

Distr.: General
1 de noviembre de 2012

Español
Original: Inglés



**Convenio de Estocolmo
sobre contaminantes
orgánicos persistentes**

**Comité de Examen de los Contaminantes
Orgánicos Persistentes**
Octava reunión
Ginebra, 15 a 19 de octubre de 2012

**Informe del Comité de Examen de los Contaminantes
Orgánicos Persistentes sobre la labor realizada en su
octava reunión**

Adición

Perfil de riesgo sobre el hexaclorobutadieno

En su octava reunión, el Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes aprobó, en su decisión POPRC-8/2, un perfil de riesgo sobre el hexaclorobutadieno a partir del proyecto de perfil de riesgo que figuraba en el documento UNEP/POPS/POPRC.8/3. El texto del perfil de riesgo, en su versión modificada, se reproduce en el anexo de la presente adición, sin que haya pasado por el servicio de revisión editorial en inglés.

Anexo

HEXACLOROBUTADIENO

PERFIL DE RIESGO

Elaborado por el grupo de trabajo especial sobre el hexaclorobutadieno
del Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes
del Convenio de Estocolmo

19 de octubre de 2012

Índice

Resumen ejecutivo.....	4
1. Introducción	5
1.1 Identidad química.....	5
1.2 Conclusión del Comité de Examen en relación con la información del anexo D.....	6
1.3 Fuentes de datos	6
1.4 Situación del producto químico según los convenios internacionales	7
2. Información resumida de interés para el perfil de riesgo	8
2.1 Fuentes	8
2.1.1 Producción, comercio, existencias	8
2.1.2 Usos	9
2.1.3 Liberaciones al medio ambiente.....	9
2.2 Destino en el medio ambiente.....	12
2.2.1 Persistencia.....	12
2.2.2 Bioacumulación.....	14
2.2.3 Potencial de transporte a larga distancia en el medio ambiente	15
2.3 Exposición	16
2.3.1 Datos de vigilancia medioambiental	16
2.4 Evaluación del peligro para los puntos finales de interés.....	20
3. Síntesis de la información	28
4. Conclusión.....	29
Referencias	30

Resumen ejecutivo

1. El hexaclorobutadieno (HCBd) es un hidrocarburo alifático halogenado generado principalmente como subproducto en la fabricación de hidrocarburos clorados. El HCBd se ha empleado para diversos usos, desde intermediario en la producción química para fluido de transformador, hidráulico o de transferencia de calor hasta plaguicida en viticultura. Su utilización y producción han cesado en los países de la Comisión Económica para Europa de las Naciones Unidas (CEPE), pero actualmente no se dispone de información sobre la continuación de su aplicación en otras zonas. La industria continúa liberando la sustancia de manera no intencional, incluso durante el manejo de residuos.
2. El HCBd es un compuesto lipofílico con elevada presión de vapor y una constante de la Ley de Henry que indica volatilización a partir de superficies húmedas y agua. Los modelos muestran que una fracción significativa del HCBd ambiental volverá a la atmósfera tras su liberación en agua y que casi todas las emisiones de HCBd al aire permanecerán en la atmósfera.
3. El Convenio de Estocolmo establece como criterio para el transporte a larga distancia de un producto químico por aire que sea superior a dos días (anexo D, criterio d) iii)). Las semividas atmosféricas previstas para el HCBd, superiores a un año, sobrepasan siempre ese umbral de dos días establecido por el Convenio. Con una distancia de transporte atmosférico superior a 8.700 km, el HCBd muestra gran potencial de contaminación de zonas remotas. Esta hipótesis se sustenta en trazas de HCBd en muestras bióticas y abióticas lejos de las zonas donde se ha utilizado el producto químico.
4. Existen varios elementos de prueba sobre la persistencia del HCBd en el medio ambiente. El HCBd no se hidroliza porque carece de grupos funcionales hidrolizables. Los datos sobre fotólisis son limitados. La volatilización se considera una importante vía de disipación desde el agua y el suelo hasta el compartimento aéreo. La absorción en materia orgánica del suelo y los sedimentos reducirá la biodisponibilidad y, por consiguiente, la susceptibilidad a la biodegradación. Hay evidencias de que el HCBd no es fácilmente biodegradable y puede que no se degrade en condiciones anaeróbicas en el suelo. No obstante, en un estudio de reactor, los niveles de HCBd solamente se redujeron en condiciones anaeróbicas. Se mostró que, si el HCBd se absorbe en sedimentos, deja de estar biodisponible, lo que provocará su persistencia a largo plazo en el medio ambiente. Los resultados sobre las vías de degradación son ligeramente contradictorios.
5. Las semividas estimadas en el agua varían de 3 días a 12 meses, superando el umbral de dos meses para la persistencia, aunque hay indicios de que, en condiciones favorables, puede ser posible una degradación más rápida. Las semividas estimadas en el suelo varían de 4 a 26 semanas, alcanzando el umbral de persistencia de seis meses. No se conocen datos sobre la semivida en los sedimentos, aunque estos son un sumidero para el HCBd. Los valores de semivida en la atmósfera superan siempre con creces los dos días, lo que demuestra que el HCBd es persistente en el aire. Los datos de vigilancia de regiones remotas se suman a las pruebas de la persistencia del HCBd en el medio ambiente.
6. El potencial de bioconcentración del HCBd en organismos acuáticos ha sido confirmado por datos experimentales. En la bibliografía, el factor de bioconcentración (FBC) varía entre 1 y 19.000 l/kg para peces, crustáceos, moluscos y algas. La gran amplitud de los valores se explica por las diferencias de metabolismo entre las especies y las diferentes concentraciones de exposición. Se dispone de valores de FBC evaluados para carpas y piscardos entre 6.480 y 7.410 l/kg. Se han evaluado valores del factor de bioacumulación de entre 9.260 y 250.000 l/kg para crustáceos y un valor de 17.360 l/kg para peces. Existen datos experimentales y calculados limitados y ambiguos en relación con la biomagnificación del HCBd. Sobre la base de unos valores del FBC y del factor de bioacumulación medidos >5.000 l/kg, se concluye que el HCBd tiene potencial de bioacumulación.
7. El HCBd se detecta en medios abióticos y bióticos, incluso en zonas remotas como el Ártico. Se ha encontrado HCBd en aguas superficiales, agua potable, aire ambiente, y organismos acuáticos y terrestres. Los niveles de HCBd en el agua y los peces de ríos europeos (Rin y Elba) se han reducido significativamente respecto a los decenios anteriores. Debido a la escasez de datos, es difícil detectar una tendencia temporal para zonas remotas. Aunque los datos recientes (es decir, de los últimos 15 años) sobre la biota son muy infrecuentes, se ha informado sobre contaminación por HCBd en la grasa hipodérmica de la ballena blanca en 2003 (de hasta 278 µg/kg de peso en lípidos) y en la grasa del oso polar (de 1 a 9 µg/kg de peso húmedo) desde 2002.
8. Los datos experimentales sobre especies acuáticas revelaron valores de EC₅₀ y NOEC del orden de microgramos por litro, lo que muestra que el HCBd es muy tóxico para organismos acuáticos.

9. El HCBd es tóxico tras una exposición reiterada y crónica en niveles bajos (es decir, 0,2 mg/kg). El órgano diana de la toxicidad es el riñón; la biotransformación en compuestos reactivos provoca toxicidad en órganos, genotoxicidad y carcinogenicidad tras condiciones de exposición vitalicia a través de la alimentación. Se ha demostrado que la exposición al HCBd y a productos químicos con un modo de acción similar provoca la aditividad de los efectos tóxicos. Los estudios en roedores de laboratorio sugieren diferencias de sexo, es decir, mayor susceptibilidad en las hembras, con una susceptibilidad especialmente elevada en los organismos de hembras a edades muy tempranas. No existen estudios sobre los efectos sobre el sistema inmunitario. Se sabe que el HCBd está presente en aguas subterráneas y en el agua potable en ciertos lugares y se informa sobre un nivel relativamente alto de incertidumbre inherente en las estimaciones de ingestión de HCBd en los alimentos debido a los limitados datos de vigilancia. Las evidencias de cáncer en animales bastan para provocar preocupación por las poblaciones que pueden verse expuestas a niveles bajos de HCBd durante períodos prolongados.

10. Las pruebas de que se dispone permiten llegar a la conclusión de que el HCBd es persistente, bioacumulativo y muy tóxico para organismos acuáticos y tóxico para aves. La comparación de los datos de los efectos con los datos de vigilancia del agua marina, el agua dulce y los sedimentos de ambos tipos de aguas indica que el riesgo de efectos adversos significativos del HCBd para organismos acuáticos o que habitan en sedimentos es bajo, pero no puede excluirse. De hecho, el nivel de incertidumbre en la detección del riesgo a largo plazo según el enfoque tradicional de evaluación de los riesgos no puede estimarse con suficiente precisión. Además, cabe tener en consideración también que los animales y los grandes predadores del Ártico están expuestos a una mezcla de metales pesados y sustancias orgánicas persistentes.

11. Como resultado del transporte a larga distancia, es probable que el HCBd provoque efectos adversos importantes para la salud humana y el medio ambiente que justifiquen la adopción de medidas de alcance mundial.

1. Introducción

12. La Unión Europea y sus Estados miembros presentaron una propuesta para incluir el hexaclorobutadieno (HCBd) en los anexos A, B y/o C del Convenio de Estocolmo el 10 de mayo de 2011 (UNEP/POPS/POPRC.7/3), junto con un informe detallado en apoyo de la propuesta (UNEP/POPS/POPRC.7/INF/4).

13. El HCBd es un compuesto alifático halogenado generado principalmente como subproducto en la fabricación de compuestos alifáticos clorados (probablemente tri- y tetracloroeteno y tetraclorometano). También se ha utilizado como fumigante plaguicida.

1.1 Identidad química

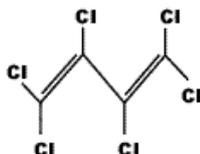
Nombre y número de registro

Nombre:	Hexaclorobutadieno
Nombre en la IUPAC:	1,1,2,3,4,4-hexaclorobuta-1,3-dieno
Sinónimos:	HCBd; percloro-1,3-butadieno; perclorobutadieno; 1,3-hexaclorobutadieno; 1,3-butadieno, 1,1,2,3,4,4-hexacloro-; 1,3-butadieno, hexacloro-; hexaclorobuta-1,3-dieno, ^{1,2,3}
Núm. de CAS:	87-68-3
Nombres comerciales:	C-46, Dolen-pur, GP40-66:120, UN2279 ⁴

Estructuras

Fórmula molecular ¹ :	C ₄ Cl ₆ , Cl ₂ C=CClC=CCl ₂
Peso molecular:	260,76 g/mol

Gráfico 1.1-1: Estructura química



- 1 Mackay *et al.* (2006).
- 2 UNEP/POPS/POPRC.7/INF/4.
- 3 ACToR (2012).
- 4 IPCS (1994).

Propiedades fisicoquímicas

14. El HCBd tiene baja solubilidad en agua y una presión de vapor bastante elevada en comparación con otros contaminantes orgánicos persistentes (COP) incluidos en los anexos (UNEP/POPS/POPRC.2/14/Add.2). La sustancia es lipofílica sobre la base de un log K_{ow} cercano a 5 (véase el cuadro 1.1-1). La sustancia es volátil debido a su constante de la Ley de Henry a partir de suelo húmedo y agua (HSDB, 2012). Según IPCS (1994), tiene olor a trementina. En el cuadro 1.1-1 figuran algunas propiedades fisicoquímicas (la mayoría de los valores se han determinado de manera experimental).

Cuadro 1.1-1: Propiedades fisicoquímicas del HCBd

Punto de fusión (°C)	-21
Punto de ebullición (°C)	215 ⁵
Densidad (g/cm ³ a 20°C)	1,68 ⁶
Solubilidad en agua (mg/l a 25°C):	3,2 mg/l ⁷
Presión de vapor (Pa a 20°C y 100°C)	20 ⁸ y 2926 ⁹
Constante de la Ley de Henry (Pa m ³ /mol)	1044 (experimental), 2604 (calculada) ¹⁰
Log K_{ow}	4,78 ¹¹ , 4,9 ¹²
Log K_{oa} a 10°C	6,5 ¹³
Log K_{oc}	Gama declarada: 3,7 a 5,4 ¹⁴
Estado físico	Líquido

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

15. En su séptima sesión, que tuvo lugar en Ginebra, el Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes evaluó la propuesta relativa al HCBd (UNEP/POPS/POPRC.7/3) respecto a los requisitos que figuran en el anexo D del Convenio de Estocolmo. En la decisión POPRC-7/3, el Comité llegó a la conclusión de que la propuesta sobre el HCBd cumplía los criterios de selección especificados en el anexo D. El Comité también decidió establecer un grupo de trabajo especial encargado de seguir examinando la propuesta y preparar un proyecto de perfil de riesgo de conformidad con el anexo E del Convenio.

1.3 Fuentes de datos

16. El proyecto de perfil de riesgo se basa en las fuentes de datos siguientes:

- a) Propuesta presentada por la Unión Europea y sus Estados miembros que son Partes en el Convenio (UNEP/POPS/POPRC.7/3, UNEP/POPS/POPRC.7/INF/4), 2011;
- b) Decisión POPRC-7/3 del Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes, 2011;
- c) Información presentada por las Partes y los observadores de conformidad con el anexo E del Convenio: Alemania, Azerbaiyán, Bulgaria, Camerún, Canadá, China, Costa Rica, Estados Unidos de América, Estonia, Guatemala, Japón, Kiribati, Letonia, México, Mónaco, Myanmar, Noruega, Países Bajos, Polonia, Rumania, Santo Tomé y Príncipe, Tailandia, Red Internacional de Eliminación de Contaminantes Orgánicos Persistentes (IPEN) y Alaska Community Action on Toxics, Consejo Mundial del Cloro;
- d) Esta información puede consultarse en el sitio web del Convenio (<http://chm.pops.int/Convention/POPsReviewCommittee/POPRCMeetings/POPRC7/POPRC7FollowUp/HCBdAnnexEinformation/tabid/2465/Default.aspx>);

5 Horvath 1982 y Lide 2003, ambos citados en Mackay *et al.*, 2006.

6 Horvath 1982, citado en Mackay *et al.*, 2006.

7 Shake flask-HPLC, Banerjee *et al.* (1980), citado en SRC PhysProp Database (2012).

8 Person y McConell (1975), citado en Mackay *et al.* (2006).

9 Environment Canada (1999).

10 Warner *et al.* (1987), citado en Mackay *et al.* (2006).

11 Shake flask-HPLC, Banerjee *et al.* (1980), Sangster (1993), Hansch *et al.* (1995), citados (y valor recomendado) en Mackay *et al.* (2006).

12 Shake-flask-GC, both phases, Chiou (1985), citado en Mackay *et al.* (2006).

13 Vulykh *et al.* (2005).

14 HSDB (2012).

- e) Programa Internacional sobre Seguridad de las Sustancias Químicas (IPCS), Hexaclorobutadieno, *Environmental Health Criteria 156*, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1994, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc156.htm>;
- f) Perfil toxicológico del hexaclorobutadieno, United States of America Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1994. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=865&tid=168>;
- g) Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Volumen 73, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1999, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol73/volume73.pdf>;
- h) Environment Canada (1999) *Priority Substance List Assessment Report, Hexachlorobutadiene*, ISBN 0-662-29297-9;
- i) *Euro Chlor Risk Assessment for the Marine Environment OSPARCOM Region - North Sea: Hexachlorobutadiene*, 2002;
- j) NITE - Incorporated Administrative Agency, National Institute of Technology and Evaluation, Japón. *Chemical Management Field. Information about the status of the implementation of GHS in Japan. Results of the GHS Classification. HCBD: ID 1012*, http://www.safe.nite.go.jp/english/ghs_index.html;
- k) US EPA, *Health Effects Support Document for Hexachlorobutadiene*, EPA 822-R-03-002, Organismo de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos, 2003, http://www.epa.gov/ogwdw/ccl/pdfs/reg_determine1/support_cc1_hexachlorobutadiene_healtheffects.pdf;
- l) California EPA, *Evidence on the carcinogenicity of 1,3-hexachlorobutadiene*, diciembre de 2000. Reproductive and Cancer Hazard Assessment Section. Office of Environmental Health Hazard Assessment. Organismo de Protección del Medio Ambiente de California, http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/Chem_Background/ExSumPDF/Hexachlorobutadiene.pdf.
17. Además de estas fuentes de información, se realizó una búsqueda en bases de datos documentales públicas centrada en bibliografía científica reciente. Se utilizaron las bases de datos siguientes: ACToR (<http://www.epa.gov/actor/>), Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>), bases de datos SRC (<http://www.srcinc.com/what-we-do/free-demos.aspx>), portal eChem de la OCDE (http://www.echemportal.org/echemportal/index?pageID=0&request_locale=en), TOXNET (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>), The Carcinogenic Potency Database (<http://potency.berkeley.edu/cpdb.html>), NITE DataBase (<http://www.safe.nite.go.jp/english/db.html>), GESTIS (<http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/stoffdb/index.jsp>), WHOLIS de la OMS (<http://dosei.who.int>), Inchem del IPCS (<http://www.inchem.org/>), base de datos sobre plaguicidas de la PAN (<http://www.pesticideinfo.org/>), búsquedas científicas de Google (<http://scholar.google.com>), búsqueda en publicaciones de Scirus (<http://www.scirus.com>).

18. Por lo general, dada la multiplicidad de entradas, en los términos de búsqueda figuran el nombre químico o el número de CAS, o una combinación de términos técnicos, o ambos. Por el mismo motivo, se seleccionaron preferentemente también artículos científicos actualizados. Los informes antes señalados contenían distintas referencias que no se han mencionado concretamente en el presente proyecto de perfil de riesgo, salvo que se indique lo contrario.

