



Fuente: [http://www.who.int/pcs/ehc/summaries/ehc\\_205.htm#Spanish](http://www.who.int/pcs/ehc/summaries/ehc_205.htm#Spanish)

## RESUMEN

### 1. Identidad, propiedades físicas y químicas y métodos analíticos

Las dibenzo-*p*-dioxinas polibromadas (PBDD) y los dibenzofuranos polibromados (PBDF) son compuestos aromáticos tricíclicos casi planares. En teoría existen 75 PBDD y 135 PBDF. Además es en teoría posible la existencia de un amplio número de congéneres halogenados mixtos: 1550 dibenzo-*p*-dioxinas bromadas/cloradas (PXDD) y 3050 dibenzofuranos bromados/clorados (PXDF). Dada la complejidad de los procedimientos analíticos y la escasez de normas analíticas de referencia, sólo se ha podido identificar y determinar un pequeño número de estos productos. Los congéneres más tóxicos son los sustituidos en las posiciones 2,3,7 y 8. Existen 7 PBDD sustituidos en las posiciones 2,3,7 y 8 y 10 PBDF sustituidos en las posiciones 2,3,7 y 8, así como 337 posibles PXDD sustituidos en las posiciones 2,3,7 y 8, y 647 posibles PXDF sustituidos en las posiciones 2,3,7 y 8.

Los PBDD y PBDF tienen mayores pesos moleculares que sus análogos clorados, altos puntos de fusión, bajas presiones de vapor y bajas solubilidades en agua. En general son solubles en grasas, aceites y disolventes orgánicos. Existen escasos datos experimentales sobre las propiedades físicas y químicas de los PBDD y PBDF.

La fotólisis se produce con más rapidez en el caso de los PBDD y PBDF que en las dibenzo-*p*-dioxinas policloradas (PCDD) y los dibenzofuranos policlorados (PCDF). Los PBDD y PBDF son termoestables. Las temperaturas de formación y destrucción de los PBDD y PBDF dependen de varias condiciones, que incluyen la presencia o ausencia de oxígeno, polímeros y aditivos pirorretardantes, como el trióxido de antimonio ( $\text{Sb}_2\text{O}_3$ ).

En presencia de cloro en exceso, el bromo es sustituido por cloro para dar PXDD y PXDF.

Teniendo en cuenta el carácter tóxico de estos productos y sus propiedades fotolíticas debe actuarse con cuidado en el curso del muestreo y el análisis. Dado el alto número de congéneres de los PBDD y PBDF se necesitan métodos de análisis muy sensibles, selectivos y específicos (cromatografía de gases o espectrometría de masas). Los procedimientos de muestreo son idénticos en el caso de todas las dibenzo-*p*-dioxinas polihalogenadas (PHDD) y los dibenzofuranos polihalogenados (PHDF), pero la separación y determinación de las PBDD y los PBDF (y las PXDD y los PXDF) difiere ligeramente de las correspondientes a sus análogos clorados. Los PBDD y PBDF tienen pesos moleculares más altos y mayores periodos de retención en la cromatografía de gases que los análogos clorados, así como distintos tipos de agrupación isotópica en espectrometría de masas y de compuestos de interferencia. La identificación exacta de determinados congéneres bromados es muy limitada debido al escaso número de patrones de referencia actualmente disponibles. Por el mismo motivo, la determinación de los congéneres halogenados mixtos es casi imposible.

## 2. Formación y fuentes de exposición humana y ambiental

No se conoce la presencia natural de PBDD y PBDF. No se producen de modo intencional (excepto para fines científicos), pero aparecen como productos indeseados en distintos procesos. Pueden formarse por reacciones químicas, fotoquímicas o térmicas a partir de precursores y en la llamada síntesis *de novo*.

Se han hallado PBDD y PBDF como contaminantes en productos químicos orgánicos bromados (por ej., bromofenoles) y, en particular, en pirorretardantes, como los éteres difenílicos polibromados (PBDE), el decabromobifenilo (decaBB o DBB), el 1,2-bis(tribromofenoxi)etano, el tetrabromobisfenol A (TBBPA) y otros. Se han hallado en residuos de destilación de algunos bromofenoles y bromoanilinas y en desechos de laboratorios químicos.

Los PBDF y, en menor grado, las PBDD se han hallado como productos de degradación fotoquímica de sustancias químicas orgánicas bromadas, como los PBDE y los bromofenoles.

En experimentos de termolisis en laboratorio se ha observado la formación de PBDD y PBDF a partir de bromofenoles, PBDE, bifenilos polibromados (PBB) y otros pirorretardantes bromados (puros o en matriz de polímero). Se observó una amplia gama de rendimientos, desde 0 hasta los valores máximos (alcanzados a partir de los PBDE) en la gama de g/kg. Por lo general, los PBDF son mucho más abundantes que las PBDD. La temperatura óptima de formación de PBDF en una serie de pirorretardantes puros se situó en la gama de 600–900 °C. La presencia de polímeros o productos sinérgicos (por ej.,  $\text{Sb}_2\text{O}_3$ ) produjo la disminución de la temperatura óptima de formación (hasta 40 °C). Además de la temperatura y la presencia de productos sinérgicos o de una matriz de polímero, varios otros factores, tales como la presencia de metales, óxidos metálicos, agua y oxígeno, y el tipo de aparato de combustión utilizado, influyeron en el rendimiento y el tipo de PBDD y PBDF obtenidos. En las mezclas ternarias de PBDE, matriz de polímero y  $\text{Sb}_2\text{O}_3$ , los tetrabromodibenzofuranos (tetraBDF o TeBDF) fueron con frecuencia el grupo homólogo más abundante. Se hallaron en concentraciones variables PBDD y PBDF sustituidos en las posiciones 2,3,7 y 8 (tetra a hepta); por ejemplo, se halló el 2,3,7,8-TeBDF en concentraciones de hasta 2000 mg/kg en pirolizados de polímeros que contenían éter de octabromodifenilo (octaBDE u OBDE).

