



Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes

Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes

14ª reunión

Roma, 17 a 21 de septiembre de 2018

Tema 4 a) del programa provisional*

Labor técnica: examen de un proyecto de perfil de riesgos del ácido perfluorohexano sulfónico (núm. de CAS: 335-46-4, PFHxS), sus sales y los compuestos conexos del PFHxS

Proyecto de perfil de riesgos: ácido perfluorohexano sulfónico (núm. de CAS: 355-46-4, PFHxS), sus sales y los compuestos conexos del PFHxS

Nota de la Secretaría

I. Introducción

1. En su 13ª reunión, el Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes adoptó la decisión POPRC-131/3 sobre el ácido perfluorohexano sulfónico (núm. de CAS: 355-46-4, PFHxS), sus sales y los compuestos conexos del PFHxS (véase UNEP/POPS/POPRC.13/7, anexo I), en la que el Comité decidió establecer un grupo de trabajo entre períodos de sesiones para seguir examinando la propuesta de incluir los productos químicos en los anexos A, B y/o C del Convenio (UNEP/POPS/POPRC.13/4) y preparar un proyecto de perfil de riesgos de conformidad con el anexo E del Convenio. El Comité decidió además que, en la elaboración del proyecto de perfil de riesgo, debían abordarse las cuestiones relativas a la inclusión de las sales de PFHxS y los compuestos conexos del PFHxS que puedan degradarse a PFHxS.

2. De conformidad con la decisión POPRC-13/3 y el plan de trabajo aprobado por el Comité (UNEP/POPS/POPRC.13/7, anexo III), el grupo de trabajo entre reuniones ha elaborado el proyecto de perfil de riesgos que figura en el anexo de la presente nota sin que haya sido objeto de revisión editorial en inglés. En los documentos UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4 y UNEP/POPS/POPRC.14/INF/5 se ofrece información adicional y se recopilan las observaciones y respuestas recibidas en relación con el proyecto de perfil de riesgos, respectivamente.

II. Medida que se propone

3. El Comité tal vez deseará:

a) Aprobar, con todas las enmiendas que estime pertinentes, el proyecto de perfil de riesgos que figura en el anexo de la presente nota;

b) Decidir, de conformidad con el párrafo 7 del artículo 8 del Convenio y a partir del perfil de riesgos, si es probable que el ácido perfluorohexano sulfónico (núm. de CAS: 355-46-4, PFHxS), sus sales y los compuestos conexos del PFHxS, como resultado de su transporte a larga

* UNEP/POPS/POPRC.14/1.

distancia en el medio ambiente, tenga efectos perjudiciales importantes para la salud humana, el medio ambiente, o ambos, que justifiquen la adopción de medidas a nivel mundial;

c) Llegar a acuerdo, según la decisión que se adopte en relación con el apartado b) precedente, sobre si:

- i) Invitar a todas las Partes y observadores a que suministren información, conforme a lo dispuesto en el anexo F del Convenio, a fin de establecer un grupo de trabajo entre reuniones encargado de elaborar un proyecto de evaluación de la gestión de los riesgos y acordar un plan de trabajo para ultimar el proyecto de evaluación; o
- ii) Poner a disposición de todas las Partes y observadores el perfil de riesgos y mantener la propuesta en reserva.

Anexo

**Ácido perfluorohexano sulfónico (núm. de
CAS: 355-46-4, PFHxS), sus sales y los
compuestos conexos del PFHxS**

PROYECTO DE PERFIL DE RIESGOS

Junio de 2018

Índice

Resumen	5
1. Introducción	7
1.1 Identidad química	7
1.2 Conclusiones del Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes en relación con la información solicitada en el anexo D.....	9
1.3 Fuentes de datos.....	9
1.4 Situación del producto químico en los reglamentos nacionales y foros internacionales.....	10
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	14
2.2. Destino en el medio ambiente.....	15
2.2.1 Persistencia	15
2.2.2 Presencia de precursores de PFHxS y degradación.....	16
2.2.3 Bioacumulación y toxicocinética	17
2.2.4 Potencial de transporte a larga distancia	19
2.3 Exposición	21
2.3.1 Concentraciones en el medio ambiente y tendencias ambientales	21
2.3.2 Exposición humana.....	22
2.4 Evaluación del peligro de las variables que son motivo de preocupación	25
2.4.1 Toxicidad en organismos acuáticos y aves	25
2.4.2 Toxicidad en roedores de importancia para el ser humano	26
2.4.3 Epidemiología humana	28
2.4.4 Toxicidad de las mezclas y efectos combinados de múltiples factores de perturbación	30
3. Resumen de la información	32
4. Declaración final	35
5. Referencias	36

Resumen

1. El Comité de Examen de los COP, en su decimotercera reunión, llegó a la conclusión de que el ácido perfluorohexano sulfónico (PFHxS) cumplía los criterios de selección establecidos en el anexo D y decidió que en la elaboración del proyecto de perfil de riesgos debían tratarse las cuestiones relativas a la inclusión de las sales y los compuestos conexos del PFHxS susceptibles de degradarse a PFHxS (decisión POPRC-13/3). Las sustancias comprendidas en este perfil de riesgos son el PFHxS (núm. de CAS: 355-46-4), sus sales y los compuestos conexos del PFHxS, definidos como toda sustancia que contenga, entre sus elementos estructurales, la fracción química $C_6F_{13}SO_2$ y que pueda degradarse a PFHxS.
2. El PFHxS, sus sales y los compuestos conexos del PFHxS se usan o se han usado mucho en espumas ignífugas, surfactantes, recubrimientos metálicos, productos de limpieza, encerado, abrillantadores y otros tratamientos de superficies, y revestimientos protectores contra el agua o las manchas de alfombras, papel, cuero y textiles, en muchos casos como sustituto del PFOS. El PFHxS está presente en el medio ambiente, en particular en los centros urbanos, las zonas rurales y las regiones que producen o usan la sustancia o sus precursores en la elaboración o fabricación de productos comerciales. También se encuentra en regiones árticas muy alejadas de las fuentes de emisiones. Además, el PFHxS, sus sales y los compuestos conexos se han usado en productos de consumo a base de sustancias perfluoroalquiladas y polifluoroalquiladas (PFAS). El PFHxS se produce y se ha producido de manera no intencional en procesos de fluoración electroquímica (FEQ) de otras PFAS.
3. Con toda probabilidad, el principal fabricante de PFHxS, sus sales y los compuestos conexos del PFHxS era 3M, que en 1997 produjo unas 227 toneladas de la materia prima fluoruro de sulfonilo perfluorohexano (PFHxSF) en los Estados Unidos. En la actualidad hay al menos un productor de PFHxS, sus sales y compuestos conexos del PFHxS en Italia y, con toda probabilidad, varios en China. Se dispone de muy poca información acerca del volumen de producción actual y pasada de PFHxS, sus sales y compuestos conexos del PFHxS.
4. Algo se ha investigado sobre las liberaciones de PFHxS, sus sales y compuestos conexos del PFHxS en el medio ambiente. En general, las liberaciones al medio ambiente son resultado de la producción de la materia prima (es decir, PFHxSF) y sus derivados (es decir, PFHxS, sus sales y los compuestos conexos del PFHxS) durante el procesamiento, el uso y la eliminación, y de productos de consumo que contienen los derivados. Hay constancia de la liberación de PFHxS y perfluorohexanosulfonamidas (FHxSA) procedentes de productos de consumo merced a su detección en el polvo de ambientes interiores y en aguas residuales, fango residual y el lixiviado de vertederos y liberaciones debido al uso de espumas acuosas formadoras de películas (EAFP) que contienen PFHxS y compuestos conexos del PFHxS, como las FHxSA.
5. El PFHxS es persistente en el medio ambiente. En numerosos estudios se han constatado niveles elevados de PFHxS en el suelo, el agua y diversas biotas. La contaminación con PFHxS es particularmente notoria en las proximidades de zonas de entrenamiento contra incendios como consecuencia del uso que se hacía (y aún se hace) de espumas que contienen PFHxS. En general, la fracción perfluoroalquilada C_nF_{2n+1} es muy resistente a la degradación química, térmica y biológica en virtud de la fortaleza de sus enlaces carbono-flúor (C-F), gracias a lo cual muchas PFAS, en particular los ácidos perfluoroalquilos, como los ácidos sulfónicos perfluoroalquilos (PFSA), son muy persistentes en el medio ambiente. A causa de las propiedades hidrofóbicas e hidrófilas del PFHxS y de su elevada disociación ácida ($pK_a \approx -5,8$ a $-3,3$), resulta muy difícil calcular mediante experimentos el coeficiente de reparto (K_{ow}) del ácido no disociado. Además, el ión del PFHxS es relativamente hidrosoluble y enlaza con proteínas en los organismos previstos. En los peces, no se prevé que la sustancia se acumule en el organismo, sino que se excrete con bastante rapidez por las branquias, gracias a lo cual los factores de bioacumulación (FBA) y de bioconcentración (FBC) no exceden los valores máximos prescritos en el anexo D (5.000). Sobre la base del mecanismo de bioacumulación de proteínas señalado, los valores estándar de FBC y FBA tienen menos validez como descriptores de acumulación biológica en las PFAS, incluido el PFHxS. Con todo, la biomagnificación es un hecho: se han registrado factores de biomagnificación (FBM) y factores de magnificación trófica (FMT) del PFHxS superiores a 1 (intervalo de FBA: 1,4 a 373; intervalo de FMT: 0,1 a 4,3), en especial en organismos de las cadenas alimentarias árticas. Según las estimaciones, la semivida de eliminación del PFHxS en la sangre humana es mayor que la de otras PFAS y varía de 5,3 a 35 años.
6. La labor de vigilancia realizada en lugares remotos de todo el mundo ha revelado la presencia de PFHxS en el agua, el aire, los sedimentos y la biota (seres humanos incluidos). En Svalbard (Noruega) se ha observado un aumento anual de los niveles de PFHxS en los osos polares, probablemente a causa del transporte elevado de la sustancia por el agua y el aire hasta el Ártico. Además, los osos polares presentan los niveles más altos de PFHxS registrados en la biota. El principal mecanismo de transporte a las regiones remotas es con toda probabilidad el transporte directo mediante las corrientes oceánicas, además del transporte aéreo del PFHxS y sus precursores. Se ha detectado PFHxS en el aire, la nieve, el agua de lluvia y los líquenes, señal de que se ha producido transporte aéreo de precursores susceptibles de degradarse a PFHxS a nivel local. Además, se ha detectado PFHxS y FHxSA en lixiviados procedentes de vertederos que reciben desechos de muchas fuentes, lo que posiblemente indica que están usándose precursores del PFHxS en productos de consumo.

7. La exposición de la población en general tiene lugar por el consumo de alimentos, agua potable, inhalación de aire en locales cerrados y absorción oral y respiratorias de polvo procedente de productos de consumo que contienen PFHxS, sus sales y compuestos conexos del PFHxS. El PFHxS está presente en sangre humana y leche materna de todo el mundo y, junto con el ácido perfluorooctano sulfónico (PFOS), el ácido perfluorooctanoico (PFOA) y el ácido perfluorononanoico (PFNA), es una de las PFAS más predominantes y que con más frecuencia se detectan en la sangre humana. La exposición del feto al PFHxS se produce a través de la sangre del cordón umbilical, y la leche materna puede ser una fuente importante de exposición para el niño. En las mujeres después de la menarquia y en los hombres, los niveles de PFHxS aumentan con la edad. En general, los niveles más altos se han observado en los hombres.
8. En las regiones que han aplicado reglamentos y programas de eliminación, las concentraciones en seres humanos de PFOS, sulfonato de perfluorodecano (PFDS) y PFOA tienden a disminuir, y las concentraciones de PFHxS, que antes iban en aumento, han empezado a estabilizarse. Sin embargo, según otras mediciones realizadas en las mismas regiones, los niveles de PFHxS no han disminuido o incluso han aumentado, en general por el consumo doméstico de agua contaminada con la sustancia, o, en unos pocos casos concretos, por la exposición de determinadas personas a fuentes desconocidas. Hay pocos datos sobre los niveles y las tendencias del PFHxS en personas de Asia, continente en que la sustancia siguió produciéndose después de que 3M dejase de fabricarla.
9. El PFHxS afecta a la función hepática y al metabolismo de lípidos y lipoproteínas, y activa los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas (PPAR) de tipo alfa. En los estudios con roedores se han registrado aumentos de peso del hígado y notorias hipertrofias, esteatosis y necrosis hepatocelulares. Además, se han observado alteraciones del colesterol, las lipoproteínas y los triglicéridos en roedores y seres humanos expuestos a PFHxS. También se han constatado efectos en la reproducción de ratones expuestos al PFHxS (disminución del tamaño de las camadas vivas). El PFHxS se enlaza con la proteína transportadora de hormonas tiroideas y se ha relacionado con alteraciones en las hormonas tiroideas de diversas especies. Hay pruebas de que la exposición al PFHxS puede afectar al cerebro en desarrollo y al sistema inmunitario.
10. El PFHxS es omnipresente en compartimentos ambientales como las aguas de superficie, el mar abierto, el agua potable, las plantas de tratamiento de aguas residuales y los lixiviados de vertederos, los sedimentos, las aguas subterráneas, los suelos, la atmósfera, el polvo, la biota (en especial la fauna) y los seres humanos de todo el mundo. El PFHxS es persistente, bioacumulativo y tóxico para los animales, incluidos los seres humanos, y susceptible de transportarse lejos de sus lugares de producción y uso. En consecuencia, se llega a la conclusión de que es probable que el PFHxS, sus sales y los compuestos conexos del PFHxS, en caso de transporte a larga distancia en el medio ambiente, tengan efectos perjudiciales en la salud humana o el medio ambiente que justifiquen la adopción de medidas a nivel mundial.

1. Introducción

11. En mayo de 2017, Noruega presentó una propuesta para incluir el ácido perfluorohexano sulfónico (PFHxS), sus sales y los compuestos conexos en los anexos A, B o C del Convenio. La propuesta (UNEP/POPS/POPRC.13/4) se presentó de conformidad con el artículo 8 del Convenio, y el Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes (POPRC) la examinó en su 13ª reunión, celebrada en octubre de 2017.

12. El PFHxS, sus sales y los compuestos conexos del PFHxS pertenecen al grupo de sustancias perfluoroalquiladas y polifluoroalquiladas (PFAS). Las PFAS consisten en cadenas de carbono de diferentes longitudes, en las que todos los átomos de hidrógeno (perfluoradas) o algunos de ellos (polifluoradas) están sustituidos por átomos de flúor (Buck y otros, 2011). El enlace entre el carbono y el flúor es muy estable y solo puede romperse con una aportación de energía muy elevada (véase también 2.2.1 Persistencia). Por tanto, las sustancias como el PFHxS no son degradables en el medio ambiente. Ahora bien, en determinadas condiciones ambientales, los compuestos conexos del PFHxS pueden degradarse al PFHxS, de ahí que reciban el nombre de precursores. Se ha definido una serie de sustancias relacionadas con el PFHxS, entre ellas algunos polímeros (véanse las secciones 2.1.1 y 2.1.2; Norwegian Environment Agency 2017a, M-792/2017; OECD, 2018; <http://www.oecd.org/chemicalsafety/portal-perfluorinated-chemicals/>), y se han incluido en la propuesta presentada por Noruega (UNEP/POPS/POPRC.13/4).

13. En el presente documento, el enfoque de extrapolación se ha aplicado fundamentalmente en relación con los criterios de persistencia. Para la definición de los grupos de sustancias y la aplicación del enfoque se ha seguido la orientación de la Agencia Europea de Sustancias Químicas (ECHA, 2017c) y la Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos (OECD, 2014). En general, el enfoque de extrapolación puede aplicarse a sustancias cuyas propiedades físico-químicas, toxicológicas o ecotoxicológicas probablemente sean parecidas o muestren un patrón regular como resultado de su similitud estructural. En el grupo de PFAS al que pertenece el PFHxS hay varias sustancias parecidas a este cuyas propiedades en cuanto COP o su persistencia, bioacumulación y toxicidad ya se han examinado. Las sustancias de este grupo tienen una estructura química muy parecida, con una cadena de carbono perfluorada y un grupo ácido terminal, ácido sulfónico (PFSA) o ácido carboxílico (PFCA), lo que justifica el uso del enfoque de extrapolación. En el presente documento se indican con claridad los casos en que se ha aplicado ese enfoque.

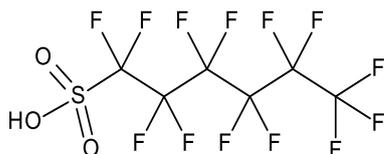
1.1 Identidad química

14. Los compuestos incluidos en la propuesta de inclusión del PFHxS, sus sales y los compuestos conexos del PFHxS se definieron en el documento UNEP/POPS/POPRC.13/4 y en la decisión POPRC-13/3 (UNEP/POPS/POPRC.13/7). De conformidad con la decisión POPRC-13/3, se aplican los siguientes criterios:

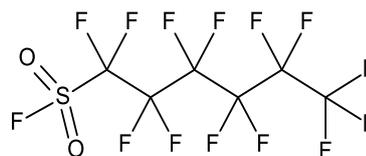
- a) Ácido perfluorohexano sulfónico (núm. de CAS: 355-46-4, PFHxS);
- b) Toda sustancia que contenga la fracción química $C_6F_{13}SO_2^-$ entre sus elementos estructurales y que pueda degradarse a PFHxS.

15. El gráfico 1 recoge una serie de productos químicos incluidos en el grupo del PFHxS, sus sales y los compuestos relacionados del PFHxS, y algunos ejemplos. La OCDE ha definido 72 sustancias relacionadas con el PFHxS o precursoras o polímeros de este, incluido el PFHxS (núm. de CAS: 355-46-4) (véase el apéndice 1 de UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4), todas las cuales contienen la fracción de alquilo fluorado $C_6F_{13}SO_2$ (OCDE, 2018; <http://www.oecd.org/chemicalsafety/portal-perfluorinated-chemicals/>). En un estudio publicado por el Organismo Noruego para el Medio Ambiente se estableció la existencia de 79 compuestos disponibles en el mercado, incluidos el PFHxS y el PFHxSF, a partir de un estudio de la bibliografía especializada y de una evaluación teórica de las vías de degradación abiótica que dan lugar al PFHxS (Norwegian Environment Agency, 2017a, M-792/2017; apéndice 2 de UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4).

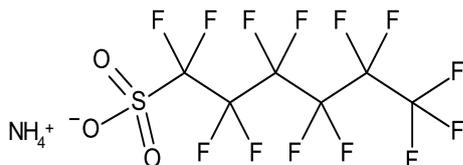
a) Perfluorohexanosulfonato (núm. de CAS: 355-46-4)



b) Fluoruro de sulfonilo perfluorohexano (núm. de CAS: 423-50-7)



c) Sal amónica de perfluorohexanosulfonato (núm. de CAS: 68259-08-5)



d) Glicinato potásico de [sulfonilo (tridecafluorohexilo)]-N-etil-N (núm. de CAS: 67584-53-6)

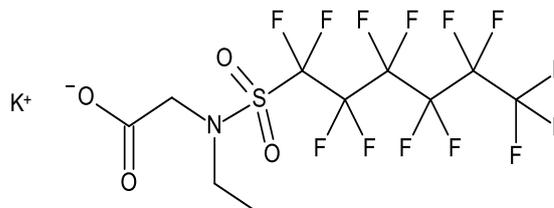


Gráfico 1. Fórmula estructural del PFHxS a), su materia prima PFHxSF b) y ejemplos de dos de sus compuestos conexos, el PFHxSNH₄ c) y el glicinato potásico de [sulfonilo (tridecafluorohexilo)]-N-etil-N d). En UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4 se recogen listas no exhaustivas de compuestos.

16. El PFHxS es un ácido fuerte con seis carbonos totalmente fluorados cuyas propiedades hidrófobas e hidrófilas lo hacen repelente al agua y al aceite (Kissa, 2001). Se dispone de pocos datos experimentales sobre las propiedades fisicoquímicas del PFHxS (Kim y otros, 2015), pero en algunos estudios (Wang y otros, 2011; Ding y Peijnenburg, 2013; Kim y otros, 2015) se han determinado empíricamente o se han estimado algunas propiedades fisicoquímicas del PFHxS y sus compuestos conexos.

17. En el cuadro 1 se presenta la identidad química del PFHxS y en el cuadro 2 se enumeran algunas propiedades fisicoquímicas (obtenidas mediante modelos o experimentos) del PFHxS.

Cuadro 1. Identidad química del PFHxS

Número de CAS:	355-46-4
Nombre en la UIQPA:	Ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-tridecafluorohexano-1-sulfónico
Número EC:	206-587-1
Nombre EC:	Ácido perfluorohexano-1-sulfónico
Fórmula molecular:	C ₆ F ₁₃ SO ₃ H
Peso molecular:	400,11
Sinónimos:	PFHxS PFHS Ácido perfluorohexanosulfónico; Ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-tridecafluorohexano-1-sulfónico; Ácido tridecafluorohexano-1-sulfónico; Ácido 1-hexanosulfónico, 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-tridecafluoro -; Ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,6-tridecafluoro-1-hexanosulfónico; Ácido tridecafluorohexanosulfónico
Nombres comerciales	RM70 (núm. de CAS: 423-50-7), RM75 (núm. de CAS: 3871-99-6) y RM570 (núm. de CAS: 41997-13-1) (sustancias relacionadas con el PFHxS producidas por Miteni SpA [Italia]). FC-95 surfactante fluoroquímico de la marca Fluorad (núm. de CAS: 3871-99-6). Contiene PFHxS-K producido por 3M.

Cuadro 2. Sinopsis de algunas propiedades fisicoquímicas del PFHxS

Propiedad	Valor	Referencia
Estado físico a 20°C y 101,3 kPa	Polvo blanco sólido para el PFHxSK	Señalado en ECHA, 2017a (proporcionado por la empresa)
Punto de fusión	320 K (41°C)	Kim y otros, 2015
Punto de ebullición	238°C a 239°C	Kosswig, 2000 (calculada)
pK _a	-3,45 -3,3 ± 0,5 -5,8 ± 1,3	Wang y otros, 2011 (COSMOtherm) ACD/Percepta 14.2.0 (Classic) ACD/Percepta 14.2.0 (GALAS)
Presión de vapor	58,9 Pa (0,0046 mmHg)	Wang y otros, 2011 (COSMOtherm)*
Hidrosolubilidad	1,4 g/l (PFHxSK; 20°C a 25°C) 2,3 g/l (no-disociado)	Campbell y otros, 2009 (calculada) Wang y otros, 2011 (COSMOtherm)*
Coefficiente de reparto aire/agua, K _{aw} (valor de log)	-2,38	Wang y otros, 2011 (COSMOtherm)*
Coefficiente de reparto n-octanol/agua, K _{ow} (valor de log)	5,17	Wang y otros, 2011 (COSMOtherm)*
Coefficiente de reparto octanol-aire, K _{oa} (valor de log)	7,55	Wang y otros, 2011 (COSMOtherm)*
Coefficiente de reparto carbono orgánico-agua, K _{oc} (valor de log) (movilidad)	2,05 2,40 2,31 (intervalo 1,8 a 2,76)	Guelfo & Higgins, 2013 (calculado) D'Augustino & Mabury, 2017 (calculado) Chen y otros, 2018 sobre el terreno

*Las estimaciones de Wang y otros (2011) se refieren solamente a la forma neutra del PFHxS. Conviene señalar que en condiciones ambientales predomina la forma aniónica del PFHxS debido a su baja pK_a. Por tanto, para describir la partición de las formas neutra e ionizada del PFHxS en el medio ambiente, es necesario convertir los coeficientes de reparto de la forma neutra a las tasas de distribución correspondiente, según se indica en Schwarzenbach y otros (2002) y Wang y otros (2011).

18. Tal como se señala en ECHA, 2017a, resulta difícil determinar empíricamente los coeficientes de reparto a causa de las propiedades tensoactivas de los PFSA iónicos. La presencia de PFSA iónicos depende de su disociación en medios acuosos. Existen algunos modelos, como el método COSMOtherm de cálculo de coeficientes de reparto de PFAS neutras. Este método, basado en la química cuántica, no requiere calibración específica y es el usado en Wang y otros, 2011. Por tanto, se espera que COSMOtherm permita estimar las propiedades de los PFSA y los PFCA. Según algunos estudios, las propiedades calculadas con este modelo concuerdan en gran medida con los datos empíricos de diversas PFAS (Arp y otros, 2006; Wang y otros, 2011).

1.2 Conclusiones del Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes en relación con la información solicitada en el anexo D

19. El Comité de Examen de los Contaminantes Orgánicos Persistentes evaluó la propuesta de Noruega de incluir el PFHxS, sus sales y los compuestos conexos del PFHxS en el Convenio, y la información científica adicional aportada por miembros y observadores en su 13ª reunión. El Comité concluyó que el PFHxS cumplía los criterios de selección especificados en el anexo D (decisión POPRC-13/3). Se decidió examinar la propuesta más a fondo y preparar un proyecto de perfil de riesgos de conformidad con el anexo E del Convenio, en cuya elaboración debían abordarse las cuestiones relativas a la inclusión de las sales de PFHxS y los compuestos conexos del PFHxS susceptibles de degradarse a PFHxS.

1.3 Fuentes de datos

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

- La propuesta presentada por Noruega para incluir el ácido perfluorohexano sulfónico (PFHxS), sus sales y los compuestos conexos del PFHxS (UNEP/POPS/POPRC.13/4);
- La información presentada por las Partes y los observadores siguientes con arreglo al anexo E del Convenio: Alemania, Australia, Canadá, Dinamarca, Ecuador, Estados Unidos de América, Japón, Mónaco, Países Bajos, Reino Unido, Suecia, Alaska Community Action on Toxics y la Red Internacional de Eliminación de COP (ACAT/IPEN), Centro Regional de los Convenios de Basilea y Estocolmo en China, Consejo de Químicos de la provincia de Treviso y FluoroCouncil;

- c) La información justificativa preparada por Suecia para catalogar al PFHxS como sustancia que suscita gran preocupación en la Unión Europea, en la cual el PFHxS se consideró en fechas recientes una sustancia muy persistente y muy bioacumulativa (ECHA, 2017a, b);
- d) Revistas científicas examinadas por homólogos e información extraída de informes y demás literatura gris;
- e) Diversas evaluaciones de nivel II de sulfonatos de perfluoroalcano (C₅-C₇) realizadas por el Programa Nacional de Evaluación y Notificación de Productos Químicos Industriales de Australia (NICNAS) (NICNAS, 2015a y 2015b).
- f) AMAP, 2017. AMAP Assessment 2016: Chemicals of Emerging Arctic Concern [Evaluación de 2016 del AMAP. Productos químicos que empiezan a suscitar preocupación en el Ártico]. Programa de Vigilancia y Evaluación del Ártico (AMAP), Oslo. XVI+353 págs.

1.4 Situación del producto químico en los reglamentos nacionales y los foros internacionales

21. En 2017 se determinó que el PFHxS y sus sales eran sustancias que suscitan gran preocupación y se añadieron a la lista REACH de productos propuestos por sus propiedades de persistencia y bioacumulación (ECHA, 2017a). Si se incluyen en esa lista, podrán ser objeto de un nuevo examen y su uso podrá quedar restringido a determinados fines autorizados en condiciones controladas estrictamente. Además, previa solicitud, la industria está obligada a informar a los consumidores de la presencia de las sustancias enumeradas en los artículos de consumo cuando su concentración exceda el 0,1%.

22. En Noruega, el PFHxS, sus sales y los compuestos conexos del PFHxS se han añadido en fechas recientes a la lista nacional de sustancias prioritarias (Prioritetslista <http://www.miljostatus.no/prioritetslisten>) con el objetivo de eliminar su uso en el país antes de 2020. Algunas de las sustancias pertenecientes al grupo de productos químicos del PFHxS (no el PFHxS ni el PFHxSF) figuran en la Lista Nacional de Sustancias del Canadá (DSL) (Ministerio de Medio Ambiente de Canadá, 2013), inventario de sustancias fabricadas o comercializadas en el Canadá, o importadas a ese país. Cualquier persona que tenga la intención de importar al Canadá, o fabricar en este país, una sustancia que no figure en la DSL (como el PFHxS o PFHxSF) debe presentar una notificación exigida por el Reglamento de Notificación de Sustancias Nuevas. Con esta normativa se evita la introducción en el mercado canadiense de sustancias nuevas sin un examen previo de sus efectos en el medio ambiente y la salud humana. En el marco de este proceso pueden imponerse medidas de gestión orientadas a mitigar los riesgos para el medio ambiente o la salud humana. En los Estados Unidos están prohibidos los nuevos usos de los productos químicos de este grupo sin la aprobación previa de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) (United States Government, 2002; 2007). En 2009 la EPA publicó un plan de acción sobre las PFAS de cadena larga, incluido el PFHxS, sus sales y precursores. Se determinó que todas esas sustancias eran persistentes, bioacumulativas y tóxicas (US EPA, 2009). En Australia, el NICNAS ha elaborado un plan de acción para la evaluación y la gestión de los productos químicos susceptibles de degradarse a PFCA, PFAS y sustancias similares. El principal supuesto que se señala en ese plan de acción es que los productos químicos que contienen una cadena perforada que termina con un grupo sulfonilo se degradarán a sulfonato de perfluoroalquilo (de la misma longitud de cadena) (NICNAS, 2017, a, b, c o d).

23. En el marco del Enfoque Estratégico para la Gestión de Productos Químicos a Nivel Internacional, los productos químicos perfluorados se consideran una nueva cuestión normativa. Las actividades se centran en la recopilación y el intercambio de información sobre esos productos y en el respaldo a la transición hacia alternativas más seguras (<http://www.saicm.org/EmergingPolicyIssues/Perfluorinatednbspc;Chemicals/tabid/5478/language/en-US/Default.aspx>).

24. La OCDE presentó una panorámica reciente de los métodos que se aplican en diversos países para reducir los riesgos de las PFAS (OCDE, 2015). Según se desprende de las respuestas de los países participantes, los enfoques de reducción del riesgo de las PFAS están previstos generalmente en los marcos regulatorios vigentes a nivel nacional o regional y su principal objeto son las PFAS de cadena larga y sus sales y precursores. Los métodos de reducción de riesgos varían según los países, pero suelen consistir en una combinación de enfoques voluntarios y regulatorios.

25. No existe ninguna clasificación armonizada ni etiquetado del PFHxS en la UE ni a nivel mundial. Por el contrario, en Australia, los compuestos conexos del PFHxS figuran en el marco de Evaluación y Priorización de Múltiples Niveles del Inventario, que incluye evaluaciones de los efectos en la salud humana y el medio ambiente (NICNAS, 2017c). En cuanto a los riesgos para la salud humana, mediante el Sistema Mundialmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos se estableció que el PFHxS potásico, el PFHxS amónico, el PFHxS dietanolamónico y el PFHxSF presentaban las características siguientes: tóxico si se ingiere - categoría 3 (H301), provoca irritación ocular grave - categoría 2A (H319), provoca daños en los órganos tras exposiciones prolongadas o repetidas si se ingiere - categoría 1 (H372), se sospecha que provoca cáncer - categoría 2 (H351).

2. Información resumida de interés para el perfil de riesgos

2.1 Fuentes

2.1.1 Producción, comercio, reservas

26. Como ocurre con el PFOS, sus sales y sus compuestos conexos, el PFHxS, sus sales y sus compuestos conexos se han producido a partir de un solo compuesto primario, el fluoruro de sulfonilo perfluorohexano (PFHxSF). El PFHxSF puede producirse de forma intencional a partir de la FEQ del cloruro de hexanosulfonilo ($C_6H_{13}SO_2Cl + 14 HF \rightarrow C_6F_{13}SO_2F + HCl + \text{subproductos}$) con un rendimiento de alrededor del 36% (Gramstad y Haszeldine, 1957).

27. Además, PFHxSF se pueden producir de manera no intencional como subproducto de la ECF octanesulfonyl o Fluoruro de polivinilo, el proceso para producir fluoruro de sulfonilo perfluorooctano (POSF) (Gramstad y Haszeldine, 1957; Jiang y otros, 2015). El PFHxSF, a menos que los fabricantes lo extraigan del POSF, permanecerá en esta sustancia, y también reaccionará con reactantes para producir PFHxS, sus sales o compuestos conexos del PFHxS como subproductos en PFOS y sus compuestos conexos, tal como se indica, por ejemplo, en 3M, 2015; Herzke y otros, 2012; Huang y otros, 2015. Las tasas de rendimiento del PFHxSF respecto del POSF en la producción de este se sitúan propiamente entre el 4% (Gramstad y Haszeldine, 1957) y el 14,2% (según un fabricante chino; Ren, 2016). Estas cifras concuerdan con las tasas cuantificadas en algunos productos comerciales a base de PFOS, a saber: 3,5% a 9,8% en el FC-95 de 3M (3M, 2015) y 11,2% a 14,2% en tres productos procedentes de China (Jiang y otros, 2015). Entre las impurezas de PFHxS resultantes del proceso de producción de PFOS mediante FEQ de 3M también se detectaron isómeros ramificados del PFHxS; por ejemplo, en un lote que presentaba un 4,7% de impurezas de PFHxS, el 18% de estas eran isómeros ramificados (Benskin y otros, 2010).

28. La hidrólisis del PFHxSF puede generar PFHxS y sus sales (Gramstad and Haszeldine, 1957). Como ocurre con el POSF (3M, 1999), es posible inducir una nueva reacción del PFHxSF con metilamina o etilamina para formar N-metil-perfluorohexanosulfonamida o N-etil-perfluorohexanosulfonamida (N-MeFHxSA o N-EtFHxSA), las cuales a su vez pueden reaccionar posteriormente con carbonato de etileno para producir etanol N-metil-perfluorohexanosulfonamida o etanol N-etil-perfluorohexanosulfonamida (N-MeFHxSE o N-EtFHxSE). La N-MeFHxSA, la N-EtFHxSA, el N-MeFHxSE y el N-EtFHxSE pueden usarse como elementos constitutivos de los compuestos conexos del PFHxS (3M, 1999).