1.4 Situación del producto químico según los convenios internacionales

19. El HCBd está sujeto a varios instrumentos y normativas internacionales:

- a) En diciembre de 2009 se presentó una propuesta relativa al HCBd con arreglo a la decisión 2009/1 sobre la enmienda del anexo I (prohibición de la producción y el uso) del Protocolo del Convenio sobre Contaminación Atmosférica Transfronteriza a Larga Distancia relativo a los contaminantes orgánicos persistentes de la CEPE (Comisión Económica para Europa de las Naciones Unidas). La enmienda entrará en vigor cuando la hayan aprobado dos tercios de las Partes.
- b) La CEPE ha incluido el HCBd en el anexo II del Protocolo sobre los registros de emisión y transferencia de contaminantes de la Convención sobre el acceso a la información, la participación del público en el proceso de toma de decisiones y el acceso a la justicia en temas ambientales.
- c) El HCBd está siendo sometido a un proceso de examen por el Comité de Examen de Productos Químicos para su inclusión en el Convenio de Rotterdam. Ese proceso de examen fue

iniciado mediante notificaciones de medidas reglamentarias firmes para prohibir o rigurosamente restringir el HCBD remitidas por el Canadá y el Japón (<http://www.pic.int>) (Tailandia, 2011).

d) En virtud de la Estrategia binacional sobre productos tóxicos de los Grandes Lagos, un acuerdo entre los Estados Unidos y el Canadá en el marco del Acuerdo de los Grandes Lagos sobre la calidad del agua, el HCBD está identificado como sustancia de nivel II (US EPA, 2012b).

e) En la Unión Europea, la decisión n° 2455/2001/CE por la que se aprueba una lista inicial de sustancias prioritarias de la directiva 2000/60/CE relativa al marco de actuación en el ámbito de la política de aguas de la Unión Europea incluye el HCBD en su anexo. Además, el HCBD es considerado una sustancia peligrosa prioritaria, por lo que sus descargas, emisiones y pérdidas deberán cesar o eliminarse gradualmente.

f) El HCBD está incluido en la lista de sustancias que pueden causar preocupación, sección B, elaborada por la Comisión de la OSPAR para la protección del medio ambiente marino del Atlántico Noreste. En la sección B se recogen sustancias que la OSPAR considera motivo de preocupación pero que reciben un tratamiento adecuado en iniciativas de la Comisión Europea u otros foros internacionales.

g) El HCBD ha sido evaluado por el grupo de trabajo PBT europeo en virtud del reglamento (CEE) n° 793/93 del Consejo. La conclusión fue que el HCBD cumple los criterios de PBT y mPmB, además de los criterios de clasificación como contaminante orgánico persistente¹⁵.

2. Información resumida de interés para el perfil de riesgo

2.1 Fuentes

2.1.1 Producción, comercio, existencias

20. En la fecha de redacción del presente proyecto, el HCBD ha dejado de producirse intencionalmente en la región de la CEPE, así como en los Estados Unidos (la producción finalizó en torno a 1970, Mumma y Lawless, 1975) y el Canadá (Lecloux, 2004). Su producción intencional en Europa se interrumpió a finales de la década de 1970 (Van Der Honing, 2007) y nunca se generó como producto comercial en los Estados Unidos ni el Canadá (Lecloux, 2004), al menos no en cantidades comerciales (ATSDR, 1994). No se dispone de datos relativos a la producción intencional fuera de la región de la CEPE (Lecloux, 2004). No obstante, los datos de vigilancia de China (Li *et al.*, 2008) y Taiwán (Juang *et al.*, 2010) sugieren que la producción (como producto principal o subproducto) ha continuado hasta fechas recientes, al menos. La producción mundial del HCBD se calculó en 10.000 toneladas en 1982, pero las cantidades de HCBD generadas como subproducto de desecho eran muy superiores: 14.000 toneladas (1982) solamente en los Estados Unidos (IPCS, 1994, citado en Lecloux, 2004).

21. El HCBD todavía se genera de manera no intencional durante la producción de hidrocarburos clorados, especialmente percloroetileno, tricloroetileno y tetracloruro de carbono (también denominado tetraclorometano, Halón 104, Freón 10, etc.), (RIVM, 2001; Lecloux, 2004). También puede crearse durante la producción de cloruro de vinilo, cloruro de alilo y epiclorhidrina, aunque un informe preparado para el sector cloroalcalino europeo lo considera extremadamente improbable desde la perspectiva tecnológica (Lecloux, 2004). En la región de la CEPA, se estimó que la producción combinada de percloroetileno y tetraclorometano era la única fuente significativa de generación de HCBD como subproducto aún existente, pues este generalmente se destruye o se recicla en planta (Lecloux, 2004). Sin embargo, el sector europeo del cloro acepta que el cese total de las emisiones industriales de (HCB y) HCBD no es realista, ya que podría dar lugar a cierres de fábricas y pérdidas importantes de puestos de trabajo y empresas (estudio BiPRO, encargado por Euro Chlor; informe anual de Euro Chlor, 2006–2007). En los Estados Unidos se declaró una producción anual de entre 9,95 y 10,31 millones de libras (entre 4.515 y 4.678 toneladas métricas) de HCBD para el inventario de liberación de sustancias tóxicas desde 2005 hasta 2007. Esto representa un aumento respecto a los 8,4 millones de libras declarados en el Inventario de Liberación de Sustancias Tóxicas (TRI) de 1997 como residuos totales relacionados con la producción en los Estados Unidos (Rabovsky, 2000). En 2007, menos del 0,1% (unas 4,5 toneladas métricas) del volumen generado de HCBD fue desechado y otro tanto incinerado para la recuperación de energía. Prácticamente todo el HCBD fue procesado, en su mayor parte en el mismo lugar. Al mismo tiempo, se informó sobre 1,63 millones de libras de residuos peligrosos con HCBD en los Estados Unidos, más de la mitad utilizado para su aprovechamiento o recuperación (principalmente energética). Un 41,5% adicional fue

15 http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/PBT-evaluation/PBT_sum060_CAS_87-68-3.pdf.

destruido o procesado antes de su desecho y un 5,3% (86.773 libras, equivalentes a 39,4 toneladas métricas) acabaron en vertederos (US EPA 2010). Además, se reconoció el grabado de plasma del aluminio en la fabricación de semiconductores como fuente de HCBd (US EPA, 2000).

22. No existen fuentes naturales de HCBd en el medio ambiente (Environment Canada, 1999).

23. Todavía hay considerables problemas con el desecho de residuos. Un ejemplo de existencias de HCBd en vertederos es la zona de Devil's Swamp de Luisiana (Estados Unidos). En el vertedero de Orica en Australia, hay grandes cantidades de HCB contaminado con HCBd y otros organoclorados almacenadas en tambores (aproximadamente 20.000 toneladas) (Rae, 2012). Hay ejemplos que documentan el potencial de liberación de HCBd de antiguos vertederos. En la cantera de Weston Quarries (Reino Unido), fue necesario demoler edificios construidos sobre una escombrera junto al vertedero por concentraciones excesivas de HCBd en interiores (*Report of the Nicole workshop, 2004*, Barnes *et al.*, 2002; Crump *et al.*, 2004). No existe información sobre la cantidad total de vertederos en el mundo ni sobre las liberaciones que emiten (Crump *et al.*, 2004).

2.1.2 Usos

24. Las grandes cantidades de HCBd generado como subproducto eran un incentivo para encontrar aplicaciones industriales (Lecloux, 2004). El HCBd se utilizaba como intermediario en el sector químico o como producto. Se aplicaba como disolvente (para caucho y otros polímeros); como “depurador” para recuperar gas con cloro o para eliminar componentes orgánicos volátiles del gas; como fluido hidráulico, de transferencia de calor o transformador; o en giroscopios (Lecloux, 2004). El HCBd también se empleaba en la producción de barras de aluminio y de grafito (WCC, 2002).

25. Aparte de las aplicaciones técnicas, el HCBd se utilizaba como insecticida en viñedos de la antigua Unión Soviética y, en menor medida, en países europeos mediterráneos y en la Argentina (Lecloux, 2004). No está claro si el uso como fumigante para el tratamiento de la uva también se ha interrumpido fuera de la Unión Europea (Van Der Honing, 2007). En la antigua Unión Soviética, el HCBd también se utilizaba como fungicida (Bosma, 1994).

26. El Catálogo de clasificación y etiquetado de la ECHA¹⁶ indica que hay 31 notificantes de HCBd. Esto sugiere que producen o importan HCBd, o que están interesados en producirlo o importarlo, y en comercializarlo en Europa.

2.1.3 Liberaciones al medio ambiente

27. La información sobre las cantidades liberadas al medio ambiente es escasa y antigua. Según National Science Foundation (1975), citada en ATSDR (1994), se liberaron al medio ambiente 0,1 millones de libras (454 toneladas) del HCBd producido en los Estados Unidos en 1975. En 1987, 1.600 kg de HCBd fueron liberados al aire, otros 86 kg fueron liberados al agua y 32 kg, inyectados en el suelo como método de desecho de residuos (EPA TRI, citado por IARC, 1999). La mejora de la destrucción o el reciclado durante los procesos del HCBd en la producción industrial pueden haber contribuido a esta enorme reducción de las liberaciones entre 1975 y 1987. En 1996, las liberaciones en los Estados Unidos fueron de 1.100/120/430 kg (aire/agua/inyección subterránea), según National Library of Medicine (1998), citado en IARC (1999). En 1990, la industria de los Estados Unidos declaró la liberación de 2,7 toneladas (EPA TRI, 1992, citado en ATSDR, 1994). En el Inventario de Liberación de Sustancias Tóxicas (TRI) de 1997 se registraron 8,4 millones de libras de HCBd como residuos totales derivados de la producción en los Estados Unidos (Rabovsky, 2000), pero las emisiones reales pueden ser superiores, ya que el TRI solamente registra las emisiones superiores a cierto umbral. En el plano local, Chan y Kohli (1987) estimaron una liberación anual de 240 kg al río St. Clair del Canadá en 1985.

28. La carga atmosférica del HCBd en la década de 1980 se estimó en 3,2 y 1,3 millones de kg/año para los hemisferios norte y sur, respectivamente (Class y Ballschmiter, 1987, citado en ATSDR, 1994).

29. En 2000, las emisiones de HCBd en la zona de la CEPA, Europa, se estimaron en 2,59 toneladas, el 97% de ellas atribuidas a la producción de magnesio (Van Der Gon *et al.*, 2007).

30. Según Euro Chlor (2007), el cese completo de la producción no intencional de HCBd como subproducto no es económicamente realista. En 1997, el sector europeo del cloro emitió 2 kg de HCBd al aire y 100 kg al agua (WCC, 2002), y durante el período 2001–2010, el promedio anual de liberaciones de HCBd al aire fue de 0,91 kg y al agua, de 78,7 kg, estimadas en el proyecto COCEM de Euro Chlor (WCC 2011). La estimación de las liberaciones (únicamente al agua) de la industria en

16 <http://echa.europa.eu/web/guest/regulations/clp/cl-inventory>.

la Unión Europea¹⁷, incluida la gestión de residuos, en los años 2007 a 2009 fue de entre 120 y 149 kg/año (véase el gráfico 2.1.3-1). Las emisiones industriales reales quizá sean superiores a lo registrado en el mecanismo de registro de emisiones y transferencias de contaminantes (RETC) de la Unión Europea, porque el umbral para la presentación de información, de 1 kg/año/instalación, es elevado en comparación con las emisiones acumuladas declaradas. Los datos del RETC se corresponden con una liberación industrial anual de 140 kg/año estimada por Haskoning (2003). En cuestionarios cumplimentados por varios países de la Unión Europea se indican unas emisiones industriales a aguas superficiales de 1,7 kg/año del sector químico y de 5,1 kg/año de la fabricación de plásticos. El sector de la pasta y el papel contribuye con 0,1 kg/año y las liberaciones de vertederos, con otro 1,0 kg/año (ECOLAS 2005). El total de liberaciones de la industria en el estudio se calculó en 10,6 kg/año, una cantidad baja en comparación con los valores de la Unión Europea antes mencionados; sin embargo, la tasa de respuesta (es decir, los datos de inventario disponibles) para la encuesta de ECOLAS alcanzó un máximo del 48% y solamente se recogieron las emisiones a aguas superficiales (ECOLAS 2005).

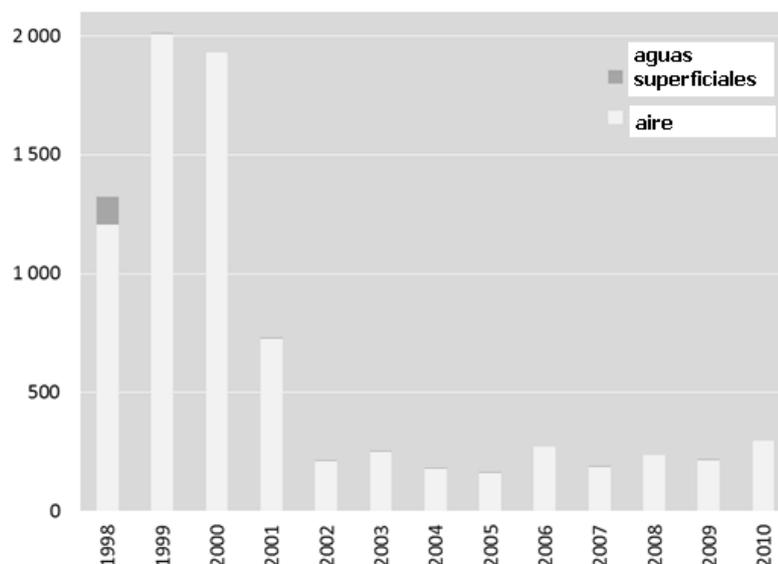
Gráfico 2.1.3-1: Liberaciones de HCBD en Europa procedentes de la actividad industrial en 2009 (fuente: EEA, 2012a)

Releases per industrial activity		Facilities	Air	Water	Soil
1 Energy sector	Total	1	-	1.10 kg	-
	Accidental	0	-	0	-
1.(a) Mineral oil and gas refineries	Total	1	-	1.10 kg	-
	Accidental	0	-	0	-
4 Chemical industry	Total	2	-	41.1 kg	-
	Accidental	0	-	0	-
4.(a) Industrial scale production of basic organic chemicals	Total	2	-	41.1 kg	-
	Accidental	0	-	0	-
4.(a).(viii) Basic plastic materials (polymers, synthetic fibres and cellulose-based fibres)	Total	2	-	41.1 kg	-
	Accidental	0	-	0	-
5 Waste and waste water management	Total	12	-	78.0 kg	-
	Accidental	0	-	0	-
5.(a) Disposal or recovery of hazardous waste	Total	1	-	6.32 kg	-
	Accidental	0	-	0	-
5.(f) Urban waste-water treatment plants	Total	11	-	71.6 kg	-
	Accidental	0	-	0	-
Total	Total	15	-	120 kg	-
	Accidental	0	-	0	-

En el mismo orden de magnitud se sitúan las liberaciones actuales de HCBD al aire y a las aguas superficiales en los Estados Unidos (véase el gráfico 2.1.3-2; datos originales convertidos de libras a kilogramos: 1 lb = 0,4536 kg).

¹⁷ La Unión Europea de los 27 más Suiza, Islandia, Liechtenstein, Noruega y Serbia; se declararon emisiones superiores al umbral de 1 kg/año por instalación en 15 instalaciones de Bélgica, Francia, Italia, Polonia, el Reino Unido y la República Checa.

Gráfico 2.1.3-2: Liberaciones de HCBD (kg) al aire y a las aguas superficiales en los Estados Unidos (fuente: US EPA, 2012)



31. Todavía existe el potencial de liberación no intencional de HCBD a partir de la producción de disolventes clorados en la mayor parte del mundo (Lecloux, 2004; Noruega, 2011). Los informes de la provincia de Tamil Nadu, India meridional (IPT, 2005; Narayan, 2011) sugieren emisiones continuas importantes¹⁸ de HCBD de la industria, pese a la falta de datos correspondientes para Asia, por ejemplo. Los datos de Juang *et al.* (2010) indican que todavía existen fuentes considerables en el Sudeste de Asia.

32. Si bien no hay usos intencionales de HCBD en el Canadá, en 2004 se estimó que aun podría haber liberaciones de HCBD procedentes de fuentes no intencionales, entre ellas, contaminantes de disolventes clorados (máximo calculado en 45g/año) y cloruro férrico o ferroso (máximo calculado en 10 g/año) y subproductos generados por la industria del magnesio (máximo calculado en 7 g/año). Entre otras posibles fuentes cabría citar los lixiviados de vertederos de carácter peligroso (Environment Canada 2004).

33. El HCBD también puede lixiviarse en vertederos (Environment Canada, 1999). Las mediciones recientes mostraron concentraciones de entre 0,008 y 0,08 µg de HCBD por litro de lixiviado en vertederos municipales de Polonia (Matejczyk *et al.*, 2011). No obstante, la escasez general de datos, especialmente de países no pertenecientes a la CEPE y de emisiones de HCBD procedentes de residuos, dificulta la clasificación de las fuentes actuales de HCBD. Para la Unión Europea, las emisiones procedentes del manejo de residuos son del mismo orden de magnitud y normalmente (totales anuales de 2007–2009) son superiores a las industriales. Por el contrario, en el caso de la industria de los Estados Unidos, los datos del TRI muestran que las emisiones al aire en las instalaciones son de un volumen casi seis veces superior a las de los desechos (en vertederos en su totalidad).

34. Como conclusión, aunque en la zona de la CEPE las liberaciones de HCBD como subproducto han disminuido en varias órdenes de magnitud durante los últimos decenios (pero continúan), existe una falta crucial de información sobre la generación como subproducto en países no pertenecientes a la CEPE. Se puede formular la hipótesis de que las reducciones en la región de la CEPE se deben en gran medida a inversiones técnicas (reciclado o destrucción del subproducto en la planta, manejo de residuos), pero la adopción de normas igualmente estrictas en otros países no está garantizada y, de hecho, los informes sobre la contaminación actual por HCBD en la India, por ejemplo, la niegan.

35. En el pasado se generaron grandes volúmenes de residuos de HCBD. Independientemente de las normas de manejo de residuos en vigor, varios ejemplos destacados de vertederos de residuos con HCBD que ahora precisan tratamiento demuestran el riesgo de contaminación por HCBD heredada. De nuevo, se tienen pocos datos sobre las existencias heredadas de HCBD, ni siquiera sobre las

18 “Importante” en este contexto equivale a “no insignificante”, es decir, que provoca niveles de HCBD en el medio ambiente atribuibles, espacial y técnicamente, a plantas industriales conocidas y demasiado elevados para excluir con seguridad riesgos ecológicos o para la salud; al mismo tiempo, parece poco probable que esas liberaciones industriales sean un fenómeno excepcional confinado a la citada provincia de la India dentro de la gran zona de Asia sobre la que no se disponen datos relativos a las emisiones.

liberaciones actuales de HCBd procedentes de residuos en países no pertenecientes a la CEPE. Sin embargo, en algunos casos el HCBd almacenado en entornos contaminados se ha estimado en volúmenes considerables: Krantzberg *et al.* (1999) consideraron probable la existencia de aproximadamente 400 kg de HCBd vinculado a sedimentos contaminados de la región de los Grandes Lagos.

