

ANNEX 7
EFFECTES DELS PRINCIPALS CONTAMINANTS SOBRE LES PERSONES

Es recopila la informació més rellevant sobre els efectes dels contaminants més importants del focus primari de contaminació. La informació es limita a l'efecte de l'exposició per via oral. S'utilitzen els següents conceptes:

- LOAEL (*Lowest observed adverse effect level*): nivell mínim d'exposició per al qual s'han observat efectes adversos. Ha de referir-se a una via d'exposició, a una durada d'exposició i a l'espècie animal investigada.
- NOAEL (*No observed adverse effect level*): nivell màxim d'exposició comprovat per al qual no s'observen efectes adversos. Ha de referir-se a una via d'exposició, a una durada d'exposició i a l'espècie animal investigada.
- TDI (*Tolerable daily intake*): ingesta diària tolerable, establerta per la Organització Mundial de la Salut.
- MRL (*Minimal risk level*): estimació del nivell d'exposició diària per a les persones que és d'esperar que no produeixi efectes adversos no cancerígens sobre la salut, establert per l'ATSDR (*Agency for Toxic Substances & Disease Registry*). Es refereix a una via d'exposició (en el document s'indica només la via oral) i a un tipus de durada: exposició aguda (fins a 14 dies), exposició a mig termini (entre 15 i 364 dies) i exposició crònica (exposició igual o superior a 1 any).
- MCLG (*Maximum Contaminant Level Goal*) És el nivell d'un contaminant en aigua de consum per sota del qual no es coneixen o no s'esperen riscos per a la salut. Establert per la EPA (*United States Environmental Protection Agency*).
- MLC (*Maximum Contaminant Level*): és el nivell màxim d'un contaminant que està permès en aigua de consum, establert per la EPA. Els MLC s'estableixen al més propers als MCLG com sigui possible utilitzant la millor tecnologia de tractament disponible y tenint en compte també el cost.
- HA (*Health Advisory*): nivells acceptables d'un compost químic a l'aigua de consum, establerts per la EPA, basats en la informació disponible d'efectes sobre la salut. No són nivells de compliment legal però serveixen de guia tècnica. N'estableix tres tipus: ONE-DAY HA/ TEN-DAY HA/ LIFETIME HA: és la concentració d'un compost químic a l'aigua de consum a la qual no s'espera que es produeixin efectes adversos no cancerígens en exposicions fins a 1 dia, fins a 10 dies o en exposicions per tota la vida, respectivament. Els dos primers estan calculats per a protegir infants de 10 Kg de pes que consumeixin 1 litre d'aigua /dia. El LIFETIME HA es basa en l'exposició d'un adult de 70 Kg consumint 2 litres d'aigua/dia; per als compostos del grup C de carcinogenicitat (possibles carcinògens humans) inclou ajustaments també en bases a aquest aspecte.

La informació s'ha obtingut de les següents fonts:

- *Guidelines for drinking-water quality, third edition. Volume 1. Recommendations.* Organització Mundial de la Salut (OMS). 2006.
http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3rev/en/index.html
- *ATSDR Toxicological Profiles. Agency for Toxic Substances and Disease Registry,* dependent del *Department for Health and Human Services* del Govern dels Estats Units d'Amèrica.
<http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>
- *International Agency for Research on Cancer (IARC)*
- <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
- *2006 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories. United States Environmental Protection Agency (EPA)*
<http://www.epa.gov/safewater/contaminants/index.html#organic>

Clorobenzè

La principal font d'exposició humana al clorobenzè és probablement l'aire. Tanmateix, s'ha detectat en aigua superficial, aigües subterrànies i aigua de consum. S'acumula poc en els aliments.

La OMS indica que la toxicitat aguda del clorobenzè és baixa, i que l'exposició per via oral a dosis altes afecta principalment el fetge, ronyons i sistema hematopoètic. D'altra banda,

estableix que hi ha evidència limitada de carcinogenicitat en animals (*en un estudi en rates mascles a dosis altes es mostra un augment en l'aparició de nòduls neoplàsics en el fetge i en un estudi d'alimentació forçada en rates durant dos anys s'identifiquen també nòduls neoplàsics*). La majoria dels estudis semblen indicar que no és mutagènic.

D'acord amb aquestes dades, la OMS proposava l'any 1993 un valor guia de 300 µg/litre, basat en una TDI de 85.7 µg/kg de pes corporal. No obstant, donat que el clorobenzè es troba en general en concentracions molt per sota dels nivells als quals s'observen efectes tòxics, i tenint en compte que aquest valor de 300 µg/litre sobrepassa considerablement el llindar mínim notificat per al gust i el olor resultants de la presència del compost a l'aigua (0,01 mg/litre), actualment la OMS no considera necessari establir un valor guia.

La IARC no ha classificat aquest compost en cap de les seves categories de carcinogenicitat.

L'ATSDR indica que diversos estudis d'exposició per via oral i per inhalació en humans i animals demostren que el clorobenzè pot afectar el sistema nerviós central, el fetge i els ronyons.

Estableix un valor de LOAEL d'exposició a mig termini per ingestió en animals de 60 mg/kg/dia, principalment pels efectes que es poden donar en el fetge. En base a aquest valor, determina un MRL per a exposició a mig termini oral de 0,4 mg/kg/dia. La concentració que produeix la ingesta d'aquest MRL a través de l'aigua d'abastament en un nen de 15 kg de pes amb un consum d'aigua de 1,5 l/dia és de 4 mg/l. No es coneixen estudis sobre efectes hepàtics i renals en humans, però els estudis en animals a dosis elevades mostren que a curt i mig termini es produeixen alteracions.