En la fabricación de plásticos se producen altas temperaturas (150–300 °C) en varios procesos. Los estudios de los vapores de escape de máquinas de tratamiento de polímeros, como el acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS) y el tereftalato de polibutileno (PBT), que contenían distintos tipos de pirorretardantes bromados, mostraron que pueden formarse PBDD y PBDF (di a octa) a esas temperaturas. El OBDE y el éter de decabromodifenilo (decaBDE o DBDE) produjeron las mayores cantidades de PBDD y PBDF, consistiendo la porción principal en PBDF. Las concentraciones observadas en el caso de TBBPA o de etileno de bis-tetrabromoftalimida (TBPI) eran inferiores en varios órdenes de magnitud. No se hallaron PBDD ni PBDF en el curso del tratamiento de ABS pirorretardado por medio de estireno bromado o 1,2-bis(tribromofenoxi)etano. Los congéneres sustituidos en las posiciones 2,3,7 y 8 no se determinaron (fabricación de DBDE), se hallaron sólo en concentraciones infinitesimales (fabricación de OBDE) o no se detectaron (fabricación de TBBPA y TBPI).

Se analizó la presencia de PBDD y PBDF en varios materiales plásticos en distintas etapas de fabricación. Comprendieron resinas (granuladas) y partes moldeadas, cuyos aditivos pirorretardantes eran conocidos, así como muestras de dispositivos eléctricos comerciales (televisores, impresoras, ordenadores), cuyos aditivos pirorretardantes eran desconocidos. Se hallaron las mayores concentraciones de PBDD y PBDF en los materiales pirorretardados con PBDE, en la gama de varios miles de  $\mu\text{g/kg}$ , excediendo así en varios órdenes de magnitud a las concentraciones de otros pirorretardantes/sistemas de polímero. Los factores que influyen en la cuantía de la formación son la temperatura y la duración de procesos tales como el mezclado, la extrusión y el moldeo. También en este caso dominan los PBDF, con algunas excepciones, sobre las PBDD, prevaleciendo los derivados muy bromados (>tetra). Las

máximas concentraciones se observaron en el caso de los pentabromodibenzofuranos (pentaBDF o PeBDF) y los hexabromodibenzofuranos (hexaBDF o HxBDF). Los últimos alcanzaron concentraciones tan altas como 3000 µg/kg en piezas de revestimiento. Los tableros de circuitos impresos contenían tetra- y pentaBDF en concentraciones máximas de 1300 y 1400 µg/kg, respectivamente. Las concentraciones totales de PBDF (mono a hexa) se hallaban en la gama de 3,6–3430 µg/kg. Los PBDD y PBDF sustituidos en las posiciones 2,3,7 y 8 no se determinaron, eran indetectables o se hallaban en concentraciones relativamente bajas. Las concentraciones máximas de PBDF sustituidos en las posiciones 2,3,7 y 8 (tetra a hexa) en revestimientos o tableros de circuitos impresos eran de 11 µg/kg (tetra) a 203 µg/kg (hexa).

Los experimentos destinados a determinar si se liberaban PBDF de los televisores o aparatos análogos durante el uso mostraron la presencia de concentraciones en el aire que iban de los niveles indetectados a 1800 pg de PBDF totales (tetra a hexa) por aparato.

La combustión de productos que contenían compuestos bromados produjo la emisión de PBDD y PBDF. Las pruebas experimentales de incendio que simulaban condiciones reales utilizando aparatos eléctricos tales como televisores, impresoras, terminales de ordenador, y sus receptáculos, permitieron hallar altas concentraciones de PBDF (mono a hexa) en los residuos de la combustión (miles de µg/kg), en el condensado del humo (centenares de µg/m<sup>2</sup>) y en el humo (hasta 1700 µg/m<sup>3</sup>). Las concentraciones de PBDD fueron del 3% aproximadamente de los niveles detectados de PBDD y PBDF. El isómero 2,3,6,8-sustituido se hallaba sobre todo por debajo del 3% del total de tetraBDF. Los penta- y hexaBDF 2,3,7,8-sustituidos dieron del 1 al 16% de los totales correspondientes. La combustión de vehículos de prueba produjo concentraciones de PBDF (mono a octa) de hasta 4,3 µg/kg en los residuos del incendio.

En el curso de incendios reales en residencias privadas (con inclusión de televisores), oficinas (con inclusión de ordenadores) y otros edificios, las concentraciones medidas se hallaban en la mayoría de los casos por debajo de los valores observados en los modelos experimentales antes descritos, pero la composición cualitativa de las muestras era análoga. Se hallaron PBDF en casi todas las muestras, pero no siempre se detectaron PBDD; si se encontraban, sus concentraciones eran bajas. Las concentraciones de PBDF en los residuos de la combustión se hallaban principalmente en la gama de µg/kg (bajas a altas), pero también se observaron valores máximos (suma de mono a hexa) de hasta 107 mg/kg. Las concentraciones contaminantes de PBDF (mono a hexa) en las cercanías del lugar del incendio variaban entre 0,1 y 13 µg/m<sup>2</sup> en la mayoría de los casos. Pudieron detectarse además concentraciones significativas de PXDD y PXDF. La proporción de PBDD y PBDF sustituidos en las posiciones 2,3,7 y 8 era relativamente baja en la mayoría de las muestras examinadas. Por ejemplo, se registraron proporciones máximas del 3, el 10 o el 18% de los totales correspondientes de tetra-, penta- o hexaBDF, respectivamente, en los incendios que comprendieron televisores. Las muestras de cenizas recogidas después de un incendio en una sala de ordenadores contenían tetra- y pentabromodibenzo-*p*-dioxinas sustituidas en las posiciones 2,3,7 y 8 (tetra/pentaBDD o TeBDD/PeBDD) y tetra- y pentaBDF, con una concentración máxima de 48 µg/kg en el caso del 2,3,7,8-TeBDF (TBDF).

