

Distr. general
7 de octubre de 2016

Español
Original: inglés



**Convenio de Estocolmo
sobre Contaminantes
Orgánicos Persistentes**

Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes

12ª reunión

Roma, 19 a 23 de septiembre de 2016

**Informe del Comité de Examen de los Contaminantes
Orgánicos Persistentes sobre la labor realizada en
su 12ª reunión**

Adición

Perfil de riesgos sobre el dicofol

En su 12ª reunión, con arreglo a su decisión POPRC-12/1, el Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes aprobó un perfil de riesgos sobre el dicofol sobre la base del proyecto que figura en la nota de la Secretaría (UNEP/POPS/POPRC.12/2) y que fue revisado durante la reunión. El texto del perfil de riesgos se reproduce en el anexo de la presente adición. El documento no ha sido objeto de revisión editorial oficial.

Anexo

DICOFOL

PERFIL DE RIESGOS

Septiembre de 2016

Índice

Resumen	4
1. Introducción	6
1.1 Identidad química	7
1.2 Conclusión del Comité de Examen sobre la información prevista en el anexo D.....	10
1.3 Fuentes de datos.....	10
1.4 Situación del producto químico en el marco de los convenios internacionales	11
2. Información resumida de interés para el perfil de riesgos	11
2.1 Fuentes	11
2.1.1 Producción, comercio, reservas	11
2.1.2 Usos	12
2.1.3 Liberaciones al medio ambiente	13
2.2 Destino ambiental	14
2.2.1 Persistencia	14
Degradación abiótica	14
Degradación biótica	15
Datos de vigilancia	17
Resumen sobre la persistencia	17
2.2.2 Bioacumulación	17
Evaluación selectiva basada en las propiedades físicas y químicas	17
Estudios de bioconcentración y bioacumulación en organismos acuáticos	18
Estudios toxicocinéticos y metabólicos	18
Evaluación de modelos de bioconcentración y biomagnificación y datos de vigilancia.....	19
Resumen sobre la bioacumulación	20
2.2.3 Potencial de transporte a larga distancia en el medio ambiente	20
2.3 Exposición	22
2.3.1 Datos de vigilancia ambiental.....	22
2.3.2 Exposición humana	25
2.4 Evaluación del peligro con respecto a las variables que sean motivo de preocupación..	27
Efectos adversos en los organismos acuáticos	27
Efectos adversos en los organismos terrestres	27
Resumen de efectos ecotoxicológicos	28
Efectos adversos en la salud humana.....	28
Estudios epidemiológicos	31
Neurotoxicidad en humanos	32
Inmunotoxicidad	32
Trastornos endocrinos.....	32
3. Síntesis de la información	34
4. Declaración final	36
5. Referencias	38

Resumen

1. El dicofol es un plaguicida organoclorado formado por dos isómeros (*p,p'*-dicofol y *o,p'*-dicofol). El dicofol técnico está compuesto por entre un 80% y un 85% de *p,p'*-dicofol y entre un 15% y un 20% de *o,p'*-dicofol, con un rango de variación registrado de DDT y otras impurezas. En varios países existen reglamentaciones con respecto al contenido de Σ DDT en el dicofol comercial. La especificación 123/TC/S/F (1992) de la FAO/OMS exige que el Σ DDT sea menos del 0,1%. En Australia, el Brasil, el Canadá, los Estados Unidos, el Japón y la Unión Europea, el límite es de 0,1%. El dicofol se ha vendido desde mediados de 1950 como acaricida y se ha utilizado principalmente en Asia oriental y sudoriental, la costa del Mediterráneo, así como en América del Norte y Centroamérica. El dicofol está restringido o prohibido en muchos países y su uso se ha reducido notablemente en el último decenio (aproximadamente el 80% entre los años 2000 y 2012).
2. Aunque los datos de laboratorio indican que el dicofol no persiste en el agua ni en los sedimentos en condiciones neutras o alcalinas a causa de su rápida hidrólisis a estos valores de pH, el dicofol se considera persistente en condiciones ácidas porque el isómero *p,p'* de dicofol (el isómero predominante entre 80% y 85%) cumple el criterio de persistencia en agua estéril con un pH de 5 (PNUMA, 2014), sobre la base de las evidencias presentadas, el dicofol podría ser una sustancia de interés en el caso de las masas de aguas que tengan condiciones naturalmente ácidas. Además, en ensayos de simulación de suelos se han obtenido pruebas de la persistencia en los suelos, y en algunos casos los resultados mostraron semividas que superaban los 180 días. Los estudios de campo en Florida y California sobre disipación en el suelo reportaron un rango de semividas de disipación de 7 a 113 días para el dicofol (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998). Las pruebas experimentales sugieren que tanto la degradación abiótica como la biótica dependen del valor de pH del compartimento ambiental receptor: en condiciones ácidas se observan semividas de degradación más largas. Varios estudios de laboratorio registraron una baja mineralización del dicofol (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2009). Datos de vigilancia recientes muestran que el dicofol tiene una persistencia suficiente como para ser transportado a mar abierto, asimismo se ha detectado esta sustancia en capas profundas de sedimentos que datan de varios decenios. Un estudio ha medido la presencia de dicofol en regiones remotas (Zhong y otros, 2012).
3. El Equipo de Tareas de la CEPE de las Naciones Unidas sobre contaminantes orgánicos persistentes (COP) del Convenio sobre Contaminación Atmosférica Transfronteriza a Larga Distancia llegó a la conclusión de que el perfil de riesgos aportaba información suficiente para confirmar que el dicofol era persistente con respecto a los valores indicativos que se fijaban en la decisión 1998/2 de la Junta Ejecutiva basados en la semivida en agua con un pH de 5 o inferior. El Equipo de Tareas de la CEPE llegó a la conclusión tomando como base la persistencia, la bioacumulación, la toxicidad y los datos de vigilancia del aire del Ártico, se contaba con información suficiente para indicar que la sustancia podría tener efectos perjudiciales para la salud humana y el medio ambiente como resultado del potencial limitado de transporte atmosférico. Las conclusiones reflejaron también la opinión discrepante de uno de los expertos. Cabe suponer que tanto el dicofol como sus productos de degradación (productos de descomposición) persistirán más tiempo en ecosistemas (cuencas hidrográficas o suelos) con pH ácidos. Datos de vigilancia recientes muestran que el dicofol tiene una persistencia suficiente como para ser transportado a mar abierto a través de las aportaciones fluviales, y en un estudio se encontró en regiones remotas. Por lo tanto, se concluye que el dicofol es de cualquier otra forma suficientemente persistente para justificar que sea tenido en consideración en el ámbito del presente Convenio.
4. Los valores de $\log K_{ow}$ registrados para el dicofol varían entre 3,5 y 6,06. El potencial de bioconcentración del dicofol en los organismos acuáticos ha sido confirmado por los datos experimentales. Los factores de bioconcentración (BCF) registrados en el pez luna de agallas azules y en la carpa común varían entre 6.100 y 10.000. Si consideramos un estado estacionario, el BCF en el pez luna de agallas azules es de 25.000. En un ensayo a lo largo de todo el ciclo de vida del pez cabeza gorda, el valor más alto observado de BCF fue de 43.000. Los altos valores de BCF en estado estable se reflejan en la lenta eliminación de los tejidos de los peces, con una semivida de 33 días. Los modelos de estimación indican que el dicofol se puede acumular en las especies acuáticas con $BCF > 5.000$ l/kg pf. Los coeficientes de reparto entre octanol/agua y octanol/aire, indicadores del potencial de bioacumulación en los animales terrestres para la evaluación de selección de COP, muestran que, si no se tiene en cuenta el metabolismo, se puede producir bioacumulación en las especies terrestres. En mamíferos se han registrado semividas de aproximadamente 14 días.
5. Los productos de degradación se tienen en cuenta en el perfil de riesgos del dicofol. Los principales productos de degradación del dicofol con mayor persistencia que este son la DCBP (diclorobenzofenona), el FW-152 (2,2-dicloro-1,1-bis(4-clorofenil)etanol), el DCBH (diclorobenzhidrol), la OH-DCBP (3-hidroxidiclorobenzofenona) y el DCBA (ácido diclorobencílico).

La DCBP, el FW-152 y el DCBH se acumularon en un estudio de agua/sedimentos y se pueden clasificar como persistentes en sedimentos. La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009) indicó una semivida de 313 días en suelos para el *p,p'*-dicofol junto a sus principales productos de degradación, y de 32 días para el *p,p'*-dicofol solamente, en condiciones ligeramente alcalinas. Los valores de log K_{OW} obtenidos a partir de modelos para los metabolitos están por debajo del valor de selección de 5. En el caso de los metabolitos de dicofol (DCBP, FW-152, DCBH y OH-DCBP), en Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009) se citan valores estimados de log K_{OW} que oscilan entre 3,96 y 4,89 (EPISuite v.4.0). Kelly y otros (2007) observaron que la biomagnificación en la cadena trófica terrestre es particularmente significativa, ya que tienen altos valores de log K_{OA} . Las gamas de valores de log K_{OW} y log K_{OA} indican un elevado potencial de bioacumulación en organismos terrestres según Kelly y otros (2007) y ECHA (2008). En ausencia de datos experimentales, el potencial de bioconcentración estimado con un modelo de la relación cuantitativa entre estructura y actividad (QSAR) para el metabolito *o,p'*-FW-152 es alto (BCF 5,888 l/kg en los peces). Los valores agudos de toxicidad LC50 de la *p,p'*-DCBP y el *p,p'*-FW-152 para la trucha arcoíris son >2,29 mg/l y 0,24 mg/l, lo que indica una alta toxicidad del *p,p'*-FW-152 para los peces. El metabolito *p,p'*-DCBP ha demostrado tener una potente actividad antiandrógena *in vitro*. En lo que se refiere a la persistencia general, el potencial de transporte a larga distancia, la distancia de viaje característica y la eficiencia de transferencia de los metabolitos se puede llegar a la conclusión de que aunque los metabolitos tienen menor persistencia general que el *p,p'*-DDT, la aldrina y la endrina, las estimaciones de su potencia de transporte a larga distancia son similares o más altas que estos COP conocidos. Particularmente el metabolito FW-152 cumple los criterios del anexo D para el PBT, y es probable que los residuos de dicofol, incluido el FW-152, cumplan los criterios de transporte a larga distancia.

6. La posibilidad de que el dicofol experimente transporte a larga distancia se ha confirmado analizando la información procedente de los datos fisicoquímicos, las semividas de degradación estimadas en aire, la aplicación de los modelos de transporte a larga distancia y los datos monitorizados de zonas remotas. La oxidación atmosférica por radicales hidroxilo (OH) es una posible vía de eliminación del dicofol en la atmósfera. La semivida varía entre 3,1 y 4,7 días en función de la concentración de radicales OH.

7. Los resultados del modelo de transporte a larga distancia muestran que el dicofol puede ser transportado a regiones remotas con eficacia moderada, y que tiene una capacidad de enriquecimiento alta en el medio ambiente ártico, obtenida a partir de cálculos de modelos. [Aunque los datos monitorizados de las zonas remotas son limitados, el transporte por vía aérea y marina hasta el Ártico superior demuestra que el dicofol se puede detectar lejos de las fuentes a causa del transporte a larga distancia.] No se han hallado mediciones de la biota en regiones remotas en la bibliografía. Entre otras, las dificultades para analizar correctamente el dicofol podrían constituir una de las razones de esta observación.

8. En la mayoría de los estudios de vigilancia ambiental recientes el dicofol no se mide directamente, sino que la aplicación de dicofol viene indicada por la proporción de isómeros de DDT medidos (*o,p'*-DDT/*p,p'*-DDT), lo que lleva a la conclusión de que el dicofol es una fuente actual de contaminación por DDT, al menos en las regiones en que se usa el dicofol. El uso de proporción de isómeros para determinar las fuentes de DDT (DDT técnico o dicofol) se ve afectado por la degradación diferencial de los isómeros en diversos medios y la diferencia en la solubilidad en agua y la presión de vapor de los dos isómeros. Con ello, se debería proceder con cautela al utilizar la proporción para determinar la fuente de DDT.

9. El dicofol se clasifica en cuanto a los peligros ambientales según el Sistema Mundialmente Armonizado como muy tóxico para los organismos acuáticos (H400) y como muy tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos (H410). Los efectos agudos (96h-CL₅₀) y crónicos (95d-NOEC) más bajos observados para diferentes especies de peces fueron de 0,012 mg/l y 0,0044 mg/l, respectivamente.

10. Se han observado efectos del dicofol en la reproducción, como el adelgazamiento del cascarón y la feminización de los embriones en las aves. Se han detectado dicofol, DCBP y FW-152 en huevos de aves, lo que indica transferencia materna a la descendencia. Se ha detectado dicofol en diversos compartimentos ambientales y biotas. Con respecto a los efectos registrados derivados de las concentraciones crónicas y agudas de dicofol en laboratorio (NOEC_{peces} 0,0044 mg/l), las concentraciones medioambientales detectadas en masas de agua en áreas de uso de dicofol (entre 0,0009 y 0,0058 mg/l, Bishnu y otros, 2009) pueden indicar la capacidad de provocar efectos nocivos en la flora y la fauna silvestres a escala local y regional.

11. El metabolismo del dicofol se ha estudiado en roedores de laboratorio. Después de su ingestión, el dicofol se distribuye preferentemente por el tejido adiposo, pero también a los músculos, pulmones, testículos, hígado, riñones, cerebro y corazón, y se elimina principalmente en los excrementos. Se ha observado que el dicofol se retiene en mayor medida en el tejido adiposo de las hembras de los roedores. En los seres humanos, se ha detectado dicofol o sus productos de degradación en la leche materna, la sangre, el calostro y el tejido adiposo en la parte inferior del rango de ng/g y ng/ml. (Haraguchi y otros, 2009, Lessenger & Riley, 1991, Wang y otros, 2011, Lucardo y otros, 2013b, Wang y otros, 2014). La máxima concentración, 559 ng/g, se detectó en el tejido adiposo (Wang y otros, 2011).

12. El dicofol presenta una toxicidad aguda moderada en mamíferos; los signos comunes de toxicidad son una disminución espontánea de la actividad motora, ataxia, pasividad, somnolencia, postración y temblores ocasionales. Los efectos tóxicos crónicos afectan al hígado, el tiroides, las glándulas suprarrenales, el cerebro, el corazón y los testículos. Algunos estudios recientes *in vitro* demuestran su interacción con el sistema endocrino, actividad de unión a proteínas, inducción enzimática e interferencia con otras sustancias. En Europa se ha elaborado una lista de prioridades en relación con productos químicos que perturban el sistema endocrino con el fin de ayudar a tomar medidas respecto de los que requieren atención prioritaria. Se establecieron las subcategorías siguientes: categoría 1 (evidencia de actividad perturbadora del sistema endocrino en al menos una especie utilizando animales intactos), categoría 2 (se cuenta como mínimo con cierta evidencia de actividad biológica que perturba el sistema endocrino) o categoría 3 (no existen pruebas de actividad perturbadora del sistema endocrino o no se dispone de datos al respecto). Sobre la base del análisis de las pruebas disponibles se clasificó al dicofol en la categoría 2 en lo que respecta a la fauna y en la categoría 3 en lo que a los seres humanos se refiere (DHI, 2007). También se hizo referencia al dicofol recientemente citándolo como ejemplo en una evaluación más amplia de sustancias que podrían perturbar el sistema endocrino realizada en Europa por Kortenkamp y otros (2012), la cual hace alusión a un estudio realizado por Roberts (2007) sobre la neurotoxicidad del desarrollo en niños como consecuencia de mecanismos que perturban el sistema endocrino.

13. Existen indicios de neurotoxicidad, efectos en el sistema inmunitario y en el reproductor. En la evaluación de dicofol por IARC (1998) se observó que no se podía realizar una evaluación global del poder mutágeno del dicofol; hay pocas pruebas de que sea cancerígeno para los animales de laboratorio y los datos son insuficientes para evaluar el potencial cancerígeno del dicofol en los seres humanos. Estudios epidemiológicos recientes han demostrado que la exposición a dicofol está asociada con una mayor incidencia del cáncer de próstata. En algunos estudios epidemiológicos se ha observado relación entre exposición a dicofol y cáncer de próstata en hombres y leucemia, enfermedad de Hodgkin y autismo en niños. Las limitaciones de estos estudios obstaculizan el establecimiento de relaciones causales definitivas. Estos estudios epidemiológicos ponen de manifiesto la preocupación por que los efectos nocivos asociados a la exposición a dicofol se puedan producir también en los seres humanos. La evaluación de riesgos para los consumidores ha demostrado claramente que se superan los límites de exposición aceptables en varios órdenes de magnitud (EFSA, 2011).

14. Sobre la base de sus condiciones inherentes, el dicofol, como resultado de su transporte a larga distancia en el medio ambiente, puede ocasionar considerables efectos ambientales adversos y tener efectos adversos importantes para la salud humana, de modo que se justifique la adopción de medidas a nivel mundial.

1. Introducción

15. En mayo de 2013, la Comunidad Europea y sus Estados miembros presentaron una propuesta para incluir el dicofol en los anexos A, B o C, o en alguno de ellos, del Convenio de Estocolmo (UNEP/POPS/POPRC.9/3), propuesta que fue examinada por el Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes en sus reuniones novena y décima, celebradas en octubre de 2013 y en octubre de 2014, respectivamente.

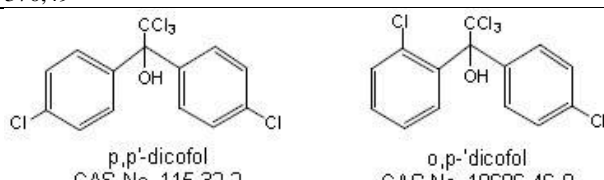
16. El dicofol es un insecticida acaricida organoclorado que se introdujo comercialmente en 1955 (OMS, 1996). La sustancia se ha utilizado principalmente en Asia oriental y sudoriental, la costa del Mediterráneo, así como en América del Norte y Centroamérica (Li y otros, 2014a). Los usos previstos del dicofol abarcan frutas, verduras, plantas ornamentales, cultivos agrícolas, algodón, plantaciones de árboles de Navidad, y edificios y estructuras al aire libre no agrícolas (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos 1998, Li y otros, 2014a). Respecto al modo de acción en organismos objetivo, la OMS (1996) informó de que el dicofol produce la estimulación de la transmisión axonal de las señales nerviosas, lo cual se piensa que está relacionado con la inhibición de ATPasas en el sistema nervioso central (SNC). Los signos de toxicidad son compatibles con la depresión del SNC. No obstante, el Comité de Acción contra la Resistencia a Insecticidas (IRAC) ha clasificado el modo de

acción con respecto a la eficacia del dicofol como desconocido o incierto (IRAC, 2008 citado en Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2009). Sánchez y otros (2010) comunicaron que el dicofol actúa como inhibidor de la cadena de transporte electrónico mitocondrial.

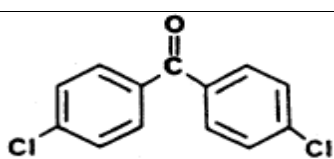
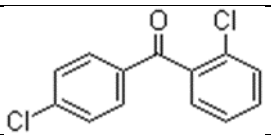
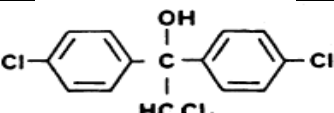
1.1 Identidad química

17. El dicofol tiene dos isómeros: el *p,p'*-dicofol y el *o,p'*-dicofol. El producto técnico (con un 95% de pureza) es un aceite viscoso y marrón y está formado por entre un 80% y un 85% de *p,p'*-dicofol y entre un 15% y un 20% de *o,p'*-dicofol con hasta 18 impurezas registradas. Generalmente, la forma más pura tiene >95% de dicofol, con menos del 0,1% de DDT y compuestos afines (Σ DDT, es decir, DDT, DDE y DDD) (OMS, 1996). Véase en el cuadro 1.1-1 y en el 1.1-2 la identidad química del dicofol y los productos de la degradación. En el cuadro 2 del documento UNEP/POPS/POPRC.11/INF/15 se proporciona también información adicional sobre los metabolitos del dicofol.

Cuadro 1.1-1. Identidad química del dicofol

Nombre común Nomenclatura IUPAC Nombre químico CAS	Dicofol 2,2,2-tricloro-1,1-bis(4-clorofenil)etanol 4-cloro- α -(4-clorofenil)- α -(triclorometil)-bencenmetanol (registro de CAS) ¹ 4-cloro- α -(4-clorofenil)- α -(triclorometil)benceno-metanol (OMS, 1996) 1,1-bis (4'-clorofenil)-2,2,2-tricloroetanol (UNEP/POPS/POPRC.9/3)
Otros nombres	1,1-bis(4-clorofenil)-2,2,2-tricloroetanol y 1-(2-clorofenil)-1-(4-clorofenil)-2,2,2-tricloroetanol (isómero <i>p,p'</i> - e isómero <i>o,p'</i>) (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998)
Número de registro de CAS	115-32-2 (dicofol; <i>p,p'</i> -dicofol); 10606-46-9 (<i>o,p'</i> -dicofol)
Nombre comercial	1,1-bis(clorofenil)-2,2,2-tricloroetanol; 4-cloro- α -(4-clorofenil)- α -(triclorometil)bencenmetanol; Acarin; Carbox; Cekudifol; CPCA; Decofol; Dicaron; Dichlorokelthane; Dicomite; Difol; DTMC; ENT 23648; FW293; Hilfol; Hilfol 18.5 EC; Kelthane; Kelthanethanol; Kelthane A; Kelthane (DOT); Kelthane Dust Base; Kelthane 35; Milbol; Mitigan; <i>p,p'</i> -dicofol; NA2761 (DOT); NCI-C00486 (OMS, 1996).
Fórmula molecular	C ₁₄ H ₉ Cl ₅ O
Peso molecular	370,49
Fórmulas estructurales de los isómeros	 <p style="text-align: center;"> <i>p,p'</i>-dicofol CAS No. 115-32-2 </p> <p style="text-align: center;"> <i>o,p'</i>-dicofol CAS No. 10606-46-9 </p>

Cuadro 1.1-2. Identidad química de los productos de degradación ambiental de dicofol (Fuente: Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos 2009; España 2006; REGISTRO DE CAS 2015; Chemspider, 2015)

Químico (Número de CAS)	Nombre químico	Peso molecular (g/mol)	Estructura
<i>p,p'</i> -DCBP (90-98-2)	4,4'-diclorobenzofenona	251	
<i>o,p'</i> -DCBP (85-29-0)	2,4'-diclorobenzofenona	251	
<i>p,p'</i> -FW-152	1,1-bis(4-clorofenil)-2,2-dicloroetanol	336	

¹ <http://www.cas.org/content/chemical-substances>

Químico (Número de CAS)	Nombre químico	Peso molecular (g/mol)	Estructura
<i>o,p'</i> -FW-152	1-(2-clorofenil)-1-(4'-clorofenil)-2,2-dicloroetanol	336	
<i>p,p'</i> -DCBH (90-97-1)	4,4'-diclorobenzhidrol	253	
<i>o,p'</i> -DCBH (43171-49-9)	2,4'-diclorobenzhidrol	253	
<i>o,p'</i> -DCBA (50-84-0)	2,4'- Ácido diclorobencílico	297	
<i>p,p'</i> -DCBA (23851-46-9)	Bis (4-clorofenilo) (hidroxilo) ácido acético,4,4'- Ácido diclorobencílico	297	
3-OH- <i>p,p'</i> -DCBP	3-hidroxi- 4,4'-diclorobenzofenona	267	

Propiedades fisicoquímicas

18. El dicofol tiene una solubilidad en agua en torno a 1 mg/l y una presión de vapor baja. La constante de la ley de Henry indica que no parece que la baja volatilidad en agua y la volatilización en suelos húmedos sean procesos importantes en lo que respecta al destino del dicofol (HSDB, 2015). No obstante, los valores registrados difieren considerablemente (véase el cuadro 1.1-2) Zhong y otros (2014) sugirieron que la baja constante de la ley de Henry y el alto valor de $\log K_{OA}$ favorecen el arrastre atmosférico del dicofol, así como el reparto en el agua de mar. En caso de ser liberado a la atmósfera, una presión de vapor de $5,3 \times 10^{-5}$ a 25°C indica que el dicofol existirá tanto en fase vapor como en fase particulada en la atmósfera (HSDB, 2015). El dicofol absorbe la luz $>290 \text{ nm}$ (HSDB, 2015).