2.2 Destino en el medio ambiente

2.2.1 Persistencia

Degradación abiótica

36. No se prevé que el HCBd sea objeto de hidrólisis debido a la carencia de grupos funcionales hidrolizables. Según el IPCS (1994), el HCBd absorbe luz del espectro solar. Por tanto, puede producirse degradación por fotólisis directa. IPCS (1994) menciona que se produjo una mineralización >50% en una configuración experimental donde se usó HCBd absorbido en gel de sílice bajo una simulación de luz ultravioleta troposférica tras 6 días. Sin embargo, los resultados (basados en la formulación del estudio) no permiten estimar la pertinencia ni una constante de la tasa de degradación para los compartimentos ambientales.

37. Como se afirma en Environment Canada (1999), el HCBd persiste en el aire hasta su degradación fotoquímica o hasta su depósito en el agua o el suelo cuando se absorbe en materia particulada. El principal proceso de eliminación de la atmósfera es por degradación a una velocidad definida exclusivamente por la tasa de interacción en fase gaseosa con radicales HO, según el modelo de transporte de COP en múltiples compartimentos (MSCE-POP) (Vulyk *et al.*, 2005).

38. Se han estimado semividas desde los 60 días hasta los 3 años a partir de la degradación por reacción con radicales hidroxilo, así como semividas de 840 días (2,3 años) en el hemisferio norte y de 290 días (0,8 años) en el hemisferio sur, a partir de la constante de velocidad del radical hidroxilo de 2×10^{-14} cm³/molécula por segundo y de la concentración del radical hidroxilo de 7×10^5 y 17×10^5 moléculas/cm³, respectivamente (Environment Canada, 1999).

39. En UNEP/POPS/POPRC.7/INF/4 se citan semividas estimadas en el aire de 365 días, sobre la base de un día de 12 horas y $1,5 \times 10^6$ HO/cm³ y semividas de 582 y 194 días, basadas en 7×10^5 HO/cm³ y 17×10^5 HO/cm³, respectivamente.

40. Mackey *et al.* (2006) informan de una semivida en el aire de 0,3 a 3,3 años basada en una constante de tasa estimada para la reacción de fase de vapor con radicales HO. El HCBd también puede ser agotado por el ozono, aunque esto resulta de pertinencia mínima, según una semivida prevista de reacción de ozono de 165.500 días (OCDE, Canadian Categorization Results 2012).

41. HSDB (2012) indica una estimación de semivida troposférica sobre la base de datos de vigilancia en ubicaciones remotas de 1,6 años en el hemisferio norte y 0,6 años en el hemisferio sur.

42. Según Howard (1991), las estimaciones para la tasa de oxidación fotoquímica del HCBd por el radical hidroxilo podrían basarse en la constante de tasa medida para la reacción del radical hidroxilo con el tetracloroetileno. La constante de tasa medida preferida para la oxidación fotoquímica de esta olefina perclorada homóloga por el radical hidroxilo a 298 K es de $1,6 \times 10^{-13}$ cm³/molécula/segundo (Atkinson *et al.*, 2008).

43. En conclusión, el HCBd es susceptible de fotólisis y fotooxidación por radicales HO y ozono. No obstante, los datos experimentales sobre fotólisis directa son limitados. Los datos medidos (constante de tasa) relativos a una sustancia homóloga indican para el HCBd una semivida en el aire >2 días. Se prevé que el principal proceso de eliminación del HCBd en la atmósfera sea la oxidación por radicales HO. Las previsiones y los cálculos de balance de masa basados en los datos de vigilancia indican una semivida muy prolongada en la atmósfera, es decir, >1 año.

Degradación biótica, con información sobre las vías de degradación

44. Según UNEP/POPS/POPRC.7/INF/4, los cálculos con el modelo de Biowin Siracusa (lineales y no lineales) predicen lo siguiente: el HCBd no se biodegrada rápidamente; período de biodegradación en última instancia: recalcitrante; período de biodegradación primaria: semanas. En OCDE, Canadian Categorization Results (2012) se indica una semivida prevista de degradación en última instancia de 182 días y una probabilidad de biodegradación basada en la base de datos MITI de 0,0001 calculada con el modelo Biowin v 4.01. El Japón (2011) presentó resultados de un ensayo sobre biodegradabilidad fácil según OCDE TG 301C (adaptado para sustancias volátiles). Los valores de demanda bioquímica de oxígeno (DBO) tras 28 días fueron de 6 – 33% (no fácilmente biodegradable). En el experimento se detectó elevada absorción. Según HSDB (2012), la elevada

absorción (basada en los altos valores de K_{oc}) reduce la biodisponibilidad y, por tanto, la susceptibilidad a la degradación.

45. En UNEP/POPS/POPRC.7/INF/4 se afirma que el HCBd es una sustancia recalcitrante en condiciones aeróbicas, mientras que en condiciones anaeróbicas se observa una dechloración reductiva. Sobre la base de la estructura del HCBd, se prevé la necesidad de una fase de dechloración para que pueda producirse biodegradación aeróbica. Sin embargo, Taylor *et al.* (2003) citan pruebas de que el HCBd puede no degradarse en condiciones anaeróbicas en el suelo. Bosma *et al.* (1994) observaron la eliminación en condiciones anaeróbicas (atribuida a actividad bacteriana anaeróbica) tras 4 meses de aclimatación, pero no hubo eliminación durante tres años en condiciones aeróbicas no reductoras. El principal producto de la degradación en ese estudio fue 1,2,3,4-tetracloro-1,3-butadieno (>90%), pero no se calcularon semividas. A continuación, este agente antifúngico puede continuar la degradación aeróbica. También Booker *et al.* (2000) informaron sobre una extensa dechloración reductiva secuencial del HCBd en condiciones anaeróbicas. Los principales productos de la degradación fueron isómeros de tri- y dicloro-1,3-butadieno y trazas de un isómero de monocloro-1,3-butadieno. James (2009) mostró que bacterias no específicas de fangos activados pueden provocar la dechloración anaeróbica del HCBd en gases C4 sin cloro, a saber, 1,3-butadieno. Según IARC (2012), el 1,3-butadieno es carcinógeno para el ser humano (Grupo 1).

46. En HSDB (2012) se afirma que la biodegradación tiene lugar en ensayos de lotes acuosos aeróbicos y anaeróbicos. Tabak *et al.* (1981) observaron que cultivos estáticos de inoculados de aguas residuales domésticas pudieron eliminar completamente concentraciones de entre 5 y 10 mg/l de HCBd en un período de siete días de incubación por biooxidación (los matraces de cultivo se sellaron con tapones de vidrio para evitar pérdidas por volatilización). Schröder (1987), en un experimento de 8 días en una planta de tratamiento de residuos biológicos de baja carga en condiciones aeróbicas, observó aproximadamente un 72% de absorción, un 8% de degradación, un 15% de volatilización y un 5% en las aguas residuales efluentes.

47. En UNEP/POPS/POPRC.7/INF/4 se cita una semivida en el agua de 30 días, pero no se ofrecen más datos. Según Environment Canada (1999), la degradación en agua en condiciones anaeróbicas es muy lenta y la semivida en agua es proporcional a la cantidad de materia orgánica. Zoeteman *et al.* (1980) estimaron el período de semidesaparición (incluida la volatilización y la absorción) a partir de los datos de vigilancia, obteniendo entre 3 y 30 días, y entre 30 y 300 días en ríos o lagos y en aguas subterráneas, respectivamente. Para las semividas más breves en aguas de ríos, se basaron en la hipótesis de que la mayor turbulencia era un factor importante, al aumentar la volatilización, la biodegradación y, posiblemente, la fotólisis. Esto se ajusta a HSDB, 2012, que sugiere que la volatilización será una vía importante de disipación del agua, en virtud de la constante de la Ley de Henry. Mackey *et al.* (2006) citan una semivida de biodegradación aeróbica en medios acuosos de 4 semanas a 6 meses, basándose en datos de vigilancia y ensayos de detección en medios acuosos aclimatados. Sobre la base de este valor, la semivida anaeróbica para las aguas superficiales se establece entre 16 semanas y 2 años, y para las aguas subterráneas, entre 8 semanas y 12 meses. Por tanto, el HCBd alcanza el umbral de persistencia en agua.

48. Según Environment Canada (1999), el desecho del HCBd en agua ofrece potencial de transporte significativo al aire o a sedimentos. Prytula *et al.* (1996) observaron que la mayor parte del HCBd absorbido no estaba biodisponible, lo que provoca persistencia a largo plazo en sedimentos naturales, siendo la desorción la fase que determina la velocidad. La absorción en sedimentos se indica por los altos valores de K_{oc} declarados. Los sedimentos son un sumidero para el HCBd en entornos acuáticos (Environment Canada, 1999).

49. Los datos de persistencia en el suelo son escasos. Según HSDB (2012), el HCBd tiene reducida o nula movilidad en el suelo, a raíz de sus valores estimados de $\log K_{oc}$ (véase el cuadro 1.1-1), lo que reducirá su biodisponibilidad. Se prevé que la volatilización del suelo sea un importante proceso del destino. Según Environment Canada (1999), se observó que el HCBd es móvil en suelos arenosos (al contrario de lo que se ha afirmado en este mismo párrafo) en un estudio de infiltración en dunas, con un tiempo de residencia promedio de 100 días y baja biodegradación. El HCBd también se examinó en sistemas suelo-planta. Tras 2 años, el 4% de la radioactividad aplicada estaba vinculada en los residuos no extraíbles en los 50 cm superiores del suelo lo que, según Environment Canada (1999), sugiere potencial de acumulación a largo plazo. Se cree que el 96% restante se habría volatilizado.

50. En UNEP/POPS/POPRC.7/INF/4 se informa de que el HCBd se descompone rápidamente en el suelo (principalmente en condiciones aeróbicas). Environment Canada (1999), así como Taylor *et al.* (2003), afirman que el HCBd puede no degradarse en el suelo en condiciones anaeróbicas.

Mackey *et al.* (2006) citan una semivida estimada en el suelo de 4 semanas a 6 meses, sobre la base de una semivida estimada de biodegradación aeróbica en medios acuosos.

51. Vulykh *et al.* (2005) calcularon con el modelo MSCE-POP la persistencia general expresada como semivida en el medio ambiente. También mostraron que el valor de la semivida del HCBd en la atmósfera es absolutamente esencial para la evaluación de su tiempo de permanencia en el medio ambiente. La semivida en el medio ambiente era de 13 meses, mientras que para los distintos compartimentos de aire, agua y suelo se obtuvieron valores de 14, 3 y 6 meses, respectivamente.

52. Existen varias líneas de evidencia que permiten llegar a conclusiones sobre la persistencia del HCBd. No se prevé que el HCBd se hidrolice, sobre la base de su estructura química. Hay datos limitados sobre fotólisis directa. Hay evidencias empíricas de que el HCBd no es fácilmente biodegradable y algunas semividas estimadas en agua superan el umbral de persistencia de 2 meses, aunque hay indicios de una posibilidad de degradación más rápida en condiciones favorables. Las semividas estimadas para el suelo alcanzan el umbral de persistencia de 6 meses. En condiciones anaeróbicas, el HCBd puede no degradarse y es probable que el HCBd supere el umbral en suelos anaeróbicos. Por tanto, los criterios de persistencia solamente se cumplirían parcialmente en el compartimento del suelo. Sin embargo, los datos disponibles sobre degradación en suelos son escasos. No se dispone de datos sobre la semivida en sedimentos.

2.2.2 Bioacumulación

53. Se han analizado dos fuentes complementarias de información para evaluar el potencial de bioacumulación y biomagnificación del HCBd: la evaluación de selección basada en las propiedades fisicoquímicas y el análisis de datos experimentales, junto con estimaciones como sobre bioconcentración, bioacumulación y biomagnificación. A continuación se presentan los elementos fundamentales de esas evaluaciones.

Evaluación de selección basada en las propiedades fisicoquímicas

54. El valor declarado de $\log K_{ow}$ para el HCBd es de 4,78. Sobre la base de ese $\log K_{ow}$, se calculó un FBC de 2.307 l/kg para los peces, según Veith *et al.* (1979), citado en el documento de orientación técnica sobre evaluación de los riesgos (TGD, 2003), valor que se sitúa dentro del rango de los valores medidos.

Bioconcentración, biomagnificación y bioacumulación en especies acuáticas

55. En la bibliografía, los valores de FBC varían de 71 a 17.000 l/kg basados en el peso húmedo para flujo mediante ensayos en laboratorio con algas, crustáceos, moluscos y peces de agua dulce y marina (IPCS, 1994). En el caso de los peces, en Environment Canada (1999) se informa sobre valores de 1 a 19.000 l/kg en todo el cuerpo. También se afirma que el HCBd no se acumula en plantas (Environment Canada, 1999). La gran amplitud de los valores se explicó por las diferencias de metabolismo de las especies y por las diferentes concentraciones de exposición (ATSDR, 1994).

56. La base de datos NITE (NITE, 2012) informó sobre valores de FBC obtenidos en un estudio con carpas (*Cyprinus carpio*) con un contenido de lípidos entre el 5,1% y el 6,2% de 6.280 y 7.720 l/kg, en concentraciones de exposición de 0,83 y 0,087 $\mu\text{g/l}$. Para el piscardo, se cita un valor de FBC de 6.918 l/kg en HSDB, 2012. En el caso de los invertebrados, se ofrece un valor máximo de FBC de 2.000 l/kg en mejillones (*Mytilus edulis*) en Environment Canada (1999). Según Gobas *et al.* (2009), esto indica que el HCBd posiblemente es bioacumulativo.

57. En IPCS (1994) se afirma que los valores medios de FBC en gusanos oligoquetos en sedimentos del lago Ontario fueron de 29.000 l/kg de peso seco, en torno al 8% en lípidos (Oliver, 1987). En este estudio no se observó biomagnificación (HSDB, 2012).

58. Como se afirma en IPCS (1994) los factores de bioacumulación observados basados en el peso húmedo en plancton, crustáceos, moluscos, insectos y peces de aguas superficiales son comparables a los observados en laboratorio y van desde 33 hasta 11.700 l/kg. En un informe (Países Bajos, 2012) se examinaron tres estudios con valores del factor de bioacumulación entre 6.760 l/kg de lípido y 575.000 l/kg de lípido. De esos estudios, uno fue considerado válido (Oliver *et al.*, 1988). En él se observaron valores del factor de bioacumulación (normalizados al 5% de lípido) para los crustáceos *Mysis relicta* y *Pontoporeia affinis* de 9.260 l/kg y 250.000 l/kg. Para el pez *Cottus cognatus*, se observó un factor de bioacumulación de 17.360 l/kg. Además, en el informe (Países Bajos, 2012) se calculó un factor de bioacumulación de 22.230 l/kg sobre la base del valor de FBC más elevado de 7.410 l/kg para la carpa (Japón, 2012) y sobre la base de un valor predeterminado del factor de biomagnificación de 3 (entre el valor de 2 para un $\log K_{ow}$ de 4,78 y el valor de 10 para el FBC de 7.410 l/kg), según el documento de orientación técnica sobre evaluación de los riesgos (TGD, 2003).

59. Environment Canada (1999) afirma que el HCBD no experimenta biomagnificación por su rápida velocidad de depuración. La sustancia se elimina del pez rojo (*Carassius auratus*) con una semivida de 6,3 días. Este hecho es confirmado por IPCS (1994), donde se citan dos estudios sobre peces en los que no se pudo observar biomagnificación. Kelly *et al.* (2007) calcularon los valores del factor de biomagnificación para el HCBD (basados en el log Kow) en invertebrados, peces, reptiles, anfibios, aves, mamíferos y humanos. Esos valores son <1 para todos esos organismos. En los Países Bajos, en 2012, se calculó un factor de biomagnificación de 3 sobre la base del FBC, de acuerdo con la metodología de TGD (2003), que indica un potencial de biomagnificación. Sin embargo, no se ha demostrado la transferencia trófica, porque no existen estudios sobre la cadena alimentaria.

60. Los datos medidos en especies acuáticas muestran valores del FBC o del factor de bioacumulación >5.000 l/kg, que claramente cumplen los criterios del anexo D.

2.2.3 Potencial de transporte a larga distancia en el medio ambiente

61. Pueden utilizarse varias fuentes de información para la evaluación del potencial de transporte a larga distancia del HCBD: propiedades fisicoquímicas, modelización y el examen de los datos de vigilancia existentes en zonas remotas.

Selección de propiedades fisicoquímicas

62. La combinación de volatilidad y persistencia suficiente en la atmósfera (véase la sección 2.2.2), con la existencia de HCBD en la biota de zonas remotas indican un potencial significativo de transporte a larga distancia.

Predicciones del modelo de transporte a larga distancia

63. El modelo MSCE-POP (Vulykh *et al.*, 2005), un modelo de transporte de sustancias químicas en múltiples compartimentos, utiliza un enfoque de referencia para superar la dependencia de valores numéricos. Se seleccionaron el benzo(a)pireno y el hexaclorobenceno (HCB) como sustancias de referencia. Para el modelo, se utilizaron como hipótesis valores de semivida del HCBD de 14, 3 y 6 meses en aire, agua y suelo, respectivamente. El modelo prevé una distancia de desplazamiento en la atmósfera (la distancia tras la cual la concentración cae por debajo de 1/1.000 del valor en origen) de 8.784 km y una semivida atmosférica de 118 días. Los autores hacen hincapié en que una distancia de desplazamiento de esta magnitud hace que la contaminación atmosférica por HCBD se propague a distancias extremadamente grandes. Utilizando el HCB y el BaP como sustancias de referencia en el mismo modelo, los autores estiman una semivida del HCBD en el medio ambiente inferior a la mitad de la prevista para el HCB y en torno a cinco veces más larga que la del B(a)P. MacLeod *et al.* (2007) detectaron un elevado potencial de transporte a larga distancia para el HCBD y el modelo de destino en múltiples medios de la OCDE toma como parámetro inicial semividas previstas (en horas) de 9.100, 1.700 y 1.700 para el aire, el agua y el suelo. Es más, la sustancia química se distribuye casi completamente en el aire en los cálculos del modelo, por lo que los procesos de destino en el aire determinan su comportamiento.

64. Los elevados valores de semivida y de distancia de desplazamiento del HCBD atmosférico son especialmente preocupantes porque los resultados de los modelos de distintos autores muestran que un porcentaje significativo de las liberaciones de HCBD acaba en la atmósfera, a menos que se libere al suelo. El modelo de fugacidad EQC Nivel III utilizado por Environment Canada y US EPA prevé que más del 98% de las liberaciones atmosféricas permanecen en la atmósfera, en torno al 1% en el suelo y menos del 1% en el agua y los sedimentos. De las liberaciones en el agua, todavía un 15% se encontrarán en el aire, otro 15% en los sedimentos y un 1% en el suelo. Solamente cuando se libera en el suelo, aproximadamente un 99% de la contaminación se encontrará en el suelo y en torno al 1% en el aire (DMER y AEL, 1996, modelos elaborados para y citados en Environment Canada, 1999). Sin embargo, esto no coincide con el estudio sobre el que se informa en HSDB (2012), que sugiere una pérdida del 96% de un sistema suelo-planta.