Se detectaron PXDD en la ceniza de una caldera de combustión de madera. Sin embargo, no se especificó el tipo de madera (tratada o sin tratar). No se dispuso de datos sobre la incineración de otros combustibles, como carbón, turba o fueloil.

Se señaló la presencia de PBDD/PBDF y/o PXDD/PXDF en cenizas volantes y en los gases de combustión de incineradores municipales, de hospital o de desechos peligrosos. La mayor parte de esos productos estaban formados probablemente en el propio incinerador, a partir de precursores a altas temperaturas en la llama o por síntesis *de novo* a temperaturas bajas en la zona poscombustión del incinerador. La formación de PXDD y PXDF se explica por las amplias reacciones de intercambio bromo-cloro (con donantes de cloro en los desechos) observadas en varias condiciones de prueba. Las cantidades de PBDD/PBDF y PXDD/PXDF medidas en las cenizas volantes de los incineradores se hallaban comprendidas en la gama de ng/kg a µg/kg. En la mayoría de los casos, las concentraciones de dibenzo-*p*-dioxinas excedían a las de los dibenzofuranos, siendo los PXDD/PXDF más abundantes que los PBDD/PBDF. Entre los

congéneres 2,3,7,8-sustituidos se halló una dibenzo-*p*-dioxina tetrahalogenada mixta (tetraXDD o TeXDD) (Br<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>DD).

Los análisis de muestras de desechos procedentes de varios vertederos mostraron la presencia de PBDD/PBDF y PXDD/PXDF en concentraciones de varios centenares a varios miles de ng/kg de peso en seco. La concentración de las dibenzo-*p*-dioxinas (hasta 580 ng/kg) era inferior a la de los dibenzofuranos (hasta 4230 ng/kg). Por lo general, la gama de homólogos estaba dominada por los derivados menos halogenados (mono a tetra). Los desechos de laboratorios químicos contenían PBDD y PBDF con una concentración máxima de 15 500 ng/kg en el caso de los hexaBDF.

Se hallaron PBDD y PBDF en materiales plásticos (con o sin metales) en varias etapas de reciclado. Las muestras procedían principalmente de maquinaria de oficina, tableros de circuitos impresos y otras chatarras electrónicas. En algunos casos, la suma de las concentraciones de 8 congéneres PBDD/PBDF seleccionados con sustituciones en las posiciones 2,3,7 y 8 llegaba a 65 µg/kg. También se observó que la recuperación de metales era una fuente de PBDD y/o PXDD/PXDF. Igualmente se detectaron PBDD y PBDF en la industria textil, en la que se utilizaban pirorretardantes bromados. Se hallaron PBDF en el aire de salida de industrias textiles, antes y después del procesado, y en sedimentos de chimenea.

Se han detectado PBDD/PBDF y PXDD/PXDF (junto con PCDD/ PCDF) en los gases de escape de motores que utilizan gasolina plomada, en los gases de escape de motores que usan gasolina sin plomo con o sin convertidores catalíticos y en los gases de escape de motores diesel. Teniendo en cuenta que la gasolina plomada contiene productos de limpieza bromados y clorados (dibromoetano y dicloroetano), las mayores concentraciones de PHDD y PHDF (varios miles de ng/m<sup>3</sup>) se encuentran en este tipo de gasolina. La gasolina sin plomo produce emisiones muy inferiores de PHDD y PHDF (aproximadamente inferiores en dos órdenes de magnitud). Tras la limpieza catalítica de los gases se observa una nueva reducción. Los valores correspondientes a los motores diesel eran ligeramente superiores a los hallados en los motores Otto (motores de encendido por chispa) que funcionan con gasolina sin plomo. En los gases de escape procedentes de la combustión de gasolina plomada, los PBDD/PBDF eran más abundantes que los PXDD/PXDF y PCDD/PCDF. En general, las concentraciones de los dibenzofuranos excedían a las de las dibenzo-*p*-dioxinas, con un predominio de los homólogos de baja sustitución (mono a tri). Se han hallado distribuciones análogas en los residuos adheridos a los silenciadores de escape.

### **3. Transporte, distribución y transformación en el medio ambiente**

Se dispone de datos muy escasos sobre el transporte y la distribución en el medio ambiente de los PBDD y PBDF. Por lo general, sus propiedades fisicoquímicas permiten pensar en analogías con los PCDD y PCDF. Por consiguiente, si pasan al medio ambiente, pueden estar de preferencia distribuidos en compartimentos ricos en carbono y grasas, como sucede con los PCDD y PCDF.

El transporte por el aire de PBDD y PBDF se realiza en forma de partículas y en fase de vapor, dependiendo la relación de partición del grado de bromación.

No se dispone de datos experimentales sobre el movimiento de los PBDD y PBDF en el agua o el suelo. En el caso de los PBDF (tri a penta) se ha señalado la adsorción al sedimento. Debido a la baja hidrosolubilidad de los PBDD y PBDF, la filtración por el suelo puede estar limitada, pero aumentar en presencia de disolventes orgánicos o ácidos húmicos.