Cuadro 1.1-3. Propiedades físicas y químicas seleccionadas

Propiedad	Resultados	Fuente
Punto de fusión ($^\circ\text{C}$)	77,5 78,5 - 79,5	Mackay y otros (2006) Tomlin (2001) en Rasenberg (2003)
Punto de ebullición ($^\circ\text{C}$)	180 193 225	0,1 mmHg, Mackay y otros (2006). 360 mmHg, tec., Mackay y otros (2006) 665 Pa, UNEP/FAO/RC/CRC.2/14/Add.4
Densidad (g/cm^3)	1,45	Tomlin (1994) en Mackay y otros (2006)
Solubilidad en agua, mg/l, a 25°C	0,8 1,32	Mackay y otros (2006). Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009)
Presión de vapor, Pa, a 25°C	$5,3 \times 10^{-5}$ $2,5 \times 10^{-4}$	Mackay y otros, (2006). PPDB (2012) en UNEP/POPS/POPRC.8/INF/13

Propiedad	Resultados	Fuente
Constante de la ley de Henry	5,66 x 10 ⁻⁵ Pa m ³ /mol (25°C) 2,45 x 10 ⁻² Pa m ³ /mol (25°C) 1,44 x 10 ⁻⁷ atm m ² /mol	Mackay y otros (2006). PPDB (2012) citado en UNEP/POPS/POPRC.8/INF/13, Saito y otros 1993 citado en Zhong y otros (2014) Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (1998)
Coefficiente de reparto octanol/agua (log K _{OW})	3,5 3,54 - 4,28 4,08 - 5,02 5,02 6,06	Kelly y otros (2007) Mackay y otros (2006) Rasenberg (2003) Li y otros (2014a, información justificativa), valor medido recomendado por EPI SUITE TM Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009), valor medido
Coefficiente de reparto carbono orgánico/agua (log K _{OC})	3,8	Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009)
Coefficiente de reparto aire/agua (log K _{AW})	-5,01	UNEP/POPS/POPRC.8/INF/13 (valor medido recomendado por EPI Suite v 4.0)
Coefficiente de reparto aire/octanol (log K _{OA})	8,9 9,3 10,03	Kelly y otros 2007 UNEP/POPS/POPRC.8/INF/13 (valor estimado, EPI Suite v 4.0) Li y otros (2014a, información justificativa)

Cuadro 1.1-4. Algunas propiedades físicas y químicas de los productos de degradación

Nombre	Solubilidad en agua	Log K _{OW}	Log K _{AW}
DCBP	3,8 mg/l a 25°C ^b 7,8 mg/l ^b	4,44 ^a 4,62 (experimental) ^b	-5,005 ^a
FW-152	1,6 mg/l a 25°C 1,8 mg/l	4,85 ^a	-4,436 ^a
DCBH	28,3 a 25°C ^b 19,2 mg/l ^b	4,0 ^a	-6,404 ^a
DCBA	99,7 a 25°C ^b 306,09 mg/l ^b	3,54 ^b	-7,903 ^b
3-OH DCBP	30,2 mg/l a 25°C (WSKOWv1,42) ^c 235,9 mg/l ^c	3,96 ^a 4,15 ^b	-8,343 ^a

^a Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009), valor máximo derivado en EPI suite

^b Chemspider (2015)

^c EPISUITE (2015)

Método analítico

19. El análisis de dicofol está sujeto a varias dificultades, que deben tenerse en cuenta al evaluar la fiabilidad de los resultados del estudio: durante el análisis experimental de degradación térmica, se puede degradar a *p,p'*-diclorobenzofenona (DCBP) y resulta indistinguible de otras fuentes de DCBP si se detecta únicamente DCBP, teniendo en cuenta además que la *p,p'*-DCBP es un producto de degradación del clorobencilato, el cloropropilato y el DDT (US EPA 2009); asimismo, se degrada a pH alto (EURL-SRM, 2013). Aun cuando el análisis del dicofol no incluye la medición del DCBP, el estudio puede dar lugar a resultados que podría subestimar la concentración del dicofol presente. La sensibilidad de la CL-EM/EMS para el dicofol es muy baja, de modo que el compuesto se analiza normalmente mediante CG (por ejemplo mediante DCE, DSM o EM/EM). No obstante, el análisis por CG es muy difícil, a causa de la poca reproducibilidad de la descomposición del dicofol en el interior del inyector del CG caliente, y del riesgo de descomposición completa. La manera más eficaz de eliminar todas las fuentes de error mencionadas es la utilización de dicofol marcado isotópicamente (dicofol-D8) como patrón interno (EURL-SRM, 2013). Un estudio realizado por Eng y otros (2013) trató de abordar la cuestión de la vigilancia del aire aplicando una metodología que hace que el dicofol se convierta en DCBP.

20. Los procedimientos de extracción y limpieza en los que se usan agua y otros disolventes, como el acetonitrilo, pueden provocar la degradación del dicofol (España, 2006). Otro método para ayudar en la evaluación del dicofol a los fines de la vigilancia ambiental se refiere al uso de isómeros de DDT. En los casos en que difieren las proporciones de isómeros de DDT en el DDT técnico medido (*o,p'*-DDT/*p,p'*-DDT) y de dicofol es posible recurrir a la observación de los isómeros de DDT para

deducir la cantidad de emisiones que guardan relación con el dicofol. Sin embargo, teniendo en cuenta que las vías de degradación en los suelos, los sedimentos y el agua pueden ser muy diferentes en función de las condiciones ambientales específicas, es preciso tener cautela a la hora de poner en práctica la metodología y de interpretar los resultados (véase la sección 2.3.1).

1.2 Conclusión del Comité de Examen sobre la información prevista en el anexo D

21. El Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes evaluó la propuesta relativa al dicofol (UNEP/POPS/POPRC.9/3) de conformidad con los requisitos establecidos en el anexo D del Convenio de Estocolmo en sus reuniones novena y décima celebradas en Roma. En la decisión POPRC-10/3, el Comité llegó a la conclusión de que el dicofol cumplía con los criterios de selección especificados en el anexo D. El Comité decidió también establecer un grupo de trabajo especial para seguir examinando la propuesta y preparar un proyecto de perfil de riesgos de conformidad con el anexo E del Convenio. En la 11ª reunión del Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes se deliberó sobre el perfil de riesgos y se acordó en la decisión POPRC-11/12 aplazar el examen de cualesquiera decisiones en relación con el perfil de riesgos sobre el dicofol hasta la 12ª reunión del Comité.

1.3 Fuentes de datos

22. El proyecto de perfil de riesgos se basa en las siguientes fuentes de datos:

- a) Propuesta presentada por la Unión Europea y sus Estados miembros que son Partes en el Convenio (UNEP/POPS/POPRC.9/3, UNEP/POPS/POPRC.7/INF/3), 2013;
- b) Decisión POPRC-10/3 del Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes, 2014;
- c) Ficha de datos del dicofol, UNEP/POPS/POPRC.8/INF/13 (<http://chm.pops.int/Convention/POPsReviewCommittee/POPRCMeetings/POPRC8/POPRC7WorkingDocuments/tabid/2801/Default.aspx>, 2015-01-15);
- d) Información presentada por las Partes y los observadores de conformidad con el anexo E del Convenio: Albania, China, Ecuador, Estados Unidos de América, Japón, Kenya, Malí, Países Bajos, Serbia, Suecia, Red Internacional de Eliminación de COP (IPEN) y Red de Acción de Plaguicidas (PAN); Inuit Circumpolar Council;
- e) Esta información puede consultarse en el sitio web del Convenio. ([http://chm.pops.int/TheConvention/POPsReviewCommittee/Meetings/POPRC10/POPRC10Followup/Dicofol\(AnnexEinformation\)/tabid/4293/Default.aspx](http://chm.pops.int/TheConvention/POPsReviewCommittee/Meetings/POPRC10/POPRC10Followup/Dicofol(AnnexEinformation)/tabid/4293/Default.aspx), 2015-01-15);
- f) Programa Internacional sobre Seguridad de las Sustancias Químicas, Dicofol, OMS/FAO hojas de datos sobre plaguicidas Núm. 81 Organización Mundial de la Salud. Ginebra, julio de 1996 (http://www.inchem.org/documents/pds/pds/pest81_e.htm, 2015-01-15);
- g) Comisión OSPAR, 2002. Hazardous Substances Series, Dicofol. (http://www.ospar.org/v_publications/download.asp?v1=p00150, 2015-01-15);
- h) Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998. Reregistration Eligibility Decision (RED), Dicofol (http://envirocancer.cornell.edu/turf/pdf/dicofol_red.pdf, 2015-01-15);
- i) Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2009. Risks of Dicofol Use to Federally Threatened California Red-legged Frog (*Rana aurora draytonii*) (<http://www.epa.gov/espp/litstatus/effects/redleg-frog/dicofol/analysis.pdf>, 2015-01-15).

Además de estas fuentes de información, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de las bases de datos públicas en las publicaciones científicas recientes. Se incluyeron las siguientes bases de datos: base de datos ECOTOXicology, base de datos de protección de plantas de la Unión Europea, base de datos de plaguicidas EFSA, Pubmed, Base de datos sobre el destino ambiental SYRAUSE, eChemPortal de la OCDE, TOXNET, The Carcinogenic Potency Database, NITE DataBase, GESTIS, Biblioteca y redes de información para el conocimiento WHOLIS de la OMS, Inchem del IPCS (Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas), bases de datos de biocatálisis/biodegradación, base de datos sobre plaguicidas PAN, búsqueda de información científica en Google, U:search (búsqueda en universidades, todas las revistas electrónicas).

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

23. El dicofol está sujeto a un número limitado de tratados y convenios internacionales:

a) En diciembre de 2009 se presentó una propuesta para añadir el dicofol al anexo I (prohibición de la producción y el uso) del Protocolo de Aarhus sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes (COP) de la Convención sobre la Contaminación Atmosférica Transfronteriza a Larga Distancia. El equipo de tareas sobre los contaminantes orgánicos persistentes (salvo en el caso de un experto) llegó a la conclusión de que el dicofol alcanzaba los valores numéricos indicativos de la decisión 1998/2 del Órgano Ejecutivo. No obstante, no se adoptó ninguna medida sobre el dicofol en virtud del Protocolo sobre COP de la Convención sobre la contaminación atmosférica transfronteriza a larga distancia, a la espera de un examen más detenido en el marco del Convenio de Estocolmo. En diciembre de 2013, el Órgano Ejecutivo de la Convención decidió aplazar cualquier debate sobre el dicofol hasta después de la séptima Conferencia de las Partes en el Convenio de Estocolmo en 2015² (información presentada por los Estados Unidos con arreglo al anexo E 2015);

b) La Comisión OSPAR incluyó el dicofol en la Lista de productos químicos que requieren medidas prioritarias (en 2004). Para más información, consulte <http://www.ospar.org/>;

c) En 2012, el Comité de Examen de Productos Químicos (CRC) del Convenio de Rotterdam sobre el Procedimiento de Consentimiento Fundamentado Previo (CFP) Aplicable a Ciertos Plaguicidas y Productos Químicos Peligrosos Objeto de Comercio Internacional decidió que en el caso de dicofol está pendiente una notificación de otra región de CFP; por lo tanto, en esta ocasión no se recomendó la inclusión del dicofol en el anexo III del Convenio;

d) Desde 2009, las exenciones específicas para el DDT, incluido en el anexo B del Convenio de Estocolmo como intermediario en el proceso de producción de dicofol, son obsoletas y no se pueden hacer nuevas inscripciones con respecto a estas exenciones. Ahora bien, se sigue permitiendo, tras notificarlo a la Secretaría, la producción y utilización de DDT como intermediario en un sistema cerrado y limitado a un emplazamiento que se transforme químicamente en la fabricación de otros productos químicos que, teniendo en cuenta los criterios enunciados en el párrafo 1 del anexo D, no presenten características de contaminantes orgánicos persistentes.

2. Información resumida de interés para el perfil de riesgos

2.1 Fuentes

2.1.1 Producción, comercio, reservas

24. El dicofol se ha fabricado por hidroxilación de DDT a partir de DDT técnico (van de Plassche y otros 2003). En varios países existen reglamentaciones con respecto al contenido de Σ DDT en el dicofol comercial. La especificación 123/TC/S/F (1992) de la FAO/OMS exige que el Σ DDT sea menos del 0,1%. En Australia, el Brasil, el Canadá, los Estados Unidos, el Japón y la Unión Europea el límite es de 0,1% (van de Plassche y otros, 2003). Qiu y otros (2005) mencionaron la obligación legal en China de que la impureza de DDT no superara el 0,5% de dicofol técnico o el 0,1% de dicofol formulado en 2003. Sin embargo, sigue habiendo disponibles productos de dicofol con impurezas de Σ DDT por encima de estos límites en el mercado chino, incluso después de 2003. Los autores notificaron un contenido promedio de *o,p'*-DDT, *p,p'*-Cl-DDT, *o,p'*-DDE y *p,p'*-DDT en 23 formulaciones de dicofol disponibles comercialmente de 11,4%, 6,9%, 4,4%, y 1,7 %, respectivamente. Esto equivale a un contenido de Σ DDT del 24,4%. También Turgut (2009) investigó las formulaciones de dicofol en el mercado turco. El contenido de Σ DDT en el dicofol formulado estaba entre el 0,3% y el 14,3%. Se ha comunicado un contenido del 3,5 % de Σ DDT en el dicofol producido en la India (van de Plassche y otros, 2003).

25. La producción mundial de dicofol entre los años 2000 y 2007 se estimó en 5.500 t/a (toneladas al año), mientras que la producción en los Estados Unidos de América se calculó en 160 t/a para los años de 1999 a 2004 (Hoferkamp y otros, 2010). España produjo aproximadamente 1.500 t/a (la formulación se llevó a cabo en Italia), y se comunicó un uso de entre 100 y 150 t en el año 2000 (van de Plassche y otros, 2003). Hasta 2006 España fue el principal fabricante y consumidor (90 t en 2006) de dicofol en Europa (OSPAR, 2008). Brasil fabricaba en 2010 alrededor de 90 toneladas por año; sin embargo, ese ritmo de producción decayó en años posteriores hasta llegar a 18 toneladas en 2013; y cesó completamente en 2014 tras la firma del acuerdo alcanzado entre el Gobierno del Brasil y los productores. Se espera que para 2015 se hayan utilizado o destruido totalmente las existencias remanentes en el Brasil (Brasil, 2016).

² http://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/documents/2013/air/eb/ECE_EB.AIR_122_E.pdf

26. Se hicieron las siguientes notificaciones en el registro de producción y usos en un sitio cerrado y limitado a un emplazamiento del Convenio de Estocolmo (PNUMA, 2015³). En el Brasil, el dicofol era fabricado por Nortox (la capacidad de la fábrica era de 0,2 toneladas/d), pero la producción cesó en 2003 y en 2004 para la producción limitada a un emplazamiento de sistema cerrado. En la India la producción y utilización eran de 150 t en la fecha de notificación (27/10/2006). El dicofol se producía en un sistema cerrado en lotes. Sobre la base de la notificación presentada a la Secretaría por la India el 10 de marzo de 2014, la producción y el uso de DDT como intermediario en un sistema cerrado y limitado a un emplazamiento en la producción de dicofol se ha prorrogado hasta el 15 de mayo de 2024 (UNEP/POPS/COP.7/4/Rev.1). En China la producción y el uso eran de 3.000 a 4.000 t en la fecha de la notificación (02/02/2005). Aproximadamente el 80% del DDT se utilizaba como intermediario en la producción de dicofol. Había seis empresas con capacidad de producción de dicofol (PNUMA, 2015).

27. China era uno de los principales productores de DDT técnico y dicofol, con aproximadamente 97.000 t de DDT técnico entre 1988 y 2002. Más de la mitad de esa cantidad (aproximadamente 54.000 t) se utilizó para la fabricación de dicofol (40.000 t) (Qiu y otros, 2005). En China, las empresas registradas para producir dicofol técnico y sus formulaciones estaban distribuidas en 13 provincias y municipios. En 2013, cesó la producción del último productor de dicofol técnico en China. En 2014, cerró su línea de producción de dicofol técnico. En una carta de fecha 28 de febrero de 2014, China comunicó a la Secretaría que en mayo de 2014 se había decidido suspender el uso de DDT como intermediario en un sistema cerrado limitado a un emplazamiento a partir de junio de 2014 (UNEP/POPS/COP.7/4/Rev.1-Corr.1).

28. En la India, la empresa estatal Hindustan Insecticide Ltd. –el único productor de dicofol que se conoce en la actualidad– tiene una capacidad de producción de dicofol de 150 t/a (página web de la empresa⁴) y sigue fabricando dicofol con un promedio anual de producción de dicofol de alrededor de 50 t (Li y otros, 2014a). No hay datos en la bibliografía sobre la producción actual de otros productores potenciales, por ejemplo, Dow AgroSciences y Adama Dow AgroSciences Solutions Ltd (anteriormente Makhteshim Agan Industries Ltd).

29. En 2011, la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos publicó una orden para la cancelación voluntaria de dicofol a petición del autor de la inscripción (Makhteshim Agan of North America, Inc). La disposición actual sobre existencias permitía al autor de la inscripción reformularlas como productos de uso final y venderlas hasta 2013. La venta y distribución por terceros se permitió hasta 2013. En 2012 se publicó una norma definitiva por la que se revocaba la mayor parte de los límites de tolerancia de residuos para el dicofol. Los límites de tolerancia en la importación de té se mantuvieron a la espera de la adopción de decisiones (información en el anexo E, Estados Unidos de América, 2015).

2.1.2 Usos

30. El dicofol se utiliza como acaricida en muchos países de todo el mundo y se tiene conocimiento de su aplicación en alimentos, piensos y cultivos comerciales de, entre otros, manzanas, cítricos, lichis, longán, peras, verduras de hoja, té y algodón (Li y otros, 2014a). También se utiliza en especies ornamentales como la orquídea. En el Senegal, el dicofol se usa en cultivos de cebollas, sandías, patatas y pimientos (Jepson y otros, 2014). En México hay 17 inscripciones para el dicofol, que está autorizado para su aplicación sobre berenjenas, chiles, fresas, limas, manzanas, naranjas, peras, sandías, mandarinas, pomelos, uva, cítricos, arbustos ornamentales, plantas ornamentales y viveros (observación de México, de mayo de 2015, al proyecto de perfil de riesgos del dicofol del POPRC). En el Brasil se utilizó dicofol como acaricida en cultivos de algodón, cítricos y manzanas. Sin embargo, ese uso se prohibió después de que se eliminase el registro de dicofol como plaguicida en 2015 (Brasil, 2016). Según se informa, está restringido o prohibido en la mayor parte de los países desarrollados. En el Canadá su uso no se permite desde 2011, y en los Estados Unidos no se permitirá después de 2016 (Li y otros, 2014a; información en el anexo E, Estados Unidos de América, 2015). El dicofol está prohibido en la Arabia Saudita, Benin, Côte d'Ivoire, Guinea, Indonesia, el Iraq, el Japón, Mauritania, Omán, Suiza y la Unión Europea (información en el anexo E, 2015 y comentarios de Côte d'Ivoire y el Iraq, de mayo de 2015, al proyecto de perfil de riesgos del dicofol del POPRC y de Indonesia durante la 11ª reunión del Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes).

31. Li y otros (2014a) estimaron, sobre la base de una combinación de estudios bibliográficos, estudios sobre el terreno y comunicaciones personales, que se habían utilizado un total de 28.200 t (toneladas) de dicofol a nivel mundial en un período de 13 años, de 2000 a 2012, principalmente en

³ <http://chm.pops.int/Implementation/Exemptions/RegisterofSpecificExemptions/tabid/1133/>

⁴ <http://www.hil.gov.in/DICOFOL%20.html>

Asia (21.719 t), seguida por América del Norte (1.817 t), Europa (1.745 t), América Latina (1.538 t), África (1.434 t) y Oceanía (13 t). El uso estimado por continente en 2012 fue de 619 t para Asia (principalmente en China, 530 t, y la India, 43 t), 33 t para América del Norte (los Estados Unidos de América), 38 t para América Latina, 36 t para África, y alrededor de 1 t para Oceanía. En el período comprendido entre 2000 y 2012; el 76,8% del uso se estimó en Asia, y allí, principalmente en China (69,1% del uso total). Sin embargo, entre 2000 y 2012 la utilización estimada de dicofol se redujo en un 75% en China (de 2.013 t a 530 t), un 69% en la India (de 145 t a 43 t) y el 90% en los Estados Unidos de América (de 324 t a 33 t), donde el mayor uso se produjo en California y Florida. La disminución de la utilización mundial estimada entre el año 2000 (3.350 t) y el año 2012 (730 t) fue de aproximadamente el 80%. Las tasas de aplicación promedio fueron de 1,3 kg/ha, 0,44 kg/ha y entre 0,31 y 0,45 kg/ha en los Estados Unidos de América, Europa y China, respectivamente (Li y otros, 2014a).

32. En Europa, se estimó que el uso del dicofol disminuiría de 317 t a 32 t entre 2000 y 2009 (Li y otros, 2015). De acuerdo con los datos de emisiones estimadas publicados por van der Gon y otros (2007), los principales países consumidores en 2000 fueron España, Italia, Turquía, Rumania y Francia. En los países de la Unión Europea, el uso del dicofol para productos fitosanitarios expiraba a más tardar en 2010, en virtud de la Decisión 2008/764/CE de la Comisión⁵. Además, todos los usos no agrícolas están prohibidos con arreglo al Reglamento núm. CE 528/2012 de productos biocidas⁶. En 2010, se remitió un cuestionario en relación con la Directiva Marco del Agua 2000/60/CE a todos los Estados miembros de la UE. Francia notificó la venta de 2,8 toneladas en 2008 y 2,3 toneladas en 2009 e Italia indicó que en 2008 había vendido 6,8 toneladas (Entec UK Limited, 2011).

33. La notificación núm. 11 de 1997, promulgada por el Ministerio de Agricultura de China prohibía el uso de dicofol en plantas de té. El anuncio núm. 199, de 2002, del Ministerio de Agricultura volvía a hacer hincapié en la prohibición del uso de dicofol sobre las plantas de té. En la actualidad, el uso de dicofol registrado en China es para prevenir la presencia de *Tetranychus cinnabarinus*, *Tetranychus viennensis* (Zacher) y *Phyllocoptruta oleivora* (Ashmead) sobre el algodón, los árboles de cítricos y los manzanos (información en el anexo E, China). La cuota de mercado del dicofol en el mercado chino de los acaricidas se ha reducido del 27% (en 1999) a menos del 8% después de 2008 (Li y otros, 2014a).

34. En resumen, los datos proporcionados por Li y otros (2014a), junto con el resto de fuentes bibliográficas antes mencionadas, indican de forma plausible una tendencia decreciente del uso del dicofol a nivel mundial, que probablemente ha continuado después del período analizado (2000-2012). Por lo tanto, puede considerarse que el uso actual de dicofol en todo el mundo está muy por debajo de las 1.000 t/a, y lo más probable es que su producción gire en torno a la única cifra conocida de 50 t/a en Asia.

2.1.3 Liberaciones al medio ambiente

35. Las principales liberaciones al medio ambiente se pueden producir a partir del proceso de producción, el uso profesional o privado y los desechos resultantes. Li y otros (2014a) estimaron a través del modelo BETR-Global Modelling la contribución mundial realista del dicofol y llegaron a la conclusión de que, de las 28.200 t que se estima que se utilizaron entre 2000 y 2012, 731 t permanecen en el medio ambiente. Los resultados del modelo indicaron también una tendencia a la disminución en las emisiones después de 2008 debido a estimaciones de emisiones inferiores a las 1000 toneladas por año, lo cual se ajusta más a las tasas actuales. También estimaron que se han depositado 1,9 t de dicofol en el Ártico y 2,2 t en el Antártico, como resultado del transporte a larga distancia. Se trata de datos modelados pero no medidos en el campo.

36. El dicofol se produce en un sistema cerrado, pero se pueden originar liberaciones a partir de prácticas de producción inadecuadas. Li y otros (2014) describieron las liberaciones de DDT, dioxinas y furanos a partir de un sistema cerrado de producción de dicofol en China. Las cantidades anuales de Σ DDT y *p,p'*-DDT directamente liberadas al medio ambiente a partir del uso de dicofol se estimaron en 9.480 kg y 1.080 kg, respectivamente. A partir de los patrones de distribución de PCDD/F, se sugiere que la principal vía de formación de PCDD/F implica la síntesis de precursores durante la producción de dicofol en el proceso en un sistema cerrado, la cual se calcula que provoca una liberación anual al medio ambiente de 0,17 g I-TEQ (equivalentes de toxicidad) de esta empresa en concreto (Li y otros, 2014).

⁵ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32008D0764>

⁶ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=OJ:L:2012:167:TOC>

2.2 Destino ambiental

2.2.1 Persistencia

Degradación abiótica

37. Ambos isómeros de dicofol son susceptibles de experimentar hidrólisis acuosa, y la velocidad de degradación por hidrólisis es dependiente del pH. El *o,p'*-dicofol se hidrolizó con semividas de 47 días a pH 5, de 8 horas a pH 7 y de 9 minutos a pH 9. El *p,p'*-dicofol se hidrolizó con semividas de 85 días a pH 5, 64 horas a pH 7 y 26 minutos a pH 9 y 25°C (IUCLID, citado en Rasenberg, 2003; Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998). Los principales productos de degradación en los estudios, los isómeros *o,p'*- y *p,p'*- de la diclorobenzofenona (DCBP) parecían resistir más a la degradación (no se incluyó la cuantificación en Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998). Se aislaron otros metabolitos del *p,p'*-dicofol, pero no fueron identificados (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998). De acuerdo con Boethling y otros (2009) el potencial de formación de productos de degradación más persistentes también debe ser evaluado en el resto de contaminantes orgánicos persistentes.

38. A un pH de 5, la semivida del isómero principal del dicofol, el *p,p'*-dicofol, fue de 85 días, con lo que supera el valor límite de 60 días de persistencia en el agua (UNEP/POPS/POPRC.10/10). Aproximadamente 680 (14%) de las 4.837 cuencas hidrográficas (lagos y ríos de los países del norte de Europa, DK, GB, IE, FI, NO, SE, EE) tienen un valor de pH mínimo ≤ 6 , y 139 (3%) presentan un $\text{pH} \leq 5$. Los datos se extrajeron de la base de datos Waterbase de la Agencia Europea del Medio Ambiente (2015)⁷. Pienitz y otros (2004), Hawes y otros (2002) y Michelutti y otros (2002) comunicaron valores ácidos de pH además de los valores neutros y alcalinos en varios lagos y estanques árticos. Los ríos de aguas negras de varias regiones del mundo (Australia, Amazonas, Europa, Indonesia, la cuenca del Orinoco, y zonas del norte y del sur de los Estados Unidos de América) suelen tener un pH de alrededor de 5 (Alkhatib y otros 2007), sin embargo algunos ríos de aguas negras pueden tener también valores de pH más altos (Horbe y da Silva 2009, Rousu, 1999). Sobre la base de las pruebas presentadas cabe concluir que el dicofol podría ser una sustancia de interés en el caso de las masas de aguas que tengan condiciones naturalmente ácidas.

39. Los datos experimentales sobre fotólisis acuosa del dicofol a pH 5 mostraron que la fotólisis del *o,p'*-dicofol tenía lugar con una DT50 de 14,8 días, y el *p,p'*-dicofol se fotodegradaba con una semivida de 92,5 días (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998). Con la corrección de las muestras control, los valores DT50 para el *o,p'*-dicofol y el *p,p'*-dicofol son 27,5 días y 244 días, respectivamente (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2009). La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009) comunicó semividas de fotólisis en el suelo de 56 y 21 días para el *o,p'*- y el *p,p'*-dicofol, respectivamente. En España (2006) se citaron semividas de fotólisis de 30 días para ambos isómeros en suelos. No obstante, los estudios de fotólisis carecían de información sobre el espectro luminoso y los cromatogramas de TLC. El *p,p'*-DDD y el DCBH se detectaron con un 4,5% y un 20% de radiactividad aplicada, respectivamente (España 2006). La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009) concluyó que la fotodegradación no parecía ser una ruta de disipación significativa del dicofol en el medio ambiente.

