

TESIS DOCTORAL

“Contaminantes ambientales en líquido amniótico y efectos neonatales: un estudio transversal en gestantes de la Isla de Tenerife.”

2015

Ana Isabel Domínguez Bencomo.

Directores: Víctor García Marín (ULL).

**Co-Directores: Guillermo Burillo Putze (ULL), Luis Domínguez Boada (ULPGC), Juan Mario
Troyano Luque (ULL), Octavio Pérez Lultzardo (ULPGC).**

D. Víctor Manuel García Marín, Profesor Titular de Neurocirugía, Departamento de Cirugía, Oftalmología y Otorrinolaringología, de la Universidad de La Laguna.

CERTIFICA:

Que D^a. Ana Isabel Domínguez Bencomo, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado:

“CONTAMINANTES AMBIENTALES EN LÍQUIDO AMNIÓTICO Y EFECTOS NEONATALES: UN ESTUDIO TRANSVERSAL EN GESTANTES DE LA ISLA DE TENERIFE”.

Dicho trabajo reúne las condiciones necesarias para optar al grado de Doctor. Y para que conste, se expide el presente certificado

La Laguna a 14 de Diciembre de 2015

Fdo.: Prof. Dr. Víctor García Marín

D. Guillermo Enrique Burillo Putze, profesor asociado asistencial del Departamento de Medicina Física y Farmacología de la Universidad de La Laguna,

INFORMA:

Que D^a. Ana Isabel Domínguez Bencomo, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado:

“CONTAMINANTES AMBIENTALES EN LÍQUIDO AMNIÓTICO Y EFECTOS NEONATALES: UN ESTUDIO TRANSVERSAL EN GESTANTES DE LA ISLA DE TENERIFE”.

Este trabajo reúne las condiciones necesarias para optar al grado de Doctor, mediante su defensa pública. Y para que conste, se expide el presente informe.

La Laguna a 14 de Diciembre de 2015

Fdo.: Dr. Guillermo Enrique Burillo Putze



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

| 7

D. Luis María Domínguez Boada, Profesor Titular de Toxicología, Departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

CERTIFICA:

Que D^a. Ana Isabel Domínguez Bencomo, ha realizado bajo mi dirección y asesoramiento técnico y científico el trabajo de investigación titulado:

“CONTAMINANTES AMBIENTALES EN LÍQUIDO AMNIÓTICO Y EFECTOS NEONATALES: UN ESTUDIO TRANSVERSAL EN GESTANTES DE LA ISLA DE TENERIFE”.

Una vez revisada la presente memoria, la encuentra apta para su defensa y optar al grado de Doctor. Y para que conste, se expide el presente certificado

Las Palmas de Gran Canaria, 10 de diciembre de 2015

Fdo.: Prof. Dr. Luis Domínguez Boada.

D. Juan Mario Troyano Luque, Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología, Departamento de Cirugía, Oftalmología y Otorrinolaringología, de la Universidad de La Laguna.

CERTIFICA:

Que D^a. Ana Isabel Domínguez Bencomo, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado:

“CONTAMINANTES AMBIENTALES EN LÍQUIDO AMNIÓTICO Y EFECTOS NEONATALES: UN ESTUDIO TRANSVERSAL EN GESTANTES DE LA ISLA DE TENERIFE”.

Dicho trabajo reúne las condiciones necesarias para optar al grado de Doctor. Y para que conste, se expide el presente certificado.

La Laguna a 14 de Diciembre de 2015

Fdo.: Prof. Dr. Juan Mario Troyano Luque



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

D. Octavio Pérez Lutzardo, Profesor Titular de Toxicología, Departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

CERTIFICA:

Que D^a. Ana Isabel Domínguez Bencomo, ha realizado bajo mi dirección y asesoramiento técnico y científico el trabajo de investigación titulado:

“CONTAMINANTES AMBIENTALES EN LÍQUIDO AMNIÓTICO Y EFECTOS NEONATALES: UN ESTUDIO TRANSVERSAL EN GESTANTES DE LA ISLA DE TENERIFE”.

Una vez revisada la presente memoria, la encuentra apta para su defensa y optar al grado de Doctor. Y para que conste, se expide el presente certificado.

Las Palmas de Gran Canaria, 10 de diciembre de 2015

Fdo.: Prof. Dr. Octavio Pérez Lutzardo.

A mis padres Marta y Raúl.

A mi hijo Miguel, mi brújula y mi razón de ser.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar debo agradecer el trabajo de mis Directores de Tesis:

| 15

Al Prof. García-Marín que se prestó a iniciarme en los estudios de doctorado.

Al Prof. Troyano, sin cuya ayuda en la recogida de muestras no hubiese sido posible plantearse siquiera este estudio. Es de justicia además reconocer y agradecer el trabajo de las ginecólogas Anabel Padilla y Margarita Álvarez de la Rosa, también parte indispensable en la recogida de muestras y que participaron en este estudio con un ánimo y compromiso ejemplares.

La participación del Prof. Octavio Pérez-Lutzardo y de los miembros de su Laboratorio de Toxicología de la ULPGC han sido fundamentales para que esta Tesis Doctoral tuviese sentido y cuerpo.