No se dispone de datos experimentales sobre los procesos de transporte y distribución de los PBDD y PBDF entre el medio ambiente y los biota o dentro del los biota. Basándose en la existencia de análogos coeficientes elevados de partición octanol/agua, calculados para determinados PCDD/PCDF, PBDD/PBDF y PXDD/PXDF, se supone una biodisponibilidad comparable a la de los PCDD y PCDF.

Se estudió la fotólisis de los PBDD/PBDF y PXDD/PXDF en disolventes orgánicos y sobre superficies de cuarzo en el laboratorio, así como en el suelo y en partículas de hollín (y polvo) al aire libre. Se observaron las reacciones fotolíticas más lentas en estas últimas condiciones, más pertinentes respecto al medio ambiente. Se observó que la desbromación reductora era la principal vía metabólica. La tasa de descomposición de los distintos congéneres depende de su tipo de sustitución del bromo. Por lo general, los congéneres muy bromados y los que poseen bromo en posiciones laterales tienen semividas más breves. Las semividas calculadas eran del orden de minutos (empleo de luz solar directa o luz ultravioleta [UV] y de viales de cuarzo), horas (empleo de láminas sólidas o de partículas de hollín o polvo y luz solar) o de centenares a miles de horas (empleo del suelo y luz solar). Por ejemplo, las semividas inducidas por la luz solar estimadas para la 2,3,7,8-TeBDD (TBDD) eran de 0,8 min (en solución orgánica) o de 32 horas (en dispersión como láminas sólidas). Se calculó una semivida de 3–6 meses para los isómeros tetraBDD en el suelo superficial. En comparación con los PCDD y PCDF, los correspondientes compuestos bromados presentaban menos estabilidad fotoquímica. Los PXDD y PXDF pierden de preferencia sus átomos de bromo durante la fotólisis, siendo transformados en PCDD y PCDF, que tienen semividas fotolíticas más largas. Esa transformación de PXDD/PXDF en PCDD/PCDF se produce también durante los procesos de incineración.

Los PBDD y PBDF parecen ser escasamente degradables por la acción de los microorganismos.

Como se ha observado en algunos estudios, la presencia de PBDD y PBDF en animales y seres humanos indica su potencial de acumulación. La 2,3,7,8-TeBDD se acumula en ratas durante la administración subcrónica. No se dispone de los factores de bioacumulación, bioconcentración o bioamplificación de los PBDD/PBDF o PXDD/PXDF.

#### **4. Niveles ambientales y exposición humana**

Hasta la fecha, en contraste con los PCDD y PCDF, los PBDD y PBDF no se han incluido con frecuencia en programas de vigilancia. Los pocos estudios realizados muestran una aparición limitada.

En el aire ambiental, los PBDF se encuentran con más frecuencia que las PBDD. Sólo se han detectado PBDD bromados inferiores (mono a tetra) en concentraciones que iban de las indetectadas a las de 0,85 pg/m<sup>3</sup> aproximadamente para las monobromodibenzo-*p*-dioxinas (monoBDD o MoBDD) en un túnel de carretera y en un garaje subterráneo. Entre los PBDF se hallaron homólogos mono a hexabromados, en concentraciones que iban del nivel indetectado a 74 pg/m<sup>3</sup>. Por ejemplo, en Alemania se midieron las concentraciones (valores medios) de los PBDD y PBDF totales (tri a hexa) en un túnel de carretera, en el centro de una ciudad y en una zona suburbana, obteniendo valores de 23 pg/m<sup>3</sup>, 2 pg/m<sup>3</sup> y 0,59 pg/m<sup>3</sup>, respectivamente; no se detectó la 2,3,7,8-TeBDD y las concentraciones máximas de 2,3,7,8-TeBDF y 1,2,3,7,8-PeBDF fueron de 0,28 pg/m<sup>3</sup> y 0,08 pg/m<sup>3</sup>, respectivamente. Se hallaron PXDF en muestras de aire en zonas de tráfico en concentraciones de hasta 41 pg/m<sup>3</sup> (Cl<sub>1</sub>Br<sub>1</sub>DF). En las muestras de polvo tomadas al aire libre (principalmente en carreteras) se observó también un predominio de PBDF y PXDF (valores máximos de varios miles de ng/kg) respecto a las PBDD y PXDD (valores máximos de hasta unos centenares de ng/kg).

Las muestras de aire tomado de locales equipados con distintos dispositivos electrónicos en funcionamiento (televisores o monitores de ordenador) mostraron la presencia de PBDF (tetra a hepta) en concentraciones totales que iban de 0,23 a 1,27 pg/m<sup>3</sup>. No se detectaron PBDD. Las muestras de polvo recogidas en un local de ordenadores dieron concentraciones totales de PBDF de 2,4–5,5 µg/kg de polvo. En contraste con el aire, la distribución homóloga en el polvo está dominada por los hexaBDF y los heptabromodibenzofuranos (heptaBDF o HpBDF). Sólo en las muestras de polvo se hallaron concentraciones bajas de tetraBDD (hasta 1 µg/kg) y de tetra y pentaBDF sustituidos en las posiciones 2,3,7 y 8 (hasta 0,07 µg/kg) detectables. Las concentraciones de PBDF en una muestra de polvo doméstico eran inferiores en un factor de 10. La concentración sumada de PBDD y PBDF fue igual a la de PCDD y PCDF en el polvo tomado de locales de ordenadores, pero inferior a la de PCDD y PCDF en el polvo doméstico.

