) (2015): The 2013 European Union report on pesticide residues in food. *EFSA Journal* 2015;13(3):4038, 169 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4038>.

- EFSA (European Food Safety Authority) (2018): The 2016 European Union report on pesticide residues in food. EFSA Journal 2018;16(7):5348, 103 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5348>.
- EFSA (European Food Safety Authority) (2020): The 2018 European Union report on pesticide residues in food. EFSA Journal 2020;18(4):6057, 139 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6057>.
- Eldakroory SA, El Morsi DA, Abdel-Rahman RH, Roshdy S, Gouida MS and Khashaba EO (2017): Correlation between toxic organochlorine pesticides and breast cancer. Human & experimental toxicology 36(12): 1326-1334.
- Enbaia S, Ahmad M, Abusrwil A, Omar AA and Amra HA (2014): Determination of organochlorine pesticide residues in Libyan fish. International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences 2014; 3(10):198-212.
- Environment Agency (2014): Bioaccumulation of chemicals in fish: Investigation of the dependence of depuration rate constant on lipid content of fish. Environment Agency October 2014, ISBN: 978-1-84911-333-5. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/366135/Bioaccumulation_in_fish_report.pdf.
- EU Pesticides Database (2019): Pesticide EU-MRLs according to Regulation (EC) No 396/2005. Directorate General for Health and Consumers, European Union, Brussels, Belgium. Available at: <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=pesticide.residue.CurrentMRL&language=EN&pestResidueId=158>.
- Fei X, Chung H and Taylor HS (2005): Methoxychlor Disrupts Uterine Hoxa10 Gene Expression. Endocrinology, 146(8), pp. 3445–3451. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0341>.
- Filho KCM, Metcalfe CD, Metcalfe TL, Muelbert MMC, Robaldo RB, Martinez PE, Colares EP and Bianchini A (2009): Lactational transfer of PCBs and chlorinated pesticides in pups of southern elephant seals (*Mirounga leonina*) from Antarctica. Chemosphere 75(5), 610–616. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.01.032>.
- Frankel TE, Bohannon ME and Frankel JS (2020): Assessing the Impacts of Methoxychlor Exposure on the Viability, Reproduction, and Locomotor Behavior of the Seminole Ramshorn Snail (*Planorbella duryi*). Environ Toxicol Chem 39:220–228. <https://doi.org/10.1002/etc.4613>.
- Freire C, Koifman RJ, Sarcinelli PN, Simoes Rosa AC, Clapauch R and Koifman S (2013): Long-term exposure to organochlorine pesticides and thyroid status in adults in a heavily contaminated area in Brazil. Environmental Research 127:7–15. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.09.001>.
- Gaido KW, Maness SC, McDonnell DP, Dehal SS, Kupfer D and Safe S (2000): Interaction of methoxychlor and related compounds with estrogen receptor α and β , and androgen receptor: Structure-activity studies. Mol Pharmacol 58(1):852-858.
- Gao Y, Zheng H, Xia Y, Chen M, Meng XZ and Cai M (2019): Spatial distributions and seasonal changes of current use pesticides from the North Pacific and the Arctic Oceans. JGR Atmospheres, 124(6), 9716-9729. <https://doi.org/10.1029/2018JD030186>.
- García-Besné G, Valdespino C and Rendón-von Osten J (2015): Comparison of organochlorine pesticides and PCB residues among hawksbill (*Eretmochelys imbricata*) and green (*Chelonia mydas*) turtles in the Yucatan Peninsula and their maternal transfer. Marine Pollution Bulletin 91 (2015) 139–148. <http://dx.doi.org/10.1016/j.marpolbul.2014.12.015>.
- Golub MS, Hogrefe CE, Germann SL, Lasley BL, Natarajan K and Tarantal AF (2003): Effects of Exogenous Estrogenic Agents on Pubertal Growth and Reproductive System Maturation in Female Rhesus Monkeys. Toxicological Sciences 74 (2003), 103–113. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg090>.
- Golub MS, Germann SL and Hogrefe CE (2004): Endocrine disruption and cognitive function in adolescent female rhesus monkeys. Neurotoxicology and Teratology 26 (2004) 799–809. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2004.07.006>.
- Götz C, Scheringer M, MacLeod M, Wegmann F, Schenker U and Hungerbühler K (2008): Dependence of Persistence and Long-Range Transport Potential on Gas-Particle Partitioning in Multimedia Models. Environmental Science & Technology 2008, 42, 3690–3696.
- Guida YS, Meire RO, Torres JPM and Malm O (2018): Air contamination by legacy and current-use pesticides in Brazilian mountains: An overview of national regulations by monitoring pollutant presence in pristine areas. Environmental Pollution 242 (2018) 19-30. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.06.061>.
- Gupta RK, Aberdeen G, Babus JK, Albrecht ED and Flaws J (2007): Methoxychlor and Its Metabolites Inhibit Growth and Induce Atresia of Baboon Antral Follicles. Toxicologic Pathology, 35:649–656, 2007. <https://doi.org/10.1080/01926230701459960>.
- Guth JA, Burkhard N and Eberle O (1976): Experimental models for studying the persistence of pesticides in soils. Proceeding british Crop Protection Council Symposium: persistence of insecticides and herbicides. Monograph 17.

- Halldin K, Axelsson J and Brunström B (2005): Embryonic co-exposure to methoxychlor and Clophen A50 alters sexual behavior in adult male quail. *Archives of Toxicology* 79(4), 237-242. <https://doi.org/10.1007/s00204-004-0621-9>.
- Helou K, Harmouche-Karaki M, Karake S and Narbonne JF (2019): A review of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in Lebanon: Environmental and human contaminants. *Chemosphere* 231 (2019) 357-368. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.05.109>.
- Hermanson MH, Isaksson E, Teixeira C, Muir DCG, Compher KM, Li YF, Igarashi M and Kamiyama K (2005): Current-use and legacy pesticide history in the Austfonna Ice Cap, Svalbard, Norway. *Environmental science & technology*, 39(21), 8163–8169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16294850>.
- Howard PH (1991): Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals. Volume III Pesticides. CRC Press. ISBN: 0-87371-328-1.
- Hoferkamp L, Hermanson MH and Muir DCG (2010): Current use pesticides in Arctic media; 2000–2007. *Science of The Total Environment*, 408(15), 2985–2994. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.11.038>.
- HSDB (2009): Methoxychlor - Hazardous substances databank (HSDB) number 1173, available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/1173>.
- Hung H, Blanchard P, Halsall CJ, Bidleman TF, Stern GA, Fellin P, Muir DCG, Barrie LA, Jantunen LM, Helm PA, Ma J and Konoplev A (2005): Temporal and spatial variabilities of atmospheric polychlorinated biphenyls (PCBs), organochlorine (OC) pesticides and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in the Canadian Arctic: Results from a decade of monitoring. *Science of The Total Environment*, 342(1–3), 119–144.
- IARC (1987): IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. Supplement No. 7. 449 pages. World Health Organisation, International Agency for research on cancer, Lyon, France, 1987. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-Supplements/Overall-Evaluations-Of-Carcinogenicity-An-Updating-Of-Iarc-Monographs-Volumes-1-42-1987>.
- Ingermann RL, Bencic DC, Eroschenko VP (1997): Methoxychlor alters hatching and larval startle response in the salamander *Ambystoma macrodactylum*. *Bull Environ Contam Toxicol* 59:815-821.
- Ingermann RL, Bencic DC, Eroschenko VP (1999). Methoxychlor effects on hatching and larval startle response in the salamander *Ambystoma macrodactylum* are independent of its estrogenic actions. *Bull Environ Contam Toxicol* 62:578-583.
- Inoue Y, Hashizume N, Yoshida T, Murakami H, Suzuki Y, Koga Y, Takeshige R, Kikushima E, Yakata N and Otsuka M (2012): Comparison of bioconcentration and biomagnification factors for poorly water-soluble chemicals using common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Arch. Environ. Con. Tox.* 63: 241-248.
- IRIS (2003): Chemical Assessment Summary for methoxychlor; CASRN 72-43-5. Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency Chemical Assessment Summary National Center for Environmental Assessment. Available at: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0369_summary.pdf.
- Jimenez Torres M, Campoy Folgado C, Canabate Reche F, Rivas Velasco A, Cerrillo Garcia I, Mariscal Arcas M and Olea-Serrano F (2006): Organochlorine pesticides in serum and adipose tissue of pregnant women in Southern Spain giving birth by cesarean section. *Science of the Total Environment* 372(2006) 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2006.07.009>.
- Kao CC, Que DE, Bongo SJ, Tayo LL, Lin YH, Lin CW, Lin SL, Gou YY, Hsu WL, Shy CG, Huang KL, Tsai MH and Chao HR (2019): Residue levels of organochlorine pesticides in breast milk and its associations with cord blood thyroid hormones and the offspring's neurodevelopment. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2019, 16, 1438; <https://doi.org/10.3390/ijerph16081438>.
- Karickhoff SW, Brown DS and Scott TA (1979): Sorption of hydrophobic pollutants on natural sediments. *Water Research*, (1979) 13 (3), 241-248.
- Katagi T (2002): Abiotic hydrolysis of pesticides in the aquatic environment. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 175: 79-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12206055>.
- Katagi T (2004): Photodegradation of Pesticides on Plant and Soil Surfaces. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 182:1-189. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4419-9098-3_1.
- Kim JY, Yi BR, Go RE, Hwang KA, Nam KH and Choi KC (2014): Methoxychlor and triclosan stimulates ovarian cancer growth by regulating cell cycle- and apoptosis-related genes via an estrogen receptor-dependent pathway. *Environmental toxicology and pharmacology* 37(2014)1264-1274. <http://doi.org/10.1016/j.etap.2014.04.013>.