El Prof. Luis Domínguez-Boada, además de autor intelectual del proyecto de investigación, ha estado en todo momento vigilante de su evolución e incluso cuando fue preciso se desplazó a Tenerife, simplemente a prestarme su apoyo y a animarme.

Gracias también al Prof. Carlos Ormazábal Ramos, por ayudarme en los aspectos neonatales de este trabajo.

Gracias a mi paciente compañero David, quien durante meses oía ¡Pero cariño, todavía estoy trabajando en la Tesis!, en lugar de ¡Vamos a dar un paseo!. El es mi contrapeso ideal.

Gracias a mis hermanas que siempre entienden y respetan, pacientemente.

Gracias a todos mis amigos íntimos, quienes enriquecen mi vida. No me mireis de ese modo, sabéis quienes sois. Vuestros conocimientos, interés y aportaciones en esta complicada tarea han sido útiles.

Pero muy especialmente tengo que dar gracias a Guillermo y Elisa, pues sin ellos esta Tesis no existiría. En particular a "mi hermano mayor", por haber sido una fuente persistente y reparadora de nuevas ideas y nuevos retos a largo de toda mi carrera profesional, y por haber sido tan buen amigo.

INDICE

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCCION..... | 21 |
| LA CONTAMINACION EN LA HISTORIA DE LA HUMANIDAD..... | 21 |
| El hombre primitivo..... | 21 |
| La antigüedad y la Edad Media..... | 22 |
| Los tiempos modernos y contemporáneos..... | 22 |
| Accidentes industriales..... | 25 |
| LOS CONTAMINANTES ORGÁNICOS PERSISTENTES..... | 29 |
| Propiedades comunes de los COP..... | 30 |
| Los COP en el medio ambiente..... | 31 |
| Transporte a larga distancia..... | 32 |
| Bioacumulación y biomagnificación..... | 33 |
| Efectos sobre la salud..... | 35 |
| MARCO NORMATIVO..... | 36 |
| El Convenio de Estocolmo..... | 37 |
| Medidas normativas..... | 38 |
| La docena sucia y los 21..... | 40 |
| PLAGUICIDAS..... | 43 |
| Plaguicidas organoclorados (OCs)..... | 46 |
| Otros plaguicidas..... | 57 |
| Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs)..... | 58 |
| Bifenilos policlorados (PCBs)..... | 65 |
| DISRUPTORES ENDOCRINOS..... | 69 |
| Efectos sobre la salud humana..... | 70 |
| BIOMONITORIZACIÓN..... | 78 |
| Métodos analíticos..... | 81 |
| Matrices biológicas de biomonitorización..... | 82 |
| Cabello..... | 83 |
| Uñas..... | 84 |
| La leche materna..... | 85 |
| Saliva..... | 86 |
| El meconio..... | 87 |
| Orina..... | 88 |
| Otras matrices no invasivas..... | 90 |

| | |
|---|------------|
| EXPOSICIÓN A DISRUPTORES ENDOCRINOS EN ESPAÑA. | 93 |
| Exposición de la población general | 93 |
| Exposición ambiental | 94 |
| Exposición en los hogares | 95 |
| Exposición a través de los alimentos..... | 96 |
| Exposición laboral | 98 |
| Exposición durante las etapas más vulnerables | 102 |
| ESTUDIOS EN CANARIAS SOBRE COP EN HUMANOS. | 103 |
| ESTUDIOS DE MATRICES MATERNO-FETALES..... | 105 |
| JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS. | 107 |
| HIPÓTESIS | 109 |
| OBJETIVOS | 109 |
| MATERIAL Y MÉTODO | 113 |
| DISEÑO Y SUJETOS DEL ESTUDIO..... | 113 |
| VARIABLES..... | 114 |
| Variables demográficas..... | 114 |
| Antecedentes obstétricos | 114 |
| Variables prenatales | 114 |
| Variables perinatales | 114 |
| COP ANALIZADOS..... | 115 |
| MÉTODO ANALÍTICO | 118 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 120 |
| RESULTADOS | 123 |
| ASPECTOS DEMOGRÁFICOS Y MATERNOS | 123 |
| ASPECTOS NEONATALES | 125 |
| POCs | 127 |
| PCBs..... | 131 |
| PAHs | 136 |
| DISCUSIÓN..... | 145 |
| CONCLUSIONES | 157 |
| BIBLIOGRAFÍA | 159 |
| ANEXO. | 169 |

INTRODUCCIÓN.

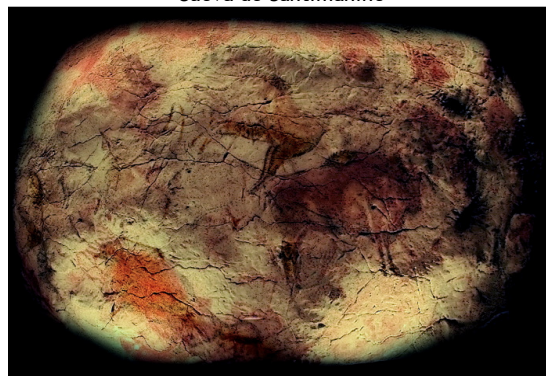
LA CONTAMINACION EN LA HISTORIA DE LA HUMANIDAD.