El polvo tomado en un garaje subterráneo contenía PBDF (mono y di) y PXDF (di a tetra) halogenados inferiores, con una concentración máxima de 4,3 µg/kg en el caso de los dibenzofuranos dihalogenados mixtos (DiXDF).

No se dispone de datos sobre las concentraciones de PBDD y PBDF en las muestras de agua.

En las muestras de sedimentos de río y mar tomados en una zona industrializada se detectaron tetraBDD (hasta 0,006 µg/kg de peso en seco) y tetra a hexaBDF (en conjunto hasta 0,37 µg/kg de peso en seco). El sedimento procedente de un drenaje de carretera contenía PBDF (suma de mono a tri: 2,5 µg/kg; suma de tetra a hepta: 0,3 µg/kg) y PXDF (suma de di y tri: 1,85 µg/kg), pero no PBDD.

Asimismo, las muestras de suelo tomadas cerca de una carretera contenían monobromodibenzofuranos (monoBDF o MoBDF) y dibromodibenzofuranos (DiBDF) (suma: 1,3 µg/kg) tetra y pentaBDF (suma: 0,02 µg/kg) y PXDF (suma: 1 µg/kg), pero no PBDD. Las muestras de suelo tomadas de un terreno de incineración y cerca de una fábrica de recuperación de metales dieron concentraciones totales de PBDF de hasta 100 µg/kg, pero sin detectar PBDD. En una serie de muestras de fango de alcantarillado procedentes de plantas municipales de tratamiento de aguas residuales se hallaron concentraciones totales de PBDF comprendidas entre niveles indetectados y 3 µg/kg. En un caso se hallaron valores infinitesimales de tetraBDD y 2,3,7,8-TeBDF. Una muestra de abono biológico estaba casi exenta de PBDD y PBDF (tetraBDF: <0,003 µg/kg).

No se dispone de datos cuantitativos sobre las concentraciones de PBDD y PBDF en los alimentos.

En muestras de hierba y de agujas de pino recogidas cerca de carreteras se encontraron PBDF y PXDF halogenados inferiores (mono a tetra) y valores infinitesimales de PBDD y PXDD (mono a tri).

No se han encontrado PBDD ni PBDF en las escasas muestras de animales o plantas silvestres analizados.

En la leche de vaca recogida en granjas lecheras cerca de una instalación incineradora de desechos municipales se identificaron de modo provisional tribromodibenzofuranos (triBDF o TrBDF), un tetraBDF y un pentaBDF (no tenían el tipo de sustitución en las posiciones 2,3,7 y 8).

No se han detectado PBDD ni PBDF en las escasas muestras analizadas de tejidos adiposos humanos o de muestras de leche procedentes de la población general.

Es posible la contaminación por PBDD y PBDF en distintos lugares de trabajo en donde se procede a producir, elaborar, utilizar o eliminar ciertos pirorretardantes o sus productos, en particular si se emplean altas temperaturas. La magnitud de la exposición del trabajador depende no sólo de los productos utilizados sino también de la calidad del aire y de las condiciones de ventilación. Se dispone de escasos datos de vigilancia del lugar de trabajo procedentes de instalaciones de producción o elaboración de plásticos, de oficinas o de estudios con un alto número de dispositivos eléctricos en funcionamiento continuo y de instalaciones de reciclado (incluidas plantas de reciclado de cobre). Por lo general, los PBDF eran más abundantes que las PBDD y las concentraciones en el aire de PBDF eran superiores en los lugares de producción de polímeros que contenían DBDE. En numerosas muestras se detectaron PBDF y PBDD con sustituciones en las posiciones 2,3,7 y 8. También se halló contaminación por PBDD y PBDF en la zona de trabajo comprendida debajo de la chimenea de humos de un laboratorio químico. Se carece de datos de vigilancia procedentes de instalaciones de incineración de desechos.

## 5. Cinética y metabolismo

La mayor parte de los estudios se refieren a la 2,3,7,8-TeBDD y, en menor cuantía, al 1,2,7,8-TeBDF. Los cálculos de la semivida han comprendido algunos congéneres adicionales.

La 2,3,7,8-TeBDD se absorbió en ratas después de la administración oral, intratraqueal y cutánea, variando el porcentaje de absorción conforme a la vía y la dosis. Las dosis únicas de 1 nmol de 2,3,7,8-TeBDD/kg de peso corporal condujeron a la absorción del 80% (vías oral e intratraqueal) o el 12% (vía cutánea) de la dosis administrada. La absorción cutánea de 1 nmol de 1,2,7,8-TeBDF/kg de peso corporal fue del 29% aproximadamente. La absorción oral de 2,3,7,8-TeBDD pareció ser comparable a la de la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (2,3,7,8-TeCDD o TCDD). Sin embargo, la absorción cutánea de 2,3,7,8-TeBDD fue la tercera parte aproximadamente de la dosis equimolar de 2,3,7,8-TeCDD.

La 2,3,7,8-TeBDD o el 1,2,7,8-TeBDF administrados a ratas, por cualquier vía, se distribuyeron por todo el organismo, hallándose los principales depósitos en los tejidos hepático y adiposo, seguidos de la piel y el tejido muscular. Por ejemplo, 3 días después de la administración de dosis orales únicas de 2,3,7,8-TeBDD (1 nmol/kg de peso corporal), las porciones halladas en esos tejidos eran del 20%, el 20%, el 11% y el 4% respectivamente, mientras que el timo y las glándulas suprarrenales contenían el 0,03% y el 0,4%, respectivamente, de la dosis administrada. La partición de la 2,3,7,8-TeBDD entre el hígado y el tejido adiposo de ratas estaba influida por la dosis, la vía de exposición y el tiempo transcurrido después de la administración. Las relaciones entre las concentraciones del hígado y el tejido adiposo medidas en distintas condiciones variaban entre 0,2 y 6,5 (gama para dosis únicas de 2,3,7,8-TeBDD en ratas). No se dispuso de datos experimentales sobre la transferencia de PBDD y PBDF a las crías.