29. La información de dominio público sobre la producción de PFHxS, sus sales y los compuestos conexos del PFHxS es escasa y, por lo general, más cualitativa que cuantitativa. Sin embargo, las sustancias se fabrican y están disponibles en el mercado mundial, y algunas de las ellas (núm. de CAS: 423-50-7; 355-46-4; 3871-99-6; 68259-08-5; 41997-13-1; 68259-15-4; 34455-03-3) se notifican al inventario de clasificación y etiquetado de la UE (Inventario C&L, <https://echa.europa.eu/es/regulations/clp/cl-inventory>), catálogo que indica que una sustancia se produce o se usa en la UE o se importa al mercado europeo. Desde que en mayo de 2017 se propusiera la inclusión en el Convenio del PFHxS, sus sales y los compuestos conexos del PFHxS, las notificaciones al Inventario C&L de la UE han ido en aumento. Además, cabe señalar que el PFHxS, sus sales y muchos de sus compuestos conexos se han incluido en numerosos registros nacionales de productos químicos (véase UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4, cuadro 2 y anexo 1), indicio de producción, importación o uso de productos que contienen esas sustancias, tanto en el pasado como en el presente. Con toda probabilidad, el principal fabricante de PFHxS, sus sales y los compuestos conexos del PFHxS era 3M, que en 1997 produjo unas 227 toneladas de PFHxSF en los Estados Unidos (3M, 2000a); en el período comprendido entre 2000 y 2002, 3M dejó de producir PFHxS, sus sales y sus compuestos conexos (3M, 2000a). Asimismo, es posible que, en el pasado, Dainippon Ink and Chemicals haya producido la sustancia en el Japón (Dainippon, 1979, 1983a,b, 1985, 1986, 1988; Dainippon y Kawamura, 1981, 1983a,b,c). En la lista de fabricantes antiguos o actuales de PFHxS, sus sales y sus compuestos conexos también figuran, como mínimo, la empresa italiana Miteni (Miteni, 2018) y las chinas Hubei Hengxin (Hengxin, 2018), Wuhan Defu (Defu, 2018), Wuhan Yangtze River (Yangtze River, 2018), Wuhan Fengfan (Huang y otros, 2015), Shanghai Vatten (Vatten, 2018; Huang y otros, 2015) y Time Chemical (Time, 2018). Según Huang y otros, 2010 (citado en Wang y otros, 2013), se calcula que, en cuestión de entre cinco y diez años, la producción china de productos para el tratamiento de superficies que contengan derivados del PFHxSF o del fluoruro de sulfonilo perfluorobutano (PFBSF) alcanzará las 1.000 toneladas anuales.

30. En 2016 Fu y otros comunicaron que, ocho años antes, en la planta química Henxin (Yingcheng, provincia de Hubei (China)) la producción anual de PFOS rondaba las 60 toneladas, mientras que la de PFHxS no alcanzaba una tonelada. En 2009, a raíz de la restricción del PFOS por el Convenio de Estocolmo, la planta redujo considerablemente la producción de la sustancia y pasó a fabricar PFHxS. De 2009 a 2011, la producción anual de PFOS fue 30, 10 y 10 toneladas, respectivamente, mientras que la de PFHxS fue 10, 10 y 30. Sin embargo, en 2012, las exigencias del mercado motivaron que la planta ampliase la producción de PFOS a 65 toneladas anuales y dejase de fabricar PFHxS, aunque ese año siguió sintetizando un producto de acabado textil a base de PFHxS, aprovechando las existencias de esta sustancia (Fu y otros, 2016).

31. El Organismo Noruego para el Medio Ambiente (informe M-961/2018), valiéndose de unos estudios de mercado sobre el PFHxS (número de CAS: 355-46-4) y el PFHxSF (número de CAS: 423-50-7), un análisis de publicaciones examinadas por homólogos y otras fuentes de información de dominio público, y las consultas con los interesados, llevó a cabo un proyecto para arrojar luz sobre las fuentes de PFHxS en el medio ambiente. Se recabó información sobre la producción y usos mundiales del PFHxS, sus sales y compuestos conexos y sobre su presencia en productos de consumo. Todas las fuentes de información evaluadas y las consultas con interesados tales como los posibles fabricantes de productos de consumo arrojaron la conclusión de que falta información de dominio público sobre los volúmenes de producción y descripciones del uso de productos específicos a base de PFHxS y sus compuestos conexos. Algunos interesados tampoco estaban dispuestos a ofrecer esa información. Además, los estudios de mercado eran de calidad dudosa y no abarcaban todos los productores mundiales, ya que solo hacían referencia a dos fabricantes chinos. Los datos históricos sobre el PFHxS, sus sales y los compuestos conexos del PFHxS en los Estados Unidos (producción o importación) se han extraído de la base de datos de los informes de actualización del inventario de la EPA y se resumen en el cuadro 3 que figura a continuación. Además, según un estudio de la OCDE realizado en 2004, un año antes se produjeron en Italia <4 toneladas de PFHxSF, <1,5 toneladas de PFHxS y <600 kilos de FHxSA (OECD, 2005). Asimismo, en los dos estudios siguientes de la OCDE se informó de que seguía produciéndose un cierto volumen de PFHxS, sus sales y sus compuestos conexos, pero sin detallar cantidades ni lugares de fabricación (OCDE, 2006, 2010).

Cuadro 3. Sinopsis de las sales y los compuestos conexos del PFHxS fabricados en los Estados Unidos o importados a este país (fuente: Informes de actualización del inventario de la EPA)

Número de CAS	Producto químico	Años de que se informa (en toneladas)				
		1986	1990	1994	1998	2002
423-50-7	PFHxSF	4,5 a 226	4,5 a 226	Sin notificaciones	4,5 a 226	Sin notificaciones
3871-99-6	PFHxSK	Sin notificaciones	4,5 a 226	Sin notificaciones	Sin notificaciones	Sin notificaciones
34455-03-3	EtFHxSE	4,5 a 226	4,5 a 226	4,5 a 226	4,5 a 226	Sin notificaciones
50598-28-2	Derivado del FHxSA	Sin notificaciones	4,5 a 226	4,5 a 226	4,5 a 226	10 a 500
68555-75-9	MeFHxSE	4,5 a 226	4,5 a 226	4,5 a 226	4,5 a 226	Sin notificaciones
67584-57-0	Acrilato de MeFHxSE	4,5 a 226	4,5 a 226	4,5 a 226	4,5 a 226	Sin notificaciones
38850-58-7	Derivado del FHxSA	4,5 a 226	> 226 a 450	4,5 a 226	Sin notificaciones	Sin notificaciones
73772-32-4	Derivado del FHxSA	Sin notificaciones	Sin notificaciones	Sin notificaciones	4,5 a 226	Sin notificaciones
68815-72-5	Éster de PFHxS	4,5 a 226	4,5 a 226	4,5 a 226	4,5 a 226	Sin notificaciones

32. Aunque solo se fabrican en unos pocos países, el PFHxS, sus sales y los compuestos conexos del PFHxS se han distribuido en todo el mundo mediante el comercio de productos que contienen esas sustancias, en particular algunas generaciones antiguas de espumas acuosas formadoras de películas (EAFP) que recibían el nombre de “EAFP a base de PFOS” (para más información sobre estos productos, véase la sección siguiente).

2.1.2 Usos

33. Gracias a la estabilidad térmica y química, y a las propiedades hidrófobas y oleófobas de la fracción perfluoroalquilada (C_nF_{2n+1} -), el PFHxS, sus sales y sus compuestos conexos pueden usarse como surfactantes eficaces o protectores de superficies. El PFHxS esté presente en el medio ambiente en cantidades elevadas y se usa como sustituto del PFOS (Swedish Chemicals Agency, KEMI, 2015; Chen y otros, 2018a). A la luz de una información transmitida recientemente por el Organismo Noruego para el Medio Ambiente (M-961/2018) y otras fuentes públicas, el PFHxS, sus sales y sus compuestos conexos se han usado de forma intencional al menos en las aplicaciones siguientes: 1) EAFP para la extinción de incendios; 2) recubrimientos metálicos; 3) productos textiles, cuero y tapicería; 4) abrillantadores y productos de limpieza y lavado; 5) revestimientos, impregnación y protección (contra la humedad, los hongos, etc.); y 6) en la fabricación de productos electrónicos y semiconductores. Además, también pueden usarse en plaguicidas y pirorretardantes. Más abajo se detallan los usos verificados y los usos posibles. Por otro lado, es importante señalar que la información sobre las cantidades y los usos de muchos PFHxS, sus sales y sus compuestos conexos se ha comunicado a las autoridades competentes de Dinamarca, Noruega y Suecia, pero la mayor parte de esos datos se ha calificado de información comercial confidencial (SPIN, 2018; Norwegian Environment Agency M-961/2018).

EAFP para la extinción de incendios

34. La empresa 3M usaba PFHxS en la producción de sus formulaciones de EAFP (Olsen y otros, 2005). Según Olsen y otros, 3M producía PFHxS (o PFHS) como componentes fundamentales de unos compuestos incorporados a las espumas ignífugas, dato que concuerda con las patentes de 3M (3M,1972,1973, 1992) y de otro fabricante que posiblemente producía la sustancia en el pasado (examinado en Norwegian Environment Agency M-961/2018; Dainippon and Kamura, 1983c; Dainippon, 1983b, 1985, 1986). En particular, 3M (1992) señala que los compuestos conexos del PFHxS y PFOS se usaban probablemente en las mismas formulaciones de EAFP, es decir, las que recibían el nombre de “EAFP a base de PFOS” (por ejemplo, FC-600). Esta información concuerda con unas investigaciones de formulaciones de EAFP, algunas de ellas formulaciones heredadas, en las que se encontraron compuestos conexos del PFHxS (D’Agostino y otros, 2014; Barzen-Hanson y otros, 2017; Place and Field, 2012; Backe y otros, 2013) y se detectó PFHxS en 820 ± 140 mg/kg (Vecitis y otros, 2010), 370 mg/l (Herzke y otros, 2012), 500 a 1.400 mg/l (Houtz y otros, 2013), 20,0 a 1330 mg/l (Weiner y otros, 2013), 760 a 1.700 mg/l (Backe y otros, 2013 y 0,2 a 1.025,5 mg/kg (Favreau y otros, 2017). Esa información de Olsen y otros también queda avalada por unas mediciones de los medios ambientales efectuadas en los lugares de impacto de las EAFP (Backe y otros, 2013; Houtz y otros, 2013; Baduel y otros, 2017; Barzen-Hanson y otros, 2017; Bräunig y otros, 2017; Lanza y otros, 2017) y unas mediciones de los niveles séricos de los bomberos (Jin y otros, 2011; Rotander y otros, 2015) en las que se detectaron unos niveles de PFHxS parecidos o superiores al del PFOS y, en algunos casos, unos niveles elevados de compuestos conexos del PFHxS. Es posible que esos compuestos conexos del PFHxS que formaban parte de las “EAFP a base de PFOS” hayan dejado de fabricarse a raíz de que 3M suspendiese su producción mundial en 2000-2002 (3M, 2000a), pero no cabe descartar que otras empresas sigan produciéndolos. Además, puede que queden existencias considerables de esas formulaciones heredadas de EAFP por todo el mundo (PNUMA, 2011; Zushi y otros, 2017). Por otra parte, en fechas recientes, Vatten Shanghai ha elaborado y comercializado al menos un nuevo surfactante anfótero a base de compuestos conexos del PFHxS para los extintores de espuma (Vatten, 2018; Huang y otros, 2015).

Recubrimientos metálicos

35. Se han encontrado varias patentes (Dainippon, 1979, 1988; 3M, 1981; Hengxin, 2015) indica que el PFHxS, sus sales y diversos compuestos conexos del PFHxS podrían haberse usado como tratamientos antivaho en recubrimientos metálicos. Es probable que al menos la empresa china Hubei Hengxin haya comercializado la sal potásica de PFHxS para su uso en recubrimientos metálicos (Hengxin, 2018). Por otra parte, es importante señalar que la fabricación (incluida la importación) o el procesamiento de una sal de PFHxS (ácido tridecafluorohexanosulfónico, compuesto con 2,2'-iminodietanol (1:1); núm. de CAS: 70225-16-0) para usarla como componente de una solución de ataque, por ejemplo, un surfactante o un inhibidor de gases, utilizada en el proceso de recubrimiento de aparatos electrónicos no se considerarán un nuevo uso importante que deba notificarse con arreglo a la Norma de la EPA sobre nuevos usos importantes de los sulfonatos de perfluoroalquilo y los carboxilatos de perfluoroalquilo de cadena larga (US EPA, 2013).

Productos textiles, cuero y tapicería

36. En el pasado, 3M usaba compuestos conexos del PFHxS en algunos de sus productos de posventa destinados a la protección de alfombras (Olsen y otros, 2005), por ejemplo, un protector de alfombras y tapicería que contenía FC-228 (ITEM, 2004). Este dato concuerda con las mediciones de concentraciones de PFHxS en sangre (27,5 a 423 ng/ml), más altas que las de PFOS (15,2 a 108 ng/ml), y con los niveles elevados de PFHxS que se detectaron en el polvo doméstico y las alfombras de una familia canadiense que trató sus alfombras con formulaciones Scotchgard ocho veces en 15 años (Beesoon y otros, 2012). Es posible que esos protectores de alfombras y tapicería hayan dejado de fabricarse después de que la empresa interrumpiese su producción mundial en 2000-2002 (3M, 2000a). Sin embargo, según algunas fuentes, al menos dos compañías chinas –Hubei Hengxin Chemical Co., Ltd. y Wuhan Fengfan Surface Engineering Co., Ltd. – han elaborado recientemente unos acabados textiles impermeables a base de compuestos conexos del PFHxS (núm. de CAS: 68259-15-4, (tridecafluoro-N-metilhexanosulfonamida); núm. de CAS: 68555-75-9 (tridecafluoro-N-(2-hidroxietilo)-N-metilhexanosulfonamida); núm. de CAS: 67584-57-0, (2-[metil(tridecafluorohexil)sulfonil]amino]etil acrilato)) (Huang y otros, 2015; Hengxin, 2018), como alternativas a los compuestos a base de PFOS (Huang y otros, 2015). Las actividades industriales con el agente C-6 de impermeabilización de textiles en la región del lago Taihu (China) podrían ser una fuente de PFHxS en una zona en que, según una información reciente, la sustancia se está produciendo y usando en sustitución del PFOS y el PFOA (Ma y otros, 2017).

Abrillantadores y productos de limpieza y lavado

37. Según una fuente, uno de los compuestos conexos del PFHxS (núm. de CAS: 67584-53-6, [N-etil-N-(tridecafluorohexil) sulfonil]glicina, sal potásica) se usaba en abrillantadores y productos de limpieza y lavado al menos entre 2000 y 2015 en Dinamarca, Noruega y Suecia, aunque los fabricantes alegaron que las cantidades usadas eran información empresarial confidencial (SPIN, 2018). Por ejemplo, los productos FCP102 (sellador de suelos) y FCP300 Duro Gloss (sellador y acabado de suelos), fabricados por Fritztile, contienen ese compuesto (Fritztile, 2018a,b).

Revestimiento e impregnación y protección

38. Al parecer, entre 2003 y 2009, uno de los compuestos conexos del PFHxS (núm. de CAS: 67584-61-6, 2-[metil [tridecafluorohexil]sulfonil]amino]etil metacrilato) se usaba en impregnación y protección contra la humedad, los hongos, etc. al menos en cuatro productos fabricados en Dinamarca (SPIN, 2018).

Semiconductores

39. En la reunión del POPRC-13 celebrada en 2017, un representante de la industria señaló que el PFHxS, sus sales y sus compuestos conexos se usan como sustitutos del PFOS, el PFOA y sus compuestos conexos en la fabricación de semiconductores. Este dato queda corroborado por otra información publicada según la cual el PFHxS se usa en la industria de semiconductores de Taiwán (Lin y otros, 2010). El PFHxS (133 a 330 ng/l), junto con el PFOS (128 a 670 ng/l), era uno de los principales contaminantes en el vertedero de aguas residuales de una planta de fabricación de semiconductores. Las dos PFSA están presentes en las aguas residuales en cantidades similares, señal de que el PFHxS es una sustancia principal en este proceso y su presencia en el vertedero no puede considerarse no intencional.

Otros usos posibles

40. La empresa Hengxin Hubei ha comercializado la sal potásica del PFHxS y un compuesto conexo del PFHxS (núm. de CAS: 68259-15-4, tridecafluoro-N-metilhexanosulfonamida), que pueden usarse de pirorretardante y plaguicida, respectivamente (Hengxin, 2018). Se ha detectado PFHxS en materiales utilizados en el envasado de alimentos (Schaidler y otros, 2017). Al parecer, una empresa que diseña, fabrica y distribuye productos para la impresión de imágenes analógicas y digitales utiliza PFHxS (Presentación de los Países Bajos a la labor entre reuniones sobre el PFOA, 2018).

2.1.3. Liberaciones al medio ambiente

41. Hasta la fecha se han dedicado pocas investigaciones específicas a las liberaciones del PFHxS, sus sales y sus compuestos conexos en el medio ambiente, de ahí la falta de información cualitativa sobre este fenómeno, aunque en diversos estudios se ha detectado la omnipresencia de la sustancia en el medio ambiente (para más detalles, véase la sección Niveles y tendencias ambientales del presente documento). La existencia de PFHxS y sus compuestos conexos en el medio ambiente es consecuencia de actividades antropógenas (producción, uso y eliminación de desechos), ya que no son sustancias que se produzcan de forma natural. Es probable que el PFHxS, sus sales y sus compuestos conexos producidos de forma no intencional como subproductos contenidos en el PFOS, sus sales y los compuestos conexos del PFOS se liberen al medio ambiente por las mismas vías que estos, vías que ya se han descrito con detalle (3M, 2000b; PNUMA, 2006). Esta posibilidad concuerda con las conclusiones de unos estudios recientes sobre la detección de fuentes de PFHxS en muestras de aguas subterráneas (n=102) de zonas no industriales de China y de agua potable en los Estados Unidos (n=36.977), según las cuales el PFHxS y el PFOS se presentan juntos. Por tanto, en esos lugares, es posible que PFHxS procediese de fuentes similares a las del PFOS, como, por ejemplo, EAFP, plaguicidas, lixiviados de vertederos y efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales (Wei y otros, 2018; Guelfo and Adamson y otros, 2018). Sin embargo, no fue esa la conclusión de un estudio de Ma y otros (2018), según el cual, los niveles de PFHxS en el lago Taihu superaban los de PFOS (Ma y otros, 2018). Este aumento del PFHxS se vinculó a la producción y el uso del PFHxS como alternativa a causa de la reciente regulación del PFOS (y el PFOA y sus compuestos conexos) (Ma y otros, 2018).

42. Además, como en el caso del PFOA, el PFOS y los compuestos conexos de ambos (3M, 2000b; PNUMA, 2006, 2016), el PFHxS y sus compuestos conexos producidos de forma intencional pueden liberarse en cualquier fase de su ciclo de vida –fabricación, incorporación a un producto comercial, distribución y uso industrial o por el consumidor– y también en las instalaciones de tratamiento de desechos, como vertederos y plantas de tratamiento de aguas residuales (Shafique y otros, 2017), en especial durante el tratamiento en tierra de fangos contaminados procedentes de esas plantas depuradoras. Los estudios indican que el PFHxS se mantiene relativamente inalterado a lo largo de las sucesivas etapas del tratamiento (Kunacheva y otros, 2011, Thompson y otros, 2011). Además, los compuestos conexos del PFHxS pueden transformarse en PFHxS en el medio ambiente y la biota (para más detalles, véase la sección sobre precursores y degradación del PFHxS del presente documento).

43. Unas investigaciones revelaron que el PFHxS era la principal PFAS presente en los desechos de una planta de fabricación de semiconductores. Según las estimaciones, el proceso de fabricación generaba >5.000 toneladas diarias de desechos, entre ellas >0,67 kilos de PFHxS (Lin y otros, 2009). En ese mismo estudio se analizaron los efluentes de una planta de fabricación de material electrónico y optoelectrónico para ver si contenían PFAS, pero en este caso el principal componente de las aguas residuales era el PFOA y los niveles de PFHxS eran bajos.

44. Las contribuciones de las distintas etapas al total de emisiones durante todo el ciclo de vida, y los medios ambientales que las reciben, pueden variar según los compuestos y las aplicaciones. En general, los procesos de fabricación son una de las principales fuentes de PFHxS, sus sales y sus compuestos conexos al entorno local, como se deduce, por ejemplo, de los niveles elevados de PFHxS que se han detectado en el agua y la población cercanas a una fábrica de Minnesota (Estados Unidos) (Oliaei y otros, 2012). Además, algunos usos del PFHxS, sus sales y sus

compuestos conexos pueden dar lugar a liberaciones directas al medio ambiente. Por ejemplo, el uso de EAFP en entrenamientos y casos reales de extinción de incendios, así como en liberaciones accidentales, introduce en el medio ambiente una cantidad considerable de PFHxS, sus sales y sus compuestos conexos (por ejemplo, Backe y otros, 2013; Houtz y otros, 2013; Ahrens y otros, 2015; Baduel y otros, 2017; Barzen-Hanson y otros, 2017; Bräunig y otros, 2017; Zushi y otros, 2017). Por el contrario, otros usos del PFHxS, sus sales y sus compuestos conexos pueden dar lugar a liberaciones en interiores, como las procedentes del polvo (Norwegian Environment Agency, Report M-806/2017c). Un ejemplo son las liberaciones de PFHxS, sus sales y sus compuestos conexos, que llegan al polvo doméstico desde las alfombras tratadas (Beesoon y otros, 2012).

2.2. Destino en el medio ambiente

2.2.1 Persistencia

45. Algunas características son comunes a todo el grupo de PFAS y, por tanto, también al PFHxS; gracias a su electronegatividad elevada, su polarizabilidad baja y sus energías de enlace altas, los arcanos fluoruros son unos compuestos orgánicos muy estables. A partir de la persistencia de todas las demás PFAS, cabe suponer que el PFHxS también es persistente, y así se concluyó en la UE cuando el PFHxS se catalogó de sustancia muy persistentes y muy bioacumulativas. Esta conclusión se basó en el conocimiento de la estabilidad de los enlaces C-F y el enfoque de extrapolación (ECHA, 2017c) con el PFOS y el PFOA (ECHA, 2017a,b).

46. Las PFAS son muy resistentes a la degradación química, térmica y biológica gracias a sus fuertes enlaces C-F (Kissa, 2001), y esa resistencia a la degradación las hace persistentes en el medio ambiente. La estabilidad de los compuestos orgánicos fluorados se ha descrito en detalle (Siegemund y otros, 2000, citado en ECHA, 2017a). Cuando todas las valencias de una cadena de carbono están saturadas de flúor, el esqueleto de carbono se retuerce en forma de hélice y esta estructura lo protege de los ataques químicos. Los enlaces de carbono y flúor tienen varias propiedades más que contribuyen a que los alcanos muy fluorados sean los compuestos orgánicos más estables. Dos de ellas son la polarizabilidad y las energías de enlace altas, que aumentan paralelamente a la sustitución por el flúor. La influencia de flúor es mayor en los compuestos muy fluorados y muy perfluorados (Siegemund y otros, 2000, citado en ECHA, 2017a).

47. Hay muy pocos datos experimentales sobre la persistencia del PFHxS. No obstante, en un estudio de campo sobre la fotólisis del PFHxS que se realizó a gran altura en los montes Mauna y Tateyama, no se observó fotólisis del PFHxS al cabo de 106 y 20,5 días de exposición, respectivamente (Taniyasu y otros, 2013; Wang y otros, 2015a). En cambio, cabe señalar que en el estudio de Taniyasu sí se observó cierta fotodegradación del PFOA, el PFOS, dos PFCA de cadena larga (PFNA (C9) y PFDA (C10)), y un PFSA de cadena larga (PFDS, C10).

48. El PFHxS se encuentra en el suelo, el agua y diversas biotas (véase UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4, cuadros 1.1 a 1.5) en las proximidades de zonas de entrenamiento en extinción de incendios tras el uso (en el pasado y en la actualidad) de espumas que contienen PFHxS (Braunig y otros, 2017; Filipovic y otros, 2015). Si bien no se realizaron estudios de degradación, los resultados indican que el PFHxS es persistente y no experimenta una degradación abiótica o biótica considerable en condiciones ambientales normales tras el uso de EAFP.

49. No se dispone de datos experimentales sobre biodegradación del PFHxS en el agua ni en el suelo. La biodegradación de un análogo estructural del PFHxS como es el PFOS se ha evaluado en una serie de ensayos realizados en el marco de diversos estudios. Se ha tratado de determinar la biodegradación aeróbica en fangos cloacales activados, cultivos de sedimentos y cultivos del suelo (ECHA, 2017a) y la anacrónica en fangos cloacales. El PFOS no dio señales de biodegradación en ninguno de esos ensayos (UNEP/POPS/POPRC.2/17/Add.5). También se ha confirmado la clasificación del PFOA en la categoría de muy persistente (los criterios de persistencia de la REACH (https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r11_en.pdf) son parecidos a los criterios de persistencia del anexo D del Convenio de Estocolmo) en el agua, los sedimentos y la tierra (ECHA, 2013). Además, Quinete y otros (2010) demostraron que el PFBS no es biodegradable y que probablemente sea un producto de transformación muy estable y varios precursores terminen convirtiéndose en él por degradación (Quinete y otros, 2010; D'Agostino and Mabury, 2017; Wang y otros, 2013). Dado que la estabilidad de los PFSA se basa, en general, en la estabilidad de la cadena de carbono fluorado, en el caso del PFHxS tampoco cabe prever biodegradación en el agua, el suelo o los sedimentos (ECHA, 2017a).

50. En diversos estudios australianos realizados con una serie de sustancias perfluoradas, incluidos los homólogos C4 y C8 del PFHxS, no se han encontrado pruebas de que puedan sufrir biodegradación, hidrólisis ni fotólisis acuosa en condiciones ambientales (NICNAS, 2017a; 2017b; 2017c).

51. No es de prever que el PFHxS sufra hidrólisis, fotólisis ni biodegradación, y se ha observado que, como otras PFAS, la sustancia no se elimina bien en las plantas de tratamiento de aguas residuales (Danish Ministry of Environment, 2015). A partir de un enfoque de extrapolación de las conclusiones relativas a la persistencia del PFBS, el PFOS y el PFOA, cabe prever que el PFHxS no es degradable y es muy persistente en el agua, el suelo y los sedimentos.

2.2.2 Presencia de precursores del PFHxS y degradación

52. Se ha llevado a cabo una evaluación teórica de las vías de degradación abiótica que conducen al PFHxS (Norwegian Environment Agency, 2017a, M-792/2017). A partir de los datos disponibles sobre la degradación de los precursores del PFBS y el PFOS se prevé que los precursores del PFHxS se transformen en este al degradarse en el medio ambiente. Los resultados de ese estudio indican que las sustancias que contienen la fracción $C_6F_{13}SO_2$ pueden experimentar una degradación abiótica que dará lugar a la liberación de PFHxS y C_6 PFCA. Sin embargo, al comparar ese dato con los estudios de degradación del PFOS, cabría prever que los principales productos de la degradación abiótica no fuesen PFHxS (10:1) sino PFCA (PFHxA) (Norwegian Environment Agency, 2017a, M-792/2017 y las referencias incluidas en este), mientras que los principales productos de la degradación biótica fuesen casi exclusivamente PFHxS (Wang y otros, 2014).

53. Hay muy pocos métodos analíticos de detección y cuantificación de los compuestos conexos del PFHxS (por ejemplo, sulfonamidas de perfluorohexano (FHxSA)). En dos estudios que no iban dirigidos a sustancias específicas se detectó FHxSA en aguas subterráneas afectadas por EAFP, en EAFP fabricadas por 3M y en productos de consumo, y también en el agua potable (Barzen-Hanson y otros, 2017; Kabore y otros, 2018). Los datos no son cuantitativos, pero sí indican que los precursores del PFHxS se han usado y están presentes en el medio ambiente y que los seres humanos pueden verse expuestos a las sustancias por medio del agua potable. Según un estudio reciente de D'Agostino y Mabury (2017), los precursores de PFHxS están muy presentes en las aguas superficiales urbanas y afectadas por EAFP del Canadá. Se detectó FHxSA en aguas superficiales de sitios afectados por EAFP y de sitios sin fuentes conocidas de FHxSA (D'Agostino and Mabury, 2017). En todas las aguas urbanas se encontró FHxSA, pero a niveles considerablemente inferiores que en las aguas afectadas por EAFP. El estudio no revela si el FHxSA detectado era fruto del uso directo de la sustancia o de un uso indirecto no intencional debido a la contaminación, pero los autores llegan a la conclusión de que estos precursores están presentes en aguas superficiales urbanas y afectadas por EAFP del Canadá y que hasta la fecha apenas se les ha prestado atención (D'Agostino and Mabury, 2017). Sin embargo, ya se había detectado FHxSA en EAFP y en aguas afectadas por estas espumas, suelos y sólidos procedentes de acuíferos (Houtz y otros, 2013; McGuire y otros, 2014) y en el agua del grifo del Canadá, China, Côte d'Ivoire y la UE (Kabore y otros, 2018).

54. En un estudio realizado en el norte de Suecia se observó que la concentración de PFHxS aumentaba a lo largo de dos semanas en un manto nival durante la época de la fusión de las nieves. Además, el PFHxS detectado a diferentes profundidades del manto presentaba su concentración máxima en la capa más profunda (Codling y otros, 2014). Se desconoce la razón de este aumento que se da durante la fusión, pero una explicación posible es que los precursores de PFHxS transportados por el aire se precipiten en el lugar en cuestión y se transformen en PFHxS por fotodegradación durante la fusión de las nieves (Codling y otros, 2014). Meyer y otros, 2011, observaron también este fenómeno de enriquecimiento en el manto nival derretido de una cuenca urbana de Toronto (Canadá). Por tanto, el destino del PFHxS o sus precursores durante el envejecimiento del manto y la liberación durante los períodos de fusión podría influir en su incorporación a las aguas superficiales y subterráneas. Además, en un estudio realizado en los Países Bajos se detectó PFHxS en agua de lluvia infiltrada, y los autores señalaron que la presencia de la sustancia podría deberse a la degradación de los precursores en la atmósfera (Eschauzier y otros, 2010).

55. Diversos productos de consumo (por ejemplo, tejidos, papel y alfombras) y embalajes que contienen PFAS y precursores de estas se envían a los vertederos municipales al final de su vida útil. En un examen reciente se informó de que en los lixiviados de vertedero suelen detectarse PFAS, de las cuales las más abundantes son las PFAS (C_4 - C_7), lo que tal vez sea indicio de su mayor movilidad y refleja la transición hacia el uso de sustancias de cadena más corta (Hamid y otros, 2018). Además, las PFAS (C_4 - C_7) se liberan con más facilidad y son más propensas a lixiviar de los vertederos por su mayor hidrosolubilidad y menor $\log K_{oc}$ respecto de las PFAS de cadena más larga (Guelfo & Higgins, 2013). Tras la eliminación, las PFAS se liberan de los desechos mediante lixiviación biológica o abiótica, bien por degradación de los precursores (biológica o abiótica) o por uso directo de PFAS tales como el PFHxS o el PFOS (Allred y otros, 2015). En un estudio de Allred y otros, 2014 se detectaron varios precursores de PFHxS (FHxSAA, MeFHxSAA, EtFHxSAA) en lixiviados procedentes de vertederos, señal de que esos precursores pueden estar usándose en diversas aplicaciones, ya que los vertederos habían recibido desechos residenciales y comerciales, desechos de construcción y demolición, biosólidos procedentes de plantas de tratamiento de aguas residuales y desechos industriales no peligrosos. La detección de precursores de PFHxS encaja con lo que se ha detectado respecto de los precursores del PFBS y el PFOS en otras matrices (véase sección 2.2.4; Stock y otros, 2007; Del Vento y otros, 2012; Dreyer y otros, 2009). En un estudio de aguas afluentes y efluentes y fangos procedentes de plantas de tratamiento de aguas residuales se observó un aumento neto del contenido de PFHxS entre los afluentes y efluentes en tres plantas distintas de Suecia, lo que indica que la degradación de los compuestos precursores durante el tratamiento de aguas residuales puede estar contribuyendo a la contaminación de PFHxS en el medio ambiente (Eriksson y otros, 2017).

56. La aplicación del enfoque de extrapolación (véase la sección 1) y los resultados de estudios sobre otras PFAS indican que los compuestos conexos del PFHxS pueden degradarse a PFHxS en el medio ambiente. Los datos de biodegradación disponibles para el alcohol C_8N -etilperfluorooctanosulfonamidoetílico (número de CAS 1691-99-2) demuestran la conversión a un ácido carboxílico; en última instancia, el producto de la biodegradación es el

PFOS (Hekster y otros, 2002; Martin y otros, 2010). Cabe suponer que otros productos químicos que contengan el grupo sulfonato de perfluorooctilo podrán experimentar un proceso de biotransformación parecido (Martin y otros, 2010). Además, los datos disponibles para el alcohol C4N-metilperfluorobutanosulfonamidoétilico (núm. de CAS: 34454 97 2) indican que puede transformarse en PFBS por degradación atmosférica mediante la oxidación por radicales de hidroxilo (D'eon y otros, 2006; Martin y otros, 2010). Además, es probable que el PFBS sea un producto de transformación muy estable y que varios precursores terminen transformándose en él por degradación (Quinete y otros, 2010; D'Agostino and Mabury, 2017; Wang y otros, 2013; Norwegian Environment Agency 2017a, M-792/2017).

2.2.3 Bioacumulación y toxicocinética

57. Las propiedades tensioactivas del PFHxS impiden cuantificar empíricamente el coeficiente de reparto ya que lo normal es que la sustancia forme varias capas en una mezcla de octanol y agua (OECD, 2002; 2006; Conder y otros, 2008). Conder y otros, 2008). Además, el PFHxS es relativamente hidrosoluble, y se ha demostrado que se enlaza preferentemente a proteínas en el hígado y la sangre (Jones y otros, 2003; Ahrens y otros, 2009; Martin y otros, 2003; Goeritz y otros, 2013), por lo que el coeficiente de reparto no es un descriptor apropiado del potencial de bioacumulación del PFHxS y sus compuestos conexos. Además, el factor de bioconcentración (FBC) y el factor de bioacumulación (FBA) notificados para el PFHxS están por debajo del criterio numérico de 5.000, lo que indica un potencial de bioacumulación bajo en los organismos acuáticos (Martin y otros, 2003; Yeung and Mabury, 2013; Kwadijk y otros, 2010; Casal y otros, 2017; Ng and Hungerbuhler, 2014; Naile y otros, 2013). Los criterios numéricos del FBC o el FBA, que se basan en consideraciones relativas a las sustancias de partición lipídica, no son apropiados para el PFHxS por cuanto esta sustancia no actúa como los compuestos hidrófobos tradicionales con partición en tejidos grasos (UNEP/POPS/POPRC.3/INF/8/2003). Como se menciona más arriba, el PFHxS se enlaza preferentemente a proteínas en el organismo y, dada su hidrosolubilidad, cabe prever que en los organismos de respiración branquial, como los peces, se excrete con rapidez mediante permeación de las branquias (Martin y otros, 2003; Goeritz y otros, 2013).