Los procesos de contaminación atmosférica originados a partir de las actividades del hombre se pueden encontrar desde los albores de la civilización. A medida que la población aumenta, la contaminación se hace crítica, llegando a niveles que pueden alterar la salud de los hombres y también de los ecosistemas. Algunos aspectos de la contaminación a lo largo de la historia se muestran a continuación.

El hombre primitivo

Los problemas de contaminación del ambiente aéreo en el hábitat del hombre se inician cuando éste comienza a manejar el fuego para su beneficio. Antes, sólo había sufrido la contaminación natural durante episodios de erupciones volcánicas o de incendios espontáneos en su ambiente próximo. Existen evidencias de presencia de humo en las cavernas donde vivió el hombre primitivo. Para calentar su entorno o para preparar sus alimentos utilizó el fuego en ambientes cerrados, pudiendo verse hoy su efecto en los "cielos" y en las paredes de las cuevas. Como es obvio, las pinturas rupestres encontradas a menudo en compartimentos oscuros, debieron requerir de una iluminación mediante la luz de antorchas. El hollín hallado en el techo de cuevas prehistóricas, evidencian altos niveles de contaminación, los cuales estarían asociados a una inadecuada ventilación de las fogatas. Existen testigos de esta actividad en cavernas como Altamira y Santimamiñe, en España.

Cueva de Santimamiñe



Asimismo, la contaminación por olores se hacía presente en cuevas donde habitaban grupos humanos. A veces, estas poblaciones eran numerosas y se resguardaban en ellas durante el largo período de frío invernal. En esos momentos, es probable que olores y gases hayan sido intensos

como producto de su propia aglomeración, de los restos orgánicos generados por los hombres y también de la caza y pesca de animales terrestres y marinos.

La antigüedad y la Edad Media.

La contaminación intradomiciliaria fue frecuente en la Antigüedad. Los historiadores en general no prestaron demasiada atención a los problemas del vivir diario. Sin embargo hay antecedentes que evidencian este problema. Es el caso de Horacio, en su *Historia sobre Roma*, en la que se refiere frecuentemente a sinusitis y alergias. También Homero, en la *Odisea*, narra el daño que producía el humo en las armaduras colgadas en el interior de las casas. De hecho, se han encontrado evidencias de antracosis en cuerpos momificados de esa época.

La contaminación urbana comienza con el establecimiento y aumento del tamaño de las ciudades. Esta se producía especialmente por la acumulación de la basura en sus alrededores y de las cocinerías y herrerías que funcionaban constantemente. El forjado de metales parece ser el momento de la aparición de contaminación del aire fuera del hogar. Según investigaciones realizadas mediante el análisis de las burbujas de aire contenidas en las capas de hielo de los glaciares de Groenlandia, se observan incrementos en la aparición de metales asociados a los periodos de producción de metales de las civilizaciones griega, romana o china. Aún hoy en día, se puede observar este problema en algunos países árabes, donde las laberínticas y estrechas callejuelas de las medinas aún son habitadas intensamente, como se evidencia en lugares como Marrakesh y Fez, en Marruecos. Aristóteles y otros escritores hebreos e islámicos coetáneos escriben sobre la búsqueda de soluciones a los basurales ubicados dentro de las ciudades y en las casas mismas de sus habitantes. Se sabe además que en Roma existía preocupación por el humo que dañaba los templos y edificaciones.

Los tiempos modernos y contemporáneos.

La utilización de carbón es un hito importante en la contaminación urbana. En efecto, en el siglo XIII, Londres comienza a sufrir la escasez de leña para las industrias y las necesidades básicas de la población. Pronto, este combustible es reemplazado por carbón. Numerosos historiadores comentan los problemas de salud, deterioro de construcciones, visibilidad y también el efecto de la polución en las plantas. Las máquinas a vapor, grandes consumidoras de combustibles fósiles, agudizan el problema y lo hacen extensivo a prácticamente todas las ciudades prósperas de la época. En 1272 Eduardo I de Inglaterra prohibió la quema de carbón en Londres, debido a que la contaminación atmosférica en la ciudad se convirtió en un problema de salud pública.

A partir del siglo XIX, especialmente a raíz de la Revolución Industrial, los problemas de contaminación se hacen más importantes y se inicia la preocupación por el saneamiento ambiental. Londres también registró uno de los casos más extremos de contaminación del agua, durante el episodio conocido como *Gran Hedor del Río Támesis* en 1858, lo que dio lugar que poco después a la construcción del sistema de alcantarillado de Londres.

La aparición de grandes fábricas y el consumo de inmensas cantidades de carbón y otros combustibles fósiles, aumentaron la contaminación del aire y ocasionaron un gran volumen de vertidos de productos químicos industriales al ambiente, a los que hay que sumar el aumento de residuos humanos no tratados. Fue el Reino Unido el primer país europeo que reglamentó los usos del carbón y otras sustancias contaminantes.

Río Támesis, Londres, 1952.



