

Distr.: General
3 de diciembre de 2010



**Convenio de Estocolmo
sobre contaminantes
orgánicos persistentes**

Español
Original: Inglés

**Comité de Examen de los contaminantes
orgánicos persistentes
Sexta reunión**
Ginebra, 11 a 15 de octubre de 2010

**Informe del Comité de Examen de los contaminantes orgánicos
persistentes sobre la labor de su sexta reunión**

Adición

Perfil de riesgos sobre el hexabromociclododecano

En su sexta reunión, el Comité de Examen de los contaminantes orgánicos persistentes aprobó un perfil de riesgos sobre el hexabromociclododecano, sobre la base del proyecto de perfil de riesgos que figura en el documento UNEP/POPS/POPRC.6/10. El texto enmendado del perfil de riesgos figura en el anexo de la presente adición y no ha pasado por el servicio de edición oficial.

K1063069 141210

Para economizar recursos, sólo se ha impreso un número limitado de ejemplares del presente documento. Se ruega a los delegados que lleven sus propios ejemplares a las reuniones y eviten solicitar otros.

Anexo

HEXABROMOCICLODODECANO

PERFIL DE RIESGOS

Proyecto preparado por el grupo de trabajo especial sobre el
hexabromociclododecano del Comité de Examen de los
Contaminantes Orgánicos Persistentes
del Convenio de Estocolmo

15 de octubre de 2010

ÍNDICE

1.	Introducción.....	6
1.1	Identidad química de la sustancia propuesta.....	6
1.2	Conclusión del Comité de Examen en relación con la información del anexo D.....	9
1.3	Fuentes de datos.....	9
1.4	Situación del producto químico en el marco de los convenios internacionales.....	10
2.	Información resumida de interés para el perfil de riesgo.....	10
2.1	Fuentes.....	10
2.1.1	Producción, comercio, existencias.....	10
2.1.2	Usos.....	10
2.1.3	Liberaciones al medio ambiente.....	11
2.2	Destino en el medio ambiente.....	13
2.2.1	Persistencia.....	13
2.2.2	Bioacumulación.....	14
2.2.3	Potencial de transporte a larga distancia en el medio ambiente.....	16
2.3	Exposición.....	18
2.3.1	Niveles y tendencias en el medio ambiente.....	18
2.3.2	Exposición humana.....	21
2.4	Determinación del peligro para los puntos terminales de interés.....	23
2.4.1	Ecotoxicidad para los organismos acuáticos.....	24
2.4.2	Toxicidad en plantas y organismos del suelo.....	25
2.4.3	Toxicidad en aves.....	25
2.4.4	Toxicidad en mamíferos terrestres.....	26
2.4.5	Toxicidad en seres humanos.....	28
2.4.6	Comparación de los niveles de exposición y los efectos.....	28
3.	Síntesis de la información.....	30
4.	Conclusiones.....	31
	Referencias.....	32
	Literatura que no se cita directamente en el perfil de riesgo.....	44

Resumen ejecutivo

1. El piroretardante bromado disponible en el mercado hexabromociclododecano (HBCD) es lipofílico y tiene una alta afinidad por la materia particulada y baja solubilidad en agua. Según el fabricante y el método de producción empleado, el HBCD técnico está compuesto por entre 70% y 95% de γ -HBCD y entre 3% y 30 % de α -HBCD y β -HBCD. El HBCD ha suscitado la atención de diversos foros internacionales sobre el medio ambiente y la comunidad académica por ser un contaminante preocupante en varias regiones. En la UE ha sido identificado como sustancia altamente preocupante que cumple los criterios de sustancia PBT (persistente, bioacumulativa y tóxica) con arreglo al artículo 57, letra d), del Reglamento REACH. En diciembre de 2009, el Órgano Ejecutivo de la Convención sobre la contaminación atmosférica transfronteriza a larga distancia de la CEPE consideró que el HBCD cumplía los criterios de COP, enumerados en la decisión 1998/2 de ese órgano.

2. El HBCD se emplea como aditivo piroretardante en productos textiles y de poliestireno. Se utiliza principalmente en la producción de poliestireno expandido y extruido, y también en la producción de poliestireno de alto impacto y como revestimiento textil. Según se ha informado, el HBCD se produce en los Estados Unidos de América, Europa y Asia, y la mayor participación del volumen de mercado se utiliza en Europa. Se dispone de información sobre varios proveedores de HBCD en China, aunque no sobre las cantidades importadas o producidas en ese país. La demanda de HBCD va en aumento, al igual que los niveles de la sustancia en el medio ambiente.

3. En todos los estados del ciclo de vida del HBCD se producen liberaciones en el medio ambiente. Las liberaciones totales están aumentando en todas las regiones estudiadas. Se estima que las mayores son las liberaciones en el agua por la producción de planchas aislantes y en el agua y el aire por los revestimientos textiles; además, se producen emisiones difusas durante el ciclo de vida de las planchas aislantes y los textiles. Se ha descubierto que el HBCD está muy extendido en el medio ambiente mundial y se han registrado niveles elevados de la sustancia en los principales depredadores del Ártico. En la biota se ha observado que el HBCD se bioconcentra, bioacumula y biomagnifica en los niveles tróficos superiores. Varios estudios de tendencias muestran que ha aumentado el HBCD en el medio ambiente y en el tejido humano desde los decenios de 1970 y 1980 hasta hace pocos años. El aumento del HBCD en el medio ambiente probablemente se deba al incremento de la demanda mundial. Como tendencia general, el HBCD en el medio ambiente es más elevado cerca de las fuentes puntuales y zonas urbanas. Se han identificado zonas con elevadas concentraciones en Europa y en las aguas costeras del Japón y el sur de China, cerca de los establecimientos de producción de HBCD, las fábricas de productos que contienen HBCD y los vertederos de desechos, entre ellos, los que incluyen en sus procesos el reciclado, la eliminación en vertederos o la incineración. Partiendo de las vidas medias calculadas en las pruebas de simulación, junto con los datos de campo sobre el HBCD en los sedimentos que muestran la persistencia en el tiempo, la persistencia en la biota y los niveles y tendencias en el Ártico, el HBCD tiene una persistencia suficiente para causar preocupación en todo el mundo. Aparentemente, el α -HBCD experimenta una degradación ambiental más lenta que el β -HBCD y el γ -HBCD.

4. El HBCD tiene un alto potencial de bioacumulación y biomagnificación. Los estudios disponibles demuestran que el tracto digestivo de los roedores absorbe bien el HBCD. De los tres diastereómeros que componen el HBCD, el de tipo α es mucho más bioacumulativo que los otros. El HBCD es persistente en el aire y puede transportarse a larga distancia. Se ha observado que el HBCD está muy extendido, incluso en regiones remotas como el Ártico, donde se han registrado elevadas concentraciones de la sustancia.

5. El HBCD es muy tóxico para los organismos acuáticos. Diversos estudios han demostrado que afecta la reproducción, el desarrollo y el comportamiento de los mamíferos, y que algunos de esos efectos son transgeneracionales y pueden detectarse incluso en las crías que no han estado expuestas a la sustancia. Además de esos efectos, los datos obtenidos de estudios de laboratorio sobre la codorniz japonesa y el cernícalo americano indican que el HBCD, en dosis importantes desde el punto de vista del medio ambiente, podría causar la reducción del espesor de la cáscara del huevo, de la producción de huevos, de la calidad de los huevos y de la aptitud de las crías. Entre los avances recientes en el estudio de la toxicidad inducida por el HBCD cabe mencionar la mayor comprensión del potencial del HBCD de interferir con el eje hipotalámico hipofisario tiroideo (HHT), su posible capacidad de alterar el desarrollo normal, afectar el sistema nervioso central e inducir efectos reproductivos y en el desarrollo.

6. En los seres humanos, el HBCD se encuentra en la sangre, el plasma y el tejido adiposo. Las principales fuentes de exposición que se conocen actualmente son el alimento contaminado y el polvo. Para los lactantes, la principal fuente de exposición es la leche materna, aunque también hay exposición en las primeras etapas del desarrollo ya que el HBCD se transmite al feto a través de la placenta. Según los datos sobre la leche materna de los seres humanos recabados entre los decenios de 1970 y 2000, los niveles de HBCD han aumentado a causa de la introducción comercial de la sustancia como piroretardante bromado en el decenio de 1980. Si bien escasea bastante la información sobre la toxicidad del HBCD en los seres humanos y la concentración en los tejidos humanos es aparentemente baja, los embriones y niños menores de un año son grupos vulnerables que podrían estar expuestos a riesgos, en especial a la toxicidad neuroendocrina y para el desarrollo del HBCD que se ha observado.

7. Las pruebas de que se dispone permiten llegar a la conclusión de que es probable que el HBCD, como resultado de su transporte a larga distancia en el medio ambiente, tenga efectos perjudiciales importantes para la salud humana y el medio ambiente que justifican la adopción de medidas a nivel mundial.

1. Introducción

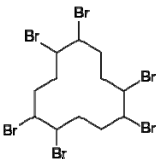
8. El 18 de junio de 2008, Noruega, como Parte en el Convenio de Estocolmo, presentó una propuesta de incluir el piroretardante bromado hexabromociclododecano (HBCD) como posible contaminante orgánico persistente (COP) en el anexo A del Convenio. En el documento UNEP/POPS/POPRC.5/4 figura un resumen de la propuesta y en el documento UNEP/POPS/POPRC.5/INF/16, la propuesta completa.

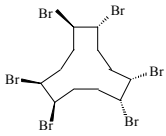
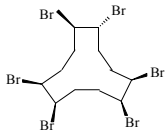
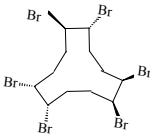
1.1 Identidad química de la sustancia propuesta

9. El HBCD que está a la venta es una sustancia sólida blanca. Los productores e importadores han proporcionado información sobre esta sustancia bajo dos nombres distintos: hexabromociclododecano (número CE: 247-148-4, número CAS: 25637-99-4) y 1,2,5,6,9,10-hexabromociclododecano (número CE: 221-695-9, número CAS: 3194-55-6). La fórmula estructural del HBCD es una estructura cíclica a la que se unen átomos de Br (véase el Cuadro 1). La fórmula molecular del compuesto es $C_{12}H_{18}Br_6$ y su peso molecular, 641 g/mol. El 1,2,5,6,9,10-HBCD tiene seis centros estereogénicos y, teóricamente, se podrían formar 16 estereoisómeros (Heeb y otros, 2005). No obstante, en el HBCD comercial por lo general se encuentran solo tres de ellos. Según el fabricante y el método de producción empleado, el HBCD técnico está compuesto por entre 70% y 95% de γ -HBCD y entre 3% y 30% de α -HBCD y β -HBCD (Comisión Europea, 2008; Consejo Nórdico de Ministros (CNM), 2008). Cada uno de esos estereoisómeros tiene un número CAS específico, es decir, el número CAS del α -HBCD es 134237-50-6, del β -HBCD 134237-51-7 y del γ -HBCD, 134237-52-8. Heeb y otros (2005) han encontrado en el HBCD comercial otros dos estereoisómeros, δ -HBCD y ϵ -HBCD, en concentraciones de 0,5% y 0,3% respectivamente. En los Cuadros 2, 3 y 4 se incluye más información relativa a la identidad química del HBCD.

10. El HBCD tiene un $\log K_{ow}$ de 5,625 y es una sustancia lipofílica. La mezcla técnica tiene una baja solubilidad en agua, que oscila entre 46,3 $\mu\text{g/l}$ en agua salada y 65,6 $\mu\text{g/l}$ en agua dulce a 20°C, sobre la base de la suma de las solubilidades en agua de cada diastereómero (Wildlife International, 2004a y 2004b). También varía la solubilidad de cada uno de los diastereómeros: oscila entre 2,4 $\mu\text{g/l}$ (γ -HBCD) y 48 $\mu\text{g/l}$ (α -HBCD) en agua dulce a 20°C.

Cuadro 1. Información relativa a la identidad química del HBCD

Estructura química	
<p>Fórmula estructural del HBCD¹:</p> <p>¹Fórmula estructural del 1,2,5,6,9,10-HBCD, es decir, número CAS 3194-55-6. Obsérvese que también se usa el número CAS 25637-99-4 para esta sustancia, aunque no es correcto desde el punto de vista químico, ya que este número no especifica la posición de los átomos de bromo. A continuación figura información adicional, la estructura y los números CAS de los diastereómeros que conforman el 1,2,5,6,9,10-HBCD, aunque esos diastereómeros están presentes en forma de mezcla en el producto técnico.</p>	

Componentes quirales del HBCD comercial:	 <p style="text-align: center;">α-HBCD número CAS: 134237-50-6</p>	 <p style="text-align: center;">β-HBCD número CAS: 134237-51-7</p>	 <p style="text-align: center;">γ-HBCD número CAS: 134237-52-8</p>
---	---	---	---

Cuadro 2. Identidad química

Identidad química	
Nombre químico:	Hexabromociclododecano y 1,2,5,6,9,10-hexabromociclododecano
Número CE:	247-148-4; 221-695-9
Número CAS:	25637-99-4; 3194-55-6
Nombre en la IUPAC:	Hexabromociclododecano
Fórmula molecular:	$C_{12}H_{18}Br_6$
Peso molecular:	641,7
Nombres comerciales/otros sinónimos:	Ciclododecano, hexabromo; HBCD; Bromkal 73-6CD; Nikkafainon CG 1; Pyroguard F 800; Pyroguard SR 103; Pyroguard SR 103A; Pyrovatex 3887; Great Lakes CD-75P™; Great Lakes CD-75; Great Lakes CD75XF; Great Lakes CD75PC (compacto); Dead Sea Bromine Group Ground FR 1206 I-LM; Dead Sea Bromine Group Standard FR 1206 I-LM; Dead Sea Bromine Group Compacted FR 1206 I-CM.
Estereoisómeros y pureza de los productos comerciales:	Según el fabricante, el HBCD de calidad técnica está compuesto por entre 70% y 95% de γ -HBCD y entre 3% y 30% de α -HBCD y β -HBCD aproximadamente, debido al método de producción empleado (Comisión Europea, 2008). Cada uno tiene un número CAS específico. Heeb y otros (2005) han encontrado en el HBCD comercial otros dos estereoisómeros, δ -HBCD y ϵ -HBCD, en concentraciones de 0,5% y 0,3% respectivamente. Actualmente esas impurezas se consideran aquirales. Según los mismos autores, el 1,2,5,6,9,10-HBCD tiene seis centros estereogénicos, por lo que, teóricamente, se podrían formar 16 estereoisómeros.

Cuadro 3. Resumen de las propiedades fisicoquímicas (adaptado por la Comisión Europea, 2008)

Propiedad	Valor	Referencia
Fórmula química	C ₁₂ H ₁₈ Br ₆	
Peso molecular	641,7	
Estado físico	Sólido blanco inodoro	
Punto de fusión	Oscila aproximadamente entre: 172-184°C a 201-205°C En el modelo EUSES de evaluación de riesgos de la UE se utilizó como dato de entrada el valor promedio de 190°C. 179 a 181°C α-HBCD 170 a 172°C β-HBCD 207 a 209°C γ-HBCD	Smith y otros (2005)
Punto de ebullición	Se descompone a >190°C (véase también el texto que figura más abajo)	Peled y otros (1995)
Densidad	2,38 g/cm ³ 2,24 g/cm ³	Albemarle Corporation (1994) Great Lakes Chemical Corporation (1994)
Presión de vapor	6,3·10 ⁻⁵ Pa (21°C)	Stenzel y Nixon (1997)
Solubilidad en agua (20°C)	véase el Cuadro 4	
Coefficiente de partición n-octanol/agua	Log Kow = 5,62 (producto técnico) 5,07 ± 0,09 α-HBCD 5,12 ± 0,09 β-HBCD 5,47 ± 0,10 γ-HBCD	MacGregor y Nixon (1997) Hayward y otros (2006)
Constante de Ley de Henry	0,75 Pa×m ³ /mol Calculada a partir de la presión de vapor y la solubilidad en agua (66µg/l)	
Punto de inflamación	No corresponde	
Punto de autoignición	Se descompone a >190°C	
Inflamabilidad	No corresponde. Pírorretardante	
Propiedades explosivas	No corresponde	
Propiedades oxidantes	No corresponde	
Factor de conversión	1 ppm = 26,6 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,037 ppm	

Cuadro 4. Síntesis de los resultados de estudios válidos de la solubilidad en agua que utilizan el método de generador en columna, evaluados por la Comisión Europea (2008) y enumerados en CNM, 2008

Sustancia de prueba	Agua	Solubilidad en agua (µg/l)*	Referencia
α-HBCD	Agua	48,8±1,9	MacGregor y Nixon (2004)
β-HBCD		14,7±0,5	
γ-HBCD		2,1±0,2	
HBCD, producto técnico, suma de los anteriores		65,6	
α-HBCD	Agua salada	34,3	Desjardins y otros (2004)
β-HBCD		10,2	
γ-HBCD		1,76	
HBCD, producto técnico, suma de los anteriores		46,3	
γ-HBCD	Agua	3,4±2,3**	Stenzel y Markley (1997)

*20°C, **25°C

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

11. En su quinta reunión, que tuvo lugar en octubre de 2009, el Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes evaluó la información del anexo D sobre el HBCD (UNEP/POPS/POPRC.5/10) y llegó a la conclusión de que se han cumplido los criterios de selección (decisión POPRC-5/6).

1.3 Fuentes de datos

12. Este perfil de riesgo se ha desarrollado utilizando información del anexo E enviada por países y observadores, informes nacionales de organismos de protección ambiental pertenecientes a diversos países, la industria de los piroretardantes bromados, el Programa de cooperación para la vigilancia y la evaluación del transporte de los contaminantes atmosféricos a larga distancia en Europa (EMEP) y el Programa de Vigilancia y Evaluación del Ártico (AMAP). También se incluye información reciente y pertinente extraída de la literatura científica publicada. La literatura disponible es general. Las referencias citadas en este perfil de riesgo figuran bajo el título “Referencias” y las demás referencias que se tuvieron en cuenta pero no se citaron se enumeran bajo el título “Referencias adicionales”.

13. Fueron 21 los países que presentaron información (Alemania, Australia, Bulgaria, Burundi, el Canadá, China, Costa Rica, Croacia, los Estados Unidos de América, Finlandia, el Japón, Lituania, México, Noruega, Polonia, la República Checa, Rumania, Serbia, Suecia, Suiza y Ucrania). Además, presentaron información dos observadores: el Grupo de Trabajo europeo del sector de la industria del HBCD y la Red Internacional de Eliminación de Contaminantes Orgánicos Persistentes (IPEN). Todas las presentaciones están disponibles en el sitio web del Convenio.

14. Se han realizado varias evaluaciones ambientales internacionales del HBCD. En tres de ellas se han evaluado datos experimentales y de campo para determinar si la sustancia cumplía los criterios de COP del Convenio de Estocolmo. Esas evaluaciones fueron realizadas por el CNM, el Grupo de Tareas sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes establecido en virtud de la Convención sobre la contaminación atmosférica transfronteriza a larga distancia (ECE/EB.AIR/WG.5/2009/7) y el Panel Industrial Europeo de Materiales Ignífugos Bromados (EBFRIP). El EBFRIP encargó una evaluación basada en el cuerpo/tejido y otra basada en la ingesta diaria total, en las que se compararon las estimaciones de niveles de efecto y niveles de efecto nulo de residuos de cuerpo/tejido y la ingesta diaria total con las estimaciones de exposición en el medio ambiente (EBFRIP, 2009b). El EMEP, establecido en virtud de la Convención sobre la contaminación atmosférica transfronteriza a larga distancia, ha llevado a cabo una evaluación modelo del potencial de transporte atmosférico transfronterizo a larga distancia y la persistencia del HBCD. La evaluación de riesgos de la Comisión Europea (Comisión Europea, 2008) es la más amplia de las evaluaciones existentes ya que analiza en detalle los datos sobre el destino en el medio ambiente, los efectos para el medio ambiente y los niveles de exposición. En el Canadá, Australia y el Japón se están preparando evaluaciones nacionales del HBCD. Noruega ha completado la evaluación nacional y ha incluido el HBCD en su plan de acción nacional sobre los piroretardantes bromados. Los Estados Unidos han realizado una evaluación inicial de selección y una evaluación provisional de los riesgos del HBCD (Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos, US EPA, 2008).

15. El Programa de Vigilancia y Evaluación del Ártico (AMAP) determina los riesgos de contaminación en el Ártico y su repercusión en los ecosistemas árticos, además de evaluar la eficacia de los acuerdos internacionales en materia de control de la contaminación. Las conclusiones científicas a las que se llegó en el marco del AMAP (AMAP, 2009) han demostrado que el HBCD es uno de los contaminantes del Ártico.

16. En la UE, el HBCD ha sido identificado como sustancia altamente preocupante que cumple los criterios de sustancia PBT (persistente, bioacumulativa y tóxica) con arreglo al artículo 57, letra d), del Reglamento REACH (ECHA, 2008b). En mayo de 2009 se incluyó en la lista de recomendación de la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA) de sustancias cuya inclusión debe tener prioridad y que están sujetas a autorización en virtud del Reglamento REACH según sus propiedades peligrosas, los volúmenes utilizados y la probabilidad de exposición de los seres humanos o el medio ambiente. En la UE se está analizando actualmente una propuesta sobre la clasificación y el etiquetado del HBCD como posible toxina para la reproducción (Propuesta de clasificación y etiquetado armonizados, basada en el Reglamento (CE) N° 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, parte 2 del anexo VI, Nombre de la sustancia: hexabromociclododecano, versión 2, septiembre de 2009) (KEMI, 2009). En Ucrania la sustancia está registrada en la lista de sustancias químicas peligrosas por sus efectos para la salud.

17. Se ha recopilado un perfil de evaluación inicial de la SDSI de la OCDE (OCDE 2007). En la 24ª Reunión de Evaluación Inicial de la SDSI (SIAM) de la OCDE, se acordó que el HBCD tiene propiedades que sugieren un peligro para la salud humana en cuanto a la toxicidad por dosis repetidas y la posible neurotoxicidad del desarrollo y para el medio ambiente en cuanto a la toxicidad acuática aguda para las algas y la toxicidad crónica para la *Daphnia*, y un alto potencial de bioacumulación.

1.4 Situación del producto químico en el marco de los convenios internacionales

18. El HBCD figura dentro del grupo de los piroretardantes bromados en la Lista de Sustancias Químicas que necesitan una acción prioritaria del Convenio para la protección del medio marino del Atlántico nordeste (Convenio OSPAR). El Convenio OSPAR está integrado por representantes de los gobiernos de las 15 Partes Contratantes y la Comisión Europea.

19. En diciembre de 2009, el Órgano Ejecutivo de la Convención sobre la contaminación atmosférica transfronteriza a larga distancia de la CEPE consideró, sobre la base de un examen técnico (ECE/EB.AIR/WG.5/2009/7), que el HBCD cumplía los criterios relativos a los COP definidos en el Protocolo sobre los contaminantes orgánicos persistentes. En 2010 se están evaluando las posibles opciones de gestión del HBCD a fin de sentar las bases para futuras negociaciones.

2. Información resumida de interés para el perfil de riesgo

2.1 Fuentes

2.1.1 Producción, comercio, existencias

20. La producción del HBCD es un proceso discontinuo. El bromo elemental se añade al ciclododecatrieno a una temperatura de entre 20 y 70°C en presencia de un solvente en un sistema cerrado. Aunque el componente principal del HBCD técnico es el γ -HBCD, puede producirse la isomerización térmica del HBCD, que lleva al enriquecimiento del α -HBCD y, en menor medida, del β -HBCD tanto durante el proceso de extrusión de polímeros como durante la incorporación del HBCD en los textiles (Peled y otros, 1995; Larsen y Ecker, 1986; Heeb y otros, 2008; Kajiwara y otros, 2009). El HBCD en polvo o granulado, las mezclas madre de HBCD, las perlas de espuma de poliestireno que contienen HBCD y los granulados de poliestireno de alto impacto suelen importarse y exportarse a sectores inferiores de la cadena de producción para la fabricación de productos finales a los que se da otro uso profesional o que se venden al consumidor.

21. Según el Foro Científico y Ambiental del Bromo (BSEF, 2010), el HBCD se produce en los Estados Unidos de América, Europa y Asia. Hay información disponible sobre proveedores y productores en China, aunque no se cuenta con información sobre las cantidades de HBCD que se importan o producen en ese país. Según los informes de la industria sobre la demanda mundial en 2001, más de la mitad del volumen de mercado (9.500 de 16.500 toneladas) se utilizó en Europa. La demanda mundial total de HBCD se incrementó más del 28% hasta alcanzar las 21.447 toneladas en 2002 volvió a aumentar ligeramente en 2003, cuando llegó a las 21.951 toneladas (BSEF, 2006). En la evaluación de la Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos se informa que el total del HBCD fabricado e importado en 2005 oscila entre 4.540 y 22.900 toneladas (US EPA, 2008). Las autoridades japonesas han informado de que en 2008 se fabricó e importó un total de 2.744 toneladas de HBCD. El consumo del Japón alcanzó las 700 toneladas por año a principios del decenio de 1990 (Managaki y otros, 2009) y desde entonces aproximadamente se ha cuadruplicado. Se estima que el volumen total de HBCD utilizado en la UE rondaba las 11.580 toneladas en 2006. La demanda de HBCD en la UE supera la producción y para 2006 se preveía una importación neta de unas 6.000 toneladas (ECHA, 2008a). Varias autoridades nacionales informan de importaciones de HBCD en forma de compuesto puro o en diversos productos: el Canadá (100-1.000 toneladas), Australia (<100 toneladas), Polonia (500 toneladas importadas anualmente desde China), Rumania (185 toneladas) y Ucrania.

2.1.2 Usos

22. El HBCD se usa como aditivo piroretardante, ya que previene incendios en vehículos, edificios o artículos durante su vida útil y almacenamiento (BSEF, 2010). A nivel mundial, se utiliza principalmente en la aislación de poliestireno expandido y extruido y, en menor grado, en aplicaciones textiles y en aparatos eléctricos y electrónicos (ECHA, 2008a; informe de la US EPA; OCDE, 2007; INE-SEMARNAT, 2004; Centro Lowell para la Producción Sostenible (LCSP, 2006); BSEF, 2010). El HBCD está disponible en el mercado mundial desde el decenio de 1960. Su uso en planchas aislantes comenzó en el decenio de 1980. Para fabricar productos finales tratados con piroretardantes se utiliza una mezcla madre, una mezcla concentrada de HBCD que se encapsula en una resina inerte como el poliestireno (Comisión Europea, 2008).

23. Según la industria, el HBCD se aplica principalmente en la espuma de poliestireno que se usa en las planchas aislantes muy utilizadas en la industria de la construcción. Hay dos tipos de espumas de poliestireno: las de poliestireno expandido y extruido, cuya concentración de HBCD oscila entre 0,7% y 3,0%. La fabricación del poliestireno expandido, extruido y de alto impacto conlleva procesos de polimerización y extrusión en los que se agrega HBCD como aditivo, entre otros (ECHA, 2008a).

24. La segunda aplicación en orden de importancia es la dispersión de polímeros en el algodón o el algodón combinado con mezclas sintéticas durante el proceso de revestimiento de textiles, en que el HBCD puede estar

presente en una concentración de 2,2 a 4,3% (Kajiwara y otros, 2009). El revestimiento de textiles se efectúa agregando una dispersión que contiene, entre otros aditivos, HBCD y un polímero, que forman un delgado revestimiento (ECHA, 2008a). Como aplicación menor, el HBCD se emplea en el poliestireno de alto impacto utilizado en equipos eléctricos y electrónicos, en niveles que oscilan entre 1 y 7% (ECHA, 2008a). El HBCD también puede agregarse a los adhesivos, pinturas y aglutinantes de látex (Albemarle Corporation, 2000; Great Lakes Chemical Corporation, 2005). Se estima que en el poliestireno expandido de los materiales de embalaje se utiliza muy poco, y casi no se emplea en el embalaje de alimentos, según el informe técnico elaborado en la UE (ECHA, 2008a). La US EPA (2008) ha informado de usos en el poliestireno de cristal y de alto impacto, las resinas de estireno-acrilonitrilo, los adhesivos y los revestimientos. Costa Rica ha notificado el uso de HBCD en el sector de la construcción. En México se ha utilizado la sustancia en espumas de poliestireno expandido y en el revestimiento de textiles desde el decenio de 1980 (INE-SEMARNAT, 2004). En la UE, se utiliza principalmente en el poliestireno extruido y expandido; en el poliestireno de alto impacto y en textiles se emplea en un 2% aproximadamente (ECHA, 2008a). En el Japón, el 80% del consumo de HBCD es para producir planchas aislantes (tatamis, entre otras) y el 20% restante, en textiles (Managaki y otros, 2009). En Suiza, los materiales de construcción concentran la mayor parte del consumo de HBCD (84%) (Morf y otros, 2008).

25. El HBCD se usa en una amplia gama de productos finales (ECHA, 2008a; US EPA, 2008; OCDE, 2007; INE-SEMARNAT, 2004; LCSP, 2006). Las planchas aislantes que contienen espuma de poliestireno expandido o extruido con HBCD suelen utilizarse en vehículos de transporte, edificios y terraplenes de caminos y vías férreas. El poliestireno de alto impacto que contiene HBCD se utiliza en aparatos eléctricos y electrónicos, como los gabinetes de equipos audiovisuales, el revestimiento de los refrigeradores, las cajas de derivación de líneas eléctricas y ciertas aplicaciones en cableado. El HBCD también se emplea en agentes de revestimiento textil, sobre todo en tapizados, pero también en terliz para colchones, tapizado de muebles comerciales y del hogar, tapizado de asientos de vehículos, géneros y revestimientos murales, textiles de interior (persianas enrolladas) y para el interior de los automóviles. Según la presentación de Alemania, el HBCD se usa en los rellenos de poliestireno expandido de las almohadas para amamantar y los pufs. También se usan los residuos granulados de poliestireno expandido para mejorar la textura del suelo destinado a la agricultura y horticultura.