58. También se han hecho estudios sobre la absorción del PFHxS del suelo en las lombrices de tierra. En estos estudios se observó una bioacumulación baja en las lombrices según los factores de acumulación biota-suelo (Zhao y otros, 2013; 2014). Además, también se ha informado de que las raíces de algunas plantas de suelos contaminados absorben PFSA en este orden: PFOS >PFHxS >PFBS (Felizeter y otros, 2012).

59. Factores tales como la bioacumulación elevada en otras especies y los datos de vigilancia que indican que la sustancia puede bioacumularse son suficientes para justificar el examen del PFHxS en el marco del Convenio de Estocolmo. Los factores de biomagnificación (FBM) y magnificación trófica (FMT) explican claramente la biomagnificación derivada de la transferencia trófica en virtud de la cual la concentración de productos químicos en un organismo excede la del organismo situado en un nivel inferior de la cadena alimentaria (examinado por Conder y otros, 2012). Como se examinó en el expediente de la propuesta (UNEP/POPS/POPRC.13/4), varios estudios han notificado unos FBM superiores a 1. En unas investigaciones sobre la biomagnificación de algunas especies de diversas regiones árticas, en especial el Ártico europeo y el Ártico canadiense, se registraron unos FBM de 6,9 a 373 (Haukås y otros, 2007; Butt y otros, 2008). Además, Houde y otros, 2006, investigaron la acumulación de PFHxS en la red alimentaria de turrones y presas en dos lugares distintos de los Estados Unidos, y los FBM iban de 1,8 a 14. Además, en el expediente SVHC (ECHA, 2017a), los cálculos de los autores, basados en Riget y otros (2013), cifran en 16,7 los factores de biomagnificación de la cadena alimentaria del oso polar y la foca anillada. Los datos de vigilancia también revelaron que los osos polares presentan los mayores niveles de PFHxS de todos los animales investigados (véase UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4, cuadro 1.3).

60. En un estudio sobre cerdos alimentados con una dieta contaminada con concentraciones conocidas de PFHxS, se calcularon los siguientes FBM alimentarios para todo el cerdo, la carne y el hígado: 20,1, 13,1 y 48, respectivamente (Numata y otros, 2014).

61. En el cuadro 4 se muestra una sinopsis de los FBM registrados en los estudios mencionados más arriba. En el expediente de la propuesta se estudiaron las limitaciones de esos estudios del FBM y el FMT (UNEP/POPS/POPRC.13/4), y en el expediente SVHC también se examinan en detalle algunos de los estudios de bioacumulación enumerados en el cuadro 4 (ECHA, 2017a).

Tabla 4. FBM y FMT obtenidos en diversos estudios sobre dietas y cadenas alimentarias

Especie/red alimentaria	Tejido	FBM	FMT	Referencia
Aves/peces (Ártico)	Hígado	6,0 a 8,5		Haukås y otros, 2007.
Oso polar/foca anillada (Ártico)	Hígado	163 a 373		Butt y otros, 2008.
Delfín/peces	Plasma/organismo entero	1,8 a 14	Delfín 0,2 ± 0,9 (plasma) Delfín 0,1 ± 0,4 (todo el organismo)	Houde y otros, 2006
Peces/zooplancton	Organismo entero	9,1 a 10		Houde y otros, 2006
Oso polar/foca anillada (Ártico)	Hígado	16,7		Riget y otros, 2013 (dato aportado en ECHA 2017a)
Peces/quironómidos (moscas de los lagos)	Filete/organismo entero	1,43 a 4,70		Babut y otros, 2017
Estudio alimentario con cerdos	Organismo entero/carne/hígado	13,1 a 48		Neupane y otros, 2014
Bentónicos	Organismo entero		4,3	Muñoz y otros, 2017
Bentopelágicos (demersales)	Organismo entero		1,5	Muñoz y otros, 2017

62. Hay pocas investigaciones de la magnificación trófica del PFHxS en las redes alimentarias. En un estudio se estimaron los FMT de una red alimentaria marina mediante unos cálculos basados en los valores del plasma y en estimaciones del organismo entero (Houde y otros, 2006). Los FMT obtenidos de ese modo van de $0,2 \pm 0,9$ a $0,1 \pm 0,4$. Sin embargo, se aprecian grandes variaciones en los valores, al punto de que los errores estándar son mayores que los FMT correspondientes. En el cálculo del FMT puede influir una serie de factores como la temperatura, el momento del muestreo, el estado reproductivo, la migración, la edad y la diferencia entre los cálculos relativos a un solo tejido y los relativos al organismo entero (Borgå y otros, 2012; Franklin, 2016). En un estudio reciente se investigaron dos subredes alimentarias entrelazadas en un estuario y se registraron los FMT siguientes en relación con el PFHxS: 4,3 en la red alimentaria bentónica y 1,5 en la bentopelágica (Muñoz y otros, 2017; véase el cuadro 4 del presente documento).

63. El uso de la vida media de eliminación es una aportación útil al uso del FBM y el FMT en cuanto indicador del potencial de bioacumulación que debería tenerse en cuenta en las evaluaciones de la bioacumulación basadas en pruebas (Franklin, 2016). Según los estudios, la vida media del PFHxS en los seres humanos varía entre 5,3 y 35 años (Olsen y otros, 2007; Fu y otros, 2016; Li y otros, 2018; Zhang y otros, 2013; sección 2.3.2), la más prolongada de las vidas medias de todas las PFAS para las que existen datos. La vida media de 35 años se calculó a partir de unas muestras combinadas de orina y sangre de hombres y mujeres de más edad en unos ensayos en los que la orina era la única vía de eliminación (Zhang y otros, 2013). La vida media del PFHxS es comparable a las vidas medias de eliminación en seres humanos más prolongadas que se han registrado respecto de sustancias persistentes, bioacumulativas y tóxicas, sustancias muy persistentes y muy bioacumulativas, y contaminantes orgánicos persistentes tales como algunos bifenilos policlorados (ECHA, 2017a). En un estudio (Olsen y otros, 2007) se estableció que la vida media de eliminación del PFHxS, el PFOS y el PFOA en el suero de 26 trabajadores jubilados de una fábrica de productos fluoroquímicos era 8,5, 5,4 y 3,8 años, respectivamente. Por tanto, la vida media del PFHxS es aproximadamente 1,5 veces más larga que la del PFOS. También hay datos sobre la vida media de eliminación en otras especies (Sundstrom y otros, 2012). Sin embargo, en unos estudios farmacocinéticos efectuados en animales no humanos se ha constatado que la vida media de eliminación del PFHxS presente en el suero puede variar considerablemente de unas especies a otras (Sundstrom y otros, 2012; Numata y otros, 2014) y, en algunos casos, entre los sexos de una misma especie (Hundley y otros, 2006; Sundstrom y otros, 2012), aunque, en general, es mucho más reducida que la vida media de eliminación del suero de los seres humanos. Además, en los seres humanos, la menstruación y los partos influyen en la velocidad de eliminación de las sustancias presentes en el suero (Gomis y otros, 2017).

64. En el estudio de Sundstrom y otros (2012) se consigna con sumo detalle la eliminación del PFHxS según especie y sexo. Los autores investigaron la eliminación del PFHxS del suero de machos y hembras de rata y constataron que las segundas eliminaban la sustancia con mucha más eficacia que los primeros. Por otro lado, las ratas y los ratones eliminaban el PFHxS con más eficacia que los monos (Sundstrom y otros, 2012). Véase el cuadro 3 de UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4 para una comparación de las vidas medias. El PFHxS se enlaza en gran medida con las proteínas plasmáticas (Kim y otros, 2017; Jones y otros, 2003) y en unos estudios farmacocinéticos se ha observado que algunas PFAS interactúan con ciertas proteínas (por ejemplo, albúmina, proteínas ligadoras de ácidos grasos hepáticos, transportadores de aniones orgánicos) y que su eliminación varía según la especie, el sexo y la longitud de la cadena (Andersen y otros, 2008; Ng & Hungerbuhler, 2014).

65. En fechas recientes se ha propuesto usar la capacidad de formar enlaces fuertes con las proteínas de la sangre y la tasa baja de eliminación y la excreción lenta como indicadores óptimos del potencial de bioacumulación y de la vida media prolongada de un producto químico (Tonnelier y otros, 2012). En un estudio con cerdos alimentados con una dieta contaminada con PFAS se constató que el PFHxS superaba a todas las PFAS investigadas en cuanto a lentitud de la excreción urinaria y longitud de la vida media en el suero (Numata y otros, 2014). Además, el mayor volumen de PFHxS no excretado estaba en el plasma sanguíneo. Es curioso que los estudios de PFHxS en las vacas revelaron una pauta distinta en cuanto a la partición en sangre, hígado y tejidos comestibles (Kowalczyk y otros, 2013). En las vacas lecheras, la mayor concentración de PFHxS se observó en el tejido muscular, es decir, que la sustancia tiene a acumularse en el plasma vacuno en menor medida de lo que se observó en los cerdos (Numata y otros, 2014). Además, en el estudio con vacas lecheras se detectó PFHxS en la orina y en la leche durante el período del experimento, señal de una tasa de eliminación mayor en las vacas que en los cerdos. Esos estudios indican que la eliminación y la distribución tisular del PFHxS y otras PFAS varían de unas especies a otras. Después se examinó si los animales rumiantes, como las vacas, podían biodegradar el PFHxS y otros PFAS mediante los microorganismos ruminales que tienen en el rumen, pero ese estudio no fue concluyente (Kowalczyk y otros, 2015).

66. La distribución tisular del PFHxS en los seres humanos es similar a la que se observa en otros mamíferos, como los cerdos y las vacas lecheras (por ejemplo, Numata y otros, 2014; Pérez y otros, 2013; Kowalczyk y otros, 2013). En un estudio con autopsias humanas (personas de todo tipo) realizado en España, se encontró PFHxS en todos los órganos o tejidos analizados –hígado, riñones, huesos, cerebro y pulmones–, aunque la sustancia presentaba sus niveles más altos en pulmones y riñones, y se detectó con más frecuencia en los pulmones (43%) (Pérez y otros, 2013). Las concentraciones más altas de PFHxS se observan en la sangre, el hígado, los riñones y los pulmones. La transferencia a la leche materna parece ser una importante vía de eliminación durante la lactancia. Los estudios de tendencias temporales indican que el potencial de bioacumulación del PFHxS puede ser mayor que el del PFOS (ECHA, 2017a).

2.2.4 Potencial de transporte a larga distancia

67. El potencial de transporte a larga distancia del PFHxS se examinó en el expediente de la propuesta de inclusión (UNEP/POPS/POPRC.13/4). En apoyo del transporte a larga distancia, los datos confirman la presencia de PFHxS en diversos compartimentos ambientales de las regiones remotas del Ártico, en particular el aire, los sedimentos, la nieve, el hielo, el suelo y la biota (incluidos los seres humanos). En la Antártida se ha encontrado PFHxS en la biota y la nieve, una prueba más de que el PFHxS pueden transportarse lejos de su fuente principal. Para los datos de vigilancia del Ártico y la Antártida, véase UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4, cuadros 1.1, 1.2 y 1.3 para la biota y cuadro 1.4 para la abiota.

68. Si bien los científicos coinciden en que las PFAS son objeto de transporte a larga distancia en el medio ambiente, la vía principal de transporte de cada sustancia concreta dependerá de sus propiedades fisicoquímicas (Butt y otros, 2010; Ahrens y otros, 2011; Rankin y otros, 2016). Los procesos de transporte de PFHxS, sus sales y sus compuestos conexos al Ártico comprenden el transporte directo de compuestos por el aire o el agua y el transporte indirecto de compuestos precursores volátiles neutros que pueden degradarse por oxidación atmosférica o por degradación biológica (Butt y otros, 2010; Ahrens y otros, 2011; Alava y otros, 2015; Wang y otros, 2015; Rauert y otros, 2018a,b). Por tanto, el PFHxS detectado en muestras ambientales de regiones remotas puede deberse a la degradación biológica o abiótica de esos precursores antes o después de la deposición (D'Eon y otros, 2006; Xu y otros, 2004; Tomy y otros, 2004). Además, las actividades antropogénicas a nivel local pueden ser otra fuente de PFHxS en las regiones árticas (examinado en Butt y otros, 2010). En un estudio reciente se cuantificaron las PFAS (incluido el PFHxS) en diversas matrices locales y remotas de Svalbard, en el Ártico noruego, y se llegó a la conclusión de que la cantidad de PFHxS detectado dependía de si las muestras se tomaban cerca de fuentes locales de la sustancia, como los centros de entrenamiento en extinción de incendios. En otros lugares no afectados por ninguna fuente local se detectaron niveles bajos, y las aguas de los puertos también presentaban una contaminación escasa (<0,005 ng/l de PFHxS), por lo que los autores llegaron a la conclusión de que las posibles fuentes locales de PFAS aún no contribuyen de manera importante a la contaminación marina y terrestre de la zona (Skaar y otros, 2018).

69. Según datos recientes recabados en Svalbard, lo más probable es que los niveles de PFAS detectados en los osos polares no se deban a fuentes locales, sino que sean consecuencia de las emisiones mundiales. Las concentraciones de PFAS eran más elevadas (30% a 35%) en los ejemplares cuyo hábitat es más amplio (osos que se internan mar adentro) que en los individuos que viven en las zonas costeras cercanas a Svalbard (Tartu y otros, 2018). Además, el análisis de isótopos reveló que los osos de hábitat más amplio comen más alimentos marinos que los osos que viven cerca de la costa, cuya dieta incluye una proporción más grande de alimentos terrestres (Tartu y otros, 2017b; 2018). En las zonas con más bloques de hielo marino, como los que usan los osos que viven mar adentro, la concentración de PFAS es probablemente más elevada que en las zonas con menos hielo, como la costa de Svalbard. La relación positiva entre las concentraciones de PFHxS y la posición longitudinal de la zona de distribución de los osos polares cuadra con los resultados de un estudio en que se demostró que las concentraciones de PFHxS en los huevos de gaviotas marfileñas de las colonias más orientales de la Tierra de Francisco José eran ligeramente superiores a las detectadas en los huevos de Svalbard (Miljeteig y otros, 2009).

70. El PFHxS es hidrosoluble y llega a zonas remotas transportado por el agua. Yamashita y otros (2005) fueron los primeros en señalar la presencia a nivel mundial del PFHxS y otras PFAS en aguas oceánicas abiertas. Desde entonces, varios estudios han detectado PFHxS con frecuencia en aguas abiertas y costeras de todo el mundo (examinado en Butt y otros, 2010; González-Gaya y otros, 2014; Rosenberg y otros, 2008; Busch y otros, 2010; Benskin y otros, 2012; Zhao y otros, 2012; Ahrens y otros, 2010; Wei y otros, 2007; Brumovský y otros, 2016). Varios estudios han detectado PFHxS en aguas del mar Ártico (Caliebe y otros, 2005, citado en González-Gaya y otros, 2014; Rosenberg y otros, 2008; Busch y otros, 2010; Cai y otros, 2012; Benskin y otros, 2012; Zhao y otros, 2012; Yeung y otros, 2017). En cambio, se ha apuntado que el transporte oceánico a larga distancia del PFHxS y otras PFAS a la Antártida ha sido menor. Las corrientes oceánicas y los efectos de dilución conexos generan un gradiente de concentración decreciente desde el norte de Europa hasta el océano Atlántico Sur (Ahrens y otros, 2010), de ahí que las concentraciones detectadas en el océano Glacial Antártico sean menores. Otras explicaciones que se proponen son la lejanía de las fuentes importantes del hemisferio norte, la escasa cantidad de PFAS que se fabrican en el hemisferio sur, la baja eficacia del transporte a la Antártida por vía atmosférica y el bajo rendimiento de las PFAS iónicas producidas por oxidación atmosférica (Bengtsson Nash y otros, 2010; Alava y otros, 2015).

71. La frecuencia y la concentración del PFHxS detectado en aguas oceánicas, mayores que el detectado en el aire, y la hidrosolubilidad relativamente elevada de la sustancia indican que la principal vía de transporte del PFHxS a regiones remotas son las corrientes de agua (examinadas en UNEP/POPS/POPRC.13/4). Dado que los océanos actúan como un depósito a largo plazo de PFAS, la llegada de PFHxS hasta el Ártico probablemente continúe durante mucho tiempo, máxime en vista de que el volumen de masas de agua del Atlántico que se desplazan hacia el norte ha aumentado en los últimos dos decenios (Hansen y otros, 2015; Routti y otros, 2017; UNEP/POPS/POPRC.13/4). Además, Llorca y otros (2012), valiéndose del resultado del modelo de Lohmann y otros (2007), han pronosticado que el PFHxS, al igual que la mayoría de los demás ácidos perfluoroalquilos, es un “nadador”, es decir, un producto químico que previsiblemente será objeto de transporte por agua a larga distancia en el medio ambiente.

72. Habida cuenta de la detección de PFHxS en el aire y la nieve del Ártico, es posible que el PFHxS y sus compuestos conexos se transporten a larga distancia por vía atmosférica (Theobald y otros, 2007, citado en Butt y otros, 2010; Stock y otros, 2007; Genualdi y otros, 2010; Butt y otros, 2010; Li y otros, 2018; Norwegian Environment Agency M-757, 2017b). En un estudio reciente se señaló un incremento considerable de las concentraciones de PFHxS ($p < 0,006$) durante el período de 2009 a 2015 en el aire del Ártico en el Canadá y Noruega, señal de que ha aumentado el transporte a larga distancia (Rauert y otros, 2018a). Hace poco también se ha detectado PFHxS en el aire en lugares remotos de la región de América Latina y el Caribe (Rauert y otros, 2018b). Asimismo, en las aguas costeras de Groenlandia se registraron unos niveles de PFHxS más elevados que en las aguas abiertas, diferencia que se atribuyó a las precipitaciones en forma de lluvia y nieve o al deshielo en la Groenlandia continental (Busch y otros, 2010). Una fuente atmosférica podría abarcar algunos compuestos neutros conexos del PFHxS como los notificados en el caso del PFBS y el PFOS (Martin y otros, 2006; D'Eon y otros, 2006). Varios estudios demuestran que los precursores de las PFAS se transportan por el aire y se transforman por degradación en sustancias como el PFBS y el PFOS (Stock y otros, 2007; Dreyer y otros, 2009; Del Vento y otros, 2012) y con toda probabilidad también el PFHxS. Dos argumentos en abono de esa posibilidad son la detección de cantidades cada vez mayores de PFHxS durante la fusión de las nieves (Codling y otros, 2014; Meyer y otros, 2011) y la detección de PFHxS en el agua de lluvia (Eschauzier y otros, 2010). Para más detalles, véase la sección 2.2.2. El PFHxS también se ha detectado en líquenes de la península antártica: otro indicio de la susceptibilidad de la sustancia al transporte a larga distancia en el medio ambiente por vía aérea. Los líquenes acumulan contaminantes del aire y se usan como bioindicadores de la contaminación atmosférica (Augusto y otros, 2013). Asimismo, se ha detectado PFHxS en las plumas de una rapaz del género *Accipiter* en zonas rurales del Tíbet (Li y otros, 2017).

73. Unos estudios recientes de los osos polares del Ártico noruego revelaron que los niveles de PFSA (Σ PFSA₂; PFHxS y PFOS) presentaban las concentraciones más elevadas en comparación con otros contaminantes orgánicos persistentes ya regulados. La concentración total (ng/g de peso húmedo) del Σ PFSA₂ era $264,35 \pm 12,45$ (PFHxS 30 ng/g de peso húmedo; PFOS 233 ng/g de peso húmedo); la del Σ PCB, $39,98 \pm 3,84$; y la del Σ PBDE, $0,18 \pm 0,01$ (Bourgeon y otros, 2017; comunicación personal con Heli Routti). Por tanto, en esos estudios, la concentración de PFHxS es similar a la concentración total de PCB. En general, en los animales del Ártico noruego se detecta de dos a 18 veces más PFOS que PFHxS, y la cantidad de PFHxS es de dos a siete veces mayor que la de PFOA (Miljeteig y otros, 2009; Bytingsvik y otros, 2012; Aas y otros, 2014; Routti y otros, 2017).

74. En resumen, hay pruebas fehacientes de que el PFHxS se transporta a regiones remotas por el agua y las corrientes oceánicas, y hay indicios de que la sustancia y sus precursores también llegan a esas regiones por transporte atmosférico.

2.3 Exposición

2.3.1 Concentración en el medio ambiente y tendencias ambientales

75. La vigilancia ambiental demuestra que el PFHxS es omnipresente en el medio ambiente. En numerosos estudios se ha detectado PFHxS en compartimentos ambientales como las aguas superficiales, el mar abierto, el agua potable, los efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales, los sedimentos, las aguas subterráneas, los suelos, la atmósfera, el polvo, la biota y los seres humanos de todo el mundo (ECHA, 2017a, anexo II, cuadro 13; cuadros 1.1 a 1.12 de UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4).

76. Las concentraciones más elevadas de PFHxS en el medio ambiente se registran en zonas urbanas o industriales, tanto en matrices bióticas como abióticas (Gewurst y otros, 2013; Ma y otros, 2018). En China se ha descubierto que el PFHxS es la PFAS más abundante en las aguas del lago Taihu y de sus ríos tributarios, con una concentración de entre 45,9 y 351 ng/l (Ma y otros, 2018). Se concluyó que los ríos son la principal vía de acceso del PFHxS al lago, ya que algunos de ellos consisten más que nada en aguas residuales procedentes de ciudades de mayor tamaño que albergan plantas de actividades industriales relacionadas con las PFAS. El nivel de PFHxS en el lago ha aumentado en el período 2009-2014, mientras que los niveles de PFOA y PFOS se han mantenido más o menos estables, lo que tal vez sea indicio de un mayor uso directo del PFHxS y sus compuestos conexos (Ma y otros, 2018).

77. Numerosos estudios han dado cuenta de la contaminación ambiental debida al uso de EAFP a base de surfactantes fluoruros (examinado en Dauchy y otros, 2017). En estas espumas cabe encontrar PFHxS o sus compuestos conexos, bien como contaminación no intencional debida al uso de PFOS, o como un elemento añadido deliberadamente, con toda probabilidad en forma de perfluorohexano sulfonamida (FHxSA) (Barzen-Hanson y otros, 2017; D'Agostino & Mabury, 2017). En el Canadá se ha encontrado PFHxS en diversas matrices urbanas y rurales, como las aguas superficiales de zonas urbanas y rurales, el aire, las aguas del océano Ártico y los sedimentos (con poca frecuencia) de lugares contaminados y no contaminados con EAFP (D'Agostino and Mabury, 2017; Lescord y otros, 2015; Wong y otros, 2018; Genualdi y otros, 2010; Gewurtz y otros, 2013). En Suecia se ha detectado PFHxS en aguas superficiales y subterráneas cercanas a aeropuertos y fábricas de recubrimientos metálicos, en aguas superficiales próximas a plantas de tratamiento de aguas residuales, y en fangos residuales y afluentes y efluentes de plantas de gestión de desechos (Ericson Jogsten and Yeung, 2017; Eriksson y otros, 2017; Norwegian Environment Agency M-806, 2017c; Swedish EPA, 2016; Hu y otros, 2016). En los Países Bajos se ha detectado PFHxS (0,3 a 25 pg/l) en agua de lluvia infiltrada, probablemente como consecuencia del transporte atmosférico de precursores (Eschauzier y otros, 2010).

78. Según diversos estudios, la exposición en zonas limitadas (como el manto nival y el agua de deshielo) puede atribuirse al transporte a larga distancia en el medio ambiente (Zhao y otros, 2012; Routti y otros, 2017; Codling y otros, 2014; Kwok y otros, 2013; Yeung y otros, 2017; Li y otros, 2017). Por ejemplo, se ha detectado PFHxS en el manto nival de una zona remota del norte de Suecia (Codling y otros, 2014), en la nieve y las aguas superficiales de Svalbard (Noruega) (Kwok y otros, 2013) y en las aguas superficiales del Ártico y el Antártico (Zhao y otros, 2012). En un estudio de Yeung y otros (2017) se detectó PFHxS en la nieve y las charcas de fusión del Ártico y en las aguas del océano homónimo.

79. Además, según unos estudios recientes, el PFHxS es la tercera PFAS más abundante en los osos polares, que son la especie animal que presenta una concentración más elevada de la sustancia (Tartu y otros, 2017a; Routti y otros, 2017; Norwegian Environment Agency 2017d, M-817/2017; cuadro 1.3 de UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4). En el caso de los osos polares de la Bahía de Hudson (Canadá), la concentración de PFHxS en el hígado es la segunda más elevada detrás de la de PFOS (Letcher y otros, 2018). En los osos polares de Svalbard (Noruega), los niveles de PFHxS registrados en el plasma durante el período 2000-2014 fluctuaban entre los 4,9 y los 70 ng/g de peso húmedo (Routti y otros, 2017). La concentración en los osos polares de Svalbard es parecida a la detectada en las personas que viven en las inmediaciones de una planta de fabricación de productos fluoroquímicos de China (que a su vez es un orden de magnitud superior a la de la población china en general) (Fu y otros, 2015). La concentración de PFHxS en los osos polares se estabilizó durante el período 2003-2009 y volvió a aumentar hacia el final de la serie temporal (2014), con un incremento anual medio del 5%. Sin embargo, este aumento no es significativo, y, con un 95% de probabilidad, la variación anual fluctúa del -1% al 11% (Routti y otros, 2017 y comunicación personal con el autor). Además, los autores proponen que la brusca disminución de la concentración de PFAS que se observó tras la eliminación de los sulfonatos de perfluoroalquilo C_{6,8} se debió a la disminución del transporte atmosférico de los precursores volátiles, mientras que el reciente aumento de los niveles de PFHxS se explica con toda probabilidad porque el transporte oceánico de las PFAS es mucho más lento (Routti y otros, 2017). Sin embargo, según estudio reciente de los niveles de PFHxS en el aire del Ártico noruego, en el período 2009-2015 se detectaron cantidades considerables y cada vez mayores de la sustancia (<0,007 a 2,2 pg/m³; p<0,006) (Rauert y otros, 2018), resultados que encajan con el aumento de las concentraciones de los osos polares observado por Routti y otros (2017) y mencionado más arriba. En el estudio de Routti, los niveles de PFHxS en el hígado de los zorros árticos analizados entre 1997 y 2014 iban de <0,05 a 139 ng/g de peso húmedo. Las concentraciones de PFHxS en los zorros árticos disminuyeron en un 11% anual entre 2002 y 2014, y, con un 95% de probabilidades, la variación anual se situó entre el -17% y

el -5%. Las tendencias de PFHxS en los osos polares y los zorros árticos eran similares antes y después de que se corrigieran para tener en cuenta los cambios relacionados con el clima en materia de hábitos alimentarios y disponibilidad de alimentos; los primeros reflejan las tendencias reales de los animales propiamente dichos, y la segunda, las tendencias de su red alimentaria.

80. Los resultados indican que las concentraciones de PFAS en los osos polares y los zorros árticos obedecen fundamentalmente a las emisiones. En un estudio anterior se detectó PFHxS en los osos polares de todos los sitios analizados, cinco lugares del Ártico norteamericano y dos del Ártico europeo, además de Groenlandia (Smithwick y otros, 2005a,b). En Svalbard, uno de los dos lugares del Ártico europeo, se detectó una concentración media de 2.940 ng/g (intervalo de 2.260 a 4.430 ng/g de peso húmedo) en el hígado de los osos polares, lo cual, hasta donde se nos alcanza, es la concentración de PFHxS en osos polares más elevada de cuantas se han registrado. En un estudio sobre distribución tisular en osos polares de Groenlandia con muestras recogidas en 2006, los niveles de PFHxS más elevados se observaron en el hígado ($30,9 \pm 2,1$ ng/g), seguido de la sangre ($18,0 \pm 1,1$ ng/g) y, después, a un nivel parecido, el cerebro, los músculos y el tejido adiposo ($1,37 \pm 0,10$; $1,87 \pm 0,1$; $1,55 \pm 0,20$ ng/g, respectivamente), aunque siempre dos órdenes de magnitud por debajo de la concentración de PFOS. La concentración de PFHxS en el hígado era considerablemente más alta en las hembras, quizá como consecuencia, según los autores, de la distribución desigual por sexo (14 machos y seis hembras) y la escasez de estudios sobre las hembras (Greaves y otros, 2012). En un estudio complementario se constató que las concentraciones de PFHxS eran las mismas en diversas regiones del cerebro de los mismos osos polares (Greaves y otros, 2013). Otros estudios también han detectado PFHxS en algunos mamíferos marinos (Fair y otros, 2012). Para más datos sobre niveles de exposición en zonas remotas y otras regiones, véanse los cuadros 1.1 a 1.4 de UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4.

81. Varios estudios han informado de tendencias temporales del PFHxS en diversas especies y matrices. Sin embargo, esos datos presentan algunas discrepancias, y, dependiendo del estudio, las tendencias son crecientes (Routti y otros, 2017; Holmstrom y otros, 2010), decrecientes (Lam y otros, 2016; Huber y otros, 2012) o insignificantes (Ullah y otros, 2014; Roos y otros, 2013). Según un examen sistemático de los estudios sobre tendencias, la mayoría de los datos sobre PFHxS no indicaban ningún cambio importante, mientras que en unas pocas matrices y regiones se observaban tendencias al alza o a la baja (Land y otros, 2018). Sin embargo, como ya se ha señalado, la tendencia del PFHxS en los osos polares del Ártico europeo (Svalbard (Noruega) es creciente (aunque no importante dentro del intervalo de confianza del 95%) en el período comprendido entre 2010 y 2014, mientras que en los zorros árticos de la misma zona la tendencia es decreciente (Routti y otros, 2017, y comunicación personal con el autor). La tendencia creciente en los osos polares (Routti y otros, 2017) concuerda con los resultados de un estudio reciente en el que se consignan tendencias al alza en el aire del Ártico durante el mismo período (Rauert y otros, 2018). Por tanto, en ambos casos, la tendencia temporal depende con toda probabilidad de las fuentes de emisión, las opciones en materia de alimentos (terrestres, marinos) y la ubicación (urbana o rural), entre otros factores.

2.3.2 Exposición humana

82. Las vías de exposición a las PFAS, incluido el PFHxS, son el polvo de interiores, la dieta, el agua potable y el aire de interiores y exteriores (ECHA, 2017a; cuadros 1.4 y 1.6 a 1.8 de UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4). Junto con el PFOS y el PFOA, el PFHxS es la PFAS que se detecta con más frecuencia en las muestras de sangre de la población general de todo el mundo (ECHA 2017a, anexo II, cuadro 14; cuadro 1.10 de UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4) y presente en la sangre del cordón umbilical y la leche materna (Kärman y otros, 2007; Gützkow y otros, 2012). El PFHxS se transfiere al feto humano por la placenta y se excreta a través de la leche materna, que es una fuente importante de exposición para los bebés lactantes. Algunos factores relativos al estilo de vida contribuyen a la exposición; la ingesta de alimentos cocinados en microondas y la eliminación infrecuente del polvo de interiores mediante aspiración están relacionadas con unos niveles séricos más altos de PFHxS y otras PFAS (Siebenaler y otros, 2017), y otro tanto ocurre con el uso creciente de utensilios de cocina de Teflon y alimentos envasados precalentados, y de moquetas (Hu y otros, 2018) y productos antimanchas (Kingsley y otros, 2018).

83. Varios estudios han informado de la presencia de PFHxS en alimentos (EFSA, 2012; Gebbink y otros, 2015a; Noorlander y otros, 2011; Food Standards Australia New Zealand, 2016; cuadro 1.7 de UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4). En un estudio realizado en Suecia se observó que la exposición alimentaria de los seres humanos disminuyó entre 1999 y 2010 (de 55 a 20 pg/kg de peso corporal por día) y que los alimentos que más contribuían a la exposición humana al PFHxS eran los huevos y el pescado (Gebbink y otros, 2015a). En un estudio de los Países Bajos, los niveles más altos de PFHxS se detectaron en los crustáceos, el pescado magro, la harina y la mantequilla (44, 23, 18 y 16 pg/g de peso seco, respectivamente), y también se observaron niveles bajos (<10 pg/g de peso seco) en el pescado graso, el aceite industrial, los productos de panadería y el pollo (Noorlander y otros, 2011). En un análisis de 2948 muestras de alimentos comercializados en el mercado europeo se encontró PFHxS en verduras (2%), frutas (21%), carne (1%), pescado y otros alimentos marinos (2%) y el agua potable (12%) (EFSA, 2012). En un estudio prospectivo de contaminantes en madres e hijos del norte de Noruega (2007-2009) se estableció que las personas que consumían mucha carne de caza tenían niveles elevados de PFHxS, y se observó “una diferencia del 20% entre el grupo que más consumía y el que menos” (Berg y otros, 2014). Un estudio basado en

datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de los Estados Unidos (NHANES) de 2013-2014 correspondientes a niños de 3 a 11 años de edad ha vinculado el aumento de los niveles séricos de PFHxS al consumo de frutas y zumos (Jain, 2018). Algunos datos indican que los materiales usados en el envasado de alimentos son una fuente de exposición humana al PFHxS (Hu y otros, 2018) y también la comida enlatada (Averina y otros, 2018).

84. En un estudio del PFHxS presente en muestras de alimentos y agua de lugares contaminados de Australia y Nueva Zelanda, las concentraciones más elevadas de la sustancia se observaron en la carne de res (13,31 µg/kg), el conejo (4,94 µg/kg) y los huevos (4,27 µg/kg). Otros alimentos que presentaban una concentración elevada eran los crustáceos, el hígado de pescado, la carne de cordero y, esporádicamente, algunos vegetales (por ejemplo, especias y bayas) (Food Standards Australia New Zealand, 2016).