En 1881, Chicago y Cincinnati fueron las dos primeras ciudades estadounidenses en promulgar leyes para garantizar el aire limpio. Otras ciudades estadounidenses siguieron el ejemplo durante principios del siglo XX, cuando se creó el *Departamento de Contaminación del Aire*. Los Ángeles y Donora (Pensilvania) experimentaron grandes cantidades de *smog* durante la década del 1940.

Sin embargo, es interesante analizar el hecho de que el aumento de algunos contaminantes como el SO_2 no siguió la tendencia evolutiva esperada, la que habría llevado a las ciudades a catástrofes tóxicas de gran magnitud. Esto se debió a que en el siglo XX las ciudades crecieron cuando el transporte se hizo eficiente. Por ello se dispuso de un mayor volumen de aire relativo para la dilución de los contaminantes. También el cambio de combustible, de carbón a gas o petróleo, fue importante. A su vez, la electrificación masiva de algunos servicios como el transporte y la iluminación, colaboraron a aminorar los efectos del aumento explosivo de la población.

Beijin, China, 21 de octubre de 2013.



Por último, la legislación ambiental, así como la labor de los ecologistas en el último tiempo, ha ayudado a paliar el problema. En la actualidad los ciudadanos comienzan a presionar por un aire más limpio y los medios de comunicación tanto clásicos como a través de internet, ayudan a la concienciación medioambiental, sobre todo en los países más desarrollados. Un ejemplo de todo lo anterior es la reciente Cumbre sobre el cambio climático, celebrada en París del 30 de noviembre al 12 de diciembre de 2015.

United Nations. Framework Convention on Climate Change. Paris, 12 December 2015.



Accidentes industriales.

Numerosas situaciones catastróficas relacionadas con episodios de contaminación han sucedido a lo largo de la historia reciente de la humanidad. En general, éstas se derivaron de procesos industriales, especialmente relacionados con las fundiciones y refinerías de metales, con la generación de energía eléctrica y con las industrias químicas.

| 25

En la primera mitad del siglo XX las fundiciones de metales produjeron graves problemas de salud en la población. Famoso fue el caso en Bélgica, cuando en 1930 las emanaciones de un complejo industrial situado en el Valle del Mosa dejó un saldo de 63 muertos por intoxicación por flúor. Esta tragedia se produjo durante un corto evento de inversión térmica y niebla.

También en Estados Unidos, en Pittsburgh en 1948, sucedió un caso similar en un grupo de industrias procesadoras de acero y zinc, en presencia de características meteorológicas semejantes. Como consecuencia se enfermó más del 40% de la población y murieron 19 personas, tras los 4 días de duración del episodio contaminante, básicamente por intoxicación por dióxido de azufre.

En diciembre de 1952, en Londres, cinco días de niebla y una inversión térmica que rebajó el espesor de dilución en la atmósfera a menos de 150 metros, produjeron la muerte de más de 4.000 personas. Se ha calculado que diariamente se emitieron las siguientes impurezas: 1.000 ton de partículas de humo (hidrocarburos), 2.000 ton de dióxido de carbono, 140 ton de ácido clorhídrico, 14 ton de compuestos de flúor y lo más peligroso, 370 ton de dióxido de azufre, las cuales se dieron origen a 800 ton de ácido sulfúrico. Este episodio originó el Acta de Aire Limpio de 1956 para dicha ciudad y produjo grandes cambios en las políticas ambientales.

La más importante contaminación con dioxinas, y que puso de manifiesto su potencial toxicidad, ocurrió cuando cientos de toneladas del exfoliante *Agente Naranja* (una mezcla de 2,4,5-T y 2,4-D contaminada con TCDD) fueron vertidos con fines bélicos en pulverización sobre las selvas vietnamitas del Sur y Centro del país (1962-1970). Las poblaciones de las zonas afectadas por la guerra, así como los soldados norteamericanos se vieron expuestos a exposiciones masivas de dioxinas. Estudios recientes han confirmado que los habitantes de estas zonas tienen niveles de dioxinas en sangre y tejidos 10 veces superior a los del Norte del país. Esta exposición masiva ha permitido conocer los efectos tóxicos de las dioxinas, tanto en su exposición aguda, como en la crónica, permitiéndonos, en nuestros días conocer los efectos multigeneracionales y la toxicidad reproductiva de las mismas.

Liberación de agete naranja, Vietnam.



Sin embargo, no ha sido éste el único caso de exposición a dioxinas. Varias zonas de EEUU de Norteamérica han sido también contaminadas como consecuencia de accidentes industriales. De entre ellas son importantes las contaminaciones del *Love Canal* en las Cataratas del Niágara (Nueva York), *Times Beach* en *Missouri* y *Newark* en *New Jersey*.

En Europa hay que destacar la contaminación ocurrida en *Bighampton* (*Inglaterra*). Con todo, el accidente en que más población civil se vio afectada se produjo en 1976 en *Seveso* (Italia) cuando tuvo lugar una explosión en una planta química de fabricación de cosméticos, que produjo una nube tóxica, donde se liberaron al medio ambiente 3 kg de dioxinas. Más de 37000 personas que vivían en los alrededores se vieron afectadas por la contaminación con dioxinas, aunque no hubo muertes por envenenamiento agudo.