En quant a neurotoxicitat, hi ha dades limitades en humans que indiquen que l'exposició oral o per inhalació pot produir efectes en el sistema nerviós. Estudis d'exposició aguda en animals confirmen que el clorobenzè és potencialment neurotòxic

La informació disponible no mostra una clara evidència de què el clorobenzè produeixi càncer en animals (en estudis crònics en rates, dosis superiors a 120 mg/kg/dia no produeixen augment de la incidència de tumors. Tanmateix, als nivells més alts testats, les rates mascles mostren un augment estadísticament significatiu en nòduls neoplàsics). No es coneixen estudis sobre carcinogenicitat humana del clorobenzè. Tot i que hi ha evidència clara de la formació de nòduls neoplàsics en animals, les dades disponibles no són suficients per a caracteritzar el potencial carcinogen del clorobenzè en humans ni en animals. Pel que fa a efectes genotòxics, no hi ha estudis en humans, però els assajos en animals no mostren un potencial efecte genotòxic.

No es té informació sobre exposició dermal en animals ni humans.

El clorobenzè no afecta el desenvolupament del fetus en exposicions orals o per inhalació. No es preveu tampoc aquests efectes per exposició dermal. En els estudis realitzats fins ara en animals no es mostra toxicitat reproductiva.

No hi ha informació disponible en humans sobre immunotoxicitat del clorobenzè. En animals alguns estudis histològics en rates i ratolins mostren alguna evidència sobre el seu potencial immunotòxic, però amb aquestes dades no es pot determinar el possible efecte en humans.

La EPA estableix un valor de MCLG de 0.1 mg/l i un valor de MCL també de 0,1 mg/l. D'altra banda, estableix un nivell de ONE-DAY HA i de TEN-DAT HA de 4 mg/l, i de LIFETIME HA de 0,1 mg/l. Si es sobrepassen els MCL establerts, en períodes relativament curts, informa que pot causar els següents efectes per a la salut: efectes anestèsics i trastorns hepàtics i renals; i a llarg termini pot donar trastorns hepàtics, renals i sobre el sistema nerviós central. Pel que fa a efectes carcinògens, la EPA l'ha classificat dins el grup D (no classificable pel que fa a carcinogenicitat humana).

DDT, DDE, DDD

De forma genèrica s'usa en aquest apartat el terme DDT per referir-nos a les principals formes isomèriques (p,p'-DDT, p,p'-DDE i p,p'-DDD).

Tant el DDT com els seus metabòlits són estables i persistents. L'exposició del públic en general al DDT resulta de l'acumulació d'aquests compostos en teixit adipós. La font més important d'exposició per a la població general és per aliments obtinguts de zones on s'ha utilitzat o s'utilitza el DDT. L'exposició a aquests compostos a través de l'aigua de consum es considera poc important degut a la seva baixa solubilitat en aigua.

La OMS estableix una TDI de 0,01 mg/kg de pes corporal, basat en un NOAEL d'1 mg/kg per dia, per la seva toxicitat en el desenvolupament (en estudis animals en rates) i estableix un valor guia del DDT en aigües de consum de 0.001 mg/litre. Aquest valor es calcula considerant l'exposició d'un infant de 10 Kg de pes, consumint 1 litre diari d'aigua i atribuint a l'aigua de beguda un 12 % de la TDI.

L'Agència Internacional per a la Investigació del Càncer (IARC) classifica el DDT dins del grup 2B: probablement cancerigen per a l'home. Es basa en els estudis d'un grup de treball convocat per la IARC que classificava el complex DDT com a carcinogen no genotòxic en rosegadors i com a potent promotor de tumors hepàtics. La IARC va concloure que no hi havia suficient evidència en humans sobre la carcinogenicitat del DDT però sí suficient evidència en animals d'experimentació, basant-se en l'aparició de tumors de fetge en rates i ratolins. Els efectes hepàtics del DDT en rates inclouen altres alteracions com l'increment del pes del fetge, hipertròfia, hiperplàsia, inducció d'enzims microsomals, necrosi cel·lular, o l'augment de l'activitat d'enzims.

L'ATSDR indica que en exposicions agudes a altes dosis el sistema nerviós apareix com el sistema més sensible al DDT, tant en animals com en humans. Els efectes que produeix poden variar entre lleugeres alteracions de sensacions fins a tremolors i convulsions. En exposicions a mig o llarg termini en animals el fetge és l'òrgan més sensible a aquests compostos. Però hi ha poca evidència sobre l'alteració de la funció hepàtica en humans. En exposicions cròniques per via oral s'han descrit efectes reproductius, neurològics i hepàtics en animals. L'ATSDR indica, igual que estableix la OMS, que no hi ha evidència conclouent que relacioni el DDT amb càncer en humans. Però la informació disponible d'estudis en animals mostren una evidència suficient de carcinogenicitat per via oral, desenvolupant tumors hepàtics. Per això la EPA ha assignat el DDT, DDE i DDD al grup B2: probables carcinògens humans. No hi ha evidència conclouent que el DDT sigui genotòxic en humans, i en animals en general els tests de mutació genètica no mostren efecte mutagènic.

El DDT té capacitat d'induir alteracions en la reproducció i el desenvolupament en animals. Això s'atribueix a les propietats estrogèniques d'aquests compostos, especialment l'isòmer o,p'-DDT. L'isòmer p,p'-DDE presenta propietats antiandrogèniques i estudis en rates han mostrat que altera el desenvolupament dels òrgans reproductius. Recents estudis mostren que a concentracions de DDE en sang de 10 ppb es produeix un augment de probabilitat de naixements pre-terme i infants menors de la seva edat gestacional. Però no es troben alteracions en concentracions més baixes del compost. Exposicions agudes per via oral en animals s'ha associat amb efectes reproductius, incloent una disminució de la fertilitat en rates mascles. Estudis en animals indiquen que l'exposició perinatal o neonatal al DDT pot causar efectes adversos en el desenvolupament a la descendència.

Exposicions agudes, a mig termini i cròniques en animals, per via oral, mostren evidència dels efectes immunològics que pot causar el DDT (alteracions en el títol d'anticossos, entre d'altres). Però no hi ha evidència conclouent que mostri els efectes en humans.

Hi ha diversos estudis que indiquen neurotoxicitat aguda del DDT en humans a dosis relativament elevades; tanmateix, hi ha informació limitada d'aquests efectes a exposicions cròniques. També s'ha mostrat en diversos estudis neurotoxicitat en el desenvolupament.

No hi ha informació sobre efectes per exposició dermal, però es considera que aquesta via té una importància menor en l'absorció del compost.