65. Otras fuentes informan sobre una distribución aire: agua:sólidos de 78:2:20 o prevén una distribución teórica >99% en el aire (ECETOC, 1988 y NORDIC, 1988, citados en SYKE, 2012). Según IPCS (1994), el transporte entre compartimentos se produce principalmente por volatilización, absorción en materia particulada y posterior deposición o sedimentación.

66. El HCBD está entre los productos químicos seleccionados para su inclusión en el programa de vigilancia a largo plazo de Suecia por la existencia de datos empíricos relativos a la frecuencia general de detección en el aire y deposiciones, la persistencia en el aire, la evaluación de bioacumulación y si la sustancia se ha detectado en muestras de aire o deposiciones, o ambas, en zonas remotas. El HCBD se incluyó en la lista de clasificación final de productos químicos cuya vigilancia atmosférica a largo plazo se consideraba prioritaria porque “estos productos químicos tienen propiedades que generan un

elevado potencial de transporte a larga distancia y bioacumulación y también se han detectado frecuentemente en muestras atmosféricas o de deposiciones analizadas en los programas de selección de Suecia” (IPEN, 2011; Palm-Cousins *et al.*, 2011).

Confirmación basada en mediciones realizadas en zonas remotas

67. Belfroid *et al.* (2005) citan el trabajo de Kaj y Palm (2004) y de Kaj y Dusan (2004), que localizaron trazas de HCBd en el aire y en deposiciones atmosféricas en Suecia, pero no en fangos cloacales, sedimentos, mejillones ni peces. También hacen referencia a Vorkamp *et al.* (2004), que encontraron HCBd en mamíferos y aves terrestres, y en invertebrados, peces, mamíferos y aves marinos en Groenlandia. Las muestras de oso polar de las islas Svalbard también contenían HCBd (Gabrielsen *et al.*, 2004). Belfroid *et al.* (2005) destacan que esos positivos procedían de regiones en las que nunca se había utilizado HCBd, prueba de que se transporta a larga distancia.

68. Murdoch *et al.* (1992) habían encontrado anteriormente pruebas de transporte a larga distancia con datos sobre sedimentos del Gran Lago del Esclavo, en los Territorios del Noroeste del Canadá, cuyos valores de concentración se situaban en el intervalo entre 0,01 y 0,23 ng/g.

69. En conclusión, el HCBd tiene un elevado potencial de transporte atmosférico a larga distancia, como muestran los modelos (semividas entre 60 días y más de 3 años) y las pruebas empíricas (existencia de HCBd en la biota y el aire de zonas de referencia).

2.3 Exposición

2.3.1 Datos de vigilancia medioambiental

70. Los datos de vigilancia recientes (es decir, de los últimos 15 años) son escasos. El cuadro 2.3.1-1 muestra ejemplos de niveles actuales de HCBd en diversos medios, observados en Estonia (Estonia, 2011). El cuadro 2.3.1-2 ofrece valores declarados para la biota en la región de la Unión Europea.

Cuadro 2.3.1-1: Concentraciones de HCBd en el medio ambiente en Estonia (fuente: Estonia, 2011)

Tipo de muestra	Concentración de hexaclorobutadieno	Número de muestras	Año
Agua dulce	<0,003 µg/l	14	2011
Agua dulce	0,006 – 0,01 µg/l	7	2011
Aguas marinas	<0,003 µg/l	6	2011
Aguas marinas	0,0002 – 0,01 µg/l	5	2011
Sedimentos	<1 µg/kg, peso seco	36	2011
Biota (<i>Perca fluviatilis</i>), hígado	<0,05 µg/kg de tejido, peso húmedo	2 (muestra compuesta)	2011
Biota (<i>Perca fluviatilis</i>), hígado	0,07 – 0,38 µg/kg de tejido, peso húmedo	9 (muestra compuesta)	2011
Biota (<i>Perca fluviatilis</i>), músculo	0,03 – 0,24 µg/kg de tejido, peso húmedo	11 (muestra compuesta)	2011
Aguas residuales (efluente)	<0,1 µg/l	10	2010
Agua dulce	<0,1 µg/l	16	2010
Agua de lluvia	<0,1 µg/l	29	2008
Agua de lluvia	0,28 µg/l	1	2008

Cuadro 2.3.1-2: Concentraciones de HCBD en la biota

País	Año	Especie	Tamaño de la muestra	Intervalo de concentración [µg/kg]	Base	Fuente
Svalbard	2002	Oso polar	15	1,2–8,9	Peso húmedo	Gabrielsen <i>et al.</i> , 2004
Groenlandia	1999–2001	Animales terrestres	17 (varios tejidos por individuo)	n.d. – 4,9	Peso en lípidos	Vorkamp <i>et al.</i> , 2004
		Invertebrados marinos	4	n.d.–0,57		
		Peces marinos	16 (varios tejidos por individuo)	n.d.–2,6		
		Aves marinas	8 (varios tejidos por individuo)	n.d.–3,4		
		Mamíferos marinos	25 (varios tejidos por individuo)	n.d.–0,8		
España	2005–2006	<i>Crassostrea angulata</i>	3	<0,07 umbral de detección	Peso húmedo	EEA, 2012b
Dinamarca	2000	<i>Delphinapterus leucas</i>	45	<8,22		
Dinamarca	2000	<i>Gadus morhua</i>	12	<8,22		
Dinamarca	2000	<i>Mallotus villosus</i>	10	<8,22		
Dinamarca	2000	<i>Monodon monoceros</i>	3	<8,22		
Dinamarca	2000	<i>Myoxocephalus scorpius</i>	74	<0,175 – <8,22		
España, Países Bajos, Reino Unido	2002–2009	<i>Mytilus edulis</i>	62	0,01 – <0,4		
Dinamarca	2000	<i>Pandalus borealis</i>	21	<8,22		
Dinamarca	1999	<i>Phoca hispida</i>	44	<0,02 – <2,2		
Países Bajos	2009	<i>Platichthys flesus</i>	71	0,1–0,6		
Dinamarca	2000	<i>Reinhardtius hippoglossoides</i>	11	<8,22		
Dinamarca	2000	<i>Salmo salar</i>	7	<8,22		
Dinamarca	2000	<i>Salvelinus alpinus</i>	20	<8,22		
Dinamarca	2000	<i>Sebastes marinus</i>	5	<8,22		

Todos los valores “<” distintos del referido al umbral de detección indican valores inferiores al límite de cuantificación: las concentraciones eran detectables, pero inferiores al nivel de incertidumbre de medición aceptada.

71. En OMS (2004) se indican las siguientes concentraciones de HCBD en agua (véase el cuadro 2.3.1-3).

Cuadro 2.3.1-3: Concentraciones de HCBD en agua (cuadro de la OMS modificado, 2004)

Lugar	HCBD [µg/l]	Fuente
Agua ambiente	0,05–5	IARC, 1979
Rin	0,1–5	IARC, 1979
Agua del río Ebro	0,2	Amaral <i>et al.</i> , 1996
Mississippi	0,9–1,9	IARC, 1979
Luisiana	0,01–0,48	Almedia <i>et al.</i> , 1997
Japón	<0,02	Japan Environment Agency, 1982
Efluentes de una fábrica de productos químicos europea	6,4	IARC, 1979

72. Durante la década de 1990, dos estudios realizados en el Reino Unido y el Canadá detectaron HCBD en agua potable solamente en frecuencias muy bajas: una muestra de 280 superó el límite de detección de 0,4 ng/l en un estudio realizado en la cuenca del río Humber (Reino Unido) en 1995–1996, y cinco de 2.994 muestras de 143 lugares de Ontario (Canadá) contenían trazas detectables de HCBD, con una concentración máxima de 6 ng/l (Meharg *et al.*, 1998 y OMEE, 1996, citadas en Lecloux, 2004). Por el contrario, la OMS (2004) señaló que el HCBD se detecta con frecuencia en agua ambiente (nivel medio habitualmente <0,1 µg/l), por ejemplo, en el Rin (0,1-5 g/l), y se ha detectado en el agua potable entre 2 y 3 ng/l. En 2006, los niveles de HCBD en los pozos de una fuente de agua potable para Basilea (Suiza) eran inferiores al límite de detección

de 50 ng/l (Brüschweiler *et al.*, 2010). Las liberaciones de HCBD de un vertedero en desuso contaminaron las aguas subterráneas (y el aire en interiores) en el Reino Unido (COT, 2000).

73. Un estudio realizado en 1994–1997 en ríos de seis países europeos mostraron un percentil 90 de 12 ng/l (Govaerts *et al.*, 2000 y 2004, citados en Lecloux, 2004).

Aire

En la región del Ártico del Canadá (Nunavut), se midió el HCBD en el período 2002–2009 utilizando un muestreo continuo de gran volumen con cerca de 52 muestras anuales. El intervalo del límite de detección del método fue de 0,025 a 0,37 pg/m³, y entre el 0% y el 20% de las muestras de cada año mostraron valores inferiores a dicho límite y entre el 59% y el 93%, valores 3 veces superiores (Hung, 2012). Kaj y Palm (2004) informaron sobre concentraciones atmosféricas de 0,16 ng/m³ (mediana) para dos estaciones de referencia en Suecia.

Sedimentos

Se informó sobre algunos puntos problemáticos de contaminación local con HCBD en la zona del río St. Clair en la frontera entre los Estados Unidos y el Canadá, con una concentración en sedimentos máxima de 310 mg/kg en peso seco en 1994 (Farara y Burt, 1997; Kauss, 1997, citados en Environment Canada, 2000). En una zona industrial, los 5 cm superiores de los sedimentos del río St. Clair contenían 18,7 µg/kg en peso seco (percentil 90) de HCBD. Esta ubicación está ahora completamente rehabilitada en lo que se refiere al HCBD. Los puntos problemáticos en Europa incluyen concentraciones en sedimentos de hasta 300 µg/kg en peso seco, relacionadas con la actividad industrial (Heinisch *et al.*, 2007). En Europa, el percentil 90 de 500 muestras de sedimentos de ríos y estuarios ascendió a 4 µg/kg (1994–1997; Govaerts *et al.*, 2000, 2004, citados en Lecloux 2004). Los valores recientes (2011) para Europa septentrional (Estonia) fueron inferiores a 1 µg/kg (cuadro 2.3.1-1); los niveles de otros países europeos figuran en el cuadro 2.3.1-4.

Cuadro 2.3.1-4: concentración de HCBD en sedimentos (región de la Unión Europea; fuente: EEA, 2012b)

País	Año	Tamaño de la muestra	Concentración [µg/kg]
Alemania	1990-2008	152	<0,003 – <1
Dinamarca	2007-2009	114	<0,005 – 0,8
España	2006-2009	19	<0,5 límite de detección – <40
Malta	2005-2006	38	<50 límite de cuantificación
Países Bajos	1985	2	0,1 – 0,2

74. Un ejemplo de los niveles en sedimentos de zonas contaminadas es un valor de 42,8 µg/kg (valor máximo de diez segmentos transversales de cuatro parcelas; medias de los segmentos transversales de entre n.d. y 22.6) medido en la costa de Kaohsiung (Taiwán) en 1996 (Lee *et al.*, 2000). Los autores sugirieron la canalización de desagüe de Tsoying o el río Hochin, o ambos, como fuente principal de contaminación, indicando una liberación continuada importante (en 1996).

Suelo

75. Los datos sobre la contaminación por HCBD en el suelo son escasos. En 30 terrenos agrícolas del Canadá, el HCBD no alcanzó el límite de detección (Webber y Wang, 1995, citados en Lecloux, 2004), lo que indica una contaminación muy baja o inexistente.

Biota

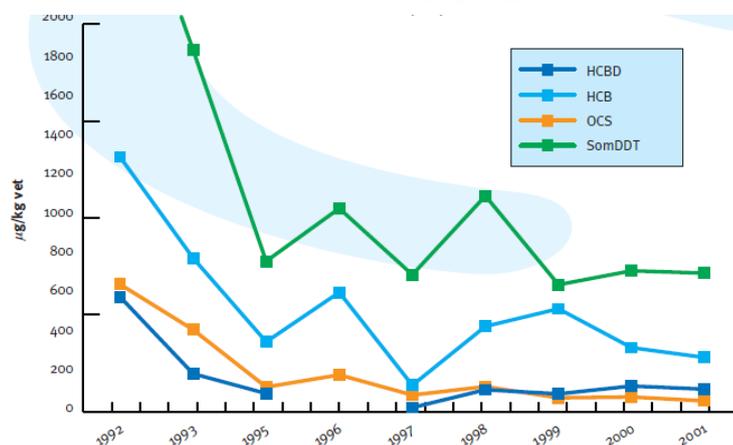
76. Como se mencionó anteriormente, los datos de vigilancia recientes para el HCBD son escasos, especialmente los relativos a los niveles de HCBD en la biota.

77. El nivel de 36 µg de HCBD/kg en peso húmedo registrado en mejillones expuestos cerca de tres zonas industriales del río St. Clair durante tres semanas (Environment Canada, 1999) da un ejemplo de las concentraciones cerca de las fuentes.

78. Los niveles de HCBD en anguila europea (*Anguilla anguilla*) en tramos del río Rin (Países Bajos), atribuidos a la contaminación industrial, se han dividido por cinco, como mínimo, durante el período 1977–2002, según RIWA (2004). Sin embargo, la comparación de muestras de

anguilas tomadas de numerosos tramos del Rin en 1995 y 2000 sugiere que la carga pico de HCBD (mediana de las muestras más contaminadas de aproximadamente 42 µg/kg en peso húmedo en ambos años), ha avanzado aguas arriba en lugar de reducirse (IKSR, 2002 citado en Hillenbrand et al., 2006). Las muestras de plasma y grasa de osos polares de Svalbard (Noruega), contenían entre 1,2 y 8,9 ng de HCBD/g en peso húmedo, con una media aritmética de 3,7 (Gabrielsen et al., 2004). Según Muir (2003), citado en Lecloux (2004), se ha medido HCBD en la grasa hipodérmica de la ballena blanca con niveles que van desde 278 µg/kg de peso en lípidos en el estuario del río St. Lawrence a menos de 0,1 µg/kg de peso en lípidos en Quebec (East Hudson Bay).

Gráfico 2.3.1-1: Tendencias del HCBD y otros organoclorados en anguila europea (*Anguilla anguilla*) del Rin en Lobith (concentración en µg/kg de grasa) (Fuente: RIWA 2004).



Richman y Sommers (2010) descubrieron niveles pronunciados de HCBD (hasta 17 ng/kg en peso seco) en mejillones quagga de zonas muy localizadas del río Niágara y formularon conclusiones sobre la influencia de fuentes locales. Informaron sobre una reducción notable de las concentraciones de HCBD entre 1995 y 2003, lo que sugiere que las medidas locales de rehabilitación tuvieron éxito.

79. En 2004, las cargas anuales de HCBD en el río Elba (Alemania) fueron de <0,6 kg/año, en comparación con 96 kg/año en 1989. En ese río, se redujeron drásticamente durante el período 1995–2000. Sin embargo, no se pudo detectar una reducción tan clara (entre 1987 y 2009) en los mejillones expuestos en la desembocadura del río Gill Creek (región de los Grandes Lagos), pese a las medidas de rehabilitación (Richman *et al.*, 2011).

80. No se pudieron detectar tendencias claras en las concentraciones de HCBD (media \pm SE) en los mejillones expuestos en la desembocadura del Gill Creek (1987–2009).

Exposición humana

81. Las previsiones indican una exposición relativamente baja en muchos países debido a las restricciones actuales. Las fuentes locales de HCBD como vertederos o plantas de combustión y producción de otros productos químicos clorados podrían provocar condiciones de exposición significativamente más elevada. Por ejemplo, en Weston Village, el desecho de residuos de la industria química del Reino Unido ha provocado altos niveles de contaminación por HCBD. Se consideró que la exposición al HCBD en 21 casas provocaba graves riesgos para la salud humana; aproximadamente la mitad de los habitantes de la población, de unos 500 hogares, se mudó debido a la preocupación por su salud (Barnes *et al.*, 2002). También en otras regiones todavía causa considerable preocupación la exposición al HCBD provocada por antiguos vertederos de residuos peligrosos, por ejemplo, la zona de Devil's Swamp. Según una evaluación de las consecuencias para la salud realizada por URS (Australia), vivir cerca de unas instalaciones de embalaje de residuos con HCBD (nota: no un vertedero) provocaba una exposición al HCBD estimada en un 78% de la IDT para niños y un 36% para adultos en exposición residencial y recreativa (URS, 2006). Aun siendo inferior al nivel tolerable, la aportación del 78% de la IDT para niños no parece satisfactoria, considerando el potencial de genotoxicidad del compuesto, las posibles condiciones de exposición vitalicia y las posibilidades de exposición conjunta a otras sustancias peligrosas. En la sección 2.3.1. figuran los niveles registrados en agua potable. Hay pocos datos recientes sobre los niveles en agua potable. En Basilea, recientemente los niveles eran inferiores al límite de detección de 50 ng/l (Brüschweiler *et al.*, 2010). En general, se declara un alto grado de incertidumbre inherente en las estimaciones de la ingestión de HCBD en los alimentos debido a los limitados datos de vigilancia. Tchounwou *et al.* (1998), citados en US EPA (2003), demostraron que los organismos acuáticos, especialmente los peces, pueden ser una fuente significativa de transmisión de HCBD de humedales contaminados a humanos. En algunas

zonas de los Estados Unidos (Bayou d'Inde, lago Devil's Swamp, Bayou Baton Rouge, estuario del Calcasieu), las concentraciones de bifenilos policlorados, hexaclorobenceno y HCBd han dado lugar a advertencias sobre el consumo de pescado. Se ha detectado HCBd en tejido adiposo humano en concentraciones de entre 0,8 y 8 µg/kg en peso húmedo. También en muestras de hígado humano se ha encontrado HCBd en concentraciones de entre 5,7 y 13,7 µg/kg en peso húmedo (IPCS, 1994).

2.4 Evaluación del peligro para los puntos finales de interés

82. Hasta la fecha se dispone de varios informes de evaluación que hacen referencia a la toxicidad del HCBd (ATDSR, 1994; IPCS, 1994; Environment Canada, 1999; IARC 1999; California EPA, 2000; US EPA, 2003).