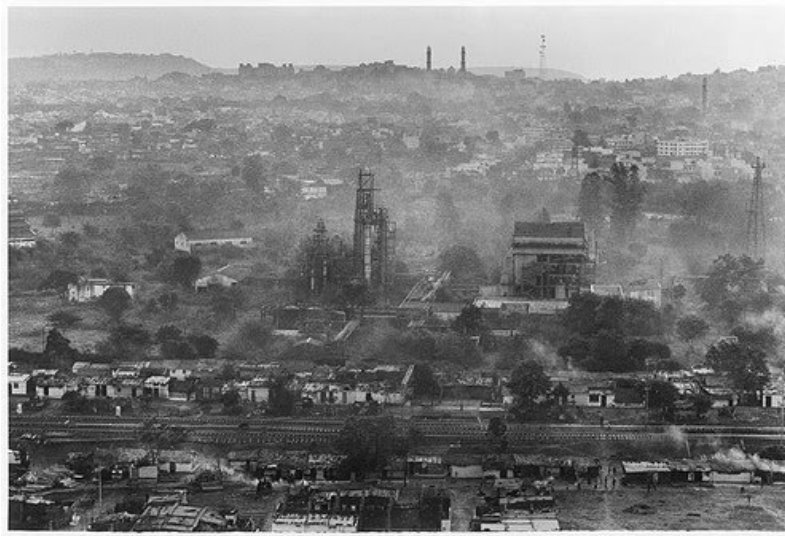
Catástrofe de Seveso, Italia.



Fruto de este accidente surgieron las Directivas de la Unión Europea SEVESO I (1982) y SEVESO II (1996), que tienen por objeto prevenir los accidentes graves en los que estén implicadas sustancias peligrosas y limitar sus consecuencias para el hombre y para el medio ambiente.

En la ciudad de Bhopal, India (1984) se produjo durante la noche el escape accidental metilisocianuro, de una industria destinada a la fabricación de plaguicidas. Entre 6.000 a 8.000 personas murieron en la primera semana tras el escape tóxico y al menos otras 12.000 fallecieron posteriormente como consecuencia directa de la catástrofe, que afectó a más de 600.000 personas, 150.000 de las cuales sufrieron graves secuelas. Además, perecieron también miles de cabezas de ganado y animales domésticos y todo el entorno del lugar del accidente quedó seriamente contaminado por sustancias tóxicas y metales pesados que tardarán muchos años en desaparecer.

Ciudad de Bhopal, tras el accidente de la planta de Union Carbide.



Estos dos casos dieron origen a movimientos de la población para sensibilizar a las autoridades respecto a este tipo de riesgos.

Manifestación en Deli, en el XXX aniversario del accidente de Bophal.



A raíz de la Guerra del Golfo en la península arábiga (1990), los pozos petroleros de Kuwait fueron incendiados, produciendo nubes de humos que permanecieron durante meses en la atmósfera de la zona. Aunque en la prensa se discutieron las posibles consecuencias en la salud de los habitantes, no se han podido evaluar los resultados de dicho desastre.

Incendio pozos de petróleo en Kuwaiti 1990.



LOS CONTAMINANTES ORGÁNICOS PERSISTENTES

Los contaminantes orgánicos persistentes (COP) son una clase de contaminantes químicos de alta peligrosidad a los que se reconoce como una amenaza seria para la salud humana y los ecosistemas a nivel mundial. La contaminación de la población general por Contaminantes Orgánicos Persistentes (COP) es un hecho conocido desde hace años. En los últimos tiempos se ha demostrado también en nuestro país la existencia de este tipo de contaminación ¹⁰³, no siendo ajeno a ello Canarias, donde incluso se han detectado niveles superiores a los nacionales.

Algunos COP son plaguicidas (fundamentalmente los insecticidas organoclorados), otros son sustancias químicas industriales y otros son subproductos no intencionales de ciertos procesos de combustión y de la industria química. Ejemplos de COP son el DDT, los PCB y las dioxinas (**Tabla 1**).

Tabla 1

Principales Compuestos Orgánicos Persistentes)

| | | | | |
|--------------------|---|---|---|--|
| PLAGUICIDAS | ORGANOFOSFORADOS | <i>Paration (INS)</i> <i>Diazinon (ACA/INS)</i> <i>Dochlorvos (ACA/INS)</i> | <i>Malation (INS)</i> <i>Fention (INS)</i> | <i>Etil-azinfos (INS)</i> <i>Acefato (INS)</i> |
| | ORGANOCOLORADOS | <i>Endosulfán-alfa (ACA/INS)</i> <i>Dieldrin (INS)</i> <i>DDT (ACA/INS)</i> | <i>Endosulfán-beta (ACA/INS)</i> <i>Endrin (INS)</i> <i>Clordano (INS)</i> | <i>p-p'-DDT (INS)</i> <i>Aldrin (INS)</i> |
| | CARBAMATOS | <i>Benfuracarb (INS/NEM)</i> <i>Pirimicarb (INS)</i> <i>Metiocarb (INS)</i> | <i>Carbaril (INS)</i> <i>Tiabendazol (FUN)</i> <i>Carbofurano (INS/NEM)</i> | <i>Propoxur (INS)</i> <i>Propamocarb (FUN)</i> <i>Oxamilo (INS/NEM)</i> |
| | PIRETROIDES | <i>Pirimicarb (INS)</i> <i>Permetrina (INS)</i> <i>Fluvalinato (INS)</i> | <i>Tiabendazol (FUN)</i> <i>Piretrina (INS)</i> <i>Aletrin (INS)</i> | <i>Propamocarb (FUN)</i> <i>Bifentrin (ACA)</i> <i>Deltametrin (INS)</i> |
| | TRIAZINAS | <i>Artrazina (HER)</i> | <i>Simazina (HER)</i> | <i>Prometrina (HER)</i> |
| | COMPUESTOS INORGÁNICOS Y ORGANOMETÁLICOS | <i>As, Ag, Ta, Pb, P, Hg</i> | | |
| | CONTAMINANTES DE ORIGEN INDUSTRIAL | BIFENILOS POLICLORADOS (PCBs) | | |
| | DIOXINAS POLICLORADAS (PCDDs) | | | |
| | FURANOS POLICLORADOS (PCDFs) | | | |