2.1.3 Liberaciones al medio ambiente

26. No existen fuentes naturales de HBCD. La sustancia se libera en el medio ambiente durante el proceso de fabricación, en la fabricación de diversos productos, durante el uso de estos y después de que han sido eliminados como desechos. El proceso de producción del HBCD y los procesos de uso industrial se describen en el informe técnico de la UE (ECHA, 2008a). En el Japón, Suiza y la UE, se han estimado las liberaciones de distintas fuentes y etapas del ciclo de vida del HBCD sobre la base de mediciones de las liberaciones y de distintos modelos (Managaki y otros, 2009; Morf y otros, 2008; ECHA, 2008a). Los dos estudios nacionales son análisis de flujo de sustancias basados en el estudio del flujo del HBCD en distintas etapas del ciclo de vida durante períodos de varios años. Algunas de las discrepancias entre los estudios se deben al método empleado, las distintas hipótesis de uso, las diferentes formas de explicar las liberaciones y los factores de estimación utilizados. Por ejemplo, la categoría de uso “planchas aislantes” del análisis de flujo de sustancias del Japón también incluye el uso de la sustancia en el tatami tradicional, que podría tener un potencial de liberación más elevado que el de las planchas aislantes.

27. Existen emisiones directas a la atmósfera y descargas directas a las aguas residuales y las aguas superficiales de fuentes puntuales industriales. Las liberaciones totales al medio ambiente van en aumento en el Japón y Suiza. Lo mismo puede decirse de la UE, a pesar de la reducción registrada desde 2004 en las liberaciones procedentes del revestimiento de textiles. En la UE, las mayores liberaciones se produjeron en el agua (atmósfera: 665 kg/año, aguas residuales: 1.553 kg/año, aguas superficiales: 925 kg/año) (ECHA, 2008a), mientras que en Suiza (Morf y otros, 2008) y el Japón, las mayores liberaciones fueron en la atmósfera (atmósfera: 571 kg/año, agua: 41 kg/año) (Managaki y otros, 2009).

28. La pérdida en el suelo se consideró menor en el Japón, Suiza y la UE, ya que los desechos que contenían HBCD fueron eliminados por incineración o en vertederos controlados. No obstante, según un estudio de la industria (EBFRIP, 2009a), la posible pérdida en tierra puede ser mayor de lo que se creía debido a las prácticas de eliminación de los desechos de embalaje con HBCD, aunque puede reducirse rápidamente si se adoptan prácticas adecuadas de manipulación y eliminación. El estudio se realizó en una selección de productores, depósitos y usuarios directos de primera línea de HBCD de Europa y contempló solamente las primeras etapas del ciclo de vida del HBCD. Se determinó que los desechos de embalaje eran el principal factor que contribuía a las posibles liberaciones al suelo, debido a los fertilizantes orgánicos o vertederos no controlados, el reciclado de embalajes de papel vacíos, las sustancias cuyo destino se desconoce y el almacenamiento del embalaje sin protección alguna. Se estimó que se derramaban al suelo 1.857 kg de HBCD/año. Según el estudio, gracias a la adopción de las mejores prácticas de manipulación, el total de las posibles liberaciones se redujo de 2.017 kg/año en 2008 a 309 kg/año en 2009. Los sectores industriales que fabrican y utilizan HBCD en la UE (EBFRIP 2009a) pusieron en práctica en 2006 un programa voluntario destinado a reducir las emisiones directas de las fuentes industriales.

29. Según el análisis de flujo de sustancias realizado en Suiza, la mayor parte de las liberaciones corresponden a los materiales de construcción, y se estimó que la mitad del total proviene de emisiones atmosféricas difusas generadas por planchas aislantes de poliestireno expandido y extruido instaladas (Morf et al. 2008). No obstante, en el informe técnico de la UE se supuso que las liberaciones de HBCD durante la vida útil de las espumas aislantes eran bajas (ECHA, 2008a), pero se estimó que las liberaciones de la fabricación y el uso de planchas aislantes (1.628 kg/año) seguían representando más de la mitad del total (3.142 kg/año) en 2006. Según el informe técnico de la UE, las liberaciones totales estimadas de HBCD de la fabricación y el uso de planchas aislantes (95% del consumo) y de la fabricación y el uso de textiles (2% del consumo) eran de la misma magnitud. Las liberaciones totales de la fabricación y el uso de dispositivos electrónicos se consideraron de menor importancia (12,6 kg/año) (ECHA, 2008a y ECHA, 2008b, cuadro 3). En el Japón, las mayores liberaciones corresponden al uso en textiles, mientras que las emisiones de HBCD a la atmósfera originadas en el revestimiento textil en la industria representan más de la mitad de las liberaciones totales producidas entre 1985 y 2001 (Managaki y otros, 2009).

30. Según el análisis de flujo de sustancias llevado a cabo en el Japón (Managaki y otros, 2009) y la estimación de liberaciones realizada en la UE, las mayores liberaciones se detectaron en las fuentes puntuales industriales (ECHA, 2008a; fuentes puntuales industriales: 2.559 kg/año, liberaciones durante la vida útil de los productos: 98,9 kg/año).

31. El HBCD se utiliza exclusivamente como aditivo en una mezcla física con el polímero anfitrión y puede, por lo tanto, migrar dentro de la matriz sólida y volatilizarse desde la superficie de los artículos durante su vida útil (Swerea, 2010; ECHA, 2008a; Comisión Europea, 2008). Asimismo, se producen liberaciones en partículas y lixiviación del HBCD durante la vida útil de los productos finales tratados con pirorretardantes. Se ha comprobado a través de experimentos que diversos productos producen emisiones de HBCD (Comisión Europea, 2008; Miyake y otros, 2009; Centro de Investigaciones de Polímeros, 2006; y Kajiwara y otros, 2009). También hay varios estudios que indican la presencia de HBCD en el aire y el polvo en lugares cerrados (Abdallah y otros, 2008a y 2008b; Abdallah, 2009; Goosey y otros, 2008; Stapleton y otros, 2008; Stuart y otros, 2008; Takigami y otros, 2009a y 2009b). No obstante, se estima que son muy bajas las emisiones de HBCD en el aire en lugares cerrados debidas a las alteraciones de los productos compuestos de poliestireno expandido o extruido durante su vida útil (ECHA, 2008a). Los datos industriales obtenidos en relación con una plancha de espuma de poliestireno tratado con HBCD instalada indicaron que la concentración de HBCD se había mantenido estable tras 25 años de uso (EBFRIP 2009c). Aunque el HBCD técnico se compone fundamentalmente de γ -HBCD, es posible que en el polvo expuesto a la luz se produzca una transformación fotolítica de γ -HBCD a α -HBCD (Harrad y otros, 2009).

32. Las estimaciones de las liberaciones de las planchas aislantes durante su vida útil se basan en los resultados de experimentos en los que se midió la pérdida de HBCD en una muestra de espuma de poliestireno, sobre la hipótesis de una vida útil de 30 años (ECHA, 2008a). Se han estimado también las liberaciones durante la vida útil de los textiles partiendo de los resultados de pruebas de desgaste y lixiviación en muestras viejas de los textiles tratados (ECHA, 2008a y referencias que allí se mencionan). No hay artículos en los que se hayan estimado las liberaciones de HBCD del poliestireno de alto impacto. Es probable que en todos los análisis se hayan subestimado las liberaciones totales de HBCD de fuentes difusas, ya que no hay información sobre las liberaciones de algunos productos ni del contenido de HBCD en determinados artículos de importación.

33. Al final de su vida útil, probablemente los productos que contienen HBCD sean eliminados en vertederos, incinerados, reciclados o permanezcan en el medio ambiente en forma de desechos. Las planchas aislantes representan la mayor parte de los desechos que contienen HBCD. Se cree que, en su mayoría, ese material se incinera o desecha en vertederos. El uso de HBCD en planchas aislantes y en la construcción de edificios va en aumento. Se producirán algunas liberaciones de HBCD en forma de polvo cuando se demuelan edificios en cuya construcción se hayan utilizado planchas aislantes tratadas con pirorretardantes. Se estima que las liberaciones de HBCD de las planchas aislantes convertidas en desechos ascendían a 8.512 kg por año en 2006 (ECHA, 2008a). Es probable que en el futuro esas liberaciones sean mayores, en particular a partir de 2025 aproximadamente, en vista de que se renovarán o demolerán cada vez más edificios que contienen HBCD. La tasa de variación dependerá de las regiones y se constatará en un plazo de entre 10 y 50 años.

34. En algunos casos se reciclan los aparatos eléctricos y electrónicos que contienen poliestireno de alto impacto tratado con HBCD. En el análisis de flujo de sustancias realizado en Suiza (Morf y otros, 2008) se estimó que las emisiones del reciclado de vehículos, paneles aislantes y equipos eléctricos y electrónicos representaban cerca del 2% de las liberaciones totales de HBCD, y las emisiones de la incineración, 0,1%. En los países en desarrollo, los aparatos eléctricos y electrónicos que contienen HBCD y otras sustancias tóxicas suelen reciclarse en condiciones que producen una liberación relativamente más elevada de HBCD al medio ambiente y la contaminación de los sitios (Zhang y otros, 2009), como también la exposición de los trabajadores (Tue y otros, 2010). Los vertederos e incineradores a cielo abierto son destinos comunes para los artículos y desechos electrónicos que contienen HBCD (Malarvannan y otros, 2009, Polder y otros, 2008c).

35. El análisis de flujo de sustancias realizado en el Japón también indica que las emisiones de los materiales de construcción persistirán por varios decenios y es posible que sean fuentes a largo plazo de lixiviación o volatilización de HBCD en el medio ambiente, además de representar un aumento de las liberaciones cuando se produzcan demoliciones o renovaciones en el futuro (Managaki y otros, 2009). Asimismo, el aumento de existencias de HBCD que se observa en el estudio indica que podrían surgir problemas del reciclado de materiales de construcción cuando se renueven o demuelan edificios de este período. Los resultados del análisis de flujo de sustancias realizado en Suiza también corrobora esa posibilidad. En ese estudio se destaca además que las existencias de la gestión de desechos y los vertederos constituyen fuentes de liberación de HBCD a largo plazo (Morf y otros, 2008). Sin embargo, la importancia de esas fuentes depende de las estrategias de gestión de desechos que se adopten en el país, es decir, si los desechos se incineran o se eliminan en vertederos controlados o no controlados. Según las cifras generales de desechos municipales en la UE correspondientes a 2006, el 68% se elimina en vertederos y el 32% se incinera (ECHA, 2008a).

36. Tanto de las fuentes difusas como de las fuentes puntuales industriales se producen liberaciones en las aguas residuales y los sistemas de aguas residuales (ECHA, 2008a; Morf y otros, 2008; Institut Fresenius, 2000a y 2000b; Kupper y otros, 2008; Remberger y otros, 2004; Sellström y otros, 1999; Law y otros, 2006b). El fango cloacal se aplica en las tierras agrícolas, se incinera o se elimina en vertederos (ECHA, 2008a; Morf y otros, 2008). Los vertederos (Morf y otros, 2008; Morris y otros, 2004) y el fango cloacal (Morf y otros, 2008; Morris y otros, 2004) producen liberaciones de HBCD en las aguas superficiales y lixiviación al suelo.

2.2 Destino en el medio ambiente

2.2.1 Persistencia

37. Para evaluar la persistencia del HBCD se han recopilado datos sobre vidas medias calculadas de forma experimental en distintos compartimentos ambientales, datos sobre vidas medias obtenidos mediante modelización y datos de campo. Los resultados del modelo de estimación, BIOWIN (v4.10, EPI Suite v4.0), con el que se calcula la probabilidad de biodegradación aeróbica en presencia de poblaciones mixtas de microorganismos del medio ambiente, sugieren que el HBCD no se biodegrada de inmediato: el lapso previsto para que se produzca la degradación primaria es de algunas semanas. Asimismo, en los 28 días que duró un estudio de biodegradación temprana por medio de sistemas de ensayo en frasco cerrado realizado según la directriz 301D de la OCDE no se observó biodegradación alguna del HBCD (Wildlife International, 1996). Cabe mencionar que, si bien los estudios se realizaron de conformidad con directrices aceptadas para ensayos, las concentraciones que se evaluaron eran superiores en tres órdenes de magnitud a la solubilidad en agua del HBCD (7,7 mg/L frente a 66 µg/L).

38. Las autoridades japonesas realizaron un estudio de 28 días de duración para analizar la biodegradación del 1,2,5,6,9,10-hexabromociclododecano sobre la base de la directriz 301C de la OCDE para los ensayos. La degradación de la sustancia de prueba, una mezcla de distintos estereoisómeros, se evaluó por medio de una cromatografía en fase líquida de alta resolución. Se calculó que la biodegradación porcentual de dos formas isoméricas de HBCD (A y B) era de 5% y 6% respectivamente (Chemicals Inspection and Testing Institute, 1990).

39. El coeficiente de degradación del HBCD es más lento en presencia de oxígeno. Davis y otros (2005) informaron de la biodegradación del HBCD técnico (t-HBCD) en suelos y sedimentos de agua dulce. Mediante las directrices para ensayos 307 y 308 de la OCDE, los autores demostraron que, en ambos medios, el coeficiente de pérdida de HBCD a 20°C era notablemente más rápido en condiciones anóxicas. En cuanto a los controles biológicos estériles, la biotransformación del HBCD fue más rápida en presencia de microorganismos y los valores del DT50 oscilaron entre 11 y 32 días (condiciones aeróbicas) y entre 1,1 y 1,5 días (condiciones anaeróbicas) en sedimentos. En el suelo, la vida media en condiciones aeróbicas y anaeróbicas fue de 63 y 6,9 días respectivamente. No obstante, en este estudio sólo se analizó la degradación del γ -HBCD, ya que la concentración de prueba era demasiado baja para detectar el α -HBCD y el β -HBCD. Tampoco fue posible detectar productos de transformación.

40. En la evaluación de riesgos de la UE, las vidas medias por degradación en sedimento aeróbico que se calcularon a 20°C fueron de 113, 68 y 104 días para el α -HBCD, β -HBCD y γ -HBCD respectivamente (Comisión Europea, 2008). En el sedimento se observó que a 20°C el t-HBCD experimentaba una degradación primaria con una vida media de 66 y 101 días en sedimento anaeróbico y aeróbico, respectivamente. En la evaluación de riesgos de la UE se señala que el estudio se realizó con concentraciones de HBCD mucho más elevadas (mg/kg) que las utilizadas por Davis y otros (2005) (µg/kg), con lo que posiblemente la cinética de degradación esté limitada por la transferencia de masas del producto químico a los microbios. El principal producto de transformación fue el 1,5,9-ciclododecatrieno (CDT), que se formó mediante una deshalogenación reductora del HBCD por etapas. Durante el estudio no se detectó CO₂. Sin embargo, en un estudio realizado de conformidad con las directriz 301F de la OCDE (Davis y otros, 2006b), se demostró que el t,t,t-CDT puede degradarse a CO₂.

41. También se ha informado de constantes del coeficiente de degradación del HBCD en condiciones anaeróbicas en fango cloacal (Gerecke y otros, 2006). Se realizaron experimentos en los que se agregaron por

separado compuestos o mezclas estudiadas a los fangos cloacales digeridos recolectados hacía poco. Se modificó el fango cloacal con levadura y almidón. Los experimentos, realizados a 37°C, con mezclas racémicas de diastereómeros separados revelaron que el (+/-)-β-HBCD y el (+/-)-γ-HBCD se degradaban más rápidamente que el (+/-)-α-HBCD por un factor estimado de 1,6 y 1,8 respectivamente. Aparentemente, según las investigaciones de Davis y otros (2006a) y Gerecke y otros (2006), el α-HBCD experimenta una degradación más lenta que el β-HBCD y el γ-HBCD.

42. No se dispone de datos empíricos fiables sobre la cinética de degradación del HBCD en el agua. Tampoco se ha estudiado la hidrólisis de la sustancia. Sin embargo, no debería considerarse la hidrólisis como una vía significativa de degradación de esta sustancia en el medio ambiente dadas la baja solubilidad en agua, la elevada partición en carbono orgánico y la falta de grupos funcionales hidrolizables (OCDE, 2007). Según los cálculos del informe del EMEP sobre el HBCD, las propiedades fisicoquímicas de la mezcla técnica y el estereoisómero γ-HBCD dan una vida media en el agua de unos 5 años (EMEP, 2009). Según el EBFRIIP (2009b), la vida media en el agua y el suelo derivada de la comparación entre distintas estimaciones con modelos oscila entre 8,5 y 850 días, con una mediana de 85 días y un factor de confianza (FC) de 10. La vida media en sedimentos de agua dulce y marinos es de 6 a 210 días, con una mediana de 35 días y un factor de confianza de 6. El EBFRIIP (2009b) no hace diferencia alguna entre el sedimento de agua dulce y el marino.

43. Varios estudios en los que se utilizaron testigos de material sedimentario muestran que los congéneres del HBCD depositados en sedimentos marinos de Asia y Europa a principios del decenio de 1970/1980 siguen presentes en cantidades significativas (Minh y otros, 2007; Tanabe, 2008; Kohler y otros, 2008; Bogdal y otros, 2008), lo que indica una persistencia en los sedimentos más elevada que la que surge de los estudios experimentales.

44. También puede usarse la transferencia trófica de los productos químicos en redes alimentarias terrestres o acuáticas para evaluar la persistencia. Los productos químicos que se degradan lentamente con procesos mediados biológicamente incrementan su concentración a medida que aumenta el nivel trófico, es decir, se biomagnifican. Según los datos de campo medidos en diversos estudios, el HBCD se biomagnifica en algunas cadenas alimentarias acuáticas. Aparentemente, el α-HBCD es el más persistente de los isómeros del HBCD y se biomagnifica más que el β-HBCD y el γ-HBCD. Los hallazgos del Ártico aportan más pruebas de que el HBCD persiste en el medio ambiente lo suficientemente para ser transportado a larga distancia (EBFRIP, 2009b; CNM, 2008).

2.2.2 Bioacumulación

45. Varios estudios realizados en laboratorios, redes alimentarias locales y ecosistemas locales confirman el potencial de bioacumulación y biomagnificación del HBCD. En los estudios de campo se observa un incremento general de las concentraciones en la biota con niveles tróficos crecientes en las redes alimentarias acuáticas y del Ártico. No se han registrado estudios de campo en el medio ambiente terrestre, pero dos estudios de laboratorio señalan que el HBCD tiene potencial de bioacumulación en mamíferos terrestres. Veith y otros (1979) estimaron un factor de bioconcentración (FBC) del HBCD en estado estable de 18.100 en el piscardo (*Pimephales promelas*) en un ensayo de flujo continuo de 32 días de duración. En el sistema del ensayo se expuso a 30 peces y se tomó a cinco de ellos como muestra para el análisis los días 2, 4, 8, 16, 24 y 32. La concentración media de prueba del *t*-HBCD fue de 6,2 µg/L, valor inferior al de su solubilidad en agua, y el ensayo se realizó a 25 ± 0,5 °C.

46. También se observó una acumulación de HBCD en las truchas arcoiris (*Oncorhynchus mykiss*) que estuvieron expuestas a concentraciones reducidas de 0,34 y 3,4 µg/L en un sistema de flujo continuo durante 35 días (Wildlife International, 2000). El estudio seguía el método de ensayo 305 de la OCDE y contemplaba un período de depuración de 35 días tras la exposición. Las truchas expuestas a la concentración de prueba más alta no registraron concentraciones tisulares de estado estable durante el estudio, y se consideró que los FBC calculados eran menos fiables que los obtenidos con la concentración de prueba más baja. Se calculó un valor de FBC en estado estable de 13.085 para el total de los peces expuestos a la menor concentración de HBCD de calidad técnica. Sobre la base de los estudios de Wildlife International (2000) y Veith y otros (1979), en la evaluación de riesgos de la UE se seleccionó un FBC general de 18.100 para los organismos acuáticos (Comisión Europea, 2008).

47. Las autoridades japonesas realizaron un estudio de 14 semanas de duración sobre el 1,2,5,6,9,10-HBCD en carpas, que se basó en la directriz 305C de la OCDE para ensayos. Como la sustancia de prueba suministrada consistía en una mezcla, se separó, por medio de una cromatografía en fase líquida de alta resolución (HPLC), en cinco componentes, denominados componentes A a E según el orden de aparición de los picos. En el estudio se analizaron los tres componentes principales B, C y E, de los cuales no se pudieron identificar sus isómeros, pero cuyas fórmulas moleculares eran iguales a la de la sustancia de prueba. Los FBC del componente B oscilaron entre 834 y 3.070 y entre 3.390 y 16.100 a 24 y 2,4 µg/L, respectivamente. En cuanto al componente C, fueron de entre 816 y 1.780 y de entre 3.350 y 8.950 a 20,2 y 2,02 µg/L, respectivamente. Para el componente E, oscilaron entre 118 y 418 y entre 479 y 2.030 a 144 y 14,4 µg/L, respectivamente (Chemicals Inspection and Testing Institute 1995).

48. Law y otros (2005) midieron los factores de biomagnificación (FBM) de distintos isómeros en un ambiente de laboratorio controlado. Mediante la exposición de alevines de truchas arcoiris a alimentos enriquecidos intencionalmente con cada uno de los isómeros, los autores pudieron calcular valores de 9,2, 4,3 y 7,2 para el FBM de los isómeros alfa, beta y gamma, respectivamente. Asimismo, observaron que la biosomerización, es decir, la conversión de un isómero en otro, puede producirse *in vivo* en esta especie de peces.
49. Haukås y otros (2009) informaron de la exposición al HBCD de los alevines de truchas arco iris a través de la dieta. Señalaron que la bioacumulación del HBCD era significativa 6 horas después de una sola exposición por vía oral y que las concentraciones alcanzaban su pico máximo entre 4 y 8 días más tarde. A las 48 horas, los isómeros presentaban la siguiente distribución relativa en el pez, por orden de importancia: hígado > músculos >> cerebro. La distribución mayor en el hígado se atribuyó a la mayor cantidad de suministro sanguíneo que recibía ese órgano desde el estómago y el intestino. A los 21 días disminuyó la concentración relativa de los isómeros en el hígado y el cerebro, aunque no se observó ningún cambio significativo en la concentración de HBCD en los músculos. Se planteó la hipótesis de que la demora en la eliminación de los isómeros de los músculos se debía a la menor actividad metabólica y la menor circulación de la sangre hasta el músculo.
50. La bioacumulación de HBCD en mamíferos se ha analizado en dos estudios de laboratorio (WIL, 2001; Velsicol Chemicals, 1980). En un estudio de 90 días de duración sobre la toxicidad por dosis repetidas en ratas (HBCD técnico, 1.000 mg/kg de peso corporal/día), WIL (2001) observó que la concentración del isómero alfa era mucho más elevada que la de los isómeros beta y gamma en todos los puntos cronológicos estudiados. El porcentaje relativo de los isómeros medidos en las ratas (alfa: 65% a 70%; beta: 9% a 15% y gama: 14% a 20%) variaba notablemente respecto de las proporciones presentes en la formulación de HBCD utilizada (alfa: 8,9%; beta: 6,6% y gama: 84,5%). Velsicol Chemicals (1980) estudió la farmacocinética del HBCD radiomarcado (^{14}C -HBCD, pureza > 98%) administrado a ratas en una dosis única por vía oral. Los autores observaron que la sustancia de prueba se distribuía en todo el cuerpo y que las mayores concentraciones se encontraban en el tejido adiposo, seguido por el hígado, el riñón, los pulmones y las gónadas. En la sangre, los músculos, el hígado y los riñones se produjo una rápida metabolización de los compuestos polares, aunque en el tejido adiposo prácticamente no varió la concentración de HBCD. Se llegó a la conclusión de que el HBCD se acumulaba en el tejido adiposo luego de la exposición repetida.
51. Hay numerosos informes que muestran un FBM >1 del HBCD en los ecosistemas acuáticos. Por ejemplo, en la red alimentaria del lago Ontario, los FBM normalizados por el contenido lipídico de los isómeros alfa y gamma eran superiores a uno en muchas de las relaciones alimentarias (Tomy y otros, 2004a). En algunos casos, los FBM de los isómeros de HBCD eran mayores que los de otros contaminantes orgánicos persistentes conocidos; por ejemplo, se informó de un FBM de 10,8 respecto del isómero alfa en la relación alimentaria eperlano arco iris:Mysis, cifra que casi duplicaba la del *p,p'*-DDE y la ΣBPC . El factor de magnificación trófica, definido como la pendiente de la regresión de la concentración de log frente al nivel trófico, fue de 6,3 ($p < 0,001$) y superó la de la ΣBPC (5,7) (Tomy y otros, 2004). En el lago Winnipeg, lago de agua dulce de la región central del Canadá, también se informó de FBM superiores a uno para los tres isómeros de HBCD en muchas de las relaciones alimentarias establecidas entre depredadores y presas (Law y otros, 2007). Los valores del factor de magnificación trófica del α -HBCD, β -HBCD y γ -HBCD fueron de 1,4, 1,3 y 2,2 respectivamente.
52. Estudiando el Ártico noruego se llegó a conclusiones similares. Sørmo y otros (2006) analizaron especies representativas de diferentes niveles tróficos de la cadena alimentaria del oso polar usando muestras recolectadas entre 2002 y 2003 en Svalbard, en el Ártico noruego. El HBCD estaba por debajo de los límites de detección (mínimo 0,012 ng/g de pl) en el anfípodo *Gammarus wilkitzkii*. Se biomagnificó notablemente del bacalao polar (*Boreogadus saida*) a la foca anillada (FBM de 36,4, sobre la base de concentraciones en el peso húmedo corporal total), pero no de la foca anillada al oso polar (FBM de 0,6). Se consideró que los niveles más bajos detectados en las muestras de osos polares indicaban una posible capacidad metabólica mayor de los osos. En el este de Groenlandia, Letcher y otros (2009) estudiaron la bioacumulación, biotransformación y/o biomagnificación comparativas desde la grasa de la foca anillada del este de Groenlandia (*Pusa hispida*) al tejido (adiposo, hepático y cerebral) del oso polar (*Ursus maritimus*) del HBCD y los COP acumulados. Se observó que el α -HBCD solo se bioacumula en el tejido adiposo del oso polar. El FBM del (α)-HBCD total de la grasa de la foca anillada al tejido adiposo del oso polar fue >1. Los autores llegaron a la conclusión de que, aun si el metabolismo del HBCD del oso polar era mejor que el de otras especies, hay biomagnificación indefectiblemente por la elevada exposición a la sustancia.
53. Morris y otros (2004) informaron de la biomagnificación del HBCD en la red alimentaria del Mar del Norte. Aunque no se informó de los distintos FBM, los autores sugirieron que, puesto que las concentraciones de HBCD eran más elevadas en las especies superiores de la cadena alimentaria, el HBCD se biomagnificaba. Por ejemplo, las concentraciones de HBCD en los depredadores de nivel superior como la foca común (*Phoca vitulina*) y la marsopa común (*Phocoena phocoena*) eran superiores en varios órdenes de magnitud a las medidas en los macroinvertebrados acuáticos como la estrella de mar y el buccino común. Análogamente, las concentraciones de HBCD eran más altas

en las muestras hepáticas del cormorán, especie de ave de rapiña, y en los huevos del charrán común, mientras que en sus presas, el bacalao y la anguila europea (*Anguilla Anguilla*), se observaron niveles más bajos.

54. Haukås y otros (2009) observaron que el coeficiente de concentración de los diastereómeros de HBCD oscilaba entre 3:1:10 (alfa:beta:gamma) en sedimentos y 55:1 (alfa:gamma) en las especies de los niveles tróficos superiores, lo que sugiere que en los organismos la bioacumulación es específica de cada diastereómero. El estudio se llevó a cabo en una cadena alimentaria marina de un fiordo noruego contaminado con HBCD, donde se midieron los niveles de la sustancia de los sedimentos y organismos que viven en el sedimento a las aves marinas. Esto se corresponde con los resultados obtenidos por Zhang y otros (2009) en dos cursos de agua contaminados de China. En este estudio se constató que el diastereómero predominante en los sedimentos era el γ -HBCD (63% del total de los HBCD), mientras que el α -HBCD se acumulaba selectivamente en las muestras bióticas y representaba el 77%, 63% y 63% del total de HBCD medido en bigaros (*Littorina littorea*), carpines (*Carassius carassius*) y colmillejas respectivamente.