40. La semivida atmosférica estimada para el dicofol sobre la base de la reacción con radicales hidroxilo (OH) es de 3,1 días, usando la concentración atmosférica de radicales hidroxilo por defecto de $1,5 \times 10^6$ moléculas/cm³ durante las horas de sol en el programa informático AOPWIN v4. 11TM⁸. Con una concentración de radicales hidroxilo más baja, de 5×10^5 moléculas/cm³, que es la que normalmente se usa como media diaria (24 horas) en un aire relativamente no contaminado en la UE (CE, 2003), la semivida atmosférica es de 4,7 días. Cabe señalar que la velocidad de reacción de los radicales hidroxilos varía espacial y temporalmente con un promedio diario de luz solar, y 5×10^5 moléculas/cm³ podría no ser una concentración típica de las latitudes septentrionales, ya que la concentración de radicales hidroxilo disminuye con la latitud. Además, AOPWIN calcula la velocidad de reacción en fase gaseosa para la reacción entre los radicales OH y la sustancia química a 25 °C. No obstante, por sus propiedades fisicoquímicas (véase la sección 1.1) el dicofol puede existir en aire tanto en fase gaseosa como en fase particulada. En HSDB 2015 se registró absorción de luz por parte del dicofol a longitudes de onda por encima de 290 nm, lo que sugiere que la fotólisis puede ser un importante proceso de degradación de dicofol en la atmósfera (Chen et al, 1984, citado en HSDB 2015). Rena y otros (2011) estudiaron los mecanismos teóricos de fotodegradación del dicofol mediante cálculos de la teoría del funcional de la densidad. Los autores descubrieron que el

⁷ <http://www.eea.europa.eu/data-and-maps/data/waterbase-rivers-6>

<http://www.eea.europa.eu/data-and-maps/data/waterbase-lakes-10>

⁸ <http://www.epa.gov/opptintr/exposure/pubs/episuite.htm>

ataque del enlace C7-C8 por parte de los radicales OH y la adición del OH al átomo C12 del dicofol son rutas favorables. Además de un producto de reacción dominante, el $(C_6H_4Cl)_2CO$, identificaron un precursor en la formación PCDD/F, $C_6H_4ClOH(4-CP)$.

Degradación biótica

41. En un ensayo de biodegradabilidad rápida, realizado conforme a las directrices de ensayo 301C de la OCDE, el dicofol (a una concentración de 100 mg/l, que está por encima de la solubilidad en agua de 1 mg/l) alcanzó el 0% de su DBO (demanda biológica de oxígeno) en cuatro semanas utilizando un inóculo de lodo activado de 30 mg/l (base de datos japonesa NITE 2015)⁹.
42. El destino y el comportamiento del dicofol durante el tratamiento de aguas residuales se ha evaluado en Oliveira y otros (2012). Los autores investigaron específicamente la biodegradación de dicofol durante el tratamiento aerobio de aguas residuales y durante la biodigestión anaerobia de lodo usando dicofol marcado con ^{14}C . Se cuantificaron los residuos de dicofol y los productos de degradación de DCBP, pero la tasa de recuperación de dicofol en aguas residuales fue solo del 60%. Tras siete días de proceso aerobio, entre el 55% y el 60% de la radiactividad aplicada (RA) estaba asociada al lodo activado (14% en dicofol, 41% en *p,p'*-DCBP y 45% en agua residual (5% RA en dicofol, 40% RA en metabolitos desconocidos). Después del tratamiento aerobio solo el 0,1% de RA en dicofol se había mineralizado. Tras 18 días de proceso anaerobio, solo el 3% del dicofol y el 5% de la *p,p'*-DCBP se detectaron en el lodo, y el 70% de la radiactividad restante en el lodo estaba asociada a otros metabolitos. Por tanto, este estudio sugiere que el dicofol se puede degradar (en el sistema estudiado) a otros compuestos, pero no mineralizarse. No obstante, no se prevé que las plantas de tratamiento de aguas residuales sean los compartimentos primarios de recepción de dicofol; esta vía de eliminación puede no ser la más relevante para el perfil de uso del dicofol.
43. En un ensayo de laboratorio agua/sedimento con dos sistemas agua/sedimento diferentes (utilizando métodos aprobados por la UE, que se explican en detalle en la Directiva 91/414/CEE del Consejo y la Directiva 95/36/CE; en los protocolos sobre el destino en el medio ambiente y en las buenas prácticas de laboratorio. Las condiciones del ensayo fijadas en un pH del agua 7,1 y 7,9; 20°C con valores de degradación DT50 en el sistema agua/sedimento completo fueron de entre 7 y 13 horas para el *p,p'*-dicofol, y de menos de 2 horas para el *o,p'*-dicofol. Tras 100 días, se observó acumulación isómero-específica de los principales metabolitos en los sedimentos al final del experimento, es decir, *p,p'*-DCBP (22% RA), *p,p'*-DCBA (ácido diclorobencílico, 10% RA) y *o,p'*-DCBH (diclorobenzhidrol, 40% RA). Otros metabolitos importantes detectados en el estudio con menos del 10% de RA fueron: *o,p'*-DCBP, *p,p'*-DCBH, *p,p'*-FW-152 (2,2-dicloro-1,1-bis(4-clorofenil)etanol) y *o,p'*-DCBA (UNEP/POPS/POPRC.8/INF/13, España, 2006). Ha sido necesario un nuevo estudio con agua/sedimentos a pH<7 para evaluar el destino del dicofol en el entorno acuático (España, 2006 en UNEP/POPS/POPRC.8/INF/13). Un estudio realizado por Wicks (2002) (citado en Rasenberg, 2003) registró semividas en los sedimentos para DCBP, DCBH y DCBA en rangos de 7 a 13 días, de 197 a 429 días y de 24 a 174 días, respectivamente. Belfroid y otros (2005) indicaron que el DCBP se degrada al alcohol o las moléculas de carboxilatos correspondientes (DCBP y DCBA) y que estos productos se degradan a ritmos diferentes en los sedimentos. En el caso del DCBA, la semivida en los sedimentos es superior a seis meses, mientras que el DCBH tiene una semivida inferior a los seis meses. Sin embargo, no se ha citado ningún medio o fuentes de esta conclusión. De conformidad con la comunicación del anexo E (2015) por parte de los Estados Unidos de América, se prevé que el dicofol se reparta en los sedimentos en función del log K_{OW} de 6,06 y una K_{OC} de 7,060 ml/g. La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009) afirmaba que los estudios de metabolismo anaerobio del suelo (a un pH de 7,9) indican que el dicofol se degrada relativamente rápido en los sedimentos con una semivida de menos de 30 días. En Xia (2008) se informaba de un aumento de la desaparición de dicofol por acción del jacinto de agua en un estudio de laboratorio, aunque se desconoce de la existencia de otros estudios para confirmar la reproducibilidad de los resultados.
44. En estudios realizados en suelos sobre la degradación aeróbica en condiciones de laboratorio (entre 20°C y 25°C), el *o,p'*-dicofol se degradó más rápidamente que el *p,p'*-dicofol. Los datos mostraban que la velocidad de degradación era más alta en suelos con mayor pH. En un estudio de buenas prácticas de laboratorio realizado siguiendo los requisitos de la UE (Directiva 91/414/CEE del Consejo, anexo II, punto 7.1.12.1), los valores de DT50 registrados en los suelos con un pH de 8,4 estaban en un rango entre 18 y 204 días, tanto para el *o,p'*-dicofol como para el *p,p'*-dicofol a 20°C, respectivamente. En los otros dos suelos europeos (pH de 4,9 y 6,7), no se observó degradación en las condiciones del estudio en el caso del *p,p'*-dicofol. Los valores de DT50 en el caso del *o,p'*-dicofol

⁹ http://www.safe.nite.go.jp/jcheck/detail.action?request_locale=en&cno=115-32-2&mno=4-0226 (Informes: Dicofol (los resultados de la investigación))

fueron de 468 días en los suelos arcillo-limosos (pH de 6,79) y no se observó degradación en otros tipos de suelos. La mineralización fue baja (España, 2006 citado en UNEP/POPS/POPRC.8/INF/13). Los valores de DT₅₀ de 8,5 y 31,5 días para el *o,p'*-dicofol y el *p,p'*-dicofol se derivan de estudios sobre el metabolismo de los suelos realizados siguiendo las directrices de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (suelos franco-limosos a 25°C, con pH de 7,5 y 7,8, BPL). Según los resultados de los estudios de degradación en el suelo y de los estudios de hidrólisis, la degradación del dicofol es dependiente del pH (España, 2006). Muchas zonas, especialmente en el norte de Europa, tienen suelos con un pH < 7 (Böhner y otros, 2008). El pH de los suelos de todo el mundo puede encontrarse en IGBP-DIS (1998). En la comunicación del anexo E (2015) de Suecia en relación con una evaluación ecotoxicológica de 1988, se llegó a la conclusión de que el dicofol comercial disponible entonces en el mercado tenía una degradación lenta (valores de DT₅₀ de entre 10 y 205 días) y no se seguía degradando hasta alcanzar una mineralización total.

45. La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009) indicó que en estudios de simulación de suelos en laboratorio el *o,p'*-dicofol se degradaba con una semivida de 8,5 días en suelo franco y el isómero *p,p'* se degradaba con una semivida de 32 días en suelo franco-limoso (pH de 7,5 a 7,9). Los principales metabolitos del isómero *p,p'* fueron *p,p'*-FW-152, *p,p'*-DCBP y 3-hidroxi-4,4'-diclorobenzofenona (3-OH-*p,p'*-DCBP). Tras 12 meses, y para los isómeros *p,p'*- y *o,p'*-dicofol, respectivamente, los residuos volátiles fueron entre un 21% y un 22% y menos del 4% de los aplicados, y los residuos no extraíbles fueron entre un 10% y un 15% y entre un 57% y un 61% de los aplicados (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998). El compuesto principal y los principales productos de degradación de interés (incluidos los isómeros *o,p'*- y *p,p'*- de DCBP, FW-152, DCBH y OH-DCBP) se degradaron con semividas de 104,5 y 313 días (pH de 7,5 y 7,8) en dos estudios de metabolismo en suelo para el *o,p'*-dicofol y el *p,p'*-dicofol, respectivamente (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2009). Se determinaron semividas del metabolismo anaeróbicos de los suelos de entre 6 y menos de 30 días para el *o,p'*-dicofol y el *p,p'*-dicofol (valores de pH de 7,9 y 7,8), respectivamente (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2009).

46. La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (1998) señaló que en estudios de vigilancia ecológica realizados en Florida y California, el dicofol se disipó de la superficie del suelo con una semivida de entre 58 y 113 días. En un estudio de disipación realizado con algodón en California, la mitad de los residuos de dicofol se disiparon en menos de 7 días. En otro estudio de disipación con fresas en California, se midieron DT₅₀ de disipación de 22 días para el *o,p'*-dicofol y de 72 días para el *p,p'*-dicofol. En los dos estudios realizados en California, las semividas para el *o,p'*-DCBP y el *p,p'*-DCBP fueron de entre 29 y 45 días, y entre 55 y 132 días, respectivamente (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2009). Kumari y Duhan (2011) llevaron a cabo un estudio de campo en la India para evaluar la persistencia de los residuos de dicofol en algodón y en suelo después de aplicarlo por rociado. Los residuos se disiparon casi por completo del suelo en 60 días (semivida de disipación de nueve días). No obstante, el suelo se sometió a extracción con amoníaco y el método de detección no tuvo en cuenta las pérdidas analíticas. Se detectaron residuos de dicofol en las fibras y las semillas de algodón. Los autores no midieron ni insinuaron la presencia de productos de degradación. En un estudio de campo a 26°C y pH 5,9 se obtuvieron semividas (de disipación) de entre 40 y 50 días (autor del estudio, Hofmann, 1986, información del anexo E 2015, Suecia). No obstante, no se pudo calcular ningún DT₅₀ en este estudio según España (2006). En un estudio realizado por Rasenberg (2003) se obtuvo un rango de semividas de disipación de entre 3,7 y 62 días para los isómeros de dicofol. Sobre la base de una comparación entre formulaciones aplicadas y parámetros de los suelos, los estudios citados por Rasenberg (2003) son idénticos a los estudios evaluados por España en 2006. En EFSA (2014) se señaló que hay una serie de dificultades en la determinación de una tasa de degradación fiable a partir de estudios de campo, por ejemplo, la reducción inicial de sustancia aplicada puede ser más rápida, seguida por un ritmo más lento de disminución, se puede producir pérdida de la sustancia por volatilización o lixiviación, captación por las plantas, escorrentía, etc. No obstante, los procesos de translocación no tuvieron ninguna influencia en la tasa de pérdida o degradación del dicofol en los estudios de Florida y California.

47. La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009) realiza estimaciones de la persistencia del dicofol en el medio ambiente, con semividas de menos de 90 días en el suelo, en función de las condiciones ambientales específicas. Sin embargo, cuando se estudian de conjunto el dicofol y sus principales productos de la degradación, las estimaciones conservadoras de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009) muestra que la persistencia del dicofol y sus principales productos de la degradación podría ser de hasta 313 días (pH 7,8). La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009) observó también que se carecía de información adecuada para estimar la persistencia de los productos de degradación del dicofol en el medio ambiente.

Datos de vigilancia

48. Weaver y otros (2012) estudiaron los residuos organoclorados en los suelos superficiales del valle del río Namoi, en Australia. El estudio tenía por objeto cuantificar los residuos históricos en los suelos. El dicofol fue medido y detectado por un laboratorio analítico gubernamental certificado en una muestra de suelo Vertisol a 18 ng/g. El pH de este suelo era de 6,9 (CaCl₂), y el nivel detectado se atribuyó a un uso histórico (T. Weaver, comunicación personal, marzo de 2015). También, Sabatier y sus colaboradores midieron el dicofol en capas más profundas, en núcleos de sedimentos antiguos del Lago Saint André en el norte de Francia. Algunos residuos medidos procedían de capas de sedimentos que se remontaban hasta el decenio de 1940, y los niveles más altos obtenidos pertenecían al decenio de 1970, al año 1992 y al año 2000. Habida cuenta de que el dicofol fue introducido en el mercado en 1958, es probable que la lixiviación de esta sustancia en los suelos afectase las capas de sedimentos inferiores; aunque el autor no presentó pruebas concluyentes para definir ningún mecanismo en específico. Aunque no se calcularon semividas, los datos indicaban que el dicofol puede persistir en este entorno durante varias décadas (Sabatier y otros, 2014). Zhong y otros (2015) midieron niveles de dicofol altos en muestras de sedimentos superficiales de las regiones costeras y mar adentro del mar Amarillo y del mar de Bohai. La presencia de concentraciones de dicofol en los estuarios fluviales, el agua del mar (pH>7) y los sedimentos marinos sugiere que el dicofol es lo suficientemente persistente para distribuirse por el mar. Las concentraciones medias de dicofol cerca de los estuarios del río Yangtsé y del río Amarillo eran siete veces más altas que las observadas en otras zonas de muestreo (Zhong y otros, 2015), lo que indica mayores aportes cerca de los estuarios. Aunque los datos de regiones remotas son muy limitados, se ha detectado dicofol en el medio ambiente del Ártico, tanto en el agua del mar como en el aire (Zhong y otros, 2012), lo que sugiere la suficiente persistencia de esta sustancia para ser transportada a latitudes más altas (en la sección 2.3.1 se indican valores de regiones de origen y de latitudes más altas).

Resumen sobre la persistencia

49. Las pruebas experimentales sugieren que tanto la degradación abiótica como la biótica del dicofol dependen del valor de pH del compartimento ambiental receptor: en condiciones ácidas se observan semividas de degradación más largas. El isómero de dicofol predominante (*p,p'*-dicofol) persiste en condiciones ácidas en estudios de hidrólisis. Según los estudios de laboratorio consultables, el dicofol se degradará en compartimentos acuáticos con pH>7. Las semividas de degradación primaria obtenidas de manera experimental para el dicofol en el suelo son variables. El dicofol no es persistente en algunos suelos, según estudios de campo llevados a cabo en California y Florida. No obstante, no se dispone de estudios de campo en climas más fríos ni de las velocidades de degradación de los metabolitos. Un cálculo conservador de la persistencia del *o,p'*-dicofol y el *p,p'*-dicofol y los productos de degradación más importantes aportó datos de hasta 104,5 y 313 días en el suelo (a partir de estudios de laboratorio). Datos de vigilancia recientes han demostrado que el dicofol tiene una persistencia suficiente como para ser transportado a mar abierto a través de las aportaciones fluviales, y ser detectado en capas profundas de sedimentos que se remontan hasta varios decenios atrás. En un estudio se ha medido dicofol en regiones remotas. La descomposición de dicofol en DCBP durante el análisis dificulta la determinación de la fuente del dicofol identificado. Además, resultaría imposible determinar qué significa el hecho de que no se haya identificado, es decir, el que no se haya detectado no significa que no esté presente.

2.2.2 Bioacumulación

Evaluación selectiva basada en las propiedades físicas y químicas

50. Los valores de log K_{OW} registrados para los isómeros *p,p'*- y *o,p'*- del dicofol abarcan un amplio rango que va desde 3,5 a 6,06, respectivamente (véase la sección 1.1). Para las estimaciones basadas en modelos, la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009) utilizó un valor máximo de log K_{OW} medido de 6,06. Li y otros (2014a) notificaron los siguientes valores de log K_{OW} para el dicofol: 5,02 (valor medido recomendado por KOWWIN en EPI suite), 4,18 (media logarítmica de los valores medidos, de 4,08 a 4,28) para el *p,p'*-dicofol y 4,40 (media logarítmica de valores medidos de 4,32 a 4,34) para el *o,p'*-dicofol. Para los metabolitos del dicofol (DCBP, FW-152, DCBH y OH-DCBP), se citan unos valores calculados de log K_{OW} que van de 3,96 a 4,89 (EPISuite V4.0) en Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009). Estos valores son un indicio del potencial de bioacumulación del dicofol, así como de sus productos de degradación, en organismos acuáticos, si bien la mayoría de ellos están por debajo del valor umbral del criterio de selección de 5 que establece el Convenio de Estocolmo.

51. El coeficiente de reparto octanol/aire (K_{OA}) se menciona como un indicador del potencial de bioacumulación en los animales terrestres para la evaluación de selección de los contaminantes orgánicos persistentes (UNEP/POPS/POPRC.3/INF/8, 2007). Kelly y otros (2007) afirman que la

biomagnificación del dicofol en la cadena alimentaria terrestre es particularmente pertinente, ya que tiene un alto $\log K_{OA}$. Según fuentes diferentes, los valores de $\log K_{OA}$ propuestos para el dicofol están entre 8,9 y 10,03 (Kelly y otros, 2007, y Li y otros, 2014a). Con valores de $\log K_{OW}$ de 3,5 a 6,06, y un rango de $\log K_{OA}$ de 8,9 a 10,02, cabe esperar un alto potencial de bioacumulación tanto en los organismos que respiran como en los acuáticos ($\log K_{OW}$ mayor de 2 y $\log K_{OA}$ mayor de 5 según ECHA, 2008). Los valores de $\log K_{OA}$ para los productos de degradación se calcularon con K_{OA} WIN EPISuite v.4.1. Los valores de $\log K_{OA}$ calculados fueron 8,799 para DCBP, 12,07 para FW-152 y 10,4 para DCBH. Los valores de $\log K_{OW}$ y $\log K_{OA}$ para los metabolitos están en rangos que implican un alto potencial de bioacumulación en los organismos terrestres según Kelly y otros (2007) y ECHA (2008).

Estudios de bioconcentración y bioacumulación en organismos acuáticos

52. En un estudio de laboratorio sobre factores de bioconcentración (BCF) que duró 28 días, realizado con peces luna de agallas azules (*Lepomis macrochirus*) expuestos a *p,p'*-dicofol, se obtuvo un BCF de 10.000 para peces enteros (no se alcanzó el estado estacionario); el BCF estimado para el dicofol en estado estacionario es de 25.000 (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2009). En este estudio, el dicofol original representó más del 94% de la radiactividad medida tras una exposición de 28 días, lo que sugiere que el metabolismo del dicofol es mínimo en los peces. Los compuestos FW-152 y OH-DCBH se detectaron en muestras tisulares (cada uno de ellos con una RA de 4,7%), según Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009) y UNEP/FAO/RC/CRC.2/14/Add.4 en la información del anexo E, Países Bajos (2015).

53. El documento UNEP/POPS/POPRC.8/INF/13 citó el mismo FBC de 25.000 para el dicofol (isómero *p,p'*-) en peces con un tiempo largo de eliminación y una velocidad de depuración (CT_{90}) estimada de 110 días. No se aporta más información sobre las especies de peces utilizados o los detalles del cálculo de FBC.

54. En los ensayos realizados en las etapas tempranas del desarrollo con el invertebrado acuático *Hyalella azteca* y las carpas enanas macrocéfalas (*Pimephales promelas*), se observaron unos valores de bioconcentración promedio de 28 días de 10.000 (± 3.000) y 3.700 (± 800), respectivamente. Como la duración de este estudio era insuficiente para que los organismos examinados alcanzaran el estado estacionario, cabe suponer que si se hubiera ampliado su duración, los valores de bioconcentración observados habrían sido más altos, de acuerdo con Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009). En otro estudio citado en Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009), se realizó un ensayo a lo largo de un ciclo de vida completo (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos 40 CFR, parte 158, Orientación 72-5, BPL, condiciones dinámicas) con las carpas enanas macrocéfalas; el valor de bioconcentración más alto observado fue de 43.000, correspondiente a hembras F_0 tras 296 días de exposición a dicofol. Los valores de BCF (sobre la base de la actividad total de ^{14}C , en un rango de 11.000 a 43.000) de este estudio indican que el dicofol tiende a concentrarse en los tejidos de los peces en todas las etapas de crecimiento (España, 2006).

55. En unos estudios realizados de acuerdo con las directrices de ensayo 305 de la OCDE, se obtuvieron valores de BCF de 8.200 y 6.100 para carpas comunes expuestas a 0,1 y 1 $\mu g/l$ (base de datos japonesa NITE, 2015¹⁰). Un ensayo de bioacumulación reciente basado en el uso de embriones de vida libre de peces cebra como alternativa a individuos adultos señaló que el factor de bioacumulación del dicofol es más alto que el del clorpirifós y el de la antracina. Los embriones de vida libre de peces cebra (72 h después de la eclosión) estuvieron expuestos a 0,1 y 1 $\mu g/l$ de dicofol durante un período de 48 horas. No se alcanzó el estado estacionario. El $\log BCF$ fue de 3,9 (= 7.943 l/kg) calculado con dos modelos tóxico-cinéticos y suponiendo estado estacionario (El-Amrani y otros, 2012). A la vista de los problemas analíticos para medir el dicofol, en los estudios arriba mencionados los residuos acumulados podrían incluir también productos de degradación.

Estudios toxicocinéticos y metabólicos

56. El metabolismo y la toxicocinética están bien descritos en OMS (1992), Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (1998) y JMPR (2011). Se administraron dosis individuales de 25 mg/kg a ratones macho. Aproximadamente el 60% de la dosis administrada fue eliminada en un plazo de cuatro días, sobre todo en los excrementos. Las excreciones fecales representaron el 40% de la dosis administrada, mientras que las excreciones urinarias fueron el 20%. Se alcanzaron picos de concentraciones tisulares entre las 24 y las 48 horas. Las concentraciones más altas de compuestos marcados radiactivamente se encontraron en el tejido adiposo, seguido de hígado,

¹⁰ http://www.safe.nite.go.jp/jcheck/detail.action?request_locale=en&cno=115-32-2&mno=4-0226 (Informes: Dicofol (Los resultados de la investigación))

pulmones, corazón, plasma sanguíneo, cerebro, sangre total y bazo. Las concentraciones disminuyeron rápidamente después de cuatro días excepto en el tejido adiposo (Kaneshima y otros, 1980). Se realizaron estudios de metabolismo en ratas con dicofol marcado radiactivamente en dosis altas (50 mg/kg pc, tratamiento individual) y bajas (0,5 mg/kg pc, durante 16 días); la radiactividad se eliminó principalmente por las heces o se almacenó en el tejido adiposo. Se dedujeron las rutas metabólicas del dicofol, y se observó que la principal implicaba la halogenación reductora a diclorodicofol y la oxidación a diclorobenzofenona, ácido diclorobenzoico y diclorofenol. El análisis de metabolitos puso de manifiesto que como máximo el 0,2% del residuo radiactivo era DDE, que podría ser consecuencia de la presencia de DDT (0,2%) y DDE (0,01%) en el material de ensayo. Los datos indicaron que el dicofol se metabolizaba de manera diferente al DDT, que lo hace al supuesto carcinógeno DDE (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998). En un estudio ADME (adsorción, distribución, metabolismo, excreción) en ratas el dicofol se distribuyó preferentemente por el tejido adiposo y se eliminó principalmente en los excrementos. Prácticamente toda la dosis de dicofol se excretó en un plazo de ocho días (IPCS Inchem, 1992). Para exposiciones repetidas se estimaron semividas de eliminación de entre 6 y 14 días para el dicofol (Steigerwalt y otros, 1984b citado en el IPCS Inchem, 1992).

57. La alimentación dietética de las ratas durante 12 semanas (32 ppm) demostró que, tras ocho semanas se alcanzó un equilibrio en grasas (a 25 ppm para los machos y 70 ppm para las hembras). A las 12 semanas se retiró el dicofol y las concentraciones disminuyeron; mientras que en los machos llegaron a cero a las 14 semanas, en las hembras se mantuvieron cerca de los 6 ppm. También concentraciones más altas y más bajas en la dieta se almacenaron en mayor medida en hembras que en machos (IPCS, 1992).

58. En los peces luna de agallas azules la eliminación fue lenta con metabolismo mínimo. La semivida de depuración estimada fue de 33 días (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998; Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2009). Brown y Casida (1987) presentaron información exhaustiva de un estudio sobre el metabolismo de ambos dicofoles y del DDT por separado como impureza para el dicofol. Se administraron preparados a ratones machos de 30 mg/kg pc y se incubaron también con hígados de ratas. Los resultados indicaron que el dicofol se dechloró en dechlorodicofol (DCD), y que tanto el dicofol como el DCD se metabolizaron en DCBP y diclorobenzohidrol. Brown y Casida (1987) señalan que es probable que las vías metabólicas *in vivo* del dicofol produzcan porfirina reducida (la porfirina es una enzima hepática necesaria para una función metabólica saludable) en microsomas hepáticos. La exposición *in vitro* de microsomas bovino y de ratas indican que la formación de DCBP no depende de la actividad enzimática sino más bien de los resultados de mecanismos inorgánicos a través de la eliminación catalizada por OH de un anión triclorometilo (Thiel y otros, 2011).

Evaluación de modelos de bioconcentración y biomagnificación y datos de vigilancia

59. Según los informes de evaluación gubernamentales (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998; Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2009; España, 2006) y la búsqueda bibliográfica realizada, no existe información empírica para el dicofol sobre bioacumulación, biomagnificación y magnificación trófica en redes alimentarias.