83. El HCBd está clasificado como sigue en cuanto a los peligros para la salud según el Sistema Globalmente Armonizado (SGA): toxicidad aguda de categoría 3 para administración oral, categoría 4 para administración por vía tópica, categoría 1 para la inhalación de vapor de HCBd; no clasificable en cuanto a la irritación para la piel o los ojos debido a la insuficiencia de datos, sensibilización de la piel de categoría 1, no clasificable para la sensibilización respiratoria por falta de datos, mutágeno de células germinales de categoría 2, carcinógeno de categoría 2 ("carcinógeno humano probable"), tóxico para la reproducción de categoría 2 como "toxicidad específica en órganos diana tras una única exposición" (STOT-SE) de categoría 1 (riñón) y tras exposición repetida (STOT-RE) de categoría 1 (riñón, hígado, médula). La clasificación puede consultarse en el portal e-chem de la OCDE y ha sido realizada por NITE (2006). El estado de California (Estados Unidos) clasifica el HCBd como producto químico cancerígeno conocido (California EPA, 2012). Cabe señalar que la clasificación notificada a la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA)¹⁹ por el sector incluyó una clasificación adicional para la irritación de la piel y los ojos. Sin embargo, no es resultado de una clasificación armonizada.

84. En cuanto a los peligros para el medio ambiente según el SGA, se clasifica como sigue: peligroso para el medio acuático debido a exposición aguda y también crónica en la categoría 1 (NITE, 2006).

Ecotoxicidad

85. Según UNEP/POPS/POPRC.7/INF/4 e IPCS, 1994, existen datos sobre ecotoxicidad para varias especies de agua marina y de agua dulce (peces, crustáceos, bacterias, algas, moluscos, protozoos, insectos y caracoles). En la mayoría de los estudios no se declara la concentración de HCBd, por lo que las concentraciones de efecto reales pueden ser menores o mayores que las nominales. El intervalo de los valores agudos de LC₅₀ abarca desde 0,032 mg/l para el crustáceo marino *Palaemonetes pugio* hasta 4,5 mg/l para el pez de agua dulce *Poecilia latipinna*. Solamente un valor se sale de la norma (LC₅₀=470 mg/l tras 48 horas para el *Leuciscus idus melonatus*). Un NOEC crónico válido con 0,0065 mg/L se ha registrado para peces en un test de la primera etapa de la vida, de 28 días, con el *Pimephales promelas* (recorrido por el sistema y medición de las concentraciones). Por tanto, se concluye que el HCBd es muy tóxico para organismos acuáticos. Según Environment Canada (1999), no se registraron datos crónicos para invertebrados acuáticos. También se afirma que las bacterias y las plantas son menos sensibles al HCBd que los peces y los invertebrados. Para el cálculo de una carga corporal crítica en peces, WCC (2002) utilizó un FBC de 17.000 l/kg y un NOEC de 0,0065 mg/l, con el resultado de una carga corporal de 111 mg/kg en peso húmedo. No obstante, si se usa un FBC de 7.720 l/kg (NITE, 2012), la carga corporal crítica es de 50,18 mg/kg en peso húmedo. Se trata de una simple predicción y cabe señalar que datos como la distribución mundial, la larga duración de la contaminación por HCBd y su comportamiento en cuanto a la acumulación complica mucho más las previsiones. Además, los organismos de los sedimentos probablemente están expuestos a niveles más elevados que las especies acuáticas.

86. Environment Canada (1999) utilizó el método de partición en equilibrio para calcular un valor de toxicidad crítica para organismos de sedimentos con 20,8 µg/g en peso seco. En un estudio de dilución en sedimentos y un ensayo de toxicidad aguda en sedimentos enriquecidos, se detectaron los valores mínimos de efecto más bajos para el crustáceo de agua dulce *Hyalella azteca* y el crustáceo de estuario *Leptocheirus plumulosus*, con 0,63 mg/kg_{1%OC} y 1,4 mg/kg_{1%OC}, respectivamente (Fuchsman *et al.*, 2000). Arkoosh *et al.* (2001) expusieron alevines de salmón real a concentraciones de HCBd que provocaron concentraciones en el hígado comparables a las observadas en individuos que habitaban en sedimentos contaminados. La exposición resultó en un aumento de la susceptibilidad del salmón a enfermedades (aumento de la mortalidad en un 28% tras 7 días de exposición al *Vibrio anguillarum*). Según Environment Canada (1999), el HCBd se acumula preferentemente en el hígado

19 <http://echa.europa.eu/web/guest/regulations/clp/cl-inventory>.

de los peces, donde puede biotransformarse en metabolitos polares que llegan a los riñones y podrían producir nefrotoxicidad en peces.

87. Según IPCS (1994), solamente hay un estudio fiable en aves (90 días con codorniz japonesa, *Coturnix coturnix japonica*) con una dieta NOAEL de 3 mg/kg. Neuhauser *et al.* (1985), en un ensayo de contacto de 2 días realizado en lombrices de tierra según la directriz para ensayos 207 de la OCDE, observaron que el HCBd tiene un LC_{50} de 0,01 mg/cm². En ese estudio se ensayaron 44 productos químicos y se midieron otros 10 en un ensayo en suelo artificial. Según la comparación de los valores de LC_{50} entre ambos estudios, puede preverse que el intervalo de LC_{50} para HCBd en un ensayo de suelo artificial estará entre 10 y 1.000 mg/kg de suelo.

88. La solubilidad en agua se indica con 3,2 mg/l. Por tanto, sobre la base de datos experimentales sobre especies acuáticas con valores de LC_{50} y NOEC del orden de microgramos, se llega a la conclusión de que el HCBd es muy tóxico. Los datos ofrecen pruebas suficientes de que el HCBd puede provocar efectos adversos graves en algunas especies de ecosistemas acuáticos a niveles inferiores a la concentración de saturación de esta sustancia en agua.

Toxicidad en humanos

89. Se dispone de una cantidad limitada de estudios relativos a la toxicidad del HCBd en humanos. Dos estudios rusos (Krasniuk *et al.*, 1969 y Burkatskaya *et al.*, 1982) registraron efectos adversos para la salud en trabajadores de viñedos expuestos al HCBd, como mayor incidencia de hipotensión arterial, distrofia de miocardio, dolores de pecho, alteraciones en las vías respiratorias superiores, efectos en el hígado, trastornos del sueño, temblor de manos, náuseas y deterioro de la función olfativa (US EPA, 2003); pero según IPCS, 1994, no puede excluirse la coexposición a otros productos químicos, por lo que esos estudios tienen un valor limitado para la evaluación de los riesgos.

90. Se registró mayor frecuencia de aberraciones cromosómicas en los linfocitos periféricos de trabajadores expuestos, en German (1986, citado en IPCS, 1994); sin embargo, la frecuencia de tales aberraciones no se asoció con el período de empleo.

91. Estudios *in vitro* sugieren que en humanos se pueden formar metabolitos tóxicos del HCBd, como se ha documentado para animales de laboratorio (IPCS, 1994).

92. En la mayoría de los estudios de exposición en el lugar de trabajo a HCBd, la coexposición a otros productos químicos no puede descartarse. No existen estudios epidemiológicos o a largo plazo en la población general ni en poblaciones sensibles. Por tanto, las consideraciones sobre los peligros se basan principalmente en datos de animales de laboratorio.

Toxicidad aguda

93. En general, el HCBd muestra una toxicidad aguda moderada en animales de laboratorio (intervalo de valores de LD_{50} entre 90 y 350 mg/kg de peso corporal) aparte de una toxicidad aguda elevada en ratas hembra recién destetadas tras una única dosis oral. El valor de LD_{50} para ratas recién destetadas alcanzó 65 mg/kg para machos y 46 mg/kg para hembras (Kociba *et al.*, 1977a en IPCS, 1994). Hook *et al.* (1983) observaron graves trastornos reales en valores de 50 mg/kg en hembras, mientras que se detectaron efectos similares en machos en concentraciones de 200 mg/kg. El principal órgano diana de la toxicidad inducida por HCBd es el riñón y, en menor medida, el hígado.

Absorción y metabolismo

94. Los estudios realizados con HCBd radiomarcado en animales han mostrado que la mayor parte del compuesto se excreta en 72 horas por la orina y las heces. Sin embargo, en ratas se detectó aproximadamente el 7% del compuesto en el cuerpo y los tejidos, principalmente el hígado, el cerebro y los riñones, y en ratones se detectó entre el 6,7% y el 13% en el cuerpo, especialmente el tejido adiposo (IPCS, 1994). La mayoría del HCBd absorbido se transporta al hígado y se conjuga con glutatión. El conjugado con glutatión se excreta con la bilis en el intestino, se forma un derivado cisteinilo que se reabsorbe del intestino y se transporta al hígado y, posteriormente, a los tejidos (Coudhary *et al.*, 1995).

Modo de acción, toxicidad en el órgano diana

95. En estudios de exposición aguda, a corto plazo, subcrónica y crónica por todas las vías (oral, tópica, por inhalación e intraperitoneal), los túbulos renales proximales se vieron afectados. La hipótesis de que previniendo la irritación se puede prevenir la aparición de otras manifestaciones de toxicidad sistémica no es correcta para la exposición al HCBd por inhalación, que provoca daños en el riñón en concentraciones inferiores a las que ocasionan efectos irritantes (Ceaurriz *et al.*, 1988). La biotransformación en un metabolito con azufre reactivo justifica previsiblemente la nefrotoxicidad

observada, así como la genotoxicidad y la carcinogenicidad. Esta hipótesis se ve respaldada por varios estudios y evaluaciones. Estudios con microsomas hepáticos de donantes humanos de ambos sexos indican que el citocromo P450 de la familia 3A puede tener que ver (Werner *et al.*, 1995). Green *et al.* compararon fases metabólicas fundamentales en ratas y humanos, y observaron las fases de activación fundamentales también en humanos, pero en menor medida (Green *et al.*, 2003). Los estudios sobre el modo de acción se realizaron generalmente en animales de laboratorio. La hipótesis es que la toxicidad renal se debe a la bioactivación por conjugación con glutatión, que da lugar al correspondiente cisteína-S-conjugado y a la posterior activación, dependiente de la enzima cisteína-S-conjugado beta-liasa, de 1-(cistein-S-il)-1,2,3,4,4-pentacloro-1,3-butadieno (CPB) a una tiocetena reactiva en las células de los túbulos proximales, lo que permite el enlace covalente a macromoléculas celulares (IARC, 1999). El riñón concentra GSH- y cisteína-S-conjugados y procesa los GSH conjugados a cisteína-S-conjugados, que se conjugan a intermediarios reactivos en una proporción importante (Dekant *et al.*, 1989). Se ha sugerido que la sensibilidad única del riñón al HCBd está relacionada con la capacidad de ese órgano para acumular esos iones orgánicos (Rush *et al.*, 1984).

96. Kim y sus colaboradores han mostrado una reducción del ATP en células renales susceptibles lo que trastorna la función celular y provoca fuga de proteínas y la presencia de cisteína-S-conjugado beta-liasa en varias regiones de la nefrona (Kim *et al.*, 1996).

97. Los biomarcadores de efectos renales fueron investigados por Trevisan y sus colaboradores (Trevisan *et al.*, 2005). Se observó el agotamiento de GSH en hígados de ratas macho tras 24 horas y un aumento dependiente de la dosis de contenido de GSH en riñones de ratas macho. Se informó sobre un descenso notable de la actividad renal de GS en ambos sexos correspondiente a la dosis. La pérdida de acumulación de aniones orgánicos en la dosis más elevada se produjo antes y en mayor medida en las ratas hembra.

98. El aumento de ARN mensajero, que indica el metabolismo del HCBd, estrés oxidativo y una respuesta inflamatoria en riñones se detectó en un estudio de 24 horas con una dosis de 90 mg/kg de HCBd por vía intraperitoneal (Swain *et al.*, 2010).

99. El metabolito *N*-acetil-S-(1,1,2,3,4-pentaclorobutadienil)-*L*-cisteinsulfóxido (*N*-ac-PCBC-SO) ha sido detectado en la orina de ratas macho, pero no hembra, tras la administración de HCBd por vía oral. La formación de este metabolito se realiza mediante monooxigenasas 3A del citocromo P450, que se expresan únicamente en ratas macho (Birner *et al.*, 1995; Werner *et al.*, 1995a). Se ha observado que este metabolito es citotóxico *in vitro* para las células de los túbulos proximales sin activación por beta-liasa (Birner *et al.*, 1995). Birner *et al.* (1997) han descrito una reacción adicional de activación metabólica independiente de beta-liasa, resultante en la formación de vinil sulfóxido y detectada de manera más pronunciada en ratas macho. Se han detectado diversas sustancias químicas que provocan nefrotoxicidad específica en ratas macho inducida por acumulación de alfa2u-globulinas en el riñón. Saito *et al.* (1996) han demostrado que no se observó ningún aumento de alfa2u-globulinas urinarias en el riñón de ratas adultas tratadas con HCBd.

100. La toxicidad de mezclas de nefrotóxicos con modos de acción similares mostró que la toxicidad renal de las mezclas se correspondía con el efecto previsto sobre la base de la hipótesis de aditividad. La exposición combinada a cuatro compuestos nefrotóxicos de acción similar en su nivel NONEL (no se observan efectos nefrotóxicos) mostró efectos similares a la exposición a los compuestos individuales en su nivel LONEL (efecto nefrotóxico más bajo observado) (Jonker *et al.*, 1996).

101. El nivel NOAEL (no se observan efectos adversos) más bajo observado en estudios sobre efectos renales no carcinógenos fue de 0,2 mg/kg de peso corporal/día (Schwetz *et al.*, 1977; Yang *et al.*, 1989). En el cuadro 2.4-1 figura una sinopsis de estudios seleccionados sobre los efectos de toxicidad renal.

Cuadro 2.4-1: Estudios de toxicidad renal del HCBd

Estudios en animales experimentales expuestos a HCBd				
Administración oral				
Especie	Condiciones de exposición	Nivel de efectos	Efectos registrados	Referencia
Ratón B 6C3F1 (10 machos y 10 hembras por grupo)	Machos: 0; 0,1; 0,4; 1,5; 4,9; 16,8 Hembras: 0; 0,5; 1,8; 4,5; 19,2	LOEL: hembras: 0,2 mg/kg de peso corporal/día NOAEL: machos: 1,5 mg/kg de peso	Efectos histopatológicos en el riñón	Yang <i>et al.</i> , 1989; NTP, 1991

Estudios en animales experimentales expuestos a HCBD				
Administración oral				
Especie	Condiciones de exposición	Nivel de efectos	Efectos registrados	Referencia
	mg/kg de peso corporal/día, oral durante 13 semanas	corporal/día		
Rata Wistar (5 machos y 5 hembras por grupo)	0; 1,25; 5; 20 mg/kg en la dieta durante 4 semanas	NOAEL: 1,25 mg/kg de peso corporal/día LOAEL: 5 mg/kg de peso corporal/día	Reducción del peso corporal, reducción del peso relativo de las glándulas adrenales, efectos sobre los parámetros urinarios y bioquímicos, efectos histopatológicos en el riñón	Jonker <i>et al.</i> , 1993
Rata Wistar (10 machos y 10 hembras por grupo)	0; 0,4; 1,0; 2,5; 6,3; 15,6 mg/kg de peso corporal/día por sonda durante 13 semanas	NOEL: hembras: 1,0 mg/kg de peso corporal/día machos: 2,5 mg/kg de peso corporal/día LOAEL: hembras: 2,5 mg/kg de peso corporal/día machos: 6,3 mg/kg de peso corporal/día	Efectos sobre los parámetros urinarios; Efectos histopatológicos en el riñón	Harlemann y Seinen, 1979
Rata Sprague-Dawley (10 a 12 machos y 20 a 24 hembras por grupo; 17 machos y 34 hembras de control)	0; 0,2; 2,0; 20 mg/kg de peso corporal/día en la dieta durante 5 meses, aproximadamente	NOEL: 0,2 mg/kg de peso corporal/día LOEL: 2 mg/kg de peso corporal/día	Alteraciones grandes e histopatológicas en el riñón	Schwetz <i>et al.</i> , 1977
Rata Sprague-Dawley (39 a 49 machos y 40 hembras por grupo; 90 machos y 90 hembras de control)	0; 0,2; 2,0; 20 mg/kg de peso corporal/día en la dieta durante 2 años	NOEL: 0,2 mg/kg de peso corporal/día LO(A)EL: 2 mg/kg de peso corporal/día	Efectos en los parámetros bioquímicos urinarios; efectos histopatológicos en el riñón, efectos en el sistema nervioso (20 mg/kg de peso corporal/día); mayor incidencia de adenoma/adenocarcinoma en los túbulos renales	Kociba <i>et al.</i> , 1977
Rata Wistar (machos y hembras, 10 ratas por grupo)	Intraperitoneal, 50; 100; 200 mg/kg de peso corporal; Sacrificio: tras 24 y 48 horas	No NOEL	Efectos histopatológicos en la sección recta del túbulo proximal, diferencias de género en los biomarcadores del riñón de los efectos tóxicos inducidos	Trevisan <i>et al.</i> , 2005

Estudios en animales experimentales expuestos a HCBd				
Administración oral				
Especie	Condiciones de exposición	Nivel de efectos	Efectos registrados	Referencia
			por HCBd: las ratas hembra muestran susceptibilidad mayor y más rápida del riñón	
Rata Wistar, (macho, seis semanas de edad) 21 por grupo	0,1% de N-nitrosoetil-hidroxiethylamina (NEHEA) en el agua potable durante dos semanas y después 0,1% de HCBd en la dieta durante 30 semanas; un grupo solamente NEHEA, un grupo solamente HCBd, un grupo de control	LOAEL: 2 mg/kg de peso corporal/día	La incidencia de tumores en los túbulos renales del grupo que recibió NEHEA más hexaclorobutadieno (15/21) fue mayor que en el que recibió NEHEA solamente (5/10), y la incidencia de hiperplasia preneoplásica de los túbulos renales también aumentó (21/21 frente a 4/10). No se encontraron focos adenomatosos hiperplásticos ni tumores en células renales en el grupo de HCBd. Los autores sugirieron que el período de exposición quizá fue demasiado breve. La síntesis de ADN en segmentos tubulares fue estimada mediante inmunotinción con bromodesoxiuridina (BrdU). En el grupo de HCBd + NEHEA y en el grupo de HCBd se observó un aumento significativo de los índices de etiquetado de BrDU, aumento que no se observó en el grupo tratado solamente con NEHEA.	Nakagawa <i>et al.</i> , 1998
Ternero Guernsey o frisón, machos y hembras de 50 kg de peso corporal	24 terneros recibieron dosis de haloalcano conjugado o HCBd (4 terneros fueron tratados con HCBd: 1: una dosis de	NOEL/LOEL: 2.5 mg/kg	Con 50 mg/kg: toxicidad señalada que provocó la muerte tras 5 días; 5 mg/kg: aumento de los marcadores en plasma de	Lock <i>et al.</i> , 1996

Estudios en animales experimentales expuestos a HCB				
Administración oral				
Especie	Condiciones de exposición	Nivel de efectos	Efectos registrados	Referencia
	50 mg/kg; 2: 5 mg/kg de peso corporal/día durante 7 días; 3: 2,5 mg/kg de peso corporal/día durante 10 días, después 5 mg/kg durante 8 días; y 4: 5 mg/kg de peso corporal/día durante 8 días		trastornos hepáticos, edema perirrenal en los riñones, inflamación del hígado; Exámenes histopatológicos: inflamación generalizada del epitelio tubular con trastornos degenerativos	

El cuadro 2.4-1 presenta una sinopsis de los estudios que demuestran toxicidad renal en animales de laboratorio así como en animales domésticos. En el estudio de NTP de 13 semanas se derivó un nivel LOAEL de 0,2 mg/kg de peso corporal/día para ratones hembra (Yang *et al.*, 1991), mientras que en ratones macho se ha establecido un nivel NOAEL de 1,5 mg/kg, lo que demuestra mayor susceptibilidad en las hembras. En ratas, los niveles NOAEL estaban entre 0,2 mg/kg de peso corporal/día (Schwetz *et al.*, 1977; Harlemann y Seinen, 1979) y 2,5 mg/kg de peso corporal/día. El estudio clave al que se hizo referencia en varias evaluaciones de riesgos es el estudio de carcinogenia de dos años realizado por Kociba y sus colaboradores, 1977. En él se demostró una relación clara entre la dosis y la respuesta para la toxicidad inducida por HCB que afecta principalmente al riñón. Según los autores, se produjeron neoplasmas renales inducidos por HCB solamente en dosis superiores a las causantes de lesiones renales discernibles; sin embargo, habría sido útil un tratamiento adicional entre 2 y 20 mg/kg para evaluar el potencial carcinógeno. También se ha observado nefrotoxicidad inducida por HCB en terneros; en una concentración de 5 mg/kg de peso corporal/día durante 8 días se han documentado efectos adversos en hígado y riñón (Lock *et al.*, 1996).