55. Tomy y otros (2008) investigaron la acumulación específica de cada isómero de HBCD en varios niveles tróficos de una red alimentaria marina del este del Ártico canadiense. Observaron una relación positiva significativa entre el α -HBCD y el nivel trófico; el factor de magnificación trófica se calculó en 7,4 ($p < 0,01$), lo que indicaba la biomagnificación a lo largo de toda la red alimentaria, mientras que entre las concentraciones de γ -HBCD y el nivel trófico se observó una relación negativa significativa (es decir, dilución trófica). El α -HBCD representaba más del 70% de la carga total de HBCD en el camarón (*Pandalus borealis*, *Hymenodora glacialis*), la gallineta nórdica del Atlántico (*Sebastes mentella*), el bacalao polar (*Boreogadus saida*), el narval (*Monodon monoceros*) y la ballena blanca (*Delphinapterus leucas*), mientras que el γ -HBCD representaba más del 60% del total de HBCD en el zooplancton (mezcla), la almeja (*Mya truncata*, *Serripes groenlandica*) y la morsa (*Odobenus rosmarus*). Las diferencias observadas en cuanto al predominio de los diastereómeros se atribuyeron en parte al distinto comportamiento y distinto destino de los isómeros en el medio ambiente: era más probable que el isómero gamma, de menor solubilidad en agua, se difundiera pasivamente de la columna de agua al zooplancton, que en proporción tiene un contenido lipídico elevado. Asimismo, por tratarse de animales bentónicos que se alimentan por filtración, tal vez sea más probable que las almejas absorban del sedimento una proporción mayor del isómero gamma. Es posible que la presencia de proporciones más elevadas de α -HBCD, como las detectadas en la ballena blanca y el narval, indique una mayor capacidad metabólica, según las pruebas de la biotransformación específica de cada estereoisómero del isómero gamma a la forma alfa (Zegers y otros, 2005; Law y otros, 2006d). Esa observación condice con las conclusiones de Tomy y otros (2009), según las cuales el isómero alfa representaba >95% de la carga total de HBCD en la ballena blanca, mientras que en el perfil de HBCD del bacalao polar, principal presa de la ballena blanca en la red alimentaria marina del oeste del Ártico canadiense, predominaba el isómero gamma (>77%). Los autores llegaron a la conclusión de que esos valores constituían otra prueba de que la ballena blanca puede procesar biológicamente el isómero gamma y convertirlo en isómero alfa.

2.2.3 Potencial de transporte a larga distancia en el medio ambiente

56. El HBCD persiste en el aire y se estima que su vida media supera los dos días. Hay estudios y modelos del destino y el transporte del HBCD en el medio ambiente, además de datos de campo, que brindan más pruebas del potencial de transporte a larga distancia del HBCD. Los niveles de HBCD detectados en la atmósfera, la biota y el medio ambiente del Ártico son sólidos indicadores de ese potencial.

57. La vida media de degradación en la atmósfera del HBCD por reacción de fase gaseosa con radicales hidroxilo (OH) no se ha medido experimentalmente pero puede calcularse mediante modelos, que arrojan una estimación (mediante AopWin v1.91) de 76,8 horas (3,2 días). Para obtener la estimación se tuvo en cuenta una concentración de 5×10^5 moléculas de OH·cm³ y que la reacción se produce durante las 24 horas (valores utilizados en la evaluación de riesgos de la Unión Europea). Se observa que el modelo es sensible a la concentración de OH elegida (CNM, 2008).

58. Bahm y Khalil (2004) obtuvieron una concentración promedio anual de OH a nivel mundial durante 24 horas de $9,2 \times 10^5$ moléculas·cm⁻³; al hemisferio norte correspondió un valor de $9,8 \times 10^5$ moléculas·cm⁻³ y al hemisferio sur, de $8,5 \times 10^5$ moléculas·cm⁻³. Esos valores son coherentes con Prinn y otros (1995) y Montzka y otros (2000), que infirieron las concentraciones de OH a partir de mediciones de metilcloroformo en la atmósfera y calcularon un promedio anual mundial de 24 horas de $9,7(\pm 0,6) \times 10^5$ y $1,1(\pm 0,2) \times 10^6$ moléculas·cm³ respectivamente. Teniendo en cuenta la incertidumbre de las estimaciones de k_{OH} basadas en modelos, la vida media de la degradación fotoquímica del HBCD oscila entre 0,4 y 4 días en el hemisferio norte y entre 0,6 y 5,4 días en el hemisferio sur (EBFRIP, 2009b).

59. El BSEF (2003) examinó el potencial de transporte a larga distancia del HBCD mediante cuatro modelos de evaluación (TaPL3-2.10, ELPOS, Chemrange-2.0 y Globo-POP) y llegó a la conclusión de que el HBCD tiene un bajo potencial de transporte a zonas remotas. Los indicadores de transporte a la larga distancia se expresaron como la distancia de viaje característica total en los modelos TaPL3 y ELPOS, la distancia espacial en Chemrange y el

potencial de contaminación en el Ártico después de 10 años de liberaciones continuas en Globo-POP. Mediante TaPL3 y ELPOS se calculó una distancia de viaje característica de 760 y 784 km en el aire, respectivamente, mientras que con Chemrange se estimó una distancia espacial para el HBCD en el aire equivalente al 11% de la circunferencia terrestre. Con Globo-POP se obtuvo un valor de 2,28% respecto del potencial de contaminación en el Ártico después de 10 años de liberaciones continuas. Esos resultados son comparables con los que se obtuvieron respecto de los pirorretardantes de éter de difenilo bromado, especialmente los congéneres penta a decaBDE, que también se detectan en el Ártico (Wania y Dugani, 2003). Partiendo de las propiedades del HBCD, el BSEF (2003) llegó a la conclusión de que es probable que el transporte a larga distancia de la sustancia esté regulado por el transporte de aerosoles. En general, se predijo que la baja volatilidad del HBCD acarrearía una significativa sorción hacia partículas en la atmósfera, que luego podrían eliminarse mediante la deposición en seco y la deposición húmeda. Se consideró que el potencial de transporte del HBCD dependía del transporte a larga distancia de las partículas atmosféricas con las que se produce la sorción.

60. Las propiedades fisicoquímicas del HBCD indican que la sustancia tal vez experimente un intercambio activo superficie-aire como resultado de la fluctuación de las temperaturas estacionales y diurnas. Posteriormente, esto podría dar lugar al potencial del HBCD para el transporte a larga distancia a través de una serie de saltos por deposición y volatilización, fenómeno conocido como “efecto saltamontes” y descrito por Gouin y Harner (2003). Este supuesto está sustentado en los datos ambientales. La concentración de HBCD en muestras en gran escala recabadas en zonas urbanas y remotas de Suecia y Finlandia reflejaba una clara fluctuación estacional y diurna: en invierno se registraron concentraciones más altas y en verano y otoño, más bajas (Remberger y otros, 2004). Las muestras de precipitación recabadas en la cuenca de los Grandes Lagos contenían 35 ng de HBCD/L y los niveles más elevados se registraron en los meses de invierno (Backus y otros, 2005). Los investigadores plantearon la hipótesis de que las concentraciones máximas observadas en invierno se debían a la mayor eficacia de la nieve como depuradora natural de contaminantes en comparación con las precipitaciones y a las mayores concentraciones en la fase particulada durante el invierno. En el estudio realizado por Yu y otros (2008) en China meridional se observó un alto porcentaje variable de HBCD (entre 69,1% y 97,3%) en la fase particulada, lo cual indica que el transporte de los HBCD a larga distancia depende de las condiciones ambientales.

61. Según las estimaciones basadas en modelos, el HBCD parece tener un potencial de transporte a larga distancia que oscila entre “bajo” y “moderadamente bajo”. Según el enfoque del establecimiento de índices de referencia, el potencial de transporte a larga distancia del HBCD está dentro del rango de los COP acumulados (EBFRIP, 2009b). Los niveles detectables en regiones remotas sugieren que el transporte a larga distancia está teniendo lugar a una escala mayor que la que predicen los modelos. Los modelos no tienen en cuenta el pleno potencial de transporte a causa del “efecto saltamontes” ni algunas de las condiciones ambientales típicas de los sistemas de vientos del Ártico, por ejemplo, los episodios de calina ártica.

62. Según el informe de 2009 del AMAP, los pirorretardantes bromados menos volátiles sí se transportan cuando hay gran cantidad de partículas en el aire del Ártico, es decir, durante la calina ártica. Por lo tanto, los períodos de vientos fuertes sin precipitación pueden facilitar el transporte a distancias mayores que las que predicen los modelos respecto de los pirorretardantes bromados (AMAP, 2009). Brown y Wania (2008) identificaron el HBCD como contaminante potencial del Ártico sobre la base de una vida media de oxidación atmosférica superior a dos días y similitudes estructurales con contaminantes del Ártico conocidos que se transportan a larga distancia. Los autores sugieren que la discrepancia entre los resultados obtenidos mediante modelos y el transporte a larga distancia del HBCD puede deberse a que el transporte en la atmósfera de sustancias unidas a partículas lleve los contaminantes al Ártico con más eficacia de la estimada actualmente en los cálculos del transporte global; una de las posibles razones es que en los modelos no se contempló el efecto de las lluvias intermitentes. Mediante la modelización del EMEP se llegó a la misma conclusión (EMEP, 2009), que fue corroborada también por diversos estudios de campo y por la vigilancia ambiental. En el programa noruego de vigilancia de la contaminación se registraron concentraciones más altas de HBCD (Birkenes, 30,8 pg/m³, y Zeppelin, 26,39 pg/m³) en la atmósfera del Ártico noruego cuando el transporte en la atmósfera se originaba en regiones continentales contaminadas y más bajas (Birkenes, 1,03 pg/m³, y Zeppelin, 0,26 pg/m³) cuando los puntos de origen eran el mar del Polo Norte y Escandinavia (Climate and Pollution Agency, Noruega (KLIF, 2008)). Asimismo, los datos de vigilancia demostraron que el aire de las regiones contaminadas puede llegar a zonas remotas en poco tiempo (Manø y otros, 2008). En un examen reciente se ha observado que el HBCD es ubicuo en el Ártico y Europa Occidental, y que la zona oriental de América del Norte era una importante región de origen donde se iniciaba el transporte a larga distancia (de Wit y otros, 2009). La presencia de HBCD se sometió a vigilancia por primera vez en la atmósfera del Ártico europeo en 1990 (entre 5 y 6 pg/m³; Bergander y otros, 1995) y en el Ártico canadiense y ruso en 1993 (1,8 pg/m³; PWGSC-INAC-NCP, 2003 y entre 1 y 2 pg/m³ (2006 y 2007); Xiao y otros, 2010). Las concentraciones de la Σ HBCD en la atmósfera del Ártico canadiense eran similares a las de BDE-99 (Xiao y otros, 2010).

2.3 Exposición

2.3.1 Niveles y tendencias en el medio ambiente

63. El HBCD está muy extendido en el medio ambiente mundial y se encuentra en los depredadores de nivel superior en niveles elevados. Según Covaci y otros (2006) se han medido altas concentraciones en mamíferos marinos y aves de rapiña. Zegers y otros (2005) publicaron datos sobre la concentración de HBCD en dos especies de predadores marinos de nivel superior, la marsopa común y el delfín común (*Delphinus delphis*), de distintos mares europeos. Las concentraciones más altas de HBCD se encontraron en las marsopas varadas en las costas irlandesa y escocesa del mar de Irlanda (concentración mediana: 2.900 ng/g de pl; máxima: 9.600 ng/g de pl) y la costa noroccidental de Escocia (5.100 ng/g de pl). Las concentraciones medianas en las marsopas de otras regiones fueron de 1.200 ng/g de pl en la costa meridional de Irlanda, 1.100 ng/g de pl en las costas de los Países Bajos, Bélgica y la costa de Francia sobre el Mar del Norte, 770 ng/g de pl en la costa oriental de Escocia y 100 ng/g de pl en la costa de Galicia (España). Las concentraciones medianas de HBCD en el delfín común, mamífero marino pelágico que se alimenta principalmente en la plataforma continental y en aguas mar adentro, fueron de 900 ng/g de pl en la costa occidental de Irlanda, 400 ng/g de pl en la costa de Francia sobre el canal de la Mancha y 200 ng/g de pl en Galicia (Zegers y otros, 2005). Law y otros (2006d) estudiaron la presencia de HBCD en la grasa de la marsopa común del Reino Unido entre 1994 y 2003. Analizaron 85 animales y observaron que el α -HBCD predominaba por sobre los demás isómeros, ya que se detectó en todas las muestras en concentraciones que oscilaban entre 10 y 19.200 μ g/kg de peso húmedo (de 11 a 21.300 μ g/kg en base lipídica) (para el estudio de seguimiento, véase párrafo 71).

64. De Boer y otros (2004) han analizado los HBCD en huevos de halcón peregrino (*Falco peregrinus*) (entre 71 ng/g de pl y 1.200 ng/g de pl) y músculos de gavián común (*Accipiter nisus*) (entre 84 y 19.000 ng/g de pl) del Reino Unido, donde la frecuencia de detección fue de 30% y 20% respectivamente. En 2001, Morris y otros (2004) registraron niveles de entre 330 y 7.100 ng/g de pl en huevos de charrán común (*Sterna hirundo*) de los Países Bajos; entre 1991 y 1999 se detectaron niveles de entre 34 y 2.400 ng/g de pl en huevos de halcón peregrino de Suecia (Lindberg y otros, 2004).

65. Por su elevada posición en la cadena alimentaria y la alta exposición en el medio acuático, los peces suelen presentar una gran cantidad de residuos de contaminantes. Así, no es sorprendente que se haya detectado HBCD en muchos estudios de la biota de agua dulce y marina (Covaci y otros, 2006). Se registraron concentraciones muy altas de HBCD en los peces que habitan aguas abajo de una planta productora de HBCD en el río Skerne (Durham (Reino Unido)), que llegaron a 10.275 ng/g de pl (Allchin y Morris, 2003). Las concentraciones de HBCD oscilaron, sobre todo, entre 10 y 1.000 ng/g de pl en las regiones urbanas o suburbanas de Europa, mientras que los niveles detectados en los Grandes Lagos de América del Norte fueron inferiores en un solo orden de magnitud aproximadamente (entre 3 y 80 ng/g de pl) (Covaci y otros, 2006). Ueno y otros (2006) ilustraron la amplia distribución espacial del HBCD en el medio acuático midiendo la concentración de HBCD en el músculo del atún listado (*Katsuwonus pelamis*) (1997-2001) de la zona de Asia y el Pacífico. Detectaron niveles de entre 0,28 ng/g de pl en las aguas fuera del Brasil y 45 ng/g de pl en las aguas fuera del Japón. En el estudio realizado por Xian y otros (2008) en el río Yangtzé (China) en 2006, se examinaron los niveles de HBCD en peces de agua dulce. Los niveles oscilaban entre 12 ng/g de peso húmedo en el músculo de la carpa china (*Ctenopharyngodon idella*) a 330 ng/g de peso húmedo en los músculos del pez mandarín (*Siniperca chuatsi*).

66. El HBCD es ubicuo en el medio ambiente ártico y se ha observado que está muy extendido en las redes alimentarias árticas (de Wit y otros, 2006, 2009). Los depredadores de nivel superior del Ártico son especialmente vulnerables a la sustancia por los cambios ambientales y una alta carga de contaminantes persistentes (AMAP, 2009). Durante los períodos en que se agotan las reservas de grasa por la tensión ambiental, los contaminantes acumulados en esas reservas se liberan y transfieren a los órganos vitales (KLIF, 2007). En 2001, Muir y otros (2004) detectaron concentraciones de Σ HBCD en la grasa de las ballenas blancas (*Delphinapterus leucas*) del Ártico canadiense, especie que está protegida por la Convención sobre la conservación de las especies migratorias. Las concentraciones oscilaban entre 9,8 y 18 ng/g de pl. En 2002, Muir y otros (2006) detectaron niveles de HBCD en el tejido adiposo de los osos polares (*Ursus maritimus*) en varias poblaciones de la región ártica. Los más elevados se hallaron en las hembras de oso de la zona de Svalbard (109 ng/g de pl). Los osos polares figuran en la Lista Roja de la UICN de especies amenazadas. Miljeteig y otros (2009) compararon los niveles de contaminantes en huevos de cuatro colonias árticas de gaviota marfileña (*Pagophila eburnea*), una en el Ártico noruego (Svalbard) y tres en el Ártico ruso (Franz Josef Land y Severnaya Zemlya). Los niveles de contaminantes presentados se encuentran entre los más altos que se hayan informado sobre las aves marinas del Ártico y se identificaron como importantes factores de tensión en una especie que ya está amenazada debido al cambio ambiental. La población de gaviotas marfileñas del Ártico va en descenso y la especie figura en la Lista Roja de la UICN de especies amenazadas (www.iucnredlist.org/). En el estudio se observaron niveles de HBCD de entre 14 y 272 ng/g de pl. En el informe de KLIF (2007), se analizó el contenido de contaminantes, por ejemplo, COP acumulados, mercurio y nuevos contaminantes, en ejemplares de gavión hiperbóreo (*Larus hyperboreus*) y gavión atlántico (*Larus marinus*) que se encontraron muertos en Bjørnøya, en el Ártico noruego, entre 2003 y 2005. Los niveles de algunos contaminantes, con inclusión del HBCD, fueron más

altos que los notificados anteriormente en relación con el gavión hiperbóreo de Bjørnøya y otras especies de aves en el Ártico y Europa. Las concentraciones de α -HBCD en las muestras de cerebro e hígado del gavión hiperbóreo oscilaban entre 5,1 y 475 ng/g de pl, y entre 195 y 15.027 ng/g de pl respectivamente. En las muestras de los dos gaviones atlánticos, se detectaron niveles de 44,7 y 44,8 ng/g de pl en las muestras de cerebro y de entre 1.881 y 3.699 ng/g de pl en las muestras hepáticas. Como referencia, en muestras hepáticas de cormorán (*Phalacrocorax carbo*) tomadas en Inglaterra entre 1999 y 2000 se hallaron valores de entre 138 y 1.320 ng/g de pl (Morris y otros, 2004). Entre un 40 y 45% de las aves marinas presentaba escualidez total o grave. Asimismo, en Bjørnøya se observaron gaviones hiperbóreos moribundos que presentaban un comportamiento aparentemente anormal. Según KLIF (2007), ese fenómeno tal vez indique la posibilidad de que los altos niveles de contaminantes, entre ellos, el HBCD, fuesen un factor que contribuye directa o indirectamente a la mortalidad de las aves.

67. Según las reseñas de Covaci y otros (2006), Law y otros (2008b) y Tanabe y otros (2008), se observa un aumento general de los niveles de HBCD en todas las matrices ambientales, que parece guardar correlación con el mayor uso de la sustancia. Las reseñas abarcan más de 100 estudios científicos publicados (hasta 2007) que se realizaron en América del Norte, Europa, el Ártico, Asia y la región del Pacífico sur y tratan una gran variedad de compartimentos ambientales (atmósfera, aire exterior y en lugares cerrados, fangos cloacales, suelo y sedimentos) y de muestras biológicas y cadenas alimentarias. En la reseña de de Wit y otros (2009), los pocos estudios temporales disponibles sobre el Ártico indicaban bien un aumento de HBCD en la biota, bien que no existía una tendencia clara, según la especie y la ubicación. Managaki y otros (2009) observaron que la tendencia creciente de las liberaciones de HBCD concuerda con los datos de la concentración en testigos de material sedimentario (Minh y otros, 2007) y las tendencias históricas del nivel de HBCD en sangre humana en el Japón (Kakimoto y otros, 2008).

68. Varios análisis de los testigos de material sedimentario realizados en Asia y Europa muestran niveles de HBCD más altos en las capas superiores y concentraciones más bajas en las capas más profundas. Esos hallazgos se corresponden con la tendencia del uso del HBCD. Se detectó HBCD en tres testigos de material sedimentario y seis muestras de sedimentos superficiales de la Bahía de Tokio (Japón) recolectadas en 2002 (Mihn y otros, 2007). Los HBCD surgieron a mediados del decenio de 1970; desde entonces han aumentado las concentraciones observadas en los testigos. Sobre la base de esos datos, Tanabe (2008) estimó que el tiempo de duplicación de la concentración de HBCD en el sedimento era de entre 7 y 12 años. El HBCD se detectó por primera vez en sedimentos del lago Greifensee a mediados del decenio de 1980 (Kohler y otros, 2008). Desde entonces las concentraciones de HBCD en los testimonios aumentaron exponencialmente y alcanzaron un valor máximo en 2001 (2,5 ng/g, peso seco). Bogdal y otros (2008) informaron de un aumento de las concentraciones de HBCD hacia la capa superficial en dos testigos de material sedimentario del lago Thun.

69. Un estudio de la tendencia temporal del HBCD y los PBDE en huevos de gaviota argétea (*Larus argentatus*), frailecillo atlántico (*Fraiercula arctica*) y gaviota tridáctila (*Rissa tridactyla*) en el norte de Noruega (Helgason y otros, 2009) reveló un aumento del nivel de α -HBCD en todas las especies entre 1983 y 2003. Los valores medios se incrementaron de 16 a 108 ng/g de pl en la gaviota argétea, de 12 a 58 ng/g de pl en el frailecillo atlántico y de 30 a 142 ng/g de pl en la gaviota tridáctila en Røst y Hornøya (norte de Noruega). En un estudio similar (KLIF, 2005) se obtuvieron los mismos resultados a partir del estudio de huevos de las mismas especies de aves cuyas muestras se recogieron en 1983, 1993 y 2003 en el norte de Noruega. Los valores medios se incrementaron de 7,9 a 110 ng/g de pl en la gaviota argétea, de 8,4 a 72,3 ng/g de pl en el frailecillo atlántico y de 15,9 a 161,3 ng/g de pl en la gaviota tridáctila en Røst y Hornøya. En Bjørnøya (Svalbard) se registró un aumento de 25,3 a 81,4 ng/g de pl en los niveles medianos de HBCD en el gavión hiperbóreo (KLIF, 2005). Esslinger y otros investigaron las tendencias temporales y los patrones enantioméricos del HBCD en huevos de gaviota argétea (*Larus argentatus*), recogidos entre 1988 y 2008 de tres colonias geográficamente aisladas cerca de las costas de Alemania (Dioxin 2010a). La tendencia temporal en la isla Trischen no arrojó resultado algunos, en la isla Mellum la tendencia aumentaba hasta principios de 1990, cuando se estabilizaron las concentraciones en los huevos para producirse después otro aumento drástico que se mantuvo hasta principios de 2000, año en el que se produjo una fluctuación de los niveles para disminuir en los últimos cuatro años. En la isla Heuwiese se observó el mismo patrón de tendencia temporal, pero en este caso los datos se limitan a los últimos 10 años. No obstante, no es posible realizar un análisis de regresión ya que éste se basó en muestras simples o muestras de huevos almacenados. No se observó una desviación estándar ni fue posible determinar la importancia de las variaciones en las concentraciones.

70. Los últimos datos obtenidos de la vigilancia de peces (besugo y lenguado) que muestran cambios en la concentración de HBCD en el tejido de los peces se basan únicamente en un período de 3 años (2007-2009) por lo que sólo se pueden extraer conclusiones preliminares. Se observaron diversas tendencias, dos a la baja, dos a la alza y en uno de los casos no se pudo definir la tendencia observada (Fraunhofer, 2010).

71. Stapleton y otros (2006) han constatado un aumento exponencial de las concentraciones de HBCD en leones marinos de California (*Zalophus californianus*) varados entre 1993 y 2003, que se duplicaron en dos años aproximadamente. Law y otros (2008a, 2008b) han continuado su análisis del HBCD en la marsopa común del Reino Unido, que ahora abarca 223 animales y un lapso de estudio de 13 años (1994-2006). La variación intraanual es de 4

a 6 órdenes de magnitud, lo que impide extraer conclusiones definitivas. Sin embargo, los valores medianos indican un aumento de las concentraciones desde mediados del decenio de 1990 (entre 30 y 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso en lípidos) y incremento pronunciado y estadísticamente significativo entre 2000 y 2001, que se tradujo en una concentración media de 5.450 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en 2003. Al incremento pronunciado siguió un marcado descenso correspondiente entre 2003 y 2004, luego del cual se registró en 2006 una concentración de 817 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Las concentraciones de PBDE y HBCD en los mamíferos marinos de las aguas costeras del Japón y China ha aumentado drásticamente en los últimos 30 años (Tanabe y otros, 2008). En las muestras del Japón, la variación temporal del nivel de piroretardantes bromados se asoció con las tendencias de la producción y el uso de las formulaciones comerciales. Desde que se retiraron ciertos productos de PBDE del mercado japonés en el decenio de 1990, aparentemente las concentraciones de HBCD han excedido las de los PBDE, lo que indica que el uso de HBCD ha aumentado.

72. Las concentraciones en el medio ambiente europeo suelen ser mayores que las medidas en la biota de América del Norte y la región de Asia y el Pacífico (Hoh y Hites, 2005; Tomy y otros, 2004; Peck y otros, 2008; Stapleton y otros, 2006; Janák y otros, 2005; Morris y otros, 2004; Zegers y otros, 2005; Yu y otros, 2008; Kajiwara y otros, 2006; Isobe y otros, 2008; véanse las reseñas de Tanabe y otros, 2008 y Law y otros, 2008b). El nivel en las regiones de Asia y el Pacífico y América del Norte se encuentra en el rango inferior de los niveles detectados en los mamíferos marinos en Europa (Covaci y otros, 2006). Es probable que los resultados reflejen la demanda considerablemente mayor de HBCD en Europa que en otras regiones del mundo (Law y otros, 2008b; Tanabe y otros, 2008). Sin embargo, según la reseña de Tanabe y otros (2008), los HBCD también están muy extendidos en la región de Asia y el Pacífico. En esa reseña se llegó a la conclusión de que se había detectado HBCD en todas las matrices examinadas: mejillones, peces, mamíferos marinos, leche materna, polvo del hogar y de las oficinas. Las concentraciones más elevadas de piroretardantes bromados se observaron en las muestras de Corea, China meridional y el Japón. De otros estudios asiáticos surge un patrón similar. En una evaluación de los niveles de HBCD en muestras de atún listado recolectadas entre 1997 y 2001 en trece ubicaciones mar adentro de la región de Asia y el Pacífico, Ueno y otros (2006) observaron que los niveles más elevados se encontraban en las zonas de latitud media del Lejano Oriente, dadas las concentraciones relativamente altas detectadas en las muestras recabadas cerca del Japón, el mar de la China oriental y el Pacífico Norte. En otros dos estudios de campo se evaluó la distribución espacial de los HBCD en la región de Asia y el Pacífico mediante un análisis del tejido adiposo de mamíferos marinos del Japón y Hong Kong (Kajiwara y otros, 2006; Isobe y otros, 2008). Se detectaron niveles de HBCD más altos en los cetáceos del Japón que en los de Hong Kong, probablemente por el intenso uso de esa sustancia en el Japón durante los últimos años. Los niveles de HBCD en mamíferos de Hong Kong y el Japón oscilaban entre 21 y 380 ng/g de pl y entre 330 y 940 ng/g de pl, respectivamente. Como referencia, los niveles medidos en muestras de grasa de delfines de lomo blanco de la costa oriental de los Estados Unidos tomadas entre 1993 y 2004 oscilaban entre 19 y 380 ng/g de pl (entre 14 y 280 ng/g de peso húmedo) (Peck y otros, 2008). Tanabe y otros (2008) llegaron a la conclusión de que los elevados niveles de piroretardantes bromados, incluidos los HBCD, en mamíferos marinos hallados en las aguas costeras del Japón y el sur de China podían deberse a la presencia de varias industrias de fabricación de productos electrónicos en la región.

73. Según Covaci y otros (2006) existe una tendencia general a que se produzcan concentraciones mayores de HBCD en el medio ambiente (aire, sedimentos y peces) cerca de las fuentes puntuales (plantas productoras o procesadoras de HBCD) y las zonas urbanas que en lugares donde no hay fuentes evidentes de HBCD. Las concentraciones de los HBCD suelen ser más elevadas, como mínimo en un solo orden de magnitud, en los alrededores de las plantas que producen o utilizan HBCD. En Europa se han identificado varios focos críticos: los ríos Viskan (Suecia), Tees y Skerne (Reino Unido) y Cinca (España) y el estuario occidental del río Escalda (Países Bajos) (Covaci y otros, 2006). Todos esos lugares estaban relacionados con fábricas cerradas o en funcionamiento donde se producía HBCD o materiales tratados con ese piroretardante. También suelen registrarse concentraciones más altas de HBCD cerca de los centros urbanos e industriales (Janák y otros, 2005; Remberger y otros, 2005; Petersen y otros, 2005; Minh y otros, 2007; Morris y otros, 2004; Sellström y otros, 1998; Eljarrat y otros, 2009; Hoh y Hites, 2005). En un estudio realizado por Remberger y otros (2004) se midieron valores de entre 5,5 y 366 ng/m^2 para los flujos deposicionales de la zona urbana de Suecia. Los flujos medidos en lugares más remotos de Suecia y Finlandia eran inferiores, en líneas generales, y oscilaban entre 0,02 y 13 ng/m^2 . Las concentraciones en el aire en lugares cercanos a posibles fuentes puntuales iban de 0,013 a 1.070 ng/m^3 y en las zonas urbanas, de 0,076 a 0,61 ng/m^3 . En este estudio, la concentración más elevada en el aire (1.070 ng/m^3) se registró cerca de la salida del sistema de ventilación de una fábrica de poliestireno extruido. En especial, se encuentran altos niveles de HBCD en las muestras de suelo tomadas cerca de fábricas donde se procesa esa sustancia. Remberger y otros (2004) y Petersen y otros (2005) midieron niveles de HBCD de entre 111 y 23.200 ng/g de peso seco en muestras de suelo recolectadas fuera de una planta productora de poliestireno extruido. En el estudio de Janák y otros (2005), las concentraciones más altas (1.100 y 680 ng/g de pl del isómero alfa en los músculos y el hígado del lenguado común (*Solea solea*), respectivamente) se registraron cerca de una planta de producción de HBCD de Terneuzen (ICL-IP Terneuzen, antes denominada Broomchemie, 7.500 toneladas de HBCD/año). Los niveles decrecían a mayor distancia de la fuente puntual.