60. No obstante, Malik y otros (2011) examinaron la persistencia potencial y la bioacumulación del dicofol en tres colonias de garzas ubicadas en los ríos Chenab, Ravi y en el embalse del lago Rawal, en la región del Punjab (Pakistán). Durante los meses estivales de 2007 en las colonias se recogieron muestras de sedimentos superficiales (n=15, a una profundidad de entre 3 y 8 cm) junto con elementos de presa (como insectos, sapos, peces) (n=150) y huevos de garza (n=30, un huevo de cada nido). La concentración media en los sedimentos de los ríos Chenab y Ravi fue de 12,5±18,4 y 11,3±16,2 ng/g, respectivamente. El resultado más importante es que, en todos los casos, las concentraciones más altas de dicofol en los tres emplazamientos se encontraron en las muestras de huevos (10±21,3, 38,4±50,2 y 48,3±53,3 ng/g, valores promedio) en comparación con las presas (no detectado, 21,6±30,6 ng/g y 10,3±14,5 ng/g, valores promedio), lo que sugiere presencia de bioacumulación en las tres colonias. No obstante, los resultados no estaban corregidos teniendo en cuenta los lípidos, de modo que los valores no explican completamente si de hecho hubo biomagnificación a especies de orden superior.

61. Los valores de bioacumulación estimados para el dicofol según el modelo KABAM¹¹ estaban comprendidos en un rango entre 28.000 l/kg para animales filtradores y 55.000 l/kg para el fitoplancton (información del anexo E presentada por los Estados Unidos de América, 2015). Los valores calculados de residuos de FW-152 en peces fueron los más altos de los resultados de

¹¹ http://www.epa.gov/oppefed1/models/water/kabam/kabam_user_guide_appendix_d.html

metabolitos obtenidos mediante la aplicación de modelos (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2009).

62. Las estimaciones realizadas mediante la aplicación del modelo de relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR) para los valores de log BCF de los metabolitos *p,p'*-DCBP, *p,p'*-DCBP, *p,p'*-FW-152, *o,p'*-FW-152, *p,p'*-DCBH y *p,p'*-DCBH se calcularon usando VEGA¹². VEGA es una plataforma de código abierto que contiene tres instrumentos para el cálculo de BCF, incluido un modelo de extrapolación. Extrapolación, aquí, significa que los valores desconocidos (en este caso log BCF) de uno o varios compuestos objetivo se calculan en función de los valores conocidos de sustancias estructuralmente relacionadas. Para los isómeros de FW-152 se calculó un log BCF de 3,77 (5.904 l/kg) con el modelo de extrapolación de BCF.

63. Kelly y otros (2007) calcularon (suponiendo un log K_{OW} de 3,5) factores de biomagnificación (BMF) altos en especies terrestres, en un rango entre 6,1 para los reptiles y 76 para los humanos. No obstante, las transformaciones metabólicas pueden reducir o eliminar el potencial de biomagnificación esperado, pero solo si la velocidad de transformación metabólica es suficientemente alta, en cuyo caso se debe tener en cuenta también el comportamiento bioacumulativo de los metabolitos resultantes.

Resumen sobre la bioacumulación

64. El dicofol tiene un potencial de bioconcentración alto, como lo demuestran los valores experimentales de BCF en peces, que van desde 6.100 a 43.000 y una semivida de depuración del pez luna de agallas azules de 33 días, calculada experimentalmente. Los cálculos basados en modelos indican factores de biomagnificación altos para las especies terrestres, que pueden reducirse si no se tienen en cuenta las transformaciones metabólicas. Los valores de log K_{OW} de dicofol medidos son de 4,08 a 6,06 para los valores log K_{OW} de los metabolitos estimados son de 3,54 a 4,89, y los valores de log K_{OA} del dicofol y sus metabolitos indican que podría verificarse un alto potencial de bioacumulación, según esta información de selección (sin considerar el metabolismo). Además, un cálculo basado en el modelo QSAR identificó un potencial de bioconcentración alto para el FW-152. Un estudio de monitoreo indicó que existía bioacumulación en huevos de garza, pero los resultados no se corrigieron en función de los lípidos, por lo que los valores no permiten explicar plenamente si en efecto se produjo biomagnificación en la cadena trófica.

2.2.3 Potencial de transporte a larga distancia en el medio ambiente

Evaluación selectiva basada en las propiedades físicas y químicas

65. En el anexo D, se establece como criterio del potencial de transporte una semivida en la atmósfera de >2 días. Las semividas calculadas en la atmósfera a 25°C en la fase gaseosa para el dicofol son de entre 3,1 y 4,7 días (véase la sección 2.2.1). Considerando las temperaturas mucho más bajas de la troposfera, la semivida del dicofol en situaciones reales probablemente sea más largo. La constante de la velocidad de degradación es dependiente de la temperatura (véase Atkinson, 1989). Sobre la base de la presión de vapor combinada con la tendencia del compuesto a adsorber partículas (véase la sección 1.1), se prevé una partición del dicofol en la atmósfera entre la fase gaseosa y la fase particulada. Para las partículas, la semivida estimada es de entre 3,5 y 10 días, y se estima que la degradación total de las partículas ocurra entre 5 y 15 días (Atkinson y otros, citado en Rasenberg, 2003).

Predicciones del transporte a larga distancia basadas en modelos

66. Se han elaborado varios modelos para estimar el potencial de transporte a larga distancia de los candidatos a contaminantes orgánicos persistentes. El modelo MSCE (Centro de Sintetización Meteorológica Este) POP (Vulykh y otros, 2005), un modelo de transporte de sustancias químicas en múltiples compartimentos, utiliza un enfoque de referencia para superar la dependencia de valores numéricos. El benzo[a]pireno (*B[a]P*) es un contaminante orgánico persistente incluido en el protocolo CEPE para contaminantes orgánicos persistentes, y fue seleccionado como sustancia de referencia a causa de su gran distancia de transporte, de aproximadamente 2.400 km, y su semivida ambiental de aproximadamente 75 días. Para el modelo, se utilizaron como hipótesis valores de semivida del dicofol de 3,30 y 60 días en aire, agua y suelo, respectivamente. El modelo prevé una distancia de transporte en la atmósfera (la distancia tras la cual la concentración cae por debajo de 1/1.000 del valor en origen) de 1.650 km. La semivida estimada del dicofol en el medio ambiente es de 20 días. La clasificación del dicofol y el *B[a]P* con respecto a la semivida en el medio ambiente muestra que el dicofol es menos persistente que el *B[a]P*. De acuerdo con los cálculos de distancia de transporte mediante el modelo, el potencial de transporte a larga distancia del dicofol es ligeramente menor que el del *B[a]P*.

¹² <http://www.vega-qsar.eu/index.php>

67. La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009) calculó la persistencia total y el transporte a larga distancia potencial del dicofol y sus productos de degradación con la herramienta de análisis de la persistencia general en la atmósfera y del potencial de transporte a larga distancia de la OCDE. Las mediciones de persistencia total combinan estimaciones de semividas en medios individuales con el reparto entre varios medios de una sustancia química, y no aplican las semividas en medios individuales como criterio de persistencia. La persistencia total tiene en cuenta los medios ambientales en los que es probable que se reparta una sustancia química, y compara las semividas en medios individuales con las fracciones de la sustancia en dichos medios (Wegmann, 2009). La distancia de transporte característica (DTC) representa el potencial de un producto químico para ser transportado a través de grandes distancias en el aire o en el agua (distancia a la cual la concentración del producto se reduce al 37% a causa del transporte). La eficiencia de la transferencia (TE) es una medida adimensional del potencial de transporte atmosférico y deposición del compuesto parental en ambientes terrestres y acuáticos de una región remota. La herramienta de la OCDE requiere la introducción de las semividas de degradación estimadas en suelo, agua y aire, así como los valores de $\log K_{AW}$ y $\log K_{OW}$ como parámetros específicos de la sustancia. Para caracterizar el potencial de transporte a larga distancia del dicofol, la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos utilizó la herramienta de la OCDE para estimar la persistencia global y las posibilidades de transporte a larga distancia. Se realizaron también modelos de tres productos químicos cuyo transporte a larga distancia es conocido, a saber DDT, aldrina y endrina, para proporcionar un contexto para estimar el transporte a larga distancia del dicofol. Según la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009) existe una incertidumbre considerable en cuanto a las propiedades del destino ambiental (valores introducidos) de las sustancias químicas seleccionadas objeto de examen. Los resultados indican que, si bien el dicofol y sus productos de degradación tienen una persistencia total más baja que otros productos químicos, sus posibilidades de transporte a larga distancia estimadas son más altas, el *p,p'*-DDT, la aldrina y la endrina presentan valores de persistencia total de 1.010, 225 y 1.556 días, valores de DTC de 2.530, 206 y 515 km, y valores de TE de 5,17%, 0,003% y 0,04%. Los valores de persistencia total, DTC y TE del *o,p'*-dicofol y el *p,p'*-dicofol fueron de 37 y 138 días, 2.142 y 1.467 km, y 9,45% y 3,39%, respectivamente. En cuanto a los metabolitos, las predicciones basadas en el modelo para la DCBP, el FW-152 y el DCBH fueron de 172, 516 y 108 días para la persistencia total, 1.381, 504 y 238 km para el DTC y 2,24%, 2,15% y 0,66% para el TE.

68. El potencial de transporte a larga distancia más reciente fue evaluado por Li y otros (2014a) con el modelo Globo-POP. Li y otros (2014a) reseñaron que el dicofol, en comparación con otros contaminantes del Ártico, tiene un “potencial absoluto de contaminación del Ártico” ($eACP_{10}^{aire}$) moderado y un “potencial relativo de contaminación del Ártico” ($mACP_{10}^{aire}$) más alto, lo que indica que puede transportarse desde los emplazamientos de origen hasta el medio ambiente ártico con una eficiencia moderada, y que su persistencia depende más de la temperatura, pues las frías temperaturas del Ártico favorecen su degradación lenta y su enriquecimiento relativo, mientras que las temperaturas cálidas cerca del ecuador favorecen la degradación rápida. Sobre la base de la masa total de dicofol calculada que existe en los entornos superficiales del Ártico ($M_{\text{Ártico}}$), tras un decenio de emisiones continuas, el $eACP_{10}^{aire}$ se define como el porcentaje de $M_{\text{Ártico}}$ en el total de las emisiones acumuladas. El $mACP_{10}^{aire}$ se define como el porcentaje de $M_{\text{Ártico}}$ en la masa de dicofol total que permanece en el medio ambiente mundial total al final del décimo año. El dicofol tiene un $eACP_{10}^{aire}$ (0,06%) similar al del HBCD (0,05%) o la aldrina (0,04%). El $mACP_{10}^{aire}$ del dicofol (3,7%) fue superior al del lindano (3,39%) y el DDT (del 2% al 3%). La tasa de disminución de la concentración de dicofol en el Ártico obtenida de modelos es inferior a la tasa de disminución del uso mundial de dicofol, lo que indica una acumulación en el Ártico, calculada a partir de modelos, como resultado de la degradación más lenta dependiente de la temperatura (Li y otros, 2014a).

Confirmación basada en mediciones realizadas en zonas remotas

69. Zhong y otros (2012) aportan pruebas de la presencia de dicofol en ambientes remotos de las fuentes, a partir de un estudio llevado a cabo con los datos obtenidos de muestras de agua de la superficie marina y muestras de aire de la capa límite atmosférica marina, tomadas durante una travesía desde el mar de China Oriental (33,2° N) hasta el Ártico superior (84,5° N). Se detectó dicofol en el aire (predominantemente en fase gaseosa) y en el agua del mar (véase la sección 2.3.1).

Resumen del transporte a larga distancia en el medio ambiente

70. El dicofol tiene una semivida calculada de entre 3,1 y 4,7 días que constituye un indicador de selección para el transporte a larga distancia. Los resultados obtenidos a partir del modelo mostraron que el dicofol y sus metabolitos se pueden transportar a regiones remotas y presenta propiedades de transporte a larga distancia similares a las de varios contaminantes orgánicos persistentes conocidos. Existen pruebas limitadas resultado de la vigilancia de la presencia de dicofol en el medio ambiente,

procedente de fuentes remotas (dos estudios, Zhong y otros, 2015 - Mar Oriental de China y Jantunen, 2015- Ártico canadiense).

2.3 Exposición

2.3.1 Datos de vigilancia ambiental

Zonas remotas

71. En un estudio a gran escala desde Asia oriental hasta el alto océano Ártico se encontró dicofol abundante junto con un contaminante orgánico persistente ya clasificado como tal, el α -endosulfán, y se detectó en concentraciones medias de 14 ± 29 (DE) pg/m^3 en el aire y 9 ± 23 (DE) pg/m^3 en el agua de mar (Zhong y otros, 2012). Las concentraciones disminuyeron de ~ 25 pg/m^3 y 87 pg/l a 35°N a entre 0,9 y 2,5 pg/m^3 y menos de 0,2 a 2 pg/l a una latitud de 66 a 80°N en el aire y el agua de mar, respectivamente. Los autores utilizaron los datos para calcular las relaciones de fugacidades aire-agua en cada uno de las zonas de muestreo, y obtener así información de la dirección neta de transferencia química más probable. Se sugirió que el aire era el medio de transporte dominante, por el cual el dicofol era transportado de la fuente original y depositado en la superficie del agua en todos los puntos de la travesía, si bien las tasas de deposición eran más altas cerca de las potenciales regiones de origen. Zhong y otros (2012) llevaron a cabo una extracción polar de las muestras y una cromatografía de gases (con inyección pulsada y sin fraccionamiento) que ayuda a prevenir la degradación térmica del dicofol. Además utilizaron un patrón interno de dicofol y un sustituto marcado isotópicamente (pero no el dicofol-D8). Así pues, y complementado con debates con expertos y una aclaración de los autores (G. Zhong, comunicación personal, abril de 2015), los resultados del estudio parece razonables, sobre la base del método analítico aplicado.

72. Los niveles de dicofol y DCBP (no se pudieron separar analíticamente) en el aire del archipiélago ártico canadiense fueron de ~ 2 pg/m^3 durante las travesías del ArcticNet entre 2011 y 2013 (L. Jantunen, Ministerio de Medio Ambiente del Canadá, comunicación personal, 2015). Hoferkamp y otros (2009) no pudieron encontrar ningún resultado para el dicofol en los distintos entornos ambientales árticos. Muir y de Wit (2010) indicaron que no existían mediciones directas de dicofol en el Ártico. Entre otras, las dificultades para analizar correctamente el dicofol podrían constituir una de las razones de esta observación. Kucklick (J Kucklick, comunicación personal, noviembre de 2013) mencionó, por ejemplo, las dificultades para detectar dicofol en muestras de foca.

Escalas regional y local

73. El dicofol se ha detectado con frecuencia en el aire y el agua en el mar de Bohai y en el mar Amarillo (China). Las concentraciones atmosféricas en fase gaseosa tenían un valor promedio de $3,8 \pm 2,3$ pg/m^3 , mientras que las concentraciones en fase particulada fueron más bajas, con un valor promedio de 0,68 pg/m^3 (Zhong y otros, 2014). Las concentraciones de dicofol disuelto en el agua de mar tuvieron un valor promedio de 63 ± 65 pg/l , pero los valores más altos alcanzaron los 240 pg/l . Zhong *et al.* (2015) analizaron el dicofol en 72 muestras de sedimentos superficiales de las regiones costeras y mar adentro de los mares de Bohai y Amarillo, limítrofes con regiones de gran producción y consumo de plaguicidas, y expuestas a grandes cantidades de arrastre y carga de sedimentos de varios ríos. El dicofol se detectó en el 60% de las muestras y dominó el perfil de concentración con un 90% de las concentraciones registradas superiores a 0,1 ng/g ps , una concentración promedio de $1,3 \pm 2,5$ ng/g ps y una concentración máxima de 18 ng/g ps . En general, las concentraciones reflejaban las medidas en aire y agua, con valores más altos cerca de los estuarios, lo que indicaba aportes fluviales actuales (Zhong y otros, 2015), incluidos aportes de áreas locales de producción (las provincias de Jiangsu y Shandong ocupaban el primer y segundo lugar, respectivamente, en la producción de plaguicidas en China (2011), con un 29% y un 20% de la producción total del país (Zhong y otros, 2015).

74. Eng y otros (2016) llevaron a cabo un estudio de vigilancia del aire en la India utilizando un equipo de muestreo pasivo del aire para recolectar 23 muestras (y tres ensayos en blanco) de zonas rurales y urbanas. A continuación se analizaron las muestras mediante GC-EM utilizando un método de impulsos sin fraccionamiento similar al empleado por Zhong (2012), con una modificación posterior para la conversión total de todos los dicofoles en DCBP durante el análisis. Según informes, ello permitió obtener un conjunto de datos completos y fiables con una menor pérdida de dicofol durante el análisis. Los resultados indicaron concentraciones en el aire de 1 a 2 ng/m^3 en zonas rurales, 2 ng/m^3 en zonas urbanas y 0,4 ng/m^3 en una zona que se esperaba representase las concentraciones naturales de fondo.

75. En los sedimentos del Valle Central de California se encontró dicofol en el 75% de las 28 muestras ensayadas, con valores de hasta 250 ng/g/ps (Weston y otros, 2013). En una publicación anterior (Wang y otros, 2010) se detectó dicofol en 5 de las 12 muestras de sedimentos del Valle

Central de California, con concentraciones registradas de 36 ± 207 (media \pm DE) ng/g ps. En zonas más bajas del río Yangtsé, Tang y otros (2013) detectaron niveles de dicofol de $0,46 \pm 1,38$ (media \pm DE) ng/g ps en los sedimentos, mientras que en aguas superficiales estaban por debajo del límite de detección ($<0,28$ ng/l).

76. En un estudio realizado a nivel nacional en Francia no se detectó dicofol en ninguno de los 154 puntos de muestreo de sedimentos (Vulliet y otros, 2014). Esta observación está en consonancia con las conclusiones de Thomas y otros (2012), según las cuales no se detectó dicofol en peces de agua dulce ni en sedimentos de estanques piscícolas del noreste de Francia.

77. En la cuenca vertiente de un viñedo en Francia, Sabatier y otros (2014) reconstruyeron los niveles de dicofol a largo plazo en los sedimentos lacustres. Las concentraciones mostraron picos en 1970, 1992 y 2000, y alcanzaron flujos de, aproximadamente, 4,5, 8,0 y 6,0 ng/cm²/a, respectivamente. En los acuíferos transfronterizos del noreste de Grecia se detectó dicofol en uno de los 37 pozos con agua potable por encima de los límites de calidad de la UE de 0,1 µg/l, a un nivel de 0,153 µg/l (Vryzas y otros, 2012). Papadakis y otros (2015) examinaron 416 muestras de agua de 6 ríos y 10 lagos en las principales áreas de cultivo de Grecia (recogidas entre septiembre de 1999 y febrero de 2001) y calcularon unas concentraciones anuales medias de dicofol en las masas de agua superficiales de 0,01 µg/l, lo que supera el promedio anual de dicofol (0,0013 µg/l) para las Normas de Calidad Ambiental de la UE, según la Directiva 2013/39/CE¹³.

78. Bishnu y otros (2009) detectaron dicofol en las masas de agua de plantaciones de té en la región de Duars, en Bengala occidental (India) en abril, con una concentración media de 3,6 µg/l (rango de 0,9 a 5,8 µg/l). En un estudio de muestras recogidas sistemáticamente de 27 sitios diferentes entre 1988 y 1993 en un distrito del sur de la Florida dedicado al manejo de recursos hídricos, no se detectó la presencia de dicofol (los límites de detección oscilaron por lo general entre 2 y 180 µg/l) en ninguna de las muestras recogidas (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998). Domagalski (1996, citado en Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2009) informó de un análisis de muestras de agua del río San Joaquín (California) y sus afluentes, en el cual todas las muestras recogidas entre marzo y junio de 1993 estuvieron por debajo de los límites de detección; sin embargo, en las 33 muestras recogidas entre junio y septiembre se superaban los límites de detección (0,05 µg/l) con concentraciones máximas de 2,5 µg/l. Entre 1990 y 2006 se analizaron 618 muestras de aguas superficiales en busca de dicofol en la base de datos del Departamento de Regulación de Plaguicidas de California (CDPR). El dicofol se detectó en 11 de las muestras (el 1,8%), con una concentración máxima de 0,27 µg/l (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2009). En la base de datos Pesticides in Ground Water Data Base (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1992, citado en Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2009) no se encontraron detecciones de dicofol en muestreos limitados en varios estados, entre ellos California (1.634 pozos examinados entre 1979 y 1991).

79. Syed y Malik (2011) detectaron dicofol en suelos superficiales cercanos a una zona industrial en el Pakistán en el 69% de 36 muestras, con una concentración media de 10,75 ng/g, aunque no está del todo claro hasta qué punto estas concentraciones tienen su origen en los procesos de producción industrial (incluido el vertido de desechos) o en los usos agrícolas en la zona.

80. Weaver y otros (2012) encontraron dicofol en el suelo superficial (una de las muestras analizadas presentaba 18 µg/kg de dicofol) del valle Namoi, en Australia. En zonas urbanas de España se midieron concentraciones de dicofol en el aire de hasta 53,2 pg/m³ (Coscolla y otros, 2011).

81. La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009) ha informado de los niveles de dicofol (los valores más altos de concentraciones promedio) en la biota, en zonas de cultivo con uso histórico de esta sustancia: en pequeños mamíferos (hasta 1,4 µg/g, Florida), invertebrados terrestres (hasta 3,9 µg/g, California) y reptiles y anfibios (hasta 3,8 µg/g, Florida). En zonas no cultivadas, los valores más altos de concentraciones promedio fueron de 0,3 µg/g en pequeños mamíferos, 0,76 µg/g en invertebrados terrestres, 0,38 µg/g en reptiles y anfibios, 0,9 µg/g en aves y 0,26 µg/g en peces. No se contó con datos empíricos sobre la exposición de animales acuáticos únicamente a los principales productos de la degradación del dicofol (DCBP, FW-152, DCBH, OH-DCBP y CBA), es decir independiente de la exposición al dicofol matriz (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2009). Por consiguiente, la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009) utilizó modelos de relación estructura-actividad cuantitativa (ECOSAR) para predecir la toxicidad relativa de los productos de la degradación del dicofol en peces e invertebrados. En Nueva York se detectó dicofol en lombrices de tierra a una concentración de entre 1 y 2 µg/g (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2009). En huevos recogidos de 13 especies

¹³ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32013L0039>

aviaries en California, Florida y Nueva York, los niveles medios anuales de dicofol, *p,p'*-FW 152 y *p,p'*-DCBP estaban entre 0,003 y 0,46, 0,002 y 0,218, y 0,004 y 0,165 $\mu\text{g/g}$, respectivamente (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2009). Los niveles de dicofol observados por Malik y otros (2011) en huevos de garcilla bueyera, muestras de presas y sedimentos en el Pakistán se describen en la sección 2.2.2. También se detectó dicofol con frecuencia en muestras hepáticas de seis especies de aves rapaces de las islas Canarias (España), con concentraciones de entre 0,001 y 0,0095 $\mu\text{g/g}$ pf (Luzardo y otros, 2014).

82. En muestras de piensos animales, en la India, se encontró dicofol con concentraciones medias de entre 0,03 y 0,34 $\mu\text{g/g}$ (Nag y Raikwar, 2011). Se ha visto que el dicofol se acumula en las grasas y la leche de vaca (Shaffer, 1987, resultados sin publicar): 0,5 $\mu\text{g/g}$ de *p,p'*-dicofol en grasas tras 29 días de 10 $\mu\text{g/g}$ en la dieta. En las pardelas sombrías de Nueva Zelanda no se encontró dicofol en ninguna de las muestras analizadas (Bekhit y otros, 2011). Sin embargo, si no se informa del DCBP, es probable que las mediciones de dicofol den valores infraestimados a causa de la degradación de este a DCBP durante el análisis de las muestras.

El DDT y los compuestos afines procedentes de la producción y el uso de dicofol

83. El dicofol puede contener DDT y compuestos afines en función del método de fabricación (UNEP/POP/POPRC.10/4). La proporción *o,p'*-DDT/*p,p'*-DDT puede señalar al dicofol como fuente de DDT (uso de dicofol o DDT). Para Σ DDT procedente de DDT técnico lo habitual es una proporción de 0,2 a 0,3, mientras que una proporción de 1,3 o mayor (proporción media 7) indica que la fuente es el dicofol técnico (Qiu y otros, 2005; Qiu y Zhu, 2010). El siguiente análisis se centra en los datos relativos a la utilización de dicofol técnico.

84. La proporción *o,p'*-/*p,p'*-DDT se ha usado en la bibliografía para distinguir entre el DDT y el dicofol como fuentes de Σ DDT. Pero para utilizar proporciones isoméricas para deducir la fuente de emisión, también hay que tener en cuenta el destino ambiental de ambos isómeros (por ejemplo, su distinta volatilidad del suelo al aire, la estabilidad en el suelo, los flujos de aire-agua y la bioacumulación). No obstante, Ricking y Schwarzbauer (2012) afirman que aún no se ha desarrollado completamente la capacidad para seguir el destino ambiental del Σ DDT y, en consecuencia, no está bien establecida en el campo de la química ambiental. En el caso de la proporción *o,p'*-/*p,p'*-DDT, hay que tener en cuenta la solubilidad en agua 4,7 veces mayor y la presión de vapor 7,5 veces más alta del isómero *o,p'*- respecto del isómero *p,p'*- (Ricking y Schwarzbauer, 2012) en relación a lo que ello podría significar para el destino en el medio ambiente y las concentraciones presentes en el entorno. En lo que respecta a la semivida de los isómeros, es necesario realizar nuevos estudios (Qiu y otros, 2005). Martín y otros (1993, en Li y otros, 2006) observaron una metabolización más rápida de *o,p'*-DDT en el medio ambiente. Bidleman y otros (2013) observaron una menor proporción de *p,p'*-DDT en el aire entre los años 1994 a 2006 en la estación noruega Zeppelin Mountain del Ártico (que no fue observada en la estación canadiense Alert del Ártico). En lo que se refiere a los resultados en Zeppelin Mountain, los autores mencionan un aumento del transporte atmosférico de DDT tipo dicofol respecto del DDT técnico a lo largo del tiempo o una degradación preferente de *p,p'*-DDT respecto de *o,p'*-DDT en materiales fuente de emisiones en los suelos. Por lo tanto, la correlación con fuentes se debe interpretar con cautela. Eng y otros, 2016, mostraron en el caso de la “zona de proximidad” dentro de un estudio realizado en la India que los isómeros de DDT encontrados estaban basados en usos nuevos de DDT y no de dicofol. Por otra parte, no puede pasarse por alto el hecho de que el dicofol es una fuente de contaminación actual de DDT.