85. Se estima que el consumo de agua potable de fuentes situadas en zonas contaminadas o cerca de ellas es una de las principales vías de exposición de los seres humanos a las PFAS. Según unos estudios de vigilancia biológica en personas de Alemania, Estados Unidos, Italia y Suecia, la exposición al PFHxS (y otras PFAS) por agua potable puede dar lugar a unos niveles séricos mucho más elevados que los de los grupos no expuestos (Hu y otros, 2016; Wilhelm y otros, 2009; Li y otros, 2018; anexo E de la presentación del Consejo de Químicos de la provincia de Treviso (Italia)). En Suecia, la exposición al PFHxS por agua potable dio lugar a un nivel sérico 180 veces superior al del grupo de referencia (Li y otros, 2018). En febrero de 2014, la Agencia Nacional de Alimentación de Suecia emprendió un estudio del agua potable del país. Según los resultados, 3,6 millones de suecos, esto es, un poco más de un tercio de la población, reciben su agua potable de alguna fuente afectada por las PFAS, incluido el PFHxS (Banzhaf y otros, 2017). En el período 2010-2015 se detectó PFHxS en el agua potable de 23 estados de los Estados Unidos y en 134 servicios de abastecimiento que suministraban agua a 5,5 millones de personas (EWG's Tap Water Database). Se ha detectado PFHxS en más de 200 muestras extraídas de más de 5.000 redes públicas de abastecimiento de agua de los Estados Unidos que se han examinado para ver si contenían PFAS (Guelfo and Adamson, 2018). En todo el mundo se han observado niveles bajos de contaminación con PFHxS en el agua del grifo (Mak y otros, 2009; Kabore y otros, 2018; Zafeiraki y otros, 2015; Boiteux y otros, 2012; Ericson y otros, 2009; para más detalles, véase el cuadro 1.6 en UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4).

86. La exposición también puede producirse por el aire en espacios cerrados, principalmente a través de la materia particulada. En una casa canadiense en que las alfombras se habían tratado periódicamente con Scotchgard™ desde hacía 20 años, la alfombra del salón contenía unos 3.000 ng/g de PFHxS y la concentración de la sustancia en la sangre de los miembros de la familia variaba entre 27,3 y 423 ng/ml (los niveles más altos correspondían al hijo menor) (Beesoon y otros, 2012). Según Hu y otros, en un estudio realizado en los Estados Unidos de América se estableció un vínculo entre los suelos alfombrados o enmoquetados y un aumento del 37,2% en las concentraciones séricas de PFHxS en los niños (Hu y otros, 2018). Además, las concentraciones séricas de PFHxS detectadas en la visita de los ocho años a los niños participantes en el estudio HOME de resultados sanitarios y mediciones del medio ambiente eran un 33% más altas entre los que afirmaron haber usado productos antimanchas en alguna ocasión que entre los que nunca lo habían usado (Kingsley y otros, 2018). Un estudio canadiense (Kubwabo y otros, 2005) revela una concentración promedio de 23,1 ng/g en el polvo de espacios cerrados, mientras que en algunas casas y centros de día de Estados Unidos se detectaron 45,4 ng/g (Strynar and Lindstrom, 2008). En un estudio reciente, los niveles de PFHxS en el polvo de un polo mobiliario y un hotel de Noruega iban de 1.600 a 2.300 ng/g. El PFHxS era la PFAS predominante en la muestra junto con el 6:2 diPAP, un diéster fosfato de polifluoroalquilo que se detectó a niveles igual de elevados (de 330 a 3.300 ng/g) (Norwegian Environment Agency, Report M-806/2017c). Véase también el cuadro 1.9 de UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4 para más detalles sobre la detección de PFHxS en distintos productos.

87. Se ha detectado PFHxS en seres humanos en todo el mundo. Más concretamente, se han observado concentraciones elevadas (1.790 µg/l de suero sanguíneo) en las personas que consumen agua potable contaminada con la sustancia (Li y otros, 2018). Los niveles séricos se sitúan en un intervalo de <1 a 1.790 µg/l (ECHA, 2017a, anexo II, cuadro 14; cuadro 1.10 de UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4). La tasa de detección de PFHxS superó el 98% en las mujeres embarazadas de cohortes de Shanghai, Noruega septentrional, Groenlandia y Dinamarca (dos cohortes) (Bjerregaard-Olesen y otros, 2017). En un estudio de mujeres y sus hijos recién nacidos (n=7) de la Rusia ártica se detectó PFHxS en todas las muestras de sangre entera y plasma de las madres y del cordón umbilical (Hanssen y otros, 2013). En materia de eliminación, se ha observado una notable diferencia entre los géneros: las mujeres de edades comprendidas entre los 15 y los 50 años excretan el PFHxS con más eficacia que los hombres (vidas medias de 4,7 y 7,4 años, respectivamente) (Li y otros, 2018).

88. Además, se ha detectado PFHxS en sangre de cordón umbilical (ECHA, 2017a, anexo II, cuadro 14; cuadro 1.11 de UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4), y, al parecer, la sustancia se transmite al embrión en mayor medida que el PFOS (Kim y otros, 2011; Gützkow y otros, 2012; Pan y otros, 2017). La albúmina del suero umbilical era un factor positivo para una transferencia más eficiente, mientras que el plasma materno era un factor negativo (Pan y otros, 2017).

89. Los lactantes también están expuestos al PFHxS a través de la leche materna, aunque parece ser que el PFHxS se transfiere con menos eficiencia desde la sangre materna a la leche que el PFOS (Kim y otros, 2011; Mogensen y otros, 2015). Al cabo de los primeros seis meses, las concentraciones de PFOS y PFHxS en el suero de los lactantes

se habían multiplicado por 4 y 3,5, respectivamente, respecto de las detectadas en la sangre del cordón umbilical (Fromme y otros, 2010, Winkens y otros, 2017). Se detectó PFHxS en más del 70% de unas muestras de leche materna procedentes de Filipinas, Japón, Malasia y Viet Nam, con unas concentraciones medias que iban del 6,45 pg/ml de las muestras malasias al 15,8 pg/ml de las filipinas (Tao y otros, 2008). En otros estudios, los niveles notificados varían de <0,005 a 0,3 ug/l (ECHA, 2017a, anexo II, cuadro 14; cuadro 1.12 de UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4). La lactancia materna puede ser una vía eficiente de eliminación del PFHxS presente en la sangre materna. Al comparar las concentraciones séricas de mujeres que amamantan a sus hijos con las de mujeres que no los amamantan se observó que los niveles de PFHxS, PFOS y PFOA en el suero materno se reducen considerablemente con la lactancia (Bjermo y otros, 2013; Brandtsæter y otros, 2013; Papadopoulou y otros, 2015). En general, por cada mes de lactancia, se ha observado una reducción del 3% en los niveles de PFOS y PFOA y del 1% en los de PFHxS en el suero materno (Kim y otros, 2011). En un estudio de seguimiento realizado en Suecia se analizó el PFHxS presente en muestras de leche materna de Estocolmo y Gotemburgo. En Estocolmo, las concentraciones de PFHxS (bajo intervalo de pg/ml) han aumentado a lo largo de todo el período estudiado (1972-2015), aunque si solo se tiene en cuenta los últimos 10 años parece haber una disminución en Estocolmo, Gotemburgo (Nyberg y otros, 2017). En todos los niños de 3 a 11 años de edad de la encuesta NHANES 2013-2014 se detectaron unas concentraciones de PFHxS similares a las de los adolescentes y adultos del mismo estudio. Señal de que la exposición al PFHxS o sus precursores está muy extendida entre la población estadounidense y los niños de 3 a 11 años de edad, la mayoría de los cuales nacieron después de 2002, año en que se eliminó el uso de PFOS en los Estados Unidos (Ye y otros, 2018).

90. En un estudio de tendencias temporales sobre las concentraciones de PFAS en el suero de mujeres primíparas de Uppsala (Suecia) se constató un aumento considerable de los niveles séricos de PFHxS entre 1996 y 2010 (un 8,3% anual), año este último en el que las concentraciones llegaron al mismo nivel que las de PFOS (aproximadamente 6,5 ng/ml) (Glynn y otros, 2012, e información justificativa). En el mismo grupo de mujeres y con muestras del período 1997-2012, se determinó que los niveles de PFHxS se habían duplicado al cabo de 11,7 años (Gebbinck y otros, 2015b). En el período estudiado se observó una considerable tendencia a la baja del PFOS lineal en comparación con el lineal + ramificado, pero en lo relativo al PFHxS solo se apreció una reducción de escasa consideración (Gebbinck y otros, 2015b) debida, según se descubrió después, a una contaminación del agua potable originada por las EAFP que se usaban antiguamente en un aeropuerto militar ya clausurado (Gyllenhammar y otros, 2015). Los niveles de PFHxS en las aguas subterráneas y el agua potable variaban entre 16 ng/l (aguas arriba del aeropuerto) a 690 ng/l (aguas abajo del aeropuerto), mientras que en el pozo comunitario se detectó una concentración de 83 ng/l.

91. En 2006 hubo una gran contaminación ambiental incidente de PFAS en la municipalidad alemana de Arnsberg. Wilhelm y colaboradores (2009) evaluaron los niveles de algunas PFAS, incluido el PFHxS, en muestras de sangre humana recogidas antes de la contaminación (en 1977-2004) y determinaron que los niveles plasmáticos de PFHxS no habían dejado de aumentar ($p < 0,001$) durante ese período. Esta tendencia contrastaba con la del PFOS y el PFOA, cuyos niveles se habían mantenido bastante estables: un pequeño aumento durante los primeros 10 o 15 años y una disminución de 1990 a 1995 aproximadamente. La concentración total de PFHxS en todo el período promedió 1,7 $\mu\text{g/l}$ (intervalo de 0,5 a 4,6 $\mu\text{g/l}$).

92. En un reciente estudio de vigilancia biológica en seres humanos se descubrió que los habitantes de la ciudad sueca de Ronneby habían estado expuestos a altos niveles de PFAS por agua potable, incluido el PFHxS (1.700 ng/l en 2013) procedente de un aeropuerto militar cercano. Los niveles de PFHxS eran los más altos que jamás se habían registrado en Suecia (277 ng/ml, intervalo de 12 a 1.660) (Li y otros, 2018).

93. En unas muestras archivadas de suero recogido en Noruega también se observó una tendencia creciente de concentraciones de PFHxS (Haug y otros, 2009). Los niveles séricos de la sustancia en hombres de 40 a 50 años de edad aumentaron de 1976 a comienzos de la década de 1990, momento en que los niveles se estabilizaron hasta 2006. Las concentraciones iban de un mínimo de 0,1 $\mu\text{g/l}$ en 1977 a un máximo de 3,4 $\mu\text{g/l}$ (2000), y en 2006 la concentración fue de 1,4 $\mu\text{g/l}$. No se han observado tendencias temporales del PFHxS en unas muestras archivadas de suero que se habían recogido en dos ciudades alemanas entre 1980 y 2010 (Yeung y otros, 2013), resultado similar a lo observado en un banco de sangre de individuos adultos recogida por la Cruz Roja Americana en el período 2000-2010 (Olsen y otros, 2012). No se ha observado ninguna disminución de los niveles de PFHxS en el suero de unas mujeres californianas de edades comprendidas entre los 50 y los 80 años en el período 2011-2015, a diferencia de otras PFAS, cuyos niveles se redujeron considerablemente (Hurley y otros, 2018). El resultado no varió tras retirar del estudio a las participantes que habían estado expuestas por agua potable. En un estudio longitudinal de hombres que se llevó a cabo en el norte de Noruega, las concentraciones de PFOS y PFOA alcanzaron su valor más alto son más elevadas en 1994-2001 y 2001, respectivamente, mientras que los niveles de PFHxS aumentaron hasta el año 2001, pero disminuyeron entre 2001 y 2007 (Nøst y otros, 2014). En un estudio de gotas de sangre de recién nacidos de Nueva York (Estados Unidos de América) que se llevó a cabo del 1997 al 2007, los niveles de PFHxS (y PFOS y PFOSA) aumentaron y alcanzaron su nivel máximo en 2000, tras lo cual fueron en descenso. Los niveles de PFOS y PFOSA disminuyeron muy por debajo de los niveles de 1997, pero los niveles de PFHxS tan solo fueron ligeramente inferiores a los niveles de 1997 (Splithoff y otros, 2008). En una mezcla de muestras séricas de la población australiana, los niveles de PFHxS iban de 1,2 a 5,7 ng/ml (2008-2009) y de 1,4 a 5,4 ng/ml (2010-2011)

pero, en general, los niveles medios del PFHxS no han cambiado significativamente desde 2002 (Toms y otros, 2014). Según un examen sistemático en el que se excluyeron los datos de exposición ocupacional y los de poblaciones expuestas a fuentes puntuales como, por ejemplo, el agua potable contaminada, las concentraciones de PFOS, PFDS y PFOA en los seres humanos van por lo general en descenso, y las concentraciones de PFHxS, que venían en aumento, han empezado a estabilizarse en los últimos años (Land y otros, 2018). Sin embargo, en un estudio en que se reconstruye la exposición de los seres humanos en el pasado a partir de datos de vigilancia biológica del suero obtenidos en Australia y los Estados Unidos mediante un modelo farmacocinético basado en la población, se verificaron reducciones importantes del PFOS y el PFOA, pero no se observó ninguna tendencia respecto del PFHxS (Gomis y otros, 2017). Además, las concentraciones séricas de PFHxS seguían una pauta etaria distinta que las del PFOS, señal de que la exposición al PFHxS mundial persiste y no ha disminuido de manera apreciable desde los primeros años de este siglo.

94. La exposición ocupacional puede dar lugar a niveles séricos elevados de PFHxS. En el suero de los bomberos, los niveles de PFHxS y PFOS se situaban en un intervalo de 92 a 343 y de 49 a 326 ng/ml, respectivamente (mientras que el grupo de control tenía entre 1 y 40 y entre 0,2 y 22 ng/ml de PFOS y PFHxS, respectivamente) (Rotander y otros, 2015). El PFNS, el Cl-PFOS, la PFOS-cetona, el éter-PFHxS y el Cl-PFHxS eran mucho más frecuente en los bomberos. En una planta china de productos fluoroquímicos que fabrica compuestos conexos del PFOS se determinó que el polvo de interiores (67,3%) y la dieta (31,6%) eran las principales fuentes de exposición humana al PFHxS (Gao y otros, 2015). La concentración del PFHxS en el agua potable detectada en ese estudio promediaba 0,80 ng/l. Las concentraciones séricas de PFHxS se situaban entre los 12,8 y los 10.546 ng/ml, y los niveles correspondientes al polvo de interiores iban desde una cantidad no determinada hasta los 257.201 ng/g (promedio=15.726) (Gao y otros, 2015). En otro estudio realizado en una planta fluoroquímica del mismo distrito, las concentraciones de PFHxS en el suero de los familiares de los empleados de la planta se situaban en un intervalo de 4,33 a 3.164 ng/ml y el polvo en las residencias anexas a la planta presentaba niveles de PFHxS de 0,44 a 708 ng/g, cifras considerablemente mayores que las detectadas en los demás residentes de la zona, el PFHxS de la dieta iba de 0,067 a 0,448 ng/g de peso húmedo y el del agua potable, de una cantidad no determinada a 3,2 ng/l (Fu y otros, 2015). En el estudio de Fu y otros (2016) las concentraciones de PFHxS en los trabajadores se situaban en el intervalo de <umbral de detección a 19.837 ng/ml (promedio=764 ng/ml). Los niveles de PFHxS en el suero de los trabajadores expuestos mostraban una tendencia claramente creciente en proporción a los años de servicio. Las concentraciones en la orina variaban entre <umbral de detección y los 77,1 ng/ml (promedio=1,7 ng/ml).

2.4 Evaluación del peligro de las variables que son motivo de preocupación

2.4.1 Toxicidad en organismos acuáticos y aves

95. Hay pocos datos sobre la ecotoxicidad del PFHxS y faltan estudios de la toxicidad de la sustancia para los peces. Las conclusiones disponibles acerca de otros ácidos perfluorados indican que la toxicidad aumenta en proporción a la longitud de la cadena de carbono y que los sulfonatos son más potentes que los carboxilatos (Giesy y otros, 2010; Hagenaaars, y otros, 2011; Ulhaq y otros, 2013). Los resultados disponibles acerca de los ácidos perfluorados distintos del PFHxS indican que la principal preocupación en materia de toxicidad que suscitan esas sustancias es la toxicidad crónica e intergeneracional. Según los datos sobre toxicidad en peces del PFOS (uno de los homólogos C8), basta que los progenitores estén expuestos a concentraciones de tan solo 0,01 mg/l para que pueda aumentar la mortalidad de las crías. Si bien se ha demostrado que la toxicidad aguda del PFBS es baja en los peces (examinado en Giesy y otros, 2010), en un estudio reciente se constató que la exposición a la sustancia durante el ciclo de vida a niveles importantes desde el punto de vista ambiental produce perturbaciones multigeneracionales en el sistema tiroideo de los peces medaka (Chen y otros, 2018c). La exposición al PFBS (0, 1,0, 2,9 y 9,5 µg/l) tuvo lugar desde el huevo de F0 hasta la madurez sexual; F1 y F2 no se expusieron. Se observó una reducción del peso en ambos sexos de los peces F0 expuestos a 2,9 µg/l y 9,5 µg/l durante 6 meses, y el nivel de T3 en el plasma de las hembras de F0 se redujo considerablemente (un 41%) en el grupo expuesto a 9,5 µg/l. En los huevos de F1 se observó una reducción evidente pero no importante de T3, pero en las larvas de F1 del grupo expuesto a 1 µg/l se verificó un aumento importante de esa hormona. En las larvas de F1, el retraso en la incubación se vinculó a los niveles elevados de T3. Asimismo, la perturbación de las hormonas tiroideas en las larvas de F2 quedó patente con el aumento de los niveles de T4 (importante en el caso del grupo expuesto a 9,5 µg/l) (Chen y otros, 2018c). Una curva en forma de U parece explicar los resultados obtenidos en materia de perturbaciones tiroideas.

96. En un ensayo efectuado durante todo el ciclo de vida del quironomido *Chironomus tetans* con una concentración nominal de PFOS de 1 a 100 µg/l, se obtuvo una concentración eficaz media de ~95 µg/l respecto de los tres parámetros de supervivencia, crecimiento y emergencia, entre dos y tres órdenes de magnitud inferiores a las registradas en otros organismos acuáticos (MacDonald y otros, 2004). Este hecho podría obedecer a efectos en la hemoglobina toda vez que las larvas se volvían cada vez más pálidas y perdían el color asociado a esa proteína. Los microorganismos y las algas de un ecosistema acuático podrían sufrir un efecto membrana como consecuencia de la presencia de PFAS en su entorno. Fitzgerald y otros (2018) han observado un aumento de la permeabilidad de la membrana y de la percepción de quorum (mecanismo importante para inducir respuestas bacterianas como la producción de biopelículas, toxinas o antibióticos) en una bacteria modelo expuesta a PFHxS, PFBS o PFOS. Hay

constancia de una mayor potencia conforme aumenta la longitud de la cadena y de cambios importantes con una concentración de PFHxS de 50 mg/l, pero el PFOS mostró efectos importantes con una concentración de 0,3 mg/l.

97. En un estudio se ha constatado que las concentraciones actuales de PFHxS en el medio ambiente tienen efectos subletales en algunos anfibios (Hoover y otros, 2017). Tras 40 días de exposición a 0, 10, 100 o 1.000 µg/l de PFHxS, el PFOS, PFOA o sulfonato de perfluorotelómero 6:2, unos renacuajos (n=36 x dos réplicas) de rana leopardo (*Rana pipiens*) presentaron una tasa de supervivencia a todos los tratamientos de más del 90%. Las PFOS presentaron un FBC superior (por dos órdenes de magnitud) al de los demás compuestos examinados en este estudio, pero al término de los 40 días el PFHxS resultó ser más potente en los dos parámetros de valoración (estadio de Gosner (desarrollo) y longitud desde el hocico hasta la abertura cloacal). Se apreció valor estadístico en todas las dosis de PFHxS administradas y en las dos dosis más altas de PFOS. Sin embargo, todas las PFAS analizadas mostraron la misma tendencia a retrasar el desarrollo de las ranas.

98. Según los resultados de otro estudio con renacuajos de la rana africana de uñas (*Xenopus laevis*) expuestos a unas concentraciones de PFBS y PFOS de 0, 0,1, 1, 100 y 1.000 µg/l desde el estadio 46/47 hasta los 2 meses posteriores a la metamorfosis, ambas sustancias pueden causar perturbaciones endocrinas. El PFOS usado en ese estudio tenía una pureza del 98%, y en los ensayos con 100 y 1.000 µg/l de la sustancia se detectaron niveles de PFHxS de entre 3,4 y 4,8 µg/l y 18,1 y 42,6 µg/l, respectivamente. No obstante, hay que tener presente que los efectos observados se deben al PFOS. Tras cuatro meses de exposición, la tasa de supervivencia superaba el 85% en todos los tratamientos y no se apreció ninguna reducción de peso corporal. Tras dos meses de exposición a 0,1 µg/l, el PFOS y el PFBS indujeron la expresión de receptores de estrógenos en el hígado y de estrógenos y andrógenos en el cerebro. Se observaron deficiencias en el tejido hepático (degeneración e hipertrofia hepatocítica y aumento de los sinusoides sanguíneos) a concentraciones elevadas (100 a 1.000 µg/l) de PFOS y el PFBS, aunque no apreció ninguna variación del índice hepatosomático. El PFOS, en concentraciones de 1, 100 y 1.000 µg/l, causó espermatogonia degenerativa, efecto que no se observó en el caso del PFBS (Lou y otros, 2013).

99. Según unos estudios realizados con aves, el PFHxS, en concentraciones de 8,9 a 38.000 ng/g, afecta a las rutas de las hormonas tiroideas y a los genes relacionados con el desarrollo neuronal (Cassone y otros, 2012a,b). La concentración mínima con efecto observado (LOEC) se cifró en 890 ng de PFHxS (inyectados en el huevo) por gramo de peso húmedo de unos embriones de gallinas livorno (T4 libre) (Cassone y otros, 2012b). En los embriones expuestos a PFHxS, los niveles plasmáticos de T4 se redujeron en proporción a la dosis administrada, que empezó siendo de 8,9 ng/g. Las primeras variaciones con valor estadístico se produjeron cuando la concentración llegó a los 890 ng/g (Cassone y otros, 2012b). En un cultivo de neuronas primarias de aves, las concentraciones de entre 0,1 y 10 µM afectaron a la expresión génica (Vongphachan y otros, 2011). Además, en las aves del Ártico se han observado correlaciones negativas entre los niveles séricos del PFHxS y las hormonas tiroideas T3 (Nøst y otros, 2014).

2.4.2 Toxicidad en roedores de importancia para el ser humano

100. En todos los estudios experimentales con roedores expuestos al PFHxS se observan efectos adversos en el hígado (Butenhoff y otros, 2009; Bijland y otros, 2011; Chang y otros, 2008; Das y otros, 2016) y las correspondientes consecuencias metabólicas, como las alteraciones de los niveles séricos de colesterol, lipoproteínas, triglicéridos y ácidos grasos libres (Butenhoff y otros, 2009; Das y otros, 2016; Bijland y otros, 2011). Los efectos en el hígado son un aumento (proporcional a la dosis) de la hipertrofia hepatocelular asociada a un crecimiento considerable del hígado (un aumento del 56% del peso total del hígado) en las ratas macho tras 42 días de exposición a 10 mg/kg de peso corporal por día, y un aumento considerable del peso relativo del hígado con dosis de 3 y 10 mg/kg por día (Butenhoff y otros, 2009). En otro estudio, el peso absoluto del hígado de unos ratones macho expuestos a 6 mg diarios de PFHxS por kg aumentó un 110% en 28 días (Bijland y otros, 2011). La exposición produjo hepatomegalia con esteatosis y una reducción de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos. Según la hipótesis de los autores, el PFHxS perturba la secreción de lipoproteínas hepáticas de forma que se produce una acumulación de lipoproteínas y triglicéridos en el hígado, origen de la hepatomegalia y la esteatosis y de la mengua de las lipoproteínas y triglicéridos del suero (Bijland y otros, 2011). En un estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo, el hígado de unos ratones machos y hembras F0 expuestos a 1 mg diario por kg de peso corporal durante 42 días aumentó considerablemente de peso (Chang y otros, 2018). Con la dosis más alta –3 mg/kg de peso corporal por día–, el aumento de peso del hígado se relacionó con una hipertrofia hepatocelular de moderada a pronunciada, esteatosis, necrosis unicelular y aumento de la fosfatasa alcalina, además de una reducción considerable del colesterol sérico. A partir de Buttenhoff y otros (2009) se dedujo un nivel mínimo con efecto nocivo observado (LOAEL) de 0,3 mg/kg de peso corporal por día a partir de la reducción del colesterol sérico observada en todas las dosis, y unos niveles sin efecto nocivo observado (NOAEL) de 1 mg/kg de peso corporal por día respecto de los efectos sobre el aumento de peso absoluto y relativo del hígado en las ratas macho y la hipertrofia hepatocelular.

101. Se cree que el efecto del PFHxS en el hígado viene dado, al menos en parte, por la activación de los receptores nucleares. Varios estudios han analizado los mecanismos de la incidencia del PFHxS en la función hepática, la expresión génica y la activación de los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas (PPAR) de tipo alfa. En un estudio de Wolf y otros (2008) se observó que el PFHxS activaba los receptores PPAR alfa de ratones y

seres humanos *in vitro*, con unas LOEC de 8,76 y 4,38 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente (equivalente a 20 y 10 μM), en células COS transfectadas transitoriamente. En un ensayo de transactivación, el PFHxS también activó los receptores PPAR alfa de unas nerpas del Baikal, con una intensidad proporcional a las dosis (Ishibashi y otros, 2011). En un estudio con ratones normales y ratones con los receptores PPAR alfa desactivados a los que se administró una dosis oral de 10 mg diarios de PFHxS por kg de peso corporal durante siete días, se observaron efectos en el hígado de las dos cepas (aumento considerable de peso hepático y esteatosis), mientras que la exposición al WY-14643, agonista de los PPAR alfa, no produjo ese efecto en los ratones con los receptores desactivados, señal de que los efectos hepáticos del PFHxS también se producen con independencia de los PPAR alfa (Das y otros, 2017; Rosen y otros, 2017). El perfil de expresión génica también indica que algunas PFAS pueden activar los receptores con actividad constitutiva (CAR) y los PPAR gamma (Rosen y otros, 2017). El PFHxS también afectó a la expresión hepática de los genes que participan en el metabolismo de los lípidos y el colesterol de los ratones (Bijland y otros, 2011; Das y otros, 2017; Rosen y otros, 2017). En un cultivo de preadipocitos, el PFHxS se reveló más potente que el PFOS para inducir la acumulación de triglicéridos, y los dos PFSA produjeron cambios acusados en la expresión génica, similares a los observados en los ensayos con el agonista de los PPAR gamma (Watkins y otros, 2015). En otro estudio se determinó que el PFHxS inhibía rápidamente la comunicación intercelular mediante uniones en hendidura (GJIC) de manera reversible y proporcional a la dosis (Hu y otros, 2002).

102. Asimismo, se ha demostrado que el PFHxS altera los parámetros hematológicos en ratas macho expuestas durante 42 días (Butenhoff y otros, 2009). El recuento de hematocritos y glóbulos rojos se redujo considerablemente a 3 mg/kg de peso corporal por día, la concentración de hemoglobina disminuyó de forma notable en el grupo de 1 mg/kg al día, y el tiempo de protrombina varió con todas las dosis administradas. En cambio, en un ensayo con ratones machos expuestos a 3 mg de PFHxS por kg de peso corporal durante 42 días no se verificó ninguna alteración de los parámetros hematológicos (Chang y otros, 2018). Aunque los autores no lo comunicaron, los cambios en los parámetros hematológicos arrojaron un LOAEL de 0,3 mg/kg de peso corporal por día (Butenhoff y otros, 2009).

103. Se ha observado toxicidad en la tiroides tras una exposición al PFHxS. En unas ratas macho F0 expuestas a 0, 0,1, 1,0, 3,0 o 10 mg de PFHxS por kg durante 42 días se observó un aumento proporcional a las dosis de la hipertrofia e hiperplasia del epitelio folicular de la tiroides. En las hembras F0 no se verificó ningún efecto, y sus concentraciones séricas eran unas ocho veces inferiores a las de los machos (Butenhoff y otros, 2009). Los efectos tiroideos se atribuyeron al aumento de la producción plasmática de tiroxina (T4), que daba lugar a una activación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) con la consiguiente hipertrofia o hiperplasia compensatoria. Aunque no consta en el documento, para la hiperplasia de las células del epitelio folicular de la tiroides se determinó un LOAEL de 3 mg/kg de peso corporal por día. En algunos estudios sobre los mecanismos de acción se han analizado los efectos del PFHxS en la ruta de las hormonas tiroideas. En los seres humanos, el PFHxS competía con la tiroxina (T4) para enlazarse con la transtiretina, una proteína de transporte de hormonas tiroideas (Weiss y otros, 2009; Ren y otros, 2016) que es la principal portadora de T4 en el líquido cefalorraquídeo, y se expresaba en niveles elevados durante la vida prenatal y primeras etapas de la vida posnatal (Larsen and Delallo, 1989). En bajas concentraciones (10^{-8} a 10^{-5} molar (M)) *in vitro*, PFHxS también inhibía, de forma proporcional a la dosis, el crecimiento de las células que dependen de la triyodotironina, pero en concentraciones más altas (10^{-4} M) aumentaba la proliferación celular (Long y otros, 2013).

104. En un estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo con ratones expuestos a 0, 0,3, 1,0 o 3,0 mg diarios de PFHxS por kg de peso corporal se observó una disminución considerable del tamaño medio de las camadas vivas a partir de la dosis de 1,0 mg/kg y una reducción del índice de fertilidad a partir de los 3,0 mg/kg, aunque la diferencia con los ejemplares de control no era importante (Chang y otros, 2018). Sin embargo, en esos resultados no se verificó una relación patente entre dosis y reacciones, y la dosis más elevada se considera demasiado baja. A modo de comparación, se ha demostrado que el PFOS reduce el tamaño de las camadas por mortalidad perinatal a una dosis de 2 mg/kg en ratas y 10 mg/kg en ratones (Lau y otros, 2003). No se demostró ningún efecto adverso en los parámetros de reproducción o desarrollo en ratas progenitoras hembras ni en las crías (Butenhoff y otros, 2009; Ramhøj y otros, 2018). En cambio, se observó una reducción acusada de T4 tanto en las progenitoras hembras como en las crías; la reducción fue considerable a partir de los 5 mg/kg al día administrados por vía oral a las progenitoras desde el séptimo día de gestación (Ramhøj y otros, 2018).

105. Se observaron trastornos conductuales y cognitivos proporcionales a la dosis en ratones tras una sola dosis neonatal de PFHxS en el período de desarrollo cerebral vulnerable (9,2 mg/kg de peso corporal, dosis oral única en el día posnatal 10) (Viberg y otros, 2013). El PFHxS afectó al sistema colinérgico, lo que se manifestó como comportamiento alterado inducido por la nicotina en animales adultos, resultado que encaja con otras conclusiones obtenidas con anterioridad respecto del PFOA y el PFOS (Viberg y otros, 2013). Los niveles de varias proteínas importantes en el período de crecimiento cerebral acelerado que indican un desarrollo cerebral y unas funciones cognitivas normales estaban alterados al cabo de 24 horas de exposición, y cuatro meses después, los niveles de taurina en el córtex cerebral de los machos eran diferentes de los niveles del grupo de control (Lee and Viberg, 2013). En otro estudio sobre los efectos en el desarrollo de las ratas no se ha observado ningún efecto en la actividad motora de las ratas expuestas en el útero y durante la lactancia a dosis diarias de entre 0,3 y 10 mg/kg de peso corporal (Chang y otros, 2018). Sin embargo, la diferencia entre el tiempo de eliminación de ratas y ratones (2 y 30 días,

respectivamente) puede explicar la divergencia entre los resultados de una y otra especie en cuanto a los efectos en el neurodesarrollo.

106. Los efectos neurotóxicos del PFHxS se han estudiado más a fondo y se ha descubierto que la sustancia reduce la actividad neuronal relacionada con el aprendizaje y la memoria. En un estudio, el PFHxS (100 μM) redujo la potenciación a largo plazo en la región CA1 del hipocampo de unas ratas adultas con tanta fuerza como el PFOS (Zhang y otros, 2016). Asimismo, en unos cultivos de neuronas primarias del hipocampo expuestos a 100 μM de PFHxS, se observó un aumento de la frecuencia de las corrientes postsinápticas miniatura espontáneas y una mayor afluencia de calcio dependiente del voltaje (Liao y otros, 2009). El PFHxS indujo apoptosis *in vitro* en la línea celular neuronal dopaminérgica (PC12) y las células primarias glutamatérgicas (células granulares del cerebelo). Las dosis administradas en los ensayos concordaban con el estudio *in vivo* de Butenhoff y otros (2009) (0,3 a 10 mg/kg al día), que arrojó concentraciones séricas de 111 a 505 μM , (Lee y otros, 2014a, 2014b y 2016).