74. También son importantes para la biodisponibilidad las conclusiones de Heeb y otros (2008), que documentaron la conversión del isómero gamma en α -HBCD a temperaturas superiores a 100°C. En un contexto más amplio, las conclusiones sugieren que es posible que los productos terminados sometidos a altas temperaturas durante su fabricación y las liberaciones durante la vida útil de los artículos que contienen HBCD, como también las liberaciones del uso industrial de la sustancia en textiles y poliestireno, contengan una proporción más elevada del isómero alfa que la de la formulación original. A su vez, eso tal vez aumente el potencial de exposición de los organismos al isómero alfa y explique en parte el predominio del α -HBCD en la biota. En comparación con el α -HBCD, los isómeros gamma y beta suelen estar presentes en niveles más bajos o por debajo de los límites de detección (Comisión Europea, 2008).

75. En el estudio de KLIF (2008), el isómero predominante en los dos lugares vigilados del Ártico noruego era el γ -HBCD (entre 71 y 72%). En las muestras de precipitaciones recabadas en la cuenca de los Grandes Lagos en el estudio de Bakkus y otros (2005), el diastereómero predominante era el α -HBCD; la distribución porcentual promedio fue del 77% de α -HBCD, 15% del β -HBCD y 8% del γ -HBCD. Para el estudio de Yu y otros (2008) se recolectaron muestras de aire de cuatro lugares en la ciudad de Guangzhou, típica metrópoli de rápido crecimiento de China meridional. Según los análisis, el isómero predominante fue el α -HBCD (entre 59 y 68%), mientras que el β -HBCD presentó una concentración menor en todas las muestras de aire tomadas. En cuanto a la distribución gas/partículas de cada diastereómero, el porcentaje de β -HBCD en fase gaseosa era más alto que el de la fase particulada, mientras que, en todos los lugares, el porcentaje de α -HBCD y γ -HBCD en fase gaseosa era menor que en la fase particulada. Eso podría deberse a propiedades fisicoquímicas ligeramente distintas de los tres diastereómeros. Se ha observado que el perfil estereoisomérico de los HBCD en la mayor parte de los sedimentos es similar al de las formulaciones comerciales de la sustancia: el estereoisómero más abundante es el γ -HBCD (Morris y otros, 2004). No obstante, cerca de las plantas de producción que emplean HBCD (Morris y otros, 2004; Schlabach y otros, 2004a, b), la proporción de α -HBCD fue más elevada que en la mezcla técnica.

76. Generalmente, el patrón isomérico observado en la biota varía según la especie. Es posible que tal variación se deba a diferencias entre especies en cuanto a la situación de exposición externa, la absorción, el metabolismo o la depuración de los tres isómeros. Si bien en varios estudios se observa que tanto el α -HBCD como el γ -HBCD tienden a bioacumularse en los organismos, se supone que el α -HBCD tiene mayor potencial de biomagnificación que el γ -HBCD (véase la sección 2.2.2). Por lo tanto, el isómero alfa del HBCD predomina especialmente en los niveles tróficos superiores de las redes alimentarias. La biotransformación y bioisomerización selectivas, mediante las cuales los otros estereoisómeros se convierten preferentemente en α -HBCD, incide en ese patrón (Law y otros, 2006d; Janák y otros, 2005; Zegers y otros, 2005; para una reseña general, véase Comisión Europea, 2008). La absorción selectiva de α -HBCD y/o las diferencias de los perfiles estereoisomérico y enantiomérico de los animales de presa pueden ser otros mecanismos importantes. En halcones peregrinos y pigargos europeos solo se detectó α -HBCD, que en charranes y araos comunes fue el diastereómero predominante (Janák y otros, 2008). Esos resultados concuerdan con otros estudios sobre diastereómeros de HBCD en aves (Leonards y otros, 2004; Morris y otros, 2004; KLIF, 2005). En cambio, en la base de la cadena alimentaria se observa un patrón de exposición distinto. Por ejemplo, en un estudio realizado por Tomy y otros (2008), el isómero principal hallado en el zooplancton y los animales que se alimentan por filtración en el fondo del mar fue el γ -HBCD. Como ilustran Roosens y otros (2009), esos cambios ambientales se ven reflejados en las muestras de tejido humano, pero también pueden estar influidos por la bioisomerización *in vivo* del β -HBCD y el γ -HBCD a α -HBCD y una biotransformación más rápida del β -HBCD y el γ -HBCD que del α -HBCD (Zegers y otros, 2005; Law y otros, 2006c). Los estudios *in vivo* realizados en ratas sugieren que el HBCD también se desbroma hasta convertirse en PBCDe y TBCDe. Se encontraron en total cinco especies distintas de metabolitos hidroxilados de HBCD mediante cromatografía en fase líquida y GC-MS: monohidroxi-HBCD y dihidroxi-HBCD, monohidroxi-PBCDe y dihidroxi-PBCDe, y monohidroxi-TBCDe (Brandsma y otros, 2009).

2.3.2 Exposición humana

77. Los seres humanos, al igual que otros organismos, están expuestos al HBCD a través de muchas fuentes: alimentos, polvo, aire, textiles, productos de poliestireno y equipos electrónicos (para una reseña general, véanse CNM, 2008; Comisión Europea, 2008; AMAP, 2009; Covaci y otros, 2006; Harrad y otros, 2010a, 2010b). La exposición de los seres humanos al HBCD puede producirse por vía dérmica u oral y por inhalación de vapores y partículas (Comisión Europea, 2008). En el ambiente de trabajo, la exposición dérmica directa y la inhalación de partículas o polvo fino de HBCD causan especial preocupación. Thomsen y otros (2007) estudiaron a los trabajadores industriales de plantas que producían poliestireno expandido con HBCD y detectaron niveles elevados de esa sustancia en la sangre (es decir, entre 6 y 856 ng/g de pl en suero). Los niveles en el suero o la sangre de las personas que no están expuestas a la sustancia en el ambiente de trabajo suelen ser mucho más bajos (entre 0,005 y 6,9 ng/g de pl) aunque los datos señalan la existencia de posibles fuentes significativas de exposición (para una reseña general, véase KEMI, 2008).

78. En los individuos que no están expuestos por motivos ocupacionales, la más preocupante es la exposición indirecta a través del medio ambiente o los productos, ya sea por vía oral, dérmica o por inhalación. En un estudio realizado por Stapleton y otros (2008), los niveles de HBCD en las muestras de polvo de ambientes cerrados oscilaban entre <4,5 ng/g y 130.200 ng/g como máximo, con una mediana de 230 ng/g. Abdallah y otros (2009) detectaron HBCD en el aire de los hogares (concentración mediana: 180 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$), polvo del hogar (concentración mediana: 1.300 ng/g), oficinas (concentración mediana: 760 ng/g) y automóviles (concentración mediana: 13.000 ng/g). Los valores notificados de la exposición por ingesta de alimentos en los seres humanos varían a nivel mundial y regional (Shi y otros, 2009; Roosens y otros, 2009). Algunos estudios llevados a cabo en Europa y los Estados Unidos muestran niveles de exposición al HBCD por ingesta de alimentos de un rango que va desde <0,01 a 5 ng/g de peso húmedo (véase Roosens y otros, 2009, para una reseña general). Es probable que los alimentos grasos de origen animal, como la carne y el pescado, sean una de las principales fuentes de exposición de los seres humanos por ingesta de alimentos; la exposición está íntimamente relacionada con el consumo de esos productos en la población (por ejemplo, Shi y otros, 2009; Remberger y otros, 2004; Lind y otros, 2002; Driffield y otros, 2008). De todas las muestras de alimentos, la mayor concentración de HBCD (hasta 9,4 ng/g de peso húmedo) se ha registrado en el pescado (Knutsen y otros, 2008; Remberger y otros, 2004; Allchin y Morris, 2003). Así, en Noruega, donde el pescado constituye una parte importante de la dieta, se ha observado que la ingesta de pescado guarda una estrecha correlación con los niveles de HBCD en el suero (Thomsen y otros, 2008; Knutsen y otros, 2008). Los huevos son otra posible fuente de exposición de los seres humanos (Hiebl y otros, 2007; Covaci y otros, 2009). Un estudio sobre huevos caseros de gallina cuyas muestras se recabaron cerca de lugares contaminados en países en desarrollo reveló que los huevos contenían entre <3,0 y 160 ng/g de pl (IPEN, 2005). Los niveles de HBCD en los huevos eran altos en México (91 ng/g de pl), el Uruguay (89 ng/g de pl), Eslovaquia (89 ng/g de pl), relativamente altos en Turquía (43 ng/g de pl) y sumamente altos en Kenya (160 ng/g de pl). Driffield y otros (2008) mostraron que las verduras pueden contener una concentración de HBCD similar a la de la carne y el pescado evaluando el contenido de pirorretardantes bromados en 19 grupos de alimentos representativos de la dieta del Reino Unido, en 2004. Es posible que el contenido de HBCD en verduras y aceites y grasas vegetales se deba a la presencia de esa sustancia en los fangos cloacales que luego se emplean como fertilizante de cultivos alimentarios (Kupper y otros, 2008; Brändli y otros, 2007). Los patrones estereoisoméricos de las muestras de alimentos indican variaciones mundiales y regionales, como también diferencias estereoisoméricas según el tipo de alimento (Roosens y otros, 2009; Shi y otros, 2009).

79. Aunque la carne y el pescado son la principal fuente de alimentos en Europa, los Estados Unidos y China (Covaci y otros, 2006; Schechter y otros, 2008; Thomsen y otros, 2008; Shi y otros, 2009), dos estudios británicos en los que se evalúa la exposición al HBCD de los seres humanos señalan también que el aire en lugares cerrados y en especial el polvo son fuentes importantes de exposición, tanto en adultos como en niños de corta edad (Abdallah y otros, 2008a y 2008b). Para un niño pequeño de 10 kg que ingiere unos 200 mg de polvo por día (contaminación con HBCD en el percentilo 95), la ingesta a través del polvo puede ser 10 veces mayor que los niveles que recibe solamente por la dieta (Abdallah y otros, 2008a). En el estudio de Roosens y otros (2009) se observó que la exposición diaria a través de los alimentos y el polvo era aproximadamente similar en su magnitud, y las concentraciones de HBCD solamente en el suero guardaban una correlación significativa con las estimaciones de la exposición a través del polvo. Como postulan los autores, el polvo puede ser una vía de exposición importante porque la exposición es más constante en el tiempo que la exposición a los alimentos, que depende de la ingesta de alimentos contaminados, más periódica (Roosens y otros, 2009). No obstante, como la carne y el pescado son productos comunes en muchas regiones, el régimen de alimentación podría suponer una exposición más alta que la del polvo según las tasas de consumo, los hábitos de alimentación y la distribución geográfica.

80. Por la continua exposición en el hogar, la oficina y el automóvil, se encuentra HBCD en el tejido adiposo humano (Pulkrabová y otros, 2009; Johnson-Restrepo y otros, 2008; Antignac y otros, 2008; Abdallah y Harrad, 2009) y la sangre (Weiss y otros, 2004; Weiss y otros, 2006; López y otros, 2004; Brandsma y otros, 2009; Thomsen y otros, 2007; Meijer y otros, 2008; Roosens y otros, 2009). La exposición se produce en las primeras etapas del desarrollo porque el HBCD se transmite al feto a través de la placenta humana (Meijer y otros, 2008) y de madre a hijo a través de la leche materna. Se ha detectado HBCD en la leche materna en Europa (Covaci y otros, 2006; Lignell y otros, 2009; Eljarrat y otros, 2009, Colles y otros, 2008; Polder y otros, 2008a; Polder y otros, 2008b; Fångström y otros, 2008; Antignac y otros, 2008), Asia (Kakimoto y otros, 2008; Shi y otros, 2009; Malarvannan y otros, 2009; Tue y otros, 2010), Rusia (Polder y otros, 2008b), México (López y otros, 2004) y los Estados Unidos (Schechter y otros, 2008). Por lo tanto, la exposición al HBCD tiene lugar en etapas críticas del desarrollo humano, tanto en el embarazo como a través de la leche materna durante la lactancia. Las concentraciones notificadas de HBCD en la leche materna van desde valores inferiores al límite de detección hasta 188 ng de HBCD/g de pl (para una reseña general, véase Comisión Europea, 2008). Según el EBFRIIP (2009b), aparentemente el rango típico de concentraciones totales de HBCD en la leche humana de las poblaciones que habitan en zonas industrializadas es de <1 a 5 ng/g de pl. Desde el punto de vista geográfico, los niveles más elevados de HBCD se han detectado en la leche materna de dos regiones del norte de España (Cataluña y Galicia). Los niveles de HBCD

informados en esos estudios oscilaban entre 3 y 188 y entre 8 y 188 ng/g de pl, y los valores medianos eran de 27 y 26 ng/g de pl, respectivamente (Eljarrat y otros, 2009; Guerra y otros, 2008a).

81. Según queda documentado en un estudio japonés (Kakimoto y otros, 2008), los niveles de HBCD en la leche materna parecen reflejar el consumo de mercad de HBCD. Los niveles de HBCD en la leche materna de un grupo de mujeres japonesas (de entre 25 y 29 años) estaban por debajo de límite de detección en todas las muestras tomadas durante el decenio de 1973 a 1983, pero aumentaron a partir de 1988. En el período de 1988 a 2006, se detectaron niveles de α -HBCD que oscilaban entre 0,4 y 1,9 ng/g de pl en las 11 muestras combinadas de leche materna. Las concentraciones medias totales de HBCD durante el período de 2000 a 2006 oscilaban entre 1 y 4 ng/g de pl. Los niveles constatados en el estudio japonés son más altos que los informados respecto de las mujeres del norte de Noruega, donde solo se detectó HBCD en 1 de cada 10 muestras, con una concentración de 0,13 ng/g de pl (Polder y otros, 2008a). En un estudio realizado en Estocolmo (Suecia), las tendencias temporales indican un aumento de los niveles de HBCD en la leche materna hasta 2002 y una nivelación a partir de ese año.

82. Se desconoce en general el grado de absorción de HBCD por vía oral en los seres humanos (ECHA, 2008a). Las estimaciones sugieren que oscila entre 50% y 100% (ECHA, 2008a; Comisión Europea, 2008). Según los cálculos realizados en la evaluación de riesgos de la UE (Comisión Europea, 2008), la ingesta de HBCD a través de la leche materna es de 1,5 ng/kg de peso corporal/día para los bebés de hasta 3 meses y de 5,6 ng/kg de peso corporal/día para los de 3 a 12 meses. No obstante, con los niveles detectados en la leche materna en algunas localidades del norte de España (A Coruña), Eljarrat y otros (2008) han calculado que la ingesta de los bebés de 1 mes es de 175 ng/kg de peso corporal/día. Esa cifra es 12 veces más alta que la ingesta diaria estimada para los bebés de hasta 3 meses calculada en la evaluación de riesgos de la UE (Comisión Europea, 2008) y entre 25 y 1.458 veces mayor que la de los adultos de Suecia, los Países Bajos, el Reino Unido y Noruega (KEMI, 2008; Eljarrat y otros, 2009; Roosens y otros, 2010). Un estudio flamenco sobre la alimentación indica que el grupo de edad de 3 a 6 años parece ser el más expuesto, con una ingesta diaria estimada de 7 ng/kg de peso corporal/día de la Σ HBCD. Los menos expuestos son los recién nacidos y los adultos, cuya ingesta diaria estimada es de 3 y 1 ng/kg de peso corporal/día, respectivamente (Roosens y otros, 2010). Sin embargo, en todos los casos los niños parecen estar más expuestos que los adultos.

83. Los datos de China, que se basan en niveles de α -HBCD dentro del rango de <límite de detección a 2,78 ng/g medidos en la leche materna de 1.237 donantes de 12 provincias, indican una ingesta diaria estimada de 5,84 ng/kg de peso corporal/día, suponiendo un peso corporal de 7,8 kg en los niños de 6 meses y un consumo de leche acorde a las especificaciones de la Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos (Exposure Factors Handbook, US EPA). Ese valor es aproximadamente entre 3 y 10 veces inferior a la ingesta diaria estimada calculada para los niños menores de un año de la UE, donde se propusieron valores de entre 15 y 56 ng/kg de peso corporal/día para bebés de hasta 3 meses y de 3 a 12 meses, respectivamente (Comisión Europea, 2008). Aun así, se estima que la ingesta diaria estimada de los niños chinos menores de un año supera en 14 veces la de los adultos, calculada en 0,432 ng/kg de peso corporal/día para un varón adulto “de referencia” (Shi y otros, 2009).

84. Aunque el α -HBCD, seguido por el γ -HBCD y el β -HBCD, parece ser el diastereómero predominante en toda la biota, incluso en los seres humanos (Comisión Europea, 2008), el perfil de los isómeros alfa, beta y gamma del HBCD en los tejidos humanos no es coherente y difiere en cierta medida según el estudio de que se trate (Weiss y otros, 2006; Thomsen y otros, 2007; Roosens y otros, 2009; Shi y otros, 2009; Schecter y otros, 2008; Eljarrat y otros, 2009; Guerra y otros, 2008a). Tal vez incidan en ello la situación de exposición externa (tiempo, dosis y patrón estereoisomérico) como la toxicocinética, la biotransformación y el momento en que se toma la muestra.

2.4 Determinación del peligro para los puntos terminales de interés

85. La peligrosidad del HBCD se ha evaluado en varios informes (Comisión Europea, 2008; ECHA, 2008b; US EPA, 2008; y EBFRIIP, 2009b). En la UE, el HBCD ha sido identificado como sustancia altamente preocupante por su persistencia, bioacumulación y toxicidad. En una evaluación de selección inicial del HBCD realizada en los Estados Unidos se llegó a la conclusión de que existe gran preocupación por los organismos acuáticos a causa de las liberaciones en el medio ambiente, sobre la base del potencial de bioacumulación del HBCD, la alta toxicidad aguda para las plantas acuáticas y la toxicidad crónica para los invertebrados acuáticos, como también el potencial de exposición y presencia en regiones remotas (US EPA, 2008).

86. La mayoría de los estudios toxicológicos sobre el HBCD se centra en mezclas de HBCD y los datos disponibles sobre la toxicidad específica de cada estereoisómero son muy limitados. A esta altura es difícil extraer conclusiones definitivas sobre los riesgos que presentan los distintos estereoisómeros y enantiómeros ya que se han obtenido resultados parcialmente divergentes, tal vez a causa de diferencias en los puntos terminales y métodos empleados en los distintos estudios (Dingemans y otros, 2009; Zhang y otros, 2008; Hamers y otros, 2006; Palace y otros, 2008).

2.4.1 Ecotoxicidad para los organismos acuáticos

87. La muy baja solubilidad del HBCD en agua y su alto potencial de adsorción (EBFRIP, 2009b; CNM, 2008) dificultan la realización de estudios de ecotoxicidad de la sustancia en medios acuosos. El HBCD tiene una baja toxicidad aguda para los organismos acuáticos, lo que se debe en parte a su reducida solubilidad en los medios acuosos (Wildlife International, 1997; Walsh y otros, 1987; CEPA, 2007; y ACCBFRIP, 2001, para una reseña general). Con respecto a la toxicidad a largo plazo del HBCD, en la Evaluación de riesgos de la UE se llegó a la conclusión de que la sustancia era muy tóxica para los organismos acuáticos (Comisión Europea, 2008). Esa conclusión se basó en un estudio de ecotoxicidad a largo plazo realizado con *Daphnia magna* (NOEC de 3,1 µg/L a 28 días; Wildlife International, 1998) y un ensayo de inhibición del crecimiento con *Skeletonema costatum* (EC₅₀ de 52 µg/L a 72 horas; Wildlife International, 2005). En ambos estudios, los valores calculados de NOEC y EC₅₀ estuvieron por debajo de la solubilidad en agua de la mezcla técnica de HBCD (66 µg/L). A raíz de los efectos observados en estudios de larga duración con *Lumbriculus variegatus*, se sabe que el HBCD tiene efectos adversos en los organismos de sedimentos acuáticos a un nivel de exposición importante desde el punto de vista ambiental (Instituto de Hidrobiología, 2001).

88. Diversos estudios sobre la alimentación de los peces indican la presencia de efectos en ciertos procesos biológicos fundamentales. Por ejemplo, se informó de la interferencia del HBCD con el eje HHT y las enzimas hepáticas de biotransformación en las truchas arco iris expuestas a los distintos diastereómeros de HBCD a través de la dieta durante 56 días, seguidos de un período de depuración de 112 días, durante los cuales se las alimentó siguiendo una dieta de referencia (Palace y otros, 2008). La concentración de los isómeros alfa, beta y gamma corregida en función de los lípidos fueron 29,14 ± 1,95, 11,84 ± 4,62 y 22,84 ± 2,26 ng/g, respectivamente (media ± EEM). Los procesos de detoxificación hepática (actividad de la P450 CIP1A) fueron inhibidos por todos los estereoisómeros del HBCD después de 7 días de dosificación; lo mismo ocurrió a los 56 días de dosificación, aunque solamente en los peces expuestos a los isómeros alfa y beta. La altura de las células epiteliales de los folículos tiroideos fue significativamente mayor en los peces expuestos al γ-HBCD en el día 56 de la fase de absorción y en peces de los grupos expuestos al α-HBCD y γ-HBCD en el día 14 de la fase de depuración. Hay otros estudios más recientes que también indican la posibilidad de que el HBCD interfiera con el sistema tiroideo de los peces (Palace y otros, 2010). Asimismo, se ha estudiado la relación entre las perturbaciones inducidas por el HBCD en el eje HHT y la importancia de esos efectos para la esmoltificación del salmón del Atlántico (Lower y Moore, 2007). A tal fin, Lower y Moore (2007) expusieron alevines de salmón a 11 ng/L de una mezcla de HBCD durante 30 días en el período pico de esmoltificación en agua dulce. Posteriormente, transfirieron los peces a agua salada limpia durante 20 días. Durante la dosificación de HBCD y la exposición al agua salada, se tomaron muestras de 5 a 8 peces cada 7 días y se recolectó tejido branquial y sanguíneo. Además, se efectuaron electroolfatogramas en otros 5 peces cada 10 días utilizando como efector orina de salmones del mismo curso de agua (que, según se estima, sirve de indicador para los esguines que regresan). No se observó que la exposición al HBCD afectase la adaptabilidad al agua salada, aunque hubo una variación en el pico de tiroxina, que se dio en los peces expuestos al HBCD una semana antes que en los de control. También se observó una reducción de la función olfativa, ya que se registraron respuestas olfativas reducidas durante las primeras etapas de la transición al agua dulce. La importancia de ese efecto reside en que puede afectar el instinto de retorno y así, en última instancia, la capacidad reproductiva del salmón adulto. En contraposición a esos hallazgos, en un tercer estudio en el que se evaluaron los efectos de la hormona tiroidea en la platija europea (*Platichthys flesus*) no se informó de ningún efecto en la capacidad de biotransformación del hígado ni en los niveles de la hormona tiroidea, aunque el HBCD se acumuló según la dosis (Kuiper y otros, 2007). En este caso, los peces estuvieron expuestos al HBCD en el alimento (µg/g de pl) y los sedimentos (µg/g de carbono orgánico total) en las siguientes combinaciones: 0+0 (control); 0,3+0,08; 3+0,8; 30+8; 300+80; 3.000+800; y 0+8.000 durante 78 días. Por último, es posible que el HBCD interfiera con la metamorfosis de los anfibios, proceso estrictamente regulado por las hormonas tiroideas. Como se observa *in vitro*, el HBCD a 10, 100 y 1000 nM potencia la reabsorción de la cola del renacuajo inducida por la T3 según su concentración (Schriks y otros, 2006). *In vivo*, es posible que esos efectos causen una metamorfosis precoz.

89. Algunos estudios recientes llevados a cabo con modelos de peces sugieren la posibilidad de que el HBCD induzca también el estrés oxidativo y la apoptosis. Deng y otros (2009) estudiaron el curso del estrés oxidativo y la apoptosis en embriones de pez cebra (*Danio rerio*) a las cuatro horas de la fertilización exponiéndolos durante 92 horas a HBCD presente en el agua a concentraciones de 0, 0,05, 0,1, 0,5 y 1,0 mg/L. A las tres dosis intermedias, se observó una reducción equivalente de la supervivencia, que se elevó con la dosis máxima (1 mg/L). La tasa de eclosión solo se vio afectada con la dosis más alta (1 mg/L) y mostró una reducción del 10% respecto del grupo de control. Las tasas de malformaciones (entre ellas, las deformidades durante la epibolia, el edema pericárdico y de saco vitelino, las malformaciones de la cola y el corazón, la desviación de la columna vertebral y la incorrecta inflación de la vejiga natatoria) aumentaron según la dosis; asimismo, el ritmo cardíaco y la longitud del cuerpo se redujeron con la exposición al HBCD. El nivel de especies reactivas del oxígeno (ERO) también aumentó en función de la dosis en los peces expuestos a concentraciones de HBCD superiores a 0,05 mg/L. En cuanto a la apoptosis, el HBCD incrementó la expresión de los genes proapoptóticos p53, Bax, Puma, Apaf-1 y caspasa-9 y caspasa-3; la

respuesta de los dos últimos se verificó a nivel enzimático. Los genes antiapoptóticos Mdm2 y Bcl-2 se regularon significativamente a la baja cuando fueron expuestos a la concentración de HBCD más elevada. Los resultados generales demuestran que el HBCD presente en el agua puede producir estrés oxidativo en los embriones de pez cebra y reducir la supervivencia ante dosis inferiores a la solubilidad en agua del HBCD técnico. Este último efecto es importante ya que se ha documentado la transferencia del HBCD de madre a cría en los animales ovíparos y, en este estudio, además en los peces (Nyholm y otros, 2008; Jaspers y otros, 2005; Lundsted-Enkel y otros, 2006). También Hu y otros (2009) han demostrado que el HBCD puede inducir estrés oxidativo en los embriones de pez cebra. En este estudio, el estrés oxidativo, evaluado en función del daño de la membrana lipídica (efectos a 0,5, 2,5 y 10 mg/L), estuvo acompañado de eclosiones tardías ($\leq 0,5$ mg de HBCD/ml), cambios independientes de la dosis en la actividad de la enzima superóxido dismutasa (más elevada a 0,1, menor a 2,5 y 10 mg/L) y un aumento de la actividad de las proteínas de choque térmico (HSP70) ($\geq 0,1$ mg/L), efecto este que probablemente indique un aumento de la actividad de reparación proteínica. Asimismo, en un estudio con *Gobiocypris rarus*, Zhang y otros (2008) observaron un aumento consistente del estrés oxidativo y las macromoléculas celulares en el cerebro (ERO, carbonilación, TBARS) y eritrocitos (ADN) causado por el HBCD presente en el agua en concentraciones de entre 100 y 500 $\mu\text{g/l}$ (42 días). Los antioxidantes protectores enzimático (superóxido dismutasa) y no enzimático (glutación) se vieron comprometidos incluso en concentraciones de 10 y 1 $\mu\text{g/L}$ respectivamente. Con una exposición menor, de 28 días, se observaron efectos a concentraciones un poco más altas. No obstante, dado que la mayoría de las concentraciones de prueba de estos estudios son más altas que la solubilidad en agua del HBCD, es posible que los estudios no sean aptos para calcular relaciones entre dosis y respuesta y establecer umbrales de toxicidad.

90. Los nuevos mecanismos propuestos para la toxicidad del HBCD en los peces son la reducción del metabolismo proteico y la modificación de la dinámica del citoesqueleto y los mecanismos de defensa celular (Kling y Förlin, 2009). Recientemente se ha demostrado que el HBCD también tiene potencial genotóxico e incrementa la muerte celular en las almejas bentónicas (*Macoma balthica*) (Smolarz y Berger, 2009).

2.4.2 Toxicidad en plantas y organismos del suelo

91. ABC (2003) ha evaluado la toxicidad a largo plazo del HBCD para la lombriz de tierra midiendo la supervivencia y reproducción de *Eisenia fetida* (clitelados adultos) tras 56 días de exposición a una mezcla técnica de HBCD. Se añadió HBCD seco a un suelo artificial en concentraciones de 78,5 a 5.000 mg/kg de peso de suelo seco. En este estudio, la NOEC para la supervivencia y reproducción se estimó en 4.190 y 128 mg de HBCD/kg de peso de suelo seco, respectivamente. Posteriormente volvió a calcularse la NOEC para la reproducción y se llegó a un valor de 59 mg/kg de peso de suelo seco porque el suelo utilizado contenía una mayor cantidad de materia orgánica que el suelo común (CNM, 2008).

92. También se han realizado evaluaciones con plantas sobre la toxicidad del HBCD en los ecosistemas terrestres (Wildlife International, 2002). Este estudio, que arrojó una NOEC de >5.000 mg de HBCD/kg de peso de suelo seco en las especies sometidas al ensayo, a saber, maíz (*Zea mays*), pepino (*Cucumis sativa*), cebolla (*Allium cepa*), ray-grass inglés (*Lolium perenne*), soja (*Glycine max*) y tomate (*Lycopersicon esculentum*), se realizó con una mezcla técnica de HBCD en un ensayo de emergencia de plántulas. Respecto de los efectos en microorganismos del suelo, el único estudio realizado, para el que se tomó como punto terminal de evaluación la producción de nitratos, informa de una NOEC de ≥ 750 mg de HBCD/kg de peso seco (ECT, 2007).