85. Un estudio realizado por Liu y otros (2015) analizó la contaminación por dicofol en centros de producción de DDT y dicofol en China. En los sitios donde se llevó a cabo el estudio se recogieron muestras de suelos las cuales fueron analizadas para confirmar la presencia tanto de DDT como de dicofol. Las concentraciones en el suelo del centro de producción de dicofol se situaron entre 0,6 y 6071 mg/kg en el caso del DDT y 0,5 y 1400 mg/kg en el caso del dicofol. Las concentraciones en el centro de producción de DDT fueron menos, observándose concentraciones de entre 0,01 y 664 mg/kg en el caso del DDT y menos de 0,1 mg/kg en el caso del dicofol.

86. Los autores indicaron la presencia de dicofol como fuente de Σ DDT en sedimentos del estuario del río Yangtsé y el adyacente mar de China Oriental (Zhou y otros, 2014), donde las proporciones de isómeros estaban entre 0,26 y 2,84 (con una media de 1,2), y en los sedimentos superficiales en el Pakistán (Syed y otros, 2014), donde se calculó una proporción de isómeros de 1,4. Igualmente, en muestras recogidas en una población de búho real del sudeste de España (Gómez-Ramírez y otros, 2012) se observaron proporciones de 1,02, 1,3 y 0,75. En un estudio en mejillones recogidos en un estuario español (Suárez y otros, 2013) se determinaron proporciones de entre 0,07 y 1,58 sobre la base del análisis de 36 muestras; entre ellas dos muestras con proporciones de isómeros de 2,41 y 10,53 que eran mucho más altas que las de los datos básicos recogidos.

87. En zonas más remotas se encontró Σ DDT en el aire en una montaña del altiplano tibetano de China, posiblemente originado por la exposición a dicofol (Zhu y otros, 2014), lo que indicó la presencia de DDT en la atmósfera como resultado del uso tanto de DDT técnico como de dicofol. El análisis de una extensa base de datos de concentraciones de plaguicidas organoclorados medidas en la estación de vigilancia del Ártico noruego en Svalbard reveló una tendencia creciente en las proporciones *o,p'*-DDT/*p,p'*-DDT en la atmósfera del Ártico, lo que puede indicar un cambio de la utilización de DDT técnico a dicofol (Becker y otros, 2012).

88. En contraste con estas conclusiones, también hay estudios que establecen que las proporciones en los residuos de DDT apuntan al DDT técnico como fuente en lugar del dicofol (Qu y otros, 2015, Yu y otros, 2014, Ding y otros, 2009). Los resultados de la vigilancia de la costa portuguesa mostraron que no había un predominio del *o,p'*-DDT, de manera que Mizukawa y otros (2013) estimaron que no había contaminación de DDT inducido por dicofol en esta región. Las proporciones de *o,p'*-DDT/*p,p'*-DDT en peces marinos en el mar de China Meridional fueron <1, lo que parece indicar que era poco probable que el dicofol fuera la fuente del DDT (Hao y otros, 2014). La vigilancia en el suelo, los líquenes, las acículas y la corteza de las coníferas del altiplano tibetano sudoriental detectó proporciones de isómeros indicativas de la presencia de DDT técnico más que de dicofol (Yang y otros, 2013), mientras que el muestreo en el mar de Kara (en el Ártico ruso), posiblemente con origen en los ríos Ob y Yenisei, solo indicó la presencia de DDT técnico (Carroll y otros, 2008). En un estudio reciente para medir el dicofol (en forma de DCBP) en el aire en diversos lugares en la India, Eng y otros (2016) midieron también los isómeros de *o,p'*-DDT/*p,p'*-DDT. Los autores concluyeron que los isómeros de DDT tenían una proporción media de 0,3 lo que indicaba, por tanto, que la fuente de DDT encontrada en las muestras no guardaba relación con el uso de dicofol sino con el uso sostenido de DDT técnico (Eng y otros, 2016).

2.3.2 Exposición humana

89. El dicofol se ha encontrado en la leche materna en China (media geométrica = 9,63 ng/g de lípidos; máx = 64 ng/g), la República de Corea (media = 1,87 ng/g de lípidos; máx = 2,96 ng/g) y el Japón (media = 0,32 ng/g de lípidos; máx = 2,65 ng/g) (Fujii y otros, 2011); y en el tejido adiposo entre el 75% y el 95% de las personas analizadas en tres regiones de China, con un valor máximo de 559 ng/g de lípidos y medias de 9,06, 2,91 y 4,82 ng/g de lípidos (Wang y otros, 2011). Las proporciones elevadas de *o,p'*-DDT frente a *p,p'*-DDT en la leche materna en China parecen ser el resultado de la exposición a dicofol (Haraguchi y otros, 2009, Wang y otros, 2014). En España se detectó dicofol en el 27,8% de 18 muestras de calostro, con concentraciones entre 0,12 y 0,59 µg/l (mediana de 0,35 µg/l), pero no se encontró en 13 grandes muestras de leche humana de las islas Canarias (Luzardo y otros, 2013b).

90. Chen y otros (2014) analizaron 10 muestras de leche materna de donantes anónimas en 2010-2011, 10 muestras de leche de vaca y 10 muestras de fórmulas lácteas adquiridas en establecimientos locales en los Estados Unidos de América. En todas las muestras analizadas se encontró *p,p'*-dicofol. Las concentraciones de *p,p'*-dicofol encontradas estaban en un rango entre 0,033 y 0,230 ng/ml (mediana de 0,091 ng/ml) en la leche de vaca, 0,029 y 1,115 ng/ml (mediana de 0,109 ng/ml) en la leche humana y 0,029 y 0,096 ng/ml (mediana de 0,047 ng/ml) en las fórmulas lácteas.

91. En leche pasteurizada procedente de Mato Grosso do Sul (Brasil) se midió la concentración de residuos organoclorados. De las 100 muestras compuestas analizadas, el dicofol se detectó en el 14% con valores entre 2,75 y 9,61 ng/g de lípidos, con una concentración promedio de 5,11 ng/g de lípidos (Avancini y otros, 2013).

92. Luzardo y otros (2013a) investigaron la presencia de organoclorados en huevos de producción local de diferentes lugares de producción (convencionales, camperos y ecológicos; n=12 cada uno) adquiridos en 2012 de supermercados y establecimientos de alimentos ecológicos de las islas Canarias (España). Todas las muestras analizadas contenían niveles bajos pero cuantificables de plaguicidas organoclorados basados en límites de detección (0,15 ppb/0,15 µg/kg). El dicofol estaba presente en el 75% de los huevos de producción convencional (rango: n.d. a 8,42 ng/g de grasa; mediana: 0,93 ng/g), en el 41,7% de los huevos camperos (n.d. a 1,08 ng/g de grasa; 0,57 ng/g de grasa), y en el 58,3% de los huevos ecológicos (n.d. a 2,31 ng/g de grasa; 1,07 ng/g de grasa).

93. Wang y otros (2013) examinaron residuos de plaguicidas que contenían 33 plaguicidas diferentes en verduras de mercado (n=285) de la provincia china de Shaanxi mediante cromatografía de gases y un detector de captura de electrones aplicando un método análisis de residuos múltiples. El dicofol se detectó en el 1,05% de las muestras tanto en las de pimiento verde como en las de cebollino. En Bangladesh 210 muestras de ocho tipos de hortalizas recolectadas entre 2009 y 2012 se analizaron en busca de plaguicidas agrícolas. El dicofol se detectó solamente en una muestra (pepino) a una

concentración de 0,14 mg/kg de peso húmedo (Chowdhury y otros, 2013). Yan y otros (2014) detectaron dicofol en cuatro de nueve muestras de apio de mercados locales de Baoding (República de Corea) en concentraciones de 3,6, 2,5, 2,5, y 3,4 ng/g de peso húmedo.

94. De acuerdo con la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) 2011, no había métodos analíticos apropiados para la detección de dicofol, lo cual puede suponer una infravaloración de los residuos. Se sugirieron mediciones, por ejemplo, en materias primas vegetales: *o,p'*-dicofol y su correspondiente DCBP; para leche de rumiantes: suma de dicofol (suma de los isómeros *o,p'*- y *p,p'*-) y FW-152. En 2013 se publicó un nuevo método de análisis de los laboratorios europeos para residuos de plaguicidas (EURL-SRM, 2013). Por lo tanto, los datos notificados antes de 2011 podrían ser menos sensibles, y los resultados negativos en esos estudios podrían no ser indicativos de falta de exposición. En productos procesados, el principal producto de degradación parecía ser la DCBP correspondiente, pero no se puede excluir la formación de cloroformo en condiciones de ebullición y esterilización (EFSA, 2011).

95. El informe de la Unión Europea sobre residuos de plaguicidas en los alimentos de EFSA documentó la detección de dicofol en el 0,15% de las muestras. Las concentraciones promedio más altas se encontraron en mandarinas, con 0,02 mg/kg de peso húmedo. Las concentraciones más altas se detectaron en fresas, con 0,04 mg/kg de peso húmedo (EFSA, 2015).

96. Lozowicka (2015a) investigó 696 muestras de manzanas de Polonia en el período de 2005 a 2013 (182 muestras de plaguicidas). El dicofol se detectó en cuatro muestras, y la mediana de las concentraciones de los cuatro residuos (por encima del límite de cuantificación) fue un 300% más alto que el nivel máximo autorizado de residuos. El valor más alto medido fue de 0,156 mg/kg de peso húmedo (EFSA, 2013).

Exposición de los consumidores y evaluación de los riesgos

97. En 2011 la EFSA revisó el límite máximo de residuos para el dicofol (EFSA, 2011). Como el dicofol ya no está registrado en la Unión Europea, solo se tuvieron en cuenta los límites del Codex (CXL) en los cálculos de la exposición de los consumidores. Adoptando los valores toxicológicos de referencia, la exposición crónica más alta calculada fue la de los niños holandeses, que representó el 1.379% de la ingesta diaria admisible (IDA de 0,002 mg/kg pc). También se observó que se había rebasado la dosis de referencia aguda (DRA de 0,15 mg/kg pc) para los CXL existentes en naranjas, pomelos, mandarinas, uva de mesa, limones y melocotones. Excluyendo los CXL para estos productos básicos, y los que no están suficientemente respaldados por los datos calculados, la mayor exposición crónica seguía representando el 258,1% de la IDA para la población francesa. Considerando únicamente el CXL para el té (50 mg/kg), la mayor exposición crónica disminuyó al 95,7% de la IDA para adultos irlandeses; con este dato se calculó la mayor exposición aguda para el té y se obtuvo un valor del 30,7% de la DRA. Se ha afirmado que los CLX considerados para la evaluación de los riesgos de los consumidores se basaban en realidad en usos de dicofol que ya no están autorizados en Europa, a excepción del té, para el cual el notificante formuló una solicitud específica (EFSA, 2011). En el Brasil, el perfil de consumidores elaborado por el Gobierno de ese país (POF/IGBE, 2009 - Instituto Brasileño de Geografía y Estadísticas) indicó que la exposición media de la población era de 249% de la IDA, y que la mayor exposición se producía en el Río Grande con 397% de la IDA (Brasil, 2016).

98. Diop y otros (2016) presentaron detalles de un programa de muestreo de frutas y vegetales frescos en Senegal, en el cual se había recogido 175 muestras de granjas donde se utilizaban plaguicidas, incluido el dicofol. Los resultados indicaron que el dicofol era uno de los plaguicidas más frecuentes detectados, presente en el 35% de todas las muestras. Diop y otros (2016) trataron de determinar, no obstante, si los agricultores aplicaban buenas prácticas para el uso de plaguicidas. Otro estudio realizado por Lozowicka y otros (2015b) evaluó la presencia de plaguicidas en plantaciones de pepinos y tomates en Kazajstán, sobre la base de 82 muestras recogidas. Se observó una concentración de dicofol de entre 0,06 y 0,08 mg/kg.

Resumen de la exposición humana

99. A causa de la inestabilidad química del dicofol en solución, así como de las limitaciones de los métodos analíticos, los valores registrados de dicofol podrían ser en realidad infraestimaciones de los valores reales. No obstante, el dicofol y sus metabolitos se han detectado en leche, fórmulas lácteas, huevos, frutas, verduras, leche materna, calostro y sangre. Los cálculos de exposición basados en los límites del Codex pusieron de manifiesto la superación hasta en 1379% por encima de los límites de la IDT para el grupo de población más expuesto.

2.4 Evaluación del peligro con respecto a las variables que sean motivo de preocupación

Efectos adversos en los organismos acuáticos

100. El dicofol es sumamente tóxico para los animales acuáticos, según la definición del Sistema Globalmente Armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (SGA) (UNEP/POPS/POPRC.10/10). Está clasificado como peligroso para el medio ambiente acuático agudo y crónico de categoría 1, en el Reglamento CLP de la Unión Europea sobre la clasificación, el etiquetado y el embalaje de sustancias y mezclas (Reglamento (CE) núm. 1272/2008). De conformidad con la Comisión OSPAR (2002) la CL_{50} más baja para peces es de 0,012 mg/l; el valor más bajo para crustáceos es 0,08 mg/l, y la concentración más baja sin efecto observado (NOEC) en una exposición crónica de 300 días para peces fue de 0,0045 mg/l. La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (1998) menciona efectos en la fisiología reproductora de las carpas enanas macrocéfalas a partir de concentraciones de solo 0,0055 mg/l.

101. La toxicidad aguda del dicofol oscila entre extremadamente tóxico y altamente tóxico para los peces de agua dulce y los invertebrados sometidos a condiciones de exposición aguda (información del anexo E, Estados Unidos de América, 2015). Los valores de CL_{50} de siete especies de peces oscilan de aproximadamente 0,05 a 0,6 mg/l, mientras que para invertebrados (*Daphnia magna*) se observó una CE_{50} de 0,14 mg/l (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2009). La exposición crónica de animales de agua dulce tuvo efectos adversos en el crecimiento y la reproducción de muchas especies de peces, con una concentración sin efecto nocivo observado (NOAEC) de aproximadamente 0,004 mg/l (NOAEC a 95d=0,0044 mg/l), y en la supervivencia de anfípodos con una NOAEC de 0,019 mg/l (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2009). Para rotíferos, la NOEC a 11d para la velocidad de crecimiento fue de 0,2 mg/l, y para la densidad de población máxima en relación con la densidad de alimentos, de 0,1 mg/l y 0,2 mg/l para la menor y la mayor cantidad de alimentos, respectivamente (Xu y otros, 2014).

102. En un análisis comparativo de ensayos de micronúcleos de eritrocitos en peces y ratones (Grisolía, 2002) la inyección de la preparación de dicofol Kelthane 480 CE provocó un aumento significativo de la frecuencia de micronúcleos en el pez *Tilapia rendalli* (a partir de 25 mg/kg), pero no en ratones (hasta 200 mg/kg).

103. En lo que respecta a los valores de toxicidad aguda de metabolitos del dicofol, los valores de CL_{50} a 96 h para la trucha arco iris son >2,29 y 0,24 mg/l para *p,p'*-DCBP y *p,p'*-FW-152, respectivamente (España, 2006). La CL_{50} a 96 h del *p,p'*-FW-152 está dentro del rango de los valores registrados para el dicofol.

Efectos adversos en los organismos terrestres

104. En las especies terrestres, el dicofol provocó efectos crónicos de toxicidad. Estudios realizados en ratas (a través de la dieta) determinaron alteraciones en la movilidad del esperma y efectos en los niveles hormonales, así como problemas en el desarrollo de folículos ováricos, con un NOAEL de 0,4 mg/kg de peso corporal/día (IPCS Inchem (1992). Jadaramkunti (1999) detectó efectos en el ciclo estral de ratas albinas cuando se administraron por vía oral dosis de dicofol superiores a 30 mg/kg de peso corporal. El dicofol está clasificado como una sustancia prácticamente no tóxica para las abejas de miel adultas con una dosis de exposición aguda (DL_{50} >0,05 mg/abeja) (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2009). No obstante, se han observado efectos en el comportamiento dependiente de la actividad en materia de aprendizaje en abejas de miel cuando se las expone a concentraciones subletales de dicofol (Stone y otros, 1997). Para las lombrices de tierra (*Eisenia foetida*) se observó una LC_{50} de >354 mg/kg ps (UNEP/POPS/POPRC.8/INF/13).

105. Wiemeyer y otros (2001) presentan los detalles de un estudio realizado en cernícalos americanos (*Falco Sparverius*) utilizando Kelthane de tipo comercial. Las aves fueron sometidas a dietas con 1,3, 10 y 30 μ g/g (de peso húmedo) y posteriormente se analizaron sus huevos y cadáveres. En ambos se detectaron altas concentraciones de dicofol y DCBP, que aumentaban según la concentración de la dosis. La concentración más baja en la dieta con efecto observado en lo que a la reducción del espesor del cascarón se refiere fue de 3 μ g/g (de peso húmedo), mientras que con una concentración de 1 μ g/g (de peso húmedo) no se observaron efectos visibles. En un estudio de dos generaciones de los efectos reproductivos y morfológicos del *o,p'*-dicofol en cernícalos americanos en cautiverio realizado por MacLellan y otros (1996) se observó en hembras expuestas a dosis de 5 y 20 mg/kg pc cáscaras de huevo significativamente más finas para la dosis de 20 mg/kg de *o,p'*-dicofol. Los embriones macho de hembras sometidas a dosis de 5 y 20 mg/kg pc de *o,p'*-dicofol tenían gónadas significativamente ($p < 0,05$) diferentes de las de los polluelos control, lo que indica la feminización por presencia de células germinales primordiales. La Agencia de Protección Ambiental

de los Estados Unidos (2009) llevó a cabo evaluaciones de los efectos del dicofol en diversas especies de aves, entre otras el cernícalo americano (*Falco Sparverius*), el autillo chillón (*Otus Asia*), el ánade real (*Anas Platyrhynchos*), la paloma torcaz (*Streptopelia Risoria*) y el colín de Virginia (*Colinus Virginianus*). En todos los casos, salvo en el caso del colín de Virginia, se observaron efectos, encontrándose que el cernícalo americano era el más sensible. Como resultado de este estudio la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009) comunicó una LOAEC de 3 mg/kg y una NOAEC de 1 mg/kg de dieta sobre la base de la reducción del espesor de la cáscara de los huevos en los cernícalos. Según el documento de la Comisión OSPAR sobre el dicofol (OSPAR, 2002), la modalidad de acción y la magnitud de la disminución del espesor del cascarón debido al uso de dicofol (0,0334 mg/g, <0,1% Σ DDT) eran parecidas a las observadas en el caso del *p,p'*-DDE. Schwarzbach y otros (1988), según se cita en OSPAR (2002), demostraron que el dicofol no se metabolizaba en DDE en la paloma torcaz y, por lo tanto, llegaron a la conclusión de que el efecto adverso (la cáscara de los huevos se hacía progresivamente más fina) era causado por el propio dicofol. Contrario a las conclusiones antes indicadas, Frank y otros, 1986 (citado en Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998) no indicaron efectos significativos del dicofol en lo que se refiere a cantidad de huevos puestos, huevos agrietados, espesor de la cáscara, huevos incubados, embriones viables, crías, y sobrevivientes tras 14 días en un estudio de una generación (19 semanas de exposición) de palomas torcaces expuestas a concentraciones de dicofol de 30 y 120 mg/kg de dieta. Además, la fecha en que se realizó el estudio, 1986, podría indicar que las formulaciones de dicofol utilizadas estaban más contaminadas con DDT que las formulaciones que se emplean hoy día. En dos estudios de una generación de paloma torcaz y ánade real realizados en España (2006) se llegó a la conclusión de que el ánade real era la especie más sensible y que el parámetro más afectado era la calidad del cascarón. En consecuencia, la concentración más baja sin efecto observado (NOEC) en el caso del ánade expuesto al dicofol fue de 2,5 mg a.s./kg de pienso, lo que equivalía a una dosis dietética diaria de 0,26 mg a.s./kg de peso corporal/día (España, 2006).

106. En el hígado de embriones de *Gallus domesticus*, un producto comercial de dicofol (Coronel-S @ 18,5%) aplicada como solución en la que se sumergieron los huevos durante 60 minutos los días 0 y 4 de incubación en concentraciones de 250, 500 y 1.000 mg/l, produjo graves alteraciones bioquímicas e histológicas (por ejemplo, una amplia degeneración y necrosis celular con sinusoides sanguíneos hipertrofiados e infiltraciones leucocitarias con congestión o dilatación de la vena central, disminución de los niveles de proteína total, glicógeno y contenido de glutatión, y aumento de la actividad fosfatasa alcalina) (Bhaskar y otros, 2014). La tasa de supervivencia de los embriones de pollo fue reducida y se observaron malformaciones con una preparación de dicofol (18,5% de concentrado emulsificable) aplicada en concentraciones de 250, 500 y 1.000 mg/l (Nitu y otros, 2012). Las concentraciones en ambos estudios se seleccionaron en relación con la tasa de aplicación recomendada (500 mg/l) para los productos usados en la práctica fitosanitaria, e indican efectos nocivos con tiempos reducidos de exposición de los huevos al dicofol, aunque es improbable que una situación de exposición similar (inmersión de 60 minutos en una solución de dicofol) se produzca durante la pulverización directa en el campo. La exposición a *o,p'*-dicofol *in ovo* provocó daños en la reproducción de la codorniz japonesa, principalmente a través del adelgazamiento de la cáscara del huevo con dosis de 0,0003, 0,001 y 0,003 mg/g de huevo (Kamata y otros, 2010).

107. Según la evaluación de los riesgos del dicofol de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009), se identificaron riesgos para los invertebrados acuáticos, los peces, los anfibios en fase acuática, los anfibios en fase terrestre y los mamíferos. También se identificó un riesgo indirecto causado por efectos sobre el hábitat para la rana de patas rojas de California (*Rana Aurora draytonii*).

Resumen de efectos ecotoxicológicos

108. El dicofol es altamente tóxico para los animales acuáticos (NOEC_{peces}= 0,0044 mg/l) [y puede afectar gravemente a la reproducción en las aves (por ejemplo, mediante el adelgazamiento de la cáscara y la feminización de los embriones macho).] Se ha demostrado que los metabolitos del dicofol *p,p'*-DCBP y *p,p'*-FW-152 son tóxicos o altamente tóxicos para los peces (CL₅₀ peces a 96 h = >2,29 y 0,24 mg/l, respectivamente). Se han observado efectos en el sistema endocrino en un amplio espectro de análisis con células diversas especies animales.

Efectos adversos en la salud humana

109. La toxicidad del dicofol fue evaluada por la OMS en 1996 y 2009, la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos en 1998, el CIIC en 1998, la Unión Europea en el marco de la evaluación de sustancias activas en productos fitosanitarios en 2006, y la JMPR en 2011. De estos estudios se obtuvo una ingesta diaria aceptable (IDA) de 0,002 mg/kg (JMPR, 2011). La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos estableció una dosis de referencia crónica de 0,0004

mg/kg pc por día (1998). España estableció una dosis de referencia aguda de 0,15 mg/kg basándose en estudios de neurotoxicidad en ratas (España, 2006; EFSA, 2011). El Organismo de Protección del Medio Ambiente estableció una dosis aguda de referencia de 0,05 mg/kg pc (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998). Antes de 1980 se habían publicado varios estudios sobre la toxicidad del dicofol, con una preparación de dicofol con un grado de pureza menor (por debajo del 95% y con más del 0,1% de impurezas relacionadas con el DDT), de modo que es posible que en la actualidad ya no se esté comercializando (OMS, 1996). Sin embargo, como se indica en la sección 2.1.1 esto podría no aplicarse a todos los países. El DDT contaminante podría haber contribuido a los efectos observados en los viejos estudios.

110. Clasificación y etiquetado: el dicofol se clasifica por sus peligros para la salud humana de acuerdo con el Sistema Globalmente Armonizado como tóxico agudo, categoría 4, H302 (nocivo en caso de ingestión); tóxico agudo, categoría 4, H332 (nocivo en caso de inhalación); irritante cutáneo, categoría 2, H315 (provoca irritación cutánea); y sensibilización cutánea, categoría 1, H317 (puede provocar una reacción alérgica en la piel) (CE, 2015).

111. Los principales efectos adversos observados en estudios alimentarios a corto plazo con roedores de laboratorio se produjeron en el hígado, las glándulas suprarrenales y el tiroides. El nivel sin efecto tóxico observado (NOAEL) en ratas fue de 0,07 mg/kg pc/día y en ratones de 1,6 mg/kg pc/día. En perros, los órganos meta para la toxicidad del dicofol fueron las glándulas suprarrenales, el hígado, el corazón y los testículos. El NOAEL en un estudio de tres meses realizado con perros fue de 0,29 mg/kg pc/día. La respuesta del cortisol a la hormona adrenocorticotropa (ACTH) fue reducida; el nivel mínimo con efecto nocivo observado (LOAEL) para estos efectos (descenso en la liberación de cortisol y oligoespermatogénesis) fue de 3,3 mg/kg pc/día (OMS, 1996). En un estudio en la dieta de un año de duración realizado en perros se observó un NOAEL de 0,12/0,13 mg/kg pc/día (machos/hembras) sobre la base de la inhibición de la liberación de cortisol estimulada por ACTH a dosis de 0,82 mg/kg pc/día. La aplicación cutánea en ensayos a corto plazo en conejos (cuatro semanas de seis horas/día, cinco días a la semana) dio como resultado un NOAEL de 4 mg/kg pc/día (sobre la base de la reducción del peso corporal) y en ratas (13 semanas de seis horas/día, cinco días a la semana) de 4 mg/kg, sobre la base de la hipertrofia del hígado (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998).

112. Jadaramkunti y otros (2002) comunicaron toxicidad en los testículos y los órganos reproductores accesorios en ratas a dosis de 400 mg/kg de una preparación de dicofol administrada por alimentación forzada durante 30 días. Chan y otros (2009) examinaron la capacidad del dicofol de inducir el citocromo P450 y de afectar el tiempo de sueño inducido por métodos fenobarbitales tratando machos de ratas Wistar de seis semanas de edad con 1, 10 y 25 mg de dicofol/kg intraperitoneal durante cuatro días. Los resultados del estudio pusieron de manifiesto que el dicofol induce los genes CYP1A1, CYP2B, CYP2E1 y CYP3A en el hígado de rata y aumenta el metabolismo del fenobarbital y la toxicidad del CCl4 en ratas a 10 y 25 mg/kg pc con un aumento dependiente de la dosis.