Genotoxicidad

102. Se han señalado resultados divergentes en cuanto a la genotoxicidad. El HCB fue negativo en varios experimentos que emplearon el ensayo normalizado de mutagenicidad con la bacteria *Salmonella typhimurium* (test de Ames) (Yang *et al.*, 1988; IARC, 1999), pero se obtuvieron resultados positivos al emplear un sistema de activación S9 mejorado (enriquecido con proteínas o con adición de glutatión) en ratas o microsomas de riñón de rata (COT, 2000; Brüscheiler *et al.*, 2010; IARC 1999). También los metabolitos de HCB han mostrado resultados positivos en el test de Ames con la cepa *S. typhimurium* TA 100 (ICPS, 1994). Se obtuvieron resultados positivos en ensayos de intercambio de cromátidas hermanas con células de ovario de hámster chino, CHO (Galloway *et al.*, 1987) y en ensayos de transformación celular con células embrionarias de hámster sirio (Schiffmann *et al.*, 1984). Se detectaron aberraciones cromosómicas inducidas por el HCB *in vitro* en fibroblastos de pulmón de hámster chino (células V79) con y sin activación metabólica (Brüscheiler *et al.*, 2010) mientras que en células de ovario de hámster chino no se detectaron aberraciones cromosómicas (Galloway *et al.*, 1987). Se ha observado unión covalente al ADN *in vivo* en riñón de ratas así como al ADN mitocondrial en hígado y riñón de ratón hembra (Schrenk y Dekant, 1989; IARC, 1999). Se detectaron aberraciones cromosómicas *in vivo* en células de médula ósea de ratón tras la inhalación y la administración por vía oral (German, 1988). La alquilación del ADN renal se ha observado *in vivo* en ratas y la unión (covalente) al ADN mitocondrial *in vivo* en células de hígado y riñón de ratones NMRI hembra.

103. Según la clasificación del SGA realizada por NITE (2006), que se basa en resultados positivos de ensayos de aberración cromosómica *in vivo* tras la exposición oral y por inhalación utilizando las células de médula de ratón recogidos en IPCS (1994), se clasifica como mutagénico de categoría 2, producto químico con potencial de inducir mutaciones hereditarias en células germinales humanas. En general, varios autores han demostrado que el HCB tiene potencial genotóxico.

Carcinogenia

104. Tras la administración oral en ratas, el HCBd provocó tumores benignos y malignos en riñones de animales de ambos sexos en dosis de 20 mg/kg de peso corporal/día (Kociba *et al.*, 1977, véase la descripción del estudio en el cuadro 2.4-1). No provocó tumores de piel tras una aplicación repetida ni mostró actividad de iniciación en un estudio de dos fases, iniciación-promoción, en ratones. Nakagawa *et al.* se basaron en la hipótesis de que los agentes nefrotóxicos son factores importantes para la carcinogenia renal y administraron el carcinógeno nitrosoetilhidroxietilamina (0,1% en el agua) durante dos semanas, seguidas de un período de tratamiento de 30 semanas con HCBd (0,1% en la dieta). El HCBd aumentó la incidencia de hiperplasia adenomatosa y tumores de los túbulos renales inducidos por N-nitrosoetilhidroxietilamina en aproximadamente el doble en este modelo de dos fases de carcinogenia renal (Nakagawa *et al.*, 1998).

105. Según IARC, hay evidencias inadecuadas en humanos y apenas suficientes en animales experimentales sobre la carcinogenia del HCBd (IARC, 1999). Por tanto, IARC llegó a la conclusión de que el HCBd no se podía clasificar en relación con la carcinogenia en humanos (grupo 3). Según la conclusión del informe de 2000 elaborado por la Sección de evaluación del peligro de cáncer y para la reproducción de la Oficina de evaluación de los peligros para la salud ambiental del Organismo de Protección del Medio Ambiente de California (Estados Unidos) (Rabovsky, 2000), “hay evidencias de la carcinogenia del HCBd, basadas en el desarrollo de neoplasmas en los túbulos renales de ratas hembra y macho que ingirieron HCBd en la dieta durante aproximadamente dos años. Contribuyen al peso de la evidencia las observaciones de mutagenia en bacterias en condiciones que favorecen la ruta del GSH/mercapturato/beta-liasa, la genotoxicidad en células de mamífero y la unión al ADN *in vivo* en ratas y ratones. Las analogías químicas estructurales, funcionales y metabólicas con carcinógenos reconocidos, junto con la evidencia de actividad promotora de tumores, contribuyen también al peso de la evidencia” (California EPA, 2003). US EPA clasificó el HCBd como posible carcinógeno humano. Büschweiler y sus colaboradores afirmaron que, sobre la base de los resultados obtenidos y las evidencias de genotoxicidad, junto con la inducción de tumores en un estudio de dos años, debería reevaluarse la carcinogenia del HCBd (Büschweiler *et al.*, 2010).

106. La evaluación más reciente se basa en la clasificación de la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) como carcinógeno de categoría A3 (posible causante de cáncer de piel en concentraciones de exposición en el lugar de trabajo). Por tanto, NITE clasificó el HCBd como carcinógeno de categoría 2 del SGA “posible carcinógeno humano”, NITE (2006).

Efectos sobre la reproducción

107. Se observó toxicidad fetal tras la administración intraperitoneal de HCBd del día 1 al día 15 de gestación (Hardin *et al.*, 1981). El protocolo del estudio afirmaba que se trataba de un estudio experimental, con una dosis (10 mg/kg de peso corporal/día) administrada a entre 10 y 15 ratas Sprague–Dawley hembra y seleccionada en estudios de respuesta a la dosis como la máxima tolerable. Se observaron alteraciones en el peso de al menos dos órganos maternos, así como demoras en el desarrollo del feto. El desarrollo del corazón se demoró en 1-2 días y se observó dilatación de pelvis renal y uréter. Los autores no clasificaron estos efectos como teratógenos, pero incluyeron el HCBd en la lista de candidatos a un estudio teratológico más amplio por otras vías de administración.

108. Se observaron graves efectos tras una sola dosis de HCBd administrada por vía intraperitoneal en un estudio realizado en 1966 por Poteryaeva. Se administró una dosis de 20 mg/kg de peso corporal a ratas albinas no gestantes. Se observó el transcurso de la gestación posterior y sus resultados en 61 animales de control y 86 recién nacidos de madres tratadas. La tasa de gestación no se vio influida por el tratamiento y el documento original no incluye más información sobre la salud de las madres, por lo que la pertinencia para la evaluación de los riesgos es limitada. En las crías se observó vitalidad reducida, poco aumento de peso, alteraciones en la sangre periférica y pérdida de coordinación motora, aparte de alteraciones patológicas discernibles en los órganos internos (hemorragias pulmonares, alteraciones degenerativas e inflamatorias en el hígado y los riñones, y procesos destructivos del aparato gastrointestinal).

109. La toxicidad reproductiva del HCBd tras una exposición por inhalación fue investigada por Saillenfait *et al.* (1989). Ratas Sprague-Dawley gestantes (19 a 25 por grupo) fueron expuestas a 2, 5, 10, 15 ppm correspondientes a 21, 53, 107, 160 mg/m³ durante 6 horas/día del día 6 al día 20 de la gestación. La reducción del peso corporal del feto se observó a 15 ppm, concentración que afecta a la ganancia de peso materna. Se observó una incidencia no significativa de hidrouréter a 15 ppm y un ligero aumento no significativo en la incidencia de 14^a costilla adicional a 10 ppm. Se clasificó en la categoría 2 del SGA puesto que, en el examen de medicación del período perinatal de la rata (administración mezclada en alimentos desde el 17^o día de gestación hasta el décimo día después del

parto), se reconoció nefrotoxicidad también en fetos en la dosis con la cual se observa nefrotoxicidad, etc., en la madre (NTP DB, 2006, en NITE, 2006).

110. Según la documentación disponible, se llega a la conclusión de que los efectos sobre la reproducción aparecen en concentraciones tóxicas para la madre, por lo que se considera que el riesgo de efectos sobre la reproducción en niveles inferiores a los que representan toxicidad materna es relativamente bajo.

Efectos neurológicos

111. En ratas expuestas a concentraciones de 150 mg/kg por día durante un máximo de 10 semanas se observaron ataxia, desmielinización y degeneración de fibras del nervio femoral (ATSDR, 1994).

Valores límite y de orientación

112. La Organización Mundial de la Salud estableció un valor de IDT para el HCBd de 0,2 µg/kg de peso corporal, basado en el nivel NOAEL de 0,2 mg/kg de peso corporal por día para la toxicidad renal en el estudio de alimentación durante 2 años realizado en ratas, con un factor de incertidumbre de 1.000 (100 para variaciones intraespecie y entre especies y 10 para evidencia limitada de carcinogenicidad y genotoxicidad de algunos metabolitos) (WHO, 2004). Se ha establecido un valor de referencia provisional de 0,6 µg/kg como valor de orientación para el agua potable (WHO, 2004). En Australia se ha establecido un valor de orientación para el agua potable de 0,7 µg/l (NHRMC, 2004). Según US EPA (1980) los niveles de exposición en agua potable para adultos (exposición vitalicia) no deberían superar 1 µg/l. US EPA estableció un nivel preliminar de referencia para la salud de 0,9 µg/l de agua potable para el HCBd (US EPA, 2001c), concentración correspondiente a un riesgo de cáncer incremental de 10^{-6} , calculado a raíz del factor pendiente empleando el método de evaluación lineal (US EPA, 2003). Los niveles normativos para las concentraciones anuales en el aire según NATICH, 1991, según el estado, se han establecido en 0,00 µg/m³, 0,045 µg/m³, 0,8 µg/m³ y 0,210 µg/m³, respectivamente (ATSDR, 1994). El Comité sobre toxicidad de sustancias químicas en alimentos, productos de consumo y el medio ambiente, del Reino Unido, estableció una concentración en el aire sin riesgos de 0,6 mg/m³, o 60 ppb respectivamente, afirmando que debería seguirse el principio de ALARP (el nivel más bajo que sea razonablemente posible) (COT, 2000).

Comparación de los datos de los efectos con los datos de vigilancia

113. Las evaluaciones de riesgos para contaminantes orgánicos persistentes se vienen realizando desde hace tiempo. En fechas recientes se han efectuado mejoras para tratar cuestiones específicas y reducir la incertidumbre de esas evaluaciones de riesgos (Klecka y Muir, 2008). Sin embargo, es posible subestimar los riesgos de las sustancias persistentes y bioacumulativas si se evalúan solamente con métodos y enfoques tradicionales de ensayo de toxicidad. Van Wijk *et al.* (2009) consideraron que la dosis interna o el residuo en tejido crítico es un enfoque preferido para los PBT y los COP a fin de reducir la incertidumbre al clasificar los niveles de los efectos. Según ECHA (2008), el nivel de incertidumbre en la detección de los riesgos a largo plazo de posibles sustancias persistentes, bioacumulativas y tóxicas no se puede estimar con precisión suficiente en comparación con otras sustancias. Además, las consecuencias de subestimar los efectos adversos no pueden revertirse con facilidad con medidas normativas.

114. WCC (2002) siguió un enfoque tradicional para la evaluación de los riesgos en la clasificación del riesgo del HCBd para el entorno marino, indicando ningún riesgo para organismos acuáticos marinos y que habitan en sedimentos y riesgos para los peces por bioconcentración. Se realizó una evaluación de los riesgos en el contexto del programa OSPARCOM para el Mar del Norte y el factor de evaluación de 50 utilizado se tomó de las orientaciones de la Unión Europea para la evaluación de riesgos aplicables en ese momento. Sin embargo, el factor de 50 usado no es apropiado según las orientaciones actuales y se asignaría un valor superior para el conjunto de datos indicado. En materia del riesgo de envenenamiento secundario y biomagnificación (basado en una concentración prevista sin efectos PNEC_{Oral/Alimentos} sin factores de evaluación y en concentraciones previstas con efectos PEC calculadas sin considerar factores de biomagnificación), los resultados indican riesgo reducido de efectos toxicológicos para especies depredadoras que se alimentan de peces contaminados con HCBd. La ingesta diaria estimada de HCBd es varias órdenes de magnitud inferior a los niveles sin efectos adversos. Sin embargo, estas conclusiones se consideran cuestionables, no solamente debido a la derivación de los valores de PNEC y PEC, sino también a que el enfoque tradicional no es adecuado a las sustancias COP, como se indica anteriormente. Environment Canada (1999) utilizó concentraciones medidas del río St. Clair, una ubicación localmente contaminada, para la caracterización y la detección de riesgos para los organismos bentónicos en las partes del río más contaminadas (pero no para organismos pelágicos).

3. Síntesis de la información

115. HCBd, bien como subproducto de síntesis orgánica o como producto intencional, tenía varios usos, por ejemplo, intermediario en los sectores químico o metalúrgico, ingrediente de fluidos de disipación de calor, aislamiento o hidráulicos y plaguicida. Su producción ha disminuido considerablemente durante los últimos decenios y ya no se produce en la región de la CEPE; la información sobre la producción intencional y el uso en otras zonas es incompleta. En 2000, se liberó al medio ambiente una cantidad estimada de 2,6 toneladas de HCBd en la zona de la CEPE e inventarios más recientes (2007–2009) aportan cifras de entre 120 y 149 kg/año para las emisiones industriales de la Unión Europea (incluido el manejo de residuos). Las liberaciones recientes de HCBd en los Estados Unidos son de magnitud similar (aprox. 200–300 kg/año entre 2007 y 2010).

116. No se prevé que el HCBd se hidrolice, sobre la base de su estructura química. Existen datos limitados sobre la fotólisis, con pertinencia desconocida en condiciones medioambientales. La volatilización y la absorción serán las principales vías de disipación del agua y el suelo, por lo que aumentan la persistencia. La biodisponibilidad será un factor limitativo para la biodegradación, así como para los efectos sobre la biota. Hay evidencias de que el HCBd no es fácilmente biodegradable y algunas semividas estimadas en el agua superan el umbral de 2 meses. Sin embargo hay indicios de que, en condiciones favorables, la degradación puede ser más rápida. Las semividas estimadas para el suelo alcanzan el umbral de persistencia de 6 meses. El HCBd quizá no se degrade en condiciones anaeróbicas en el suelo. No se dispone de datos sobre semividas para los sedimentos, aunque estos son un sumidero para el HCBd. Las semividas previstas en el aire son muy largas (>1 año) y, en lo relativo a la distribución del HCBd en el medio ambiente, el aire es un compartimento ambiental muy importante debido a las propiedades fisicoquímicas del HCBd. Así, existen evidencias de que el HCBd es lo bastante persistente para justificar su examen en el ámbito del Convenio de Estocolmo.

117. La hipótesis de un potencial de transporte a larga distancia para el HCBd se ve apoyada por los resultados de los modelos y por la existencia de HCBd en muestras medioambientales de regiones alejadas de las fuentes de esa sustancia. Los modelos prevén que el HCBd liberado al aire o al agua se distribuirá en grado significativo a la atmósfera. El HCBd atmosférico tiene una semivida muy larga y una distancia de transporte de 8.784 km, lo que permite que la contaminación por HCBd se propague a muy largas distancias. Se ha encontrado HCBd en mamíferos, aves y peces de lugares remotos como Groenlandia y las islas Svalbard.

118. El log K_{ow} del HCBd es 4,78. El potencial de bioconcentración del HCBd en organismos acuáticos es confirmado por datos experimentales. En la bibliografía, los valores del factor de bioconcentración (FBC) varían entre 1 y 19.000 l/kg para peces, crustáceos, moluscos y algas. La gran amplitud de los valores se explica por las diferencias de metabolismo entre las especies y las diferencias en la concentración de exposición. Se dispone de valores de FBC evaluados para carpas y piscardos entre 6.480 y 7.410 l/kg. Se han observado valores del factor de bioacumulación de entre 9.260 y 250.000 l/kg para crustáceos y un valor de 17.360 l/kg para peces. Por tanto, los valores registrados para el FBC y el factor de bioacumulación superan el criterio de 5.000. Un factor de biomagnificación calculado sobre un FBC de 3 indica potencial de biomagnificación, aunque este resultado no es apoyado por datos sobre el terreno. Sobre la base de estos datos, se concluye que el HCBd tiene potencial de bioacumulación, al menos en algunas especies.