Son muchos ya los estudios científicos que relacionan la exposición crónica a dosis bajas de algunos de estos contaminantes con el desarrollo de diversas patologías, especialmente las hormonodependientes, ya que muchos de estos compuestos actúan en los seres vivos como estrógenos débiles y con efectos carcinógenos ⁵⁰.

Propiedades comunes de los COP.

Con el tiempo, el termino “contaminante organico persistente” o “COP” ha llegado a usarse como un termino general para toda la clase de sustancias quimicas que comparten estas propiedades. Los COP son compuestos quimicos organicos, lo que significa que tienen una estructura quimica que contiene carbono e hidrogeno. El DDT, los PCB y las dioxinas son sustancias quimicas que tienen varias propiedades en común, particularmente cuatro:

1. Son persistentes: Los COP son contaminantes quimicos que resisten la degradacion fisica, quimica y biologica. Por lo tanto, una vez que un COP ingresa al medio ambiente, permanece alli durante largo tiempo.
2. Son bioacumulativos: Los COP son contaminantes químicos que se disuelven facilmente en las grasas (lipofílicos). Se acumulan en los tejidos corporales de los organismos vivientes a concentraciones mucho mas altas que las del medio ambiente circundante.
3. Pueden ser transportados a larga distancia: Los COP son contaminantes quimicos que pueden viajar a grandes distancias en el medio ambiente y causar una contaminacion peligrosa en lugares muy lejanos de aquellos en donde la sustancia quimica entro originalmente al medio ambiente. Son transportados principalmente por las corrientes de aire, pero tambien pueden serlo por las corrientes de agua o por las especies migratorias.
4. Tienen potenciales efectos negativos: Los COP son contaminantes quimicos con potencial para causar danos a la salud humana y/o a los ecosistemas.

Por lo general, las sustancias químicas que son consideradas COP caen dentro de una o más de las siguientes tres categorías, en cuanto a su origen:

1. Algunos COP fueron o siguen siendo producidos para ser usados como sustancias químicas industriales (plaguicidas).
2. Otros COP se producen de manera no intencional como subproductos no deseados en ciertos procesos de la industria química.
3. Un tercer grupo comprenden los que se producen en forma no intencional durante procesos de combustión, incluyendo la incineración, cuando se halla presente el cloro u otro halógeno (bromo o fluor, por ejemplo).

Los COP en el medio ambiente

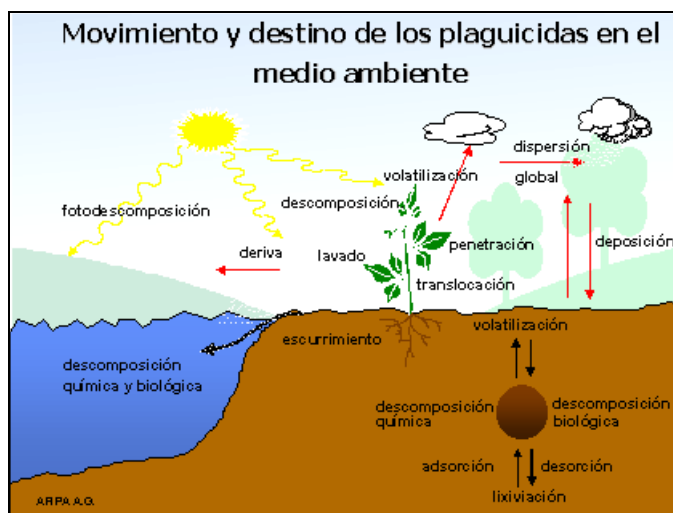
Durante las décadas de 1980 y 1990, los científicos que estudiaban el Mar del Norte, el Mar Báltico, los Grandes Lagos de América del Norte y la región circumpolar ártica, observaron patrones de alteraciones graves de esos ecosistemas acuáticos. Identificaron como causantes de ello a algunos contaminantes químicos persistentes, incluyendo el DDT, los PCB y las dioxinas, además de otros contaminantes químicos orgánicos sintéticos con propiedades similares, y también al mercurio. Dado que las sustancias químicas causantes de estos problemas compartían características similares, los científicos y los encargados de las políticas ambientales estuvieron de acuerdo en que no tenía sentido tratar de controlar estos contaminantes químicos uno por uno. Muchos llegaron a la conclusión de que la única forma de restaurar la integridad de estos ecosistemas era controlar toda la clase de contaminantes químicos que compartían estas características, por lo que les dieron el nombre de “COP” a todos ellos.