113. La genotoxicidad del dicofol se analizó en diversos ensayos *in vitro* e *in vivo*. Los ensayos de mutación génica arrojaron resultados negativos, pero se informó de limitaciones causadas por los resultados negativos de los controles positivos y la pureza de la sustancia ensayada. El dicofol también dio negativo en ensayos *in vitro* e *in vivo* de aberraciones cromosómicas y síntesis de ADN no programada (OMS 1996, 2006). De acuerdo con la información sobre los ensayos proporcionada por NTP de la ingesta de una dosis de dicofol durante un ciclo de ensayo de dos años, se encontraron resultados positivos en el linfoma de ratón (NTP, 2015).

114. El dicofol resultó tóxico para las células precursoras linfoides humanas a concentraciones de entre 10^{-4} y 10^{-6} M (molar). En cultivos incubados con dicofol 10^{-4} M, las metafases M1 fueron de hasta el 13%, frente a menos del 1% en los controles, lo que indicaba un efecto en la cinética del ciclo celular. En células expuestas a dicofol 10^{-5} M y 10^{-6} M se observaron aumentos estadísticamente significativos en la frecuencia del intercambio entre cromátidas hermanas (Sobti y otros, 1983).

115. Los informes europeos, estadounidenses y de la IARC están de acuerdo en que los resultados de los estudios de carcinogénesis por exposición alimentaria realizados con dicofol son negativos en ratas pero positivos en ratones macho a las dosis más altas (España, 2006; Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998; IARC, 1998). En un bioensayo sobre carcinogénesis llevado a cabo por el Instituto Nacional del Cáncer en los Estados Unidos se observaron aumentos estadísticamente significativos en carcinomas hepatocelulares en ratones macho tratados, y los autores concluyeron que el dicofol era carcinógeno en los ratones macho (NTP, 1978). A dosis de 39,6 y 79,2 mg/kg pc/día durante 45 semanas en machos se observaron adenomas y carcinomas hepatocelulares. En hembras tratadas con 18,3 o 36,5 mg/kg/día no se encontraron tumores

(NTP, 1978; Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998). Hasta la fecha esto no ha provocado su introducción en el GSA de la UE, pero sí ha conducido a su clasificación en el grupo C de los Estados Unidos de América, una posible clasificación como carcinógeno humano y una conclusión de la IARC según la cual los datos disponibles son insuficientes para evaluar la carcinogenicidad del dicofol en humanos. A partir del estudio a largo plazo en ratas se estableció un NOAEL de 5 ppm, correspondiente a 0,22 mg/kg pc/día en machos y 0,27 mg/kg en hembras, sobre la base de una disminución del consumo de alimentos, un menor aumento de peso, una reducción de los niveles de triglicéridos y un aumento de la actividad hepática de la oxidasa de función mixta, a los 12 meses e incluso antes. Se observaron cambios histológicos en el hígado (hipertrofia hepatocítica centrilobular, vacuolización y zonas de necrosis en 50 y 250 ppm en machos y hembras), y en las glándulas suprarrenales (vacuolización de células corticales en 250 ppm en machos y hembras). (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998). La toxicidad para la reproducción se evaluó en ratas y conejos. En un estudio de dos generaciones sobre reproducción en ratas se estableció un NOAEL de 0,4 mg/kg/día sobre la base de la vacuolización ovárica en la generación F1 a 1,9/2,1 mg/kg/día en M/H; el NOAEL para la descendencia fue de 1,9 mg/kg pc/día a partir de la reducción de la viabilidad a 9,5/10,5 mg/kg pc en M/H. El NOAEL para toxicidad parental fue de 0,4 mg/kg/día; el LOAEL basado en la hipertrofia hepática en ambas generaciones fue de 1,9/2,1 mg/kg/día en M/H. En un estudio de una generación sobre toxicidad postnatal en ratas se determinó un NOAEL de 1,7/2,0 mg/kg pc/día M/H para padres e hijos sobre la base de la hepatopatía observada a LOAEL de 8,7/9,8 mg/kg pc/día M/H. En un estudio realizado en conejos se observó un NOAEL de 4 mg/kg pc/día para toxicidad materna y del desarrollo; el LOAEL fue de 40 mg/kg/día, sobre la base de un aumento de la incidencia de abortos en las conejas. En un estudio de toxicidad en el desarrollo en ratas, se estableció un NOAEL materno de 0,25 mg/kg pc/día, se detectaron efectos maternos a 2,5 mg/kg pc/día pero no se observó toxicidad en el desarrollo a la dosis más alta de 25 mg/kg pc/día (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998). No se apreciaron efectos tóxicos en la descendencia a dosis inocuas para la madre, lo cual podría ser un indicio de toxicidad en la reproducción. La exposición a 2,5 mg/kg de dicofol durante ocho semanas redujo significativamente la motilidad del esperma en ratas Lewis macho. La morfología espermática, la producción diaria de esperma, el tiempo de tránsito espermático a través del epidídimo, los niveles hormonales y la evaluación histopatológica de los testículos y el epidídimo no difirieron de manera significativa. Una mezcla de dicofol y otros plaguicidas a su NOEL también modificó la motilidad espermática (Perobelli y otros, 2010).

116. Shahani y otros (2013) investigaron la teratogenia del plaguicida Colonel-S, una preparación comercial con dicofol al 18,5%, en ratones albinos suizos. El plaguicida se administró oralmente en dosis baja y alta (a concentraciones de dicofol de 4 y 16 mg/kg pc, respectivamente) a ratones hembra preñadas durante todo el periodo organogénico de la gestación (días 5 a 14). Los ratones se sacrificaron el día 18 de gestación y se realizó el examen de los úteros en busca de cambios teratológicos. El tratamiento presentó toxicidad materna (como lo demuestra la reducción del aumento de peso). Se observó un descenso relacionado con la dosis en el tamaño de las crías vivas y un aumento en el porcentaje de fetos reabsorbidos (dosis baja: 52,48%; dosis alta: 40,74%). En el grupo de dosis alta, el porcentaje de fetos vivos se redujo considerablemente. Sin embargo, los ratones del grupo de la dosis baja no mostraron alteraciones significativas. Los autores llegaron a la conclusión de que la preparación estudiada es una sustancia tóxica para el desarrollo de manera dependiente de la dosis.

117. Liu y otros (2012b) estudiaron la interacción del dicofol con la proteína globular tripsina en medio acuoso. Se observó que el dicofol formaba espontáneamente un complejo con la tripsina, principalmente mediante puentes de hidrógeno con uno de los sitios de unión. Se demostró el cambio conformacional de la tripsina. Los resultados indicaron que el dicofol tenía efectos potenciales sobre la estructura y la actividad de la tripsina, y que dichos efectos aumentaban con la concentración de dicofol (rango de concentración 2 a 10×10^{-5} Mol/l). Los resultados indican que el dicofol tiene efectos perjudiciales en la conformación estructural de las proteínas y altera su funcionamiento fisiológico *in vitro*.

118. Liu y otros (2012a) examinaron la interacción entre el dicofol y la proteasa sérica α -quimotripsina (α -CT) en medio acuoso. Se investigaron tres aspectos: el cambio conformacional, los mecanismos de interacción y el cambio funcional. El dicofol se unía a la α -CT y formaba un complejo estable desplegando la estructura de la proteína y aumentando la exposición de los grupos cromóforos en la región hidrófoba interna. Por lo tanto, el dicofol puede provocar cambios conformacionales en la α -CT, que pueden llevar a alteraciones funcionales y en la actividad de las enzimas. Los efectos aumentaron con la concentración de dicofol (rango de concentración 1 a 5×10^{-5} Mol/l).

119. Un cribado en busca de carcinógenos no genotóxicos identificó el dicofol como un compuesto que estimulaba significativamente la proteína-quinasa C (PKC) dependiente de fosfolípidos en ausencia

de calcio a concentraciones de 100 a 1000 μM . La PKC desempeña un papel fundamental en la ruta de transducción de señales en las células, y por tanto se utiliza como marcador potencial que podría verse afectado por carcinógenos que actúan a través de medios no genotóxicos (Rotenberg, 1991). El dicofol resultó ser un potente inhibidor de las uniones comunicantes intercelulares en ensayos *in vitro* (Flodström, 1990). Según la OMS, se vio que el dicofol inducía la oxidasa de función mixta en hígado de rata y lo superaban solamente el heptacloro, el DDT, el chlorfenson y la dieldrina (OMS, 1996).

120. La neurotoxicidad se evaluó en un estudio agudo y uno subcrónico en ratas. En el estudio agudo se estableció un NOAEL de 15 mg/kg pc y un LOAEL de 75 mg/kg/día (según los pesos corporales y la reducción del consumo alimentario). A la dosis más alta probada, de 350 mg/kg, se observó un aumento en la incidencia de la ataxia y descoordinación en la fase de caída del salto en hembras. El NOAEL del estudio subcrónico fue de 0,3 mg/kg pc/día y el LOAEL fue de 5,6 mg/kg pc/día, sobre la base del descenso en la actividad motora y el aumento de peso del hígado. En machos se observó una disminución significativa del peso del cerebro a 27,8 mg/kg pc/día (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998).

Estudios epidemiológicos

121. Settimi y otros (2003) investigaron la asociación entre distintos tipos de plaguicidas y el cáncer de próstata en un estudio de casos y controles. Documentaron un aumento del riesgo entre agricultores expuestos a insecticidas y acaricidas organoclorados (OR=2,5, 95% IC=1,4 a 4,2), más concretamente a los compuestos actuales de uso frecuente, DDT (OR=2,1, 95% IC=1,2 a 3,8), y dicofol con tetradifón (OR=2,8, 95% IC=1,5 a 5,0), cuyos efectos no pudieron separarse del todo. En general oportunidades relativas (odds ratios, OR) >1 significan que la respectiva exposición está asociada a mayores posibilidades de resultados. Hasta que sea confirmado por otros estudios de cáncer de próstata en relación con la exposición previa a DDT y dicofol, los resultados actuales pueden considerarse artefactos estadísticos derivados de múltiples comparaciones. No obstante, este tipo de exposición podría contribuir al exceso de cáncer de próstata que se registra con frecuencia entre los agricultores, especialmente en vista de algunos mecanismos concretos de acción indicados para el DDT.

122. Reynolds y otros (2005a) examinaron un estudio de casos y controles poblacional sobre la relación entre el cáncer en la infancia temprana en niños de California de entre 0 y 4 años nacidos entre 1990 y 1997 y la proximidad de la residencia de sus madres a instalaciones agrícolas que usaban plaguicidas en el momento del nacimiento de los niños. Dos de los plaguicidas investigados fueron relacionados con un mayor riesgo de leucemia al comparar las categorías mayor y menor; uno de ellos fue el dicofol (OR: percentiles 1 a 49 0,75 (IC 0,36 a 1,55); percentiles ≥ 50 1,83; IC 1,05 a 3,22). Si bien se observó un aumento del riesgo de leucemia en las zonas de mayor uso de dicofol, se describieron algunas limitaciones del estudio, como que la mayoría de los niños incluidos vivían en zonas con poco o ningún uso de plaguicidas agrícolas; por lo tanto, las oportunidades relativas para las categorías más expuestas estaban basadas en cantidades reducidas.

123. En un estudio de control de casos, Reynolds y otros (2005b) también evaluaron las asociaciones entre las tasas de tumores linfoproliferativos en niños y las zonas de uso intensivo de plaguicidas agrícolas en California (Estados Unidos de América). Se analizaron por separado siete plaguicidas individuales, de entre los primeros en cuanto a toxicidad y uso (entre ellos, el dicofol). Entre la población de estudio los niños con la enfermedad de Hodgkin (n=258) tenían una proporción ligeramente superior en áreas con el mayor uso de dicofol; OR: percentiles 1 a 74=0,77 (IC 0,41 a 1,45) frente a percentiles ≥ 74 =1,43 (IC 0,70 a 2,95). Los autores también describieron limitaciones, por ejemplo la adecuación de la proximidad como indicador de la exposición y que el reducido número de casos podría hacer que la asociación no sea estadísticamente significativa.

124. Roberts y otros (2007) evaluaron la hipótesis de la asociación entre la residencia materna cerca de lugares de aplicación de plaguicidas agrícolas durante periodos clave de gestación y el desarrollo del trastorno del espectro autista (TEA) en un estudio de casos y controles en niños. Las comparaciones entre niños de madres que vivían a 500 metros de zonas agrícolas con el mayor cuartil distinto de cero de uso de organoclorados (endosulfán y dicofol) y niños de madres que no vivían cerca de zonas agrícolas mediante modelos multivariantes a posteriori señalaron una oportunidad relativa para TEA de 6,1 (95% IC 2,4 a 15,3). El riesgo de TEA aumentó con el porcentaje de organoclorados aplicados y disminuyó de manera inversamente proporcional a la distancia de las zonas agrícolas. Los autores del estudio observaron que este resultado no era estadísticamente significativo y estaba basado en un número relativamente reducido de casos. También cabe señalar que la OR no aumentaba para la leucemia. No obstante, teniendo en cuenta que la proporción de madres que vivían en las inmediaciones de zonas de aplicación de plaguicidas durante los períodos de interés

definidos en el estudio era pequeña, el posible vínculo entre la exposición gestacional a dicofol y el TEA es un motivo de preocupación.

125. Un estudio reciente sugiere que la etiología de los trastornos del espectro autista pueden comprender, al menos en un subconjunto de niños, interacciones complejas entre factores genéticos y ciertos tóxicos ambientales, entre otros, los plaguicidas organoclorados, que pueden operar sinérgicamente o en paralelo durante los períodos críticos del desarrollo neuronal, de forma tal que aumentan las probabilidades de desarrollar trastornos del espectro autista (Rossignol y otros, 2014).

Neurotoxicidad en humanos

126. Varios casos publicados sobre exposición accidental a dicofol describen síntomas como náuseas, mareo, debilidad y vómitos. Se ha publicado un caso de envenenamiento de un niño de 12 años que estuvo accidentalmente expuesto a dicofol al caer en un charco de vertido de una preparación de dicofol sin diluir. Los síntomas iniciales fueron náuseas, mareos, desorientación, confusión, letargo y dolor de cabeza. El paciente mostró nistagmo horizontal y problemas de equilibrio. Estos síntomas se resolvieron en un plazo de tres semanas. Ocho meses después de la exposición se observaron trastornos de algunas funciones cognitivas como atención auditiva, memoria inmediata y capacidad para inhibir selectivamente respuestas inadecuadas (Lessenger y Riley, 1991).

Inmunotoxicidad

127. Ohnishi y otros (2008) investigaron el Kelthane, un producto comercial de dicofol, en un estudio con una línea celular de macrófagos murinos para evaluar la influencia sobre la actividad inmunitaria de los macrófagos. Se pudo demostrar que se inhibía la activación inducida por lipopolisacáridos del promotor del interferón IFN- β . Esto indica que el dicofol puede influir en el desarrollo de enfermedades infecciosas.

Trastornos endocrinos

128. Se ha identificado el dicofol como una sustancia que presenta al menos algunas pruebas *in vitro* de actividad biológica relacionada con los trastornos endocrinos (CE, 2015). Se han detectado efectos en la vacuolización ovárica a una concentración de 2,1 mg/kg/día en un estudio de dos generaciones en ratas (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998). También se han detectado trastornos endocrinos en una serie de ensayos *in vitro* usando diferentes líneas celulares de varias especies. Según la OMS, los trastornos endocrinos están relacionados con el sistema endocrino y no son necesariamente dependientes de la especie. Los efectos observados en animales silvestres o experimentales también pueden producirse en humanos si están expuestos a perturbadores endocrinos durante momentos de vulnerabilidad y a concentraciones que provocan alteraciones de la regulación del sistema endocrino. Especialmente preocupantes son los efectos en el desarrollo temprano de los seres humanos y los animales, ya que suelen ser irreversibles y pueden no ser apreciables hasta más adelante en la vida (OMS, 2012).

129. En sus deliberaciones sobre la necesidad de un estudio de neurotoxicidad en el desarrollo postnatal con dicofol, la Agencia de Protección Ambientalestadounidense señala en su RED 1998 que “se observó toxicidad sobre el sistema endocrino (glándulas suprarrenales y tiroideas) en toda la base de datos”. Se dieron para el dicofol instrucciones de ensayo de nivel 1 en el Programa de detección de perturbadores endocrinos (EDSP) en 2009; sin embargo, el autor de la inscripción optó finalmente por cancelar el registro técnico. La emisión de instrucciones de ensayo en el Programa se basó en el potencial de exposición, y no implicaba ninguna conclusión sobre la posible interacción con el sistema endocrino (comunicaciones en virtud del anexo E, 2015, Estados Unidos de América).

130. La Comisión OSPAR incluyó el dicofol como posible perturbador endocrino en 1998. Según OSPAR (2002): “Hay muchas pruebas de las propiedades tóxicas del dicofol y de sus efectos como perturbador endocrino”. La Comisión OSPAR advirtió de que la presencia de dicofol en el agua dulce, incluso en cantidades muy pequeñas, durante la mayor parte de la temporada de cultivo puede tener consecuencias de trastornos endocrinos en los organismos acuáticos.

131. Un indicio de trastornos endocrinos se produjo a raíz de un vertido de Kelthane (dicofol), que contenía DDT a concentraciones de hasta el 15%, y metabolitos de DDT, DDD, DDE y cloro-DDT en el lago Apopka, en Florida. Los estudios en el lago Apopka se prolongaron durante dos decenios, e identificaron una serie de trastornos endocrinos sobre el desarrollo reproductor en caimanes del lago Apopka, en comparación con la zona de referencia, menos contaminada. Otras observaciones sobre los caimanes fueron una alta tasa de mortalidad en embriones y neonatos, y una proporción más elevada de estradiol a testosterona en los recién nacidos que provoca diferencias histológicas en las gónadas. Los efectos observados no pudieron atribuirse únicamente al dicofol, sino que estaban bastante relacionados con la mezcla presente (Guillette y otros, 1994; Agencia de Protección Ambiental de los

Estados Unidos, 1998). En un estudio posterior sobre dicofol y otras sustancias encontradas en el lago Apopka se determinó que una mezcla de DDT, productos de degradación de DDT y dicofol reducía en un 40% la unión de los estrógenos al receptor en caimanes. El dicofol por sí solo reducía la unión al receptor de la progesterona en caimanes en un 40%, y se identificaron posibles rutas por las que el dicofol, solo o en combinación con otras sustancias presentes en el lago, podría provocar los efectos sobre el sistema endocrino observados en el lago Apopka (Vonier y otros, 1996).

132. También se observó toxicidad sobre el sistema endocrino en ratas y perros, en concreto sobre las glándulas suprarrenales y los ovarios (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998; Jadarmkunti y Kaliwal, 1999). Zhao y otros (2000) comunicaron un aumento del peso del útero en ratones, así como la proliferación de la línea celular MCF7 de cáncer de mama humano (Du y Xu, 2001).

133. En microsomas hepáticos de carpa, la glucuronidación de la testosterona se vio inhibida significativamente por el dicofol (Lavado y otros, 2004). También se observó que la síntesis de hormonas sexuales en microsomas de peces estaba afectada por el dicofol (Thibaut y Porte, 2004).

134. Una serie de estudios *in vitro* con levadura o líneas celulares de diverso origen (p. ej. humanas, de hámster, caimán, rana, peces o pollos) han demostrado que el dicofol puede unirse a los receptores estrogénicos de varias especies y fomentar la actividad transcripcional. El metabolito del dicofol DCBP demostró potentes propiedades antiandrogénicas (Thiel y otros, 2011). En un ensayo de unión competitiva, el *p,p'*-dicofol desplazó hasta el 83% del 17 β -estradiol del receptor estrogénico alfa (ER α) del caimán y se unió de manera ambigua al ER α humano desplazando un máximo del 58% del 17 β -estradiol (Rider y otros, 2010). Varios estudios han demostrado que el dicofol también interacciona con el receptor de las hormonas tiroideas y provoca los efectos correspondientes. El dicofol resultó ser un poderoso inhibidor del sistema de captación de la 3,5,3'-triyodotironina (T3) en la membrana plasmática, ya que inhibía más del 80% de la captación inicial saturable y reducía la respuesta a T3 (Shimada y Yamauchi, 2004). El dicofol mostró un efecto bifásico no monotónico en las hormonas tiroideas al unirse a las transtiretinas e inhibir la unión de T3 (Ishihara y otros, 2003). Presentó una gran actividad antagonista de T3 (Sugiyama y otros, 2005) y una interferencia relativamente fuerte con el sitio de unión a T4 de la transtiretina (van den Berg y otros, 1991). En un documento informativo sobre el perfil de riesgos se ofrece una visión general de los efectos del dicofol en el sistema endocrino (véase cf POPRC.11/INF.15).

Resumen de efectos adversos en la salud humana

135. El dicofol se clasifica por su peligrosidad para la salud de las personas, de acuerdo con el Sistema Globalmente Armonizado (SGA), como tóxico agudo, categoría 4, H302 (nocivo en caso de ingestión); tóxico agudo, categoría 4, H332 (nocivo en caso de inhalación); irritante cutáneo, categoría 2, H315 (provoca irritación cutánea); y sensibilización cutánea, categoría 1, H317 (puede provocar una reacción alérgica en la piel). Los órganos diana de la toxicidad a corto plazo fueron el hígado, las glándulas suprarrenales, el tiroides, el corazón, los testículos y el sistema nervioso. Se han observado tumores en ratones macho a dosis más altas (39,6 y 79,2 mg/kg pc/día). El dicofol está clasificado en el grupo 3 de los Estados Unidos de América, posible carcinógeno humano y cuenta con una conclusión de la IARC según la cual los datos disponibles son insuficientes para evaluar la carcinogenicidad del dicofol en humanos. Se ha observado disrupción endocrina en estudios *in vitro* y toxicidad endocrina en estudios *in vivo*. A dosis tóxicas para la madre se observaron efectos reprotóxicos y en el desarrollo. Se ha establecido un NOAEL de 0,22 mg/kg pc sobre la base de los efectos neurotóxicos observados en un estudio de dos años sobre la toxicidad y carcinogenicidad en ratas realizados por la JMPR que han arrojado una IDA de 0,002 mg/kg. La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos utilizó el NOAEL de 0,12 mg/kg en perros, obtenido a partir de la inhibición de la liberación de cortisol estimulada por la hormona corticotropina en ambos sexos, para establecer una dosis de referencia crónica de 0,0004 mg/kg pc/día. Los ensayos *in vitro* demuestran interferencias entre otras, en la conformación y el funcionamiento de las proteínas, la inhibición de las uniones comunicantes intercelulares y las reacciones inmunitarias. En algunos estudios epidemiológicos se ha observado relación entre exposición a dicofol y cáncer de próstata en hombres, y leucemia, enfermedad de Hodgkin y autismo en niños. Aunque las limitaciones de estos estudios dificultan las asociaciones causales, ponen de manifiesto la preocupación por que los efectos nocivos asociados a la exposición a dicofol se puedan producir también en los seres humanos. También puede ser motivo de preocupación la toxicidad de las mezclas del dicofol con otros compuestos organoclorados.

3. Síntesis de la información

136. El uso total estimado de dicofol disminuyó de 3.350 t en 2000 a 730 t en 2012. En total se calculó que se habían consumido 28.200 t de dicofol en todo el mundo durante este período. Asia fue el principal consumidor, ya que registró el 76,8% (21.700 t). China, el mayor consumidor con diferencia de este período (19.500 t) mostró una reducción de cerca del 75% en su uso doméstico anual entre 2000 y 2012. En 2013, el último fabricante de dicofol técnico en China interrumpió la producción de dicofol técnico. En la India, el consumo anual de dicofol disminuyó de 145 a 45 t durante el mismo período. Una empresa india estatal sigue fabricando dicofol con un promedio anual de producción de alrededor de 50 t. Hay pruebas de que, aunque el dicofol se esté fabricando en sistemas cerrados, prácticas incorrectas de producción pueden dar lugar a la liberación directa de DDT al medio ambiente, al igual que sucede con el DDT que contamina el dicofol. La producción y el uso actuales de dicofol pueden ser fuentes de PCDD/F (véase la sección 2.1.3).

137. El *o,p'*-dicofol y el *p,p'*-dicofol se hidrolizan con relativa rapidez a pH neutro y alcalino, como lo demuestran los datos experimentales. Sin embargo, el isómero dominante (*p,p'*-dicofol) tiene una semivida (85 días a un pH de 5) que es persistente en condiciones ácidas. Si bien en condiciones de laboratorio se obtienen datos fiables, es importante reconocer la complejidad del entorno natural, el cual puede alterar los resultados. La estabilidad hidrolítica del dicofol a un pH de 5 en condiciones de laboratorio no implica necesariamente su persistencia en condiciones naturales. Ello se debe a que pueden ocurrir otros procesos, tales como la biodegradación por microorganismos en medios ambientales. No obstante, del mismo modo las tasas de hidrólisis rápida en condiciones de pH alcalino en entornos de laboratorio por sí solas no permiten llegar a la conclusión de que una sustancia no es persistente de acuerdo con ECHA. Una vez más, ello se debe a que otros procesos ambientales, como la presencia de partículas en masas de agua proporcionan una protección contra la hidrólisis (2014).

138. La fotodegradación no parece ser una ruta significativa de disipación del dicofol en el medio ambiente. El dicofol no se biodegrada fácilmente en condiciones ácidas. El dicofol se degrada con rapidez en los sistemas agua/sedimentos con un pH >7. No se dispone de datos para los sistemas agua/sedimentos a pH <7. Las pruebas experimentales sugieren que tanto la degradación abiótica como la biótica dependen del valor de pH del compartimento ambiental receptor: en condiciones ácidas se observan semividas de degradación más largas. Varios estudios de laboratorio registraron la baja mineralización del dicofol. En ensayos de simulación de suelos en laboratorio se encontraron valores de DT50, de más de 180 días (n=3) para algunos suelos; sin embargo, por otra parte las semividas de degradación de 8,5 y 32 días para el *o,p'*- y el *p,p'*-dicofol indican que no se prevé la persistencia del dicofol en el suelo. Los estudios de campo realizados en Florida y California arrojaron un rango de semividas de disipación de entre unos pocos días y 72 días, con un valor registrado de 113 días, en función de las condiciones ambientales específicas. Según los datos químicos y físicos, el potencial de volatilización y lixiviación del dicofol se considera bajo. No existen estudios de campo de otros lugares o climas más fríos.