2.4.3 Toxicidad en aves

93. Un estudio reciente del cernícalo americano indica que si se administra una mezcla de calidad técnica de HBCD a las aves a través de la dieta, la sustancia se absorbe y distribuye rápidamente a los órganos internos (BFR 2009^a; SETAC 2009). El principal estereoisómero detectado en el hígado, la grasa y los huevos fue el α -HBCD, seguido por el γ -HBCD y el β -HBCD. Según estas observaciones, el HBCD se almacena preferentemente en la grasa y se transfiere a los huevos durante el desarrollo. Las concentraciones en los tejidos fueron las siguientes: grasa \gg huevos $>$ hígado $>$ plasma (SETAC 2009). En este estudio, con la administración de 800 ng/g de peso húmedo de HBCD de calidad técnica en aceite de cártamo durante 21 días y un periodo de depuración posterior de 25 días, se obtuvieron dosis internas importantes desde el punto de vista ambiental, es decir, Σ HBCD: 934,8 ng/g de pl (20 ng/g de peso húmedo) en hígado y 4.216,2 ng/g de pl (181,5 ng/g de peso húmedo) en huevos con una concentración de α -HBCD de 164 ng/g de peso húmedo en los huevos (BFR 2009b). En estudios realizados en paralelo se evaluaron los efectos del HBCD en la reproducción del cernícalo americano (*Falco sparverius*) (BFR 2009b; Dioxin 2010b). Una vez más, se expuso a los cernícalos a dosis diarias de 800 ng/g de peso húmedo de una mezcla de calidad técnica de HBCD en aceite de cártamo durante las tres semanas previas al apareamiento y hasta dos días antes de la eclosión. El α -HBCD predominó en los huevos, donde se detectó una concentración de 164 ng/g de peso húmedo tras la exposición. Si bien el tamaño de la nidada (número de huevos por hembra) fue mayor en los cernícalos tratados, la cantidad de crías fue similar a la del grupo de control (Dioxin 2010b). Los polluelos de cernícalo tratados pesaban menos y presentaban un índice de crecimiento menor que el del grupo de control, determinados en función del peso corporal total. La exposición al HBCD también afectó los parámetros de comportamiento relacionados con el cuidado

parental (BFR 2009b; Dioxin 2010c). En conjunto, las conclusiones de estos estudios indican que los efectos en la reproducción y el desarrollo de las aves silvestres presentan motivos de preocupación porque posiblemente la dosis de 800 ng/g de peso húmedo que generó los efectos estudiados por Marteinson y Fernie (véase BFR 2009 para una reseña general) sea similar a las que ya se han observado en las aves silvestres de Europa Central y el Ártico noruego, o sea, cormorán (hígado): 138 a 1.320 ng/g de pl y charrán (huevos): 330 a 7.100 ng/g de pl (Morris y otros, 2004); gavión hiperbóreo (hígado): 195 a 15.027 ng/g de pl y gavión atlántico (hígado): 1.881 a 3.699 ng/g de pl (KLIF, 2007); gavión hiperbóreo (hígado): 75,6 ng/g de peso húmedo (Verreault y otros, 2007).

94. También se examinó la toxicidad del HBCD para el desarrollo y la reproducción de las aves en un estudio japonés realizado en 2009. Para este estudio se alimentó durante 6 semanas a unas codornices japonesas (*Coturnix coturnix japonica*) con dietas que contenían 0, 125, 250, 500 ó 1.000 ppm de HBCD (mezcla de isómeros: alfa, 27%; beta, 30%; gamma, 43%). El HBCD redujo la viabilidad de los huevos en todas las concentraciones estudiadas. Asimismo, se observó una reducción estadísticamente significativa del grosor de la cáscara de huevo a concentraciones superiores a 125 ppm. A concentraciones de 500 y 1.000 ppm de HBCD se observó una disminución del peso de los huevos y la tasa de producción de huevos, y un aumento del número de huevos rotos. La mortalidad de los adultos se incrementó a 1.000 ppm. Se efectuaron ensayos adicionales con concentraciones de HBCD de 0, 5, 15, 45 y 125 ppm para confirmar la concentración sin efectos observados (NOEC) en el comportamiento reproductivo. La supervivencia de los polluelos nacidos de huevos de hembras alimentadas con HBCD se redujo significativamente a concentraciones iguales o mayores a 15 ppm (2,1 mg/kg de peso corporal/día). Asimismo, a concentraciones mayores o iguales a 15 ppm se observó que la viabilidad de los huevos tendía a reducirse con el aumento de la concentración. La NOEC del comportamiento reproductivo de la codorniz se estimó en 5 ppm (0,7 mg/kg de peso corporal/día) de HBCD (Ministerio de Medio Ambiente, Japón, 2009, presentación del Japón).

95. Cuando se inyectó HBCD técnico en la cámara de aire de unos huevos de gallina antes de la incubación, se observó una reducción de la viabilidad de los huevos a concentraciones de 100 y 10.000 ng/g (Crump y otros, 2010). En el mismo estudio se documentaron los efectos del HBCD (a ambas dosis) en la expresión de ARNm de CYP2H1, CYP3A37, UGT1A9, dehidrogenasa tipo 2, proteína transportadora de ácidos grasos del hígado y factor de crecimiento insulínico tipo 1 en las gallinas. La observación según la cual es posible que el HBCD interfiera en las principales vías metabólicas de las gallinas también fue sustentada por Crump y otros (2008), que evaluaron los efectos en la expresión de ARNm en los hepatocitos embrionarios expuestos a concentraciones de entre 0,01 y 30 μ M de α -HBCD o a una mezcla técnica de HBCD. Se determinó que el α -HBCD, pero no el HBCD técnico, inducía las enzimas metabólicas de fase I (CYP2H1 y CYP3A37) y fase II (UGT1A9) dependiendo de la dosis. La enzima metabólica de fase II, UGT1A9, es una ortóloga aviaria de la UGT1A1 de los mamíferos. Esta enzima facilita la excreción de la tiroxina (T4), hormona tiroidea, por glucuronidación. Así, la regulación al alza de esta enzima proporciona un mecanismo mediante el cual es posible que la T4 se agote en los organismos expuestos (es decir, por una conjugación y excreción más rápidas). Crump y otros (2008) también observaron que el gen que codifica la transtiretina (TTR) fue regulado a la baja por la mezcla técnica de HBCD y el α -HBCD a concentraciones $>1\mu$ M. La TTR transporta T4 y retinol al suero y el líquido cefalorraquídeo. Así pues, la regulación a la baja de la TTR que se ha observado podría aumentar el efecto de la enzima UGT1A9 y provocar un descenso más pronunciado de la T4 en la sangre o el suero.

2.4.4 Toxicidad en mamíferos terrestres

96. Los estudios disponibles demuestran que el HBCD se absorbe rápidamente en el aparato digestivo de los roedores. Posteriormente, las concentraciones más altas se registran en el tejido adiposo y muscular y, en menor medida, en el hígado. En exposiciones prolongadas, se observan concentraciones más altas en hembras que en machos, pero la sustancia se bioacumula en ambos sexos y el lapso en que alcanza concentraciones de estado estable está en el orden de varios meses. De los tres diastereómeros que componen el HBCD, el isómero alfa es el que más se acumula (el factor de bioacumulación relativa registrado en un solo estudio fue de 99:11:1 para el α -HBCD, β -HBCD y γ -HBCD, respectivamente). El HBCD se metaboliza y excreta con lentitud, principalmente con las heces (Comisión Europea, 2008).

97. En los mamíferos, el HBCD incide fundamentalmente en los procesos de biotransformación que tienen lugar en el hígado y también afecta el eje HHT (véase CNM, 2008; Comisión Europea, 2008; ECHA, 2008b). Es posible que la inducción del estrés oxidativo y la interferencia con los programas apoptóticos y señales hormonales sean los efectos tóxicos iniciales de la exposición al HBCD (por ejemplo, Zhang y otros, 2008; Reistad y otros, 2006; Dingemans y otros, 2009; Fery y otros, 2009; Yamada-Okabe, 2005; Hamers y otros, 2006; Deng y otros, 2009; Kling y Förlin, 2009; Hu y otros, 2009). En ratas, la exposición oral diaria de 3 a 100 mg/kg de peso corporal afecta vías metabólicas clave, como el metabolismo de lípidos, triglicéridos, androstenediona, testosterona, estrógeno y colesterol, como también las fases I y II de la biotransformación (Canton y otros, 2008; van der Ven y otros, 2006). En los estudios *in vitro* el HBCD funciona como antagonista de receptores hormonales importantes, como los receptores de andrógeno, hormona tiroidea y progesterona (Yamada-Okabe, 2005; Hamers y otros, 2006). Junto con los datos *in vivo* de que se dispone (véase CNM, 2008; Comisión Europea, 2008 y ECHA, 2008b para una reseña general), estos estudios señalaron que el HBCD es un posible disruptor endocrino del eje HHT y los procesos

regulados por esteroides sexuales en los mamíferos. A la fecha, los efectos del HBCD en la tiroides han suscitado más atención y se ha llevado a cabo una serie de estudios. Los resultados de los ensayos subcrónicos *in vivo* con ratas oscilan entre ningún efecto observado y un aumento del peso de la tiroides y el peso corporal total, la disminución de la T4 en el suero y el aumento de la TSH en el suero (WIL, 2001; van der Ven y otros, 2006; Ema y otros, 2008; van der Ven y otros, 2009; véase KEMI, 2009 para una reseña general). Se han observado efectos en ambos sexos pero también algunos se limitaron a las hembras. Si bien los resultados pueden parecer incoherentes, hoy existe un consenso amplio sobre el hecho de que el HBCD, al igual que otros piroretardantes bromados, puede interferir con el eje HHT (KEMI, 2009; Comisión Europea, 2008; CNM, 2008). No se conoce a ciencia cierta el mecanismo que produce los efectos en la tiroides, pero se ha propuesto un modo de acción según el cual los cambios en el metabolismo hepático de las hormonas tiroideas (TH) preceden los cambios en los niveles de TH en circulación, en la hipófisis, el aumento de los niveles de TSH y la activación de la tiroides, entre cuyos posibles resultados se cuentan el hipotiroidismo y efectos secundarios en la síntesis de lipoproteínas y la homeostasis de colesterol y ácidos grasos (van der Ven y otros, 2006; KEMI, 2009; Canton y otros, 2008).

98. Además de su función de reguladores principales del metabolismo corporal (Norris, 2007), las hormonas tiroideas son necesarias para el desarrollo normal del sistema nervioso, al igual que los retinoides (Forrest y otros, 2002; Maden, 2007), por lo que las perturbaciones en estos sistemas pueden causar efectos neurotóxicos a largo plazo en las crías. Ya se ha señalado el potencial neurotóxico del HBCD, tanto *in vivo* como *in vitro*, en modelos de roedores (Reistad y otros, 2006; Mariussen y Fonnum, 2003; Dingemans y otros, 2009; Eriksson y otros, 2006; Lilienthal y otros, 2009). En el estudio *in vivo* de Eriksson y otros (2006), la exposición neonatal directa de las crías a una dosis única de HBCD por vía oral (0,9 mg/kg o 13,5 mg/kg de peso corporal al décimo día del nacimiento) indujo alteraciones en el comportamiento espontáneo: se observó una hiporreactividad inicial y una posterior habituación reducida en los ratones adultos. También se constataron efectos en el aprendizaje espacial y la memoria evaluados en ratones expuestos al HBCD en un laberinto acuático de Morris. En cambio, Ema y otros (2008), en su estudio de dos generaciones de ratas en el que la exposición de la cría se producía indirectamente a través de la leche materna humana, solo observaron cambios transitorios en el desempeño de los machos F1 en un laberinto en forma de "T" lleno de agua con un nivel de exposición mayor o igual a 1.500 ppm y sin efectos en otros parámetros (actividad locomotora). Según Ema y otros (2008), la discrepancia entre los resultados obtenidos en su estudio y los de estudios anteriores podrían deberse a las diferencias en el régimen de exposición o a las diferencias de sensibilidad entre las especies, o ambas. Los resultados *in vitro* sugieren que el HBCD puede ser citotóxico para las células nerviosas e incluso interferir con determinados procesos de señalización neuronal, como la absorción del Ca²⁺ y los neurotransmisores (Reistad y otros, 2006; Mariussen y Fonnum, 2003; Dingemans y otros, 2009).

99. El potencial neurotóxico *in vivo* del HBCD también fue estudiado por Lilienthal y otros (2009). En un estudio sobre reproducción, demostraron que la pérdida de la función auditiva inducida por el HBCD, administrado a través del alimento, iba acompañada de cambios producidos en el comportamiento que depende de la dopamina (Lilienthal y otros, 2009). La pérdida de la función auditiva se atribuyó a un efecto coclear del HBCD que produjo un aumento de los umbrales y prolongaciones moderadas de la latencia en el rango de baja frecuencia de 0,5 a 2 kHz y después de estímulos clic. Los dos efectos observados dependían de la dosis, y los límites inferiores de la dosis de referencia oscilaban entre ≤ 1 y 10 mg/kg de peso corporal. Por otra parte, Saegusa y otros (2009) detectaron un ligero hipotiroidismo con aumento de peso de la tiroides, hipertrofia de las células foliculares tiroideas y concentraciones de TSH en el suero, como también una disminución del nivel de T3 en el suero en las crías de rata expuestas a 10.000 ppm de HBCD en una dieta sin soja desde el décimo día de gestación hasta el vigésimo día posterior al nacimiento. Junto con las variaciones de la TH se observó una reducción de la densidad de los oligodendrocitos CNPasa positivos, lo que indica un desarrollo oligodendroglial reducido. También se observó un aumento del peso de la tiroides y una disminución de la concentración de T3 en el suero en la etapa adulta a partir de 1.000 ppm. Si bien los datos mencionados sugieren que las perturbaciones en la señalización de las TH inducidas por el HBCD se relacionan con ciertos efectos en el sistema nervioso de los roedores, también es posible que los cambios cognitivos y de comportamiento se vean afectados por la reducción de retinoides no polares observada en el hígado de ratas hembra tras su exposición al HBCD (van der Ven y otros, 2006; van der Ven y otros, 2009). Además, no debe subestimarse la interferencia del HBCD con las hormonas esteroides sexuales y sus receptores, ya que estas hormonas también tienen efectos no genómicos en las funciones cerebrales, por ejemplo, el aprendizaje y la memoria, el control de la motricidad fina, la percepción del dolor y el estado de ánimo (Boulware y Mermelstein, 2005; Chakraborti y otros, 2007; Meaney y otros, 1983; Schantz y Widholm, 2001).

100. Hay varios estudios sobre los efectos del HBCD en la reproducción. Saegusa y otros (2009) realizaron un estudio de la toxicidad en el desarrollo de una generación de ratas expuestas a 0, 100, 1.000 o 10.000 ppm de HBCD a través de la dieta materna desde el décimo día de gestación hasta el destete de la cría. En este estudio se observaron efectos en la tiroides tanto en la madre (aumento del peso de la tiroides e hipertrofia de las células foliculares a 10.000 ppm) como en la cría (aumento del peso de la tiroides, disminución de la T3 en el suero y aumento de la TSH en el suero a 1.000 y 10.000 ppm). Los efectos en la tiroides, sumados al desarrollo oligodendroglial reducido en la corteza cerebral (estadísticamente significativo en el grupo que recibió la dosis alta (-24%), dato respaldado por

una tendencia que depende de la dosis en los grupos que recibieron la dosis media (-12%) y baja (-8%) y la disminución del peso corporal de las hembras (9% en el grupo que recibió la dosis alta), podrían indicar un hipotiroidismo durante el desarrollo. Para este estudio, el LOAEL es 1.000 ppm (81-213 mg/kg/día) y el NOAEL, 100 ppm (8-21 mg/kg/día). El estudio de exposición prolongada y continua realizado por van der Ven y otros (2009) sugiere que los órganos reproductores masculinos son especialmente sensibles a la exposición al HBCD, es decir, en el límite inferior de la dosis de referencia de 52 µg/g de peso corporal se observó una disminución del peso testicular en los machos F1. Asimismo, se registró una reducción de peso en otros órganos de los machos, por ejemplo, próstata, glándulas suprarrenales, corazón y cerebro, como también en el peso total de los machos F1. La pérdida de peso corporal observada no permite afirmar si las variaciones de peso de los distintos órganos son específicas o una consecuencia secundaria de la pérdida general de peso. En las hembras, la actividad de la enzima citocromo P450 19, sobre la base de los promedios grupales, mostró una correlación con la concentración interna de γ -HBCD (coeficiente de correlación lineal de 0,90). La enzima citocromo P450 19 transforma los andrógenos en estrógenos (Norris, 2006) y es fundamental para la diferenciación y el desarrollo de las gónadas y el cerebro de los vertebrados superiores, el mantenimiento de los tejidos reproductores y el comportamiento sexual (Conley y Hinshelwood, 2001; Simpson y otros, 2002). En las hembras también se produjo un retardo de la apertura vaginal, aunque solo en las que estuvieron expuestas a la dosis más alta (límite inferior de la dosis de referencia: 82,2 µg/g de peso corporal a una respuesta de referencia de 10%).

101. Al igual que en los estudios de van der Ven y otros (2009) y Saegusa y otros (2009), Ema y otros (2008) documentan efectos en la reproducción y el desarrollo (reducción de la viabilidad de las crías, menos folículos primordiales) y variación del peso de algunos órganos (como el hígado y la tiroides) y de los niveles de la hormona tiroidea. Se observó que varios efectos eran transgeneracionales y afectaban tanto a los padres F0 como a los padres y crías F1 y F2. Desde el punto de vista de la toxicología de la reproducción, los efectos más graves fueron la disminución general de la viabilidad de las crías F2 a los 4 y 21 días del nacimiento a 1.500 y 15.000 ppm y la disminución de los folículos primordiales a 1.500 y 15.000 ppm de HBCD en las hembras F1. La reducción del número de folículos primordiales sugiere que el potencial de reproducción en la hembra podría disminuir, y que suele considerarse un marcador biológico sensible de los efectos adversos en la reproducción (Parker y otros, 2006). Sin embargo, cabe señalar que la dosis más elevada que utilizaron Ema y otros (2008) puede considerarse muy alta. No obstante, en este estudio se realizó la dosificación mezclando partículas de HBCD en una cantidad de dieta basal en polvo adecuada para cada concentración. Es posible que la cinética de absorción del HBCD dependa tanto del tamaño de las partículas como de la cantidad de partículas administradas y se prevé que sea menor que la del HBCD disuelto. Por lo tanto, se cree que en este estudio las dosis reales en los tejidos son más bajas de lo que indicaría la dosis original, lo que también puede inferirse de las conclusiones de estudios similares, como el de WIL (2001), en el que solo se observaron efectos reversibles en dosis de hasta 1.000 mg/kg de peso corporal/día en los 90 días de exposición por vía oral.

2.4.5 Toxicidad en seres humanos

102. La evaluación de riesgos de la UE sobre el HBCD, finalizada en 2008, proporciona la evaluación más amplia de los riesgos y efectos tóxicos que tiene la exposición al HBCD para la salud y el bienestar de los seres humanos (Comisión Europea, 2008). En ella se llega a la conclusión de que el HBCD puede producir efectos tóxicos para la reproducción y toxicidad a largo plazo, pero que no existen motivos de preocupación en cuanto a la toxicidad aguda, la irritación, la sensibilización, y los efectos mutagénicos y carcinogénicos. Además, se afirma que el HBCD no representa un riesgo para los consumidores adultos ni los trabajadores cuando se aplican las medidas comunes de higiene laboral (práctica actual de la UE). Las conclusiones se basan en una larga lista de estudios sobre toxicidad y una amplia selección de evaluaciones de exposición y de riesgos que no solo tienen en cuenta a los trabajadores y consumidores adultos, sino también la exposición indirecta de los seres humanos a través del medio ambiente (Comisión Europea, 2008). En la evaluación de riesgos de la UE se documenta que actualmente, en la población general (humana), las concentraciones de HBCD en los tejidos están muy por debajo de las que, según se ha informado, causan efectos adversos en otros mamíferos (Comisión Europea, 2008).

103. La UE está analizando la propuesta de clasificar y etiquetar el HBCD como sustancia tóxica para la reproducción y el desarrollo. Se sospecha que la sustancia puede perjudicar a la fertilidad o dañar al feto (código: Repr. 2; H361fd) y puede perjudicar a los niños alimentados con leche materna (código: efectos en la lactancia H362) (KEMI, 2009).

2.4.6 Comparación de los niveles de exposición y los efectos

Fuentes puntuales cercanas y regiones de origen

104. La comparación entre concentraciones medidas en los tejidos y órganos de especies que son presa (peces) y la concentración sin efectos previstos (PNEC) por envenenamiento secundario revela que, a nivel local, las concentraciones en peces exceden los 5 mg de PNEC de HBCD/kg de alimento en el caso de los depredadores (mamíferos y aves) tanto en las zonas cercanas a las fuentes puntuales locales como en las regiones de origen. En las

zonas cercanas a las fuentes puntuales, tales como el río Skerne (Reino Unido) y la cuenca del río Escalda (Bélgica), se han medido concentraciones de HBCD superiores a 5 mg/kg de peso húmedo en peces (anguila y trucha marrón). También se han medido concentraciones superiores a la PNEC en mamíferos marinos, la más alta de las cuales fue de 6,4 mg/kg de peso húmedo corporal total en la marsopa común del Reino Unido (Comisión Europea, 2008). La evaluación de riesgos basada en los residuos en los tejidos y el cuerpo realizada por el EBFRIP (2009b) confirma ulteriormente el riesgo potencial que representa el HBCD para la vida silvestre en las fuentes puntuales locales y las regiones fuentes. En particular, el tercio superior de los datos de vigilancia empleados en la evaluación supera la PNEC de la toxicidad específica basada en el residuo en el caso de los peces de agua dulce y los mamíferos. El límite superior de los datos de vigilancia de las aves también está dentro de ese rango.

105. También causan preocupación datos preliminares que se obtuvieron recientemente de estudios de cernícalos americanos en cautiverio, según los cuales existen riesgos de que repercuta en la reproducción y el desarrollo en regiones de origen. Las conclusiones de Marteinson y otros (Dioxin, 2010c) y Fernie y otros (Dioxin 2010b) indican que los efectos en la reproducción y el desarrollo de las aves silvestres presentan motivos de preocupación, no solo por las variaciones estacionales de los depósitos de grasa que experimentan las aves silvestres y la transferencia a los huevos que se ha observado, sino también porque la dosis de 800 ng/g de peso húmedo y la consiguiente concentración *in ovo* de HBCD que generan los efectos encontrados en estos estudios son similares a las que ya se han observado en las aves silvestres de Europa Central y el Ártico noruego (es decir, cormorán (hígado): 138 a 1.320 ng/g de pl y charrán (huevos): 330 a 7.100 ng/g de pl (Morris y otros 2004). En este estudio, con la administración de 800 ng/g de peso húmedo de HBCD técnico en aceite de cártamo durante 21 días y un período de depuración posterior de 25 días, se obtuvieron dosis internas importantes desde el punto de vista ambiental, es decir, Σ HBCD: 934,8 ng/g de pl (20 ng/g de peso húmedo) en hígado y 4.216,2 ng/g de pl (181,5 ng/g de peso húmedo) en huevos (con una concentración de α -HBCD de 164 ng/g de peso húmedo en los huevos) (BFR 2009b; SETAC 2009).

Regiones remotas

106. Se ha detectado la presencia de HBCD en numerosas especies del Ártico (invertebrados, aves, peces y mamíferos terrestres y acuáticos). Se han registrado concentraciones de 1,38-2,87 ng/g de peso en lípidos en el bacalao polar de Svalbard (Ártico noruego) (véanse los cuadros sobre las concentraciones y los efectos en UNEP/POPS/POPRC.6/INF/25). La presencia de HBCD en peces de regiones remotas hace pensar en posibles efectos endocrinos si se tienen en cuenta los estudios de laboratorio realizados por Lower y More (2007), Palace y otros. (2008 y 2010) que muestran efectos en el eje tiroideo de las especies de peces salmoides. Los efectos disruptores endocrinos pueden derivarse de la exposición a bajas dosis y dependen en gran medida del momento de la exposición (WHO y IPCS, 2002). El estudio realizado en cernícalos americanos (BFR 2009b; Dioxin 2010c) indican el riesgo de efectos en la reproducción y el desarrollo de las aves silvestres en regiones remotas, en las que las dosis internas (164 ng/g de peso húmedo de α -HBCD) que generaron los efectos estudiados por Marteinson y Fernie (BFR 2009b) se vean superadas por las dosis internas observadas en las aves silvestres del Ártico noruego, es decir, gavión hiperbóreo (hígado): 195 a 15.027 ng/g de pl y gavión atlántico (hígado): 1.881 a 3.699 ng/g de pl (KLIF, 2007); gavión hiperbóreo (hígado): 75,6 ng/g de peso húmedo (Verreault y otros, 2007). En 2001, Muir y otros (2004) detectaron concentraciones de Σ HBCD en la grasa de las ballenas blancas (*Delphinapterus leucas*) del Ártico canadiense, especie que está protegida por la Convención sobre la conservación de las especies migratorias. Las concentraciones oscilaban entre 9,8 y 18 ng/g de pl. En 2002, Muir y otros (2006) detectaron niveles de HBCD en el tejido adiposo de los osos polares (*Ursus maritimus*) en varias poblaciones de la región ártica. Los más elevados se hallaron en las hembras de oso de la zona de Svalbard (109 ng/g de pl). En estos estudios no se investigaron los efectos en osos polares y otros mamíferos marinos.

Salud humana

107. En cuanto al riesgo asociado a la exposición de los seres humanos al HBCD, cabe señalar que los niveles de fondo de la sustancia en el medio ambiente se han incrementado en los últimos decenios (Law y otros, 2008b; Law y otros, 2006d) y que el HBCD se encuentra en la mayoría de los tejidos humanos, incluso en el suero y la sangre de mujeres embarazadas y en la leche materna (por ejemplo, Comisión Europea, 2008; CNM, 2008; ECHA, 2008b). El aumento de los niveles en el medio ambiente también se ve reflejado en la leche materna (Fängström y otros, 2008; Kakimoto y otros, 2008) y en algunos casos los niveles detectados fueron bastante elevados (Eljarrat y otros, 2009; Guerra y otros, 2008). Como lo demuestra su presencia en el suero del cordón umbilical y en la leche materna, el HBCD se transfiere de madre a hijo (Meijer y otros, 2008; véase también Comisión Europea, 2008). También es posible que los niños pequeños ingieran más HBCD a través del ambiente que los adultos (Abdallah y otros, 2008b) y que en general su ingesta de la sustancia sea superior a la de los adultos (Roosens y otros, 2010). La exposición prenatal al HBCD puede provocar leves cambios de comportamiento en los roedores, en especial en la actividad motriz y la cognición (Eriksson y otros, 2006). Ninguno de esos efectos perjudiciales se ha confirmado en los seres humanos (Roze y otros, 2009). Las primeras etapas del desarrollo humano están estrictamente controladas por hormonas y procesos de señalización intracelular, como la apoptosis, imprescindible para la diferenciación embrionaria y tisular (Oppenheim, 1991; Davies, 2003; Barres y otros, 1992). Por lo tanto, el potencial neurotóxico y

de desarrollo del HBCD observado en estudios con animales es un motivo de preocupación, sobre todo en lo que respecta a los fetos y niños pequeños.

3. Síntesis de la información

108. El HBCD es persistente en el medio ambiente y tiene un alto potencial de bioacumulación y biomagnificación en las cadenas alimentarias. Aparentemente, el α -HBCD es el más persistente de los isómeros de HBCD y se biomagnifica más que el β -HBCD y el γ -HBCD. El HBCD está muy extendido en el medio ambiente y la biota mundiales; se han registrado niveles elevados de la sustancia en los principales depredadores y otras especies amenazadas del Ártico. Las liberaciones de HBCD están aumentando en todas las regiones estudiadas. Es posible que la cantidad cada vez mayor de materiales de construcción sea una fuente a largo plazo de HBCD en el medio ambiente, además de representar un aumento de las liberaciones cuando se produzcan demoliciones o renovaciones en el futuro. Las liberaciones producidas durante el reciclado de materiales de construcción y aparatos electrónicos pueden ser significativas y es probable que aumenten en el futuro. Al parecer, la tendencia general es que el α -HBCD predomina en los niveles tróficos superiores, mientras que en los inferiores el principal aparentemente es el γ -HBCD. En el tejido humano el α -HBCD parece predominar en la población en general. La mayoría de los estudios toxicológicos sobre el HBCD se centra en mezclas de HBCD y los datos disponibles sobre la toxicidad específica de cada estereoisómero son muy limitados.

109. Se considera que el HBCD es muy tóxico para los organismos acuáticos. En las zonas cercanas a las fuentes puntuales y regiones con niveles de fondo elevados existe el riesgo de que la sustancia tenga efectos adversos para los peces y mamíferos marinos. Según la evaluación de riesgos de la UE sobre el HBCD, los niveles de concentración medidos en la biota exceden la PNEC por efectos secundarios de 5 mg/kg de peso húmedo (Comisión Europea, 2008). Respecto de las aves de las regiones europeas donde se registran niveles de fondo elevados o de zonas cercanas a fuentes puntuales, se llegó a la conclusión de que los niveles rondan los umbrales de los efectos adversos. En las aves, los datos preliminares de estudios recientes indican la presencia de efectos tales como la reducción del grosor de la cáscara de huevo, el crecimiento y la supervivencia. También causan preocupación datos preliminares que se obtuvieron recientemente de estudios de cernícalos americanos en cautiverio, según los cuales existen riesgos de que el HBCD repercuta en la reproducción y el desarrollo, incluso en aves silvestres de regiones remotas.