L'ATSDR estableix els següents MRL per exposició via oral:

COMPOST	DURADA EXPOSICIÓ	MRL ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$)	EFFECTE
DDT, P,P'-	Aguda	0,5	Sobre el desenvolupament del sistema nerviós
	Mig termini	0,5	Hepàtic

El valor d'exposició aguda està basat en un LOAEL de 0,5 mg/kg/dia. El valor d'exposició a mig termini està basat en un NOAEL de 0,05-0,09 mg/Kg/dia i protegeix també per als efectes endocrins i altres efectes no cancerígens. La concentració que produeix la ingesta d'un MRL de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ a través de l'aigua d'abastament en un nen de 15 kg de pes amb un consum d'aigua de 1,5 l/dia és de 5 $\mu\text{g}/\text{l}$.

Diclorobenzè

El diclorobenzè (DCB) te tres formes isomèriques: 1,2-Diclorobenzè, 1,3-Diclorobenzè i 1,4-Diclorobenzè. Les principals fonts d'exposició humana a aquesta família de compostos són l'aire i els aliments.

La OMS ha establert els següents valors guia:

Per al 1,2-Diclorobenzè: 1 mg/litre.
 Per al 1,4-Diclorobenzè: 0.3 mg/litre.

Així mateix ha establert les següents TDI:

Per al 1,2-Dichlorobenzene: 429 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de pes corporal. Està basat en un NOAEL de 60 mg/kg de pes corporal per dia, pels efectes de degeneració tubular renal identificats en un estudi d'ingesta en ratolins.
 Per al 1,4-Dichlorobenzene: 107 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de pes corporal. Està basat en un LOAEL de 150 mg/kg de pes corporal per dia, pels efectes renals identificats en un estudi en rates durant 2 anys, i tenint en compte els efectes carcinògens.

Aquests valors de TDI s'han establert en base a un adult de 60 kg de pes, amb un consum de 2 litres diaris, i considerant que l'atribució a l'aigua de beguda és un 10 % de la TDI. Cal tenir present que els valors establerts sobrepassen de forma important els llindars de gust detectats en l'aigua (1 i 6 de $\mu\text{g}/\text{litre}$ respectivament).

D'acord amb la informació de la OMS, el 1,2-Diclorobenzè té una toxicitat aguda baixa per exposició oral. A altes dosis afecta principalment al fetge i ronyons. Les dades disponibles semblen indicar que no és genotòxic, i no hi ha evidència de la seva carcinogenicitat en rosegadors. Respecte al 1,3-Diclorobenzè no hi ha dades toxicològiques suficients que permetin proposar un valor guia, però s'ha de destacar que rarament es troba en aigua de consum. I pel que fa al 1,4-Diclorobenzè, té una toxicitat aguda baixa, però hi ha evidències de què incrementa la incidència de tumors renals en rates i d'adenomes i carcinomes hepatocel·lulars en ratolins després d'una exposició a llarg termini.

L'IARC ha classificat el 1,2-diclorobenzè i el 1,3-diclorobenzè en el grup 3: No classificables en base a la seva carcinogenicitat per als homes. I ha classificat el 1,4-diclorobenzè en el grup 2B: possiblement cancerigen per a l'home.

L'ATSDR fa la següent caracterització d'aquestes compostos:

El 1,2-DCB s'absorbeix ràpidament per via gastrointestinal i respiratòria. No es disposen de dades d'absorció via dermal. La informació dels seus efectes sobre la salut són bàsicament per exposició a vapors (observacions en el tracte respiratori i irritació ocular). En estudis d'exposició aguda i a mig termini, via oral, en animals, el fetge és el principal l'òrgan afectat.

Sobre el 1,3-DCB no es disposen de dades de toxicitat via dermal i inhalatòria en animals. Tampoc hi ha estudis sobre efectes tòxics en humans. En estudi d'exposició aguda via oral en rates es van observar efectes hepàtics (augment del pes del fetge i alteració

histopatològica). Estudis a mig termini mostren efectes a la glàndula tiroidea, glàndula pituitària i fetge en rates.

Pel que fa al 1,4 DCB, l'absorció via inahlatòria i oral és ràpida i completa. No hi ha dades sobre absorció per exposició dermal, però es pot considerar que és molt baixa atenent, entre d'altres, a la DL₅₀ dermal. Casos documentats d'exposició per inhalació i ingesta suggereixen que els òrgans i sistemes més afectats són el fetge, sistema nerviós i sistema hematopoietic. Exposicions orals al 1,4-DCB no han demostrat alteracions de l'activitat reproductiva, però indueix toxicitat postnatal (reducció de supervivència a les dosis similars que indueixen efectes hepàtics a mig termini). Un estudi en rates a dues generacions va mostrar toxicitat a la descendència a dosis superiors o iguals a 90 mg/Kg/dia (reducció pes de naixement, augment de mortalitat postnatal i reducció d'activitat neuroconductual). No es van observar a 30 mg/Kg/dia. Altres avaluacions d'efectes sobre el desenvolupament per exposició oral han estat negatives. És carcinogènic en exposició crònica via oral en animals, observant-se tumors hepàtics en estudis en ratolins, però no s'ha observat en rates. No s'observen efectes teratogènics. Estudis de toxicitat aguda via oral demostren els efectes hepàtics (augment del pes del fetge) a concentracions a 300 mg/Kg/dia per 1 setmana i durant 13 setmanes a 75 mg/Kg /dia, en rates i ratolins. En exposicions cròniques en ratolins a 300 mg/Kg/dia es mostra augment de la degeneració hepatocel·lular.