Los científicos observaron que muchos peces y otras especies de la fauna silvestre de estos ecosistemas sufrían una grave reducción de sus poblaciones debido a que estaban perdiendo la capacidad de reproducirse. Las poblaciones remanentes exhibían con frecuencia tumores, defectos congénitos, desordenes conductuales (como incapacidad para cuidar de manera apropiada a sus crías) y diversas enfermedades. Debido a que la fisiología humana es similar en muchas formas a la de las especies de la fauna silvestre que estaban estudiando, los científicos comenzaron a investigar los impactos de estos contaminantes químicos en la salud humana. Al principio se interesaron especialmente en el estudio de la salud de las personas cuyas dietas incluían pescado y fauna silvestre proveniente de ecosistemas contaminados con COP. Estos estudios revelaron que la salud humana también estaba sufriendo daños.

Transporte a larga distancia

Los investigadores que estudiaban la forma de llegada de los COP en los mares y lagos, pensaron inicialmente que las fuentes principales eran los desechos industriales, los desbordes de los sistemas de alcantarillado y las aguas contaminadas procedentes desde los campos y las vías urbanas. Descubrieron sin embargo que la mayoría de los COP (y el mercurio) que alteraban los ecosistemas acuáticos se incorporaban como consecuencia de la precipitación desde el aire. En muchos casos, las principales fuentes ambientales de estos COP se hallaban cerca. Sin embargo descubrieron que algunos de los COP que entraban a estos ecosistemas provenían de fuentes muy distantes y habían llegado a los ecosistemas tras viajar con las corrientes de aire a lo largo de miles de kilómetros.

Ello ocurre porque los COP son lo suficientemente volátiles como para evaporarse en el aire y/o se adhieren fácilmente a las partículas de polvo transportadas por el aire. Sin embargo, los COP no son lo suficientemente volátiles como para permanecer en forma indefinida en la atmosfera, como lo hacen, por ejemplo los CFC y otras sustancias que agotan la capa de ozono. Los COP viajan en las corrientes de aire, tanto a distancias cortas como a largas distancias, pero luego, cuando la temperatura se enfría o cuando llueve, caen a tierra. A veces los COP se quedan en la superficie de la tierra solo durante un corto periodo y se evaporan de nuevo en el aire, saltando una y otra vez entre el aire y la superficie, en lo que se ha llamado “efecto saltamontes”. En general los COP se evaporan más fácilmente en los lugares más cálidos, y caen con mayor facilidad en los lugares más fríos. Como resultado de ello, se da una tendencia general a la migración de los COP desde las regiones más cálidas a las regiones mas frías. Una consecuencia de esto es que existe una grave contaminación con COP en el Ártico, pese a que rara vez se han producido o utilizado COP en esa región.



Bioacumulación y biomagnificación.

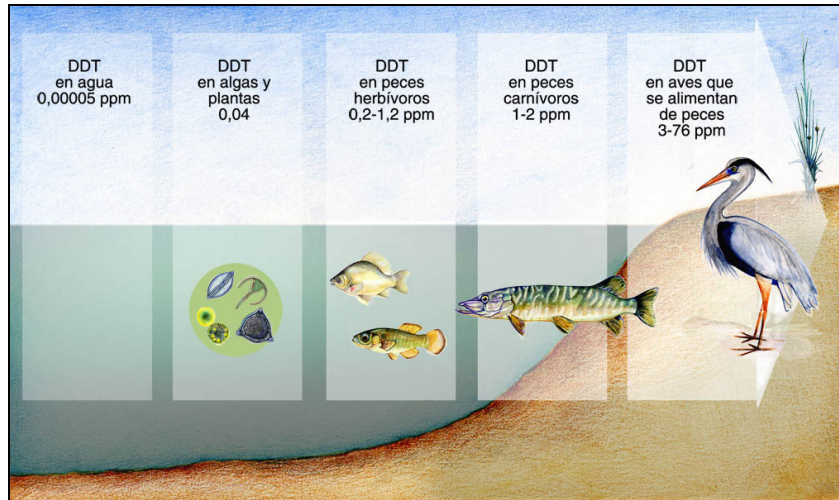
Además de su capacidad de transporte a larga distancia, los COP entran generalmente al medio ambiente en lugares bastante cercanos a su fuente original. En ellos los COP entran a formar parte de la red alimentaria. Cuando un organismo vivo ingiere alimentos que han sido contaminados con COP, el contaminante no se metaboliza o excreta, sino que se acumula en los tejidos corporales. Este proceso se denomina bioacumulación. Por ejemplo, una vaca puede comer 100 kilos de pasto diarios. Junto con el pasto, la vaca ingiere los COP que cayeron al pasto desde el aire. Estos COP se acumulan luego en el tejido graso de la vaca. En las vacas que se crían para leche, los COP se transfieren a la leche. En las vacas criadas para carne, los COP se acumulan en la porción grasa de la carne. Por esta razón, cuando los investigadores de la Unión Europea evalúan los datos sobre exposición humana a las dioxinas en Europa del Norte, consideran que la vía principal de exposición es la que ellos denominan “la ruta aire-pasto-vaca-ser humano”.