Se hallaron metabolitos de tetraBDD/BDF en la bilis y las heces de ratas. Se formaron principalmente por hidroxilación aromática y debromación hidrolítica. La tasa de metabolismo (determinada indirectamente como tasa de excreción biliar) difería entre la 2,3,7,8-TeBDD (el 7% aproximadamente) y el 1,2,7,8-TeBDF (el 50% aproximadamente). Tres días después de la administración intravenosa de una dosis de 2,3,7,8-TeBDD (1 nmol/kg de peso corporal), el 14% de la dosis administrada se halló en forma de metabolitos en las heces de ratas.

Se estudiaron en ratas la eliminación y excreción de la 2,3,7,8-TeBDD utilizando las vías de administración oral, intravenosa, intratraqueal y cutánea. En todos los estudios, la principal vía de eliminación fue las heces, variando la radiactividad eliminada entre el 2% (vía cutánea) y el 42% (vía oral) de la dosis administrada (1 nmol de [<sup>3</sup>H]2,3,7,8-TeBDD/kg de peso corporal) en muestras de heces, y entre el 0,2 y el 1% en muestras de orina. Asimismo, en estudios del 1,2,7,8-TeBDF en ratas, la excreción se produjo principalmente por las heces y sólo se eliminó por la orina el 2–3% de las dosis intravenosa, oral o cutánea. En los primeros días que siguieron a la administración de las dosis orales, el material no absorbido y la excreción biliar parecieron ser las principales fuentes de sustancia eliminada por las heces. Las porciones de 2,3,7,8-TeBDD original hallado en heces de ratas después de la administración de 1 nmol de 2,3,7,8-TeBDD/kg de peso corporal fueron del 53% (vía oral), el 43% (vía intratraqueal) y el 10–20% (vía intravenosa). Pocos días después de la administración oral de 2,3,7,8-TeBDD (1 nmol/kg de peso corporal), el 20% aproximadamente de la dosis administrada se eliminó como sustancia original.

Se dispone de datos sobre la retención y el ciclo biológico en el caso de algunos PBDD y PBDF. En las ratas, la carga corporal relativa de 2,3,7,8-TeBDD (y otros congéneres) depende de la vía y de la dosis administrada, mostrando diferencias en la absorción. Se calcularon las semividas de varios PBDD/PXDD y PBDF en distintos tejidos y en heces de ratas. Variaron entre un día (1,2,7,8-TeBDF en el organismo en conjunto) y 99 días (2,3,4,7,8-PeBDF en el hígado). Las semividas calculadas de 17,18 y 58 días para la 2,3,7,8-TeBDD en el hígado, las heces y el tejido adiposo, respectivamente, fueron análogas a las señaladas para la 2,3,7,8-TeCDD en el hígado y las heces, pero superiores (en un factor de >2) a las registradas para la

2,3,7,8-TeCDD en el tejido adiposo. Pese a las diferencias en la retención inicial, las semividas de la 2,3,7,8-TeBDF y el 2,3,7,8-tetraclorodibenzofurano (2,3,7,8-TeCDF o TCDF) en el hígado fueron comparables.

En lo que respecta a los PCDD y PCDF, las semividas calculadas en personas son mucho más largas que las correspondientes a ratas. Se dispone de estimaciones de 3–11 años (promedio: 5,9 años) para la 2,3,7,8-TeBDD y de 1–2 años (promedio: 1,5 años) para el 2,3,7,8-TeBDF. También se observó la persistencia de esas sustancias en el caso de un químico que sintetizó 2,3,7,8-TeBDD y 2,3,7,8-TeCDD en 1956. A los 35 años de la exposición se hallaron en su sangre concentraciones muy elevadas de 2,3,7,8-TeBDD.

## **6. Efectos en mamíferos de laboratorio y en sistemas de pruebas *in vitro***

La mayor parte de los estudios se refieren a la toxicidad de la 2,3,7,8-TeBDD, pero también se dispone de alguna información sobre otros PBDD/PBDF y PXDD/PXDF.

La 2,3,7,8-TeBDD produjo efectos típicos análogos a los de la 2,3,7,8-TeCDD, incluidos el síndrome de consunción, la atrofia tímica y la toxicidad hepática. Se observaron además lesiones hepáticas descritas como púrpura hepática, que no se habían registrado después de la exposición de ratas a la 2,3,7,8-TeCDD. El tipo de lesiones (mortalidad, histopatología, pesos del hígado y el timo) hallado en cobayos después de una sola exposición y en ratas después de la exposición a corto plazo al 2,3,7,8-TeBDF fue análogo al observado en el caso del 2,3,7,8-TeCDF.

La 2,3,7,8-TeBDD mantiene una interacción con el sistema endocrino. En ratas se han observado alteraciones relacionadas con la dosis en las hormonas tiroideas circulantes y alteración de la actividad espermato génica.