Els valors que estableix l'ATSDR de MRL per a exposicions per via oral dels 3 isòmers de DCB són els següents:

COMPOST	DURADA EXPOSICIÓ	MRL (mg/Kg/dia)	EFECTE
1,2-DCB	Aguda	0,7	Hepàtic
	Mig termini	0,6	Hepàtic
	Crònica	0,3	Renal
1,3-DCB	Aguda	0,4	Hepàtic
	Mig termini	0,02	Endocrí
1,4-DCB	Mig termini	0,07	Hepàtic
	Crònica	0,07	Hepàtic

Les concentracions que produeixen la ingesta d'aquests diferents MRL a través de l'aigua d'abastament en un nen de 15 kg de pes amb un consum d'aigua de 1,5 l/dia són els següents:

COMPOST	MRL (mg/Kg/dia)	CONCENTRACIÓ (mg/l)
1,2-DCB	0,7	7
	0,6	6
	0,3	3
1,3-DCB	0,4	4
	0,02	0,2
1,4-DCB	0,07	0,7
	0,07	0,7

L'EPA han conclòs també que el 1,2-diclorobenzè i el 1,3-diclorobenzè no són classificables quant a la seva carcinogenicitat en éssers humans. I estableix els següents valors MCLG i MCL:

MCL i MCLG del 1,2.-diclorobenzè: 0,6 mg/l.

MCL i MCLG del 1,4-diclorobenzè: 0,075 mg/l.

D'altra banda, estableix els següents nivells de ONE-DAY HA i TEN-DAT HA:

1,2.-diclorobenzè: 9 mg/l

1,3-diclorobenzè: 9 mg/l

1,4-diclorobenzè: 11 mg/l.

El nivell LIFETIME HA l'estableix en:

1,2.-diclorobenzè: 0,6 mg/l

1,3-diclorobenzè: 0,6 mg/l

1,4-diclorobenzè: 0.075 mg/l.

Hexaclorobenzè

L'hexaclorobenzè (HCB) és mòbil i resistent a la degradació, per la qual cosa es distribueix a través del medi. És pràcticament insoluble en aigua i molt soluble en greixos, motiu pel qual l'exposició per aigua no és significant. És un dels contaminants ambientals més persistents i es bioacumula en els organismes.

La OMS informa que s'ha demostrat la seva capacitat d'induir tumors en tres espècies d'animals i en diferents localitzacions. Es pot deduir un valor guia basat en criteris de salut d'1 µg/litre en aigua de consum, aplicant un model linealitzat d'extrapolació de dosis baixes als tumors de fetge observats a un estudi d'ingesta durant 2 anys, en rates. D'altra banda, utilitzant una aproximació alternativa (TD₀₅ -dosi tumorigènica-: ingesta o exposició associada amb un 5% d'augment d'incidència de tumors en estudis experimentals en animals) es pot calcular un valor guia de 0.16 µg/kg de pes corporal i per dia, que correspon a una concentració en aigua de beguda d'aproximadament 0.05µg/litre, si s'assumeix l'atribució d'un 1% del valor guia a l'aigua de beguda. Donat que els valors guia derivats d'aquestes dues aproximacions són considerablement més elevats que les concentracions en què l'HCB es detecta en l'aigua de consum, la OMS no estima actualment necessari establir un valor guia per a l'HCB en aigua de consum.

La IARC classifica l'hexaclorobenzè en el grup 2B: possible cancerigen per a l'home, basat en la manca d'evidència en humans i suficient evidència de carcinogenicitat en animals experimentals.

D'acord amb l'ATSDR, els principals efectes del HCB són la toxicitat hepàtica, reproductiva, toxicitat en el desenvolupament i carcinogènesi. El principal efecte hepàtic identificat en exposicions en animals i humans és la porfíria. Nivells elevats de porfirines en el cos s'observa que causen dany al fetge (cirrosi, siderosi, necrosi focal, hiperplàsia) i al ronyó. També pot donar fototoxicitat davant exposició al sol. Hi ha dades que suggereixen que les porfirines poden activar el sistema immunològic.

Malgrat no hi ha evidència de toxicitat reproductiva en humans, l'activitat reproductiva en rates s'afecta a dosis baixes de HCB (16 mg/Kg/dia): disminució de la fertilitat, augment de cries nascudes mortes. Alguns estudis en primats han identificat els ovaris com a òrgan d'acumulació del HCB (exposicions a mig termini a nivells de 0.01 mg/Kg/dia han mostrat que causen lesions als ovaris en femelles adultes). Estudis també en primats i rates, a dosis més elevades, han mostrat canvis degeneratius i disrupcions en esteroidegenesi (estrogen i progesterona). Estudis en animals i humans han demostrat que el HCB travessa la placenta, s'acumula en teixits fetals i es transfereix per la llet materna. Un episodi d'exposició a Turquia durant els anys 1955-1959 va demostrar que el HCB és una toxina d'efectes sobre el desenvolupament. L'exposició dels adults es va estimar de 0,05-0,2 g/dia de HCB (per ingesta de pa fet amb gra contaminat). Estudis en animals han verificat que el HCB danya el desenvolupament neurològic i redueix la viabilitat neonatal i el creixement. L'aparició de fissura palatina, agenesis renal i altres anomalies en ratolins són consistents amb un possible activitat teratogènica del HCB.

Alguns estudis en animals han demostrat que l'exposició oral al HCB augmenta la incidència de formació de tumors. L'evidència de carcinogenicitat és forta en el fetge. S'ha observat que l'HCB indueix hiperplàsia en diverses espècies d'animals, així com metaplàsia, tumors benignes i malignes. A més, indueix metaplàsia renal, adenomes i carcinomes de cèl·lules renals, limfosarcomes, hiperplàsia adrenal, adenomes de paratiroides, i tumors tiroïdals.

La EPA classifica el HCB en el Grup B2: probable carcinogen humà, en base a les observacions d'inducció de tumors en el fetge, tiroïdes i ronyó en 3 espècies de rosegadors.

En l'epidèmia produïda per la ingestió de pa contaminat amb HCB a Turquia als anys 1950 es mostrà evidència dels seus possibles efectes mortals. Es va ingerir una dosi mitja equivalent de HCB de 0,7- 2,9 mg/Kg/dia/persona. Va produir una mortalitat del 95 % en infants menors de 2 anys amamentats per mares que havien ingerit el pa contaminat. Es va observar la malaltia del "black sore" en la majoria d'infants entre 6 i 15 anys, apareixent després de 6 mesos d'exposició aproximadament (síntomes: fotosensibilitat, fragilitat de la

pell, etc) produint un 10 % de mortalitat entre els afectats. Aquestes lesions de la pell es van diagnosticar com a porfíria cutània tardana.