107. Se han investigado *in vitro* los efectos del PFHxS en modalidades endocrinas. El PFHxS inhibe la isozima 11-beta-deshidrogenasa 2 (11 β -HSD2) que interviene en el metabolismo de las hormonas corticoesteroides en microsomas renales de ratas y seres humanos. Se registraron concentraciones de inhibición media (CI50) de la actividad de la 11 β -HSD2 en seres humanos y ratas de 18,97 y 62,87 μM de PFHxS, respectivamente (Zhao y otros, 2011). En otro estudio se demostró que el PFHxS presentaba actividad antiandrogénica y un efecto estrogénico débil *in vitro* (Kjeldsen and Bonefeld-Jørgensen 2013). El PFHxS antagoniza *in vitro* con la transactivación inducida por andrógenos del receptor androgénico (RA) (CI50=30 μM) e induce la transactivación del receptor estrogénico (RE) entre 10^{-5} y 10^{-4} M (20% de activación de E2). Sin embargo, en la exposición conjunta con E2 (25 pM), el PFHxS incrementó aún más la respuesta del RE inducida por E2 hasta 187% (se observó un incremento similar con PFOA y PFOS) (Kjeldsen and Bonefeld-Jørgensen, 2013). El PFHxS mostró un efecto inhibitorio débil en la actividad de la aromataza (CYP19) CI50=298 μM (células JEG-3 de coriocarcinoma humano) (Gorrochategui y otros, 2014) y desplazó la hormona corticosterona de las proteínas ligaduras del suero aisladas de crías de aves de corral y suero vinculante corticosterona proteínas aisladas de pollos de gallina y del águila de cabeza blanca (Jones y otros, 2003).

108. El efecto inmunotóxico del PFHxS no se ha investigado en experimentos *in vitro* ni *in vivo*. No obstante, en un estudio *in vitro* quedó patente que diversas PFAS (PFBS, PFOS, PFOA (perfluorooctanosulfonamida), PFOA, PFDA (ácido perfluorodecanoico) y 8:2 alcohol fluorotelómero (FTOH)) podían ser inmunosupresoras (Corsini y otros, 2012), lo que invita a pensar que este podría ser también el caso del PFHxS mediante los mismos mecanismos observados en el PFBS y el PFOS.

2.4.3 Epidemiología humana

109. La mayoría de los estudios epidemiológicos que investigan la relación entre niveles de PFHxS y los efectos en la salud son transversales (cuantifican los efectos y la exposición al mismo tiempo) y adolecen de las limitaciones típicas de esos estudios. Aunque la prolongada vida media del PFHxS (de 5,3 a 35 años) hace más probable que las mediciones séricas actuales representen una exposición previa de interés biológico para el efecto observado, es probable que la exposición se clasifique de forma errónea. Los estudios prospectivos que evalúan los efectos en los niños en relación con las exposiciones sufridas en la primera infancia podrían hacer que aumente la confianza en todos esos datos. El diseño y las covariables también difieren entre los estudios, y en algunos de ellos los niveles de PFHxS están muy relacionada con otros PFAS presentes en el suero, lo que debilita los resultados observados en relación con el PFHxS. En los cuadros 4.1 y 4.2 de UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4 se ofrece una sinopsis de los resultados y el diseño, respectivamente, de una serie de estudios sobre lípidos séricos y efectos tiroideos. Véanse también las diferencias en cuanto a tiempos de eliminación entre especies y sexos que se resumen en el cuadro 3 de UNEP/POPS/POPRC.14/INF/4.

110. Unos estudios epidemiológicos han demostrado el vínculo entre los niveles séricos de las PFAS y el PFHxS y los del colesterol, las lipoproteínas, los triglicéridos y los ácidos grasos libres (Fisher y otros, 2013; Steenland y otros, 2009; Starling y otros, 2014). En un análisis transversal de adultos canadienses se observó una relación importante entre el PFHxS y los parámetros del colesterol (colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), relación entre el CT y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), y colesterol no HDL) tras ponderar la estrategia de muestreo (Fisher y otros, 2013). No se demostró la relación entre PFOA y PFOS y los resultados del colesterol. En un estudio del Proyecto de Salud C8 con los residentes en las inmediaciones de una planta de productos químicos se constató un aumento monótono y positivo del colesterol con un decil creciente de PFHxS (y también de PFOA y PFOS) (Steenland y otros, 2009). En cambio, Nelson y otros (2010) registraron una asociación negativa entre el PFHxS y el TC, el no HDL y el LDL en la población general de los Estados Unidos (NHANES, 2002-3), si bien observaron asociaciones positivas en el caso del PFOA, el PFOS y el PFNA. En un estudio con mujeres embarazadas de Noruega se constató una asociación positiva entre el colesterol HDL y cinco PFAS, entre ellas el PFHxS (Starling y otros, 2014). En otro estudio con mujeres embarazadas, en esta ocasión españolas, se determinó que el PFOS y el PFHxS guardaban una relación positiva con la tolerancia deficiente a la glucosa y la diabetes mellitus gestacional (Matilla-Santander y otros, 2017).

111. Los efectos del PFHxS en la ruta de las hormonas tiroideas se han demostrado en algunos estudios epidemiológicos. Según unos resultados, los niveles totales de T4 aumentan en paralelo a los niveles de PFHxS en la población general de los Estados Unidos, y también se han observado relaciones positivas, si bien no importantes, entre los niveles totales de T4 y el PFOS y el PFOA (Jain, 2013). En otro estudio de la misma población se estableció una relación entre los niveles séricos elevados de PFHxS y el aumento de los niveles totales de T3 y T4 de las mujeres (Wen y otros, 2014). En los hombres se observó una asociación negativa entre el PFHxS presente en el suero y la T4 libre (Wen y otros, 2013). Los autores también llegaron a la conclusión de que el riesgo de hipertiroidismo subclínico entre las mujeres aumentaba en paralelo al incremento del PFHxS en el suero (Wen y otros, 2013). En un estudio de casos y testigos del Canadá no se verificó ninguna relación causal entre los niveles séricos de PFHxS, PFOA o PFOS en mujeres embarazadas y el riesgo de hipotiroxinemia (Chan y otros, 2011). En un estudio retrospectivo de nacimientos en la República de Corea se estudió el nexo entre ciertas PFAS y las hormonas tiroideas en la sangre del cordón umbilical. El análisis por género reveló una relación positiva entre la exposición prenatal al PFHxS y la T3 en las niñas, mientras que el PFOS no se vinculó a ningún parámetro relacionado con las tiroides (Shah-Kulkarni y otros, 2016). En otro estudio retrospectivo de nacimientos en los Estados Unidos se observó una correlación negativa entre el nivel de T4 en varones neonatos y la exposición prenatal a PFHxS (Preston y otros, 2018). Valiéndose de datos de la población estadounidense en general, Webster y otros (2016) determinaron que dos indicadores de perturbaciones, los anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (anti-TPO) y el nivel de yodo, no modificaban la relación entre ciertas PFAS y las hormonas tiroideas. No obstante, el PFHxS y el PFOS estaban relacionados negativamente con la T4 libre. En el pequeño grupo con exposición conjunta a unos anti-TPO elevados y unos niveles bajos de yodo se advirtió una relación positiva entre las sustancias PFHxS, PFOA, PFOS y PFNA y las hormonas T3 libre, T3 libre y T4 libre, TSH y TT3 (Webster y otros, 2016). Al examinar de forma sistemática los efectos de ciertas PFAS en mujeres embarazadas y niños se encontraron algunos indicios de relación positiva entre la exposición al PFHxS y PFOS y los niveles de TSH en la sangre materna, pero no de relación importante con la T3 ni la T4 (Ballesteros y otros, 2017).

112. En algunos estudios epidemiológicos en seres humanos se ha examinado la correlación entre los niveles séricos de ciertas PFAS, entre ellas el PFHxS, y los efectos neurotóxicos en los niños o en el desarrollo neurológico infantil. A partir de los datos del Proyecto de Salud C8, Stein y Savitz (2011) examinaron la relación transversal entre las concentraciones séricas de PFOS, PFOA, PFNA y PFHxS en niños de 5 a 18 años de edad (n=10.546) y los casos de TDAH diagnosticados por un médico, según testimonio del propio sujeto o de sus progenitores, tanto si estaban tratándose con medicamentos específicos contra el trastorno como si no. Si bien la sustancia más abundante en este grupo era el PFOA, la relación más estrecha entre exposición y resultado se observó con respecto al PFHxS, que presentaba una razón de tasas elevada para los cuartiles 2 a 4 en comparación con el cuartil más bajo: de 1,44 a 1,59 (los niveles de PFHxS iban de 0,25 a 276,4 ng/ml). No se advirtió ningún vínculo estrecho entre el TDAH y el PFOS, el PFOA y el PFNA (Stein and Stavitz, 2011). En otro estudio realizado en los Estados Unidos a partir de los datos de NHANES 1999-2000 y 2003-2004 también se observó un aumento importante de las probabilidades de TDAH con 1 ug/ml de incremento del nivel sérico de PFHxS (n=571) (Hoffman y otros, 2010). Sin embargo, en este estudio también se estableció una relación positiva entre el PFOS, el PFOA y el PFNA y los casos de TDAH notificados por los progenitores. Los resultados de un estudio sobre los niveles de diversos compuestos perfluorados en la sangre infantil y la relación con la inhibición conductual revelaron una relación importante entre niveles sanguíneos del PFHxS y trastornos de la inhibición conductual en los niños (n=83) (Gump y otros, 2011). En un estudio prospectivo con niños de entre cinco y nueve años de edad de Groenlandia y Ucrania (n=1023), la exposición prenatal elevada al PFHxS en comparación con la exposición prenatal baja también se relacionó con comportamientos problemáticos evaluados con el llamado Cuestionario de Fuerza y Dificultades (Høyer y otros, 2017). Voung y otros (2016) descubrieron una tendencia creciente pero importante entre los niveles prenatales de PFHxS (y de PFOS) y la regulación conductual en niños estadounidenses de 5 y 8 años (n=256).

113. Según unos estudios epidemiológicos, la exposición prenatal e infantil a ciertas PFAS, entre ellas el PFHxS, tienen efectos inmunotóxicos o modulativos. En un estudio japonés con 1.558 parejas de madre e hijo se investigó la relación entre la exposición prenatal a determinadas PFAS y la prevalencia de enfermedades infecciosas hasta los 4 años de vida, y se estableció una relación entre la exposición prenatal al PFOS y al PFHxS y el padecimiento de enfermedades infecciosas (como la otitis media, la neumonía, el virus sincitial respiratorio y la varicela) en los primeros años de vida. En el caso del PFHxS, esa relación se observó solo entre las niñas (razón de tasas: 1,55 (95%; intervalo de confianza: 0,976, 2,45); probabilidad de la tendencia=0,045) (Goudarzi y otros, 2017). Se observó una asociación inversa entre los niveles séricos de PFHxS en las madres y el nivel de anticuerpos contra la rubéola (y de PFOA, PFOS y PFNA) y el número de episodios de gastroenteritis a los 3 años de edad (también en el caso del PFOA) (n=56) (Granum y otros, 2013). En un estudio de cohortes bien realizado, Grandjean y otros (2012), registraron una razón de tasas de 1,78 (95% CI: 1,08; 2,93) con respecto a las concentraciones insuficientes de anticuerpos a la edad de 7 años para la vacuna contra el tétanos y una duplicación de la concentración sérica de PFHxS a los 5 años de edad. En un estudio de seguimiento con dos cohortes de nacimientos de las Islas Feroe, 1997-2000 y 2007-2009, se estableció un nexo entre una reducción importante de los anticuerpos séricos (antes de la dosis de refuerzo) contra la vacuna del tétanos a los cinco años de edad y una duplicación de las concentraciones séricas de PFHxS cuantificadas en el nacimiento. En el caso del PFOA se observó una reducción parecida (Grandjean y otros, 2017a). Según unos modelos de ecuaciones estructurales, la duplicación de la exposición

a cualquiera de las cinco PFAS a los siete años de edad conllevaba, seis años después, una pérdida del 10% al 40% de las concentraciones de anticuerpos contra la difteria. El presente estudio amplía las conclusiones anteriores sobre las respuestas anticorporales deficientes de esta cohorte a edades más tempranas y, por tanto, refuerza la idea de que se necesita fortalecer de forma sustancial la prevención contra la exposición a las PFAS (Grandjean y otros, 2017b). Además, se ha señalado un aumento de los casos de asma en niños expuestos al PFHxS (Dong y otros, 2013; Zhu y otros, 2016; Qin y otros, 2017). En un grupo de niños asmáticos (n=132) se apreció una relación importante entre el aumento del nivel sérico de PFHxS y la disminución de la función pulmonar (Qin y otros, 2017). En un pequeño subgrupo de niños no vacunados contra el sarampión, las paperas y la rubeola, la exposición a PFAS (PFHxS, PFOS y PFCA C8-10) a los 5 años de edad se relacionó con un mayor riesgo de asma. Esa relación se invirtió en el grupo de niños vacunados contra esas enfermedades, pero se observó un nexo entre una duplicación de los niveles séricos de PFHxS a los 13 años y unas probabilidades elevadas de contraer asma y eccema atópico a esa edad, aunque podría tratarse de un resultado casual (Timmermann y otros, 2017). Sin embargo, en un estudio transversal con niños estadounidenses de 12 a 19 años de edad (n=1877) no se observó ningún vínculo entre niveles séricos de PFHxS y asma o sibilancias (Humblet y otros, 2014). Un estudio canadiense (n=1.242) sobre exposición prenatal al PFHxS y marcadores inmunológicos en la sangre del cordón umbilical (IgE, IL-33, TSLP) no reveló ningún vínculo importante (Ashley-Martin y otros, 2015). En un estudio prospectivo de cohortes de nacimiento con 1.056 mujeres se llegó a la conclusión de que la exposición prenatal al PFOA, el PFDA, el PFDOA y el PFHxS aumentaba considerablemente el riesgo de dermatitis atópica en las niñas durante los 24 primeros meses de vida (Chen y otros, 2018b).

114. Algunos estudios indican que ciertas PFAS, entre ellas el PFHxS, podrían afectar a la reproducción de los seres humanos. Los estudios epidemiológicos y los estudios *in vitro* indican que los ácidos perfluoroalquilos podrían interferir en la señalización de las células ováricas y en los parámetros de la salud reproductiva en general. En un estudio reciente se recogió sangre y fluido folicular de 36 personas sometidas a fecundación *in vitro* en los Estados Unidos. Según los resultados, el recuento de folículos de referencia era inversamente proporcional a las concentraciones plasmáticas de PFHxS, por lo que esta PFAS en concreto podría ser un compuesto de interés para la patología ovárica (McCoy y otros, 2017). En un estudio de casos y testigos realizado en Dinamarca se puso de manifiesto una relación estrecha e importante entre los niveles séricos de dos PFAS (PFDA y PFNA) y el aborto espontáneo, y una relación casi importante con el PFHxS, que arrojó una razón de tasas ajustada de 1,53 (95% CI: 0,99, 2,38), mientras que no se apreció ninguna relación con respecto al PFOA y el PFOS (n=56 casos (aborto espontáneo) y 336 controles (nacimiento)) (Jensen y otros, 2016). En un estudio canadiense de cohortes de nacimiento (2008-2011, n=1.625) se determinó un vínculo entre el aumento de las concentraciones de PFOA y PFHxS en el plasma de las mujeres y una menor probabilidad de concebir –cuantificada por un aumento del período de tiempo sin embarazos y más probabilidades de padecer esterilidad–, mientras que en el caso del PFOS no se advirtió ninguna relación importante (Velez y otros, 2015).

115. En la población estadounidense, según los datos de NHANES 2009-2010 (n=1.566), la osteoporosis es mucho más prevalente en los cuartiles superiores de los niveles séricos de PFHxS que en los cuartiles inferiores, con una razón de tasas de 13,2 (95% CI: 2,72 a 64,15). Con respecto al PFOA y el PFNA también se registraron razones de tasas considerables (Khalil y otros, 2016). En un estudio de casos control (n=77 casos y 81 controles) sobre la relación entre los niveles séricos de ciertos contaminantes orgánicos persistentes y el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres inuit de Groenlandia, Wielsøe y otros constataron una importante relación positiva entre el riesgo de padecer cáncer de mama y el PFHxS (Wielsøe y otros, 2017).

2.4.4 Toxicidad de las mezclas y efectos combinados de múltiples factores de perturbación

116. En el apartado siguiente se resumen algunos estudios publicados, fruto de experimentos de laboratorio o de estudios sobre el terreno, en los que se han revelado los efectos combinados de algunos productos químicos (incluido el PFHxS). Los compuestos se han estudiado combinados entre sí, de ahí que los efectos observados no puedan atribuirse necesariamente a una sustancia concreta, sino a las mezclas de las sustancias sometidas a ensayos. Como se observa en muchas de las referencias que se citan en el presente perfil de riesgo, el PFHxS casi siempre se detecta junto con otras PFAS (por ejemplo, el PFOS y el PFOA) en las muestras de sangre de niños y otros sujetos. Por tanto, deben tenerse en cuenta las múltiples vías de exposición y las múltiples rutas que pueden seguir los efectos adversos, especialmente en el caso de los niños (Winkens y otros, 2017). No se sabe mucho de la toxicidad de las mezclas de PFAS en condiciones importantes desde el punto de vista ambiental, pero en algunos estudios se han investigado los efectos de las mezclas de las PFAS detectadas con más frecuencia en el suero de los seres humanos. Se observó un efecto más que aditivo en una mezcla de PFHxS, PFOS, PFOA, PFNA y PFDA cuando se la sometió a pruebas para determinar su actividad antiandrogénica *in vitro* con una concentración correspondiente a 1 µM de cada uno de los componentes de la mezcla (Kjeldsen y Bonfeld-Jørgensen, 2013). Al someter a prueba unas combinaciones binarias de PFOA + PFNA, PFHxA, PFOS o PFHxS para ver si activaban los PPAR alfa *in vitro* se obtuvieron unas curvas de concentración-respuesta que coincidían con las curvas previstas para la adición de las respuestas y la adición de las concentraciones con una concentración baja (1 a 32 µM) (Wolf y otros, 2014). Una mezcla de 10 PFAS (entre ellas el PFHxS) en dosis equimolares (concentración final de cada PFAS: 1,56 a 50 µM) actuó de forma aditiva cuando se sometió a una prueba de transactivación de los PPAR alfa de la nerpa del Baikal (Ishibashi y otros, 2011). En unos estudios de viabilidad de PFAS por separado y combinadas (C4 a C11) se registró una relación monótona evidente

entre concentraciones y respuestas en las células del hígado humano. Los resultados de las tres mezclas binarias de PFAS, una de ellas de PFHxA con PFHxS, pusieron de manifiesto que con concentraciones efectivas de CI0, CI10 y CI50 en las mezclas se producían efectos sinérgicos, aunque por debajo de CI20 esos efectos solo se daban si se aumentaban la proporción de PFSA (Hu y otros, 2014).

117. En un reciente estudio de toxicidad del desarrollo en las ratas se observó un efecto más pronunciado sobre los niveles séricos de T4, los parámetros antiandrogénicos y el peso hepático en el grupo expuesto a una combinación de PFHxS y una mezcla de perturbadores endocrinos (EDmix) que cuando se experimentó con PFHxS y EDMix por separado, lo que indica que los dos compuestos, pese a tener mecanismos de acción diferentes, potencian sus respectivos efectos en relación con diversos parámetros (Ramhøj y otros, 2018).

118. En un estudio con osos polares de Groenlandia oriental (n=10) se verificaron correlaciones importantes entre los PFCA y los PFSA, de un lado, y la actividad enzimática productora de neurotransmisores y la densidad de los receptores de neurotransmisores, de otro (Pedersen y otros, 2015). La suma de PFSA (C4 a C10) en el cerebro promediaba 28,8 ng/ de peso corporal, de los que el PFOS representaba el 91% (promedio del PFHxS: 1,1 ng/g de peso corporal ~3,81%). Los PFCA y los PFSA guardaban una relación negativa con la densidad del receptor muscarínico de acetilcolinesterasa. El sistema colinérgico también resultó afectado en el estudio de ratones de Viberg y otros (2013). Además, se determinaron las concentraciones de once hormonas esteroideas en ocho regiones del cerebro, pero los niveles no se podían explicar en razón de las concentraciones séricas. El análisis correlativo demostró una asociación positiva entre la suma de PFAS y la suma de PFSA y la 17-hidroxipregnenolona, y varios esteroides guardaban una correlación importante con la suma de PFCA. Los resultados indican que el aumento de la concentración de PFAS bioacumulativas coincide con un incremento de las hormonas esteroideas en el cerebro (Pedersen y otros, 2016). Estos estudios indican que la concentración de ciertas PFAS en los osos polares de Groenlandia oriental ha superado el umbral establecido para las alteraciones neuroquímicas y hormonales (Pedersen y otros, 2015; 2016).

119. En un estudio reciente sobre los osos polares de Svalbard se apreció una relación negativa entre determinadas PFAS (incluido el PFHxS), los niveles séricos y algunas hormonas tiroideas, y los resultados indican que las PFAS, al alterar los niveles de la T3 libre, contribuyen a una posible alteración de la homeostasis de la hormona tiroidea de los osos polares (Bourgeon y otros, 2017). En todas las sustancias estudiadas (PCB, plaguicidas clorados y Σ PFAS) se registró una relación negativa entre los niveles de T3 y los contaminantes que indica que la T3 podría ser más sensible que las demás hormonas tiroideas. Según un estudio de las osas polares de Svalbard y sus cachorros, entre 1998 y 2008 los niveles de PFHxS no se redujeron y rebasaron los límites relacionados con efectos en la salud de los seres humanos, como efectos neuroconductuales y alteraciones del colesterol sérico (Bytingsvik y otros, 2012).

120. Los estudios experimentales y la epidemiología humana indican que el PFHxS puede afectar al metabolismo lipídico (véase sección 2.4.2 y 2.4.3). Según Tartu y otros (2017a), la dieta y el estado metabólico son los principales factores que determinan la cantidad de PFAS presente en el organismo de las osas polares de Svalbard, y factores como el ayuno inciden en los niveles de PFHxS que acumulan esas hembras (Tartu y otros, 2017a). En este estudio, los niveles de PFHxS presentaban una importante correlación negativa con la uréa: la tasa de creatina indicaba un estado de ayuno. Algunas PFAS (Σ_6 PFCA con una cadena de carbono de 6 a 13 y Σ_2 PFSA con 6 y 8 carbonos) contribuyen a los efectos de múltiples factores de perturbación que se observan en los osos polares de Svalbard. En un estudio reciente, Tartu y otros (2017b) han demostrado la relación entre la exposición a las PFAS y los biomarcadores de energía metabólica (genes relacionados con los lípidos, síntesis y elongación de ácidos grasos en el tejido adiposo y colesterol, HDL y triglicéridos séricos). Estos efectos eran más pronunciados cuando se combinaban con la reducción de la extensión y el espesor de los hielos marinos, señal del efecto sinérgico negativo de la reducción de los hielos marinos debida al clima y las PFAS (y otros compuestos organohalogenados) (Tartu y otros, 2017b).

121. Los depredadores superiores del Ártico, como los osos polares, son algunas de las especies más contaminadas del mundo (Letcher y otros, 2010) y atraviesan períodos estacionales de gran demanda de energía a causa de las variaciones en temperatura, disponibilidad de alimentos, reproducción e hibernación. Como se describe en la sección 2.2.3, es bien sabido que algunas PFAS se bioacumulan en compartimentos ricos en proteínas (riñón, hígado, sangre, etc.), pero no está clara la manera en que la condición física (como la inanición) afecta a la concentración y distribución de esas PFAS en los tejidos y a su potencial tóxico. Los efectos “cóctel” debidos a una mayor concentración de contaminantes orgánicos persistentes tradicionales en los depósitos de grasa, unidos a los cambios climáticos, también afectarán a esos períodos. El PFHxS tiene una gran afinidad con las proteínas y no sufre biotransformación (Jones y otros, 2003). En los zorros árticos, el tejido adiposo es el único tejido afectado por el estado físico; así, los zorros magros tienen concentraciones de PFHxS tres veces más altas ((95% CI: 1,1, 12) que los rollizos (Aas y otros, 2014). Por tanto, la gran variabilidad estacional de los mamíferos árticos en cuanto a volumen de grasa corporal puede afectar a las concentraciones titulares de ciertas PFAS y aumentar los posibles efectos de estos compuestos durante la época de emaciación. Los efectos no solo están relacionados con el aumento de la concentración de PFAS, sino también con el aumento de la concentración de otros contaminantes orgánicos persistentes en los órganos objeto de estudio durante la época de deterioro físico, lo que puede dar lugar a una mayor toxicidad (examinado en Aas y otros, 2014).

122. En Suecia y Dinamarca se han fijado unos límites acumulativos para las PFAS en el agua potable y las aguas subterráneas en los casos en que se estima que las sustancias actúan juntas en una mezcla. En Suecia, el límite de concentración para la mezcla denominada PFAS11 (PFBS, PFHxS, PFOS, 6:2 FTS, PFBA, PFPeA, PFHxA, PFHxpA, PFOA, PFNA y PFDA) se ha establecido en 90 ng/l; superada esta concentración, deben adoptarse medidas de reducción de riesgos ([https://www.livsmedelsverket.se/en/food-and-content/oonskade-amnen/miljogifter/pfas-in-drinking-water-fish-risk-management#Action levels](https://www.livsmedelsverket.se/en/food-and-content/oonskade-amnen/miljogifter/pfas-in-drinking-water-fish-risk-management#Action%20levels)). En Dinamarca se aplica un enfoque parecido (<http://mst.Dk/media/91517/pfas-administrative-graensevaerdier-27-april-2015-final.pdf>). Los Estados Unidos (https://www.epa.Gov/sites/production/files/2016-06/documents/drinkingwaterhealthadvisories_pfoa_pfos_updated_5.31.16.pdf) y Alemania (<https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/pdfs/pft-in-drinking-water.pdf>) han formulado recomendaciones sobre el contenido de PFOS y PFOA en el agua potable. Además, en la propuesta de una nueva directiva europea del agua potable, que es objeto de examen en la actualidad, se propone un valor límite para el grupo de PFAS, definido por la OCDE. En concreto, se han propuesto unos valores de 0,1 µg/l para cada PFAS por separado, y de 0,5 µg/l para las PFAS en conjunto (http://ec.europa.eu/environment/water/water-drink/pdf/revised_drinking_water_directive_annex.pdf).

3. Resumen de la información

123. El PFHxS, sus sales y los compuestos conexos del PFHxS pertenecen al grupo de PFAS y se han usado como surfactantes, revestimientos resistentes al agua y las manchas para alfombras, papel, cuero y tejidos, y en espumas antiincendio, entre otras aplicaciones, a menudo en sustitución del PFOS. También hay constancia de que se ha producido PFHxS de manera no intencional durante los procesos de fluoración electroquímica usados en la producción de otras PFAS, como el PFOS. Estos compuestos han cumplido funciones surfactantes y de protección contra el agua y las manchas en diversos productos gracias a su estabilidad térmica y sus propiedades hidrófobas y lipóforas.

124. No hay mucha información sobre la fabricación mundial de PFHxS, sus sales y los compuestos conexos del PFHxS en la actualidad. En el pasado, el principal productor era la empresa 3M, y puede que también hubiese algunos fabricantes en el Japón. En cuanto a la producción actual, hay constancia de un fabricante europeo y varios productores radicados en China, pero no hay datos cuantitativos a disposición del público. Algunos países (Australia, el Canadá, China, los Estados Unidos de América, el Japón, los países nórdicos y la Unión Europea) han incluido el PFHxS, sus sales y los compuestos conexos del PFHxS en sus inventarios nacionales de productos químicos, señal de la producción, la importación o el uso, en el pasado o en el presente, de productos que contienen esas sustancias. Las fuentes directas e indirectas de liberaciones de PFHxS al medio ambiente pueden ser muchas, y las emisiones pueden tener lugar por diversas vías, como el aire, el polvo, el agua, los desechos, las aguas residuales y los fangos.

125. Los métodos analíticos para la detección de PFHxS están bien establecidos, pero hoy por hoy resulta difícil calificar y cuantificar analíticamente los precursores de la sustancia por la falta de métodos establecidos. En cualquier caso, en los lixiviados procedentes de vertederos se han detectado precursores como las perfluorohexanosulfonamidas, lo que indica que esos precursores del PFHxS pueden estar usándose en diversas aplicaciones, ya que los vertederos reciben desechos de varias fuentes. También se han detectado FHxSA en las EAFP que fabricaba 3M.

126. Se ha detectado PFHxS en numerosas matrices ambientales de todo el mundo, incluidos el Ártico y la Antártida. Debido a que en el pasado se usaban EAFP que contenían PFHxS y compuestos conexos del PFHxS, se han detectado niveles altos de PFHxS en las proximidades de centros de capacitación en extinción de incendios y aeropuertos civiles y militares. A partir de la persistencia de las PFAS en general, de la extrema estabilidad del enlace C-F y de los datos de vigilancia que revelan la omnipresencia del PFHxS en el medio ambiente del PFHxS, se llega a la conclusión de que el PFHxS es persistente a la degradación biótica y abiótica. Sobre la base de sus propiedades físicas, se sabe que el PFHxS es objeto de un proceso de bioacumulación de proteínas en lugar de una partición en lípidos, motivo por el cual los análisis estándar de FBC y FBA resultan menos válidos. Así, se ha demostrado que, en comparación con los casos del PFOA y el PFOS, el coeficiente de reparto y el FBC son dos parámetros inadecuados de acumulación biológica. En varios estudios se ha registrado bioacumulación y biomagnificación del PFHxS y se han cuantificado sobre el terreno unos FBM y FMT superiores a 1 con respecto a diversas cadenas alimentarias, incluidas algunas de la región del Ártico. El PFHxS se enlaza con fuerza a las proteínas, fenómeno observado en distintas especies. Según los resultados de los estudios, la vida media de PFHxS en el suero humano, por lo general un buen indicador de bioacumulación, es muy alta (de 5,3 a 35 años).

127. El PFHxS es omnipresente en el medio ambiente y la biota de todo el mundo. Varios estudios han notificado exposición a la sustancia en zonas remotas, fenómeno que cabe atribuir al transporte a larga distancia en el medio ambiente. Se ha detectado PFHxS en el aire, la nieve, el agua y la biota (incluidos los seres humanos) de lugares remotos. En los osos polares de Svalbard (Noruega) y en el aire del Ártico canadiense y noruego se han detectado tendencias al alza, debidas con toda probabilidad a un aumento de las emisiones. De todas las PFAS presentes en el plasma de los osos polares, el PFHxS era la tercera más abundante. El mecanismo principal de transporte a regiones remotas como el Ártico son con toda probabilidad las corrientes oceánicas, según corroboran diversos estudios sobre la presencia de PFHxS en aguas de todo el mundo. Sin embargo, no cabe excluir el transporte atmosférico de PFHxS y

sus compuestos conexos toda vez que también se han detectado en la nieve, el agua de lluvia, el aire y los líquenes. Es probable que el PFHxS y sus compuestos conexos lleguen a regiones remotas transportados por el aire y que, una vez allí, esos compuestos conexos se transformen en PFHxS por degradación.

128. Los datos de tendencias ambientales relativos a los niveles de PFHxS no son concluyentes, en la mayoría de las regiones y matrices no se ha observado ninguna tendencia evidente, y unas pocas matrices muestran una tendencia al alza o a la baja. Hay pocos datos sobre los niveles del PFHxS en personas de Asia, continente en que la sustancia siguió produciéndose después de que 3M dejase de fabricarla.

129. Los seres humanos están expuestos al PFHxS principalmente a través de la ingesta de alimentos y el agua potable, pero también en espacios cerrados por la exposición al polvo o a productos de consumo que contengan PFHxS o precursores de este. La exposición a PFHxS por el polvo de las alfombras es una fuente importante de exposición para los niños de corta edad. Después del PFOS y el PFOA, el PFHxS es la PFAS más detectada en las muestras de sangre de la población en general. El PFHxS está presente en la sangre del cordón umbilical y en la leche materna. La leche materna puede ser una fuente importante de exposición a los lactantes, pues hay constancia de que el PFHxS se excreta por esa vía. La contaminación del agua potable puede dar lugar a un aumento de los niveles séricos de PFHxS a causa del prolongado tiempo de eliminación en los seres humanos.

130. En el hígado de los roedores se han observado efectos a causa de la exposición al PFHxS, como aumento de peso hepático, pronunciada hipertrofia hepatocelular, esteatosis y necrosis. En los roedores y los seres humanos se han observado efectos en el metabolismo de lipoproteínas y lípidos hepáticos y alteración de los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas. El PFHxS activa el receptor activado por los proliferadores de peroxisomas (PPAR) de tipo alfa, pero también se observan efectos en ratones sin PPAR alfa, lo que demuestra la existencia de mecanismos de acción independientes de esos receptores. Además, se han constatado efectos en la reproducción de ratones expuestos al PFHxS (disminución del tamaño de las camadas vivas).

131. En experimentos controlados de laboratorio con ratas y ratones se han observado efectos neurológicos y neuroconductuales, y algunos estudios señalan una relación entre la inhibición conductual en los niños y la exposición prenatal e infantil a determinadas PFAS (incluido el PFHxS). Se han apreciado efectos en el sistema endocrino, en particular el sistema hormonal tiroideo, de distintas especies (aves, ratas, osos polares y seres humanos). Además, según varios estudios epidemiológicos, el sistema inmunitario inmaduro y en desarrollo podría ser vulnerable a la exposición a ciertas PFAS, entre ellas el PFHxS, posibilidad que se desprende de las relaciones observadas entre los niveles séricos del PFHxS y el efecto reducido de algunas vacunas y la mayor incidencia de infecciones y asma en los niños.

132. Algunas PFAS, incluido el PFHxS, contribuyen a los efectos inducidos por múltiples factores de perturbación que se han observado en animales del Ártico. Según unos estudios, el nivel de determinadas PFAS en el cerebro de los osos polares supera el umbral fijado para las alteraciones neuroquímicas y hormonales, y puede afectar a la homeostasis tiroidea. El PFHxS se bioacumula en tejidos ricos en proteínas, pero en la época de emaciación el PFHxS también alcanza niveles elevados en los tejidos grasos. La exposición combinada de las PFAS con otros COP tiene consecuencias desconocidas y podría aumentar la toxicidad en las especies sometidas a mucho estrés.