110. Tanto en la literatura más antigua como en la actual se sugiere que el HBCD puede inducir efectos en los mamíferos y que la exposición crónica y subcrónica al HBCD en dosis altas y bajas podría tener una amplia gama de efectos potencialmente graves, sobre todo en el sistema neuroendocrino y las crías durante las primeras fases del desarrollo. El HBCD puede interferir con el eje hipotalámico hipofisario tiroideo (HHT) y afectar la reproducción y el desarrollo. Muchos efectos son transgeneracionales y afectan tanto a los padres como a las crías. El HBCD se transfiere de madre a cría en los seres humanos y en las especies silvestres. En las cercanías de fuentes locales se ha informado de niveles significativos de HBCD en la leche materna humana, como también de la exposición por ingesta de alimento. En los seres humanos, el riesgo principal de exposición al HBCD son las perturbaciones neuroendocrinas y en el desarrollo que podrían producirse en las primeras etapas del desarrollo infantil. En la UE se está analizando una propuesta de clasificar y etiquetar el HBCD como sustancia tóxica para la reproducción y el desarrollo.

111. Además de las conclusiones de los estudios con animales *in vivo*, hay una gran cantidad de estudios recientes realizados *in vitro* en los que se documenta que, en la adsorción, el HBCD puede actuar sobre los procesos biológicos, como la homeostasis celular, la reparación de proteínas, el metabolismo, la señalización intracelular y los procesos neuroendocrinos, e interferir con ellos. Esos estudios refuerzan la idea de que la exposición al HBCD tiene diversos efectos en la salud humana y el medio ambiente y también debe tenerse en cuenta en el examen de la toxicidad del HBCD.

Cuadro 5. Características del HBCD como contaminante orgánico persistente

Criterio	Cumple el criterio (Sí/No)	Observaciones
Persistencia	Sí	<p>Los testigos de material sedimentario fechados indican coeficientes de degradación del HBCD muy bajos.</p> <p>Se ha descubierto que el HBCD está muy extendido en el medio ambiente mundial y se han registrado niveles elevados de la sustancia en los principales depredadores del Ártico. El aumento de las concentraciones en la biota con el tiempo respalda la hipótesis de que el HBCD es una sustancia persistente.</p> <p>La vida media del HBCD en el agua supera los 60 días.</p>

Bioacumulación	Sí	<p>Se encuentra en concentraciones elevadas en los depredadores de nivel superior.</p> <p>El log K_{ow} se estima en 5,62.</p> <p>Los estudios en peces documentan un FBC de 18.100 (Wildlife International, 2000; Veith y otros, 1979; Comisión Europea, 2008).</p> <p>En los ecosistemas acuáticos, los FBM >1 (Tomy y otros, 2004a, 2004b, 2009; Sørmo y otros, 2006).</p>
Potencial de transporte a larga distancia en el medio ambiente	Sí	<p>Se ha detectado HBCD en el Ártico, muy extendido en el medio ambiente.</p> <p>Según los datos obtenidos de modelos, la vida media estimada en la atmósfera es de entre dos y tres días.</p>
Efectos adversos	Sí	<p>Sumamente tóxico para las especies acuáticas; el EC_{50} a 72 horas es de 52 $\mu\text{g/l}$ en la <i>Skeletonema costatum</i> y la NOEC, de 3,1 $\mu\text{g/l}$ en la <i>Daphnia magna</i>.</p> <p>El HBCD tiene efectos neurotóxicos y en la reproducción y el desarrollo de mamíferos y aves, con una NOEC/NOAEL del orden de 1 mg/kg/día. Entre los datos obtenidos <i>in vivo</i> cabe mencionar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una reducción de la supervivencia de las crías y menor cantidad de folículos primordiales en ratas a 100 mg/kg/día, NOAEL de 10 mg/kg/día (Ema y otros, 2008). • Disminución del peso de la cría, de los testículos y de la próstata, disminución de la audición y reducción de la densidad mineral ósea en las hembras en las crías de rata a entre 30 y 100 mg/kg/día (van der Ven y otros, 2009; Lillienthal y otros, 2009). • Desequilibrio de las TH y disminución del desarrollo oligodendroglial en la corteza cerebral de crías de rata a 1.000 ppm (entre 81 y 213 mg/kg/día), NOAEL de entre 8 y 21 mg/kg/día (Saegusa y otros, 2009). • Efectos en el comportamiento de ratones expuestos a 13,5 mg/kg/día en el décimo día, NOAEL de 0,9 mg/kg/día (Eriksson y otros, 2006). • Disminución de la supervivencia de huevos y polluelos de codornices expuestas por el alimento a 15 ppm de HBCD (2,1 mg/kg/día), NOEC de 5 ppm (0,7 mg/kg/día) (Ministerio de Medio Ambiente, Japón, 2009). • Cambios en la conducta de cortejo, adelanto de la puesta de huevos y una menor tasa de crecimiento observados en cernícalos americanos expuestos diariamente a 800 ng/g de HBCD, dosis interna de 164 ng/g de peso húmedo de α-HBCD (Dioxin, 2010b y Dioxin, 2010c).

4 Conclusiones

112. El HBCD es una sustancia sintética sin presencia natural conocida que se sigue utilizando en muchos países, incluso en artículos y productos importados. Las liberaciones de HBCD están aumentando en todas las regiones estudiadas; o sea, Europa y en Asia (Japón). El HBCD es persistente en el medio ambiente y se bioacumula y biomagnifica en peces, aves y mamíferos. Varios niveles medidos en la biota, incluidos niveles tróficos superiores, como las aves y los mamíferos, en fuentes y zonas remotas son altamente preocupantes para la salud humana y el medio ambiente. podrían afectar a la biota de ciertos niveles tróficos superiores. Por consiguiente, se llega a la conclusión de que es probable que el HBCD, como resultado de su transporte a larga distancia en el medio ambiente, pueda provocar efectos adversos importantes para la salud humana, el medio ambiente, o ambos, que justifican la adopción de medidas a nivel mundial.

Referencias

- Abdallah MA, Harrad S. Personal exposure to HBCDs and its degradation products via ingestion of indoor dust. *Environ Int.* 2009;35(6):870-6.
- Abdallah MA, Harrad S, Covaci A. Hexabromocyclododecanes and tetrabromobisphenol- A in indoor air and dust in Birmingham, U.K: implications for human exposure. *Environ Sci Technol.* 2008a;42(18):6855-61.
- Abdallah Mohamed AE, Harrad S, Ibarra C, Diamond M, Melymuk L, Robson M, Covaci A. Hexabromocyclododecanes in indoor dust from Canada, the United Kingdom, and the United States. *Environ Sci Technol.* 2008b;42(2):459-64
- ACCBFRIP (American Chemistry Council Brominated Flame Retardant Industry Panel). HPV data summary and test plan for the hexabromocyclododecane (HBCD) CAS no. 3194556. Arlington, VA, USA. Report 2001, 23 pp.
- Albemarle Corporation. 1994; Baton Rouge, L.A. USA. As cited in: European Commission, 2008
- Albemarle Corporation. 2000. Saytex 9006L Flame Retardant. Baton Rouge. Louisiana: Albemarle Corporation. 2 pp.
- Allchin CR, Morris S. Hexabromocyclododecane (HBCD) diastereoisomers and brominated diphenyl ether congener (BDE) residues in edible fish from the rivers Skerne and Tees, U.K. *Organohalogen Compd.* 2003, 61, 41-44.
- Antignac JP, Cariou R, Maume D, Marchand P, Monteau F, Zalko D, Berrebi A, Cravedi JP, Andre F, Le Bizet B. Exposure assessment of fetus and newborn to brominated flame retardants in France: preliminary data. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52(2):258-65.
- AOPWIN (Atmospheric Oxidation Program for Windows Estimation Model. Version 1.92. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. 2000. Available from: www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm
- AMAP (Arctic Monitoring and Assessment Programme). Arctic Pollution 2009. Report. 83pp.
- ABC (ABC Laboratories, Inc.). Effect of hexabromocyclododecane on the survival and reproduction of the earthworm, *Eisenia fetida*. ABC study No. 47222, ABC Laboratories, Inc. and Wildlife International Ltd, Columbia, Missouri and Easton, Maryland, USA, 2003. Authors: Aufderheide J, Jones A, MacGregor JA and Nixon WB. 94 pp.
- Backus S, Batchelor M, Alae M, Ueno D, and Hewitt LM. Isomer-specific determination of hexabromocyclododecane in abiotic and biotic samples by high performance liquid chromatography/atmospheric pressure photoionization tandem mass spectrometry. *Organohalogen Compd* 2005;240-243.
- Bahm, K and Khalil, MAK. (A new model of tropospheric hydroxyl radical concentrations. *Chemosphere* 2004;54: 143-166.
- Barres BA, Hart IK, Coles HS, Burne JF, Voyvodic JT, Richardson WD, Raff MC. Cell death and control of cell survival in the oligodendrocyte lineage. *Cell.* 1992;70(1):31-46.
- Bergander L., Kierkegaard A., Sellström U, Wideqvist U, and de Wit, C. Are brominated flame retardants present in ambient air? Conference Proceeding, 6th Nordic Symposium of Organic Pollutants. 17-9-1995. [
- BFR 2009a, Mattioli L, Fernie KJ, Bird D, Ritchie IJ, Shutt LJ, Letcher RJ. Hexabromocyclododecane (HBCD) isomers in American kestrels (*Falco sparverius*) exposed via the diet to a technical HBCD formulation; Uptake, depuration and bioisomerization. Poster presentation. 11th Annual Workshop on Brominated Flame Retardants (BFR 2009), Ottawa, Canada, 2009.
- BFR 2009b, Martinson SC, Bird DM, Letcher R, Shutt L, Fernie K. Behavioural and reproductive changes in American kestrels (*Falco sparverius*) exposed to technical hexabromocyclododecane (HBCD) at environmentally relevant concentrations. Oral presentation. 11th Annual Workshop on Brominated Flame Retardants (BFR 2009), Ottawa, Canada, 2009.
- BIOWIN Biodegradation Probability Program for Windows Estimation Model. Version 4.02. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. 2000. Available from: www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm
- de Boer J, Leslie HA, Leonards PEG, Bersuder P, Morris S, Allchin CR. 2004. Screening and time trend study of decabromodiphenylether and hexabromocyclododecane in birds. Abstract. The Third International Workshop on Brominated Flame Retardants, June 6-9, Toronto, Canada. pp. 125-128.

- Bogdal C, Schmid P, Kohler M, Müller CE, Iozza S, Bucheli TD, Scheringer M, Hungerbühler K. Sediment record and atmospheric deposition of brominated flame retardants and organochlorine compounds in Lake Thun, Switzerland: lessons from the past and evaluation of the present. *Environ Sci Technol.* 2008;42(18):6817-22.
- Boulware MI, Mermelstein PG. The influence of estradiol on nervous system function. *Drug News Perspect.* 2005;18(10):631-7. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, and -furans, dioxin-like polychlorinated biphenyls, brominated flame retardants, perfluorinated alkyl substances, pesticides, and other compounds. *J Environ Monit.* 2007;9(5):465-72. DOI: 10.1039/b617103f
- Brandsma SH, Van der Ven LT, de Boer J, Leonards PE. Identification of hydroxylated metabolites of hexabromocyclododecane in wildlife and 28-days exposed Wistar rats. *Environ Sci Technol.* 2009;43(15):6058-63.
- Brown TN, Wania F. 2008. Screening chemicals for the potential to be persistent organic pollutants: A case study of Arctic contaminants. *Environ Sci Technol* 42(14): 5202-5209.
- BSEF (Bromine Science and Environmental Forum). Assessing the long-range transport potential of tetrabromobisphenol A and hexabromocyclododecane using several multimedia transport models. A report to BSEF by WECC, Wania Environmental Chemists Corp. 2003. Author: Wania F. pp 13 pp.
- BSEF (Bromine Science and Environmental Forum). About Hexabromocyclododecane (HBCD). 2006. <http://www.bsef.com/our-substances/hbcd/about-hbcd/> (accessed January 2008).
- BSEF (Bromine Science and Environmental Forum). About Hexabromocyclododecane (HBCD). 2010. <http://www.bsef.com/our-substances/hbcd/about-hbcd/> (accessed June 2010).
- Chakraborti A, Gulati K, Ray A. Estrogen actions on brain and behavior: recent insights and future challenges. *Rev Neurosci.* 2007;18(5):395-416.
- Chemicals Inspection and Testing Institute, Final Report - Bioconcentration Study of Hexabromocyclododecane in Carp Conducted with 1,2,5,6,9,10-Hexabromocyclododecane, (1995) http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/english/files/Bioconcentration_study_HBCD.pdf (visited on 11 March 2010).
- Chemicals Inspection and Testing Institute, Final Report - Biodegradation Study of Hexabromocyclododecane Conducted with 1,2,5,6,9,10-Hexabromocyclododecane, (1990) http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/english/files/Biodegradation_study_of_HBCD.pdf (visited on 11 March 2010).
- Colles A, Koppen G, Hanot V, Nelen V, Dewolf MC, Noël E, Malisch R, Kotz A, Kypke K, Biot P, Vinkx C, Schoeters G. Fourth WHO-coordinated survey of human milk for persistent organic pollutants (POPs): Belgian results. *Chemosphere.* 2008;73(6):907-14.
- Conley A, Hinshelwood M. Mammalian aromatases. *Reproduction* 2001;121:685-695.
- Covaci A, Roosens L, Dirtu AC, Waegeneers N, Van Overmeire I, Neels H, Goeyens L. Brominated flame retardants in Belgian home-produced eggs: levels and contamination sources. *Sci Total Environ.* 2009; 407(15):4387-96.
- Covaci A, Gerecke AC, Law RJ, Voorspoels S, Kohler M, Heeb NV, Leslie H, Allchin CR, de Boer J. Hexabromocyclododecanes (HBCDs) in the environment and humans: a review. *Environ Sci Technol.* 2006; 40(12):3679-88.
- Crump D, Egloff C, Chiu S, Letcher RJ, Chu S, Kennedy SW. Pipping success, isomer-specific accumulation, and hepatic mRNA expression in chicken embryos exposed to HBCD. *Toxicol Sci.* 2010;115(2):492-500
- Crump D, Chiu S, Egloff C, Kennedy SW. Effects of hexabromocyclododecane and polybrominated diphenyl ethers on mRNA expression in chicken (*Gallus domesticus*) hepatocytes. *Toxicol Sci.* 2008;106(2):479-87.
- Davis JW, Gonsior S, Markham DA, Friederich U, Hunziker RW, Ariano J. Biodegradation and product identification of [¹⁴C]hexabromocyclododecane in wastewater sludge and freshwater aquatic sediment. *Environ Sci Technol* 2006a; 40: 5395-5401.
- Davis JW. The aerobic biodegradability of trans, trans, trans-1,5,9-[¹⁴C]Cyclododecatriene in a modified ready biodegradation test. 2006b. [No other publication information available].
- Davis JW, Gonsior SJ, Marty G, Ariano JM. The transformation of hexabromocyclododecane in aerobic and anaerobic soils and aquatic sediments. *Water Research* 2005;39: 1075-1084.
- Davies AM. Regulation of neuronal survival and death by extracellular signals during development. *EMBO J.* 2003 2;22(11):2537-45.

- Deng J, Yu L, Liu C, Yu K, Shi X, Yeung LW, Lam PK, Wu RS, Zhou B. Hexabromocyclododecane-induced developmental toxicity and apoptosis in zebrafish embryos. *Aquat Toxicol.* 2009;93(1):29-36.
- Desjardins D, MacGregor JA and Krueger HO. Hexabromocyclododecane (HBCD): A 72-hour toxicity test with the marine diatom (*Skeletonema costatum*), Final report. Wildlife International, Ltd., Easton, Maryland, USA. 2004; 66 pp.
- Dingemans MM, Heusinkveld HJ, de Groot A, Bergman A, van den Berg M, Westerink RH. Hexabromocyclododecane inhibits depolarization-induced increase in intracellular calcium levels and neurotransmitter release in PC12 cells. *Toxicol Sci.* 2009;107(2):490-7.
- Dioxin 2010a, Esslinger S, Becker R, Jung C, Schröter-Kermani C, Nehls I. Time courses of HBCD levels and enantiomeric signatures in Herring gull eggs from the German coast. Dioxin 2010, San Antonio, Texas, U.S.A.
- Dioxin 2010b, Fernie KJ, Marteinson SC, Bird DM, Ritchie IJ, Letcher RJ. Changes in reproduction and behavior of American kestrels (*Falco sparverius*) associated with exposure to environmentally relevant concentrations of technical HBCD. Dioxin 2010, September 2010, San Antonio, Texas, U.S.A.
- Dioxin 2010c, Marteinson SC, Kimmins S, Letcher RJ, Bird DM, Ritchie IJ, Fernie KJ. Evidence of endocrine disruption and testicular changes in male American kestrels (*Falco sparverius*) exposed to technical HBCD. Dioxin 2010, San Antonio, Texas, U.S.A.
- DOW (The Dow Chemical Company). Investigation of the biodegradation of ^{14}C , sediment and soil. Toxicology and Environmental Research and Consulting, The Dow Chemical Company, Midland, Michigan, USA. 2004. Authors: Davis JW, Gonsior SJ, Markham DA, Marty GT. 113 pp.
- Driffield M, Harmer N, Bradley E, Fernandes AR, Rose M, Mortimer D, Dicks P. Determination of brominated flame retardants in food by LC-MS/MS: diastereoisomer-specific hexabromocyclododecane and tetrabromobisphenol A. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2008;25(7):895-903.
- EBFRIP (European Brominated Flame Retardant Industry Panel). A Survey of HBCD Potential Emissions in Europe 2008-2009. Fact sheet, 2009a.
- EBFRIP (European Brominated Flame Retardant Industry Panel). An evaluation of hexabromocyclododecane (HBCD) for Persistent Organic Pollutant (POP) properties and the potential for adverse effects in the environment. Report submitted to EBFRIP. Authors: Arnot J, McCarty L, Armitage J, Toose-Reid L, Wania F, Cousins I. 2009b, 214 pp.
- EBFRIP (European Brominated Flame Retardant Industry Panel). HBCD in polystyrene foams: product safety assessment. PlasticsEurope, EXIBA, EBFRIP. Confidential industry report. 2009c.
- ECHA (European Chemicals Agency). Data on manufacture, import, export, uses and releases of HBCDD as well as information on potential alternatives to its use. 2008a, 108 pp
- ECHA (European Chemicals Agency). Member state committee support document for identification of hexabromocyclododecane and all major diastereoisomers as a substance of very high concern. 2008b, 43 pp. Available at: http://echa.europa.eu/chem_data/authorisation_process/candidate_list_table_en.asp
- ECT. Hexabromocyclododecane (HBCD): Effects on soil microorganisms. ECT study number: AU1BB. 2007. Author: Förster B. 20 pp
- Eljarrat E, Guerra P, Martínez E, Farré M, Alvarez JG, López-Teijón M, Barceló D. Hexabromocyclododecane in human breast milk: levels and enantiomeric patterns. *Environ Sci Technol.* 2009 ;43(6):1940-6.
- Ema M, Fujii S, Hirata-Koizumi M, Matsumoto M. Two-generation reproductive toxicity study of the flame retardant hexabromocyclododecane in rats. *Reprod Toxicol.* 2008;25(3):335-51.
- EMEP. EMEP contribution to the preparatory work for the review of the CLRTAP protocol on persistent organic pollutants. New substances: Model assessment of potential for long-range transboundary atmospheric transport and persistence of Hexabromocyclododecane (HBCDD). EMEP MSC-E Information Note 4/2009. Authors: Vulykh N, Rozovskaya O, Shatalov V.
- Environment Canada. Data collected pursuant to Section 71 of the Canadian Environmental Protection Act, 1999 and in accordance with the published notice "Notice with Respect to Certain Substances on the Domestic Substances List (DSL), Canada Gazette, Vol. 135 #46". 2001. 21 pp.
- Eriksson P, Fisher C, Wallin M, Jakobsson E and Fredriksson A. Impaired behaviour, learning and memory, in adult mice neonatally exposed to hexabromocyclododecane (HBCDD). *Environ Toxicol Pharmacol* 2006; 21: (3): 317-322.

- European Commission. Risk assessment hexabromocyclododecane, CAS-No.: 25637-99-4, EINECSNo.: 247-148-4, Final Report May 2008. 492 pp.
- Fery Y, Buschauer I, Salzig C, Lang P, Schrenk D. Technical pentabromodiphenyl ether and hexabromocyclododecane as activators of the pregnane-X-receptor (PXR). *Toxicology*. 2009;264(1-2):45-51.
- Forrest D., Reh TA, Rüschi A. Neurodevelopmental control by thyroid hormone receptors. *Curr Opin. Neurobiol.* 2002, 12, 49-56
- Fängström B, Athanassiadis I, Odsjö T, Norén K, Bergman A. Temporal trends of polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in milk from Stockholm mothers, 1980-2004. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52(2):187-93.
- Gerecke AC, Giger W, Hartmann PC, Heeb NV, Kohler HP, Schmid P, Zennegg M, Kohler M. Anaerobic degradation of brominated flame retardants in sewage sludge. *Chemosphere.* 2006;64(2):311-7.
- Goosey E, Abdallah M, Harrad S. Dust from Primary School and Nursery Classrooms in the UK: Its Significance as a Pathway of Exposure for Young Children to PFOS, PFOA, HBCDs and TBBP-A. *Organohalogen Compd.* 2008; 70: 855-858.
- Gouin T, Harner T. Modelling the environmental fate of the polybrominated diphenyl ethers. *Environ Int.* 2003;29(6):717-24.
- Great Lakes Chemical Corporation. Material Safety Data Sheet. Great Lakes CD-75-P, CD-75PM and CD-75PC. West Lafayette, Indiana: Great Lakes Chemical Corporation. MSDS Number: 00177. Effective Date: 10/14/2005. 2005, 7 pp.
- Great Lakes Chemical Corporation. 1994; West Lafayette, IN. USA. As cited in: European Commission, 2008
- Guerra P, Martínez E, Farré M, Eljarrat E, Barceló D. Hexabromocyclododecane in human breast milk: Levels and enantiomeric patterns. *Organohalogen Compd.* 2008a, 70, 000309- 000312.
- Hamers T, Kamstra JH, Sonneveld E, Murk AJ, Kester MH, Andersson PL, Legler J, Brouwer A. In vitro profiling of the endocrine-disrupting potency of brominated flame retardants. *Toxicol Sci.* 2006;92(1):157-73.
- Harrad S, Abdallah MA, Covaci A. Causes of variability in concentrations and diastereomer patterns of hexabromocyclododecanes in indoor dust. *Environ Int.* 2009;35(3):573-9.
- Harrad S, Goosey E, Desborough J, Abdallah MA, Roosens L, Covaci A. Dust from U.K. primary school classrooms and daycare centers: the significance of dust as a pathway of exposure of young U.K. children to brominated flame retardants and polychlorinated biphenyls. *Environ Sci Technol.* 2010a;44(11):4198-202.
- Harrad S, de Wit CA, Abdallah MA, Bergh C, Björklund JA, Covaci A, Darnerud PO, de Boer J, Diamond M, Huber S, Leonards P, Mandalakis M, Ostman C, Haug LS, Thomsen C, Webster TF. Indoor contamination with hexabromocyclododecanes, polybrominated diphenyl ethers, and perfluoroalkyl compounds: an important exposure pathway for people? *Environ Sci Technol.* 2010b; 44(9):3221-31.
- Haukås, M, Mariussen, E, Ruus, A, and Tollefsen, KE. Accumulation and disposition of hexabromocyclododecane (HBCD) in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic Toxicology* 2009; 95: 144-151.
- Hayward S, Lei Y and Wania F. Comparative evaluation of three high-performance liquid chromatography-based Kow estimation methods for highly hydrophobic organic compounds: polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane. *Environ Toxicol Chem* 2006; 25: (8): 2018-2027.
- Heeb NV, Schweizer WB, Mattrel P, Haag R, Kohler M, Schmid P, Zennegg M, Wolfensberger M. Regio- and stereoselective isomerization of hexabromocyclododecanes (HBCDs): kinetics and mechanism of beta-HBCD racemization. *Chemosphere.* 2008; 71(8):1547-56.
- Heeb NV, Schweizer WB, Kohler M and Gerecke AC. Structure elucidation of hexabromocyclododecanes - a class of compounds with a complex stereochemistry. *Chemosphere* 2005; 61: 65-73.
- Helgason LB, Polder A, Føreid S, Baek K, Lie E, Gabrielsen GW, Barrett RT, Skaare JU. Levels and temporal trends (1983-2003) of polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecanes in seabird eggs from north Norway. *Environ Toxicol Chem.* 2009; 28(5):1096-103.
- Hiebl J and Vetter W. (2007) Detection of hexabromocyclododecane and its metabolite pentabromocyclododecane in chicken egg and fish from the official food control. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2007; 55: 3319-3324.
- Hoh E, Hites RA. 2005. Brominated flame retardants in the atmosphere of the east-central United States. *Environ Sci Technol* 2005;39(20): 7794-7802.

- Hu J, Liang Y, Chen M, Wang X. Assessing the toxicity of TBBPA and HBCD by zebrafish embryo toxicity assay and biomarker analysis. *Environ Toxicol.* 2009;24(4):334-42.
- [Fraunhofer] 2010, Ruedel H, Mueller J, Ricking M, Quack M, Klein R. Environmental monitoring of HBCD in Europe. Fraunhofer IME, Germany.
- INE-SEMARNAT (Instituto Nacional de Ecología, Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales). Las sustancias tóxicas persistentes en Mexico. Report. Authors: Bremauntz AF, Yarto Ramírez MY, Díaz JC. 2004, 261 pp.
- Institut Fresenius. Analysis of hexabromocyclododecane (HBCD) in sludge of the wastewater treatment plant of Broomchemie B.V. in Terneuzen. Taunusstein (DE): Chemische und Biologische Laboratorien GmbH. 2000a.
- Institut Fresenius. Analysis of hexabromocyclododecane (HBCD) in an effluent of the wastewater treatment plant of Broomchemie B.V. in Terneuzen. Taunusstein (DE): Chemische und Biologische Laboratorien GmbH. 2000b.
- Institute of Hydrobiology. Validation of the preliminary EU-concept of assessing the impact of chemicals to organisms in sediment by using selected substances. UBA-FB 299 67 411, pp 97 pp. Dresden University of Technology, Dresden, Germany. Authors: Oetken M, Ludwichowski K-U and Nagel R. 2001
- IPEN. Next generation of POPs: PBDEs and lindane, International POPs Elimination Network (2005) <http://www.ipen.org/ipenweb/documents/work%20documents/the%20new%20generation%20of%20pops.pdf> (accessed on June 14, 2010)
- Isobe T, Ramu K, Kajiwara N, Takahashi S, Lam PKS, Jefferson TA, Zhou K, Tanabe S. Isomer specific determination of hexabromocyclododecanes (HBCDs) in small cetaceans from the South China Sea – levels and temporal variation. *Marine Pollut Bull* 2008;54: 1139-1145.
- Janák K, Sellström U, Johansson AK, Becher G, de Wit CA, Lindberg P, Helander B. Enantiomer-specific accumulation of hexabromocyclododecanes in eggs of predatory birds. *Chemosphere.* 2008;73(1 Suppl):S193-200.
- Janák K, Covaci A, Voorspoels S, Becher G. Hexabromocyclododecane in marine species from the Western Scheldt estuary: diastereoisomer- and enantiomer-specific accumulation. *Environ Sci Technol* 2005;39(7):1987-1994.
- Jenssen BM, Sørmo EG, Baek K, Bytingsvik J, Gaustad H, Ruus A, Skaare JU. Brominated flame retardants in North-East Atlantic marine ecosystems. *Environ Health Perspect.* 2007;115 Suppl 1:35-41.
- Johnson-Restrepo B, Adams DH, Kannan K. Tetrabromobisphenol A (TBBPA) and hexabromocyclododecanes (HBCDs) in tissues of humans, dolphins, and sharks from the United States. *Chemosphere* 2008;70: 1935-1944.
- Kajiwara N, Sueoka M, Ohiwa T, Takigami H. Determination of flame-retardant hexabromocyclododecane diastereomers in textiles. *Chemosphere.* 2009;74(11):1485-9.
- Kajiwara N, Kamikawa S, Ramu K, Ueno D, Yamada TK, Subramanian A, Lam PK, Jefferson TA, Prudente M, Chung KH, Tanabe S. Geographical distribution of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and organochlorines in small cetaceans from Asian waters. *Chemosphere.* 2006;64(2):287-95.
- Kakimoto K, Akutsu K, Konishi Y, Tanaka Y. Time trend of hexabromocyclododecane in the breast milk of Japanese women. *Chemosphere.* 2008;71(6):1110-4.
- KEMI (Swedish Chemicals Agency). Proposal for Harmonised Classification and Labelling Based on the CLP Regulation (EC) No 1272/2008, Annex VI, Part 2. Substance Name: Hexabromocyclododecan. Dossier submitted to the European Commission 2009; 49 pp.
- KLIF (Climate and Pollution Agency, Norway). Temporal trends of brominated flameretardants, cyclododeca-1,5,9-triene and mercurin in eggs of four seabird species from Northern Norway and Svalbard. Norwegian Pollution Control Authority. Report 942/2005, Authors: Knudsen LB, Gabrielsen GW, Verreault J, Barrett R, Skåre JU, Polder A, Lie E 2005, 44 pp.
- KLIF (Climate and Pollution Agency, Norway). Halogenated organic contaminants and mercury in dead or dying seabirds on Bjørnøya (Svalbard). Report 997/2007, TA-number 2222/2007. Authors: Knudsen LB, Sagerup K, Polder A, Slabach M, Josefsen TD, Strøm, Skaare, JU, Gabrielsen GW. 2007, 45 pp.
- KLIF (Climate and Pollution Agency, Norway). New organic pollutants in air, 2007. Brominated flame retardants and polyfluorinated substances. SPFO-report 1077/2010, TA-2689/2010. Conducted by the Norwegian Institute for Air Research (NILU). Authors: Manø S, Herzke D, Schlabach M. 2010. 64 pp. <http://www.klif.no/no/Tema/Miljoovervakning/Statlig-miljoovervakning/Kartlegging-av-nye-miljogifter/Rapporter/Nye-miljogifter-i-luft-2007/>.