- Klasmeier J, Matthies M, MacLeod M, Fenner K, Scheringer M, Stroebe M, Le Gall AC, McKone TE, van de Meent D and Wania F (2006): Application of multimedia models for screening assessment of long-range transport potential and overall persistence. *Environmental Science & Technology*, 40, 53–60.
- Langford KH, Beylich BA, Baek K, Fjeld E, Kringstad A, Hoyfeldt A, Oxnevad S, Thomas KV (2012): Screening of selected alkylphenolic compounds, biocides, rodenticides and current use pesticides. Niva-report 6343/2012, SPFO-report: 1116/2012, TA-2899/2012.
- Leung-Gurung L, Cobb PE, Mourad F, Zambrano C, Muscato Z, Sanchez V, Godde K and Broussard C (2018): Methoxychlor metabolite HPTE alters viability and differentiation of embryonic thymocytes from C57BL/6 mice. *Journal of immunotoxicology*, 15 (1), 104–118. <https://doi.org/10.1080/1547691X.2018.1474978>.
- Lide DR (2007): CRC Handbook of Chemistry and Physics - a ready-reference book of chemical and physical data. 88th edition. Boca Raton, CRC Press.
- Liu Q, Krueger HU, Zetzsch C (2005): Degradation study of the aerosol-borne insecticides dicofol and DDT in an aerosol smog chamber facility by OH radicals in relation to the POPs convention. Proceedings to European Geosciences Union, Vienna, 2005. Available at: <https://meetings.copernicus.org/www.cosis.net/abstracts/EGU05/05760/EGU05-J-05760-1.pdf>.
- Liu S, Mao B, Bai Y, Liu J, Li H, Li X, Lian Q and Ge RS (2016): Effects of methoxychlor and its metabolite hydroxychlor on Human placental 3 β -Hydroxysteroid dehydrogenase 1 and aromatase in JEG-3 cells. *Pharmacology* 2016; 97: 126-133. <https://www.karger.com/Article/PDF/442711>.
- Lopez-Espinosa MJ, Granada A, Carreno J, Salvatierra M, Olea-Serrano F, Olea N (2007): Organochlorine pesticides in placentas from Southern Spain and some related factors. *Placenta* 28, 631–638.
- Lopez-Espinosa MJ, Lopez-Navarrete E, Rivas A, Fernandez MF, Nogueras M, Campoy C, Olea-Serrano F, Lardelli P and Olea N (2008): Organochlorine pesticide exposure in children living in southern Spain. *Environmental Research* 106 (2008) 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2007.08.001>.
- Luo D, Pu Y, Tian H, Cheng J, Zhou T, Tao Y, Yuan J, Sun X and Mei S (2016): Concentrations of organochlorine pesticides in umbilical cord blood and related lifestyle and dietary intake factors among pregnant women of the Huaihe River Basin in China. *Environment International* 92-93 (2016) 276-283. <http://doi.org/10.1016/j.envint.2016.04.017>.
- Lyman WJ (1985). *Environmental Exposure From Chemicals*, Vol I. Boca Raton, FL, CRC Press.
- Maltby L, Blake N, Brock TCM and Vand Den Brink PJ (2005): Insecticide species sensitivity distributions: importance of test species selection and relevance to aquatic ecosystems. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24(2), 379-388.
- Manikkam M, Haque MM, Guerrero-Bosagna C, Nilsson EE, Skinner MK (2014): Pesticide Methoxychlor Promotes the Epigenetic Transgenerational Inheritance of Adult-Onset Disease through the Female Germline. *PLoS ONE* 9(7): e102091. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102091>.
- Mariscal-Arcas M, Lopez-Martinez C, Granada A, Olea N, Lorenzo-Tovar ML, Olea-Serrano F (2010): Organochlorine pesticides in umbilical cord blood serum of women from Southern Spain and adherence to the Mediterranean diet. *Food and Chemical Toxicology* 48(2010)1311-1315. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.02.029>.
- Mills PK and Yang R (2006): Regression analysis of pesticide use and breast cancer incidence in California Latinas. *Journal of environmental health*, 68(6): 15-22.
- Minister of Indian Affairs and Northern Development Ottawa (2003): Sources, occurrence, trends and pathways in the physical environment. Northern contaminants program. Canadian Arctic contaminants assessment report II, 361 pages. Available at: <http://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/lrtap/ExpertGroups/hm/1meeting/Physical.pdf>.
- Muir DCG and Yarechewski AL (1984): Degradation of Methoxychlor in Sediments under Various Redox Conditions. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*. Taylor & Francis Group, 19(3), 271–295. <https://doi.org/10.1080/03601238409372431>.
- Muir DCG, Teixeira C and Wania F (2004): Empirical and modeling evidence of regional atmospheric transport of current-use pesticides. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23(10): 2421–2432.
- Mwatibo JM, Green JD (1997): Effects of methoxychlor pre-exposure on sea urchin gametes. *Bull Environ Contam Toxicol* 58:589-595.
- Nalley L, Hoff G, Bigler W, Hull W (1975): Pesticide levels in the omental fat of Florida raccoons. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 13 (6): 741–744.