La DL<sub>50</sub> oral (periodo de observación de 28 días) de la 2,3,7,8-TeBDD en ratas Wistar fue de 100 µg/kg de peso corporal aproximadamente en las hembras y de 300 µg/kg de peso corporal aproximadamente en los machos. Los valores de la DL<sub>50</sub> oral para la 2,3,7,8-TeCDD obtenidos en otros estudios variaron entre 22 y >3000 µg/kg de peso corporal. Las dosis equimolares de 2,3,7,8-TeBDF y de 2,3,7,8-TeCDF dieron tasas de mortalidad comparables en cobayos. Por ejemplo, se observó una mortalidad del 100% después de la administración de 2,3,7,8-TeBDF (0,03 µmol/kg de peso corporal, 15,8 µg/kg de peso corporal) y de 2,3,7,8-TeCDF (0,03 µmol/kg de peso corporal, 10 µg/kg de peso corporal). Se observaron en ratas lesiones prepurpúreas y modificaciones de las hormonas tiroideas después de la administración de una sola dosis de 100 µg/kg de 2,3,7,8-TeBDD/kg de peso corporal.

En ratas Wistar a las que se administró 2,3,7,8-TeBDD por vía oral durante 13 semanas se observaron signos de disminución de la espermato génesis, presencia de espermato citos defectuosos y necróticos, signos de púrpura hepática grave y modificaciones de las hormonas tiroideas circulantes y de los pesos de los órganos. El nivel de efectos adversos no observados fue de 0,01 µg/kg de peso corporal por día.

La administración oral de 2,3,7,8-TeBDF a ratas Sprague-Dawley durante 4 semanas provocó retraso del crecimiento dependiente de la dosis y lesiones histopatológicas en el hígado y el timo. El nivel de efecto adverso no observado fue de 1 µg/kg de peso corporal por día.

En ratones se observó la aparición de toxicidad en el desarrollo en el caso de algunos PBDD y PBDF sustituidos en las posiciones 2,3,7 y 8 administrando dosis subcutáneas y orales que no provocaron toxicidad materna ni mortalidad fetal. Los niveles de efectos mínimos observados (en µg/kg de peso corporal) para la hidronefrosis y el paladar hendido, después de una sola dosis oral, en ratonas gestantes fueron, respectivamente, los siguientes: 3 y 48 para la 2,3,7,8-TeBDD, 25 y 200 para el 2,3,7,8-TeBDF, 400 y 2400 para el 2,3,4,7,8-PeBDF, y 500 y 3000–4000 para el 1,2,3,7,8-PeBDF. En comparación con la base molar, la 2,3,7,8-TeBDD y la 2,3,7,8-TeCDD presentaron casi la misma actividad en la inducción de la hidronefrosis. Al efectuar la comparación con el peso, los isómeros bromados fueron en general menos potentes



que los clorados en la inducción de la hidronefrosis y el paladar hendido. Sin embargo, el 2,3,7,8-TeBDF fue más activo que el 2,3,7,8-TeCDF.

No se halló información sobre la mutagenicidad de los PBDD y PBDF o puntos finales conexos.

No se dispuso de estudios sobre la toxicidad y la carcinogenicidad a largo plazo con PBDD y PBDF. La 2,3,7,8-TeBDD resultó positiva en una prueba de transformación celular utilizando macrófagos peritoneales murinos. Sin embargo, la actividad transformadora de la 2,3,7,8-TeBDD fue siete veces menor que la de la 2,3,7,8-TeCDD. Más tarde aparecieron tumores en ratones lampiños tras la inyección subcutánea de las estirpes celulares establecidas resultantes.

La administración intraperitoneal de una serie de varias PBDD y PXDD (tetra y penta) a ratas Wistar inmaduras de sexo masculino produjo pérdidas de peso 14 días después de la inyección. Basándose en los valores de  $DE_{50}$  molar, las sustancias más tóxicas ensayadas fueron las 2,3,7,8-TeBDD, 2-Br<sub>1</sub>-3,7,8-Cl<sub>3</sub>-DD y 2,3-Br<sub>2</sub>-7,8-Cl<sub>2</sub>-DD (TBCDD), con sustituciones sólo en las cuatro posiciones laterales. Las actividades relativas de las demás PBDD examinadas siguieron el siguiente orden: 2,3,7,8- > 1,2,3,7,8- > 1,2,4,7,8- > 1,3,7,8-DD. En otros experimentos sólo se observaron ligeras diferencias en los valores de la  $DE_{50}$  (sobre una base molar) para la pérdida de peso total, la atrofia tímica y la inducción de las enzimas hepáticas entre la 2,3,7,8-TeCDD y la 2,3,7,8-TeBDD.

Se observaron atrofia tímica y otros signos de inmunotoxicidad (por ej., parámetros hematológicos y alteraciones de ciertas subpoblaciones de linfocitos) con la administración de varias PBDD/PXDD y de 2,3,7,8-TeBDF en la rata y con las 2,3,7,8-TeBDD y TBCDD en el mono tití (*Callithrix jacchus*). Se llegó a la conclusión de que, sobre una base molar, la actividad de la 2,3,7,8-TeBDD es comparable a la de la 2,3,7,8-TeCDD en ratas y monos. Por ejemplo, se observó un efecto notable en ciertas subpoblaciones de linfocitos en monos después de una sola dosis subcutánea de 30 ng de 2,3,7,8-TeBDD/kg de peso corporal en relación con 10 ng de 2,3,7,8-TeCDD/kg de peso corporal. No se han investigado los efectos sobre la inmunotoxicidad después de la exposición perinatal a los PBDD y PBDF.

Tras la administración subcrónica de 2,3,7,8-TeBDD o 2,3,7,8-TeCDD por cebado oral de ratones se produjo un aumento dependiente de la dosis en las proferinas hepáticas totales.