No hi ha estudis sobre toxicitat dermal en humans ni en animals. Tanmateix, un estudi d'exposició aguda en rates suggereix que el HCB pot ser absorbit a través de la pell.

L'ATSDR estableix els següents valors de MRL per via oral:

COMPOST	DURADA EXPOSICIÓ	MRL ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$)	EFFECTE
HEXAFLORBENZÈ	Aguda	8	efectes en el desenvolupament
	Mig termini	0,1	Efectes en la reproducció
	Crònica	0,05	Efectes en el desenvolupament

La concentració que produeix la ingesta d'una MRL de $8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ a través de l'aigua d'abastament en un nen de 15 kg de pes amb un consum d'aigua de 1,5 l/dia és de $80 \mu\text{g}/\text{l}$; per una MRL de $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ la concentració és de $1 \mu\text{g}/\text{l}$; i per una MRL de $0,05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ la concentració és de $0,5 \mu\text{g}/\text{l}$.

La EPA estableix un valor de MCLG de 0 mg/l i un de MCL de 0,001 mg/l. D'altra banda, estableix els nivells de ONE-DAY HA i de TEN-DAT HA en 0,05 mg/litre. No estableix nivell de LIFETIME HA.

Mercuri

El mercuri es troba de forma natural al medi i existeix en diverses formes: mercuri metàl·lic (elemental o pur), inorgànic (o sals de mercuri, quan es combina amb elements com el clor, el sulfur o l'oxigen) i orgànic (o organomercurials, quan es combina amb carboni; el més comú és el metilmercuri).

La OMS estima que quasi tot el mercuri d'aigua de consum no contaminada està en forma de mercuri inorgànic (Hg^{2+}), tot i que s'observa metilació de mercuri inorgànic en aigües dolces i marines. Per això, és poc probable que hi hagi qualsevol risc directe per la ingesta de compostos de mercuri orgànic provinent de la ingestió d'aigua de consum. Tanmateix, hi ha una possibilitat que el metilmercuri es converteixi en mercuri inorgànic. Els aliments, principalment el peix, són la principal font de mercuri en poblacions que no estan exposades laboralment al mercuri.

La OMS estableix una TDI de $2 \mu\text{g}/\text{Kg}$ de pes corporal per mercuri inorgànic, basat en un NOAEL de $0,23 \text{ mg}/\text{Kg}$ de pes corporal i per dia, per efectes en fetge. Es pot obtenir un TDI similar per efectes renals de $1,9 \text{ mg}/\text{Kg}$ de pes corporal per dia. Per al metilmercuri estableix una TDI de $0,48 \mu\text{g}/\text{Kg}$ de pes corporal. Estableix un valor guia de 0.006 mg/litre de mercuri inorgànic per a l'aigua de consum, que s'ha calculat per un adult de 60 Kg, amb un consum de 2 litres diaris i atribuint a l'aigua de consum un 10% de la TDI.

En infants s'ha vist que per exposició a vapors de mercuri metàl·lic o elemental, ingesta d'aliments o altres substàncies que contenen sals de mercuri inorgànic o fenilmercuri o per l'ús d'ungüents contenen mercuri durant un llarg període de temps poden desenvolupar una malaltia anomenada acrodinia o malaltia rosa. Pot produir rampes a les cames, irritabilitat, vermellor de la pell seguit de pelades de la pell, nas, i plantes del peu. També pot produir febre, augment del ritme cardíac, augment de la pressió sanguínia, etc.

La toxicitat del mercuri depèn de la seva forma de presentació. L'ATSDR informa del següent:

- El mercuri elemental és molt tòxic per inhalació, ja que s'absorbeix quasi totalment (80 %) i es difon ràpidament travessant les barreres placentària i hematoencefàlica. Pel contrari, és poc tòxic per ingestió, ja que s'absorbeix molt poc (0,01 %, aproximadament) i s'elimina molt ràpidament.

- Les sals inorgàniques de mercuri són més tòxiques per ingestió que el mercuri elemental. És la forma de mercuri naturalment present en els sòls i l'aigua i en la major part de residus industrials i no s'absorbeix fàcilment pels animals i les plantes. L'absorció per via digestiva és bastant baixa (10- 30 % del total ingerit, aproximadament). Part del mercuri inorgànic pot entrar per la pell, però és només una petita concentració comparat amb la que pot entrar per ingestió. S'acumula principalment als ronyons, i no penetra tan fàcilment al cervell com el mercuri metàl·lic. Tampoc travessa la barrera placentària tan ràpidament. En mares en període d'al·letament part del mercuri inorgànic passarà a la llet materna.

- El mercuri orgànic (metilmercuri) és la forma de mercuri que s'absorbeix més fàcilment per via digestiva (95 %, aproximadament) i ràpidament va cap a altres parts del cos, entrant fàcilment al cervell. Només petites concentracions de metilmercuri entren directament a través de la pell, però altres formes com el dimetilmercuri poden penetrar per aquesta via. En dones gestants es transportarà a través de la placenta arribant també al cervell del fetus i als altres teixits. Igual que en el cas del mercuri metàl·lic, el metilmercuri pot convertir-se en inorgànic. Quan això passa en el cervell, el mercuri pot romandre allà durant temps. Part del metilmercuri pot passar a la llet materna en mares en període d'al·letament.

Qualsevol forma de mercuri pot acumular-se en el cos a exposicions repetides o continuades.