- Nishino R, Fukuyama T, Kosaka T, Hayashi K, Watanabe Y and Kurosawa Y (2014): Effects of short-term oral combined exposure to environmental immunotoxic chemicals in mice. *Journal of Immunotoxicology* 11(4):359-366.
- Nimrod AC, Benson WH (1997): Xenobiotic interaction with and alteration of channel catfish estrogen receptor. *Toxicol Appl Pharmacol* 147:381-390.
- Noren K, Meironyte D (2000): Certain organochlorine and organobromine contaminants in Swedish human milk in perspective of past 20–30 years. *Chemosphere* 40, 1111–1123.
- NRCC (1975): Methoxychlor: its effects on environmental quality by D. R. Gardner, J. R. Bailey ; Subcommittee on Pesticides and Related Compounds. Ottawa: National Research Council of Canada, 1975. NRCC. Publication of the Environmental Secretariat; 0316-0114 ; NRCC No.14102; 164 p.
- Odabasi M and Cetin B (2012): Determination of octanol–air partition coefficients of organochlorine pesticides (OCPs) as a function of temperature: Application to air–soil exchange. *Journal of Environmental Management* 113(30) 432–439.
- OECD (2002): OECD guidelines for the testing of chemicals. Proposal for a new guideline. Phototransformation of chemicals on soil surfaces. Draft document. January 2002. Available at: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/2741541.pdf>.
- OECD (2017): Guidance Document on Aspects of OECD TG 305 on Fish Bioaccumulation, ENV/JM/MONO(2017)16. OECD Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 264.
- OECD (2012a): Validation report of a ring test for the OECD 305 dietary exposure bioaccumulation fish test (part i) with additional report including comparative analysis of trout and carp results (part ii), ENV/JM/MONO(2012)20. OECD Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 175.
- OECD (2012b): Guidance document on standardized test guidelines for evaluating chemicals for endocrine disruption. ENV/JM/MONO(2012)22. OECD Environment, Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment, No. 150.
- OECD (2013): Validation report of a ring test for the OECD 305 dietary exposure bioaccumulation fish test, additional report including results using a lower feeding rate. ENV/JM/MONO(2013)15. OECD Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 191.
- Office of Parliamentary Counsel of Canberra (2013): National Environment Protection (Assessment of Site Contamination) Measure 1999 as amended and in force on 16 May 2013. Schedule B7 - Appendix A3 Derivation of HILs for Organochlorine Pesticides.
- Okazaki K, Okazaki S, Nishimura S, Nakamura H, Kitamura Y, Hatayama K, Nakamura A, Tsuda T, Katsumata T, Nishikawa A and Hirose M (2001): A repeated 28-day oral dose toxicity study of methoxychlor in rats, based on the “Enhanced OECD Test Guideline 407” for screening endocrine-disrupting chemicals. *Archives of Toxicology* 75:513–521. <https://doi.org/10.1007/s002040100273>.
- OSPAR Commission 2002 (2004 Update): OSPAR Background Document on Methoxychlor. Hazardous Substances Series. ISBN 0 946956 99 5. Available at: <https://www.ospar.org/documents?v=6943>.
- Panday P, Khillare PS, Kumar K (2011): Assessment of organochlorine pesticide residues in the surface sediments of river Yamuna in Dehli, India. *Journal of Environmental Protection*, 2011, 2, 511-524. <https://doi.org/10.4236/jep.2011.25059>.
- Parween M, Ramanathan A, Khillare PS, Raju NJ (2014): Persistence, variance and toxic levels of organochlorine pesticides in fluvial sediments and the role of black carbon in their retention. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2014 May;21(10):6525-46. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-2531-6>.
- Pickford DB (2010): Screening chemicals for thyroid-disrupting activity: A critical comparison of mammalian and amphibian models, *Critical Reviews in Toxicology*, 40:10, 845-892, <https://doi.org/10.3109/10408444.2010.494250>.
- Pinto MI, Vale C, Sontag G, Noronha JP (2016): Pathways of priority pesticides in sediments of coastal lagoons: The case study of Óbidos Lagoon, Portugal. *Marine Pollution Bulletin* 106 (2016) 335-340. <http://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.03.028>.
- Plumb RH (1991): The occurrence of appendix IX organic constituents in disposal site ground water. *GWMR* 157-164.za.
- Renberg L, Tarkpea M and Lindén E (1985): The use of the bivalve *Mytilus edulis* as a test organism for bioconcentration studies. I. Designing a continuous-flow system and its application to some organochlorine compounds. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 9(2):171-178.

- Remucal CK (2014): The role of indirect photochemical degradation in the environmental fate of pesticides: a review. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 2014, 16, 628. <https://doi.org/10.1039/c3em00549f>.
- Richardson LT and Miller DM (1960): Fungitoxicity of chlorinated hydrocarbon insecticides in relation to water solubility and vapor pressure. *Canadian Journal of Botany* 38(163-175).
- Ruggirello RM, Hermanson MH, Isaksson E, Teixeira C, Forsström S, Muir DCG, Pohjola V, van de Wal R, and Meijer HAJ (2010): Current use and legacy pesticide deposition to ice caps on Svalbard, Norway. *Journal of Geophysical Research*, 115, D18308, <https://doi.org/10.1029/2010JD014005>.
- Solomon GM, Weiss PM (2002): Chemical contaminants in breast milk: time trends and regional variability. *Environ. Health Perspect.* 110, 339–347.
- Salvarani PI, Morgado, F, Vieira LR and Rendon-von Osten J (2019): Organochlorines contaminants in eggs of Hawksbill (*Eretmochelys imbricata*) and Green sea turtles (*Chelonia mydas*) from Mexico coast. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* (2019) 76:425-434. <https://doi.org/10.1007/s00244-018-00589-3>.
- Savinov V, Muir DCG, Svetochnev V, Svetocheva O, Belikov S, Boltunov A, Alekseeva L, Reiersen LO and Savinova T (2011): Persistent organic pollutants in ringed seals from the Russian Arctic. *Science of the Total Environment* 409 (2011) 2734-2745. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.02.039>.
- Schüürmann G, Ebert RU and Kühne R (2006): Prediction of the sorption of organic compounds into soil organic matter from molecular structure. *Environmental Science & Technology*, 40(22), 7005-7011.
- Shaker and Elsharkawy (2015): Organochlorine and organophosphorus pesticide residues in raw buffalo milk from agroindustrial areas in Assiut, Egypt. *Environmental toxicology and pharmacology* 39 (2015) 433-440. <http://doi.org/10.1016/j.etap.2014.12.005>.
- Slovak Republic (2016): Summary report under the protocol on water and health. April 2016. Report, 38 pages. Available at: https://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/water/Protocol_reports/reports_pdf_web/2016_reports/Slovakia_Protocol_report_3rd_cycle_28Apr16.pdf.
- Smeets JMW, van Holsteijn I, Giesy JP, Seinen W and van den Berg M (1999): Estrogenic potencies of several environmental pollutants, as determined by vitellogenin induction in a carp hepatocyte assay. *Toxicol Sci* 50:206-213.
- Sofuoglu A, Cetin E, Bozacioglu SS, Sener GD and Odabasi M (2004): Short-term variation in ambient concentrations and gas/particle partitioning of organochlorine pesticides in Izmir, Turkey. *Atmospheric Environment* 38 (2004) 4483-4493. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2004.05.036>.
- Sokołowski K and Zawilska K (1983): Selective red blood cell aplasia after exposure to the insecticide Muchozol. *Acta haematologica Polonica*, 14(2), 125–127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6673469>.
- Steinberg KK, Garza A, Bueso JA, Burse VW and Phillips DL (1989): Serum pesticide concentrations in farming cooperatives in Honduras. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 42:643-650.
- Strachan WMJ and Huneault H (1979): Polychlorinated Biphenyls and Organochlorine Pesticides in Great Lakes Precipitation. *J. Great Lakes Res.* 1979. *Internat. Assoc. Great Lakes Res.* 5(1):61-68.
- Tao Y, Xue B and Yao S (2019): Sedimentary records of historical occurrence and sources of 21 organochlorine pesticides in Lake Taihu, China. *Journal of soils and Sediments* (2019). <https://doi.org/10.1007/s11368-019-02429-w>.
- Thiombane M, Petrik A, Di Bonito M, Albanese S, Zuzolo D, Cicchella D, Lima A, Qu C, Qi S and De Vivo B (2018): Status, sources and contamination levels of organochlorine pesticide residues in urban and agricultural areas: a preliminary review in central-southern Italian soils. *Environmental Science and Pollution Research* (2018) 25:26361-26382. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-2688-5>.
- Tremblay N, Ortíz Arana A, González Jáuregui M and Rendón-von Osten J (2017): Relationship between organochlorine pesticides and stress indicators in hawksbill sea turtle (*Eretmochelys imbricata*) nesting at Punta Xen (Campeche), Southern Gulf of Mexico. *Ecotoxicology* 26, 173–183. <https://doi.org/10.1007/s10646-016-1752-5>.
- Unyimadu JP, Osibanjo O and Babayemi JO (2018) Levels of organochlorine pesticides in brackish water fish from Niger river, Nigeria. *Journal of Environmental and Public Health*, 9 pages. <https://doi.org/10.1155/2018/2658306>.
- US EPA (1987): Health advisories for 16 pesticides (Including Alachlor, Aldicarb, Carbofuran, Chlordane, DBCP, 1,2-dichloropropane, 2,4-D, Endrin, Ethylene, Dibromide, Heptachlor/Heptachlor epoxide Lindane, Methoxychlor, Oxamyl, Pentachlorophenol, Toxaphene and 2,4,5-TP. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Drinking Water, PB87-200176, March 1987.
- US EPA (1988): Guidance for the reregistration of pesticide products containing methoxychlor as the active ingredient. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs. PB89-138523.