Cuadro 5. Características del PFHxS propias de un COP

Criterio	Cumple el criterio (Sí o no)	Observaciones
Persistencia	Sí	<ul style="list-style-type: none"> En un estudio sobre el terreno realizado a una altitud elevada no se observó fotólisis importante en el agua tras 106 y 20,5 días de exposición al PFHxS (Taniyasu y otros, 2013). Se ha detectado PFHxS en el suelo, el agua y diversas biotas en las inmediaciones de zonas de capacitación en extinción de incendios por el uso (en el pasado) de espumas que contienen PFHxS, lo que demuestra que es una sustancia persistente y no experimenta ninguna degradación abiótica ni biótica en condiciones ambientales normales Bräuning y otros, 2017; Filipovic y otros, 2015). Extrapolando los datos experimentales sobre degradación del PFBS, el PFOS y el PFOA se demuestra la persistencia elevada de estas sustancias (Quinete y otros, 2010; ECHA, 2017a; ECHA, 2013), y a tenor de la estabilidad de los compuestos organofluorados en general (Siegemund y otros, 2000), cabe esperar que el PFHxS tenga las mismas propiedades de persistencia.
Bioacumulación	Sí	<ul style="list-style-type: none"> Detectado en concentraciones elevadas en los depredadores superiores del Ártico (Routti y otros, 2017; Tartu y otros, 2017b; Smithwick y otros, 2005b). Se estima un valor de Log K_{ow} de 5,17, valor que concuerda con el coeficiente estimado del PFOS (Wang y otros, 2011).

Criterio	Cumple el criterio (Sí o no)	Observaciones
		<ul style="list-style-type: none"> • FBM >1 en organismos acuáticos (Haukås y otros, 2007; Houde y otros, 2006; Babut y otros, 2017). • FBM >1 en los organismos terrestres (Riget y otros, 2013, citado en ECHA, 2017a). • FMT >1 en organismos acuáticos (Muñoz y otros, 2017). • Los niveles más altos de PFHxS en la biota se han detectado en osos polares (Smithwick y otros, 2005 a, b; Routti y otros, 2017). • La vida media del PFHxS en los seres humanos es la más alta de todas las registradas respecto de una PFAS y varía entre 5,3 y 35 años (Olsen y otros, 2008; Fu y otros, 2016; Li y otros, 2018; Zhang y otros, 2013).
Potencial de transporte a larga distancia en el medio ambiente	Sí	<ul style="list-style-type: none"> • Hay PFHxS en el aire y la nieve del Ártico (Theobald y otros, 2007, citado en Butt y otros, 2010; Stock y otros, 2007; Genualdi y otros, 2010; Butt y otros, 2010; Wong y otros, 2018; Norwegian Environment Agency M-757, 2017b; Rauert y otros, 2018). • Detección de PFHxS en aguas del océano Ártico (Caliebe y otros, 2005, citado en González-Gaya y otros, 2014; Rosenberg y otros, 2008; Busch y otros, 2010; Cai y otros, 2012; Benskin y otros, 2012; Zhao y otros, 2012, Yeung y otros, 2017). • Las vías de transporte son muy probablemente el agua y el aire (examinado en Butt y otros, 2010; Rauert y otros, 2018 a,b). • La detección de cantidades cada vez mayores de PFHxS en el agua resultante de la fusión de las nieves (Codling y otros, 2014; Meyer y otros, 2011) y en el agua de lluvia (Eschauzier y otros, 2010) es señal de transporte atmosférico de compuestos conexos del PFHxS. • Cada vez se detectan niveles más altos en los depredadores superiores del Ártico lejos de fuentes locales (Routti y otros, 2017; Tartu y otros, 2017b, 2018).
Efectos adversos	Sí	<p>El PFHxS tiene efectos en el hígado y en los niveles séricos de lípidos, colesterol y hormonas tiroideas, y puede perturbar el desarrollo neuronal. Los datos principales son los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efecto en el hígado; aumento de peso hepático, esteatosis hepatocelular pronunciada, esteatosis, necrosis y alteración de los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas en roedores (Butenhoff y otros, 2009; Bijland y otros, 2011; Das y otros, 2016, Chang y otros, 2018). A partir de Buttenhoff y otros (2009) se ha deducido un LOAEL de 0,3 mg/kg de peso corporal por día a partir de la disminución del colesterol sérico observado en todas las dosis, y unos NOAEL de 1 mg/kg de peso corporal por día respecto de los efectos en el aumento de peso hepático y la hipertrofia hepatocelular. • Se observaron efectos reproductivos en ratones (reducción del tamaño de las camadas vivas) a partir de 1,0 mg/kg de peso corporal por día (Chang y otros, 2018). • Los estudios epidemiológicos muestran una relación entre la exposición al PFHxS y las concentraciones séricas de colesterol y lipoproteínas (Fisher y otros, 2013; Steenland y otros, 2009). • En unas ratas macho expuestas a 10 mg de PFHxS por kg durante 42 días se observó un aumento de la hipertrofia e hiperplasia tiroideas proporcional a las dosis (Buttenhoff y otros, 2009). Algunos estudios epidemiológicos muestran una relación entre los niveles séricos de PFHxS y las hormonas tiroideas (Jain, 2013; Wen y otros, 2013; Webster y otros, 2016). • En unos estudios sobre el terreno también se ha observado una correlación entre los niveles séricos de PFHxS y las hormonas tiroideas de algunas aves del Ártico (Nøst y otros, 2013) y los osos polares (Bourgeon y otros, 2017). • Se ha observado neurotoxicidad del desarrollo en ratones (Viberg y otros, 2013; Lee and Viberg, 2013). Indicios epidemiológicos de efectos en el desarrollo cognitivo de los seres humanos (Stein and Stavitz, 2011; Høyer y otros, 2017).

Criterio	Cumple el criterio (Sí o no)	Observaciones
		<ul style="list-style-type: none"> • En unos estudios epidemiológicos se han observado efectos en el sistema inmunológico, como la disminución de los efectos de ciertas vacunas (Grannum y otros, 2013; Grandjean y otros, 2012; 2017a,b), una mayor incidencia del asma (Dong y otros, 2013; Zhu y otros, 2016; Qin y otros, 2017) y más riesgo de infección infantil en correlación con los niveles séricos de PFHxS (Goudarzi y otros, 2017; Grannum y otros, 2013). • Desarrollo retardado de los renacuajos de rana leopardo (<i>Rana pipiens</i>) expuestos a 10 µg/l de PFHxS durante 40 días (Hoover y otros, 2017).

4. Declaración final

133. El PFHxS se emite en el medio ambiente de resultados de la actividad humana, por ejemplo, de los procesos de fabricación, el uso y la eliminación de productos y la gestión de los desechos. El PFHxS es persistente, bioacumulativo y susceptible al transporte a larga distancia en el medio ambiente, lo que convierte a las emisiones de esta sustancia en un problema de contaminación transfronteriza incluso en zonas remotas. A nivel mundial, se ha demostrado la presencia y la distribución del PFHxS en seres humanos, la fauna y flora silvestres, y el medio ambiente. Entre las detecciones se incluyen mediciones en las regiones ártica y antártica.

134. El PFHxS es uno de las PFAS más detectadas en la sangre humana de la población en general y su vida media en los seres humanos es muy larga (de 5,3 a 35 años). Además, se ha detectado PFHxS en la sangre umbilical, el suero y la leche materna del ser humano. Se han detectado concentraciones elevadas de PFHxS en el suelo y el agua potable de las inmediaciones de aeropuertos o centros de capacitación en extinción de incendios, fangos y aguas residuales procedentes de plantas de tratamiento de aguas, y en las proximidades de plantas donde se producen o se usan PFAS o PFHxS, y en el lixiviado de vertederos.

135. Según las publicaciones científicas disponibles, la población en general corre riesgo de sufrir efectos adversos, en particular los niños y grupos de población expuestos a niveles elevados de PFHxS y otras PFAS a través del agua potable.

136. La preocupación por los efectos adversos se relaciona con los efectos observados en el hígado, el sistema hormonal tiroideo y la reproducción, y también se han verificado efectos neurotóxicos y en el desarrollo neurológico. Además, los efectos sobre el metabolismo lipídico y lipoproteico aumentan la preocupación por los seres humanos y los animales del Ártico.

137. Los datos recientes de los estudios de los osos polares de Svalbard (Noruega) han puesto de manifiesto el aumento de los niveles plasmáticos de PFHxS en estos animales. Además, los estudios de los osos polares indican una posible alteración de las hormonas tiroideas como consecuencia de la exposición a algunas PFAS (incluido el PFHxS). En conjunto, estos estudios indican que existe el riesgo de efectos adversos en la vida silvestre.

138. Teniendo en cuenta la persistencia, la bioacumulación, la toxicidad para los mamíferos, incluidos los seres humanos, y la amplia presencia en compartimentos ambientales, incluso en zonas remotas, se llega a la conclusión de que el PFHxS, sus sales y los compuestos conexos del PFHxS, en caso de transporte a larga distancia en el medio ambiente, probablemente causen efectos perjudiciales considerables en la salud humana y el medio ambiente que justifiquen la adopción de medidas a nivel mundial.

5. Referencias

- Material Safety Data Sheet – FC-95 Fluorad Brand fluorochemical surfactant (inactive). http://multimedia.3m.com/mws/mediawebserver?mwsId=SSSSSuUn_zu8lZNU4xtxoY_BPv70kDVFNVu9lxtD7SSSSSS-- (last accessed: 10 January 2018).
- 3M (Minnesota Mining and Manufacturing Co. USA) (1973). Patent: Aqueous film-forming foamable solution useful as fire extinguishing concentrate. Patent No. US5085786.
- 3M (Minnesota Mining and Manufacturing Co. USA) (1981). Patent: Mist suppressant. Patent No. GB 2077765.
- 3M (Minnesota Mining and Manufacturing Co.) (1972). Patent: Ampholytic surfactants and foam concentrates. Patent No. DE2165057.
- 3M (Minnesota Mining and Manufacturing Co.) (1973). Patent: Aqueous mixture preventing the burning of very volatile hydrocarbons. Patent No. DE2315326.
- 3M (Minnesota Mining and Manufacturing Co. USA) (1992). Patent: Aqueous film-forming foamable solution useful as fire extinguishing concentrate. Patent No. US5085786.
- 3M (Minnesota Mining and Manufacturing Co. USA) (1999). The science of organic fluorochemistry. US EPA Public Docket OPPT-2002-0043-0006.
- 3M (Minnesota Mining and Manufacturing Co. USA) (2000a). Letter to Charles Auer. Re: Phase-out Plan for POSF-Based Products. US EPA Administrative Record 226, No. 600 (AR226-0600).
- 3M (Minnesota Mining and Manufacturing Co. USA) (2000b). Sulfonated Perfluorochemicals in the Environment: Sources, Dispersion, Fate and Effects. US EPA Administrative Record 226, No. 545 (AR226-0545).
- Aas CB, Fuglei E, Herzke D, Yoccoz NG, Routti H (2014). Effect of body condition on tissue distribution of perfluoroalkyl substances (PFASs) in Arctic fox (*Vulpes lagopus*). *Environ Sci Technol.* 48(19):11654-61. Erratum in: *Environ Sci Technol.* 48(22):13558.
- ACD/Percepta, version 14.2.0, ACD/pka Classic module, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com, 2017.
- ACD/Percepta, version 14.2.0, ACD/pka GALAS module, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com, 2017.
- Ahrens L (2011). Polyfluoroalkyl compounds in the aquatic environment: a review of their occurrence and fate. *J. Environ. Monit.* 13, 20-31 (Critical Review).
- Ahrens L, Xie Z, Ebinghaus R (2010). Distribution of perfluoroalkyl compounds in seawater from northern Europe, Atlantic Ocean, and Southern Ocean. *Quimiosfera.* 78(8):1011-6.
- Ahrens L, Siebert U, Ebinghaus R (2009). Total body burden and tissue distribution of polyfluorinated compounds in harbor seals (*Phoca vitulina*) from the German Bight. *Mar Pollut Bull.* 58(4), 520-525.
- Ahrens L, Norström K, Viktor T, Cousins AP, Josefsson S (2015). Stockholm Arlanda Airport as a source of per- and polyfluoroalkyl substances to water, sediment and fish. *Quimiosfera.* 129:33-8.
- Alava JJ, McDougall MRR, Bobor-Córdova MJ, Calle P, Riofrio M, Calle N, Ikonomou MG, Gobas FAPC (2015). Chapter 3. Perfluorinated chemicals in sediments, lichens and seabirds from the Antarctic peninsula – environmental assessment and management perspectives in Emerging pollutants in the environment – current and further implications. <https://www.intechopen.com/books/emerging-pollutants-in-the-environment-current-and-further-implications/perfluorinated-chemicals-in-sediments-lichens-and-seabirds-from-the-antarctic-peninsula-environmenta>
- Allred BM, Lang JR, Barlaz MA, Field JA (2014). Orthogonal zirconium diol/C18 liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of poly and perfluoroalkyl substances in landfill leachate. *J Chromatogr A.* 2014 Sep 12;1359:202-11.
- Allred BM, Lang JR, Barlaz MA, Field JA (2015). Physical and Biological Release of Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs) from Municipal Solid Waste in Anaerobic Model Landfill Reactors. *Environ Sci Technol.* 7;49(13):7648-56.
- AMAP, 2017. AMAP Assessment 2016: Chemicals of Emerging Arctic Concern. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo, Norway. xvi+353pp
- Andersen ME, Butenhoff JL, Chang SC, Farrar DG, Kennedy GL Jr, Lau C, Olsen GW, Seed J, Wallace KB (2008). Perfluoroalkyl acids and related chemistries--toxicokinetics and modes of action. *Toxicol Sci.* 102(1), 3-14.

- Arp, H. P., Niederer, C., & Goss, K. U. (2006). Predicting the partitioning behavior of various highly fluorinated compounds. *Environ Sci Technol*, 40(23), 7298-7304.
- Ashley-Martin J, Dodds L, Levy AR, Platt RW, Marshall JS, Arbuckle TE (2015). Prenatal exposure to phthalates, bisphenol A and perfluoroalkyl substances and cord blood levels of IgE, TSLP and IL-33. *Environ Res*. 140:360-8.doi: 10.1016/j.envres.2015.04.010.
- Averina M, Brox J, Huber S, Furberg AS (2018). Perfluoroalkyl substances in adolescents in northern Norway: Lifestyle and dietary predictors. The Tromsø study, Fit Futures 1. *Environ Int*. 114:123-130. doi: 10.1016/j.envint.2018.02.031.
- Augusto S, Máguas C, Branquinho C (2013). Guidelines for biomonitoring persistent organic pollutants (POPs), using lichens and aquatic mosses--a review. *EnvironPollut*.180:330-8. Analizar.
- Babut M, Labadie P, Simonnet-Laprade C, Munoz G, Roger MC, Ferrari BJD, Budzinski H, Sivade E (2017). Per- and poly-fluoroalkyl compounds in freshwater fish from the Rhône River: Influence of fish size, diet, prey contamination and biotransformation. *Sci Total Environ*. 605-606:38-47.
- Backe WJ, Day TC, Field, JA (2013). Zwitterionic, cationic, and anionic fluorinated chemicals in aqueous film forming foam formulations and groundwater from U.S. military bases by nonaqueous large-volume injection HPLC-MS/MS, *Environmental Science & Technology* 47, 5226–5234.
- Baduel C, Mueller JF, Rotander A, Corfield J, Gomez-Ramos M-J (2017). Discovery of novel per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) at a fire fighting training ground and preliminary investigation of their fate and mobility. *Chemosphere* 185, 1030-1038.
- Ballesteros V, Costa O, Iñiguez C, Fletcher T, Ballester F, Lopez-Espinosa MJ (2017). Exposure to perfluoroalkyl substances and thyroid function in pregnant women and children: A systematic review of epidemiologic studies. *Environ Int*. 99:15-28.
- Banzhaf S, Filipovic M, Lewis J, Sparrenbom CJ, Barthel R (2017). A review of contamination of surface-, ground-, and drinking water in Sweden by perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs). *Ambio*. 46(3):335-346.
- Barzen-Hanson KA, Roberts SC, Choyke S, Oetjen K, McAlees A, Riddell N, McCrindle R, Ferguson PL, Higgins CP, Field JA. (2017). Discovery of 40 Classes of Per-and Polyfluoroalkyl Substances in Historical Aqueous Film-Forming Foams (AFFFs) and AFFF-Impacted Groundwater. *Environ Sci Technol*. 21;51(4):2047-2057.
- Beesoon S, Genuis SJ, Benskin JP, Martin JW (2012). Exceptionally high serum concentrations of perfluorohexanesulfonate in a Canadian family are linked to home carpet treatment applications. *Environ Sci Technol*. 46(23):12960-7.
- Bengtson Nash S, Rintoul SR, Kawaguchi S, Staniland I, van den Hoff J, Tierney M, Bossi R (2010). Perfluorinated compounds in the Antarctic region: ocean circulation provides prolonged protection from distant sources. *Environ Pollut*. 158(9):2985-91.
- Benskin JP, De Silva AO, Martin JW (2010). Isomer profiling of perfluorinated substances as a tool for source tracking: a review of early findings and future applications. *Rev Environ Contam Toxicol*. 208:111-60.
- Berg V, Nøst TH, Huber S, Rylander C, Hansen S, Veyhe AS, Fuskevåg OM, Odland JØ, Sandanger TM (2014). Maternal serum concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances and their predictors in years with reduced production and use. *Environ Int*.69:58-66.
- Bijland S, Rensen PC, Pieterman EJ, Maas AC, van der Hoorn JW, van Erk MJ, Havekes LM, Willems van Dijk K, Chang SC, Ehresman DJ, Butenhoff JL, Princen HM (2011). Perfluoroalkyl sulfonates cause alkyl chain length-dependent hepatic steatosis and hypolipidemia mainly by impairing lipoprotein production in APOE*3-Leiden CETP mice. *Toxicol Sci*. 123(1):290-303.
- Bjermo H, Darnerud PO, Pearson M, Barbieri HE, Lindroos A K, Nälsen C, Lindh CH, Jönsson BA, Glynn A (2013). Serum concentrations of perfluorinated alkyl acids and their associations with diet and personal characteristics among Swedish adults. *Mol Nutr Food Res*, 57(12), 2206-2215.
- Bjerregaard-Olesen C, Bossi R, Liew Z, Long M, Bech BH, Olsen J, Henriksen TB, Berg V, Nøst TH, Zhang JJ, Odland JO, Bonefeld-Jørgensen EC (2017). Maternal serum concentrations of perfluoroalkyl acids in five international birth cohorts. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. Volume 220, Issue 2, Part A, Pages 86-93.
- Boiteux V, Dauchy X, Rosin C, Munoz JF (2012). National screening study on 10 perfluorinated compounds in raw and treated tap water in France. *Arch Environ Contam Toxicol* 63(1):1-12.

- Bourgeon S, Riemer AK, Tartu S, Aars J, Polder A, Jenssen BM, Routti H (2017). Potentiation of ecological factors on the disruption of thyroid hormones by organo-halogenated contaminants in female polar bears (*Ursus maritimus*) from the Barents Sea. *Environ Res.* 158:94-104
- Borgå K, Kidd KA, Muir DC, Berglund O, Conder JM, Gobas FA, Kucklick J, Malm O, Powell DE (2012). Trophic magnification factors: considerations of ecology, ecosystems, and study design. *Integr Environ Assess Manag.* 8(1):64-84.
- Brantsæter AL, Whitworth KW, Ydersbond TA, Haug LS, Haugen M, Knutsen HK, Thomsen C, Meltzer HM, Becher G, Sabaredzovic A, Hoppin JA, Eggesbø M, Longnecker MP (2013). Determinants of plasma concentrations of perfluoroalkyl substances in pregnant Norwegian women. *Environ Int.* 54, 74-84.
- Bräuning J, Baduel C, Heffernan A, Rotander A, Donaldson E, Mueller JF (2017). Fate and redistribution of perfluoroalkyl acids through AFFF-impacted groundwater. *SciTotal Environ.* 596-597:360-368.
- Brumovský M, Karásková P, Borghini M, Nizzetto L (2016). Per- and polyfluoroalkyl substances in the Western Mediterranean Sea waters. *Chemosphere* 159:308-16.
- Buck RC, Franklin J, Berger U, Conder JM, Cousins IT, de Voogt P, Jensen AA, Kannan K, Mabury SA, van Leeuwen SP (2011). Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: terminology, classification, and origins. *Integr Environ Assess Manag.* 7(4):513-41.
- Busch J, Ahrens L, Xie Z, Sturm R, Ebinghaus R (2010). Polyfluoroalkyl compounds in the East Greenland Arctic Ocean. *J Environ Monit.* 12(6):1242-6.
- Butenhoff JL, Chang SC, Ehresman DJ, York RG (2009). Evaluation of potential reproductive and developmental toxicity of potassium perfluorohexanesulfonate in Sprague Dawley rats. *Reprod Toxicol* 27(3-4):331-41
- Butt CM, Berger U, Bossi R, Tomy GT (2010). Levels and trends of poly- and perfluorinated compounds in the arctic environment. *Sci Total Environ.* 408(15):2936-65. Analizar.
- Butt CM, Mabury SA, Kwan M, Wang X, Muir DC (2008). Spatial trends of perfluoroalkyl compounds in ringed seals (*Phoca hispida*) from the Canadian Arctic. *Environ Toxicol Chem.* 27(3):542-53.
- Bytingsvik J, van Leeuwen SP, Hamers T, Swart K, Aars J, Lie E, Nilsen EM, Wiig O, Derocher AE, Jenssen BM (2012). Perfluoroalkyl substances in polar bear mother-cub pairs: a comparative study based on plasma levels from 1998 and 2008. *Environ Int.* 15:49:92-9.
- Cai M, Zhao Z, Yin Z, Ahrens L, Huang P, Cai M, Yang H, He J, Sturm R, Ebinghaus R, Xie Z (2012). Occurrence of perfluoroalkyl compounds in surface waters from the North Pacific to the Arctic Ocean. *Environ Sci Technol.* 46(2):661-8.
- Calafat AM, Wong LY, Kuklennyik Z, Reidy JA, Needham LL (2007). Polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. population: data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004 and comparisons with NHANES 1999-2000. *Environ Health Perspect.* 115(11):1596-602.
- Caliebe C, Gerwinski W, Theobald N, Hühnerfuss H (2005). Occurrence of perfluorinated 465 organic acids in the water of the North Sea and Arctic North Atlantic. In Poster presented at Fluoros, Toronto, Canada. (<http://www.chem.utoronto.ca/symposium/fluoros/pdfs/ANA010Theobald.pdf>). Last accessed 16 May 2017.
- Campbell TY, Vecitis CD, Mader BT, Hoffmann MR (2009). Perfluorinated surfactant-chain-length effects on sonochemical kinetics. *J Phys Chem A.* 10;113 (36):9834-42.
- Casal P, Gonzalez-Gaya B, Zhang YF, Reardon AJF, Martin JW, Jimenez B, Dachs J. (2017). Accumulation of Perfluoroalkylated Substances in Oceanic Plankton. *Environmental Science & Technology* 51(5):2766-2775.
- Cassone CG, Taylor JJ, O'Brien JM, Williams A, Yauk CL, Crump D, Kennedy SW (2012a). Transcriptional profiles in the cerebral hemisphere of chicken embryos following in ovo perfluorohexane sulfonate exposure. *Toxicol Sci.* 129 (2):380-91.
- Cassone CG, Vongphachan V, Chiu S, Williams KL, Letcher RJ, Pelletier E, Crump D, Kennedy SW (2012b). In ovo effects of perfluorohexane sulfonate and perfluorohexanoate on pipping success, development, mRNA expression, and thyroid hormone levels in chicken embryos. *Toxicol Sci.* 127(1):216-24.
- Chan E, Burstyn I, Cherry N, Bamforth F and Martin JW (2011). Perfluorinated acids and hypothyroxinemia in pregnant women. *Environmental Research*, 111, 559-564.
- Chang S, Butenhoff JL, Parker GA, Coder PS, Zitzow JD, Krisko RM, Bjork JA, Wallace KB, Seed JG (2018). Reproductive and Developmental Toxicity of Potassium Perfluorohexanesulfonate in CD-1 Mice. *Reprod Toxicol.* pii: S0890-6238(17)30631-7. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.04.007.

- Chen M, Wang Q, Shan G, Zhu L, Yang L, Liu M (2018a). Occurrence, partitioning and bioaccumulation of emerging and legacy per- and polyfluoroalkyl substances in Taihu Lake, China. *Sci Total Environ.* 5;634:251-259.
- Chen Q, Huang R, Hua L, Guo Y, Huang L, Zhao Y, Wang X, Zhang J (2018b). Prenatal exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and childhood atopic dermatitis: a prospective birth cohort study, *Environ Health* 17:8
- Chen L, Hu C, Tsui MMP, Wan T, Peterson DR, Shi Q, Lam PKS, Au DWT, Lam JCW, Zhou B. (2018c). Multigenerational Disruption of the Thyroid Endocrine System in Marine Medaka after a Life-Cycle Exposure to Perfluorobutanesulfonate. *Environ Sci Technol.* 52(7):4432-4439.
- Codling G, Halsall C, Ahrens L, Del Vento S, Wiberg K, Bergknut M, Laudon H, Ebinghaus R. (2014). The fate of per- and polyfluoroalkyl substances within a melting snowpack of a boreal forest. *Environ Pollut.* 191:190-8.
- Conder JM, Gobas FA, Borgå K, Muir DC, Powell DE (2012). Use of trophic magnification factors and related measures to characterize bioaccumulation potential of chemicals. *Integr Environ Assess Manag.* 8(1):85-97.
- Conder JM, Hoke RA, De Wolf W, Russell MH, Buck RC (2008). Are PFCAs bioaccumulative? A critical review and comparison with regulatory criteria and persistent lipophilic compounds. *Environ Sci Technol.* 42(4):995-1003. Analizar.
- Corsini E, Sangiovanni E, Avogadro A, Galbiati V, Viviani B, Marinovich M, Galli CL, Dell'Agli M, Germolec DR (2012). In vitro characterization of the immunotoxic potential of several perfluorinated compounds (PFCs). *Toxicol Appl Pharmacol.* 258(2):248-55.
- D'Agostino, L.A.; Mabury, S.A. (2014). Identification of novel fluorinated surfactants in aqueous film forming foams and commercial surfactant concentrates. *Environmental Science Technology*, 48, 121–129.
- D'Agostino LA, Mabury SA (2017). Certain Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances Associated with Aqueous Film Forming Foam Are Widespread in Canadian Surface Waters. *Environ Sci Technol.* 5; 51 (23):13603-13613.
- Dainippon (Dainippon Ink and Chemicals, Inc., Japan), Kawamura (Kawamura Physical and Chemical Research Institute) (1981). Patent: Fluorine-containing amino sulfonates. Patent No. JP56128750.
- Dainippon (Dainippon Ink and Chemicals, Inc., Japan), Kawamura (Kawamura Physical and Chemical Research Institute) (1983a). Patent: Fluorine-containing sulfobetaine-type amphoteric surfactants. Patent No. JP 58179300.
- Dainippon (Dainippon Ink and Chemicals, Inc., Japan), Kawamura (Kawamura Physical and Chemical Research Institute) (1983b). Patent: Fluoro compound coating compositions. Patent No. JP58213057.
- Dainippon (Dainippon Ink and Chemicals, Inc., Japan), Kawamura (Kawamura Physical and Chemical Research Institute) (1983c). Patent: Foam fire extinguishers. Patent No. JP58039571.
- Dainippon (Dainippon Ink and Chemicals, Inc., Japan) (1979). Patent: Prevention of mist formation over plating baths. Patent No. JP54076443.
- Dainippon (Dainippon Ink and Chemicals, Inc., Japan) (1983a). Patent: Fluoroalkyl surfactants. Patent No. JP 58026850.
- Dainippon (Dainippon Ink and Chemicals, Inc., Japan) (1983b). Patent: Aqueous film-forming foam fire extinguishers. Patent No. JP58050971
- Dainippon (Dainippon Ink and Chemicals, Inc., Japan). (1985). Patent: Foam fire extinguishers with high fire-extinguishing capacity. Patent No. JP60099272.
- Dainippon (Dainippon Ink and Chemicals, Inc., Japan) (1986). Patent: Water film-forming fire extinguishers with high fire-extinguisher power. Patent No. JP61191369.
- Dainippon (Dainippon Ink and Chemicals, Inc., Japan) (1988). Patent: N-(dihydroxypropyl) perfluoroalkanecarbonamide and -sulfonamide derivatives as antifogging agents. Patent No. JP63208561.
- Danish Ministry of Environment (2015). Short-chain Polyfluoroalkyl Substances (PFAS). A literature review of information on human effects and environmental fate and effect aspects of short-chain PFAS. Environmental project No: 1707, 2015.
- Das KP, Wood CR, Lin MJ, Starkov AA, Lau C, Wallace KB, Corton JC, Abbott BD (2016). Perfluoroalkyl acids-induced liver steatosis: Effects on genes controlling lipid homeostasis. *Toxicology.* 378:37-52.
- Dauchy X, Boiteux V, Bach C, Rosin C, Munoz JF (2017). Per- and polyfluoroalkyl substances in firefighting foam concentrates and water samples collected near sites impacted by the use of these foams. *Quimiosfera.* 183:53-61.
- Defu (Wuhan Defu Economic Development Co., Ltd.). 2018. Products. <http://www.defuchemical.com/pages/products.htm#a1> (last accessed: 8 January 2018).

- Del Vento S, Halsall C, Gioia R, Jones K, Dachs J (2012). Volatile per- and polyfluoroalkyl compounds in the remote atmosphere of the western Antarctic Peninsula: an indirect source of perfluoroalkyl acids to Antarctic waters? *Atm. Sondeo. Res*, 3(4): 450-455.
- D'eon JC, Hurley MD, Wallington TJ, Mabury SA (2006). Atmospheric chemistry of N-methyl perfluorobutane sulfonamidoethanol, C₄F₉SO₂N(CH₃)CH₂CH₂OH: kinetics and mechanism of reaction with OH. *Environ Sci Technol*. 40(6):1862-8.
- D'Hollander W, Roosens L, Covaci A, Cornelis C, Reynders H, Campenhou, KV, de Voogt P, Bervoets L (2010). Brominated flame retardants and perfluorinated compounds in indoor dust from homes and offices in Flanders, Belgium. *Chemosphere*, 81(4), 478-487.
- Ding and Peijnenburg (2013). Physicochemical Properties and Aquatic Toxicity of Poly- and Perfluorinated Compounds. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 43:598-678.
- Dong GH, Tung KY, Tsai CH, Liu MM, Wang D, Liu W, Jin YH, Hsieh WS, Lee YL, Chen PC (2013). Serum polyfluoroalkyl concentrations, asthma outcomes, and immunological markers in a case-control study of Taiwanese children. *Environ Health Perspect*. 121(4):507-13.
- Dreyer A, Weinberg I, Temme C, Ebinghaus R (2009). Polyfluorinated compounds in the atmosphere of the Atlantic and Southern Oceans: evidence for a global distribution. *Environ Sci Technol*. 43(17):6507-14.
- ECHA (2017a). Member state committee support document for the identification of perfluorohexane-1-sulphonic acid and its salts as substances of very high concern because of their vPvB (Article 57 E) properties. (<https://echa.europa.eu/documents/10162/40a82ea7-dcd2-5e6f-9bff-6504c7a226c5>). Last accessed 04 October 2017.
- ECHA (2017b). Agreement of the member state committee on the identification of perfluorohexane-1-sulfonic acid and its salts as substances of very high concern. According to Articles 57 and 59 of Regulation (EC) 1907/2006. Adopted on 15 June 2017. (<https://echa.europa.eu/documents/10162/fdc986a0-7479-245a-b64a-7724d1ee760c>).
- ECHA (2017c). Read-Across Assessment Framework (RAAF). https://echa.europa.eu/documents/10162/13628/raaf_en.pdf
- ECHA (2013). Member State Committee support document for identification of Pentadecafluorooctanoic acid (PFOA) as a substance of very high concern because of its CMR and PBT properties. Adopted on 14 June 2013.
- EFSA 2012. Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria; Perfluoroalkylated substances in food: occurrence and dietary exposure. *EFSA Journal* 2012; 10(6):2743. (55 pp.) doi:10.2903/j.efsa.2012.2743. Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal
- Environment Canada (2013). Search Engine for the Results of DSL Categorization. Environment Canada, Gatineau, Quebec, Canada. (<http://www.ec.gc.ca/lcpe-cepa/default.asp?lang=En&n=5F213FA8-1&wsdoc=D031CB30-B31B-D54C-0E46-37E32D526A1F>). Last accessed 16 May 2017.
- Ericson I, Domingo JL, Nadal M, Bigas E, Llebaria X, van Bavel B, Lindström G. 2009. Levels of Perfluorinated Chemicals in Municipal Drinking Water from Catalonia, Spain: Public Health Implications. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 57(4):631-638.
- Ericson Jogsten & Yeung (2017). Analysis of ultra-short chain perfluoroalkyl substances in Swedish environmental waters. Report from Örebro universitet, Forskningscentrum Människa-Teknik-Miljö (MTM)
- Eriksson U, Haglund P, Kärman A (2017). Contribution of precursor compounds to the release of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) from waste water treatment plants (WWTPs). *J Environ Sci (China)*. 61:80-90.
- Eschauzier C, Haftka J, Stuyfzand PJ, de Voogt P. (2010). Perfluorinated compounds in infiltrated river rhine water and infiltrated rainwater in coastal dunes. *EnvironSci Technol*. 44(19):7450-5.
- EWG's Tap Water Database: <https://www.ewg.org/tapwater/contaminant.php?contamcode=E204#.WIMsQ-SWyc>.
- Fair PA, Houde M, Hulsey TC, Bossart GD, Adams J, Balthis L, Muir DC (2012). Assessment of perfluorinated compounds (PFCs) in plasma of bottlenose dolphins from two southeast US estuarine areas: relationship with age, sex and geographic locations. *Mar Pollut Bull*. 64(1):66-74.
- Favreau P, Poncioni-Rothlisberger C, Place BJ, Bouchex-Bellomie H, Weber A, Tremp J, Field JA, Kohler M (2017). Multianalyte profiling of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in liquid commercial products. *Quimiosfera*. 171:491-501.
- Felizeter S, McLachlan MS, de Voogt P. 2012. Uptake of perfluorinated alkyl acids by hydroponically grown lettuce (*Lactuca sativa*). *Environ Sci Technol* 46: 11735-11743

- Filipovic M, Woldegiorgis A, Norström K, Bibi M, Lindberg M, Österås AH (2015). Historical usage of aqueous film forming foam: a case study of the widespread distribution of perfluoroalkyl acids from a military airport to groundwater, lakes, soils and fish. *Chemosphere*.129:39-45.
- Fisher M, Arbuckle TE, Liang CL, LeBlanc A, Gaudreau E, Foster WG, Haines D, Davis K, Fraser WD (2016). Concentrations of persistent organic pollutants in maternal and cord blood from the maternal-infant research on environmental chemicals (MIREC) cohort study. *Environ Health*. 15(1):59.
- Fisher M, Arbuckle TE, Wade M, Haines DA (2013). Do perfluoroalkyl substances affect metabolic function and plasma lipids? -Analysis of the 2007-2009, Canadian Health Measures Survey (CHMS) Cycle 1. *Environ Res*.121:95-103. Erratum in: *Environ Res*.126:221.
- Fitzgerald NJM, Simcik MF, Novak PJ (2018). Perfluoroalkyl substances increase the membrane permeability and quorum sensing response in *Aliivibrio fischeri*. *Environ. Sci. Lett*. 5: 26-31.
- Food Standards Australia New Zealand (2016). Occurrence of perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorohexane sulfonate (PFHxS) in foods and water sampled from contaminated sites. [https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2200FE086D480353CA2580C900817CDC/\\$File/Occurrence-data-report.pdf](https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2200FE086D480353CA2580C900817CDC/$File/Occurrence-data-report.pdf)
- Franklin J (2016). How reliable are field-derived biomagnification factors and trophic magnification factors as indicators of bioaccumulation potential? Conclusions from a case study on per- and polyfluoroalkyl substances. *Integr Environ Assess Manag*. 12(1):6-20.
- Fritztile (2018a). FCP102 SDS (last update 22 July 2015). http://www.fritztile.com/media/2603/fcp102_msds.pdf (last accessed: 10 January 2018)
- Fritztile. (2018b). FCP300 SDS (last update 22 July 2015). http://www.fritztile.com/media/2618/fcp300_msds.pdf (last accessed: 10 January 2018).
- Fromme H, Mosch C, Morovitz M, Alba-Alejandre I, Boehmer S, Kiranoglu M, Faber F, Hannibal I, Genzel-Boroviczeny O, Koletzko B, Völkel W (2010). Pre- and postnatal exposure to perfluorinated compounds (PFCs). *Environ Sci Technol*. 44(18):7123-9.
- Fu JJ, Gao Y, Cui L, Wang T, Liang Y, Qu GB, Yuan B, Wang YW, Zhang AQ, Jiang GB (2016). Occurrence, temporal trends, and half-lives of perfluoroalkyl acids (PFAAs) in occupational workers in China. *Scientific Reports* 6: 38039.
- Fu J, Gao Y, Wang T, Liang Y, Zhang A, Wang Y, Jiang G (2015). Elevated levels of perfluoroalkyl acids in family members of occupational workers: the implication of dust transfer. *Sci. Rep*. 5, 9313.
- Gao Y, Fu J, Cao H, Wang Y, Zhang A, Liang Y, Wang T, Zhao C, Jiang G (2015). Differential accumulation and elimination behavior of perfluoroalkyl Acid isomers in occupational workers in a manufactory in China. *Environ Sci Technol*. 49(11):6953-62.
- Gebbink WA, Glynn A, Darnerud PO, Berger U (2015a). Perfluoroalkyl acids and their precursors in Swedish food: The relative importance of direct and indirect dietary exposure. *Environ Pollut*. 198:108-15.
- Gebbink WA, Glynn A, Berger U (2015b). Temporal changes (1997-2012) of perfluoroalkyl acids and selected precursors (including isomers) in Swedish human serum *Environ Pollut*, 199, 166-173.
- Genualdi S, Lee SC, Shoeib M, Gawor A, Ahrens L, Harner T (2010). Global pilot study of legacy and emerging persistent organic pollutants using sorbent-impregnated polyurethane foam disk passive air samplers. *Environ Sci Technol*. 44(14):5534-9.
- Gewurtz SB, Backus SM, De Silva AO, Ahrens L, Armellin A, Evans M, Fraser S, Gledhill M, Guerra P, Harner T, Helm PA, Hung H, Khera N, Kim MG, King M, Lee SC, Letcher RJ, Martin P, Marvin C, McGoldrick DJ, Myers AL, Pelletier M, Pomeroy J, Reiner EJ, Rondeau M, Sauve MC, Sekela M, Shoeib M, Smith DW, Smyth SA, Struger J, Spry D, Syrgiannis J, Waltho J (2013). Perfluoroalkyl acids in the Canadian environment: multi-media assessment of current status and trends. *Environ Int*. 59:183-200.
- Giesy JP, Naile JE, Khim JS, Jones PD, Newsted JL (2010). Aquatic toxicity of perfluorinated chemicals. *Reviews of Environ. Contam. Toxicol*. 202;1-55.
- Glynn A, Berger U, Bignert A, Ullah S, Aune M, Lignell S, Darnerud PO (2012). Perfluorinated alkyl acids in blood serum from primiparous women in Sweden: serial sampling during pregnancy and nursing, and temporal trends 1996-2010. *Environ Sci Technol*. 46(16):9071-9.
- Goeritz I, Falk S, Stahl T, Schäfers C, Schlechtriem C (2013). Biomagnification and tissue distribution of perfluoroalkyl substances (PFASs) in market-size rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ Toxicol Chem*. 32(9):2078-88.