Els sistema més sensible per exposició oral a mercuri orgànic és el sistema nerviós en desenvolupament, però la toxicitat del sistema nerviós dels adults pot ser afectat també en exposicions perllongades a dosis baixes. El metilmercuri, per ingestió, produeix dany permanent al cervell i ronyons. Aquest efecte sobre el cervell també s'observa per exposició a nivells elevats de mercuri metàl·lic. Els vapors de mercuri metàl·lic o orgànic poden afectar diferents àrees del cervell i les seves funcions associades, donant una varietat de símptomes (canvis de personalitat, alteracions de la visió, tremolors, sordesa, descoordinació muscular, pèrdua de sensibilitat i dificultats de memòria). L'exposició a mercuri inorgànic o orgànic, produeixen també alteracions neurològiques i *comportamentals*, tot i que hi ha dubtes en la relació amb el mercuri inorgànic ja que no passa fàcilment de la sang al cervell. Els efectes adversos sobre el sistema nerviós dels animals s'observen a dosis més baixes que els produïts als altres sistemes del cos. En períodes crítics del desenvolupament, abans del naixement i en els primers mesos de vida, els infants i els fetus són particularment sensibles als efectes perjudicials del mercuri metàl·lic i el metilmercuri en els sistema nerviós. Tant el vapor de mercuri com el metilmercuri, són formes del mercuri més perilloses per als infants que per als adults, perquè passen fàcilment al cervell en desenvolupament dels infants i poden interferir el procés de desenvolupament.

El dimetilmercuri és una forma extremadament tòxica del mercuri, el qual a exposicions molt baixes pot causar severes i irreversibles efectes neurotòxics i inclús la mort.

Els ronyons són també sensibles als efectes del mercuri, tant per exposicions a llarg termini a dosis baixes com a curt termini a dosis elevades. Totes les formes de mercuri poden causar dany als ronyons si entren al cos concentracions elevades, tanmateix són els òrgans més sensibles a exposicions orals a sals inorgàniques de mercuri. Els efectes que s'han observat són: augment del pes del ronyó a exposicions de 1,9 i a 0,46 mg/Kg/dia, augment de la incidència i severitat de necrosis tubular a dosis més elevades, oligúria, proteinúria i hematúria a exposicions per ingestió de 30 mg/Kg/dia, augment de la secreció de la proteïna urinària, per exemple en un estudi d'ingesta d'una sola dosis de 15,8 mg, edema, hipercolesterolèmia. També s'han observat aquestes efectes en exposicions a mercuri orgànic. Si el dany no és massa important els ronyons poden recuperar-se quan el cos elimina per sí sol la contaminació.

El mercuri inorgànic pot danyar l'estómac i els intestins, produint nàusees, diarrees o úlceres severes si s'ingereix en concentracions elevades. S'han observat també efectes al cor en nens que accidentalment han ingerit clorur de mercuri (acceleració del ritme cardíac i augment de la pressió sanguínia). Hi ha poca informació sobre els efectes en humans a exposicions llarg termini i a baixes concentracions a mercuri inorgànic. Animals exposats oralment a nivells elevats a llarg termini a metilmercuri o fenilmercuri en estudis de laboratori mostren també aquests efectes sobre el sistema digestiu i circulatori.

Estudis en animals suggereixen que exposicions a llarg termini de mercuri inorgànic per ingesta poden produir alteracions relacionades amb el sistema immunitari en poblacions

sensibles. En humans hi ha informació limitada que suggereix que alguns individus poden desenvolupar resposta autoimmune davant l'exposició a mercuri.

Exposicions per via oral a curt termini a nivells elevats de mercuri inorgànic i orgànic en animals de laboratori han mostrat afectació sobre el desenvolupament fetal: els símptomes observats són neurològics (des de retard en el desenvolupament motor i verbal fins a dany sever al cervell). També s'observa que pot produir alteracions de la funció reproductiva, disminuint les concepcions i augmentant els avortaments.

Estudis d'exposició a llarg termini per ingesta de mercuri inorgànic en animals augmenta alguns tipus de tumors a les dosis més elevades testades. En rosegadors que han rebut mercuri orgànic a través d'aigua de beguda o aliments durant la major part de la seva vida s'ha observat un increment de la incidència de càncer de ronyó en mascles a les dosis més altes testades. Com que aquestes altes dosis causen dany sever als ronyons prèviament al càncer, aquests estudis donen una informació limitada sobre la capacitat de produir càncer del mercuri. Per això, la IARC no ha classificat el mercuri en base a la seva capacitat carcinogènica en humans. La EPA ha determinat que el clorur de mercuri i el metilmercuri són possibles carcinògens humans.

Tant el mercuri inorgànic com l'orgànic tenen algun potencial genotòxic. Hi ha dades recents que suggereixen que pot ser clastogènic. Tanmateix no hi ha evidències convincentes d'efectes genotòxics en humans.

S'han observat reaccions dèrmiques en persones exposades a mercuri orgànic i inorgànic per exposicions orals o dermals. La principal reacció de la pell és l'erupció eritematosa i pruit.

La EPA estableix un valor de MCLG i de MCL de mercuri inorgànic de 0,002 mg/l. D'altra banda, estableix els nivells de ONE-DAY HA, TEN-DAY HA i LIFETIME HA de 0,002 mg/litre.

La ATSDR estableix els següents valors de MRL per a exposició oral a compostos de mercuri:

COMPOST	DURADA EXPOSICIÓ	MRL (mg/Kg/dia)	EFFECTE
MERCURI INORGÀNIC (clorur de mercuri)	Aguda	0,007	Renal
	Mig termini	0,002	Renal
MERCURI ORGÀNIC (metilmercuri)	Crònica	0,0003	Sobre el desenvolupament

La concentració que produeix la ingesta d'un MRL de 0,007 mg/Kg/dia per mitjà de l'aigua potable en un nen de 15 kg de pes amb un consum d'aigua de 1,5 l/dia és de 0,07 mg/l; per una MRL de 0,002 mg/Kg/dia la concentració és de 0,02 mg/l; i una MRL de 0,0003 mg/Kg/dia suposa una concentració de 0,003 mg/l.

Policlorbifenils (PCBs)

Són compostos molt persistents i que es bioacumulen, passant a la cadena alimentària. S'acumulen en teixits adiposos degut a la seva estabilitat i pel fet de ser lipofílics. La ingestió d'aliments contaminats és la principal font d'exposició de la població.

La OMS indica que en estudis sobre exposició humana s'ha identificat associacions entre exposició a PCBs i efectes adversos immunològics, reproductius i dermatològics així com amb efectes cancerígens. Tanmateix, són estudis amb algunes limitacions. Alguns estudis demostren que els PCBs indueixen tumors hepàtics benignes i malignes en rosegadors, però hi ha evidència que no són induïdes per mecanismes genotòxics. La OMS no estableix un valor concret de TDI ni un valor guia en aigua de beguda per als PCBs, degut a les limitacions de les dades disponibles.