US EPA (1990): Nonoccupational pesticide exposure study (NOPES). Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development. EPA/600/3-90/003.

US EPA (2000): Summary for methoxychlor available at: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/methoxychlor.pdf>.

US EPA (2004): Methoxychlor Reregistration Eligibility Decision (RED). EPA 738-R-04-010. Washington, DC: US Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs; 2004. 9 pp. Available at: https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/html/methoxychlor_red.html.

US EPA (2012): Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.11. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.

US EPA (2019): OPP Pesticide Ecotoxicity Database. The Ecological Fate and Effects Division of the US EPA Office of Pesticide Programs. Available at the following link (consulted in December 2019): <https://ecotox.ipmcenters.org/index.cfm?menuid=5>.

US EPA (2020a): TRI Explorer (2018 Updated Dataset (released April 2020)) [Internet database]. Retrieved from <https://enviro.epa.gov/triexplorer/>, (May 23, 2020).

1. US EPA (2020b): Chemistry Dashboard/Bioactivity/Toxcast: Models. Available at the following link (consulted in May 2020): <https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?search=72-43-5#bioactivity-toxcast-models>.

Veith GD, DeFoe DL and Bergstedt BV (1979): Measuring and Estimating the Bioconcentration Factor of Chemicals in Fish. *Journal of the Fisheries Research Board of Canada*. NRC Research Press Ottawa, Canada, 36(9), pp. 1040–1048. <https://doi.org/10.1139/f79-146>.

Vergara EG, Hernandez V, Munkittrick KR, Barra R, Galban-Malagon C, Chiang G (2019): Presence of organochlorine pollutants in fat and scats of pinnipeds from the Antarctic Peninsula and South Shetland Islands, and their relationship to trophic position. *Science of the Total Environment* 685 (2019) 1276–1283. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.06.122>.

Verschueren K (1996): *Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals*. 3rd edition. New York, NY: Van Nostrand Reinhold Co., 1996., p. 819.

Vorkamp K, Riget F, Glasius M, Pécseli M, Lebeuf M and Muir D (2004): Chlorobenzenes, chlorinated pesticides, coplanar chlorobiphenyls and other organochlorine compounds in Greenland biota. *Science of The Total Environment*, 331(1–3), 157–175. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2004.03.027>.

Walker WW, Cripe CR, Pritchard PH and Bourquin AW (1988): Biological and abiotic degradation of xenobiotic compounds in in vitro estuarine water and sediment/water systems. *Chemosphere*, 17(12), pp. 2255–2270. [https://doi.org/10.1016/0045-6535\(88\)90139-7](https://doi.org/10.1016/0045-6535(88)90139-7).

Wang XJ, Bartolucci-Page E, Fenton SE and You L (2006): Altered mammary gland development in male rats exposed to genistein and methoxychlor. *Toxicol. Sci.*, 91, pp. 93–103.

Wauchope RD, Buttler TM, Hornsby AG, Augustijn-Beckers PWM and Burt JP (1992): The SCS/ARS/CES pesticide properties database for environmental decision-making. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 123: 1–155.

Weber JB, Wilkerson GG and Reinhardt CF (2004): Calculating pesticide sorption coefficients (Kd) using selected soil properties. *Chemosphere* 55(2): 157–166.

Wegmann F, Cavin L, MacLeod M, Scherlinger M and Hungerbühler K (2009): The OECD software tool for screening chemicals for persistence and long-range transport potential. *Environmental Modeling and Software*, 24, 228–237.

Welch HE, Muir DCG, Billeck BN, Lockhart WL, Brunskill GJ, Kling HJ, Olson MP and Lemoine RM (1991): Brown snow: a long-range transport event in the Canadian Arctic. *Environmental Science & Technology* 25(2), 280–286. American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/es00014a010>.

White KL Jr, Germolec DR, Bookera CD, Hernandez DM, McCay JA, Delclos KB, Newbold RR, Weis C and Guo TL (2005): Dietary methoxychlor exposure modulates splenic natural killer cell activity, antibody-forming cell response and phenotypic marker expression in F0 and F1 generations of Sprague Dawley rats. *Toxicology* 207 (2), 271–281. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.09.011>.

WHO (2004): Methoxychlor in Drinking-water, Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organisation 2004. WHO/SDE/WSH/03.04/105.

Witek P, Grzesiak M, Kozirowski M, Slomczynska M and Knapczyk-Stwora K (2020) Effect of neonatal exposure to endocrine-active compounds on plasma lipid and steroid concentrations, and morphology of luteal tissue in the adult pig. *Domestic Animal Endocrinology* 70:106381. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2019.07.009>.

Wolfe NL, Zepp RG, Paris DF, Baughman GL and Hollis RC (1977): Methoxychlor and DDT degradation in water: rates and products. *Environmental Science & Technology*, 11(12), 1077–1081. <https://doi.org/10.1021/es60135a003>.

You L and Bartolucci EJ (2004): Gene expression profiles in mammary gland of male rats treated with genistein and methoxychlor. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 18, pp. 161-172.

You L, Sar M, Bartolucci EJ, McIntyre BS and Sriperumbudur R (2002): Modulation of mammary gland development in prepubertal male rats exposed to genistein and methoxychlor. *Toxicol. Sci.*, 66, pp. 216-225.

Zama AM and Uzumcu M (2009): Fetal and Neonatal Exposure to the Endocrine Disruptor Methoxychlor causes epigenetic alterations in adult ovarian genes. *Endocrinology* 150(10):4681-4691.