Dosis orales únicas de 2,3,7,8-TeBDD y 2,3,7,8-TeCDD produjeron reducciones en la concentración y la cantidad total de vitamina A en el hígado de ratas, siendo la 2,3,7,8-TeBDD ligeramente menos potente que la 2,3,7,8-TeCDD (sobre una base molar).

La 2,3,7,8-TeBDD y el 2,3,7,8-TeBDF produjeron hiperqueratosis en la oreja del conejo en una dosis de 100 µg/conejo, pero no con 10 µg/conejo. El nivel de efecto no observado para la 2,3,7,8-TeCDD fue de 0,01 µg/conejo.

Se observó que varios congéneres halogenados tetra (Br<sub>1</sub>Cl<sub>3</sub>DD, Br<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>DD) y penta (Br<sub>1</sub>Cl<sub>4</sub>DD) con sustitución en las posiciones 2,3,7 y 8 presentaban una actividad antiestrogénica análoga a la de la de 2,3,7,8-TeCDD, examinada en cultivos de células de cáncer mamario humano.

En ratas, la 2,3,7-tribromodibenzo-*p*-dioxina (2,3,7-triBDD/ TrBDD) reducía la desaparición de la uabaína del plasma, su eliminación por la bilis y el flujo biliar en una amplitud ligeramente inferior a la observada con la 2,3,7,8-TeCDD.

Los PBDD/PBDF y PXDD/PXDF son potentes inductores de ciertas enzimas microsómicas dependientes del citocromo P-450. Se calcularon valores de  $DE_{50}$  de 0,8–1 nmol/kg de peso corporal para la inducción del citocromo P-1A1 y de 0,2 nmol/kg de peso corporal aproximadamente para la inducción del citocromo P-1A2 en el hígado de rata tras la administración oral de dosis únicas de 2,3,7,8-TeBDD. Se observó la inducción del citocromo P-1A1 (inducción de la hidroxilasa de arilhidrocarbano y/o la etoxirresorrufina-O-desetilasa) en distintas especies y tejidos *in vivo* y en cultivo celular de rata *in vitro*. Se observó que

distintos congéneres eran activos, así como los pirolizados de ciertos pirorretardantes. Por lo general, la inducción enzimática dependía de la dosis en concentraciones no tóxicas, comenzaba después de la exposición y era duradera. Resultó mensurable en exposiciones tan bajas como las situadas en la gama de pmol. La actividad inductora varió en varios órdenes de magnitud para distintos congéneres, en función de su estructura química. Los inductores más potentes fueron las TCDD, TBDD y TBCDD. En comparación (sobre una base molar) con sus análogos clorados, las PBDD y PXDD tenían más o menos igual actividad. En contraste con la TCDD, cuya actividad inductora relativa era independiente del tejido examinado, la TBDD era cinco veces más activa en la inducción de la etoxirresorrufina-O-desetilasa en el hígado que en la piel y el pulmón después de la exposición subcrónica de ratones. La clasificación de la inducción de la actividad de la etoxirresorrufina-O-desetilasa en monos titís fue de TCDD > 2,3,4,7,8-pentaclorodibenzofurano > 2,3,4,7,8-pentaCDF/PeCDF > 2,3,4,7,8-PeBDF cuando se compararon las actividades enzimáticas con las concentraciones hepáticas. En las pruebas *in vitro* con cultivos de células de rata se obtuvieron valores de la CE<sub>50</sub> molar análogos para las actividades de inducción de la hidroxilasa del arilhidrocarburo y de la etoxirresorrufina-O-desetilasa entre los PXDF y PCDF correspondientes.

Se estima que los PBDD y PBDF comparten un mecanismo común de acción con los PCDD y PCDF y otros hidrocarburos aromáticos halogenados. Se confirmó el enlace con el receptor de hidrocarburos aromáticos citosólico, que desempeña una función central en la mediación de la toxicidad afín a la de la 2,3,7,8-TeCDD, en el caso de varios PBDD y PXDD/PXDF. Sus afinidades de enlace con los receptores variaron en varios órdenes de magnitud, pero fueron comparables a las de sus análogos clorados.

## **7. Efectos en el ser humano**

No se dispone de datos sobre la exposición de seres humanos a los PBDD y PBDF o sobre sus efectos en la salud de la población general.

Se han registrado dos casos de problemas de salud agudos debidos a la exposición a 2,3,7,8-TeBDD/TeCDD, con síntomas que comprendían el cloroacné.

En otro estudio, el personal masculino de una fábrica de productos químicos con exposición documentada a los PBDD y PBDF procedentes del uso de pirorretardantes bromados (OBDE y DBDE) fue sometido a pruebas de laboratorio inmunológicas y clínicas adicionales. Aunque se observaron indicios de modificaciones menores de los parámetros inmunológicos, la evaluación global de su estado de salud no mostró un efecto de la carga corporal de 2,3,7,8-TeBDD/TeBDF sobre el sistema inmunitario.

No existen informes sobre la mortalidad cancerosa producida por los PBDD y PBDF.

## **8. Efectos en otros organismos en el laboratorio y en el medio ambiente**

Sólo se dispone de información limitada sobre los efectos de los PBDD y PBDF en microorganismos, plantas, invertebrados o especies silvestres vertebradas.

En una biovaloración de la mortalidad precoz de pececillos de trucha irisada (*Oncorhynchus mykiss*), se ensayó una serie de congéneres de PBDD y PBDF, que resultaron activos. Esta biovaloración demostró también que tanto las PBDD como los PBDF tienen menor actividad al aumentar la sustitución por bromo. Tanto la 2,3,7,8-TeBDD como el 2,3,7,8-TeBDF eran más activos que sus análogos clorados.