139. Un organismo regulador dio una estimación conservadora de la persistencia del *p,p'*-dicofol y sus principales productos de degradación de hasta 313 días, frente a los 32 días del isómero *p,p'* en solitario en el suelo (pH 7,8). El equipo de tareas sobre contaminantes orgánicos persistentes de la Comisión Económica para Europa de las Naciones Unidas (CEPE) concluyó que el dicofol es persistente en agua a pH 5 o inferior, y cumple con los valores numéricos indicativos de persistencia de la decisión 1998/2 de la Junta Ejecutiva (CEPE, 2009). En ecosistemas acuáticos con valores de pH inferiores a 6 cabe suponer que tanto el dicofol como sus productos de degradación persistirán más tiempo en estos ecosistemas. Datos de vigilancia recientes muestran que el dicofol tiene una persistencia suficiente como para ser transportado a mar abierto a través de las aportaciones fluviales, y en dos estudios se encontró dicofol en regiones remotas. Los datos basados en modelos indican que la persistencia del dicofol en el medio ambiente es menor o comparable a la de las sustancias de referencia y los contaminantes orgánicos persistentes conocidos.

140. Los valores de log K_{ow} registrados para el dicofol van de 3,5 a 6,06. Sobre la base de un criterio de selección para el potencial de bioacumulación, un rango de log K_{ow} de 3,5 a 6,06 y un rango de log K_{OA} de 8,9 a 10,02 indican un alto potencial de bioacumulación para el dicofol tanto en los organismos que respiran como en los acuáticos.

141. En tres estudios de laboratorio sobre BCF con peces luna de agallas azules y carpas comunes, los valores de BCF obtenidos fueron de 6.100, 8.200 y 10.000 (BCF calculado en estado estacionario de 25.000). El metabolismo del dicofol fue mínimo en los peces luna de agallas azules, con una semivida de eliminación estimada de 33 días. En un ensayo de ciclo de vida completo, el valor de BCF más alto observado fue de 43.000. Se obtuvieron pruebas experimentales de alta bioacumulación (BCF de 10.000) en invertebrados durante 28 días de exposición. Según los estudios experimentales, el

dicofol tiene un potencial de bioacumulación elevado en peces ($BCF > 5.000$). Las previsiones basadas en modelos para el dicofol también parecen indicar biomagnificación en especies terrestres, aunque no se tuvo en cuenta los procesos de transformación metabólica. Datos recientes de vigilancia en huevos de garza mostraron niveles elevados en comparación con los elementos de presa; no obstante, los valores no se corrigieron teniendo en cuenta los lípidos, de modo que no se puede extraer ninguna conclusión sobre biomagnificación.

142. En caso de ser liberado a la atmósfera, la presión de vapor y los coeficientes de reparto indican que el dicofol existirá tanto en fase vapor como en fase particulada en la atmósfera. La oxidación atmosférica por radicales hidroxilo es una posible vía de eliminación del dicofol en la atmósfera, con semividas de 3,1 a 4,7 días. Los resultados de los modelos relativos al dicofol dependen del modelo utilizado. Mientras que el modelo del MSCE POP indicaba una distancia de transporte y una persistencia ambiental menores que las de la sustancia de referencia benzo[a]pireno, la herramienta de análisis de la persistencia general en la atmósfera y del potencial de transporte a larga distancia de la OCDE señaló una distancia de transporte y una eficiencia de transferencia características comparables a las de otros contaminantes orgánicos persistentes ya identificados. La evaluación más reciente basada en modelos mostró que el potencial de contaminación del dicofol es comparable al de los contaminantes orgánicos persistentes conocidos: el dicofol se puede transportar a regiones remotas con una eficacia moderada y produce un enriquecimiento calculado alto en el medio ambiente del Ártico. Aunque la información obtenida para el dicofol por vigilancia de las regiones remotas es limitada, el transporte por vía aérea (sobre todo en la fase gaseosa, pero también en las partículas en suspensión en el aire) y marina hacia el Ártico superior ha quedado demostrado en dos estudios. No existen mediciones de la biota en regiones remotas. Cabe señalar que para la clordecona, una sustancia incluida en el Convenio de Estocolmo, la evaluación del transporte a larga distancia se basó en las propiedades fisicoquímicas y en los datos basados en modelos (UNEP/POPS/POPRC.2-17 Add.2). La degradación térmica del dicofol en DCBP durante el análisis dificulta su determinación analítica. Ella podría ser una de las posibles explicaciones de por qué los datos de vigilancia en zonas remotas son tan limitados. Sin embargo, si se dispone de datos viables a escala regional (zonas donde se utiliza esta sustancia), lo que demuestra que la poca disponibilidad de datos de vigilancia en zonas remotas, como el Ártico, puede verse agravada por concentraciones más bajas en el ambiente.

143. Los productos de degradación se tienen en cuenta en el perfil de riesgos del dicofol. Ello se ha aplicado en la práctica en las evaluaciones realizadas por el PNUMA del PCP y el decaBDE. Los principales productos de degradación del dicofol con una persistencia más alta que el dicofol son DCBP, FW-152, DCBH, OH-DCBP y DCBA. La DCBP, el FW-152 y el DCBH se acumularon en un estudio de agua/sedimentos y se pueden clasificar como persistentes en sedimentos. Los valores de $\log K_{OW}$ basados en modelos para los metabolitos están por debajo del valor de selección de 5, pero de acuerdo con los altos valores de $\log K_{OA}$, es posible que se produzca bioacumulación en organismos terrestres (sin tener en cuenta el metabolismo). El potencial de bioacumulación calculado para el metabolito FW-152 indicó un $BCF > 5.000$ para peces. Los valores agudos de toxicidad CL_{50} de la *p,p'*-DCBP y el *p,p'*-FW-152 para la trucha arco iris son $> 2,29$ y $0,24$ mg/l; este último indica una toxicidad alta para peces. El metabolito *p,p'*-DCBP ha demostrado tener una potente actividad antiandrogénica *in vitro*.

144. El dicofol se clasifica de acuerdo con el Sistema Globalmente Armonizado como peligroso para el medio ambiente acuático: toxicidad acuática aguda H400 (muy tóxico para los organismos acuáticos) y toxicidad acuática crónica H410 (muy tóxico para los organismos acuáticos, con efectos duraderos). Los valores de toxicidad aguda del dicofol, la *p,p'*-DCBP y el *p,p'*-FW-152 para la trucha arco iris (CL_{50} 96 h) son $0,053$, $> 2,29$ y $0,24$ mg/l. La concentración más baja con efecto crónico del dicofol (NOEC 95 d) para peces es $0,0044$ mg/l. Entre las especies terrestres, el dicofol tiene un NOAEC de efectos crónicos en aves y un NOAEL en mamíferos de 1 mg/kg y $0,4$ mg/kg pc/día, respectivamente.

145. Se ha detectado dicofol en compartimentos ambientales como el agua de mar, las aguas superficiales, el aire, los sedimentos, el suelo, y en una biota muy diversa, que incluye peces, moluscos, ganado y aves. Pero como hay dificultades analíticas en la detección de dicofol (por ejemplo, la degradación térmica durante el análisis, la degradación a DCBP y la incapacidad para diferenciarlo de otras fuentes de DCBP si solo se mide DCBP, y la degradación a pH alto), y es posible que dichas dificultades no se hayan abordado suficientemente, los resultados deben evaluarse cuidadosamente y examinarse en el contexto del conjunto de datos más amplios disponibles. En varios estudios el dicofol se detectó indirectamente mediante la proporción *o,p'*-/*p,p'*-DDT, pero especialmente en zonas en las que no se usa el dicofol y zonas remotas, el uso de las proporciones de isómeros para calcular la fuente de emisión debe utilizarse con prudencia.

146. Se han registrado niveles de dicofol en zonas de cultivo para pequeños mamíferos (hasta 1,4 mg/kg), invertebrados terrestres (hasta 3,9 mg/kg) y reptiles/anfibios (hasta 3,8 mg/kg). En las zonas no agrícolas, los valores detectados fueron de hasta 2 mg/kg en lombrices de tierra, 0,26 mg/kg en peces, 0,9 mg/kg en aves y una media anual de entre 0,03 y 0,46 mg/kg en huevos. Las concentraciones de dicofol detectadas en peces están muy por encima de los niveles que producen efectos agudos y crónicos obtenidos en laboratorio. Según la evaluación de los riesgos del uso de dicofol de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (2009), se identificaron riesgos para los invertebrados acuáticos, los peces, los anfibios en fase acuática, los anfibios en fase terrestre y los mamíferos.

147. Los datos existentes demuestran la interacción con el sistema endocrino en muchos análisis y sistemas de ensayo diferentes incluidos los trastornos y la toxicidad. Los resultados de experimentos con animales muestran también efectos adversos en los órganos del sistema endocrino y desequilibrios hormonales. Las mezclas de plaguicidas que incluyen dicofol a sus NOAEL y LOAEL, administradas a ratas a través de la dieta provocaron problemas de motilidad espermática (Perobelli y otros, 2010). Si bien otros estudios en los que se administró dicofol o formulaciones de dicofol por vía oral demostraron efectos en el ciclo estral (Jadaramkunti y otros, 1999), los niveles hormonales y la aparición de folículos ováricos (mayores en tamaño o número de vacuolas en el citoplasma de las células del estroma ovárico) (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 1998). Las pruebas de toxicidad de la mezcla también proceden del vertido accidental de Kelthane (un producto comercial con dicofol, que contenía DDT a concentraciones de hasta el 15%, así como metabolitos del DDT, DDD, DDE y cloro-DDT), que provocó diferencias histológicas en las gónadas y una alta tasa de mortalidad en embriones y neonatos de caimán en el lago contaminado. En los años posteriores al vertido se observó una drástica disminución de la población de caimanes. Por lo tanto, la toxicidad del dicofol y las concentraciones de Σ DDT en dicofol de tipo comercial podría ser un motivo de preocupación para los seres humanos y la vida silvestre.

148. Los estudios de toxicidad crónica y subcrónica del dicofol indican efectos tóxicos en órganos diana (hígado, tiroides, glándulas suprarrenales, cerebro, corazón y testículos) de los mamíferos a bajas concentraciones (NOAEL de 0,22 mg/kg). La neurotoxicidad se ha demostrado en estudios agudos y subcrónicos. Algunos estudios *in vitro* sobre los mecanismos de acción en los trastornos endocrinos, la inducción enzimática, la comunicación intercelular, la transducción de señales y la unión entre proteínas ponen de manifiesto la presencia de efectos nocivos, que pueden dar lugar a la aparición de tumores. La evaluación de los riesgos para los consumidores respecto de las frutas y los vegetales frescos, ofrece información detallada sobre una serie de estudios en los se había superado la IDA (EFSA, 2011; Diop y otros, 2016; Lozowicka y otros, 2015a y 2015b) En algunos estudios epidemiológicos se ha observado relación entre exposición a dicofol y cáncer de próstata en hombres, y leucemia, enfermedad de Hodgkin y autismo en niños. Aunque las limitaciones de estos estudios dificultan las asociaciones causales, ponen de manifiesto la preocupación por que los efectos nocivos asociados a la exposición a dicofol se puedan producir también en los seres humanos.

4. Declaración final

149. El dicofol está restringido o prohibido en muchos países y, en general, su uso como plaguicida ha disminuido notablemente durante la última década y en 2012 estaba por debajo de las 1.000 toneladas.

150. Datos obtenidos mediante la elaboración de modelos y la vigilancia ambiental demuestran que el dicofol o los productos de su transformación puede ser transportado por la atmósfera hasta zonas alejadas de las fuentes locales, incluso hasta las regiones árticas y subárticas. Debido a la inestabilidad química del dicofol en solución, así como a las limitaciones de los métodos analíticos, es posible que no se informen los valores reales de las detecciones de dicofol. El dicofol es persistente en el medio ambiente y cumple el criterio de persistencia del anexo D (en condiciones ácidas). Igualmente, ha quedado demostrado que los productos de transformación cumplen algunos de los criterios de persistencia, bioacumulación, toxicidad y transporte a larga distancia del anexo D. El dicofol cumple el criterio de bioacumulación del anexo D basado en valores de BCF altos en especies acuáticas.

151. El dicofol es tóxico para la reproducción de las aves y el dicofol y sus metabolitos, a saber e, FW-152, son altamente tóxicos para el medio ambiente marino. El dicofol ha demostrado ser neurotóxico en los mamíferos; también afecta al tiroides, el hígado y las glándulas suprarrenales. Hay indicios de su presencia en tejidos humanos y, por lo tanto, inquietan los efectos nocivos en seres humanos. En diversos ensayos *in vitro* se observaron efectos relacionados con el sistema endocrino y la toxicidad. Los resultados de algunos experimentos con animales indican la existencia de efectos adversos en los órganos del sistema endocrino y en el desarrollo reproductor y desequilibrios hormonales. Una evaluación de los riesgos no refinada basada en situaciones de exposición en

diversos países demuestra un riesgo para los consumidores (hasta el 1.379% de la IDA). Además, la toxicidad de las mezclas de dicofol, DDT y otros compuestos organoclorados pueden constituir un motivo de preocupación para los seres humanos y la vida silvestre.

152. Sobre la base de sus propiedades inherentes es probable que el dicofol, de resultas de su transporte ambiental a larga distancia, provoque efectos nocivos significativos para el medio ambiente y puede traducirse en efectos nocivos significativos para la salud humana, de manera que se justifica la adopción de medidas de carácter mundial.

5. Referencias

- Alkhatib, M, Jennerjahn, TC, Samiaji, J (2007): Biogeochemistry of the Dumai River estuary, Sumatra, Indonesia, a tropical black-water river. *Limnol. Oceanogr.*, 52(6): 2410–2417.
- Akkinson, R (1989): Kinetics and mechanisms of the gas-phase reactions of the hydroxyl radical with organic compounds. *J. Phys. Chem. Ref. Data, Monograph 1*.
- Avancini, RM, Silva, IS, Rosa, ACS, de Novaes Sarcinelli, P, de Mesquita, SA (2013): Organochloride compounds in bovine milk from the state of Mato Grosso do Sul – Brazil. *Chemosphere*, 90: 2408-2413.
- Bhaskar N, Shahania L, Bhatnagar P (2014): Biochemical and histological alterations induced by a formulation of dicofol in the embryonic liver of *Gallus domesticus*, *Toxicological & Environmental Chemistry*, 2014, <http://dx.doi.org/10.1080/02772248.2014.950267>.
- Becker S, Halsall CJ, Tych W, Kallenborn R, Schlabach M, Mano S. (2012). Changing sources and environmental factors reduce the rates of decline of organochlorine pesticides in the Arctic atmosphere. *Atmospheric Chemistry and Physics* 12:4033–4044.
- Bekhit LC, Al-Amer S, El-Din A, Mason SL, Gooneratne R, Osman KA Clucas L (2011): Concentrations of trace elements and organochlorines in Muttonbird (*Puffinus griseus*), *Ecotoxicology & Environmental Safety* 74 (2011) 1742–1746.
- Belfroid A, H. Blok H, Balk F (2005): Addendum to the risk profile of Dicofol, 2 December 2005, Final Report 9R5744.01. (http://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/lrtap/TaskForce/popsxg/2008/Dicofol_Addendum%20to%20RA%20dossier_proposal%20for%20submission%20to%20UNECE%20POP%20protocol.pdf, 2015-01-16).
- Bidleman TF, Kurt-Karakus PH, Wong F, Alegria HA, Jantunen L, Hung H (2013): Is There Still “New” DDT in North America? An Investigation Using Proportions of DDT Compounds. Chapter 8, pp 153–181. In: L.L. McConnell, J. Dachs, C.J. Hapeman (eds) *Occurrence, Fate and Impact of Atmospheric Pollutants on Environmental and Human Health*. ACS Symposium Series, 1149.
- Bishnu A, Chakrabarti K, Chakraborty A, Saha T (2009): Pesticide residues in tea ecosystems of Hill and Doars regions of West Bengal, India. *Environ Monit Assess* 149:457-64.
- Boethling R, Fenner K, Howard P, Klecka G, Madsen T, Snape, JR Whelan MJ (2009): Environmental Persistence of Organic Pollutants: Guidance for Development and Review of POP Risk Profiles, *Integrated Environmental Assessment and Management*, 5: 4 pp. 539-556.
- Böhner J, Blaschke T, Montanarella L. (Eds.) (2008): *SAGA – Seconds Out*. *Hamburger Beiträge zur Physischen Geographie und Landschaftsökologie*, Vol.19, 113pp.
- Brazil (2016) Further information on dicofol provided by the Brazilian government following the requirements of Annex E request for information.
- Brown and Casida, (1987): Metabolism of a dicofol impurity alpha-chloro-DDT, but not dicofol or dechlorodicofol, to DDE in mice and a liver microsomal system. *Xenobiotica*. 1987;17(10):1169-74.
- Chan W-H, Liao J-W, Chou C-P, Chan P-K, Wei C-F, Ueng T-. (2009): Induction of CYP1A1, 2B, 2E1 and 3A in rat liver by organochlorine pesticide dicofol. *Toxicology Letters* 190, 150-155.
- CAS REGISTRY (2015): Chemical Abstracts Service. (Assessed via http://www.stn-international.de/fileadmin/be_user/STN/pdf/database_details/STN_Database_Clusters.pdf, 2015-10-29).
- Chen X, Panuwet P, Hunter RE, Riederer AM, Bernoudy GC, Barr DB, Ryan PB (2014): Method for the quantification of current use and persistent pesticides in cow milk, human milk and baby formula using gas chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B* 970, 121-130.
- Chemspider (2015): ChemSpider database (Assessed, <http://www.chemspider.com/About.aspx> 2016-01-10).
- Chowdhury MA, Fakhruddin ANM, Islam MN, Moniruzzaman M, Gan SH, Alam MK (2013): Detection of the residues of nineteen pesticides in fresh vegetable samples using gas chromatography–mass spectrometry. *Food Control* 34, 457-465.

- Coscollà C, Castillo M, Pastor A, Yusà V (2011): Determination of 40 currently used pesticides in airborne particulate matter (PM 10) by microwave-assisted extraction and gas chromatography coupled to triple quadrupole mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta* 693:72–81.
- Ding, X; Wang XM, Wang QY, Xie ZQ, Xiang CH, Mai BX, Sun LG.(2009): Atmospheric DDTs over the North Pacific Ocean and the adjacent Arctic region: spatial distribution, congener patterns and source implication. *Atmos Environment* 43:4319–4326.
- Diop A, Diop YM, Thiare DD, Cazier F, Sarr SO, Kasprowiak A, Landy D, Delattre F (2016) Monitoring survey of the use patterns and pesticide residues on vegetables in the Niayes zone, Senegal, *Chemosphere* 144:1715-1721.
- DHI (2007) Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals. DHI Water and Environment. Revised report to DG Environment. (http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final_report_2007.pdf) Ding X, Wang XM, Wang QY, Xie ZQ, Xiang CH, Mai BX, Sun LG (2009): Atmospheric DDTs over the North Pacific Ocean and the adjacent Arctic region: spatial distribution, congener patterns and source implication. *Atmos Environment* 43:4319–4326.
- Du K, Xu X (2001): Dicofol stimulation of cell proliferation. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 67(6):0795–99.
- FAO/WHO (1992): Dicofol. In: Pesticide residues in food: 1992 evaluations. Part II — Toxicology. Geneva, Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization (WHO/PCS/93.34; <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v92pr08.htm>).
- ECHA (2008): Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R.7c: Endpoint specific guidance, European Chemicals Agency. (http://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r7c_en.pdf, 2015-01-22).
- ECHA (2014): Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R.11: PBT Assessment, European Chemicals Agency. (<http://echa.europa.eu/de/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>, 2015-01-22).
- EFSA (2011): Review of the existing maximum residue levels (MRLs) for dicofol according to Article 12 of Regulation (EC) No 396/2005. European Food Safety Authority Reasoned opinion. *EFSA Journal* 2011;9(8):2337.
- EFSA (2013): The 2010 European Union Report on Pesticide Residues in Food. Scientific report of EFSA. European Food Safety Authority. *EFSA Journal* 2013;11(3):3130.
- EFSA (2014): EFSA Guidance Document for evaluating laboratory and field dissipation studies to obtain DegT50 values of active substances of plant protection products and transformation products of these active substances in soil, European Food Safety Authority, *EFSA Journal* 2014;12(5):3662 (<http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/3662.pdf>, 2015-03-12).
- EFSA (2015): The 2013 European Union Report on Pesticide Residues in Food. Scientific report of EFSA. European Food Safety Authority. *EFSA Journal* 2015;13(3):4038.
- El-Amrani S, Pena-Abaurrea M, Sanz-Landaluze J, Ramos L, Guinea J, Cámara C. (2012): Bioconcentration of pesticides in zebrafish eleutheroembryos (*Danio rerio*). *Sci Total Environ.* 2012 May 15; 425:184-90.
- Eng y otros (2016): Assessing Dicofol concentrations in Air: Retrospective analysis of global atmospheric passive sampling network samples from agricultural sites in India, *Environmental Science and Technology Letters*, Vol 3, pp150-155.
- Entec UK Limited (2011): Technical Support for the Impact Assessment of the Review of Priority Substances under Directive 2000/60/EC. Substance Assessment: Dicofol. Report for European Commission Unit D.1 Water. (https://circabc.europa.eu/webdav/CircaBC/env/wfd/Library/framework_directive/thematic_documents/priority_substances/supporting_substances/substance_impacts/Dicofol.pdf; Assessed 2016.01.07).
- EPISUITE (2015): Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.11. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.
- European Commission (2003a): Technical Guidance Document on Risk Assessment, Part II, European Commission.

- European Commission (2003b): Technical Guidance Document in support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances Commission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for existing substances Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market, Part III, European Commission, 2003.
- European Commission (2015): CLP Inventory, ECHA. (<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/cl-inventory/view-notification-summary/110026>, 2015-04-12).
- EU – European Union (2002): European Commission DG ENV Endocrine Disrupting Substances (man-made chemicals) B4-3040/2001/325850/MAR/C2. RPS BKH Project number: M0355037 Report: Endocrine disruptors: study on gathering information on 435 substances with insufficient data. Final report by BKH consulting engineers.
- EU – European Union (2015): Endocrine Disruptors: Database. (http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/strategy/being_en.htm; Assessed: 2015.03.13).
- EURL –SRM (2013): Analysis of dicofol via QuECHERS - use of isotope labelled dicofol to improve precision. EU Reference Laboratory for Pesticides Requiring Single Residue Methods, CVUA Stuttgart, Germany, Version 1 (last update: 23.04.2013). (http://www.eurl-pesticides.eu/library/docs/srm/EurlSrm_Observations_dicofol.pdf).
- Finger JW, Gogal RM (2013): Endocrine-disrupting chemical exposure and the American alligator: a review of the potential role of environmental estrogens on the immune system of a top trophic carnivore. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 65(4):704-714.
- Flodström S, Hemming H, Wärngård L, Ahlborg UG. 1990. Promotion of altered hepatic foci development in rat liver, cytochrome P450 enzyme induction and inhibition of cell-cell communication by DDT and some structurally related organohalogen pesticides. *Carcinogenesis* 11(8):1413-1417.
- Fujii Y, Haraguchi K, Harada KH, Hitomi T Inoue K, Itoh Y, Watanabe T (2011): Detection of dicofol and related pesticides in human breast milk from China, Korea and Japan. *Chemosphere* 82(1):25–31.
- Gómez-Ramírez P, Martínez-López E-, García-Fernández AJ, Zweers AJ, van den Brink NW (2012): Organohalogen exposure in a Eurasian Eagle owl (*Bubo bubo*) population from Southeastern Spain: temporal–spatial trends and risk assessment. *Chemosphere*;88: 903–11.
- Grisolia CK (2002): A comparison between mouse and fish micronucleus test using cyclophosphamide, mitomycin C and various pesticides. *Mutation Research* 518:145–150.
- Guillette LJ, Gross TS, Masson GR, Matter JM, Percival HF, Woodward AR (1994): "Developmental Abnormalities of the Reproductive System of Alligators (*Alligator mississippiensis*) from Contaminated and Control Lakes in Florida." *Env. Health Perspectives*, 102 (8): 680-688.
- Hao Q, Sun YX, Xu XR, Yao ZW, Wang YS, Zhang ZW, Luo XJ, Mai BX (2014): Occurrence of persistent organic pollutants in marine fish from the Natuna Island, South China Sea. *Mar. Pollut. Bull.*, 85(1): 274-9.
- Haraguchi K, Koizumi A, Inoue K, Harada KH, Hitomi T, Minata M, Tanabe M, Kato Y, Nishimura E, Yamamoto Y, Watanabe T, Takenaka K, Uehara S, Yang HR, Kim MY, Moon CS, Kim HS, Wang P, Liu A, Nguyen Ngoc Hung NN. (2009): Levels and regional trends of persistent organochlorines and polybrominated diphenyl ethers in Asian breast milk demonstrate POPs signatures unique to individual countries. *Environment International* 35:1072-1079.
- Hawes I, Andersen DT, Pollard WH (2002): Submerged Aquatic Bryophytes in Colour Lake, a Naturally Acidic Polar Lake with Occasional Year-Round Ice-Cover. *Arctic*, 55,(4): 380–388.
- Hindustan Insecticide Ltd. Annual Report on the business and operations of the Hindustan Insecticide Ltd.; 2006–2012. (www.hil.gov.in).
- Hoferkamp L, Hermanson MH, Muir DC. (2010): Current use pesticides in Arctic media; 2000-2007. *Science of the Total Environment* 408(15):2985-94.
- Horbe MC, da Silva AG. (2009): Chemical composition of black-watered rivers in the western Amazon Region (Brazil) *J. Braz. Chem. Soc.* 20 (6): 1119-1126 (http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532009000600018, 2016-01-07).
- HSDB (2015): U.S. National Library of Medicine: Hazardous Substance Database (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>).