- Gomis MI, Vestergren R, MacLeod M, Mueller JF, Cousins IT (2017). Historical human exposure to perfluoroalkyl acids in the United States and Australia reconstructed from biomonitoring data using population-based pharmacokinetic modelling. *Environ Int.* 108:92-102.
- González-Gaya B, Dachs J, Roscales JL, Caballero G, Jiménez B (2014). Perfluoroalkylated substances in the global tropical and subtropical surface oceans. *Environ Sci Technol.* 48(22):13076-84.
- Goudarzi H, Miyashita C, Okada E, Kashino I, Chen CJ, Ito S, Araki A, Kobayashi S, Matsuura H, Kishi R (2017). Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and prevalence of infectious diseases up to 4 years of age. *Environ Int.* 104:132-138.
- Gramstad, T.; Haszeldine, R.N. (1957). 512. Perfluoroalkyl Derivatives of Sulphur. Part VI. Perfluoroalkanesulfonic Acids $CF_3 \cdot [CF_2]_n \cdot SO_3H$ ($n=1-7$). *Journal of the Chemical Society*, 2640-2645. <https://doi.org/10.1039/JR9570002640>
- Grandjean P, Andersen EW, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Mølbak K, Weihe P, Heilmann C (2012). Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *JAMA.* 307(4):391-7. Erratum in: *JAMA.* (2012)307(11):1142.
- Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen UB, Timmermann A, Budtz-Jørgensen E (2017a). Estimated exposures to perfluorinated compounds in infancy predict attenuated vaccine antibody concentrations at age 5-years. *J Immunotoxicol.* 14(1):188-195
- Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen UB, Budtz-Jørgensen E (2017b). Serum vaccine antibody concentration in adolescents exposed to perfluorinated compounds. *Environ. Health Perspect.* <https://doi.org/10.1289/EHP275>
- Granum B, Haug LS, Namork E, Stølevik SB, Thomsen C, Aaberge IS, van Loveren H, Løvik M, Nygaard UC (2013). Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood. *J Immunotoxicol.* 10(4):373-9.
- Greaves AK, Letcher RJ, Sonne C, Dietz R (2013). Brain region distribution and patterns of bioaccumulative perfluoroalkyl carboxylates and sulfonates in east Greenland polar bears (*Ursus maritimus*). *Environ Toxicol Chem.* 32(3):713-22.
- Greaves AK, Letcher RJ, Sonne C, Dietz R, Born EW. (2012). Tissue-Specific Concentrations and Patterns of Perfluoroalkyl Carboxylates and Sulfonates in East Greenland Polar Bears. *Environmental Science & Technology* 46(21):11575-11583.
- Guelfo JL and Adamson DT (2018). Evaluation of a national data set for insights into sources, composition, and concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in U.S. drinking water. *Environmental Pollution* 236: 505-513.
- Guelfo JL, Higgins CP (2013). Subsurface transport potential of perfluoroalkyl acids at aqueous film-forming foam (AFFF)-impacted sites. *Environ Sci Technol.* 7;47(9):4164-71.
- Gump BB, Wu Q, Dumas AK, Kannan K (2011). Perfluorochemical (PFC) exposure in children: associations with impaired response inhibition. *Environ Sci Technol.* 45(19):8151-9.
- Gützkow KB, Haug L.S, Thomsen C, Sabaredzovic A, Becher G, Brunborg, G (2012). Placental transfer of perfluorinated compounds is selective in a Norwegian Mother and Child sub-cohort study. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 215, 216-219.
- Gyllenhammar I, Berger U, Sundström M, McCleaf P, Eurén K, Eriksson S, Ahlgren S, Lignell S, Aune M, Kotova N, Glynn A (2015). Influence of contaminated drinking water on perfluoroalkyl acid levels in human serum--A case study from Uppsala, Sweden. *Environ Res.* 140:673-83.
- Hagenaars A, Vergauwen L, De Coen W and Knapen D (2011). Structure-activity relationship assessment of four perfluorinated chemicals using a prolonged zebrafish early life stage test. *Chemosphere*, 82, pp 764-772.
- Hamid H, Li LY, Grace JR (2018). Review of the fate and transformation of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in landfills. *Environ Pollut.* 21; 235:74-84.
- Hansen B, Larsen K M H, Hátún H, Kristiansen R, Mortensen E, Østerhus S (2015). Transport of volume, heat, and salt towards the Arctic in the Faroe Current 1993–2013. *Ocean Sci*, 11, (5), 743-757.
- Hanssen L, Dudarev AA, Huber S, Odland JO, Nieboer E, Sandanger TM (2013). Partition of perfluoroalkyl substances (PFASs) in whole blood and plasma, assessed in maternal and umbilical cord samples from inhabitants of arctic Russia and Uzbekistan. *Science of the Total Environment* 447:430-437

- Haug LS, Thomsen C & Becher G (2009). Time trends and the influence of age and gender on serum concentrations of perfluorinated compounds in archived human samples. *Environ Sci Technol*, 43(6), 2131-2136.
- Haukås M, Berger U, Hop H, Gulliksen B, Gabrielsen GW (2007). Bioaccumulation of per- and polyfluorinated alkyl substances (PFAS) in selected species from the Barents Sea food web. *Environ Pollut*. 148(1):360-71.
- Hekster F, de Voogt P, Pijnenburg A and Laane R (2002). Perfluoroalkylated substances: Aquatic environmental assessment, Report RIKZ/2002.043. Government of the Netherlands Ministry of Infrastructure and the Environment, Amsterdam, The Netherlands. Accessed 22 December 2014 at <http://repository.tudelft.nl>
- Hengxin (Hubei Hengxin Chemical Co., Ltd) (2015). Patent: Chromium fog inhibitor tetraethyl ammonium perfluorohexanesulfonate and its preparation method. Patent No. CN 104611733.
- Hengxin (Hubei Hengxin Chemical Co., Ltd) (2018). Products (HX-601, HX-168). http://www.fluoride-cn.com/product_en.html (last accessed: 8 January 2018).
- Herzke D, Olsson E, Posner S (2012). Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl (PFASs) in consumer products in Norway – A pilot study. *Chemosphere* 88(8), 980-987. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2012.03.035.
- Hoffman K, Webster TF, Weisskopf MG, Weinberg J, Vieira VM (2010). Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and attention deficit/hyperactivity disorder in U.S. children 12-15 years of age. *Environ Health Perspect*. 118(12):1762-7
- Holmstrom KE, Johansson AK, Bignert A, Lindberg P, Berger U (2010). Temporal trends of perfluorinated surfactants in Swedish peregrine falcon eggs (*Falco peregrinus*), 1974-2007. *Environ Sci Technol*. 1;44 (11):4083-8.
- Houde M, Bujas TA, Small J, Wells RS, Fair PA, Bossart GD, Solomon KR, Muir DC (2006). Biomagnification of perfluoroalkyl compounds in the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) food web. *Environ Sci Technol*. 40(13):4138-44.
- Houtz, E. F.; Higgins, C. P.; Field, J. A.; Sedlak, D. L. (2013). Persistence of Perfluoroalkyl Acid Precursors in AFFF-Impacted Groundwater and Soil. *Environ. Sci. Technol.*, 47 (15), 8187–8195.
- Hoover GM, Chislock MF, Tornabene BJ, Guffey SC, Choi YJ, De Perre C, Hoverman JT, Lee L, Sepúlveda MS (2017). Uptake and depuration of four per/polyfluoroalkyl substances (PFASs) in northern leopard frog *Rana pipiens* tadpoles. *Environ. Sci. Technol. Lett.*, 4(10):399–403.
- Hu XC, Dassuncao C, Zhang X, Grandjean P, Weihe P, Webster GM, Nielsen F, Sunderland EM (2018). Can profiles of poly- and Perfluoroalkyl substances (PFASs) in human serum provide information on major exposure sources? *Environ Health*. 17(1):11.
- Hu XC, Andrews DQ, Lindstrom AB, Bruton TA, Schaidler LA, Grandjean P, Lohmann R, Carignan CC, Blum A, Balan SA, Higgins CP, Sunderland EM (2016). Detection of Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs) in U.S. Drinking Water Linked to Industrial Sites, Military Fire Training Areas, and Wastewater Treatment Plants. *Environ Sci Technol Lett*. 3(10):344-350.
- Hu J, Li J, Wang J, Zhang A, Dai J (2014). Synergistic effects of perfluoroalkyl acids mixtures with J-shaped concentration–responses on viability of a human liver cell line. *Chemosphere* 96: 81–88.
- Hu W, Jones PD, Upham BL, Trosko JE, Lau C, Giesy JP (2002). Inhibition of gap junctional intercellular communication by perfluorinated compounds in rat liver and dolphin kidney epithelial cell lines in vitro and Sprague-Dawley rats in vivo. *Toxicol Sci*. 68(2):429-36.
- Huang C, Li X, Jin G (2010). Electro fluorination and its fine-fluorine production branches. *Chemical Production and Technology* 17(4):1–7. 10.3969/j.issn.1006-6829.2010.04.0001 (in Chinese)
- Huang, J, Gang Y, Mei S (2015). PFOS in China: production, application & alternatives. www.basel.int/Implementation/POPsWastes/TechnicalGuidelinesarchives/tabid/2381/ctl/Download/mid/13358/Default.aspx%3Fid%3D13%26ObjID%3D11613+&cd=1&hl=zh-CN&ct=clnk&gl=ch&client=safari (last accessed: 10 January 2018)
- Huber S, Ahrens L, Bårdsen BJ, Siebert U, Bustnes JO, Víkingsson GA, Ebinghaus R, Herzke D (2012). Temporal trends and spatial differences of perfluoroalkylated substances in livers of harbor porpoise (*Phocoena phocoena*) populations from Northern Europe, 1991-2008. *Sci Total Environ*. 419:216-24.
- Huber S, Haug LS, Schlabach M., (2011). Per- and polyfluorinated compounds in house dust and indoor air from northern Norway – A pilot study. *Chemosphere* 84, 1686–1693
- Hundley SG, Sarrif AM, Kennedy GL (2006). Absorption, distribution, and excretion of ammonium perfluorooctanoate (APFO) after oral administration to various species. *Drug Chem. Toxicol*. 29:137–145.

- Humblet O, Diaz-Ramirez LG, Balmes JR, Pinney SM, Hiatt RA (2014). Perfluoroalkyl chemicals and asthma among children 12-19 years of age: NHANES (1999-2008). *Environ Health Perspect.* 122(10):1129-33.
- Hurley S, Goldberg D, Wang M, Park J-S, Petreas M, Bernstein L, Anton-Culver H, Nelson DO, Reynolds P (2018). Time Trends in Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs) in California Women: Declining Serum Levels, 2011–2015. *Environ. Sci. Technol.* 52, 277–287
- Høyer BB, Bonde JP, Tøttenborg SS, Ramlau-Hansen CH, Lindh C, Pedersen HS, Toft G (2017). Exposure to perfluoroalkyl substances during pregnancy and child behaviour at 5 to 9 years of age. *Horm Behav.* pii: S0018-506X(17)30328-8.
- Ishibashi H, Kim EY, Iwata H (2011). Transactivation potencies of the Baikal seal (*Pusa sibirica*) peroxisome proliferator-activated receptor α by perfluoroalkyl carboxylates and sulfonates: estimation of PFOA induction equivalency factors. *Environ Sci Technol.* 45(7):3123-30
- ITEM (Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine). 2.004. Final report: 28-day repeated dermal contact study of 3M test articles in sprague-dawley rats. (226-1874a), US EPA Administrative Record 226.
- Jain RB (2018). Contribution of diet and other factors to the observed levels of selected perfluoroalkyl acids in serum among US children aged 3-11 years, *Environ Res* 161:268-275
- Jain RB (2013). Association between thyroid profile and perfluoroalkyl acids: data from NHANES 2007-2008. *Environ Res.* 126:51-9.
- Jensen TK, Andersen LB, Kyhl HB, Nielsen F, Christesen HT, Grandjean P (2016). Association between Perfluorinated Compound Exposure and Miscarriage in Danish Pregnant Women. *PLoS One.* 10(4): e0123496. (and correction (2016). *PLoS One.* 11(2):e0149366)
- Ji K, Kim Y, Oh S, Ahn B, Jo H and Choi K (2008). Toxicity of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid on freshwater macroinvertebrates (*Daphnia magna* and *Moina macrocopa*) and fish (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27(10), 2159-2168.
- Jiang, W.; Zhang, Y.; Yang, L.; Chu, X.; Zhu, L. 2015. Perfluoroalkyl acids (PFAAs) with isomer analysis in the commercial PFOS and PFOA products in China. *Chemosphere*, 127, 180–187.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.01.049>
- Jin H, Zhang Y, Jiang W, Zhu L, Martin JW (2016). Isomer-specific distribution of perfluoroalkyl substances in blood. *Environ Sci Technol.* 50(14):7808-15.
- Jin C, Sun Y, Islam A, Qian Y, Ducatman A (2011). Perfluoroalkyl Acids Including Perfluorooctane Sulfonate and Perfluorohexane Sulfonate in Firefighters. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 53, 324–328.
- Jiang W, Zhang Y, Yang L, Chu X, Zhu L (2015). Perfluoroalkyl acids (PFAAs) with isomer analysis in the commercial PFOS and PFOA products in China. *Quimiosfera.* 127:180-7.
- Jones PD, Hu W, De Coen W, Newsted JL, Giesy JP (2003). Binding of perfluorinated fatty acids to serum proteins. *Environ Toxicol Chem.* 22(11):2639-49.
- Kaboré HA, Vo Duy S, Munoz G, Méité L, Desrosiers M, Liu J, Sory TK, Sauvé S (2018). Worldwide drinking water occurrence and levels of newly-identified perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances. *Sci Total Environ.* 616-617: 1089-1100
- Kärman A, Ericson I, van Bavel B, Darnerud PO, Aune M, Glynn A, Lignell S, Lindström G (2007). Exposure of perfluorinated chemicals through lactation: levels of matched human milk and serum and a temporal trend, 1996-2004, in Sweden. *Environ Health Perspect.* 115(2):226-30.
- Khalil N, Chen A, Lee M, Czerwinski SA, Ebert JR, DeWitt JC, Kurunthachalam Kannan K (2016). Association of Perfluoroalkyl Substances, Bone Mineral Density, and Osteoporosis in the U.S. Population in NHANES 2009–2010. *Environ Health Perspect.* 124(1): 81–87.
- Kingsley SL, Eliot MN, Kelsey KT, Calafat AM, Ehrlich S, Lanphear BP, Chen A, Braun JM (2018). Variability and predictors of serum perfluoroalkyl substance concentrations during pregnancy and early childhood. *Environ Res.* 165:247-257.
- Kim M, Li LY, Grace JR, Yue C (2015). Selecting reliable physicochemical properties of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs) based on molecular descriptors. *Environ Pollut.* 196:462-72.
- Kim SJ, Shin H, Lee YB, Cho HY (2017). Sex-specific risk assessment of PFHxS using a physiologically based pharmacokinetic model. *Arch Toxicol.* (Epub ahead of print) PubMed PMID: 29143853.

- Kim SK, Lee KT, Kang CS, Tao L, Kannan K, Kim KR, Kim CK, Lee JS, Park PS, Yoo YW, Ha JY, Shin YS, Lee JH (2011). Distribution of perfluorochemicals between sera and milk from the same mothers and implications for prenatal and postnatal exposures. *Environ Pollut.* 159(1):169-74.
- Kissa, E (2001). *Fluorinated Surfactants and Repellents*. Marcel Dekker, Inc., New York.
- Kjeldsen LS, Bonefeld-Jørgensen EC (2013). Perfluorinated compounds affect the function of sex hormone receptors. *Environ Sci Pollut Res Int.* 20(11):8031-44.
- Khalil N, Chen A, Lee M, Czerwinski SA, Ebert JR, DeWitt JC, Kannan K (2016). Association of perfluoroalkyl substances, bone mineral density, and osteoporosis in the U.S. population in NHANES 2009-2010. *Environ Health Perspect* 124:81-87; <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1307909>.
- Kosswig K (2000). Sulfonic Acids, Aliphatic. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. 7th ed. (1999-2015). New York, NY: John Wiley & Sons. Online Posting Date: Jun 15, 2000.
- Kowalczyk J, Ehlers S, Oberhausen A, Tischer M, Fürst P, Schafft H, Lahrssen-Wiederholt M (2013). Absorption, distribution, and milk secretion of the perfluoroalkyl acids PFBS, PFHxS, PFOS, and PFOA by dairy cows fed naturally contaminated feed. *J Agric Food Chem.* 61(12):2903-12.
- Kowalczyk J, Riede S, Schafft H, Breves G, Lahrssen-Wiederholt M (2015). Can perfluoroalkyl acids biodegrade in the rumen simulation technique (RUSITEC)? *Environ Sci Eur.* 27(1):30.
- Kubwabo C, Stewart B, Zhu J, & Marro L (2005). Occurrence of perfluorosulfonates and other perfluorochemicals in dust from selected homes in the city of Ottawa, Canada. *J Environ Monit.* 7(11), 1074-1078.
- Kunacheva C, Tanaka S, Fujii S, Boontanon SK, Musirat C, Wongwattana T, Shivakoti BR. 2011. Mass flows of perfluorinated compounds (PFCs) in central wastewater treatment plants of industrial zones in Thailand. *Chemosphere* 83(6):737-744;
- Kwadijk CJ, Korytár P, Koelmans AA. (2010). Distribution of perfluorinated compounds in aquatic systems in the Netherlands. *Environ Sci Technol.* 44(10):3746-51.
- Kwok KY, Yamazaki E, Yamashita N, Taniyasu S, Murphy MB, Horii Y, Petrick G, Kallerborn R, Kannan K, Murano K, Lam PK (2013). Transport of perfluoroalkyl substances (PFAS) from an arctic glacier to downstream locations: implications for sources. *Sci Total Environ.* 447:46-55.
- Lam JC, Lyu J, Kwok KY, Lam PK (2016). Perfluoroalkyl Substances (PFASs) in Marine Mammals from the South China Sea and Their Temporal Changes 2002-2014: Concern for Alternatives of PFOS? *Environ Sci Technol.* 50(13):6728-36.
- Land M, de Wit CA, Bignert A, Cousins IT, Herzke D, Johansson JH, Martin MW (2018). Temporal trends of perfluoroalkyl acids in humans and in the environment. Summary of Systematic Review SR5. *EviEM*, Stockholm. Additional information on trend can be accessed here: http://www.eviem.se/Documents/projekt/2017/SR5%20Additional%20files/Additional%20file%207_Re-analysed%20time%20trends.pdf
- Lanza HA, Cochran RS, Mudge JF, Olson AD, Blackwell BR; Maul JD, Salice CJ, Anderson TA (2017). Temporal monitoring of perfluorooctane sulfonate accumulation in aquatic biota downstream of historical aqueous film forming foam use areas. *Environmental Toxicology and Chemistry* 36(8), 2022-2029. DOI: 10.1002/etc.3726
- Larsen PD and Delallo L (1989). Cerebrospinal fluid transthyretin in the neonatal and blood-cerebrospinal fluid barrier permeability. *Ann. Neurol.* 25(6): 628-630.
- Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, Rogers JM, Grey BE, Stanton ME, Butenhoff JL, Stevenson LA (2003). Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. II: postnatal evaluation. *Toxicol Sci.* 74(2):382-92
- Lee E, Choi SY, Yang JH, Lee YJ (2016). Preventive effects of imperatorin on perfluorohexanesulfonate-induced neuronal apoptosis via inhibition of intracellular calcium-mediated ERK pathway. *Korean J Physiol Pharmacol.* 20(4):399-406.
- Lee YJ, Choi SY, Yang JH (2014a). PFHxS induces apoptosis of neuronal cells via ERK1/2-mediated pathway. *Chemosphere* 94:121-7.
- Lee YJ, Choi SY, Yang JH (2014b). NMDA receptor-mediated ERK 1/2 pathway is involved in PFHxS-induced apoptosis of PC12 cells. *Sci. Tot Environ.* 491-492: 227-234.
- Lee I, Viberg H (2013). A single neonatal exposure to perfluorohexane sulfonate (PFHxS) affects the levels of important neuroproteins in the developing mouse brain. *Neurotoxicology.* 37:190-6.

- Lescord GL, Kidd KA, De Silva AO, Williamson M, Spencer C, Wang X, Muir DC (2015). Perfluorinated and polyfluorinated compounds in lake food webs from the Canadian high Arctic. *Environ Sci Technol.* 49(5):2694-702.
- Letcher RJ, Morris AD, Dyck M, Sverko E, Reiner EJ, Blair DAD, Chu SG, Shen L (2018). Legacy and new halogenated persistent organic pollutants in polar bears from a contamination hotspot in the Arctic, Hudson Bay Canada. *Sci Total Environ.* 1;610-611:121-136.
- Letcher RJ, Bustnes JO, Dietz R, Jenssen BM, Jørgensen EH, Sonne C, Verreault J, Vijayan MM, Gabrielsen GW (2010). Exposure and effects assessment of persistent organohalogen contaminants in arctic wildlife and fish. *Sci Total Environ.* 408(15):2995-3043.
- Li X, Yeung LW, Taniyasu S, Li M, Zhang H, Liu D, Lam PK, Yamashita N, Dai J (2008). Perfluorooctanesulfonate and related fluorochemicals in the Amur tiger (*Panthera tigris altaica*) from China. *Environ Sci Technol.* 42(19):7078-83.
- Li Y, Fletcher T, Mucs D, Scott K, Lindh CH, Tallving P, Jakobsson K (2018). Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water. *Occup Environ Med.* 75(1):46-51
- Li Y, Gao K, Duo B, Zhang G, Cong Z, Gao Y, Fu J, Zhang A, Jiang G (2017). Analysis of a broad range of perfluoroalkyl acids in accipiter feathers: method optimization and their occurrence in Nam Co Basin, Tibetan Plateau. *Environ Geochem Health.* (Epub ahead of print) PubMed PMID: 28357613.
- Liao C, Wang T, Cui L, Zhou Q, Duan S, Jiang G (2009). Changes in synaptic transmission, calcium current, and neurite growth by perfluorinated compounds are dependent on the chain length and functional group. *Environ Sci Technol.* 43(6):2099-104.
- Lin AY, Panchangam SC, Lo CC (2009). The impact of semiconductor, electronics and optoelectronic industries on downstream perfluorinated chemical contamination in Taiwanese rivers. *Environ Pollut.* 157(4):1365-72.
- Lin AY, Panchangam SC, Ciou PS (2010). High levels of perfluorochemicals in Taiwan's wastewater treatment plants and downstream rivers pose great risk to local aquatic ecosystems. *Quimiosfera.* 80(10):1167-74.
- Llorca M, Farré M, Tavano MS, Alonso B, Koremblit G, Barceló D (2012). Fate of a broad spectrum of perfluorinated compounds in soils and biota from Tierra del Fuego and Antarctica. *Environ Pollut.* 163:158-66.
- Lohmann R, Breivik K, Dachs J, Muir D (2007). Global fate of POPs: current and future research directions. *Environ Pollut.* 150(1):150-65. Analizar.
- Long M, Ghisari M, Bonefeld-Jørgensen EC (2013). Effects of perfluoroalkyl acids on the function of the thyroid hormone and the aryl hydrocarbon receptor. *Environ Sci Pollut Res Int.* 20(11):8045-56
- Lou QQ, Zhang YF, Zhou Z, Shi YL, Ge YN, Ren DK, Xu HM, Zhao YX, Wei WJ, Qin ZF (2013). Effects of perfluorooctanesulfonate and perfluorobutanesulfonate on the growth and sexual development of *Xenopus laevis*. *Ecotoxicol.* 22:1133-1144.
- Ma X, Shan G, Chen M, Zhao J, Zhu L (2018). Riverine inputs and source tracing of perfluoroalkyl substances (PFASs) in Taihu Lake, China. *Sci Total Environ.* 15; 612:18-25.
- MacDonald MM, Warne AL, Stock NL, Mabury SA, Solomon KR & Silbey, PK (2004). Toxicity of perfluorosulfonic acid and perfluorooctanoic acid to *Chironomus tentans*, *Environmental Toxicology and Chemistry.* 23(9):2116-2123.
- Mak Y L, Taniyasu S, Yeung LWY, Lu G, Jin L, Lam PKS, Kannan K, Yamashita N (2009). Perfluorinated compounds in tap water in China and several other countries. *Environ. Sci. Technol.* 2009, 43, 4824–4829
- Martin JW, Mabury SA, Solomon KR, Muir DC. (2003). Bioconcentration and tissue distribution of perfluorinated acids in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ Toxicol Chem,* 22(1), 196-204.
- Martin JW, Asher BJ, Beeson S, Benskin JP and Ross MS (2010). PFOS or PreFOS? Are perfluorooctane sulfonate precursors (PreFOS) important determinants of human and environmental perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure? *Journal of Environmental Monitoring,* 12(11), pp 1979-2004.
- Matilla-Santander N, Valvi D, Lopez-Espinosa MJ, Manzano-Salgado CB, Ballester F, Ibarluzea J, Santa-Marina L, Schettgen T, Guxens M, Sunyer J, Vrijheid M (2017). Exposure to perfluoroalkyl substances and metabolic outcomes in pregnant women: Evidence from the Spanish INMA birth cohorts, *Environ Health Perspect* 124:117004
- McCoy JA, Bangma JT, Reiner JL, Bowden JA, Schnorr J, Slowey M, O'Leary T, Guillette LJ Jr, Parrott BB (2017). Associations between perfluorinated alkyl acids in blood and ovarian follicular fluid and ovarian function in women undergoing assisted reproductive treatment. *Sci Total Environ.* 605-606:9-17
- McGuire M E, Schaefer C, Richards T, Backe WJ, FieldJA, Houtz E, Sedlak DL, Guelfo JL, Wunsch A, Higgins CP (2014). Evidence of Remediation-Induced Alteration of Subsurface Poly- and Perfluoroalkyl Substance Distribution at a Former Firefighter Training Area. *Environ. Sci. Technol.,* 48 (12), 6644–6652.