Zeng H, Fu X, Liang Y, Qin L and Mo L (2018): Risk assessment of an organochlorine pesticide mixture in the surface waters of Qingshitan reservoir in Southwest China. *Royal Society of Chemistry Advances*, 2018, 8, 17797. <https://doi.org/10.1039/c8ra01881b>.

Zepp RG, Wolfe NL, Gordon JA and Fincher RC (1976): Light-induced transformations of methoxychlor in aquatic systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 24(4): 727-733.

Appendix

Note: This Appendix contains additional information to chapter 2 of the risk profile for methoxychlor.

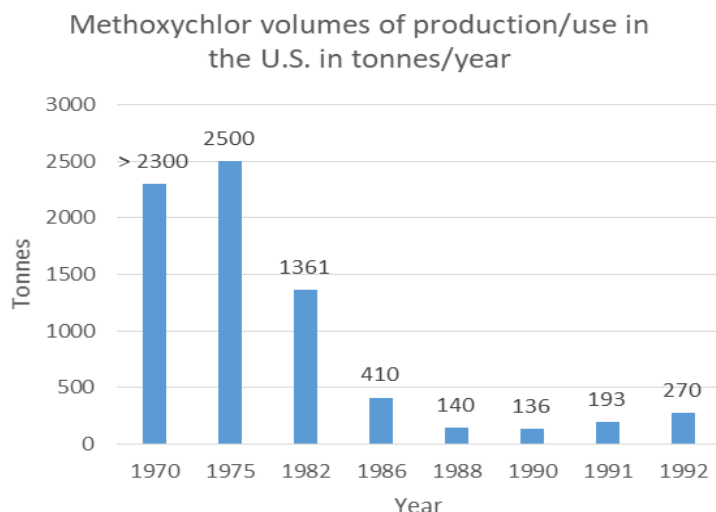
2. Summary information relevant to the risk profile

2.1 Sources

2.1.1 Production, trade, stockpiles

2.1.2 Uses

a)



b)

Late 1970s to early 1980s	1986	1990-1991	1995	References
> 2300 t/y (U.S. production)	230–410 tonnes (use in the U.S.)	136–181 t/y (use in the U.S.)	0.54 tonnes (use in California)	Götz et al., 2008
2495 tonnes (in 1975) (U.S. production)				
8.03 tonnes (in 1978) (imported in the U.S.)	226.8–408.2 tonnes (use in the U.S.)	193 tonnes (in 1991) (production)		ATSDR, 2002
1361 tonnes (in 1982) (U.S. production)				
		140–270 t/y (between 1988–1992) (U.S. production)		Minister of Indian Affairs and Northern Development Ottawa, 2003

Figure 1a) and b): Methoxychlor production/use/import volumes in tonnes per year in the U.S. (Götz *et al.*, 2008; ATSDR, 2002; Minister of Indian Affairs and Northern Development Ottawa, 2003)

2.1.3 Releases to the environment

2.2 Environmental fate

2.2.1 Environmental distribution

Adsorption/desorption

1. Methoxychlor is sparingly soluble in water with a water solubility which is in the range of 0.04–0.302 mg/L (see references in Table 3). Based on its log K_{ow} value of 5.08 (experimental Karickhoff *et al.*, 1979) and 5.67 (predicted with KOWWIN v1.68 estimate; US EPA, 2012), the substance is expected to be hydrophobic with low water solubility and a high adsorption coefficient. Measured average K_{oc} values in pond and river sediments are as follows: 23,000 in sand, 82,000 in coarse silt, 88,000 in medium silt, 93,000 in fine silt and 83,000 in clay (Karickhoff *et al.*, 1979). These K_{oc} values indicate that methoxychlor is expected to adsorb strongly to suspended solids and sediment. Muir and Yarechewski (1984) observed that methoxychlor partitioned rapidly (< 3 days) into sediment following addition to sediment-water systems. In aquatic environments, it is suggested, based on the physicochemical properties discussed here, that methoxychlor will most likely concentrate in sediment and biota.

2. Weber *et al.* (2004) estimated a mean sorption coefficient (K_d) of 2009 in soil for methoxychlor (number of values used for the calculation: 11) which indicates that methoxychlor is tightly bound to soil particles. Modelling data are in agreement with experimental data. EPI Suite KOCWIN v2.00 model (KOCWIN, MCI method; US EPA, 2012) predicts a K_{oc} value of 26,890 L/kg for methoxychlor (equivalent to a log K_{oc} value of 4.43). An experimental log K_{oc} value of 4.9 (Schüürmann *et al.*, 2006) is also reported in EPI Suite (US EPA, 2012). Both of these log K_{oc} values also indicate that methoxychlor is expected to be immobile in soil. However, soil particles that contain methoxychlor can be blown by the wind or be carried by rainwater or melted snow into rivers or lakes (ATSDR, 2002).

Volatilisation

3. Methoxychlor has an experimental Henry's Law constant of 2.03×10^{-7} atm.m³/mol (or 2.06×10^{-2} Pa.m³/mol; wetted wall column-GC) at 25°C (US EPA, 2012). The estimated Henry's Law constant for methoxychlor is 9.75×10^{-8} atm.m³/mol (or 9.88×10^{-3} Pa.m³/mol) at 25°C using EPI Suite HENRYWIN v. 3.20 model (bond method; US EPA, 2012). Both experimental and predicted Henry's Law constant values indicate that methoxychlor can be expected to be non-volatile from water. Furthermore, Bomberger *et al.* (1983) modelled the transport and fate pathways for methoxychlor at the air-terrestrial interface, and the model simulations suggest that the compound is strongly adsorbed to soil and does not leach, and that volatilisation is slow. Based upon its relatively low vapour pressure value (5.56×10^{-3} Pa at 25°C (EPI Suite, MPBPVP v1.43 estimate, modified grain method; US EPA, 2012), methoxychlor has a low potential for volatilisation to the atmosphere. However, concentrations of methoxychlor found in remote regions indicate that atmospheric transport is occurring.

Distribution modelling

4. The Mackay Level III Fugacity Model in EPI Suite (US EPA, 2012) was used in order to model the distribution of methoxychlor. The physico-chemical properties used in the model were the experimental values (if not stated otherwise) reported in Table 3: melting point 87°C; boiling point 346 °C, vapour pressure 5.56×10^{-3} Pa (modelled value); Henry Law Constant 2.06×10^{-2} Pa; water solubility 0.1 mg/l; log K_{ow} 5.08; K_{oc} value 79433 (log 4.9). The degradation half-lives used in the model environment are: air 4.8 hours (or 0.2 days derived by AOPWIN); water 4992 hours (or 208 days (Walker *et al.*, 1988); soil 5040 hours (or 210 days (Guth *et al.*, 1976)); sediment 4944 hours (or 206 days (Muir and Yarechewski, 1984)). If methoxychlor is assumed to be released at equal rates to air, water and soil, the model predicts the following distribution: air 0.058 %, water 6.12 %, soil 75.8% and sediment 18%, indicating that the substance will be mainly distributed to the soil and the sediment. If it is released only to soil, the calculated distribution is very different: air 1.29×10^{-5} %, water 0.0143 %, soil 99.9% and sediment 0.0422%, predicting that the substance will stay in the soil compartment. It should be noted that there is uncertainty in the half-lives in water, in soil and in air.