- Ishihara A, Sawatsubashi S, Yamauchi K. (2003): Endocrine disrupting chemicals: interference of thyroid hormone binding to transthyretins and to thyroid hormone receptors. *Molecular and Cellular Endocrinology* 199(1-2):105-117.
- IGBP-DIS (1998): SoilData(V.0) A program for creating global soil-property databases, IGBP Global Soils Data Task, France.
(<http://www.sage.wisc.edu/atlas/maps.php?datasetid=20&includerelatedlinks=1&dataset=20> od.
<http://www.isric.org/content/data>).
- IPCS Inchem (1992): International Programme of Chemical Safety Dicofol (Pesticide residues in food: 1992 evaluations Part II Toxicology)
(<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v92pr08.htm>).
- Jadaramkunti UC, Kaliwal BB (1999): Effect of dicofol formulation on estrous cycle and follicular dynamics in albino rats. *Journal of Basic Clinical Physiology and Pharmacology* 10(4):305-14.
- Jadaramkunti UC, Kaliwal BB (2002): Dicofol formulation induced toxicity on testes and accessory reproductive organs in albino rats. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 69(5):741-8.
- Japanese NITE database (2015) (<http://www.safe.nite.go.jp/english/db.html>, 2015-01-016).
- JMPR (2011) Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues: (2011) Pesticide residues in food. FAO Plant protection paper. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues Geneva, Switzerland, 20–29 September 2011.
- Kamata R, Shiraishi F, Nakajima D, Takahashi S, Shimizu A (2010): Evaluation of the impact of in-ovo exposure to dicofol on avian reproduction. *Environ Toxicol Chem.* 2010 Oct;29(10):2316-22.
- Kelly BC, Ikonomou MG, Blair JD, Morin AE, Gobas FAPC (2007): Food web-specific biomagnification of persistent organic pollutants. *Science* 317:236-9.
- Kortenkamp A, Evans R, Olwenn M, McKinlay R, Orton F, Rosivatz E: (2012) State of the art assessment of endocrine disrupters. Summary of the state of the science. Final Report. Annex 1 (http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/annex1_summary_state_of_science.pdf).
- Kumari B, Duhan, A (2011): Persistence of dicofol residues in cotton lint seed, and soil. *Environ Monit Assess* (2011) 182:129-132.
- Lavado R, Thibaut R, Raldu'a D, Marti'n R, Porte C (2004): First evidence of endocrine disruption in feral carp from the Ebro River. *Toxicology and Applied Pharmacology* 196, 247– 257.
- Lessenger JE & Riley N (1991): Neurotoxicities and behavioural changes in a 12-year-old male exposed to dicofol, an organochlorin pesticide. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 33: 255-26.
- Li J, Zhang G, Qi S, Li X, Peng X (2006): Concentrations, enantiomeric compositions, and sources of HCH, DDT and chlordane in soils from the Pearl River Delta, south China. *Science of the Total Environment*, 372: 215-224.
- Li L, Liu J, Hu J (2014a): Global inventory, long-range transport and environmental distribution of dicofol. *Environmental Science and Technology*, 49, 212-222.
- Li S, Tian Y, Ding Q, Liu W (2014b): The release of persistent organic pollutants from a closed system dicofol production process. *Chemosphere* 94:164-168.
- Liu Y, Liu R (2012a): The interaction of α -chymotrypsin with one persistent organic pollutant (dicofol): Spectroscopy and molecular modelling identification. *Food and Chemical Toxicology* 50, 3298-3305.
- Liu Y, Cao R, Qin P, Liu R (2012b): Assessing the potential toxic effect of one persistent organic pollutant: Non-covalent interaction of dicofol with the enzyme trypsin. *Spectrochimica Acta Part A* 89, 210-215.
- Liu L, Bai L, Man C, Liang W, Li F, Meng X (2015) DDT vertical migration and formation of accumulation layer in pesticide-producing sites, *Environ Sci Technol* 49:9084-9091.
- Lozowicka B (2015a): Health risk for children and adults consuming apples with pesticide residue. *Science of the Total Environment* 502, 184-198.

- Lozowicka B, Abzeitova E, Sagitov A, Kacznski P, Toleubayev K, Li A (2015b) Study of pesticide residues in tomatoes and cucumbers from Kazzkhstan and the associated health risks, *Environ Monit Assess* 187:609.
- Luzardo OP, Rodríguez-Hernández A, Quesada-Tacoronte Y, Ruiz-Suárez N, Almeida-González M, Henríquez-Hernández LA, Zumbado M, Boada L. (2013a): Influence of the method of production of eggs on the daily intake of polycyclic aromatic hydrocarbons and organochlorine contaminants: An independent study on the Canary Islands (Spain). *Food and Chemical Toxicology* 60, 455-462.
- Luzardo OP, Ruiz-Suárez N, Almeida-González M, Henríquez-Hernández LA, Zumbado M, Boada LD (2013b): Multi-residue method for the determination of 57 Persistent Organic Pollutants in human milk and colostrum using a QuEChERS-based extraction procedure. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 405, 9523-9536.
- Luzardo OP, Ruiz-Suárez N, Henríquez-Hernández LA, Valerón PF, Camacho M, Zumbado M, Boada LD (2014): Assessment of the exposure to organochlorine pesticides, PCBs and PAHs in six species of predatory birds of the Canary Islands, Spain. *Sci Total Environ.* 2014 Feb 15;472:146-53.
- MacLellan KNM, Bird DM, Fry DM, Cowles JL (1996): Reproductive and morphological effects of *o,p'*-dicofol on two generations of captive American kestrels. *Arch Environ. Contam. Toxicol.*, 30: 364-372.
- Mackay, Donald (2006). *Handbook of Physical-chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals*. CRC Press. ISBN 1-56670-687-4.
- Malik RN, Rauf S, Mohammad A, Shah Eqani Syed-Ali-Musstjab-Akber, Ahad K (2011): Organochlorine residual concentrations in cattle egret from the Punjab Province, Pakistan, Published in *Environmental Monitoring Assessment* (2011) volume 173 pages :325-341.
- Michelutti et al. (2002): Limnological Characteristics of 38 Lakes and Ponds on Axel Heiberg Island, High Arctic Canada. *Internat. Rev. Hydrobiol.* 87(4), 385-399.
- Mizukawa K, Takada H, Ito M, Geok YB, Hosoda J, Yamashita R, Saha M, Suzuki S, Miguez C, Frias J, Antunes JC, Sobral P, Santos I, Micaelo C, Ferreira AM. (2013): Monitoring of a wide range of organic micropollutants on the Portuguese coast using plastic resin pellets. *Mar Pollut Bull.* 2013 May 15;70(1-2):296-302.
- Muir DCG, de Wit CA (2010): Trends of legacy and new persistent organic pollutants in the circumpolar arctic: Overview, conclusion, and recommendations. *Science of Total Environment*, 408: 3044-3051.
- Nag SK, Raikwar MK (2011): Persistent organochloride pesticide residues in animal feed. *Environmental Monitoring and Assessment* 174, 327-335.
- Netherlands (2015): Submission of information specified in Annex E to the Stockholm Convention pursuant to Article 8 of the Convention, ([http://chm.pops.int/TheConvention/POPsReviewCommittee/Meetings/POPRC10/POPRC10Followup/Dicofol\(AnnexEinformation\)/tabid/4293/Default.aspx](http://chm.pops.int/TheConvention/POPsReviewCommittee/Meetings/POPRC10/POPRC10Followup/Dicofol(AnnexEinformation)/tabid/4293/Default.aspx)).
- Nitu K, Shahani L, Taparia N and Bhatnagar P (2012): Teratogenic and biochemical effects of a formulation containing dicofol in the chick embryo. *Toxicological and Environmental Chemistry*, 94 (7), 1411-1421.
- NTP National Toxicology Programme (1978): Bioassay of dicofol for possible carcinogenicity. CAS Nr 115-32-2. NCI-CG-TR-90. US Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service. National Institutes of Health.
- NTP National Toxicology Programme (2015): Dicofol. V10835 NCI-CG-TR-90. US Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service. National Institutes of Health. (<http://ntp.niehs.nih.gov/testing/status/agents/ts-10835-v.html>; May,2015).
- Okubo T, Yokoyama Y, Kano K, Soya Y, Kano I. (2004): Estimation of estrogenic and antiestrogenic activities of selected pesticides by MCF-7 cell proliferation assay. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 46(4):445-453.
- Ohnishi T, Yoshida T, Igarashi A, Muroi M, Tanamoto K (2008): Effects of possible endocrine disruptors on MyD88-independent TLR4 signaling. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 52(2):293-295.

- Oliveira J da M, Silva D, Martins E, Langenbach T, Dezotti M (2012): Biodegradation of C-14-dicofol in wastewater aerobic treatment and sludge anaerobic biodigestion. *Environmental Technology*, 33, 695-701.
- OSPAR (2002): Ospar Commission, 2002. Hazardous Substances Series, Dicofol. (http://www.ospar.org/v_publications/download.asp?v1=p00150, 2015-01-15).
- OSPAR (2008): Towards the cessation target: Emissions, discharges and losses of OSPAR chemicals identified for priority action, available at: www.ospar.org.
- Papadakis, EM, Vryzas Z, Kintzikoglou K, Makris KC, Papadopoulou-Mourkidou E (2015): A pesticide monitoring survey in rivers and lakes of northern Greece and its human and ecotoxicological risk assessment. *Ecotoxicology and Environmental safety*, 116: 1-9.
- Pienitz R, Douglas MSV, Smol JP (éd.) (2004): Long-term environmental change in Arctic and Antarctic lakes. *Developments in Paleoenvironmental Research (DPER)*, vol. 8, Springer Publishers, 562 p.
- Perobelli JE, Martinez MF, da Silva A, Franchi C, Dal Bianco Fernandez, C, Viana de Camargo J, De Grava Kempinas W (2010): Decreased Sperm Motility in Rats Orally Exposed to Single or Mixed Pesticides. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A* 73, 991-1002.
- Qiu X, Zhu T, Yao B, Hu J, Hu S (2005): Contribution of dicofol to the current DDT pollution in China. *Environ Sci Technol*. 2005 Jun 15;39(12):4385-90.
- Qiu, X, Zhu, T (2010): Using the *o,p'*-DDT/*p,p'*-DDT ratio to identify DDT sources in China. *Chemosphere*, 81: 1033-1038.
- Qu C, Qi S, Yang D, Huang H, Zhang J, Chen W, Yohannes HK, Sandy EH, Yang J and Xing X (2015): Risk assessment and influence factors of organochlorine pesticides (OCPs) in agricultural soils of the hill region: A case study from Ningde, southeast China. *Journal of Geochemical Exploration* 149 43–51.
- Rasenberg MHC (2003): Risk Profile and Summary Report for Dicofol, Dossier prepared for the UNECE Convention on Long-range Transboundary Air Pollution's Expert Group on POPs, Ministry of VROM/DGM, (http://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/lrtap/TaskForce/popsxg/2008/Dicofol_RA%20dossier_prposal%20for%20submission%20to%20UNECE%20POP%20protocol.pdf, 2015-01-16).
- Rosignol DA, Genuis SJ Frye RE (2014) Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review *Translational Psychiatry* 4, e360; doi:10.1038/tp.2014.4.
- Rousu R. (1999): Comparison of water quality in the Blackwater River & Henderson creek of south Florida (<http://keckgeology.org/files/pdf/symvol/13th/Florida/rousu.pdf>, 2016-01-07).
- REGULATION (EC) No 1272/2008 of the European parliament and of the council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.
- Ren X, Sun Y, Zhu L, Cuia Z, (2011): Theoretical studies on the OH-initiated photodegradation mechanism of dicofol, *Computational and Theoretical Chemistry*, Volume 963, Issues 2–3, February 2011, Pages 365–370.
- Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Harnly M, Hertz A (2005a): Agricultural Pesticide Use and Childhood Cancer in California. *Epidemiology* 16:1, 93-100.
- Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Harnly M, Hertz A (2005b): Agricultural pesticides and lymphoproliferative childhood cancer in California. *Scand J Work Environ Health* 31, 46-54.
- Ricking M, Schwarzbauer J (2012): DDT isomers and metabolites in the environment: an overview. *Environ Chem Lett*, 10: 317-323.
- Rider CV, Hartig PC, Cardon MC, Lambright CR, Bobseine KL, Guillette Jr LJ, Gray Jr LE, Wilson VS (2010): Differences in Sensitivity but not Selectivity of Xenoestrogen Binding to Alligator Versus Human Estrogen Receptor Alpha. *Environmental Toxicology and Chemistry* 29:9, 2064-2071.
- Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C (2007): Maternal Residence Near Agricultural Pesticide Applications and Autism Spectrum Disorders among Children in the California Central Valley. *Environmental Health Perspectives* 115, 1482-1489.

- Sánchez AI, Hernando DM, Vaquero J (2010): Hazard Assessment of Alternatives to Dicofol, *Journal of Environmental Protection*, (1), 231-241.
- Shaffer, S. R. 1987. Residue analysis of dairy cow milk and tissues for dicofol and its metabolites. Supplement to MRID No. 40042030. Rohm and Haas Report No. 34C-88-19. Unpublished. In Jmpr Evaluation (026), Dicofol.
- (http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/Jmpr/Evaluation94/dicofol.pdf).
- Sweden (2015): Submission of information specified in Annex E to the Stockholm Convention pursuant to Article 8 of the Convention, ([http://chm.pops.int/TheConvention/POPsReviewCommittee/Meetings/POPRC10/POPRC10Followup/Dicofol\(AnnexEinformation\)/tabid/4293/Default.aspx](http://chm.pops.int/TheConvention/POPsReviewCommittee/Meetings/POPRC10/POPRC10Followup/Dicofol(AnnexEinformation)/tabid/4293/Default.aspx)).
- Sabatier P, Poulenard J, Fanget B, Reyss J-L, Develle A-L, Wilhelm B, Ployon E, Pignol C, Naffrechoux E, Dorioz J-M, Montuelle B, and Arnaud F (2014): Long-term relationships among pesticide applications, mobility, and soil erosion in a vineyard. *Proc. Nat. Ac. Sci. USA (PNAS)*, 111(44): 15647-15652.
- Settimi L, Masina A, Andrion A, Axelson O (2003): Prostate Cancer and Exposure to Pesticides in Agricultural Settings. *International Journal of Cancer* 104, 458-461.
- Shahani L, Patel T, Bhaskar N (2013): Developmental Toxicity of Dicofol Containing Formulation Colonel-S in Swiss Albino Mice. *International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research* 4(4), 102-109.
- Shimada N, Yamauchi K (2004): Characteristics of 3,5,3'-triiodothyronine (T3)-uptake system of tadpole red blood cells: effect of endocrine-disrupting chemicals on cellular T3 response. *Journal of Endocrinology* 183:627-637.
- Sobti RC, Krishan A, Davies J (1983): Cytokinetic and cytogenic effect of agricultural chemicals on human lymphoid cells in vitro. II Organochlorine pesticides. *Archives of Toxicology* 52:221-231.
- Spain (2006): Draft Monograph prepared in the context of the inclusion of the following active substance in Annex I of the Council Directive 91/414/EEC, July 2006.
- Stone JC, Abramson CI, Price JM (1997): Task-dependent effects of dicofol (Kelthane) on learning in the honey bee (*Apis mellifera*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol*, 58: 177-183.
- Suárez P, Ruiz Y, Alonso A, San Juan F (2013): Organochlorine compounds in mussels cultured in the Ría of Vigo: accumulation and origin. *Chemosphere*. 2013 Jan;90(1):7-19.
- Sugiyama S, Shimada N, Miyoshi H, Yamauchi K (2005): Detection of Thyroid System-Disrupting Chemicals Using in Vitro and in Vivo Screening Assays in *Xenopus laevis*. *Toxicological Sciences* 88:2, 367-374.
- Syed JH, Malik RN (2011): Occurrence and source identification of organochlorine pesticides in the surrounding surface soils of the Ittehad Chemical Industries Kalashah Kaku, Pakistan, *Environ Earth Sci*, 62: 1311-1321.
- Syed JH, Malik RN, Li J, Chaemfa C, Zhang G, Jones KC (2014): Status, distribution and ecological risk of organochlorines (OCs) in the surface sediments from the Ravi River, Pakistan. *Sci Total Environ.*, 472: 204-211.
- Tang Z, Huang Q, Yang Y, Zhu X, Fu H. (2013): Organochlorine pesticides in the lower reaches of Yangtze River: occurrence, ecological risk and temporal trends. *Ecotoxicol Environ Saf.*, 87: 89-97.
- Thibaut R, Porte C (2004): Effects of endocrine disrupters on sex steroid synthesis and metabolism pathways in fish. *J. Steroid Biochem Mol Biol*. 92(5):485-94.
- Thiel A, Guth S, Böhm S, Eisenbrand G (2011): Dicofol degradation to *p,p'*-dichlorobenzophenone – A potential antiandrogen. *Toxicology* 282, 88-93.
- Thomas M, Lazartigues A, Banas D, Brun-Bellut J, Feidt C (2012): Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in sediments and fish from freshwater cultured fish ponds in different agricultural contexts in north-eastern France. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2012 Mar;77:35-44.
- Turgut C, Gokbulut C, Cutright T (2009): Contents and sources of DDT impurities in dicofol formulations in Turkey. *Environmental Science and Pollution Research*, 16, 214-217.

- UN ECE (2009): Report by the Co-chairs of the Task Force on Persistent Organic Pollutants, ECE/EB.AIR/WG.5/2009/7, (<http://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/documents/2009/EB/wg5/wgsr45/ece.eb.air.wg.5.2009.7.e.pdf> 2012-04-16).
- UNEP/POPS/COP.7/4/Rev.1 (2015): Conference of the Parties to the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants, Seventh meeting, Geneva, 4–15 May 2015, Specific exemptions and acceptable purposes under the Stockholm Convention. Note by the Secretariat, 11 March 2015.
- UNEP/POPS/COP.7/4/Rev.1-Corr.1 (2015): Conference of the Parties to the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants, Seventh meeting, Geneva, 4–15 May 2015, Specific exemptions and acceptable purposes under the Stockholm Convention. Note by the Secretariat. Corrigendum, 29 May 2015.
- UNEP/POPS/POPRC.3/INF/8 (2007): Additional information related to assessment of bioaccumulation data under Annex D of the Convention, POPRC .3, 2007.
- UNEP/POPS/POPRC.10/10 (2014): Report of the Persistent Organic Pollutant Review Committee on the work of its tenth meeting. Annex to POPRC-10/3, POPRC 10, 2014.
- UNEP/POPS/POPRC.8/INF/13 (2012): Fact sheets on chemical alternatives to endosulfan and DDT, POPRC 8, 2012.
- UNEP/POPS/POPRC.2-17 Add.2 (2006): Risk profile on chlordecone, POPRC 2, 2006.
- UNEP (2015): The Register of Specific Exemptions (<http://chm.pops.int/Implementation/Exemptions/RegisterofSpecificExemptions/tabid/1133/>).
- USA (2015): Submission of information specified in Annex E to the Stockholm Convention pursuant to Article 8 of the Convention, ([http://chm.pops.int/TheConvention/POPsReviewCommittee/Meetings/POPRC10/POPRC10Followup/Dicofol\(AnnexEinformation\)/tabid/4293/Default.aspx](http://chm.pops.int/TheConvention/POPsReviewCommittee/Meetings/POPRC10/POPRC10Followup/Dicofol(AnnexEinformation)/tabid/4293/Default.aspx)).
- US EPA (1998) RED: Reregistration Eligibility Decision Dicofol (<http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/REDS/0021red.pdf>, 2012-04-16).
- US EPA (2009): Risks of Dicofol Use to Federally Threatened California Red-legged Frog (*Rana aurora draytonii*), Pesticide Effects Determination Environmental Fate and Effects Division Office of Pesticide Programs Washington, D.C. 20460, June 15, 2009 (<http://www.epa.gov/espp/litstatus/effects/redleg-frog/dicofol/analysis.pdf>, 2012-04-16).
- Van den Berg KJ, van Raaij JA, Bragt PC, Notten WR (1991): Interactions of halogenated industrial chemicals with transthyretin and effects on thyroid hormone levels in vivo. *Archives of Toxicology* 65(1):15-19.
- Van de Plassche EJ, Schwegler M, Rasenberg M, Schouten G (2003): DDT in Dicofol. UN-ECE report. ([http://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/lrtap/TaskForce/popsxg/2000-2003/ddt in dicofol.pdf](http://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/lrtap/TaskForce/popsxg/2000-2003/ddt%20in%20dicofol.pdf), 2015-02-18).
- Van der Gon HD, Bolscher M, Visschedijk A, Zandveld A (2007): Emissions of persistent organic pollutants and eight candidate POPs from UNECE–Europe in 2000, 2010 and 2020 and the emission reduction resulting from the implementation of the UNECE POP protocol, *Atmospheric Environment* 41 (2007) 9245–9261.
- Vonier PM, Crain DA, McLachlan JA, Guillette LJ, Arnold SF. (1996): Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator. *Environmental Health Perspectives* 104(12):1318–1322.
- Vulliet E, Berlioz-Barbier A, Lafay F, Baudot R, Wiest L, Vauchez A, Lestremau F, Botta F, Cren-Olivé C (2014): A national reconnaissance for selected organic micropollutants in sediments on French territory. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2014 Oct;21(19):11370-9.
- Vryzas Z, Papadakis EN, Vassiliou G, Papadopoulou-Mourkidou E (2012): Occurrence of pesticides in transboundary aquifers of North-eastern Greece. *Sci Total Environ.* 2012 Dec 15;441:41-8.
- Vulykh N, Dutchak S, Mantseva E, Shatalov V (2005): EMEP contribution to the preparatory work for the review of the CLRTAP protocol on persistent organic pollutants. Meteorological Synthesizing Centre – East 2005.

- Wang D, Weston DP, Ding Y, Lydy MJ (2010): Development of a sample preparation method for the analysis of current-use pesticides in sediment using gas chromatography. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 58: 255–267.
- Wang N, Shi L, Kong D, Cai D, Cao Y, Liu Y, Pang G, Yu R (2011): Accumulation levels and characteristics of some pesticides in human adipose tissue samples from Southeast China. *Chemosphere* 84, 964-971.
- Wang S, Wang Z, Zhang Y, Wang J, Guo R (2013): Pesticide residues in market foods in Shaanxi Province of China in 2010. *Food Chemistry* 138, 2016-2025.
- Wang J, Yu X, Fang L (2014): Organochlorine pesticide content and distribution in coastal seafoods in Zhoushan, Zhejiang Province. *Marine Pollution Bulletin* 80: 288–292.
- Wang YQ, Wang Y, Huo X, Zhu Y (2015): Why some restricted pesticides are still chosen by some farmers in China? Empirical evidence from a survey of vegetable and apple growers. *Food Control* doi: 51:417-24.
- Weaver TB, Ghadiri H, Hulugalle NR, Harden S (2012): Organochlorine pesticides in soil under irrigated cotton farming systems in Vertisols of the Namoi Valley, north-western New South Wales, Australia. *Chemosphere*, 88: 336–343.
- Wegmann F (2009): The OECD POV and LRTP Screening Tool, Version 2.21 (<http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-pov-and-lrtp-screening-tool.htm>, 2015-02-4).
- Weston DP, Ding Y, Zhang M, Lydy MJ (2013): Identifying the cause of sediment toxicity in agricultural sediments: The role of pyrethroids and nine seldom-measured hydrophobic pesticides. *Chemosphere*, 90: 958-964.
- WHO (1992): The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 1992–1993. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (WHO/PCS/92.14).
- WHO (1996): International Programme on Chemical Safety, Dicofol, WHO/FAO Data Sheets on Pesticides No. 81 World Health Organization. Geneva, July 1996 (http://www.inchem.org/documents/pds/pds/pest81_e.htm, 2015-01-15).
- WHO (2012): State of the science of endocrine disrupting chemicals – 2012 An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO (World Health Organisation). ISBN: 978 92 4 150503 1.
- Wiemeyer SN, Clark DR J, Spann JW, Belisle AA, Bunck CM (2001): Dicofol residues in eggs and carcasses of captive American kestrels. *Environ Toxicol Chem.*, 20(12): 2848-51.
- Wicks RJ (2002): Degradation and fate of dicofol in two water-sediment systems. Huntingdon Life Sciences Ltd. Study Sponsor: Dow AgroSciences. Study Report: DOS/259.
- Xia H (2008): Enhanced disappearance of dicofol by water hyacinth in water. *Environmental Technology*, 29(3), 297-302.
- Xu XP, Xi YL, Chu ZX, Xiang XL. (2014): Effects of DDT and dicofol on population growth of *Brachionus calyciflorus* under different algal (*Scenedesmus obliquus*) densities. *J Environ Biol.* 35(5): 907-16.
- Yan H, Yang C, Sun Y, Row KH (2014): Ionic liquid molecularly imprinted polymers for application in pipette-tip solid-phase extraction coupled with gas chromatography for rapid screening of dicofol in celery. *Journal of Chromatography A* 1361, 53-59.
- Yang R, Zhang, S, Li A, Jiang G, Jing C (2013): Altitudinal and spatial signature of persistent organic pollutants in soil, lichen, conifer needles, and bark of the southeast Tibetan Plateau: implications for sources and environmental cycling. *Environmental science and technology* 47(22): 12736-43.
- Zhao BS, Zou JC, Chu SG, Xu XB, Du KJ (2000): Bioassay of estrogenic effect of dicofol using uterine weight method in mice. *Environmental Science. Acta Scientiae Circumstantiae* 20:244-248. In Chinese, Cited in Du et al 2001.
- Zhou S, Yang H, Zhang A, Li YF, Liu W (2014): Distribution of organochlorine pesticides in sediments from Yangtze River Estuary and the adjacent East China Sea: implication of transport, sources and trends. *Chemosphere*, 114: 26-34.

Zhong GC, Xie ZY, Cai M H, Möller A, Sturm R, Tang JH, Zhang G, He JF, Ebinghaus R (2012): Distribution and air-sea exchange of current-use pesticides (CUPs) from East Asia to the high Arctic Ocean, *Environ. Sci. Technol.*, 46(1), 259–267.

Zhong G, Tang J, Xie Z, Möller A, Zhao Z, Sturm R, Chen Y, Tian C, Pan X., Qin W, Zhang G, Ebinghaus R (2014): Selected current-use and historic use pesticides in air and seawater of the Bohai and Yellow Seas, China. *J. Geophys. Res. Atmos.*, 119, 1073-1086.

Zhong, G., Tang, J., Xie, Z., Mi, W., Chen, Y., Möller, A., Sturm, R., Zhang, G. and Ebinghaus, R. (2015): Selected current-use pesticides (CUPs) in coastal and offshore sediments of Bohai and Yellow seas. *Environ. Sci. Pollut. Res Environ Sci Pollut Res*, 22:1653–1661.

Zhu N, Schramm KW, Wang T, Henkelmann B, Zheng X, Fu J, Gao Y, Wang Y, Jiang G (2014): Environmental fate and behavior of persistent organic pollutants in Shergyla Mountain, southeast of the Tibetan Plateau of China. *Environ Pollut.* 2014 Aug;191:166-74.