- Meyer T, De Silva AO, Spencer C, Wania F. (2011) Fate of perfluorinated carboxylates and sulfonates during snowmelt within an urban watershed. *Environ Sci Technol.* 1; 45(19):8113-9.
- Miljeteig C, Strøm H, Gavrilov MV, Volkov A, Jenssen BM, Gabrielsen GW. (2009) High levels of contaminants in ivory gull *Pagophila eburnea* eggs from the Russian and Norwegian Arctic. *Environ Sci Technol.* Jul 15;43(14):5521-8.
- Miteni. 2018. Perfluorinated derivatives (RM70, RM75, RM570). <http://www.miteni.com/Products/perfluorinatedde.html> (last accessed: 8 January, 2018).
- Mogensen UB, Grandjean P, Nielsen F, Weihe P, Budtz-Jørgensen E (2015). Breastfeeding as an Exposure Pathway for Perfluorinated Alkylates. *Environ Sci Technol.*; 49(17):10466-73.
- Munoz G, Budzinski H, Babut M, Drouineau H, Lauzent M, Menach KL, Lobry J, Selleslagh J, Simonnet-Laprade C, Labadie P (2017). Evidence for the Trophic Transfer of Perfluoroalkylated Substances in a Temperate Macrotidal Estuary. *Environmental Science & Technology* 51(15):8450-8459.
- Naile JE, Khim JS, Hong S, Park J, Kwon BO, Ryu JS, Hwang JH, Jones PD, Giesy JP (2013). Distributions and bioconcentration characteristics of perfluorinated compounds in environmental samples collected from the west coast of Korea. *Quimiosfera.* 90(2):387-94.
- Nelson JW, Hatch EE, Webster TF (2010). Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and cholesterol, body weight, and insulin resistance in the general U.S. population. *Environ Health Perspect.* 118(2):197-202.
- Ng CA, Hungerbühler K (2014). Bioaccumulation of perfluorinated alkyl acids: observations and models. *Environ Sci Technol.* 6; 48(9):4637-48.
- NICNAS (2017a). NICNAS IMAP Environment Tier II Assessment for Direct Precursors to Perfluoroheptanesulfonate (PFHpS), Perfluorohexanesulfonate (PFHxS) and Perfluoropentanesulfonate (PFPeS) <https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/imap-assessments/imap-assessments/tier-ii-environment-assessment/s/direct-precursors-to-perfluoroheptanesulfonate-pfhps,-perfluorohexanesulfonate-pfhxs-and-perfluoropentanesulfonate-pfpes>
- NICNAS (2017b). NICNAS IMAP HUMAN HEALTH TIER II ASSESSMENT FOR Perfluoroalkane sulfonates (PFSA) (C5-C7) and their direct precursors https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/imap-assessments/imap-group-assessment-report?assessment_id=444
- NICNAS (2017c). HUMAN HEALTH TIER II ASSESSMENT FOR Indirect precursors of perfluoroalkane sulfonic acids (PFSA) (C5-C7). https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/imap-assessments/imap-group-assessment-report?assessment_id=1809
- NICNAS (2017d). Environment Tier II Assessment for Indirect Precursors to Perfluoroalkyl Sulfonates <https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/imap-assessments/imap-assessments/tier-ii-environment-assessment/s/indirect-precursors-to-perfluoroalkyl-sulfonates>
- Noorlander CW, J. van Leeuwen SP, Dirk te Biesebeek J, Mengelers MJB, Zeilmaker MJ (2011). Levels of Perfluorinated Compounds in Food and Dietary Intake of PFOS and PFOA in The Netherlands. *J. Agric. Food Chem.* 2011, 59, 7496–7505
- Norwegian Environment Agency (2017a). Potential PFBS and PFHxS Precursors. Report M-792/2017. <http://www.miljodirektoratet.no/no/Publikasjoner/2017/August-2017/Potential-PFBS-and-PFHxS-Precursors/>
- Norwegian Environment Agency (2017b). Monitoring of environmental contaminants in air and precipitation. Report M-757/2017. <http://www.miljodirektoratet.no/no/Publikasjoner/2017/September-2017/Monitoring-of-environmental-contaminants-in-air-and-precipitation/>
- Norwegian Environment Agency (2017c). Screening program 2017. Selected PBT compounds. Report M-806/2017 <http://www.miljodirektoratet.no/Documents/publikasjoner/M806/M806.pdf>
- Norwegian Environment Agency (2017d). Screening program 2017. Screening of PFAS and Dechlorane compounds in selected Arctic top predators. Report M-817/2017 <http://www.miljodirektoratet.no/no/Publikasjoner/2017/Desember-2017/Screening-of-PFAS-and-Dechlorane-compounds-in-selected-Arctic-top-predators/>
- Norwegian Environment Agency (2018). Investigation of sources to PFHxS in the environment. Report M-961/2018 <http://www.miljodirektoratet.no/no/Publikasjoner/2018/Februar-2018/Investigation-of-sources-to-PFHxS-in-the-environment/>

- Nyberg E, Aune M, Awad R, Benskin J, Bergh A, Bignert A, Dahlgren H, Danielsson S, de Wit C, Egeback A-L, Ek C, Eriksson U, Kruså M, Näslund M, Sallsten G (2017). Monitoring of POPs in human milk from Stockholm and Gothenburg, 1972-2015. Updated version – 2017-09-01.
<http://nrm.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A1138707&dswid=-7690>
- Nøst TH, Vestergren R, Berg V, Nieboer E, Odland JO, Sandanger TM (2014). Repeated measurements of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) from 1979 to 2007 in males from Northern Norway: Assessing time trends, compound correlations and relations to age/birth cohort. *Environment International* 67:43-53.
- Nøst TH, Helgason LB, Harju M, Heimstad ES, Gabrielsen GW, Jenssen BM (2012). Halogenated organic contaminants and their correlations with circulating thyroid hormones in developing Arctic seabirds. *Sci Total Environ.* 414:248-56.
- Numata J, Kowalczyk J, Adolphs J, Ehlers S, Schafft H, Fuerst P, Müller-Graf C, Lahrssen-Wiederholt M, Greiner M (2014). Toxicokinetics of seven perfluoroalkyl sulfonic and carboxylic acids in pigs fed a contaminated diet. *J Agric Food Chem.* 62(28):6861-70.
- OECD (2014). GUIDANCE ON GROUPING OF CHEMICALS, SECOND EDITION
[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2014\)4&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2014)4&doclanguage=en)
- OECD (2015). Risk reduction approaches for PFASs – A cross-country analysis.
http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-management/Risk_Reduction_Approaches%20for%20PFASS.pdf.
- OECD (2010). Outcome of the 2009 Survey on the Production and Use of PFOS, PFAS, PFOA, PFCA, their Related Substances and Products/Mixtures Containing these Substances.
[http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf?cote=env/jm/mono\(2010\)46&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf?cote=env/jm/mono(2010)46&doclanguage=en).
- OECD (2006a). OECD Test Guideline 123: Partition Coefficient (1-Octanol/Water): Slow-Stirring Method.
- OECD (2006b). Results of the 2006 Survey on Production and Use of PFOS, PFAS, PFOA, PFCA, their Related Substances and Products/Mixtures Containing these Substances, (2006).
[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono\(2006\)36](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono(2006)36)
- OECD (2007). Lists of PFOS, PFAS, PFOA, PFCA, related compounds and chemicals that may degrade to PFCA. ENV/JM/MONO(2006)15 (as revised in 2007).
- OECD (2005). Results of Survey on Production and Use of PFOS, PFAS and PFOA, Related Substances and Products/Mixtures Containing these Substances.
[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono\(2005\)1](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono(2005)1)
- OECD (2002) Co-operation on existing chemicals. Hazard assessment of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and its salts. Dirección de Medio Ambiente. Joint meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology. ENV/JM/RD(2002)17/FINAL (no clasificado).
- Oliaei F, Kriens D, Weber R, Watson A (2012). PFOS and PFC releases and associated pollution from a PFC production plant in Minnesota (USA). *Environmental Science and Pollution Research* 20(4), 1977-1992.
- Olsen GW, Lange CC, Ellefson ME, Mair DC, Church TR, Goldberg CL, Herron RM, Medhdizadehkashi Z, Nobiletta JB, Rios JA, Reagen WK, Zobel LR (2012). Temporal trends of perfluoroalkyl concentrations in American Red Cross adult blood donors, 2000–2010. *Environ. Sci. Technol.* 46, 6330–6338.
- Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, Butenhoff JL, Zobel LR (2007). Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environ Health Perspect.* 115(9):1298-305.
- Olsen GW, Huang HY, Helzlsouer KJ, Hansen KJ, Butenhoff JL, Mandel JH (2005). Historical comparison of perfluorooctanesulfonate, perfluorooctanoate, and other fluorochemicals in human blood. *Environ Health Perspect.* 113(5):539-45.
- Pan Y, Zhu Y, Zheng T, Cui Q, Buka SL, Zhang B, Guo Y, Xia W, Yeung LW, Li Y, Zhou A, Qiu L, Liu H, Jiang M, Wu C, Xu S, Dai J (2017). Novel Chlorinated Polyfluorinated Ether Sulfonates and Legacy Per-/Polyfluoroalkyl Substances: Placental Transfer and Relationship with Serum Albumin and Glomerular Filtration Rate. *Environ Sci Technol.* 3; 51(1):634-644.
- Papadopoulou E, Haug LS, Sabaredzovic A, Eggesbø M, Longnecker MP (2015). Reliability of perfluoroalkyl substances in plasma of 100 women in two consecutive pregnancies. *Environ Res.* 140:421-9.
- Pedersen KE, Letcher RJ, Sonne C, Dietz R, Styrisshave B (2016). Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) - New endocrine disruptors in polar bears (*Ursus maritimus*). *Environ Int.* 96:180-189.

- Pedersen K E, Basu N, Letcher R, Greaves AK, Sonne C, Dietz R, Styrishave B (2015). Brain region-specific perfluoroalkylated sulfonate (PFSA) and carboxylic acid (PFCA) accumulation and neurochemical biomarker responses in east Greenland polar bears (*Ursus maritimus*). *Environ Res.* 138:22-31.
- Perez, F., Nadal, M., Navarro-Ortega, A., Fabrega, F., Domingo, J. L., Barcelo, D., & Farre, M. (2013). Accumulation of perfluoroalkyl substances in human tissues. *Environ Int*, 59, 354-362.
- Place, B.J.; Field, J.A. (2012). Identification of Novel Fluorochemicals in Aqueous Film- Forming Foams (AFFF) Used by the US Military. *Environmental Science Technology* 46, 7120–7127.
- Preston EV, Webster TF, Oken E, Claus Henn B, McClean MD, Rifas-Shiman SL, Pearce EN, Braverman LE, Calafat AM, Ye X, Sagiv SK (2018). Maternal Plasma per- and Polyfluoroalkyl Substance Concentrations in Early Pregnancy and Maternal and Neonatal Thyroid Function in a Prospective Birth Cohort: Project Viva (USA). *Environ Health Perspect.* 126(2):027013.
- Qin XD, Qian ZM, Dharmage SC, Perret J, Geiger SD, Rigdon SE, Howard S, Zeng XW, Hu LW, Yang BY, Zhou Y, Li M, Xu SL, Bao WW, Zhang YZ, Yuan P, Wang J, Zhang C, Tian YP, Nian M, Xiao X, Chen W, Lee YL, Dong GH (2017). Association of perfluoroalkyl substances exposure with impaired lung function in children. *Environ Res.* 155:15-21.
- Quinete N, Orata F, Maes A, Gehron M, Bauer K-H, Moreira I, Wilken R-D (2010). Degradation Studies of New Substitutes for Perfluorinated Surfactants. *Arch Environ Contam Toxicol* 59: 20.
- Ramhøj L, Hass U, Boberg J, Scholze M, Christiansen S, Nielsen F, Axelstad M (2018). Perfluorohexane Sulfonate (PFHxS) and a Mixture of Endocrine Disruptors Reduce Thyroxine Levels and Cause Anti-Androgenic Effects in Rats. *Toxicol Sci.* (in press)
- Rankin K, Mabury SA, Jenkins TM, Washington JW (2016). A North American and global survey of perfluoroalkyl substances in surface soils: Distribution patterns and mode of occurrence. *Quimiosfera.* 161:333-41.
- Rauert C, Shoieb M, Schuster JK, Eng A, Harner T (2018a). Atmospheric concentrations and trends of poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) and volatile methyl siloxanes (VMS) over 7 years of sampling in the Global Atmospheric Passive Sampling (GAPS) network. *Environ Pollut.* 238:94-102.
- Rauert C, Harner T, Schuster JK, Eng A, Fillmann G, Castillo LE, Fentanes O, Villa Ibarra M, Miglioranza KSB, Moreno Rivadeneira I, Pozo K, Aristizábal Zuluaga BH (2018b). Atmospheric concentrations of new POPs and emerging chemicals of concern in the Group of Latin America and Caribbean (GRULAC) region. *Environ Sci Technol.* [Epub ahead of print]
- Ren, Xin-000333444. (2016). China - Reduction and Phase-out of Perfluorooctane Sulfonic Acid (PFOS) in Priority Sectors Project: environmental assessment: Environmental auditing report for Hubei Hengxin Chemical Co., Ltd (English). China: s.n.
<http://documents.worldbank.org/curated/en/779711473149049019/Environmental-auditing-report-for-Hubei-Hengxin-Chemical-Co-Ltd>
- Ren XM, Qin WP, Cao LY, Zhang J, Yang Y, Wan B, Guo LH (2016). Binding interactions of perfluoroalkyl substances with thyroid hormone transport proteins and potential toxicological implications. *Toxicology.* 366-367:32-42.
- Rigét F, Bossi R, Sonne C, Vorkamp K, Dietz R (2013). Trends of perfluorochemicals in Greenland ringed seals and polar bears: indications of shifts to decreasing trends. *Chemosphere* 93(8):1607-14.
- Roos A, Berger U, Järnberg U, van Dijk J, Bignert A (2013). Increasing concentrations of perfluoroalkyl acids in Scandinavian otters (*Lutra lutra*) between 1972 and 2011: a new threat to the otter population? *Environ Sci Technol.* 47(20):11757-65.
- Rosen MB, Das KP, Rooney J, Abbott B, Lau C, Corton JC (2017). PPAR α -independent transcriptional targets of perfluoroalkyl acids revealed by transcript profiling. *Toxicology.* 387:95-107.
- Rosenberg B, DeLaronde J, MacHutchon A, Stern G, Spencer C, Scott B (2008). Spatial and vertical distribution of perfluorinated compounds in Canadian Arctic and sub-arctic ocean water. *Organohalogen Compd.* 70:386–9.
- Rotander, A.; Toms, L.-M.L.; Aylward, L.; Kay, M.; Mueller, J.F. 2015. Elevated levels of PFOS and PFHxS in firefighters exposed to aqueous film forming foam (AFFF). *Environment International* 82, 28–34.
- Routti H, Aars J, Fuglei E, Hanssen L, Lone K, Polder A, Pedersen ÅØ, Tartu S, Welker JM, Yoccoz NG (2017). Emission Changes Dwarf the Influence of Feeding Habits on Temporal Trends of Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Two Arctic Top Predators. *Environ Sci Technol.* 51(20):11996-12006.

- Schaidler, Laurel & Balan, Simona & Blum, Arlene & Q. Andrews, David & J. Strynar, Mark & E. Dickinson, Margaret & M. Lunderberg, David & Lang, Johnsie & F. Peaslee, Graham. (2017). Fluorinated Compounds in U.S. Fast Food Packaging. *Environmental Science & Technology Letters*. 4. 10.1021/acs.estlett.6b00435.
- Schwarzenbach RP, Gschwend PM, Imboden DM. (2002). *Environmental Organic Chemistry*, 2nd Edition. John Wiley & Sons, Inc. ISBN: 978-0-471-35750-6
- Shafique U, Schulze S, Slawik C, Böhme A, Paschke A, Schüürmann G. (2017). Perfluoroalkyl acids in aqueous samples from Germany and Kenya. *Environmental Science and Pollution Research* 24(12):11031-11043
- Shah-Kulkarni S, Kim BM, Hong YC, Kim HS, Kwon EJ, Park H, Kim YJ, Ha EH (2016). Prenatal exposure to perfluorinated compounds affects thyroid hormone levels in newborn girls. *Environ Int*. 94:607-13.
- Siebenaler R, Cameron R, Butt CM, Hoffman K, Higgins CP, Stapleton HM (2017). Serum perfluoroalkyl acids (PFAAs) and associations with behavioral attributes. *Chemosphere*.184: 687-693.
- Siegemund, G., Schwertfeger, W., Feiring, A., Smart, B., Behr, F., Vogel, H., McKusick, B., 2000. Fluorine Compounds, Organic, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Skaar JS, Ræder EM, Lyche JL, Ahrens L, Kallenborn R (2018). Elucidation of contamination sources for poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) on Svalbard (Norwegian Arctic). *Environ Sci Pollut Res Int*. [Epub ahead of print].
- Smithwick M, Muir DC, Mabury SA, Solomon KR, Martin JW, Sonne C, Born EW, Letcher RJ, Dietz R (2005a). Perfluoroalkyl contaminants in liver tissue from East Greenland polar bears (*Ursus maritimus*). *Environ Toxicol Chem*. 24(4):981-6.
- Smithwick M, Mabury SA, Solomon KR, Sonne C, Martin JW, Born EW, Dietz R, Derocher AE, Letcher RJ, Evans TJ, Gabrielsen GW, Nagy J, Stirling I, Taylor MK, Muir DC (2005b). Circumpolar study of perfluoroalkyl contaminants in polar bears (*Ursus maritimus*). *Environ Sci Technol*. 39(15):5517-23.
- Spliethoff HM, Tao L, Shaver SM, Aldous KM, Pass KA, Kannan K, Eadon GA (2008). Use of Newborn Screening Program Blood Spots for Exposure Assessment: Declining Levels of Perfluorinated Compounds in New York State Infants. *Environ. Sci. Technol*. 2008, 42, 5361–5367.
- SPIN (Substances in Preparations in Nordic Countries), 2018. <http://www.spin2000.net/spinmyphp/> (last accessed: 9 January 2018).
- Starling AP, Engel SM, Whitworth KW, Richardson DB, Stuebe AM, Daniels JL, Haug LS, Eggesbø M, Becher G, Sabaredzovic A, Thomsen C, Wilson RE, Travlos GS, Hoppin JA, Baird DD, Longnecker MP (2014). Perfluoroalkyl substances and lipid concentrations in plasma during pregnancy among women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Environ Int*. 62:104-12.
- Steenland K, Tinker S, Frisbee S, Ducatman A, Vaccarino V (2009). Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant. *Am J Epidemiol*. 170(10):1268-78.
- Stein CR, Savitz DA (2011). Serum perfluorinated compound concentration and attention deficit/hyperactivity disorder in children 5-18 years of age. *Environ Health Perspect*. 119(10):1466-71.
- Stock NL, Furdui VI, Muir DC, Mabury SA (2007). Perfluoroalkyl contaminants in the Canadian Arctic: evidence of atmospheric transport and local contamination. *Environ Sci Technol*. 41(10):3529-36.
- Strynar M J & Lindstrom A B (2008). Perfluorinated compounds in house dust from Ohio and North Carolina, USA. *Environ Sci Technol*, 42(10), 3751-3756
- Sundström M, Chang SC, Noker PE, Gorman GS, Hart JA, Ehresman DJ, Bergman A, Butenhoff JL (2012). Comparative pharmacokinetics of perfluorohexanesulfonate (PFHxS) in rats, mice, and monkeys. *Reprod Toxicol*. 33(4):441-51.
- Swedish Chemicals Agency (KEMI) (2015). Occurrence and use of highly fluorinated substances and alternatives. Rapport 7/15.
- Swedish EPA (2016). Höglfluoreradeämnen (PFAS) och Bekämpningsmedel En sammantagen bild av förekomsten i miljön. Report 6709 (in Swedish).
- Taniyasu S, Yamashita N, Yamazaki E, Petrick G, Kannan K (2013). The environmental photolysis of perfluorooctanesulfonate, perfluorooctanoate, and related fluorochemicals. *Quimiosfera*. 90(5):1686-92.
- Tao L, Ma J, Kunisue T, Libelo EL, Tanabe E, Kannan K (2008). Perfluorinated compounds in human breast milk from several Asian countries, and in infant formulas and diary milk from the United States. *Environ Sci Technol* 42; 8597-8602.

- Tartu S, Bourgeon S, Aars J, Andersen M, Lone K, Jenssen BM, Polder A, Thiemann GW, Torget V, Welker JM, Routti H (2017a). Diet and metabolic state are the main factors determining concentrations of perfluoroalkyl substances in female polar bears from Svalbard. *Environ Pollut.* 229:146-158.
- Tartu S, Lille-Langøy R, Størseth TR, Bourgeon S, Brunsvik A, Aars J, Goksøyr A, Munro Jenssen B, Polder A, Thiemann GW, Torget V, Routti H (2017b). Multiple-stressor effects in an apex predator: combined influence of pollutants and sea ice decline on lipid metabolism in polar bear. *Nature scientific reports* 7: 16487.
- Tartu S, Aars J, Andersen M, Polder A, Bourgeon S, Merkel B, Lowther AD, Bytingsvik J, Welker JM, Derocher A, Jenssen BM, Routti H (2018). Choose your poison - Space-use strategy influences pollutant exposure in Barents Sea polar bears. *Environ Sci Technol.* 2018 Jan 24 (web published).
- Taylor KW, Hoffman K, Thayer KA, and Daniels JL (2014). Polyfluoroalkyl chemicals and menopause among women 20-65 years of age (NHANES). *Environ. Health Perspect.* 122:145-150.
- Theobald N, Gerwinski W, Caliebe C, Haarich M (2007). Development and validation of a method for the determination of polyfluorinated organic substances in sea water, sediments and biota. Occurrence of these compounds in the North and Baltic Seas. *Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, und Reaktorsicherheit, Forschungsbericht 202 22 213, UBA-FB 00 001409.* 133 pp. (in German, with English abstract).
- Thompson J, Eaglesham G, Reungoat J, Poussade Y, Bartkow M, Lawrence M, Mueller JF. 2011. Removal of PFOS, PFOA and other perfluoroalkyl acids at water reclamation plants in South East Queensland Australia. *Chemosphere* 82(1):9-17.
- Time (Time Chemical Co., Ltd), (2018). Products. <http://www.groupchem.com/pro-e.html?&p=2> (last accessed: 8 January 2018).
- Timmermann CA, Budtz-Jørgensen E, Jensen TK, Osuna CE, Petersen MS, Steuerwald U, Nielsen F, Poulsen LK, Weihe P, Grandjean P (2017). Association between perfluoroalkyl substance exposure and asthma and allergic disease in children as modified by MMR vaccination. *J Immunotoxicol.* 39-49. doi: 10.1080/1547691X.2016.1254306.
- Tomy GT, Tittlemier SA, Palace VP, Budakowski WR, Braekevelt E, Brinkworth L, Friesen K (2004). Biotransformation of N-ethyl perfluorooctanesulfonamide by rainbow trout (*Onchorhynchus mykiss*) liver microsomes. *Environ Sci Technol.* 38(3):758-62.
- Toms LM, Thompson J, Rotander A, Hobson P, Calafat AM, Kato K, Ye X, Broomhall S, Harden F, Mueller JF (2014). Decline in perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate serum concentrations in an Australian population from 2002 to 2011. *Environ Int.* 71:74-80
- Tonnelier A, Coecke S, Zaldívar, JM (2012). Screening of chemicals for human bioaccumulative potential with a physiologically based toxicokinetic model. *Arco. Toxicol.* 86, 393-403.
- Ulhaq M, Carlsson G, Orn S and Norrgren L (2013). Comparison of developmental toxicity of seven perfluoroalkyl acids to zebrafish embryos. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 36, pp 423-426.
- Ullah S, Huber S, Bignert A, Berger U (2014). Temporal trends of perfluoroalkane sulfonic acids and their sulfonamide-based precursors in herring from the Swedish west coast 1991-2011 including isomer-specific considerations. *Environ Int.* 65:63-72.
- UN Environment (United Nations Environment Programme) (2006). Risk profile: perfluorooctane sulfonate (PFOS). UNEP/POPS/POPRC.2/17/Add.5
<http://chm.pops.int/TheConvention/POPsReviewCommittee/Meetings/POPRC2/POPRC2documents/tabid/106/Default.aspx>
- UN Environment (United Nations Environment Programme) (2003). Additional information related to assessment of bioaccumulation data under Annex D of the Convention. UNEP/POPS/POPRC.3/INF/8/2003
<http://chm.pops.int/TheConvention/POPsReviewCommittee/Meetings/POPRC3/POPRC3documents/tabid/77/Default.aspx>
- UN Environment (United Nations Environment Programme) (2011). Para 122 in Guidance on alternatives to perfluorooctane sulfonic acid and its derivatives. UNEP/POPS/POPRC.6/13/Add.3/Rev.1.
<http://chm.pops.int/Portals/0/download.aspx?d=UNEP-POPS-POPRC.6-13-Add.3-Rev.1.English.pdf>.
- UN Environment (United Nations Environment Programme) 2016). Report of the Persistent Organic Pollutants Review Committee on the work of its twelfth meeting: Risk profile on pentadecafluorooctanoic acid (CAS No: 335-67-1, PFOA, perfluorooctanoic acid), its salts and PFOA-related compounds. UNEP/POPS/POPRC.12/11/Add.2
<http://chm.pops.int/TheConvention/POPsReviewCommittee/Meetings/POPRC12/Overview/tabid/5171/Default.aspx>
- UN Environment (United Nations Environment Programme) (2016) Consolidated guidance on alternatives to perfluorooctane sulfonic acid and its related chemicals, Stockholm Convention Persistent Organic Pollutants Review Committee, UNEP/POPS. POPRC.12.INF/15/Rev.1

- United States Government (2002). Perfluoroalkyl Sulfonates; Significant New Use Rule. *Federal Register*, 67(236), pp 72854-72867.
- United States Government (2007). Perfluoroalkyl Sulfonates; Significant New Use Rule. *Federal Register*, 72(194), pp 57222-57235.
- US EPA (2009). *Long-Chain Perfluorinated Chemicals (PFCs) Action Plan*. United States Environmental Protection Agency, Washington DC, USA. Accessed 10 December 2014 at <http://www.epa.gov>.
- US EPA (2013). Perfluoroalkyl Sulfonates and Long-Chain Perfluoroalkyl Carboxylate Chemical Substances; Final Significant New Use Rule. Published on 22 October 2013.
<https://www.federalregister.gov/documents/2013/10/22/2013-24651/perfluoroalkyl-sulfonates-and-long-chain-perfluoroalkyl-carboxylate-chemical-substances-final>
- Valvia, D, Oulhotea Y, Weiheb P, Dalgård C, Bjerved KS, Steuerwald U, Philippe Grandjean P (2017). Gestational diabetes and offspring birth size at elevated environmental pollutant exposures. *Environment International* 107: 205–215
- Vatten (Shanghai Vatten Chem Hi-tech Co., Ltd) (2018). Amphoteric Fluorinated Surfactant VF-9126.
<http://vatten.com.cn/en/product/Amphoteric-Fluorinated-Surfactant-VF-9126.html> (last accessed: 10 January 2018).
- Vecitis CD, Wang Y, Cheng J, Park H, Mader BT, Hoffmann MR (2010). Sonochemical Degradation of Perfluorooctanesulfonate in Aqueous Film-Forming foams. *Environmental Science & Technology*, 44, 432-438.
- Velez MP, Arbuckle TE, Frazer WD (2015). Maternal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fecundity: the MIREC study. *Human Reproduction*. 30(3): 701–709.
- Viberg H, Lee I, Eriksson P (2013). Adult dose-dependent behavioral and cognitive disturbances after a single neonatal PFHxS dose. *Toxicology*. 304:185-91.
- Vongphachan V, Cassone CG, Wu D, Chiu S, Crump D, Kennedy SW (2011). Effects of perfluoroalkyl compounds on mRNA expression levels of thyroid hormone-responsive genes in primary cultures of avian neuronal cells. *Toxicol Sci*. 120(2):392-402.
- Vuong AM, Yolton K, Webster GM, Sjodin A, Calafat AM, Braun JM, Dietrich KN, Lanphear BP, Chen A (2016). Prenatal polybrominated diphenyl ether and perfluoroalkyl substance exposures and executive function in school-age children. *Environ Res*. 147:556-564.
- Wang Z, Boucher JM, Scheringer M, Cousins IT, Hungerbühler K (2017). Toward a Comprehensive Global Emission Inventory of C(4)-C(10) Perfluoroalkanesulfonic Acids (PFASs) and Related Precursors: Focus on the Life Cycle of C(8)-Based Products and Ongoing Industrial Transition. *Environ Sci Technol*. 18;51(8):4482-4493.
- Wang Z, Cousins IT, Scheringer M, Hungerbühler K (2013). Fluorinated alternatives to long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCAs), perfluoroalkane sulfonic acids (PFASs) and their potential precursors. *Environ Int*. 60:242-8. Analizar.
- Wang Z, MacLeod M, Cousins IT, Scheringer M, Hungerbühler K (2011). Using COSMOtherm to predict physicochemical properties of poly- and perfluorinated alkyl substances (PFASs). *Environ Chem* 8(4):389–98.
- Wang Z, Cousins IT, Scheringer M, Buck RC, Hungerbühler K (2014). Global emission inventories for C4-C14 perfluoroalkyl carboxylic acid (PFCA) homologues from 1951 to 2030, part II: the remaining pieces of the puzzle. *Environ Int*. 2014 69:166-76.
- Wang Z, Cousins IT, Scheringer M. (2015a). Comment on “The environmental photolysis of perfluorooctane sulfonate, perfluorooctanoate, and related fluorochemicals”. *Chemosphere*, 122, 301–303.
- Wang Z, Xie Z, Mi W, Möller A, Wolschke H, Ebinghaus R (2015b). Neutral Poly/Per-Fluoroalkyl Substances in Air from the Atlantic to the Southern Ocean and in Antarctic Snow. *Environ Sci Technol*. 49(13):7770-5.
- Watkins AM, Wood CR, Lin MT, Abbott BD (2015). The effect of perfluorinated chemicals on adipocyte differentiation in vitro. *Mol. Cell. Endocrinol*. 400:90-101
- Webster GM, Rauch SA, Marie NS, Mattman A, Lanphear BP, Venners SA (2016). Cross-Sectional Associations of Serum Perfluoroalkyl Acids and Thyroid Hormones in U.S. Adults: Variation According to TPOAb and Iodine Status (NHANES 2007-2008). *Environ Health Perspect*. 124(7):935-42.
- Wei S, Chen LQ, Taniyasu S, So MK, Murphy MB, Yamashita N, Yeung LW, Lam PK (2007). Distribution of perfluorinated compounds in surface seawaters between Asia and Antarctica. *Mar Pollut Bull*. 54(11):1813-8.

- Wei C, Wang Q, Song X, Chen X, Fan R, Ding D, Liu Y (2018). Distribution, source identification and health risk assessment of PFASs and two PFOS alternatives in groundwater from non-industrial areas. *Ecotoxicol Environ Saf.* 15;152:141-150.
- Weiner B, Yeung LWY, Marchington EB, D'Agostino LA, Mabury SA (2013). Organic fluorine content in aqueous film forming foams (AFFFs) and biodegradation of the foam component 6:2 fluorotelomermercaptoalkylamido sulfonate (6:2 FTSAS). *Environmental Chemistry* 10, 486-493.
- Weiss JM, Andersson PL, Lamoree MH, Leonards PE, van Leeuwen SP, Hamers T (2009). Competitive binding of poly- and perfluorinated compounds to the thyroid hormone transport protein transthyretin. *Toxicol Sci.* 109(2):206-16.
- Wielsoe M, Kern P, Bonefeld-Jorgensen EC (2017). Serum levels of environmental pollutants is a risk factor for breast cancer in Inuit: a case control study. *Environmental Health* 16:56.
- Wilhelm M, Holzer J, Dobler L, Rauchfuss K, Midasch O, Kraft M, Angerer J, Wiesmuller G (2009). Preliminary observations on perfluorinated compounds in plasma samples (1977-2004) of young German adults from an area with perfluorooctanoate contaminated drinking water. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 212 (2), 142–145.
- Winkens K, Vestergren R, Berger U, Cousins IT (2017). Early life exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs): A critical review. *Emerging Contaminants* 3; 55e68
- Wolf CJ, Rider CV, Lau C, Abbott BD (2014). Evaluating the additivity of perfluoroalkyl acids in binary combinations on peroxisome proliferator-activated receptor- α activation. *Toxicology*. 316:43-54.
- Wolf CJ, Takacs ML, Schmid JE, Lau C, Abbott BD (2008). Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor alpha by perfluoroalkyl acids of different functional groups and chain lengths. *Toxicol Sci.* 106(1):162-71.
- Wong F, Shoeiba M, Katsoyiannis A, Eckhardt S, Stohl A, Bohlin-Nizzetto P, Li H, Fellind P, Sua Y, Hung H (2018). Assessing temporal trends and source regions of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in air under the Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP). *Atmospheric Environment* 172 (2018) 65–73.
- Xu L, Krenitsky DM, Seacat AM, Butenhoff JL, Anders MW (2004). Biotransformation of N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl) perfluorooctanesulfonamide by rat liver microsomes, cytosol, and slices and by expressed rat and human cytochromes P450. *Chem Res Toxicol.* 17(6):767-75.
- Yamashita N, Taniyasu S, Petrick G, Wei S, Gamo T, Lam PK, Kannan K (2008). Perfluorinated acids as novel chemical tracers of global circulation of ocean waters. *Quimiosfera.* 70(7):1247-55.
- Yangtze River (Wuhan Yangtze River Fluorine Technology Co., Ltd.), (2018). Products. <http://www.whcjkj.com/product.asp?page=3> (last accessed: 8 January 2018).
- Ye X, Kato K, Wong L-Y, Jia T, Kalathil A, Latremouille J, Calafat AM (2018). Per- and polyfluoroalkyl substances in sera from children 3 to 11 years of age participating in the National Health and Nutrition Examination Survey 2013–2014. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 221(1):9-16
- Yeung LW, Mabury SA (2013). Bioconcentration of aqueous film-forming foam (AFFF) in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ Sci Technol.* 47(21):12505-13.
- Yeung LWY, Robinson SJ, Koschorreck J, Mabury SA (2013). Part II. A Temporal Study of PFOS and Its precursors in Human Plasma from Two German Cities in 1982–2009. *Environmental Sci Technol.* 47 (8): 3875-3882.
- Yeung LWY, Dassuncao C, Mabury S, Sunderland EM, Zhang X, Lohmann R (2017). Vertical Profiles, Sources, and Transport of PFASs in the Arctic Ocean. *Environmental Science & Technology* 51(12):6735-6744.
- Zafeiraki E, Costopoulou D, Vassiliadou I, Leondiadis L, Dassenakis E, Traag W, Hoogenboom RL, van Leeuwen SP (2015). Determination of perfluoroalkylated substances (PFASs) in drinking water from the Netherlands and Greece. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 32(12):2048-57
- Zhang Q, Liu W, Niu Q, Wang Y, Zhao H, Zhang H, Song J, Tsuda S, Saito N (2016). Effects of perfluorooctane sulfonate and its alternatives on long-term potential in the hippocampus CA1 region of adult rats in vitro. *Toxicol. Res* 5: 539-46.
- Zhang Y, Beeson S, Zhu L, and Martin JW (2013). Biomonitoring of perfluoroalkyl acids in human urine and estimates of biological half-life. *Environ. Sci. Technol.* 47:10619-10627.
- Zhao B, Lian Q, Chu Y, Hardy DO, Li XK, Ge RS (2011). The inhibition of human and rat 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 by perfluoroalkylated substances. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 125(1-2):143-7
- Zhao S, Zhu L, Liu L, Liu Z, Zhang Y (2013). Bioaccumulation of perfluoroalkyl carboxylates (PFCAs) and perfluoroalkane sulfonates (PFASs) by earthworms (*Eisenia fetida*) in soil. *Environ Pollut.* 179:45-52.

Zhao S, Fang S, Zhu L, Liu L, Liu Z, Zhang Y (2014). Mutual impacts of wheat (*Triticum aestivum* L.) and earthworms (*Eisenia fetida*) on the bioavailability of perfluoroalkyl substances (PFASs) in soil. *Environ Pollut.* 184:495-501.

Zhao W, Zitzow JD, Weaver Y, Ehresman DJ, Chang SC, Butenhoff JL, Hagenbuch B (2017). Organic Anion Transporting Polypeptides Contribute to the Disposition of Perfluoroalkyl Acids in Humans and Rats. *Toxicol Sci.* 156(1):84-95.

Zhao Z, Xie Z, Möller A, Sturm R, Tang J, Zhang G, Ebinghaus R (2012). Distribution and long-range transport of polyfluoroalkyl substances in the Arctic, Atlantic Ocean and Antarctic coast. *Environ Pollut.* 170:71-7.

Zhu Y, Qin XD, Zeng XW, Paul G, Morawska L, Su MW, Tsai CH, Wang SQ, Lee YL, Dong GH (2016). Associations of serum perfluoroalkyl acid levels with T-helper cell-specific cytokines in children: By gender and asthma status. *Sci Total Environ.* 559:166-73.

Zushi Y, Yamamoto A, Tsunemi K, Masunaga S (2017). Revaluation of stockpile amount of PFOS-containing aqueous film-forming foam in Japan: gaps and pitfalls in the stockpile survey. *Environmental Science and Pollution Research* 24(7), 6736-6745.