2.2.2 Persistence

2.2.2.1 Screening information based on modelling data

5. The aerobic biodegradation potential of the substance can be assessed using BIOWIN v4.10 (U.S. EPA, 2012). The predictions from the non-linear model (BIOWIN 2), ultimate biodegradation time (BIOWIN 3) and the MITI non-linear model (BIOWIN 6) can be used as a screening assessment of persistence in accordance with the REACH Guidance Chapter R.11 (ECHA, 2017). The following screening information indicate when a substance may be 'persistent or very persistent':

- (a) BIOWIN 2: 'Does not biodegrade fast' (probability < 0.5) and BIOWIN 3: $\geq$ months (< 2.25 (to 2.75)) or
- (b) BIOWIN 3: $\geq$ months (< 2.25 (to 2.75)) and BIOWIN 6: 'does not biodegrade fast' (probability < 0.5).

6. The predictions for the structure of methoxychlor are BIOWIN 2: 0.0162, BIOWIN 3: 1.5126 and BIOWIN 6: 0.0063. These values are all well below the screening values, indicating that methoxychlor is not expected to biodegrade rapidly and hence is potentially 'persistent or very persistent'.

2.2.2.2 Abiotic degradation

2.2.2.3 Biotic degradation

7. Walker *et al* (1988) investigated the first-order biotic and abiotic degradation rate constants of methoxychlor in estuarine water and sediment/water slurry systems. Test systems used a methoxychlor nominal concentration of approximately 200 µg/L in sterile and non-sterile samples of water and water-sediment systems taken directly from the field (Florida, USA). Either acetone or hexane was used as a carrier solvent to prepare the test solutions (concentration not specified). Sterile samples were prepared by addition of 20ml/L 37% (by weight) formaldehyde solution. Salinity ranged from 15 to 30 g/L. Sediment samples were collected from the top 2 cm of the sediment bed (reflecting aerobic conditions). Flasks containing water-only and water-sediment slurries were placed in a shaker incubator and incubated in the dark at 25°C. The pH was measured at least every other day and was maintained to within ± 0.2 units of the initial pH of the water sample collected. Duplicate samples were removed periodically from each flask and analysed for residual test chemical (non-labelled chemical). Control sediment and water systems (no test chemical or formaldehyde added) were used. Analytical recoveries were > 85%. The first-order rate constant (k_1) for methoxychlor was determined. Identification of degradation products was not studied, only the parent substance was followed in the test. Carbon dioxide formation was not measured in the experiment. The methoxychlor half-lives derived from first-order rate constants in water-only systems were 208 and 8,830 days for non-sterile and sterile conditions, respectively. The derived methoxychlor half-lives derived from first-order rate constants in water-sediment systems were 12.2 and 45.2 days at 25°C for non-sterile and sterile conditions, respectively (under aerobic conditions). The results of this study indicate significantly ($p \leq 0.01$) more degradation in the presence of non-sterile sediment than in the presence of sterile sediment (indicating biotic degradation), and that methoxychlor biodegraded significantly faster in flasks containing non-sterile water-sediment systems than in non-sterile water alone. The presence of non-extracted methoxychlor from sediment was not taken into account in the calculation of the half-lives and the calculated half-lives may therefore not represent the most conservative case for methoxychlor.

8. The study was performed prior to publication of the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) 309 test guideline and therefore cannot be directly assessed against their recommended test design and validity criteria. The nominal water-only concentration exceeds the recommended test concentration of the TG 309 (100 µg/L), and only one concentration was tested. It is not clear whether the test concentration was above the limit of solubility of methoxychlor in the test water. A reference substance and a solvent control were not used. As a consequence, it is not possible to assess the microbial activity and potential adverse effects of the solvent on the microorganisms in the test, although it is noted that solvent was removed by flushing the glass bottles used to prepare the test systems with air or nitrogen prior to adding site water. In addition, the degradation curve and raw data for methoxychlor are not reported and no information is available on the mass balance. It is not possible to say if these values reflect dissipation or degradation half-lives. Due to these significant variations from the current guideline simulation studies (and consequent limitations), the study results cannot be considered as reliable. However, the half-life in water of 208 days has been used as input data for the distribution modelling (Mackay Level III Fugacity Model) and for the OECD Pov and LRTP Screening Tool as this is the best information on half-life available and it is line with monitoring data available on surface waters.

2.2.2.4 Monitoring data

2.2.2.5 Summary on persistence

2.2.3 Bioaccumulation

2.2.3.1 Screening information based on modelling data

9. The bioaccumulation model (BCFBAF v3.01; US EPA, 2012) estimated a bioconcentration factor (BCF) value of 1044 L/kg wet-wt (based on the regression-based method and using as input data an experimental $\log K_{ow}$ value of 5.08), a BCF value of 4134 L/kg and a bioaccumulation factor (BAF) of 9001 L/kg (based on the Arnot-Gobas method (upper trophic) and using as input data an experimental $\log K_{ow}$ value of 5.08). The prediction can be considered reliable as the substance is within the applicability domain of the model (both structural and parametric). It is further noted that the somewhat structurally similar compound DDT (CAS 50-29-3) is in the training set of the model and methoxychlor is in the validation set of the model (BCF 315 L/kg wet-wt). The predicted BAF value suggests a bioaccumulation potential of methoxychlor in aquatic organisms (BAF > 5000).

2.2.3.2 Bioconcentration and bioaccumulation studies in aquatic organisms

2.2.3.3 Toxicokinetic and metabolism studies

10. A summary of methoxychlor metabolic pathways is presented in Figure 3-2 of ATSDR, 2002.

2.2.3.4 Conclusion on bioaccumulation

2.2.4 Potential for long-range environmental transport

2.2.4.1 Screening of physicochemical properties

2.2.4.2 Long-range transport model predictions

11. Overall persistence (*Pov*) and the potential for long-range transport (LRTP) can be estimated for organic chemicals using the OECD *Pov* and LRTP Screening Tool (Wegmann *et al.*, 2009). Table 4 shows a summary of input data for methoxychlor to the OECD *Pov* and LRTP Screening Tool.

Table 4: Input properties used in estimating overall persistence and long-range transport potential of methoxychlor with the OECD *Pov* and LRTP Screening Tool

Input Property	Value	References	Comments
Log K_{aw}	-5.081 (<i>EPI Suite</i> , KOAWIN v1.10, calculated from experimental Henry's Law Constant)	US EPA, 2012	
Log K_{ow}	5.08 (experimental, in KOWWIN training set)	Karickhoff <i>et al.</i> , 1979	
Half-life in air (in the gas-phase)	4.8 hours (or 0.2 days) (estimated based on a 12-h photoperiod, AOPWIN v1.92)	US EPA, 2012	
Half-life in water	4992 hours (or 208 days) (experimental)	Walker <i>et al.</i> , 1988	Uncertainty on this value as this study is considered to be not reliable.
Half-life in soil	5040 hours (or 210 days)	Guth <i>et al.</i> , 1976	Uncertainty on this value as experimental details are not available in Guth <i>et al.</i> , 1976.

12. Whilst no absolute criteria for classifying chemicals as compounds with high or low overall persistence (*Pov*) and LRTP have been established, the OECD expert group proposed making comparative assessments based on a set of substances selected as reference compounds. *Pov* and LRTP results for the reference substances can then be used to provide comparative context for other substances. Klasmeier *et al.* (2006) have described this approach in detail. Using the model results for the reference substances Klasmeier *et al.* (2006) defined four areas in the plot of LRTP vs. *Pov*. The *Pov* value of the POP-like reference substance with the lowest *Pov* result defines the boundary between high and low *Pov*; the LRTP value of the POP-like reference substance with the lowest LRTP result defines the boundary between high and low LRTP. This approach has been applied using the Tool to derive *Pov* and LRTP boundaries that can be used as reference points in screening chemicals. The *Pov* boundary is 195 days (*Pov* of α -HCH) and the LRTP boundaries are 5097 km (CTD of PCB 28) and 2.248 % (TE of PCB-28). Using the OECD *Pov* and LRTP Screening Tool (Wegmann *et al.*, 2009) with input data specified in Table 4, the results obtained for methoxychlor suggest that it has a low potential for long-range transport: CTD of 498 km, *Pov* of 303 days and transfer efficiency from air to surface media of 0.02 %. However, the *Pov* of methoxychlor is higher (303 days) than the *Pov* of α -HCH (195 days). The results from this modelling are associated with uncertainty, because the input parameters "half-lives in water and soil" are uncertain.