119. La toxicidad y la ecotoxicidad del HCBd están bien documentadas. Los datos experimentales relativos a varias especies medioambientales (peces, crustáceos, bacterias, algas, moluscos, protozoos, insectos, caracoles, aves y lombrices de tierra) aportan pruebas suficientes para concluir que el HCBd es muy tóxico para el medio acuático y tóxico para las aves.

120. Se realizaron evaluaciones de riesgos para el medio marino, pero el nivel de incertidumbre al detectar los riesgos para especies acuáticas pelágicas según el enfoque tradicional de evaluación de riesgos disponible en esas fechas es superior. La evaluación de riesgos para el entorno de agua dulce representa una ubicación localmente contaminada y detecta un riesgo para los organismos bentónicos.

121. Los datos relativos a la toxicidad del HCBd en humanos son escasos, por lo que se han de utilizar datos de animales para estudiar los peligros. En animales de laboratorio, el HCBd no provoca toxicidad muy aguda, pero es muy tóxico en exposiciones repetidas o crónicas. El órgano diana de la toxicidad inducida por el HCBd es el riñón, en animales de laboratorio así como en terneros. La biotransformación por el citocromo P450 3a por conjugación con glutatión que da lugar a un metabolito con azufre reactivo justifica previsiblemente la nefrotoxicidad observada, así como la genotoxicidad y la carcinogenicidad. La genotoxicidad se observó *in vitro* e *in vivo*. También se detectaron aberraciones cromosómicas en humanos expuestos en el lugar de trabajo. Se observó carcinogenicidad en ratas a las que se administró HCBd en la dieta en un estudio de dos años. No se ha registrado información sobre la función inmunológica.

122. Los datos *in vitro* relativos a humanos sugieren que la activación metabólica que da lugar a productos de reacción tóxica también se produce en humanos, pero en menor medida.

123. Hay una incertidumbre considerable en las estimaciones de la ingesta de HCBd en los alimentos, que es probablemente el principal medio de exposición. Los peces pueden ser una fuente significativa de transmisión de HCBd de humedales contaminados a humanos. Las concentraciones de bifenilos policlorados, hexaclorobenceno y HCBd medidas han dado lugar a advertencias sobre el consumo de pescado en los Estados Unidos. No se pudieron encontrar datos sobre la exposición al HCBd de las poblaciones indígenas del Ártico para comparar la exposición con los datos de los efectos.

124. Está bien documentado que las poblaciones indígenas del Ártico sufren problemas de salud debido a la exposición a contaminantes orgánicos persistentes (AMAP, 2009). Por tanto, debería reducirse al mínimo la exposición al HCBd, un agente nefrotóxico, que aumenta la formación de tumores si existe coexposición con un carcinógeno.

4. Conclusión

125. Aunque la producción y el uso de HCBd ha cesado en los países de la CEPE, la información sobre el uso continuado o la reintroducción en otras zonas es insuficiente. Esto aumenta la incertidumbre de las estimaciones sobre las liberaciones actuales de HCBd, lo que conlleva el riesgo de liberaciones no registradas en las estimaciones mundiales. Las liberaciones industriales de HCBd del sector químico en la CEPE son bajas actualmente, también porque el HCBd obtenido como subproducto se recicla selectivamente o se destruye durante la producción. Sin embargo, para otras regiones distintas de la CEPE, se sabe poco sobre los volúmenes y las liberaciones de HCBd generado como subproducto en el sector químico.

126. El HCBd puede ser objeto de transporte atmosférico a larga distancia debido a su alta persistencia en el aire y su existencia en matrices abióticas y bióticas en regiones remotas. Los datos de vigilancia son limitados para detectar una tendencia temporal en entornos del subártico o el Ártico.

127. El HCBd cumple los criterios de persistencia del anexo D sobre la base de datos de degradación en agua experimentales y de modelos. También su larga semivida en el aire (información medida y estimada) aporta evidencias de que el HCBd es lo bastante persistente para justificar su examen en el ámbito del Convenio de Estocolmo.

128. El HCBd cumple el criterio de bioacumulación del anexo D sobre la base de un elevado valor de FBC en peces.

129. El HCBd es muy tóxico para organismos acuáticos. Se dispone de información toxicológica muy limitada sobre los efectos del HCBd en humanos, por lo que se han de utilizar datos de animales para el examen de los riesgos. Es muy tóxico tras una exposición repetida y crónica en animales de laboratorio (vertebrados). Su alta toxicidad para los riñones, genotoxicidad y carcinogenicidad son especial motivo de preocupación concretamente para condiciones de exposición vitalicia de bajo nivel en los alimentos.

130. Sobre la base de sus propiedades inherentes y dada su presencia medida en compartimentos ambientales y en la biota de regiones remotas, junto con la alta toxicidad y las probabilidades de carcinogenicidad, se concluye que es probable que como resultado del transporte a larga distancia, es probable que el HCBd conduzca a efectos adversos importantes para la salud humana y el medio ambiente que justifiquen la adopción de medidas de alcance mundial

Referencias

- ACToR 2012: US EPA (<http://actor.epa.gov/actor/GenericChemical?casrn=87-68-3>, 2012-02-23).
- AMAP 2009: AMAP Assessment 2009: Human Health in the Arctic. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo, 2009. ISBN 13 978-82-7971-051-6.
- Arkoosh MR, Clemons E, Huffman P, Kagley AN, Casillas E, Adams N, Sanborn HR, Collier TK, Stein JE. 2001: Increased Susceptibility of Juvenile Chinook Salmon to Vibriosis After Exposure to Chlorinated and Aromatic Compounds Found in Contaminated Urban Estuaries, *J. Aquat. Anim. Health* 13(3): 257-268.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) 1994: Toxicological profile for hexachlorobutadiene. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services (publication No. TP-93/08).
- Bakoğlu M, Karademir A, Ayberk S. 2004: An evaluation of the occupational health risks to workers in a hazardous waste incinerator. *J Occup Health*. 2004 Mar;46(2):156-64.
- Barnes G, Baxter J, Litva A, Staples B. 2002: The social and psychological impact of the chemical contamination incident in Weston Village, UK: a qualitative analysis. *Soc Sci Med*. 55 (12):2227-41.
- Bedard D, Petro S. 1997: Laboratory sediment bioassay report on Upper St. Clair River sediments in the vicinity of industrial point sources, 1994 & 1995. St. Clair River Remedial Action Plan, Toronto, Ontario. 76 p.
- Belfroid A, Block H, Balk F. 2005: Addendum to the risk profile of Hexachlorobutadiene, Annex E submission by The Netherlands.
- Birner G, Werner M, Ott MM, Dekant W. 1995: Sex differences in hexachlorobutadiene biotransformation and nephrotoxicity. *Toxicol. Appl Pharmacol*. 132(2):203-12.
- Booker RS, Pavlostathis SG, 2000: Microbial reductive dechlorination of hexachloro-1,3-butadiene in a methanogenic enrichment culture. *Water Research* Volume 34, Issue 18, 4437-4445.
- Bosma TNP, Cottaar FHM, Posthumus MA, Teunis CJ, Veldhuizen, Schraa G, Zehnder AJB. 1994: Comparison of reductive dechlorination of hexachloro-1,3-butadiene in Rhine sediment and model systems with hydroxocobalamin. *Environ. Sci. Technol*. 28, 1124-28.
- Brüschweiler B, Märki W, Wülser R. 2010: In vitro genotoxicity of polychlorinated butadienes (Cl4-Cl6). *Mutation Research* 699, 47-54.
- Burkatskaya EN, Viter VF, Ivanova ZV, Kaskevitch LM, Gorskaya NZ, Kolpakov IE, Deineka KA. 1982: Clinico-hygienic data on working conditions during use of hexachlorobutadiene in vineyards. *Vrach Delo*, 11: 99-102 (en ruso).
- California EPA: State of California EPA (2012) Office of Environmental Health Hazard Assessment, Safe Drinking Water and Toxic Enforcement Act of 1986, Chemicals known to the State to cause cancer or reproductive toxicity, 3 de febrero de 2012
http://www.oehha.ca.gov/prop65/prop65_list/files/singlelist020312.xls.
- Chan CH & Kohli J (1987): Surveys of Trace Contaminants in the St. Clair River, 1985. *Env. Canada Scientific Series* 1985: http://agrienvarchive.ca/download/trace_contam_St.clair_river85.pdf.
- Choudhary G. 1995: J Human health perspectives on environmental exposure to hexachlorobutadiene: A review. *Journal of Environmental Science and Health, Part C: Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews* Volume 13, Issue 2, páginas 179 a 203.
- COT - Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment (2000) TOX/2000/11 Hexachlorobutadiene (HCBd).
- COT - Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment (2000) COT statement on Hexachlorobutadiene (June 2000):
(<http://cot.food.gov.uk/cotstatements/cotstatementsyrs/cotstatements2000/hexachlorobutadiene>, 2012-02-23).
- Crump D, Brown V, Rowley J, Squire R (2004) Reducing Ingress of Organic Vapours into Homes Situated on Contaminated Land. *Env. Technol*. 4(25): 443-450.
- De Ceaurriz J, Gagnaire F, Ban M, Bonnet P. 1988: Assessment of the relative hazard involved with airborne irritants with additional hepatotoxic or nephrotoxic properties in mice. *Appl Toxicol*. 8(6):417-22.

- Dekant W, Vamvakas S. 1993: Glutathione-dependent bioactivation of xenobiotics. *Xenobiotica* 23:873-887.
- Dekant W. 1996: Biotransformation and renal processing of nephrotoxic agents. *Arch Toxicol Suppl.* 1996;18:163-72.
- DMER, AEL 1996: Pathways analysis using fugacity modelling of hexachlorobutadiene for the second Priority Substances List Report prepared for Chemicals Evaluation Division commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada, by Don Mackay Environmental Research (DMER), Peterborough, Ontario, and Angus Environmental Limited (AEL), Don Mills, Ontario, Canada.
- Duprat P, Gradiski D. (1978) Percutaneous toxicity of hexachlorobutadiene. *Acta Pharmacol Toxicol.* 43(5):346-53.
- ECETOC 1988: Concentrations of industrial organic chemicals measured in the environment: The influence of physico-chemical properties, tonnage and use pattern. Technical report no 29. European chemical industry ecology & toxicology centre ECETOC. 105p.
- ECOLAS 2005: Assessing economic impacts of the specific control measures for priority substances and priority hazardous substances regulated under Article 16 of the Water Framework Directive. (encargado por la Dirección General de Medio Ambiente de la Unión Europea) 03/07767/DL.
- ECHA 2008: Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R.11: PBT Assessment, European Chemicals Agency. (http://echa.europa.eu/documents/10162/13643/information_requirements_part_c_en.pdf, 2012-03-25).
- EEA 2012a: The European Pollutant Release and Transfer Register. (<http://prtr.ec.europa.eu/>, 2012-02-23).
- EEA 2012b: Waterbase - Transitional, coastal and marine waters. (<http://www.eea.europa.eu/data-and-maps/data/waterbase-transitional-coastal-and-marine-waters-7> 2012/03/23).
- Environment Canada 2000: Priority substances list assessment report – Hexachlorobutadiene. ISBN 0-662-29297-9.
- Environment Canada 1999: Priority Substance List Assessment Report, Hexachlorobutadiene, ISBN 0-662-29297-9. <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl2-lsp2/hexachlorobutadiene/index-eng.php>.
- Environment Canada 2004. Risk Management Strategy - Update 2004 Hexachlorobutadiene (HCBD) <https://www.ec.gc.ca/Publications/default.asp?lang=En&xml=81EBD5A7-0C9C-4CB0-86FD-849869B75715>
- Estonia 2011: submission of information specified in Annex E to the Stockholm Convention pursuant to Article 8 of the Convention (<http://chm.pops.int/Convention/POPsReviewCommittee/POPRCMeetings/POPRC7/POPRC7Followup/HCBDAnnexEinformation/tabid/2465/Default.aspx>, 2012-01-22).
- Euro Chlor 2007: Chlorine Industry Review 2006–2007. Well-earned reputation rests on renewed sustainability efforts. Brussels 2007.
- Fuchsman PC, Sferra JC, Barber TR. 2000: Three Lines of Evidence in a Sediment Toxicity Evaluation for Hexachlorobutadiene, *Environmental Toxicology and Chemistry*, Vol. 19, No. 9, pp. 2328-2337.
- Gabrielsen GW, Knudsen L B, Verreault J, Pusk K, Muir D C, Letcher R J 2004: Halogenated organic contaminants and metabolites in blood and adipose tissue of polar bears (*Ursus maritimus*) from Svalbard. SFT project 6003080. Norsk Polar Institut. SPFO report 915/2004.
- Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C. 1987: Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 10:1-175.
- German IV & Viter VF (1985) Evaluation of worker's health in Dactal and hexachlorobutadiene production processes. *Hyg Employ Toxicol Pestic Polym*, 15: 32-34.
- German, I.V. 1986: Level of chromosome aberrations in workers coming in contact with hexachlorobutadiene during production. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 5:57-79. (original in Russian) (as cited in IPCS, 1994).

- Gobas F.A.P.C, de Wolf W, Burkhard L. P., Verbruggen E, Plotzke K. (2009), Revisiting Bioaccumulation criteria for POPs and PBT Assessments. *Integrated Environmental Assessment and Management*, Vol.5, No. 4, págs. 624 a 637.
- Green T, Lee R, Farrar D, Hill J. 2003: *Toxicol Lett.* 2003 Feb 18;138(1-2):63-73.
- Hardin BD, Bond GP, Sikov MR. 1981: Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand. J. Work Environ. Health* 7(Suppl. 4):66-75.
- Harleman JH, Seinen W. 1979: Short-term toxicity and reproduction studies in rats with hexachloro-(1,3)-butadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 47:1-14.
- Haskoning 2003: CIRCA Royal Haskoning fact sheets on production, use and release of priority substances in the WFD, Alachlor, Final version, 31 de enero de 2003.
- Heinisch E, Kettrup A, Bergheim W, Wenzel S. 2007: Persistent chlorinated hydrocarbons (PCHCS), source-oriented monitoring in aquatic media. 6. Strikingly high contaminated sites. *Fresen. Environ. Bull.* 16 (10), 1248-1273.
- Hillenbrand T, Marscheider-Weidemann F, Strauch M, Heitmann K 2006: Prioritäre Stoffe der Wasserrahmenrichtlinie, Datenblatt Hexachlorbutadien [Priority Substances of the EU Water Framework Directive – Hexachlorobutadiene fact sheet].
<http://www.umweltdaten.de/wasser/themen/stoffhaushalt/hexachlorbutadien.pdf>.
- Hook JB, Ishmael J, Lock EA. 1983: Nephrotoxicity of Hexachloro-1:3-butadiene in the rat: the effect of age, sex, and strain. *Toxicol Appl Pharmacol.* 67(1):122-31.
- Howard P 1991: *Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals*. Lewis Publishers, London, U.K.
- HSDB, 2012: Hazardous Substances Data Bank; Hexachlorobutadiene. Division of Specialized Information Services, National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, última consulta 10/12/2011).
- Hung, H. 2012. Hexachlorobutadiene (HCBd) Monitored in Canadian Arctic Air. Data Originator: Hayley Hung, Environment Canada (datos no publicados).
- IARC 1979: Some Halogenated Hydrocarbons. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 20 (609 págs.). ISBN 92-832-1220-7. Puede consultarse en:
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol20/volume20.pdf>
- IARC 1999: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 73, OMS
[<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol73/volume73.pdf>, 2012-02-01].
- IARC 2012: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100F, A Review of Human Carcinogens: Chemical Agents and Related Occupations,
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/>, 2012-06.26.
- IKSR 2002: IKSR – Internationale Kommission zum Schutz des Rheins 2002: Kontamination von Rheinfischen 2000. Bericht Nr. 124-d. (http://www.iksr.org/uploads/media/bericht_nr124d.pdf, 2012-02-23).
- IPCS 1994: INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 156, HEXACHLOROBUTADIENE, OMS
[<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc156.htm>, 2012-02-01].
- IPEN, 2011: submission of information specified in Annex E to the Stockholm Convention pursuant to Article 8 of the Convention
(<http://chm.pops.int/Convention/POPsReviewCommittee/POPRCMeetings/POPRC7/POPRC7Followup/HCBdAnnexEinformation/tabid/2465/Default.aspx>, 2012-01-22).
- IPT 2005: The Indian people's tribunal report on environmental and human rights violations by Chemplast Sanmar and MALCO industries at Mettur, Tamil Nada. India People's Tribunal on Environment and Human Rights. Mumbai 2005.
http://www.sipcotcuddalore.com/downloads/Mettur_IPT_report.pdf.
- James DL 2009: Biochemical dechlorination of Hexachloro-1,3-butadiene. PhD thesis (196 p.). Murdoch University. Perth, Western Australia.
- Japón 2012: Annex E submission. National Institute of Technology and Evaluation (NITE), Chemical Risk Information Platform (CHRIP). Biodegradation study of hexachlorobutadiene, supported by the