- Kling P, Förlin L. Proteomic studies in zebrafish liver cells exposed to the brominated flame retardants HBCD and TBBPA. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2009;72(7):1985-93.
- Knutsen HK, Kvale M, Thomsen C, Frøshaug M, Haugen M, Becher G, Alexander J, Meltzer HM. Dietary exposure to brominated flame retardants correlates with male blood levels in a selected group of Norwegians with a wide range of seafood consumption. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52(2):217-27.
- Knudsen LB, Borgå, Jørgensen EH, van Bavel B, Schlabach M, Verreault J, Gabrielsen GW. Halogenated organic contaminants and mercury in northern fulmars (*Fulmarus glacialis*): levels, relationships to dietary descriptors and blood to liver comparison. *Environ Pollut* 2007;146: 25-33.
- Kohler M, Zennegg M, Bogdal C, Gerecke AC, Schmid PP, Heeb NV, Sturm M, Vonmunt H, Kohler HPE, Giger W.. Temporal trends, congener patterns, and sources of octa-, nona-, and decabromodiphenyl ethers (PBDEs) and hexabromocyclododecanes (HBCD) in Swiss lake sediments. *Environ Sci Technol* 2008;42: 6378-6384.
- Kuiper RV, Canton RF, Leonards PEG, Janssen BM, Dubbeldam M, Wester PW, van den Berg M, Vos JG, Vethaak AD. Long-term exposure of European flounder (*Platichthys flesus*) to the flame-retardants tetrabromobisphenol A (TBBPA) and hexabromocyclododecane (HBCD). *Ecotox. Environ. Saf.* 2007;67:349-360.
- Kupper T, de Alencastro LF, Gatsigazi R, Furrer R, Grandjean D, Tarradellas J. Concentrations and specific loads of brominated flame retardants in sewage sludge. *Chemosphere.* 2008;71(6):1173-80.
- Larsen, E. R.; Ecker, E. L. Thermal stability of fire retardants: I, Hexabromocyclododecane. *J. Fire Sci.* 1986, 4, 261-275.
- Law RJ, Bersuder P, Barry J, Wilford BH, Allchin CR, Jepson PD. A significant downturn in levels of hexabromocyclododecane in the blubber of harbour porpoises (*Phocoena phocoena*) stranded or bycaught in the UK: an update to 2006. *Environ Sci Technol* 2008a;42: 9104-9109.
- Law RJ, Herzke D, Harrad S, Morris S, Bersuder P, Allchin CR. Levels and trends of HBCD and BDEs in the European and Asian environments, with some information for other BFRs. *Chemosphere.* 2008b;73(2):223-41.
- Law K, Halldorson T, Danell R, Stern G, Gewurtz S, Alae M, Marvin C, Whittle M, Tomy G. Bioaccumulation and trophic transfer of some brominated flame retardants in a Lake Winnipeg (Canada) food web. *Environ Toxicol Chem.* 2006a;25(8):2177-86. (Erratum in: *Environ Toxicol Chem.* 2007 Jan;26(1):190).
- Law RJ, Allchin CR, de Boer J, Covaci A, Herzke D, Lepom P, Morris S, de Wit CA. Levels and trends of brominated flame retardants in the European environment. *Chemosphere* 2006b: 64: 187-208.
- Law K, Palace VP, Halldorson T, Danell R, Wautier K, Evans B, Alae M, Marvin C, Tomy GT. Dietary accumulation of hexabromocyclododecane diastereoisomers in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) I: bioaccumulation parameters and evidence of bioisomerization. *Environ Toxicol Chem.* 2006c;25(7):1757-61.
- Law RJ, Bersuder P, Allchin CR, Barry J. Levels of the flame retardants hexabromocyclododecane and tetrabromobisphenol A in the blubber of harbour porpoises (*Phocoena phocoena*) stranded or bycaught in the U.K., with evidence for an increase in HBCD concentrations in recent years. *Environ Sci Technol* 2006d;40: 2177-2183.
- Law RJ, Kohler M, Heeb NV, Gerecke AC, Schmid P, Voorspols S, Covaci A, Becher G, Janák K, and C Thomsen. Hexabromocyclododecane challenges scientists and regulators. *Environ Sci Technol* 2005, 39(13): 281A-287A.
- Leonards P, Vethaak D, Brandsma S, Kwadijk C, Micic D, Jol J, Schout P, de Boer J. Species-specific accumulation and biotransformation of polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in two Dutch food chains. Abstract. The Third International Workshop on Brominated Flame Retardants, June 6-9, Toronto, Canada. 2004;283-286.
- Letcher RJ, Gebbink WA, Sonne C, Born EW, McKinney MA, Dietz R. Bioaccumulation and biotransformation of brominated and chlorinated contaminants and their metabolites in ringed seals (*Pusa hispida*) and polar bears (*Ursus maritimus*) from East Greenland. *Environ Int.* 2009;35(8):1118-24.
- Lignell S, Aune M, Darnerud PO, Cnattingius S, Glynn A. Persistent organochlorine and organobromine compounds in mother's milk from Sweden 1996-2006: compound-specific temporal trends. *Environ Res.* 2009;109(6):760-7.
- Lilienthal H, van der Ven LT, Piersma AH, Vos JG. Effects of the brominated flame retardant hexabromocyclododecane (HBCD) on dopamine-dependent behavior and brainstem auditory evoked potentials in a one-generation reproduction study in Wistar rats. *Toxicol Lett.* 2009;185(1):63-72.
- Lindberg P, Sellström U, Häggberg L, de Wit CA. Higher brominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane found in eggs of peregrine falcons (*Falco peregrinus*) breeding in Sweden. *Environ Sci Technol* 2004;38: 93-96.

- López D, Athasiadou M, Athanassiadis I, Estrada LY, Díaz-Barriga F and Bergman Å. A preliminary study on PBDEs and HBCDD in blood and milk from Mexican women. In The third international workshop on brominated flame retardants - BFR 2004. Book of abstracts. Edited by Alae M and et al. 2004; 483-487.
- Lower N, Moore A. The impact of a brominated flame retardant on smoltification and olfactory function in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) smolts. *Mar. Freshw. Behav. Physiol.* 2007;40:267-284.
- LCSP (Lowell Center For Sustainable Production). An Overview of Alternatives to Tetrabromobisphenol A (TBBPA) and Hexabromocyclododecane (HBCD). Report prepared for The Jennifer Altman Foundation. University of Massachusetts, 2006. Author: Morose G. 32 pp.
- Maden M. Retinoic acid in the development, regeneration and maintenance of the nervous system. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007, 8, 755-765
- MacGregor JA and Nixon WB. Determination of water solubility of hexabromocyclododecane (HBCD) using a generator column method. 2004; pp 52. Wildlife International, Ltd., Easton, Maryland, USA.
- MacGregor JA and Nixon WB. Hexabromocyclododecane (HBCD): Determination of n-octanol/ water partition coefficient. 1997; 439C- 104, pp 68 pp. Wildlife International Ltd, Easton, Maryland, USA.
- Malarvannan G, Kunisue T, Isobe T, Sudaryanto A, Takahashi S, Prudente M, Subramanian A, Tanabe S. Organohalogen compounds in human breast milk from mothers living in Payatas and Malate, the Philippines: levels, accumulation kinetics and infant health risk. *Environ Pollut.* 2009;157(6):1924-32.
- Managaki S, Miyake Y, Yokoyama Y, Hondo H, Masunaga S, Nakai S, Kobayashi T, Kameya T, Kimura A, Nakarai T, Oka Y, Otani H and Miyake A. Emission load of hexabromocyclododecane in Japan based on the substance flow analysis. 2009. http://risk.kan.ynu.ac.jp/publish/managaki/managaki200908_1.pdf
- Mariussen E and Fonnum F. The effect of brominated flame retardants on neurotransmitter uptake into rat brain synaptosomes and vesicles. *Neurochem Int* 2003; 43: 533-542.
- Meaney MJ, Stewart J, Poulin P, McEwen BS. Sexual differentiation of social play in rat pups is mediated by the neonatal androgen-receptor system. *Neuroendocrinology* 1983;37:85-90
- Meijer L, Weiss J, Van Velzen M, Brouwer A, Bergman A, Sauer PJ. Serum concentrations of neutral and phenolic organohalogens in pregnant women and some of their infants in The Netherlands. *Environ Sci Technol.* 2008;42(9):3428-33.
- Miljeteig C, Strøm H, Gavrilov MV, Volkov A, Jenssen BM, Gabrielsen GW. High levels of contaminants in ivory gull *Pagophila eburnea* eggs from the Russian and Norwegian Arctic. *Environ Sci Technol.* 2009 ;43(14):5521-8.
- Minh NH, Isobe T, Ueno D, Matsumoto K, Mine M, Kajiwara N, Takahashi S, Tanabe S. Spatial distribution and vertical profile of polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecanes in sediment core from Tokyo Bay, Japan. *Environ Pollut.* 2007;148(2):409-17.
- Miyake Y, Managaki S, Yokoyama Y, Nakai S, Kataoka T, Nagasawa E, Shimojima M, Masunaga S, Hondo H, Kobayashi T, Kameya T, Kimura A, Nakarai T, Oka Y, Otani H and Miyake A. Exposure to hexabromocyclododecane (HBCD) emitted into indoor air by drawing flameretarded curtain. For online access go to: risk.kan.ynu.ac.jp/publish/masunaga/masunaga200908_3.pdf
- MOEJ (Ministry of the Environment, Japan). 6-Week Administration Study of 1,2,5,6,9,10-Hexabromocyclododecane for Avian Reproduction Toxicity under Long-day Conditions using Japanese Quail. Report. Research Institute for Animal Science in Biochemistry & Toxicology, 2009
- Montzka SA, Spivakovsky CM, Butler JH, Elkins JW, Lock LT, Mondeel DJ. New observational constraints for atmospheric hydroxyl on global and hemispheric scales. *Science.* 2000;288(5465):500-3.
- Morf L, Buser A, Taverna R, Bader HP, Scheidegger R. Dynamic substance flow analysis as a valuable tool - a case study for brominated flame retardants as an example of potential endocrine disruptors. 2008: 62(5):424-431
- Morris S, Allchin CR, Zegers BN, Haftka JJ, Boon JP, Belpaire C, Leonards PE, Van Leeuwen SP, de Boer J. Distribution and fate of HBCD and TBBPA brominated flame retardants in North Sea estuaries and aquatic food webs. *Environ Sci Technol.* 2004;38(21):5497-504.
- Muir DCG, Backus S, Derocher AE, Dietz R, Evans TJ, Gabrielsen GW, Nagy J, Norstrom RJ, Sonne C, Stirling I, Taylor MK, Letcher RJ. Brominated flame retardants in polar bears (*Ursus maritimus*) from Alaska, the Canadian Arctic, East Greenland, and Svalbard. *Environ Sci Technol* 2006;40(2): 449-455.

- Muir, D.C.G., Alae, M., Butt, C., Braune, B., Helm, P., Mabury, S., Tomy, G., Wang, X., New contaminants in Arctic biota. In: Synopsis of Research conducted under the 2003–2004, Northern Contaminants Program, Indian and Northern Affairs Canada, Ottawa, ON, Canada, 2004. pp. 139–148.
- NCM (Nordic Council of Ministers). Hexabromocyclododecane as a possible global POP. Nordic Chemicals Group and Nordic Council of Ministers, Author: Peltola-Thies J. 2008, 91 pp.
- Norris D. Vertebrate Endocrinology 4th edition. Elsevier Academic Press, London, UK. 2007. 560 pp, ISBN-13: 978-0-12-088768-2
- Nyholm JR, Norman A, Norrgren L, Haglund P, Andersson PL. Maternal transfer of brominated flame retardants in zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*. 2008;73(2):203-8.
- OECD (Organization for Economic Co-operation and Development). SIDS Initial Assessment Profile for Cas. No. 25637-99-4, 3194-55-6, Hexabromocyclododecane (HBCDD). SIAM 24, 19-20 April 2007. Available from: <http://webnet.oecd.org/Hpv/UI/handler.axd?id=ea58ac11-e090-4b24-b281-200ae351686c>
- Oppenheim RW. Cell death during development of the nervous system. *Annu Rev Neurosci*. 1991;14:453-501.
- Palace VP, Pleskach K, Halldorson T, Danell R, Wautier K, Evans B, Alae M, Marvin C, Tomy GT. Biotransformation enzymes and thyroid axis disruption in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) exposed to hexabromocyclododecane diastereoisomers. *Environ Sci Technol*. 2008;42(6):1967-72.
- Palace VP, Park B, Pleskach K, Gemmill B, Tomy G. Altered thyroxine metabolism in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) exposed to hexabromocyclododecane (HBCD). *Chemosphere*. 2010 Jun;80(2):165-9.
- Peck AM, Pugh RS, Moors A, Ellisor MB, Porter BJ, Becker PR, Kucklick JR. Hexabromocyclododecane in white-sided dolphins: temporal trend and stereoisomer distribution in tissues. *Environ Sci Technol* 2008;42: 2650-2655.
- Peled M, Scharia R, Sondack D. Thermal rearrangement of hexabromocyclododecane (HBCD). *Adv Organobro Chem II* 1995; 7: 92-99.
- Petersen M, Hamm S, Schäfer A, Esser U. Comparative GC/MS and LC/MS detection of hexabromocyclododecane (HBCD) in soil and water samples. *Organohalogen Compounds* 66:2005, 226-233
- Polder A, Thomsen C, Lindström G, Løken KB, Skaare JU. Levels and temporal trends of chlorinated pesticides, polychlorinated biphenyls and brominated flame retardants in individual human breast milk samples from Northern and Southern Norway. *Chemosphere*. 2008a;73(1):14-23.
- Polder A, Gabrielsen GW, Odland JØ, Savinova TN, Tkachev A, Løken KB, Skaare JU. Spatial and temporal changes of chlorinated pesticides, PCBs, dioxins (PCDDs/PCDFs) and brominated flame retardants in human breast milk from Northern Russia. *Sci Total Environ*. 2008b;391(1):41-54.
- Polder A, Venter B, Skaare JU, Bouwman M. Polybrominated diphenyl ethers and HBCD in bird eggs of South Africa. *Chemosphere* 2008c;73: 148-154
- Polymer Research Centre. Final report on flame retardant release from textiles. University of Surrey, UK. 2006. Authors: Thomas J and Stevens G.
- Prinn RG, Weiss RF, Miller BR, Huang J, Alyea FN, Cunnold DM, Fraser PJ, Hartley DE, Simmonds PG. Atmospheric Trends and Lifetime of CH₃CCl₃ and Global OH Concentrations. *Science*. 1995;269(5221):187-192.
- Pulkrabová J, Hrádková P, Hajslová J, Poustka J, Nápravníková M, Poláček V. Brominated flame retardants and other organochlorine pollutants in human adipose tissue samples from the Czech Republic. *Environ Int*. 2009;35(1):63-8.
- Remberger M, Sternbeck J, Palm A, Kaj L, Strömberg K, Brorström-Lundén E. The environmental occurrence of hexabromocyclododecane in Sweden. *Chemosphere*. 2004;54(1):9-21.
- Reistad T, Fonnum F, Mariussen E. Neurotoxicity of the pentabrominated diphenyl ether mixture, DE-71, and hexabromocyclododecane (HBCD) in rat cerebellar granule cells in vitro. *Arch Toxicol*. 2006;80(11):785-96.
- Roosens L, Cornelis C, D'Hollander W, Bervoets L, Reynders H, Van Campenhout K, Van Den Heuvel R, Neels H, Covaci A. Exposure of the Flemish population to brominated flame retardants: model and risk assessment. *Environ Int*. 2010;36(4):368-76.
- Roosens L, Abdallah MA, Harrad S, Neels H, Covaci A. Exposure to hexabromocyclododecanes (HBCDs) via dust ingestion, but not diet, correlates with concentrations in human serum: preliminary results. *Environ Health Perspect*. 2009;117(11):1707-12.

- Roze E, Meijer L, Bakker A, Van Braeckel KN, Sauer PJ, Bos AF. Prenatal exposure to organohalogens, including brominated flame retardants, influences motor, cognitive, and behavioral performance at school age. *Environ Health Perspect.* 2009 ;117(12):1953-8.
- Saegusa Y, Fujimoto H, Woo GH, Inoue K, Takahashi M, Mitsumori K, Hirose M, Nishikawa A, Shibutani M. Developmental toxicity of brominated flame retardants, tetrabromobisphenol A and 1,2,5,6,9,10 hexabromocyclododecane, in rat offspring after maternal exposure from mid-gestation through lactation. *Reprod Toxicol.* 2009;28(4):456-67.
- Schantz SL, Widholm JJ. Cognitive effects of endocrine-disrupting chemicals in animals. *Environ Health Perspect.* 2001;109(12):1197-206.
- Schechter A, Harris TR, Shah N, Musumba A, Pöpke O. Brominated flame retardants in US food. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52(2):266-72.
- Schriks M, Zvinavashe E, Furlow JD, Murk AJ. Disruption of thyroid hormone-mediated *Xenopus laevis* tadpole tail tip regression by hexabromocyclododecane (HBCD) and 2,2',3,3',4,4',5,5',6-nona brominated diphenyl ether (BDE206). *Chemosphere.* 2006;65(10):1904-8.
- Sellström U, Kierkegaard A, Alsberg T, Jonsson P, Wahlberg C, de Wit C. Brominated flame retardants in sediments from European estuaries, the Baltic Sea and in sewage sludge. *Organohalogen Compd* 1999a;40: 383-386
- Sellström U. Determination of some polybrominated flame retardants in biota, sediment and sewage sludge. Doctoral Dissertation. Stockholm (SE): Stockholm University. 1999b, 71 pp.
- Sellström U, Kierkegaard A, de Wit C, Jansson B. Polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in sediment and fish from a Swedish river. *Environ Toxicol Chem* 1998;17(6):1065-1072.
- SETAC 2009, Letcher RJ, Fernie KJ, Mattioli LC, Chu SG, Bird D, Ritchie IJ, Schutt LJ. Uptake, Depuration and Fate of Hexabromocyclododecane (HBCD) and BDE-209 Flame Retardants in Dietary Exposed American kestrels (*Falco sparverius*). 30th Annual Meeting of SETAC, November 19-23, New Orleans, L.A., U.S.A.
- Shi ZX, Wu YN, Li JG, Zhao YF, Feng JF. Dietary exposure assessment of Chinese adults and nursing infants to tetrabromobisphenol-A and hexabromocyclododecanes: occurrence measurements in foods and human milk. *EnvironSci Technol.* 2009;43(12):4314-9.
- Simpson ER, Clyne C, Rubin G, Boon WC, Robertson K, Britt K, Speed C, Jones M. Aromatase-a brief review. *Annu Rev Physiol* 2002;64:93-127.
- Smith K, Liu C-H, El-Hiti GA, Kang GS, Jonas E, Clement SG, Checquer AD, Howarth OW, Hursthouse MB and Coles SJ. An extensive study of bromination of cis, trans-1,5,9-cyclododecatriene: product structures and conformations. *Org Biomol Chem* 2005; 3: 1880-1892.
- Stapleton HM, Allen JG, Kelly SM, Konstantinov A, Klosterhaus S, Watkins D, McClean MD, Webster TF. Alternate and new brominated flame retardants detected in U.S. house dust. *Environ Sci Technol.* 2008;42(18):6910-6.
- Stapleton HM, Dodder NG, Kucklick JR, Reddy CM, Schantz MM, Becker PR, Gulland F, Porter BJ, Wise SA. Determination of HBCD, PBDEs and MeO-BDEs in California sea lions (*Zalophus californianus*) stranded between 1993 and 2003. *Mar Pollut Bull* 2006;52: 522-531.
- Stenzel JI and Nixon WB. Hexabromocyclododecane (HBC): Determination of the vapor pressure using a spinning rotor gauge. 1997; 439C-117, pp 44. Wildlife international Ltd., Easton, Maryland.
- Stenzel JI and Markley BJ. Hexabromocyclododecane (HBCD): Determination of the water solubility. 1997; 439C-105, 55 pp. Wildlife International Ltd, Easton, Maryland, USA.
- Stuart H, Ibarra C, Abdallah MA, Boon R, Neels H, Covaci A. Concentrations of brominated flame retardants in dust from United Kingdom cars, homes, and offices: Causes of variability and implications for human exposure. *Environ Int.* 2008;34(8):1170-5.
- Swerea. Exploration of management options for HBCDD. Report. Authors: Posner S, Roos S, Olsson E. 2010. 84 pp.
- Sørmo EG, Salmer MP, Jenssen BM, Hop H, Baek K, Kovacs KM, Lydersen C, Falk-Petersen S, Gabrielsen GW, Lie E, Skaare JU. Biomagnification of polybrominated diphenyl ether and hexabromocyclododecane flame retardants in the polar bear food chain in Svalbard, Norway. *Environ Toxicol Chem.* 2006;25(9):2502-11.
- Takigami H, Suzuki G, Hirai Y, Ishikawa Y, Sunami M, Sakai S. Flame retardants in indoor dust and air of a hotel in Japan. *Environ Int.* 2009a;35(4):688-93.

- Takigami H, Suzuki G, Hirai Y, Sakai S. Brominated flame retardants and other polyhalogenated compounds in indoor air and dust from two houses in Japan. *Chemosphere*. 2009b ;76(2):270-7.
- Tanabe S. Temporal trends of brominated flame retardants in coastal waters of Japan and South China: retrospective monitoring study using archived samples from es-Bank, Ehime University, Japan. *Mar Pollut Bull* 2008;57: 267-274.
- Thomsen C, Knutsen HK, Liane VH, Frøshaug M, Kvale HE, Haugen M, Meltzer HM, Alexander J, Becher G. Consumption of fish from a contaminated lake strongly affects the concentrations of polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in serum. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(2):228-37.
- Thomsen C, Molander P, Daae HL, Janák K, Frøshaug M, Liane VH, Thorud S, Becher G, Dybing E. Occupational exposure to hexabromocyclododecane at an industrial plant. *Environ Sci Technol*. 2007;41 (15):5210-6.
- Tomy GT, Pleskach K, Ferguson SH, Hare J, Stern G, Macinnis G, Marvin CH, Loseto L. Trophodynamics of some PFCs and BFRs in a western Canadian Arctic marine food web. *Environ Sci Technol*. 2009;43(11):4076-81.
- Tomy, GT, Pleskach, K, Oswald, T, Halldorson, THJ, Helm, PA, Marvin, CH, MacInnis, G. Enantioselective bioaccumulation of hexabromocyclododecane and congener-specific accumulation of brominated diphenyl ethers in an Eastern Canadian Arctic marine food web. *Environ Sci Technol* 2008: 42: 3634-3639.
- Tomy GT, Budakowski WR, Halldorson THJ, Whittle DM, Keir MJ, MacInnis G, Alae M. Biomagnification of α - and δ -hexabromocyclododecane (HBCD) isomers in a Lake Ontario food web. *Environ Sci Technol* 2004a;38: 2298-2303.
- Tomy GT, Halldorson T, Danell R, Law K, Stern G, Gerwutz S, Whittle M, Alae M, Marvin C. Hexabromocyclododecane (HBCD) isomers and brominated diphenyl ether (BDE) congeners in fish from Lake Winnipeg, Manitoba (Canada). Abstract. Third International Workshop on Brominated Flame Retardants, June 6-9, Toronto, Canada. 2004b. 213-216.
- Tue NM, Sudaryanto A, Minh TB, Isobe T, Takahashi S, Viet PH, Tanabe S. Accumulation of polychlorinated biphenyls and brominated flame retardants in breast milk from women living in Vietnamese e-waste recycling sites. *Sci Total Environ*. 2010;408(9):2155-62.
- Ueno D, Alae M, Marvin C, Muir DCG, Macinnis G, Reiner E, Crozier P, Furdui VI, Subramanian A, Fillmann G, Lam PKS, Zheng GJ, Muchtar M, Razak H, Prudente M, Chung K, Tanabe S. Distribution and transportability of hexabromocyclododecane (HBCD) in the Asia-Pacific region using skipjack tuna as a bioindicator. *Environ Pollut* 2006;144: 238-247.
- US EPA (US Environmental Protection Agency). Initial Risk-Based Prioritization of High Production Volume Chemicals. Chemical/Category: Hexabromocyclododecane (HBCD). Risk-Based Prioritization Document 3/18/2008
- Veith GD, DeFoe DL, and Bergstedt BV. Measuring and estimating the bioconcentration factor of chemicals in fish. *Journal of the Fisheries Research Board of Canada* 1979;36: 1040-1048.
- van der Ven LT, van de Kuil T, Leonards PE, Slob W, Lilienthal H, Litens S, Herlin M, Håkansson H, Cantón RF, van den Berg M, Visser TJ, van Loveren H, Vos JG, Piersma AH. Endocrine effects of hexabromocyclododecane (HBCD) in a one-generation reproduction study in Wistar rats. *Toxicol Lett*. 2009;185(1):51-62.
- van der Ven LT, Verhoef A, van de Kuil T, Slob W, Leonards PE, Visser TJ, Hamers T, Herlin M, Håkansson H, Olausson H, Piersma AH, Vos JG. A 28-day oral dose toxicity study enhanced to detect endocrine effects of hexabromocyclododecane in Wistar rats. *Toxicol Sci*. 2006;94(2):281-92.
- Velsicol Chemicals. Pharmacokinetics of HBCD in rats. unpublished paper translated into English. Authors: Yu, CC, Atallah, YH. 1980.
- Verreault J, Shahmiri S, Gabrielsen GW, Letcher RJ. Organohalogen and metabolically-derived contaminants and associations with whole body constituents in Norwegian Arctic glaucous gulls. *Environ Int* 2007. 33: 823-830.
- Walsh GE, Yoder MJ, McLaughlin LL. Responses of Marine Unicellular Algae to Brominated Organic Compounds in Six Growth Media. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 1987;14, 215-222.
- Wania F, Dugani CB. 2003. Assessing the long-range transport potential of polybrominated diphenyl ethers: a comparison of four multimedia models. *Environ Toxicol Chem* 22(6): 1252-1261.
- Weiss J, Wallin E, Axmon A, Jönsson BA, Akesson H, Janák K, Hagmar L, Bergman A. Hydroxy-PCBs, PBDEs, and HBCDDs in serum from an elderly population of Swedish fishermen's wives and associations with bone density. *Environ Sci Technol*. 2006;40(20):6282-9.