2.2.4.3 Confirmation based on measurements in remote areas

2.2.4.4 Summary of long-range environmental transport

2.3 Exposure

2.3.1 Environmental monitoring data

2.3.1.1 Monitoring in remote areas (far from point sources)

2.3.1.2 Monitoring in rural and urban areas

13. Tremblay *et al.* (2017) studied concentrations of OCPs in the blood (plasma) of female hawksbill turtles (*Eretmochelys imbricata*) collected at Punta Xen (Campeche) in southern Gulf of Mexico. Samples were collected in August 2010. Methoxychlor was found in one third ($n=10$) of the sea turtles. Methoxychlor was detected in the blood (plasma + washed erythrocytes) of 10 out of 28 hawksbill sea turtles samples (36%) with concentrations in the range of 10–122 ng/g (mean: 23 ng/g; median: 11 ng/g; SD:29). Methoxychlor was the only OCP correlated with the size of the sea turtles. According to the authors, as methoxychlor can have endocrine disrupting properties, its relatively high presence in females nesting in Punta Xen is of concern.

14. García-Besné *et al.* (2015) studied concentrations of OCPs in the blood (plasma) and fertile eggs of two sea turtle species (*Eretmochelys imbricata* and *Chelonia mydas*) collected from Campeche in the Yucatan Peninsula in southeast Mexico. Samples were collected from late May to June and from late June to July (sampling year is unknown). Methoxychlor was detected in the blood of 6 out of 32 green turtle samples (18,75%) with concentrations

in the range of 2.46–45.86 ng/g lipid (mean: 17.78 ng/g lipid; median: 14.06 ng/g lipid; SD: 15.78). However, the substance was not detected in the eggs of green turtles ($n=28$). Methoxychlor was detected in the blood of 7 out of 28 hawksbill turtle samples (25%) with concentrations in the range of 1.96–38.34 ng/g lipid (mean: 12.43 ng/g lipid; median: 7 ng/g lipid; SD: 12.80). Methoxychlor was detected in the eggs of 4 out of 27 hawksbill turtle samples (14.81%) with concentrations in the range of 290.4–3564 ng/g lipid (mean: 1562 ng/g lipid; median: 1198 ng/g lipid; SD: 1407).

2.3.2 Human exposure

15. The 2013 pesticide monitoring results in the EU (including Iceland and Norway) (EFSA, 2015) summarised the results provided by the reporting countries and identified areas of concern regarding sample compliance with the legal limits of pesticide residue in foods. EFSA also assessed the consumer dietary exposure to pesticide residues in the sampled food commodities and performed an analysis of the chronic and acute dietary risks for European consumers. The outcome of this monitoring (EFSA, 2015) showed that methoxychlor was detected in milk and honey after it was banned in the EU in 2006. Methoxychlor was detected/quantified in 7 samples out of 1497 animal products. Maximum Residue Level (MRL) (0.01 mg/kg set at the LOQ (0.01 ppm) exceedances were noted for methoxychlor in animal products (fat of swine, bovine and poultry from Spain and Belgium, the range of measured residue levels: 0.018–0.021 (mg/kg)). Methoxychlor was found in concentrations above the LOQ, but the estimated dietary exposure was below the toxicological reference values (acceptable daily intake (ADI) of 0.1 mg/kg bw per day established by the Joint Meeting on Pesticide Residues (1977)). Based on the analysis of the 2016 pesticide monitoring results in the EU (including Iceland and Norway) (EFSA, 2018), methoxychlor was again quantified in honey, but non-detectable in other commodities. However, it was only detected above the LOQ in 2 out of 57141 food samples from 30 countries. Based on concentrations found for methoxychlor in the consumer products from the 2016 monitoring, it was concluded that the short- and long-term dietary exposures were unlikely to pose a health risk to EU consumers.

2.3.3 Exposure – comparison with POP substances

16. Lopez-Espinosa *et al.* (2008) investigated the presence of OCP residues in 52 fat samples of boys (mean age 7 years old (0–15 years old)) living in Southern Spain. The occupations and activities of the parents of the boys are unknown; however, the samples do provide information about the exposure to children in a predominantly agricultural area. According to the authors, children can be exposed to OCPs *in utero* via the placenta (Lopez-Espinosa *et al.*, 2007) and after birth via lactation (Noren and Meirionyte, 2000; Solomon and Weiss, 2002). Fat samples were collected between 1994 and 1996, while methoxychlor was still in use in the EU. Methoxychlor was found in adipose tissues of 3 out of 52 children with a mean concentration of 16 ± 20 ng/g lipid (Percentiles among $\geq$ LOD: P25=52 ng/g lipid; P50=121 ng/g lipid and P75=680 ng/g lipid). The mean concentration ($\pm$ S.D.) was calculated for the whole group and 25, 50, and 75 percentiles were calculated for samples with methoxychlor concentrations $\geq$ LOD. Raw data are not available, and it is unclear how data $<$ LOD have been considered in the calculation of the mean concentration and if on which distribution was used for calculating the percentiles. Comparable concentrations in adipose tissues were found for Lindane (mean value of 11 ± 12 ng/g lipid; Percentiles among $\geq$ LOD: P25 = 29 ng/g lipid; P50=71 ng/g lipid and P75=106 ng/g lipid) which was found in 6 out of 52 children. The exposure scenarios are not fully known, but the exposure of Lindane may have been greater. The study was conducted before its inclusion to the Stockholm Convention on POPs in 2009.

17. Cabrera-Rodriguez *et al.* (2020) found methoxychlor in 4 out of 447 (0.9%) umbilical cord blood samples from La Palma (Canary Islands, Spain) collected between March 2015 and April 2016 with laboratory recoveries $\geq$ 98.2% for methoxychlor (Pérez Luzardo personal communication, April 2020). Concentrations of methoxychlor in umbilical cord blood samples were in the range 0.004–0.132 ng/mL, while methoxychlor was banned in the EU in 2006. Similar levels have been found for aldrin (0.002–0.161 ng/mL; $n >$ LOD = 13/447; it was banned in Europe in the early 1980s) and mirex (0.019–0.09 ng/mL; $n >$ LOD = 9/447; it has never been authorised in Europe).

18. Jimenez Torres *et al.* (2006) determined the level of OCPs in the adipose tissue and serum of 72 women giving birth (aged from 18–35 years) in Southern Spain. The date of sampling is unknown. Methoxychlor was found in 3 out of 72 (4.1%) adipose tissue samples from pregnant women at a concentration range of 106–817.85 ng/g of fat (mean value: 347.73 ng/g of fat; SD: 407.19 ng/g of fat; recovery rate of 97%). However, methoxychlor was not detected in the serum. Of the samples with detectable levels, the mean concentration of methoxychlor in the fat of the women was higher than the mean concentration of the POP Lindane (mean: 113.82 ng/g of fat; concentration range: 4.22–407.37 ng/g of fat detected in 36 out of 72 (50%) adipose tissue samples).