La IARC classifica els PCBs en el grup 2A: probables cancerígens per a l'home.

L'ATSDR estableix que els efectes sobre la salut que s'han vist associats amb l'exposició a PCBs en humans i/ animals inclouen danys al fetge, tiroides, alteracions dèrmiques i oculars,

alteracions immunològiques, en el neurodesenvolupament, reducció del pes de naixement, toxicitat reproductiva i càncer.

Els estudis en animals mostren una evidència clara del potencial hepatotòxic dels PCBs en animals, produint augment del nivell d'enzims en sèrum que indiquen dany hepatocel·lular, i alteracions bioquímiques que indiquen disfuncions del fetge (alteració de nivells de lípids, colesterol, porfirines i vitamina A) i canvis histopatològics, fibrosi i necrosi. Estudis via oral a mig i llarg termini han mostrat efectes hepatotòxics en micos que inclou degeneració de greixos, necrosi hepatocel·lular i alteracions hipertròfiques i hiperplàstiques en el conducte biliar a dosis tan baixes com 0,1-0,2 mg/Kg/dia. En humans, alguns estudis sobre exposicions de població laboral i no laboral amb nivells elevats de PCBs al cos mostren associacions entre PCBs i alteracions hepàtiques en enzims hepàtics, lípids i colesterol, però les conclusions definitives tenen algunes limitacions i mancances. La inducció d'enzims microsomals és una de les alteracions més sensibles produïda pels aroclors i altres barreges de PCBs en animals. Això pot produir un augment de l'activació de promutàgens i procarcinògens. S'ha observat també porfíria hepàtica en animals després de exposició oral o dermal a mig termini. També s'ha demostrat en animals l'efecte dels PCBs sobre el dipòsit hepàtic de vitamina A.

Els efectes potencials dels PCBs sobre hormones tiroidees es basen en estudis en animals que demostren que l'exposició als PCBs en úter i o durant l'alletament pot reduir els nivells de hormona circulant en el fetus i el nounat que pot conduir a un estat d'hipotiroidisme durant el desenvolupament. Un altre aspecte important és el reconeixement de la importància de les hormones tiroïdals en el normal desenvolupament del cervell, com es mostra evident pels desordres en el neurodesenvolupament i els dèficits associats al hipotiroidisme. L'evidència directe relacionant exposicions a PCBs amb morbiditat de tiroïdes en humans és limitada. La major evidència del potencial efecte sobre l'hormona tiroïdal relacionat amb toxicitat del PCBs en humans es basa en observacions en animals d'experimentació, incloent rosegadors i primats. Hi ha alguns estudis en rates que mostren l'evidència que el PCBs poden produir toxicitat per disrupció del sistema hormona tiroïdea.

Hi ha algunes evidències que els PCBs poden produir respostes estrogèniques. S'ha vist en estudis utilitzant teixits de rosegadors i d'humans.

S'han observat lesions dermals com irritació de la pell, cloracné i pigmentació d'ungles i pell en exposicions ocupacionals de persones exposades als PCBs i en ingestions accidentals d'aliments contaminats amb altes concentracions de PCBs i altres químics halogenats.

Hi ha indicacions d'alteracions immunològiques en infants i adults per exposició oral a PCBs i altres químics. Particularment es mostra una sensibilitat major en infants exposats a l'úter o via alletament matern. L'experimentació amb animals recolza l'evidència trobada en humans de la immunotoxicitat dels PCBs.

Existeix informació que suggereix que PCBs juguen un paper en les alteracions neurocomportamentals observades en nounats i infants de dones amb nivells de PCBs prop dels nivells base, tot i ser alteracions subtils. En estudis amb animals de laboratori es mostra evidència forta que els PCBs poden induir efectes adversos neurològics en el desenvolupament i també en adults. Els efectes trobats són alteracions dels reflexes i dèficits de memòria i aprenentatge.

Hi ha informació limitada sobre efectes dels PCBs en la reproducció. Les dades més importants que existeixen en humans i animals suggereixen que els PCBs presenten un potencial perill sobre la reproducció humana. Estudis amb animals de laboratori donen suport a aquestes efectes: s'han observat alteracions menstruals, disminució de la concepció, disminució de fertilitat. L'habilitat de produir efectes en mascles no és tan clara com en femelles.

En animals hi ha inequívoca evidència que són hepatocarcinogènics. Els estudis en humans suggereixen evidència que els PCBs són carcinogènics. Aquest suggeriment deriva de l'extensa i concloent evidència en animals. Per això la EPA els ha classificat com a probables cancerígens per a l'home, basant-se especialment en la suficient evidència en animals.

No hi ha estudis sobre efectes per exposició oral aguda a barreges de PCBs en humans o animals. Per a exposició a mig termini s'ha determinat un LOAEL de 7,5 µg/kg/dia en cries de mico, en un experiment amb una barreja de PCBs anàloga a la que es troba en la llet materna humana. En base a aquest valor de LOAEL s'han establert els valors de MRL per via oral següents:

COMPOST	DURADA EXPOSICIÓ	MRL (µg/Kg/dia)	EFFECTE
PCB	Mig termini	0,03	Neurològic
	Crònica	0,02	Immunològic

La concentració que produeix la ingesta d'un MRL de 0,03 µg/Kg/dia per mitjà de l'aigua potable en un nen de 15 kg de pes amb un consum d'aigua de 1,5 l/dia és de 0,3 µg/l i una MRL de 0,02 µg/kg/dia suposa una concentració de 0,2 µg/l.

La EPA estableix un valor de MCLG de 0 mg/l i un valor de MCL de 0,0005 mg/l. No estan establerts nivells de ONE-DAY HA , TEN-DAY HA i LIFETIME HA.

La EPA els classifica dins del grup B2, probablement carcinogènic, amb suficient evidència en animals i limitada evidència per a l'home.