- Weiss J, Meijer L, Sauer P, Linderholm L, Athanassiadis I, Bergman, Å.. PBDE and HBCDD levels in blood from Dutch mothers and infants- Analysis of a Dutch Groningen Infant Cohort. *Organohalogen Compd* 2004;66: 2677-2682.
- WIL (WIL Research Laboratories). A 90-day oral (gavage) toxicity study of HBCD in rats. WIL-186012, pp 1527. WIL Research Laboratories, Inc, Ashland, Ohio, USA. Author: Chengelis CP. 2001.
- Wildlife International (Wildlife International, Ltd, Easton, Maryland, USA). Hexabromocyclododecane (HBCD): Closed bottle test. 439E-102. 1996. Authors: Schaefer E. and Haberlein D.
- Wildlife International (Wildlife International, Ltd, Easton, Maryland, USA). Hexabromocyclododecane (HBCD): a 48-hour flow-through acute toxicity test with the cladoceran (*Daphnia magna*). Project Number: 439A-102. Wildlife. Authors: Graves W, Swigert J. 1997
- Wildlife International (Wildlife International, Ltd, Easton, Maryland, USA). Hexabromocyclododecane (HBCD): A flow-through life-cycle toxicity test with the cladoceran (*Daphnia magna*). Final report. Authors: Drott KR and Krueger HO. 1998; 439A-108, 78 pp.
- Wildlife International (Wildlife International, Ltd, Easton, Maryland, USA). Hexabromocyclododecane (HBCD): A flow-through bioconcentration test with the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Report 439A-108, 1-78. Authors: Drott KR and Krueger HO. 2000.
- Wildlife International (Wildlife International, Ltd, Easton, Maryland, USA). Hexabromocyclododecane (HBCD): A toxicity test to determine the effects of the test substance on seedling emergence of six species of plants. Final report. 2002; 126 pp. Authors: Porch JR, Kendall TZ and Krueger HO.
- Wildlife International (Wildlife International, Ltd, Easton, Maryland, USA). Hexabromocyclododecane (HBCD): A 72-hour toxicity test with the marine diatom (*Skeletonema costatum*), Final report. 2004a; Authors: Desjardins D, MacGregor JA and Krueger HO. 66 pp.
- Wildlife International (Wildlife International, Ltd, Easton, Maryland, USA). Determination of water solubility of hexabromocyclododecane (HBCD) using a generator column method. 2004b; Authors: MacGregor JA and Nixon WB. pp 52.
- Wildlife International (Wildlife International, Ltd, Easton, Maryland, USA). Hexabromocyclododecane (HBCD): A 72-hour toxicity test with the marine diatom (*Skeletonema costatum*) using generator column saturated media. Chapter 2. Final report. 2005; Authors: Desjardins D, MacGregor JA and Krueger HO. 19 pp.
- de Wit CA, Herzke D, Vorkamp K. Brominated flame retardants in the Arctic environment - trends and new candidates. *Sci Total Environ*. 2009. PubMed PMID: 19815253.
- de Wit CA, Alae M, Muir DC. Levels and trends of brominated flame retardants in the Arctic. *Chemosphere*. 2006;64(2):209-33.
- WSKOWWIN Water Solubility for Organic Compounds Program for Microsoft Windows [Estimation Model]. Version 1.41. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. 2000. Available from: www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm
- Xian Q, Ramu K, Isobe T, Sudaryanto A, Liu X, Gao Z, Takahashi S, Yu H, Tanabe S. Levels and body distribution of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and hexabromocyclododecanes (HBCDs) in freshwater fishes from the Yangtze River, China. *Chemosphere* 2008;71: 268-276.
- Xiao,H., Hung, H., Shen,L., Wania,F., Sverko,E., Su,Y. et al. The atmospheric concentrations of brominated flame retardants at extreme remote locations: The Canadian high Arctic and the Tibetan Plateau. Conference paper. Abstract. Fifth International Symposium on Brominated Flame retardants [BFR 2010]. 2010. Kyoto, Japan. 7—10 April 2010.
- Yamada-Okabe T, Sakai H, Kashima Y, Yamada-Okabe H. Modulation at a cellular level of the thyroid hormone receptor-mediated gene expression by 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD), 4,4'-diiodobiphenyl (DIB), and nitrofen (NIP). *Toxicol Lett*. 2005;155(1):127-33.
- Yu Z, Peng P, Sheng G, Fu J. Determination of hexabromocyclododecane diastereoisomers in air and soil by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2008;1190: 74-79.
- Zegers BN, Mets A, Van Bommel R, Minkenberg C, Hamers T, Kamstra JH, Pierce GJ, Boon JP. Levels of hexabromocyclododecane in harbor porpoises and common dolphins from western European seas, with evidence for stereoisomer-specific biotransformation by cytochrome P450. *Environ Sci Technol*. 2005;39(7):2095-100.

Zhang X, Yang F, Luo C, Wen S, Zhang X, Xu Y. Bioaccumulative characteristics of hexabromocyclododecanes in freshwater species from an electronic waste recycling area in China. *Chemosphere*. 2009;76(11):1572-8.

Zhang X, Yang F, Zhang X, Xu Y, Liao T, Song S, Wang J. Induction of hepatic enzymes and oxidative stress in Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*) exposed to waterborne hexabromocyclododecane (HBCDD). *Aquat Toxicol*. 2008;86(1):4-11.

Zhang X, Yang F, Xu C, Liu W, Wen S, Xu Y. Cytotoxicity evaluation of three pairs of hexabromocyclododecane (HBCD) enantiomers on Hep G2 cell. *Toxicol In Vitro*. 2008;22(6):1520-7.

Referencias adicionales

Literatura que no se cita directamente en el perfil de riesgos

- Albemarle Corporation. IUCLID. Data set 201-15946; 2005 (<http://www.epa.gov/hpv/pubs/summaries/cyclodod/c13459rr.pdf>).
- Aniagu SO, Williams TD, Chipman JK. Changes in gene expression and assessment of DNA methylation in primary human hepatocytes and HepG2 cells exposed to the environmental contaminants-Hexabromocyclododecane and 17-beta oestradiol. *Toxicology*. 2009;256(3):143-51.
- Aniagu SO, Williams TD, Allen Y, Katsiadaki I, Chipman JK. Global genomic methylation levels in the liver and gonads of the three-spine stickleback (*Gasterosteus aculeatus*) after exposure to hexabromocyclododecane and 17-beta oestradiol. *Environ Int*. 2008;34(3):310-7.
- Asplund L, Bignert A, Nylund K. Comparison of spatial and temporal trends of methoxylated PBDEs, PBDEs, and hexabromocyclododecane in herring along the Swedish coast. *Organohalogen Compd* 2004;66: 3988-3993.
- BASF. Hexabromocyclododecane: 28-day feeding trials with rats. BASF (not published). Authors: Zeller H and Kirsch P. 1969.
- BASF. Cytogenetic study in vivo with hexabromocyclododecane in the mouse micronucleus test after two intraperitoneal administrations. Report. Experimental toxicology and ecology, BASF, Germany. Project no 26M0100/004018; 2000.
- Birnbaum, L.S., Staskal, D.F. Brominated flame retardants: cause for concern? *Environ Health Perspect*. 2004, 112, 9-17.
- Brent GA, Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Kronenberg: HM, Shlomo M, Polonsky KR, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008: Chapter 12.
- Bustnes JO, Yoccoz NG, Bangjord G, Polder A, Skaare JU. Temporal trends (1986-2004) of organochlorines and brominated flame retardants in tawny owl eggs from northern Europe. *Environ Sci Technol* 2007;41: 8491-8497.
- Bytingsvik J, Gaustad H, Pettersvik Salmer M, Soermo EG, Baek K, Føreid S, Ruus A, Utne Skaare J, Munro Jenssen B. 2004. Spatial and temporal trends of BFRs in Atlantic cod and Polar cod in the North-East Atlantic. *Organohalogen Compd* 66: 3918-3922.
- Cantón RF, Peijnenburg AA, Hoogenboom RL, Piersma AH, van der Ven LT, van den Berg M, Heneweer M. Subacute effects of hexabromocyclododecane (HBCD) on hepatic gene expression profiles in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008 ;231(2):267-72.
- Carpenter DO. Environmental contaminants as risk factors for developing diabetes. *Rev Environ Health*. 2008;23(1):59-74.
- Catalá A. Lipid peroxidation of membrane phospholipids generates hydroxy-alkenals and oxidized phospholipids active in Environmental physiological and/or pathological conditions. *Chem Phys Lipids*. 2009;157(1):1-11.
- Darnerud PO. Toxic effects of brominated flame retardants in man and in wildlife. *Environ Int*. 2003 Sep;29(6):841-53. Review.
- D'Silva K, Fernandes A, Rose M. 2004. Brominated organic micropollutants – igniting the flame retardant issue. *Crit Rev Env Sci Technol* 34: 141-207.
- Eljarrat E, de la Cal A, Raldua D, Duran C, Barcelo D. Brominated flame retardants in *Alburnus alburnus* from Cinca River basin (Spain). *Environ Pollut* 2005;133: 501-508.
- Eljarrat E, de la Cal A, Raldua D, Duran C, Barcelo D. Occurrence and bioavailability of polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in sediment and fish from the Cinca River, a tributary of the Ebro River (Spain). *Environ Sci Technol* 2004;38(9): 2603-2608.
- EQC. Equilibrium Criterion Model. Version 2.02. Peterborough (ON): Trent University, Canadian Environmental Modelling Centre. 2003. Available from: <http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/EQC2.html>
- Evenset A, Christensen GN, Carroll J, Zaborska A, Berger U, Herzke D, Gregor D. Historical trends in persistent organic pollutants and metals recorded in sediment from Lake Ellasjøen, Bjørnøya, Norwegian Arctic. *Environ Pollut* 2007;146: 196-205.
- Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics. *Nat. Rev. Cancer* 2004;4:143-153.

- Fernie KJ, Shutt JL, Letcher RJ, Ritchie IJ, Bird DM. Environmentally relevant concentrations of DE-71 and HBCD alter eggshell thickness and reproductive success of American kestrels. *Environ Sci Technol*. 2009;43(6):2124-30.
- Franco R, Schoneveld O, Georgakilas AG, Panayiotidis MI. Oxidative stress, DNA methylation and carcinogenesis. *Cancer Lett*. 2008;266(1):6-11.
- Gauthier LT, Hebert CE, Weseloh DVC, Trudeau S, Letcher RJ. Current-use and emerging brominated and chlorinated flame retardant contaminants in the eggs of herring gulls (*Larus argentatus*) from colonial Great Lakes populations. Poster. 8th Annual Workshop on Brominated Flame Retardants in the Environment, June 27-29, Toronto, Canada. 2006.
- Gauthier LT, Hebert CE, Weseloh DVC, Letcher RJ. Current-use flame retardants in the eggs of herring gulls (*Larus argentatus*) from the Laurentian Great Lakes. *Environ Sci Technol* 2007;41: 4561-4567.
- Gebbink WA, Sonne C, Dietz R, Kirkegaard M, Born EW, Muir DCG, Letcher RJ. 2008. Target tissue selectivity and burdens of diverse classes of brominated and chlorinated contaminants in polar bears (*Ursus maritimus*) from East Greenland. *Environ Sci Technol* 2008; 42: 752-759.
- Gee JR, Moser VC. Acute postnatal exposure to brominated diphenylether 47 delays neuromotor ontogeny and alters motor activity in mice. *Neurotoxicol Teratol*. 2008;30(2):79-87.
- Gerecke AC, Kohler M, Zennegg M, Schmid P, Heeb NV. Detection of α -isomer dominated HBCD (hexabromocyclododecane) in Swiss fish at levels comparable to PBDEs (polybrominated diphenyl ethers). *Organohalogen Compd* 2003; 61: 155-158.
- Germer S, Piersma AH, van der Ven L, Kamyschnikow A, Fery Y, Schmitz HJ, Schrenk D. Subacute effects of the brominated flame retardants hexabromocyclododecane and tetrabromobisphenol A on hepatic cytochrome P450 levels in rats. *Toxicology*. 2006;218(2-3):229-36.
- Guerra P, Eljarrat E, Barceló D. Enantiomeric specific determination of hexabromocyclododecane by liquid chromatography-quadrupole linear ion trap mass spectrometry in sediment samples. *J Chromatogr A* 2008b;1203: 81-87.
- Helleday T, Tuominen K-L, Bergman Å and Jenssen D. Brominated flame retardants induce intragenic recombination in mammalian cells. *Mutat Res* 1999; 439: 137-147.
- HENRYWIN. Henry's Law Constant Program for Microsoft Windows [Estimation Model]. Version 3.10. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. 2000. Available from: www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm
- Hinkson NC, Whalen MM. Hexabromocyclododecane decreases the lytic function and ATP levels of human natural killer cells. *J Appl Toxicol*. 2009;29(8):656-661.
- Hites RA, Hoh E. Brominated flame retardants in the atmosphere of the U.S. Presentation at the Seventh Annual Workshop on Brominated Flame Retardants (BFR) in the Environment, June 13-14, Gaithersburg, MD. 2005, 37 pp.
- HSDB (Hazardous Substances Data Bank database on the Internet). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 1983-. Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
- HYDROWIN. Hydrolysis Rates Program for Microsoft Windows [Estimation Model]. Version 1.67. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. 2000. Available from: www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm
- Ismail N, Gewurtz SB, Pleskach K, Whittle DM, Helm PA, Marvin CH, Tomy GT. Brominated and chlorinated flame retardants in Lake Ontario, Canada, lake trout (*Salvelinus namaycush*) between 1979 and 2004 and possible influences of food web changes. *Environ Toxicol Chem* 2009; 28(5): 910-920.
- Jaspers V, Covaci A, Maervoet J, Dauwe T, Voorspoels S, Schepens P, Eens M. 2005. Brominated flame retardants and organochlorine pollutants in eggs of little owls (*Athene noctua*) from Belgium. *Environ Pollut* 136: 81-88.
- Johansson A, Sellström U, Lindberg P, Bignert A, de Wit CA. Polybrominated diphenyl ether congener patterns, hexabromocyclododecane, and brominated biphenyl 153 in eggs of peregrine falcons (*Falco peregrinus*) breeding in Sweden. *Environ Toxicol Chem* 2009;28(1): 9-17.
- Jones OA, Maguire ML, Griffin JL. Environmental pollution and diabetes: a neglected association. *Lancet*. 2008 26;371(9609):287-8.
- Kemmlin S, Hahn O, Jann O. 2003. Emissions of organophosphate and brominated flame retardants from selected consumer products and building materials. *Atmos Environ* 2003;37: 5485-5493.

- Kezele P, Skinner MK. Regulation of ovarian primordial follicle assembly and development by estrogen and progesterone: endocrine model of follicle assembly. *Endocrinology*. 2003;144(8):3329-37.
- Kierkegaard A, Sellström U, Bignert A, Olsson M, Asplund L, Jansson B, de Wit C. Temporal trends of a polybrominated diphenyl ether (PBDE), a methoxylated PBDE, and hexabromocyclododecane (HBCD) in Swedish biota. *Organohalogen Compd* 1999;40: 367-370.
- Kim WR, Park OH, Choi S, Choi SY, Park SK, Lee KJ, Rhyu IJ, Kim H, Lee YK, Kim HT, Oppenheim RW, Sun W. The maintenance of specific aspects of neuronal function and behavior is dependent on programmed cell death of adult-generated neurons in the dentate gyrus. *Eur J Neurosci*. 2009;29(7):1408-21. E
- Kohler M, Bogdal C, Zennegg M, Schmid P, Gerecke AC, Heeb NV, Sturm M, Zwysig A, Kohler H, Hartmann PC, Giger W, Scheringer M, Hungerbühler K. Temporal trends of the brominated flame retardants decaBDE, Σ tri-hepta BDEs and HBCDs in Swiss lake sediments. Poster. 17th Annual SETAC Meeting, May 20-24, Porto, PT. 2007.
- KOWWIN. Octanol-Water Partition Coefficient Program for Microsoft Windows [Estimation Model]. Version 1.67. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. 2000. Available from: www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm
- Kunisue T, Takayanagi N, Isobe T, Takahashi S, Nakatsu S, Tsubota T, Okumoto K, Bushisue S, Tanabe S. Regional trend and tissue distribution of brominated flame retardants and persistent organochlorines in raccoon dogs (*Nyctereutes procyonoides*) from Japan. *Environ Sci Technol* 2008;42: 685-691.
- Larsen R, Davis E, Peck A, Liebert D, Richardson K. Hexabromocyclododecane in Chesapeake Bay fish. Poster. Seventh Annual Workshop on Brominated Flame Retardants (BFRs) in the Environment, June 13-14, Gaithersburg, MD, USA, 2005.
- Law RJ, Bersuder P, Barry J, Wilford BH, Allchin CR, Jepson PD. A significant downturn in levels of hexabromocyclododecane in the blubber of harbour porpoises (*Phocoena phocoena*) stranded or bycaught in the UK: an update to 2006. *Environ Sci Technol* 2008;42: 9104-9109.
- Lee DH, Lee IK, Song KE, Steffes M, Toscano W, Baker BA, et al. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey. *Diabetes Care* 2006;29:1638-44.
- Lee DH, Steffes M, Jacobs DR. Positive associations of serum concentration of polychlorinated biphenyls or organochlorine pesticides with self-reported arthritis, especially rheumatoid type, in women. *Environ Health Perspect*. 2007;115(6):883-8.
- van Leeuwen S, Traag W, de Boer J. 2004. Monitoring of brominated flame retardants, dioxins, PCBs and other organohalogen compounds in fish from The Netherlands. *Organohalogen Compd* 2004;66: 1764-1769.
- Lema SC, Nevitt GA. Evidence that thyroid hormone induces olfactory cellular proliferation in salmon during a sensitive period for imprinting. *J Exp Biol*. 2004;207(Pt 19):3317-27.
- Lindberg P, Odsjö T. Mercury levels in feathers of peregrine falcon *Falco peregrinus* compared with total mercury content in some of its prey species. *Environ Pollut (Series B)* 1983;5: 297-318
- Litton Bionetics Inc., Kensington, Md. Mutagenicity Evaluation of 421-32B: Final Report. LBI Project No. 2547. Sponsored by Ciba-Geigy Corp., Ardley, New York. EPA/OTS Doc #86-90000256. Author: Brusick, D. 1976.
- Lowe SW, Lin AW. Apoptosis in cancer. *Carcinogenesis*. 2000;21(3):485-95.
- Lundstedt-Enkel K, Asplund L, Nylund K, Bignert A, Tysklind M, Olsson M, Orberg J. Multivariate data analysis of organochlorines and brominated flame retardants in Baltic Sea guillemot (*Uria aalge*) egg and muscle. *Chemosphere*. 2006;65(9):1591-9.
- Manchester (UK) Report 10531-009-420/PAH-2. Environmental assessment of a European flame retardant coating manufacturing facility (formulator/compounder). Authors: Dames, Moore. 2000a.
- Manchester (UK):. Report 10531-009-420/PAH-1. Environmental assessment of a HBCD European manufacturing plant. Authors: Dames, Moore. 2000a.
- Marsh G, Athanasiadou M, Bergman Å, Athanassiadis I, Endo T, Haraguchi K. Identification of a novel dimethoxylated polybrominated biphenyl bioaccumulating in marine mammals. *Organohalogen Compd* 2004;66: 3823-3829.
- Marvin CH, Tomy GT, Alae M, MacInnis G. Distribution of hexabromocyclododecane in Detroit River suspended sediments. Abstract. The Third International Workshop on Brominated Flame Retardants, June 6-9, Toronto, Canada. 2004; 137-140.

- Marvin CH, Tomy GT, Alae M, MacInnis G. Distribution of hexabromocyclododecane in Detroit River suspended sediments. *Chemosphere* 2006;64: 268-275.
- McKinney MA, Cesh LS, Elliott JE, Williams TD, Garcelon DK, Letcher RJ. Brominated flame retardants and halogenated phenolic compounds in North American West Coast bald eaglet (*Haliaeetus leucocephalus*) plasma. *Environ Sci Technol* 2006;40: 6275-6281.
- Microbiological associates, Inc. Rockeville, MD. Chromosome aberrations in human peripheral blood lymphocytes. Study no G96A061.342 sponsored by Chemical Manufacturers Association, Arlington, Virginia, USA; 1996. Authors: Gudi R, Scadly EH.
- Morris AD, Muir DCG, Teixeira C., Epp,J., Sturman S, Solomon KR. Bioaccumulation and distribution of brominated flame retardants and current-use pesticides in an Arctic marine food-web. Abstract. Proceedings of Society of Environmental Toxicology and Chemistry. 28th Annual Meeting, Milwaukee, Wisconsin. 2007.
- Müller MJ, Seitz HJ. Thyroid hormone action on interdediary metabolism. Part II: Lipid metabolism in hypo- and hyperthyroidism. *Klin. Wochenschr.* 2006, 62, 49-55
- Murvoll KM, Skaare JU, Anderssen E, Jenssen BM. Exposure and effects of persistent organic pollutants in European shag (*Phalacrocorax aristotelis*) hatchlings from the coast of Norway. *Environ Toxicol Chem* 2006a;25(1): 190-198.
- Murvoll KM, Skaare JU, Moe B, Anderssen E, Jenssen BM. Spatial trends and associated biological responses of organochlorines and brominated flame retardants in hatchlings of North Atlantic kittiwakes (*Rissa tridactyla*). *Environ Toxicol Chem* 2006b;25(6): 1648-1656.
- Norstrom RJ, Simon M, Moisey J, Wakeford B, Weseloh DVC. Geographical distribution (2000) and temporal trends (1981-2000) of brominated diphenyl ethers in Great Lakes herring gull eggs. *Environ Sci Technol* 2002;36: 4783-4789.
- OECD (Organization for Economic Co-operation and Development). Emission scenario document on plastics additives [Internet]. Paris (FR): OECD, Environment Directorate. 2004a. Available from: [http://www.oilis.oecd.org/olOKis/2004doc.nsf/LinkTo/NT0000451A/\\$FILE/JT00166678.PDF](http://www.oilis.oecd.org/olOKis/2004doc.nsf/LinkTo/NT0000451A/$FILE/JT00166678.PDF).
- OECD (Organization for Economic Co-operation and Development). Manual for investigation of HPV chemicals. Paris (FR): OECD Secretariat. April 2003. Available from: http://www.oecd.org/document/710,2340,en_2649_34379_1947463_1_1_1_1.00.html.
- OECD (Organization for Economic Co-operation and Development). Guidelines for the testing of chemicals. Guideline 307. Aerobic and anaerobic transformation in soil. Paris (FR): OECD, Environment Directorate. 2002. 17 pp.
- Parker RM. Testing for reproductive toxicity: In: Hood Rd, Editor. Developmental and reproductive toxicology. 2nd edition. CRC Press, Taylor&Francis group, Boca Ration, USA; 2006;435-487.
- PCK_{OC}WIN. Organic Carbon Partition Coefficient Program for Windows [Estimation Model]. 2000. Version 1.66. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation, USA. Available from: www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm
- Peters RJB, Beeltje H, van Delft RJ. Xeno-estrogenic compounds in precipitation. *J Environ Monit* 2008;10: 760-769.
- Pritchard M, Fournel-Gigleux S, MacKanezie P, Magdalou J. A recombinant Phenobarbital-inducible rat liver UDPglucuronosyltransferase (UDP-glucuronosyltransferase 2B1) stably expressed in V79 cells catalyzes the glucuronidation of morphine, phenols and carboxylic acids. *Mol. Pharmacol.* 1994 ;45: 42-50.
- PWGSC-INAC-NCP. Northern Contaminants Program (NCP) Report II Sources of Occurrence, Trends and Pathways in the Physical Environment. QS-8525-002-EE-A1 2003. Available at <http://www.ainc-inac.c.ca/nth/ct/ncp/pubs.phy/phy-eng.asp>
- Ramu K, Kajiwarra N, Isobe T, Takahashi S, Kim EY, Min BY, We SU, Tanabe S. Spatial distribution and accumulation of brominated flame retardants, polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in blue mussels (*Mytilus edulis*) from coastal waters of Korea. *Environ Pollut* 2007;148: 562-569.
- Rawn DFK, Sadler A, Lau BY, Ryan JJ. Hexabromocyclododecane (HBCD) in egg yolks from market bound Canadian chicken eggs, *Organohalogen Compounds* 2009;71: 1257 – 1261

- RIVM (The Netherlands Institute for Fisheries Research). HBCD and TBBP-A in sewage sludge, sediments and biota, including interlaboratory study. Report No. C033/02. Authors: de Boer J, Allchin C, Zegers B, Boon JP, Brandsma SH, Morris S, Kruijt AW, van der Veen I, van Hesseligen JM, Haftka JH. 2002
- RIVM (The Netherlands Institute for Fisheries Research). Dietary intake of brominated flame retardants by the Dutch population. RIVM report 310305001/2003. Authors: de Winter-Sorkina R, Bakker MI, van Donkersgoed G, van Klaveren JD.
- Roos A, Nylund K, Häggberg L, Asplund L, Bergman A, Olsson M. Brominated flame retardants (BFR) in young grey seal males (*Halicoerus grypus*) from the Baltic Sea. Abstract from The Second International Workshop on Brominated Flame Retardants, May 14-16, Stockholm, Sweden. 2001; 337-341.
- Ronisz D, Finne EF, Karlsson H, Förlin L. Effects of the brominated flame retardants hexabromocyclododecane (HBCDD), and tetrabromobisphenol A (TBBPA), on hepatic enzymes and other biomarkers in juvenile rainbow trout and feral eelpout. *Aquat Toxicol.* 2004;69(3):229-45.
- Ryan, JJ, Wainman BC, Schechter A, Moisey J, Kosarac I and Sun WF. Trends of the brominated flame retardants, PBDEs and HBCD, in human milks from North America. *Organohalogen Compd.*, 2006;68, 778-781.
- Schlabach M, Fjeld E, Borgen AR. Brominated flame retardants in Drammens River and the Drammensfjord, Norway. Abstract, The Third International Workshop on Brominated Flame Retardants, June 6-9, Toronto, Canada. 2004a; 3779-3785.
- Schlabach M, Fjeld E, Gundersen H, Mariussen E, Kjellberg G, Breivik E. 2004b. Pollution of Lake Mjøsa by brominated flame retardants. *Organohalogen Compd* 2004b; 66: 3779-3785.
- Scotolini AG, Bhagavan NV, Oshiro TH, Abe SY. Serum high-density lipoprotein cholesterol concentrations in hypo- and hyperthyroidism. *Clin Chem.* 1980;26(5):584-7.
- Sellström U, Bignert A, Kierkegaard A, Häggberg L, de Wit CA, Olsson M, Jansson B. Temporal trend studies on tetra- and pentabrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in guillemot egg from the Baltic Sea. *Environ Sci Technol* 2003;37: 5496-5501.
- Seth R, Mackay D, Muncke J.. Estimating the organic carbon partition coefficient and its variability for hydrophobic chemicals. *Environ Sci Technol* 1999;33: 2390-2394.
- Smolarz K, Berger A. Long-term toxicity of hexabromocyclododecane (HBCDD) to the benthic clam *Macoma balthica* (L.) from the Baltic Sea. *Aquat Toxicol.* 2009;95 (3):239-47.
- Svobodova P M.Z. 2006. Brominated flame retardants in the environment: their sources and effects (a review). *Acta Vet. Brno* 2006; 75: 587-599.
- Swedish Environmental Protection Agency (Swedish EPA). Organic environmental pollutants in breast milk from Gothenburg, Sweden, 2001. Report 219 0108. Authors: Aune M, Barregård L, Claesson A, Darnerud PO. 2002, 10 pp.
- Swedish Environmental Protection Agency (Swedish EPA). Persistent organic pollutants (POP) in breast milk from primiparae women in Uppsala County, Sweden, 2002-2003. Livsmedelsverket, Uppsala, Sweden. Report 2150210. Authors: Lignell S, Darnerud PO, Aune M, Törnkvist A. 2003, 9 pp.
- Swedish Environmental Protection Agency (Swedish EPA). Exponering för organiska miljökontaminanter via livsmedel. Livsmedelsverket, Uppsala, Sweden. Report 26. Authors: Lind Y, Darnerud PO, Aune M, Becker W. 2002; 103 pp.
- Sweeting, RM, Eales, GJ. Thyroxine 5'-monodeiodinase activity in microsomes from isolated hepatocytes of rainbow trout; effects of growth hormones and 3,5,3'-triiodo-L-thyronine. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1992;88: 169-177.
- TNO. Hazardous chemicals in precipitation. TNO Environment, energy and Process Innovation. TNO Report R2003/198, 1-50. Netherlands, Netherlands Organization for Applied Scientific Research. 2003. Author: Peters RJB.
- TNO. Man-made chemicals in human blood. TNO Report R2004/493. <http://eu.greenpeace.org/downloads/chem/Blood-chemical-footprints.pdf> (2004). Author: Peters, RJB.
- Verreault J, Gabrielsen GW, Chu S, Muir DCG, Andersen M, Hamaed A, Letcher RJ. Flame retardants and methoxylated and hydroxylated polybrominated diphenyl ethers in two Norwegian Arctic top predators: glaucous gulls and polar bears. *Environ Sci Technol* 2005;39(16): 6021-6028.

- Verreault J, Gebbink WA, Gauthier LT, Gabrielsen GW, Letcher RJ. Brominated flame retardants in glaucous gulls from the Norwegian Arctic: more than just an issue of polybrominated diphenyl ethers. *Environ Sci Technol* 2007a.;41(14): 4925-4931.
- Verslycke TA, Vethaak AD, Arijns K, Janssen CR. Flame retardants, surfactants and organotins in sediment and mysid shrimp of the Scheldt estuary (The Netherlands). *Environ Pollut* 2005;136: 19-31.
- Viberg H, Fredriksson A, Eriksson P. Neonatal exposure to polybrominated diphenyl ether (PBDE 153) disrupts spontaneous behaviour, impairs learning and memory, and decreases hippocampal cholinergic receptors in adult mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2003;192(2):95-106.
- Watanabe W, Shimizu T, Sawamura R, Hino A, Konno K, Hirose A, Kurokawa M. Effects of tetrabromobisphenol A, a brominated flame retardant, on the immune response to respiratory syncytial virus infection in mice. *Int Immunopharmacol.* 2010;10(4):393-7.
- WIL (WIL Research Laboratories, Inc, Ashland, Ohio). A 28-day repeated dose oral toxicity study of HBCD in rats. USA.1997; Author: Chengelis CP. 925 pp.
- WSKOWWIN. Water Solubility for Organic Compounds Program for Microsoft Windows [Estimation Model]. Version 1.41. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. 2000. Available from: www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm
- WWF-UK (World Wildlife Fund, United Kingdom). National Biomonitoring Survey 2003, Thomson GO, Hodson S, Jones KC. Appendix 3: Lancaster University Analytica report, November 2003
- WWF (World Wildlife Fund). Detox Campaign. Chemical check-up: An analysis of chemicals in the blood of members of European Parliament, April 2004;52-91. http://www.wwf.dk/db/files/checkupmain_3.pdf.
- Zennegg M, Kohler M, Gerecke AC, Schmid P. Polybrominated diphenyl ethers in whitefish from Swiss lakes and farmed rainbow trout. *Chemosphere* 2003;51: 545-553.
- Zennegg M, Brändli RC, Kupper T, Bucheli TD, Gujer E, Schmid P, Stadelmann FX, Tarradellas J. PCDD/Fs, PCBs, PBDEs, TBBPA and HBCD in compost and digestate. Abstract. *Dioxin 2005*, August 21-26, Toronto, Canada. p. 1040-1043.
- Ziegler E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. Salmonella mutagenicity tests III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1987;9(suppl. 9):1-10.
- Zitko V. Expanded polystyrene as a source of contaminants. *Marine Pollution Bulletin* 1993;26: 584-585.
-