2.3.4 Information on bioavailability

19. Insufficient data is available to adequately define the bioavailability of methoxychlor (Office of Parliamentary Counsel of Canberra, 2013). However, it is expected that the high potential of adsorption (high log K_{oc} values) of methoxychlor to solids (sediments, soils and particulate matters) may reduce its bioavailability in sediment, soil and water compartments.

2.4 Hazard assessment for endpoints of concern

20. The European Chemicals Agency (ECHA) online Classification & Labelling (C&L) Inventory database²⁰, reports 115 notifications for methoxychlor as of 7 May 2020. 94 notifiers have classified methoxychlor as harmful if swallowed (Acute Toxicity Category 4, H302), may cause damage to organs (STOT SE 2, H371 (not specified)) and very toxic to aquatic life (Aquatic Acute Category 1, H400). 16 notifiers have classified methoxychlor as harmful if swallowed, in contact with skin or if inhaled (Acute Toxicity Category 4, H302, H312, H332); suspected of damaging fertility or the unborn child (Reprotoxic Category 2, H361), may cause damage to organs through prolonged or repeated exposure (STOT RE 2, H373 (eye, oral)), very toxic to aquatic life (Aquatic Acute Category 1, H400) and very toxic to aquatic life with long lasting effects (Aquatic Chronic Category 1, H410). Three notifiers indicated no classification according to the CLP criteria. One notifier has classified methoxychlor as harmful if swallowed, in contact with skin or if inhaled (Acute Toxicity Category 4, H302, H312, H332); suspected of causing cancer (Carcinogen Category 2, H351), very toxic to aquatic life (Aquatic Acute Category 1, H400) and very toxic to aquatic life with long lasting effects (Aquatic Chronic Category 1, H410). One notifier has classified methoxychlor as suspected of damaging fertility or the unborn child (Reprotoxic Category 2, H361); may cause damage to organs (STOT SE 2, H371 (nervous system)), may cause damage to organs through prolonged or repeated exposure (STOT RE 2, H373 (Liver, nervous...)), very toxic to aquatic life (Aquatic Acute Category 1, H400) and very toxic to aquatic life with long lasting effects (Aquatic Chronic Category 1, H410).

2.4.1 Ecotoxicological effects

2.4.1.1 Adverse effects on aquatic organisms

2.4.1.2 Adverse effects on terrestrial organisms

21. The primary metabolite of methoxychlor is 1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-hydroxyphenyl) ethane (HPTE) has been shown to alter viability and differentiation of embryonic thymocytes. Leung-Gurung *et al.* (2018) explored the impact of HPTE on a critical window and component of immune system development, embryonic T-cell development. Embryonic thymocytes (GD 16-18) from C57BL/6 mice were subjected to an *in vitro* differentiation culture that mimicked early steps in thymocyte development in the presence of 0.005, 0.05, 0.5, 5, or 50 µM HPTE, or diethylstilbestrol (DES; CAS No. 56-53-1). HPTE- and DES-induced death of thymocytes (Annexin-V and Caspase 8 were used markers of apoptosis). Moreover, HPTE-induced cell death not only resulted in selective loss of double positive thymocytes, but also loss of developing CD4 intermediate cells (post-double positive partially differentiated thymocyte population). Phenotypic analysis of thymocyte maturation (T-cell receptor, TCR) and TCR ligation (CD5) surface markers revealed that surviving embryonic thymocytes expressed low levels of both. Taken together these data demonstrate that immature embryonic thymocytes are sensitive to HPTE exposure and that HPTE exposure targets thymocyte populations undergoing critical differentiation steps. These findings suggest HPTE may play a pivotal role in methoxychlor exposure-induced immune dysfunction.

2.4.1.3 Summary of ecotoxicological effects

2.4.2 Adverse effects on human health

2.4.2.1 Epidemiological studies

2.4.2.2 Neurotoxicity

2.4.2.3 Endocrine disruption

22. One common mode of action by which endocrine disrupting chemicals, produce lasting reproductive tract defects is through persistent alteration of developmental gene expression. Fei *et al.* (2005) examined the uterine response to methoxychlor and its effect on *hoxa10* (a gene necessary for uterine development and function) expression in adult female and newborn mice. The authors also examined the effect of *in vitro* treatment on *HOXA10* gene expression in Ishikawa cells. Fei *et al.* (2005) found that methoxychlor treatment (1mg/day dissolved in DMSO; intraperitoneal (ip) injections) in mice suppressed the expression of *hoxa10*. The uterotrophic response to ip administration of methoxychlor (1 mg/day) was an increase in uterine wet weight of ca. 1.25-fold and a change in epithelial height. This suppression in *HOXA10* expression (measured using immunohistochemistry (IHC)) was observed when mice were exposed neonatally (for 14 days to 2 mg/kg/day dissolved in DMSO; ip injections) and decreased expression persisted into early adulthood. It is unclear whether IHC intensity of *HOXA10* correlates with total protein concentration. Immunoblotting would have provided more quantitative information. Also, it is possible that the diffusion of intensity is due to changes in cellular localization. The authors observed that *in vitro* exposure to methoxychlor induced *HOXA10* gene expression in Ishikawa cells (treated with methoxychlor at concentration ranging from 1 to 50 µM dissolved in DMSO). *HOXA10* mRNA levels in Ishikawa cells (measured by RT-PCR) were increased 6- to 8-fold after treatment with 25 or 50 µM methoxychlor. In addition, treatment with 1 to 50 µM of methoxychlor treatment resulted in a dose-dependent increase in *HOXA10* protein expression (quantified by western

²⁰ <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/112624>.

blot analysis). According to the authors (Fei *et al.*, 2005), the apparent contrast in the *in vitro* and *in vivo* effects is likely due in part to more efficient metabolism of methoxychlor in the mouse than *in vitro*. Hydroxy and bis-hydroxy metabolites of methoxychlor are more potent endocrine disruptors. Additionally, *in vitro* (in the absence of estradiol (E2)) methoxychlor functioned as a weak E2 agonist, whereas in the presence of E2, *in vivo* methoxychlor functioned as an E2 antagonist.

23. Zama and Uzumcu (2009) reported on studies looking at effects on rats during gestation and early stages post-natally. Based on doses of methoxychlor at 0.02 mg/kg/day, and 100 mg/kg/day between embryonic day 19 and postnatal day 7, the authors concluded that, even at the lower dose, methoxychlor exposure during fetal development caused epigenetic changes as a result of hypermethylation resulting in impaired function of ovaries in newborns. In particular, methoxychlor resulted in significant hypermethylation in the estrogen receptor 2 (ER2) promoter regions in the ovaries; thus potentially affecting the production and processing of estrogen.

2.4.2.4 Interaction with other chemicals

24. Methoxychlor has also been shown to interact with the phytoestrogen genistein to alter the toxicological effects of methoxychlor (Wang *et al.* (2006); You *et al.* (2002, 2006)). Exposure to genistein and methoxychlor during pregnancy resulted in significant feminization of male pup mammary glands. In male pups, there was prominent elongation of the glandular ducts, and development of an alveolar-lobular structure, which was not observed following exposure of either compound alone. Microarray analysis showed that these effects may be due to interactions involved in steroid signalling, growth factor pathways, apoptosis, and/or tissue remodelling. These results suggest that juvenile males may be more sensitive to endocrine-active compounds such as methoxychlor, and that phytoestrogens, such as genistein, may further modulate toxicity.

2.4.2.5 Summary of adverse effects on human health