- Economy, Trade and Industry (METI).
(http://www.safe.nite.go.jp/data/hazkizon/pk_e_kizon_disp.html?k_no=1637 2012-01-31).
- Jonker D, Woutersen RA, Feron VJ. 1996: Toxicity of mixtures of nephrotoxicants with similar or dissimilar mode of action. *Food Chem Toxicol* 34(11-12):1075-82.
- Jonker D, Woutersen RA, van Bladeren PJ, Til HP, Feron VJ. 1993: Subacute (4-wk) oral toxicity of a combination of four nephrotoxins in rats: comparison with the toxicity of the individual compounds. *Food Chem Toxicol.* 31(1):45-52.
- Jonker D, Jones MA, van Bladeren PJ, Woutersen RA, Til HP, Feron VJ. 1989: Acute (24 hr) toxicity of a combination of four nephrotoxicants in rats compared with the toxicity of the individual compounds. *Carcinogenesis* 10(6):1139-41.
- Juang D-F, Lee C-H, Chen W-C, Yuan C-S 2010: Do the VOCs that evaporate from a heavily polluted river threaten the health of riparian residents? *Sci. Tot. Env.* 408(20): 4524–4531.
- Kaj L, Dusan B 2004: Screening av Organiska Miljögifter i Fisk-HCBD och Klorbensener. (Screening of Organic Environmental Toxins-HCBD and Chlorobenzenes.). Report B1557, Swedish Environmental Research Inst. (IVL), Estocolmo (Suecia).
- Kaj L, Palm A 2004: Screening av Hexaklorbutadien (HCBD) i Miljon. (Screening of Hexachlorobutadiene (HCBD) in the Environment). Report B1543, Swedish Environmental Research Inst. (IVL), Estocolmo (Suecia).
- Kelly BC, Ikonomou MG, Blair JD, Morin AE and Gobas FAPC 2007: Food web- Specific Biomagnification of Persistent Organic Pollutants. *Science* 317: 2362_2339
- Kim HS, Cha SH, Abraham DG, Cooper AJ, Endou H. 1997: Intranephron distribution of cysteine S-conjugate beta-lyase activity and its implication for hexachloro-1,3-butadiene-induced nephrotoxicity in rats. *Endou H.Arch Toxicol.* 71(3):131-41.
- Klecka GM, Muir DCG 2008: Science-Based Guidance and Framework for the Evaluation and Identification of PBTs and POPs: Summary of a SETAC Pellston Workshop, SETAC <http://www.setac.org/sites/default/files/ExecutiveSummary.pdf>, 2012-06-04.
- Kociba RJ, Keyes DG, Jersey GC, Ballard JJ, Dittenber DA, Quast JF, Wade CE, Humiston CG, Schwetz BA 1977: Results of a two year chronic toxicity study with hexachlorobutadiene in rats. *Am Ind Hyg Assoc J.*;38 (11):589-602.
- Kociba RJ, Keyes DG, Jersey GC, Ballard JJ, Dittenber DA, Quast JF, Wade CE, Humiston CG, Schwetz BA 1977a: Results of a two year chronic toxicity study with hexachlorobutadiene in rats. *Am Ind Hyg Assoc J*, 38: 589-602.
- Krantzberg G, Hartig J, Maynard L, Burch K, Ancheta C 1999: Deciding when to intervene. Data Interpretation Tools for Making Sediment Management Decisions Beyond Source Control. Sediment Priority Action Committee –Great Lakes Water Quality Board. <http://www.ijc.org/php/publications/html/sedwkshp/app15.html>.
- Krasniuk EP, Ziritskaya LA, Bioko VG, Voitenko GA, & Matokhniuk LA. 1969: Health conditions of vine-growers contacting with fumigants hexachlorobutadiene and polychlorbutan-80. *Vrach. Delo.* 7:111-115 (en ruso).
- Lecloux A. 2004: Hexachlorobutadiene – Sources, environmental fate and risk characterization, Science Dossier, Euro Chlor representing the chlor-alkali industry, www.eurochlor.org, 43 págs.
- Lee, C-L, Song H-J, Fang M-D 2000: Concentrations of chlorobenzenes, hexachlorobutadiene and heavy metals in surficial sediments of Kaohsiung coast, Taiwan. *Chemosphere* 41:889–899.
- Li, MT, Hao LL, Sheng LX, Xu JB 2008: Identification and degradation characterization of hexachlorobutadiene degrading strain *Serratia marcescens* HL1. *Bioresource Technology* 99(15): 6878–6884.
- Lock EA, Sani Y, Moore RB, Finkelstein MB, Anders MW, Seawright AA.(1996) Bone marrow and renal injury associated with haloalkene cysteine conjugates in calves. *Arch Toxicol.* 70(10):607-19.
- Mackay D, Shiu YW, Ma KC, Lee SC. 2006: Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals, Boca Raton, FL: CRC/Taylor & Francis, 2006 (ISBN 9781566702553).
- MacLeod et al 2007: Model Results for Overall Persistence and Potential for Long Range Transport for the UNECE Convention on Long range Transboundary Air Pollution Protocol on Persistent

- Organic Substances Candidate Substances. http://www.sust-chem.ethz.ch/docs/UNECE_POP_CandidatesTheTool.pdf.
- Matejczyk M, Płaza GA, Nałęcz-Jawecki G, Ulfing K, Markowska-Szczupak A 2011: Estimation of the environmental risk posed by landfills using chemical, microbiological and ecotoxicological testing of leachates. *Chemosphere* 87(7):1017–1023.
- Mudroch A, Allan RJ, Joshi SR. 1992: Geochemistry and organic contaminants in the sediments of Great Slave Lake, Northwest Territories, Canadá. *Arctic* 45(1):10–19.
- Mumma CE, Lawless EW 1975: Survey of industrial processing data. Task I – Hexachlorobenzene and hexachlorobutadiene pollution from chlorocarbon processes. Environmental Protection Agency, Washington 1975. (obtainable from <http://nepis.epa.gov/>).
- Nakagawa Y, Kitahori Y, Cho M. 1998: Effects of hexachloro-1,3-butadiene on renal carcinogenesis in male rats pretreated with N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine. *Toxicol. Pathol.* 26:361-366.
- Narayan S 2011: Entrevista, en: Van Den Berg Js (director): *Silent Snow*. Países Bajos, 2011.
- Neuhauser E., Loehr RC, Malecki MR, Milligan DL and Durkin PR 1985: The Toxicity of Selected Organic Chemicals to the Earthworm *Eisenia fetida*, *J. Environ. Qual.* 14(3): 383-388.
- NHRMC 2004: National Health and Medical Research Council (2004) Australian Drinking Water Guidelines. National Water Quality Management Strategy. Gobierno de Australia. ISBN Print: 186496118X.
- NITE 2006: Incorporated Administrative Agency, National Institute of Technology and Evaluation, Japón, clasificación disponible en el portal e-chem de la OCDE (http://www.echemportal.org/echemportal/index?pageID=0&request_locale=en, 2012-02-21).
- NITE 2012: Incorporated Administrative Agency, National Institute of Technology and Evaluation, Japón (<http://www.safe.nite.go.jp/english/db.html>, 2012-02-21).
- NORDIC 1988: Environmental hazard classification of chemicals. Status report from the Joint NORDIC Project, December 19, 1988, Kemikalieinspektionen, Solna.
- Norway 2011: submission of information specified in Annex E to the Stockholm Convention pursuant to Article 8 of the Convention (<http://chm.pops.int/Convention/POPsReviewCommittee/POPRCMeetings/POPRC7/POPRC7Followup/HCBDAAnnexEinformation/tabid/2465/Default.aspx>, 2012-01-22).
- OECD, Canadian Categorization Results, 2012: Chemicals, Ecological Categorization Results from the Canadian Domestic substance List. (<http://webnet.oecd.org/CCRWeb/ChemicalDetails.aspx?Key=39f5728f-87ad-442f-bb9a-0139ed06599e&Idx=0>, 2012-02-23).
- Oliver BG, Niimi AJ. 1988: Tophodynamic analysis of polychlorinated biphenyl congeners and other chlorinated hydrocarbons in the Lake Ontario ecosystem. *Environ Sci Technol* 22: 388-397.
- Oliver BG, 1987: Biouptake of Chlorinated Hydrocarbons from Laboratory Spiked and Field Sediments by Oligochaete Worms. *Environ. Sci. Technol.*, 21, 85-790.
- Palm Cousins A, Brorstrom-Lunden E, Hedlund B, 2011: Prioritizing organic chemicals for long-term air monitoring by using empirical monitoring data—application to data from the Swedish screening program. *Environ. Monit. Assess.* Publicado en línea, 8 de septiembre de 2011.
- Poteryaeva GE. 1966: Effect of hexachlorbutadiene on the offspring of albino rats. *Hyg Sanit (USSR)* 31(1-3):331-335.
- Prytula MT, Pavlostathis SG. 1996: Extraction of sediment-bound chlorinated organic compounds: implication on fate and hazard assessment. *Wat. Sci. Tech.* 33: 247-254.
- Rabovsky (2000) Evidence for the carcinogenicity of hexachlorobutadiene. Final December 2000. Reproductive and Cancer Hazard Assessment Section. Office of Environmental Health Hazard Assessment's. California Environment Protection Agency.
- Rae, I 2012: Comment on the first draft risk profile, April, 2012. <http://chm.pops.int/Convention/POPsReviewCommittee/POPRCMeetings/POPRC7/POPRC7Followup/Requestsforinformation/RequestsforcommentsbyPOPRC7IWGs/CommentsonHCBD/tabid/2730/Default.aspx>, 2012-06-04.

- Reichert D, Neudecker T, Schütz S. 1984: Mutagenicity of hexachlorobutadiene, perchlorobutenoic acid and perchlorobutenoic acid chloride. *Mutat Res.*;137(2-3):89-93.
- Richmann LA, Somers K 2010: Monitoring metal and persistent organic contaminant trends through time using quagga mussels (*Dreissena bugensis*) collected from the Niagara River. *Journal of Great Lakes Research* 36(1):28–36.
- Richman LA, Hobson G, Williams DJ, Reiner E 2011: The Niagara River mussel biomonitoring program (*Elliptio complanata*): 1983–2009. *Journal of Great Lakes Research* 37(2):213–225.
- RIVM 2001: Environmental risk limits for hexachlorobenzene and hexachlorobutadiene in water. Using bioaccumulation data to convert biota standards into water risk limits. RIVM letter report 601714015/2011. National Institut for Public Health and the Environment. Países Bajos.
- RIWA 2004: Trends van Prioritaire Stoffen over de periode 1977–2002 [Trends of priority substances during the period 1977–2002]. Vereniging van Rivierwaterbedrijven (RIWA). 64 páginas (en neerlandés) ISBN 90-6683-111-1.
- Rush GF, Smith JH, Newton JF, Hook JB. 1984: Chemically induced nephrotoxicity: role of metabolic activation. *Crit Rev Toxicol.* 1984;13(2):99-160.
- Saillenfait AM, Bonnet P, Guenier JP. 1989: Inhalation teratology study on hexachloro-1,3-butadiene in rats. *Toxicol. Lett.* 47:235-240.
- Schiffman D, Reichert D, Henschler D. 1984: Induction of morphological transformation and unscheduled DNA synthesis in Syrian hamster embryo fibroblasts by hexachlorobutadiene and its putative metabolite pentachlorobutenoic acid. *Cancer Lett.* 23:297-305.
- Schrenk D, Dekant W. 1989: Covalent binding of hexachlorobutadiene metabolites to renal and hepatic DNA. *Carcinogenesis* 10:1139-1141.
- Schröder HF. 1987: Chlorinated hydrocarbons in biological sewage purification – Fate and difficulties in balancing. *Water Sci. Technol.*, 19: 429-438.
- Schwetz BA., Smith FA, Humiston CG. 1977: Results of a reproduction study in rats fed diets containing hexachlorobutadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 42:387-398.
- Solomon KR, Dohmen P, Fairbrother A, Marchand M, McCarty L 2009: Use of (Eco)Toxicity Data as Screening Criteria for the Identification and Classification of PBT/POP Compounds. *Integrated Environmental Assessment and Management.* Vol.5, No. 4, 680-696.
- SRC PhysProp Database: The Physical Properties Database of the Syracuse Research Corporation [<http://www.syrres.com/esc/physprop.htm>; 2012-01-02].
- State of California EPA 2012: Office of Environmental Health Hazard Assessment, Safe Drinking Water and Toxic Enforcement Act of 1986, Chemicals known to the State to cause cancer or reproductive toxicity, 3 de febrero de 2012.
- Stott WT, Watanabe PG 1982: Differentiation of genetic versus epigenetic mechanisms of toxicity and its application to risk assessment. *Drug Metab Rev.* 13(5):853-73.
- Swain A, Turton J, Scudamore C L, Pereira I, Viswanathan N, Smyth R, Munday M, McClure F, Gandhi M, Sondh, S. y York, M. 2011: Urinary biomarkers in hexachloro-1:3-butadiene-induced acute kidney injury in the female Hanover Wistar rat; correlation of α -glutathione S-transferase, albumin and kidney injury molecule-1 with histopathology and gene expression. *Journal of Applied Toxicology* 2011 31: 366–377. doi: 10.1002/jat.1624
- SYKE 2012: Data bank of Environmental Properties of Chemicals – EnviChem. (http://www.ymparisto.fi/scripts/Kemrek/Kemrek_uk.asp?Method=MAKECHEMdetailsform&txtChemId=197, 20120209). Finnish Environment Institute 2012.
- Tabak HH, Quave SA, Mashni CI, Barth E. 1981: Biodegradability studies with organic priority pollutant compounds. *Journal WPCF*, 53, (10), 1503-1518.
- Taylor KW, Caux PY, Moore DRJ 2003: An Ecological Risk Assessment of Hexachlorobutadiene. *Hum. Ecol. Risk Assess.* Vol.9, No. 2, 511-525.
- TGD 2003: Technical Guidance Document on Risk Assessment, Part II, Comisión Europea, Centro Común de Investigación.
- Thailand 2011: submission of information specified in Annex E to the Stockholm Convention pursuant to Article 8 of the Convention

- (<http://chm.pops.int/Convention/POPsReviewCommittee/POPRCMeetings/POPRC7/POPRC7Followup/HCBDAAnnexEinformation/tabid/2465/Default.aspx>, 2012-01-22).
- Países Bajos (2012), Annex E submission. Moermond C.T.A. and E.M.J. Verbruggen, Environmental risk limits for hexachlorobenzene and hexachlorobutadiene in water, RIVM letter report 601714015/2011 and personal communication to Annex E submission by Dr. Janssen M.P.M. (2012).
- Trevisan A, Cristofori P, Beggio M, Venturini MB, Di Marco L, Zanetti E (2005) Segmentary effects on the renal proximal tubule due to hexachloro-1,3-butadiene in rats: biomarkers related to gender. *J Appl Toxicol*. 2005 Jan-Feb;25(1):13-9.
- PNUMA 2009: Convenio de Estocolmo sobre contaminantes orgánicos persistentes, modificado en 2009.
- UNEP/POPS/POPRC.7/INF/4: Van de Plassche E, Schwegler A. 2002: Risk profile hexachlorobutadiene. Royal Haskoning report L00002.A0/R0010/EVDP/TL.
- URS 2006: Human Health Impact Assessment. Proposed HCB Waste Repackaging Plant Prepared for Orica Australia.
- US EPA 2000: Draft PBT National Action Plan For Hexachlorobenzene (HCB) for Public Review <http://www.epa.gov/pbt/pubs/hcbactionplan.pdf>.
- US EPA 2001: Information obtained from Dr. T. Wayne on HCB, 06-09-2001.
- US EPA 2003: Health Effects Support Document for Hexachlorobutadiene, EPA 822-R-03-002, United States Environment Protection Agency. (http://www.epa.gov/ogwdw/ccl/pdfs/reg_determine1/support_cc1_hexachlorobutadiene_healtheffects.pdf, 2012-01-21).
- US EPA 2010: National priority chemicals trends report (2005–2007) Section 4: Trends analyses for specific priority chemicals (2005–2007): Hexachloro-1,3-butadiene (HCB).
- US EPA 2012: Toxic Release Inventory (TRI). Datos obtenidos del TRI en línea el 9 de febrero de 2012. (<http://www.epa.gov/tri/>, 2012-02-23).
- US EPA 2012b: Great Lakes Binational Toxics Strategy, Appendix 1, Persistent toxic substances focused on by the Canada-United States strategy for the virtual elimination of persistent toxic substances in the Great Lakes <http://www.epa.gov/glnpo/p2/bns.html#Appendix%20I>.
- Van Agteren, M, Keuning S, Jansen DB. 1998: Handbook on biodegradation and biological treatment of hazardous organic compounds. Kluwer Academic Publishers.
- Van der Gon HD, Van het Bolscher M, Visschedijk A, Zandveld P. 2007: Emissions of persistent organic pollutants and eight candidate POPs from UNECE–Europe in 2000, 2010 and 2020 and the emission reduction resulting from the implementation of the UNECE POP protocol. *Atmosph Env* 41:9245–9261.
- Van der Honing, M 2007: Exploration of management options for Hexachlorobutadiene (HCB) Paper for the 6th meeting of the UNECE CLRTAP Task Force on Persistent Organic Pollutants, Vienna, 4-6 June 2007. SenterNovem, Países Bajos, 2007. <http://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/lrtap/TaskForce/popsxg/2007/6thmeeting/Exploration%20of%20management%20options%20for%20HCB%20final.doc.pdf>.
- Van Wijk D, Chénier R, Henry T, Hernando MD, Schulte C. 2009: Integrated approach to PBT and POP prioritization and risk assessment. *Integr Environ Assess Manag*. Octubre de 2009; 5(4):697-711.
- Vorkamp K, Riget F, Glasius M, Pecseli M, Lebeuf M, Muir D 2004: Chlorobenzenes, chlorinated pesticides, coplanar chlorobiphenyls and other organochlorine compounds in Greenland biota. *Sci Total Environ*. 20 de septiembre de 2004; 331(1-3):157-75.
- Vulykh N, Dutchak S, Mantseva E, Shatalov V (2005): EMEP contribution to the preparatory work for the review of the CLRTAP protocol on persistent organic pollutants. Meteorological Synthesizing Centre – East 2005.
- Wallace DC 1999: Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 283(5407):1482-8. Review.
- WCC 2002: Euro Chlor Risk Assessment for the Marine Environment OSPARCOM Region - North Sea: Hexachlorobutadiene.

- WCC 2011: submission of information specified in Annex E to the Stockholm Convention pursuant to Article 8 of the Convention.
<http://chm.pops.int/Convention/POPsReviewCommittee/POPRCMeetings/POPRC7/POPRC7Followup/HCBDAAnnexEinformation/tabid/2465/Default.aspx>.
- Webber MD, Wang C 1995: Industrial organic compounds in selected Canadian soils. *Can. J. Soil Sci.* 75 (4): 513–524.
- Werner M, Birner G, Dekant W. 1995: The role of cytochrome P4503A1/2 in the sex-specific sulfoxidation of the hexachlorobutadiene metabolite N-Acetyl-S-(pentachlorobutadienyl)-L-cysteine in rats. *Drug Metab. Dispos.* 23(8):861-868.
- WHO 2004: Hexachlorobutadiene in drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (WHO/SDE/WSH/03.04/101).
- Wild D, Schütz S, Reichert D. 1986: Mutagenicity of the mercapturic acid and other S-containing derivatives of hexachloro-1,3-butadiene. *Carcinogenesis* 7(3):431-4.
- Yang RS. 1988: Hexachloro-1,3-butadiene: toxicology, metabolism, and mechanisms of toxicity. *Rev Environ Contam Toxicol.* 101:121-37.
- Yang RS, Abdo KM, Elwell MR, Levy AC, Brennecke LH. 1989: Subchronic toxicology studies of hexachloro-1,3-butadiene (HCB) in B6C3F1 mice by dietary incorporation. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 9(4):323-32.
- Yang RS. 1991: NTP technical report on the toxicity studies of Hexachloro-1,3-butadiene in B6C3F1 Mice (Feed Studies) (CAS No. 87-68-3). Toxic Representative Ser. 1:1-22.
- Zoeteman BCJ, Harmsen K, Linders JBHJ, Morra CFH, Slooff W 1980: Persistent organic pollutant in river water and ground water of the Netherlands. *Chemosphere* 9: 231-249.
-