Tetracloroetilè (Percloroetilè)

El tetracloroetilè s'evapora fàcilment a l'aire i té un olor característic. Les principals vies d'exposició per a la població són a través de l'aire, de l'aigua de consum o d'aliments contaminats. A les aigües subterrànies anaeròbiques es pot degradar formant compostos més tòxics, com el clorur de vinil.

La OMS estableix una TDI de 14 µg/Kg del pes corporal, basat en els efectes hepatotòxics observats en diversos estudis d'ingesta i tenint en compte el seu potencial carcinogènic. Estableix un valor guia per a aigües de consum de 0.04 mg/litre, determinat per a un adult de 60 Kg, considerant una atribució a l'aigua de consum del 10% de la TDI, i considerant un consum de 2 litres diaris.

La OMS indica que a altes concentracions causa depressió del sistema nerviós central. A baixes concentracions s'ha mostrat que pot causar lesions a fetge i ronyons. S'ha descrit que produeix tumors de fetge en ratolins mascles i femelles, amb alguna evidència de causar leucèmia de cèl·lules mononuclears en rates mascles i femelles i tumors renals en rates mascles. Un conjunt d'estudis sobre genotoxicitat evidencien que el tetracloroetilè no és genotòxic.

La IARC ha classificat el tetracloroetilè en el grup 2A: probablement carcinogen per a l'home.

L'ATSDR indica que estudis en animals a dosis elevades mostren que pot causar dany al fetge i ronyó i també càncers d'aquests òrgans, tot i que en persones no és clar que es produeixi. Però, tot i que no s'ha demostrat que causi càncer a les persones, la EPA ha determinat que es pot raonablement preveure que sigui cancerigen.

Una petita concentració pot travessar la pell en exposicions dermals, penetrant al cos. Els efectes a baixes concentracions a través de l'aire o l'aigua de consum no són del tot coneguts. En estudis amb rates i ratolins s'ha observat que exposicions a nivells molt elevats pot ser tòxic pels embrions.

El valor de LOAEL per a efectes aguts en animals per ingestió s'estableix en 5 mg/kg/dia. El valor de MRL per a exposició via oral és el següent:

COMPOST	DURADA EXPOSICIÓ	MRL (mg/Kg/dia)	EFFECTE
TETRACLOROETILÈ	Aguda	0,05	Efectes sobre el desenvolupament

La concentració que produeix la ingesta del MRL per mitjà de l'aigua de consum en un nen de 15 kg de pes amb un consum d'aigua de 1,5 l/dia és de 0,5 mg/l.

La EPA estableix un valor de MCLG de 0 mg/l i un valor de MCL de 0,005 mg/l. D'altra banda, estableix els nivells de ONE-DAY HA i de TEN-DAY HA en 2 mg/litre i un valor de LIFETIME HA de 0,01 mg/litre.

Tricloroetilè

El tricloroetilè s'emet principalment a l'atmosfera, però també pot ser introduït a l'aigua subterrània i, en menor grau, a l'aigua superficial per efluent industrial. Donada la seva alta volatilitat, les concentracions són normalment baixes en aigües superficials, i poden ser més altes en sistemes d'aigües subterrànies, on la volatilització i la biodegradació són limitades.

Pot entrar al cos per inhalació d'aire contaminat, per ingestió d'aigua contaminada o per contacte amb la pell. Per ingestió a major part serà absorbit per la sang. Per contacte amb la pell una part pot entrar, però no tan fàcilment com per inhalació o ingestió.

La OMS estableix una TDI de 1,46 µg/Kg de pes corporal per dia, basat en estudi sobre toxicitat en el desenvolupament en rates, i estableix un valor guia provisional de 0,02 mg/L. Tanmateix indica que aquest valor és provisional degut a les mancances que hi ha en les bases de dades toxicològiques. El valor guia s'ha determinat per a un adult de 60 Kg, considerant una atribució a l'aigua de beguda del 50% del TDI i un consum de 2 litres diaris. Aquest valor protegeix tant per als efectes relacionats amb el càncer com pels no relacionats.

Malgrat que el tricloroetilè sembla ser dèbilment genotòxic, diversos metabòlits seus són genotòxics. En vista del suficient pes de la evidència de carcinogenicitat en dos espècies d'animals experimentals amb suport de dades sobre l'home, la IARC ha classificat aquest compost com a grup 2A: probablement carcinogènica per a l'home.

Els efectes que produeix l'exposició a altes dosis inclou dany al fetge i als ronyons, i alteracions en la pulsació cardíaca.

No es coneix bé si persones exposades al tricloroetilè per inhalació o ingesta d'aigua contaminada tenen un risc més elevat de patir càncer o de tenir efectes perjudicials en la reproducció. Molts estudis suggereixen que es poden produir més defectes en el naixement, però no es poden establir conclusions fermes per mancances en els estudis. No hi ha evidència clara que pugui causar leucèmia o altres tipus de càncer en humans. Hi ha diversos estudis que mostren una associació però hi ha molts factors encara que no són del tot compresos. Estudis en animals a dosis elevades mostren l'aparició de tumors en pulmó i fetge.

La toxicitat en el desenvolupament es considera que és l'efecte crític no carcinogènica del tricloroetilè, a causa del baix nivell al que produeix l'efecte, la seva severitat (malformacions del cor) i l'evidència d'efectes similars en estudis epidemiològics.

El valor de LOAEL per a efectes aguts en animals per ingestió s'estableix en 50 mg/kg/dia. El valor de MRL per a exposició via oral és la següent:

COMPOST	DURADA EXPOSICIÓ	MRL (mg/Kg/dia)	EFECTE
TRICLOROETILÈ	Aguda	0,2	Efectes sobre el desenvolupament

La concentració que produeix la ingesta del MRL per mitjà de l'aigua potable en un nen de 15 kg de pes amb un consum d'aigua de 1,5 l/dia és de 2 mg/l.

La EPA estableix un valor de MCLG de 0 mg/l i un valor de MCL de 0,005 mg/l. D'altra banda, no estableix nivells de ONE-DAY HA, TEN-DAY HA ni LIFETIME HA.

El classifica dins del grup B2, probablement carcinogènic però amb suficient evidència en animals i amb inadequada o sense evidència en humans.