La bioacumulación puede contribuir también a un proceso llamado biomagnificación. Cada vez que una criatura más grande se come a una criatura más pequeña, la especie depredadora ingiere todos los COP que se hallan presentes en su presa. En el medio ambiente marino y en otros sistemas acuáticos, los COP que ingresan desde el aire son ingeridos por pequeños microorganismos. Luego, estos son ingeridos a su vez por organismos más grandes, a continuación por peces pequeños, éstos por peces grandes y luego, a veces, por aves o por mamíferos. La concentración media de COP en una especie depredadora tendera a ser alrededor de diez veces más elevada que la concentración media de COP en su presa. La red alimenticia tiene muchos pasos y ello causa biomagnificación y concentraciones muy elevadas de COP en las especies depredadoras superiores. Según el Ministerio de Medio Ambiente de Canadá, los contaminantes orgánicos persistentes en los huevos de algunas aves que se alimentan de peces, pueden llegar a

ser hasta 25 millones de veces superiores a las concentraciones que se han encontrado en las aguas donde habitan los peces.

Ejemplo del fenómeno de bioacumulación (DDT).



Cuando un ecosistema es contaminado por los COP, las personas que viven en ese ecosistema también se contaminarán. Debido a que muchos pueblos indígenas de los fríos climas del norte viven en regiones altamente contaminadas con COP, y debido también a que muchos de ellos dependen del pescado y la fauna silvestre para su alimentación, con frecuencia son los pueblos que reciben el mayor impacto negativo de los COP. De acuerdo a un estudio realizado por el Programa de Vigilancia y Evaluación del Ártico (AMAP) y otras instituciones, los Pueblos Indígenas del Ártico pueden ser lo que tengan los más altos niveles de exposición a los COP de todas las personas que habitan la tierra¹⁵².

Principales COP hallados en los países de la zona ártica (AMAP, 1998)

| | DDT | DDE | PCB | PAH | HCB | HCH | Dioxinas y furanos | Clordano | Oxiclor-dano | Mirex | Toxa-feno | t-nona-cloro | Aldrina | Diel-drina | Hepta-cloro | Meta-les |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--------------------|----------|--------------|-------|-----------|--------------|---------|------------|-------------|----------|
| Canadá | ✓ | | ✓ | | | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | | | | | | ✓ |
| Groenlandia | ✓ | ✓ | ✓ | | | | | | | | | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Islas Feroe | ✓ | ✓ | ✓ | | | | | | | | | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Dinamarca | ✓ | ✓ | ✓ | | | | | | | | | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Islandia | | | ✓ | | | | | | | | | | | | | ✓ |
| Noruega | | | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | | | | | | | | | ✓ |
| Rusia | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | | ✓ | | | | | | | | ✓ |
| Finlandia | ✓ | ✓ | ✓ | | | ✓ | | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | | | ✓ |
| Suecia | | | ✓ | | | | ✓ | | ✓ | ✓ | | ✓ | | | | ✓ |

Por otra parte, la contaminación con COP también causa una exposición significativa en las personas que viven en climas más cálidos, especialmente en quienes consumen productos lácteos, pescado o carne.

Efectos sobre la salud.

Los COP están muy difundidos en el medioambiente de todas las regiones del mundo. Todas las personas llevan una carga corporal de COP, principalmente en sus tejidos grasos. La mayoría de los peces, aves, mamíferos y otras formas de fauna silvestre también está contaminada con COP. Los COP que existen en el medio ambiente contaminan los alimentos cotidianos, especialmente el pescado, la carne, la mantequilla y el queso. Cuando las personas comen alimentos contaminados con COP, estos contaminantes se acumulan en sus tejidos grasos. Las madres pasan los COP desde sus cuerpos a sus crías. En los seres humanos y otros mamíferos, los COP entran y contaminan al feto mientras aun se halla en el vientre materno. Dado que la leche materna también contiene COP, los lactantes siguen expuestos a los COP durante la lactancia materna. En las especies no mamíferas, los COP pasan de la madre a las crías a través de los huevos.

Existe evidencia médica sustantiva que vincula a las siguientes enfermedades y discapacidades humanas con uno o más COP:

- Cánceres y tumores, incluyendo el sarcoma de los tejidos blandos, el linfoma no Hodgkin, el cáncer de mama, el cáncer del páncreas y la aparición de la leucemia en la edad adulta.
- Alteraciones neurológicas, incluyendo déficit atencional, problemas conductuales tales como agresividad y delincuencia, problemas de aprendizaje y deterioro de la memoria.
- Supresión inmunológica.
- Alteraciones reproductivas que incluyen esperma anormal, abortos espontáneos, partos prematuros, bajo peso al nacer, alteración de la proporción del sexo de las crías, acortamiento del periodo de lactancia en las madres que amamantan, y alteraciones menstruales.
- Otras enfermedades, incluyendo una mayor incidencia de diabetes tipo II, endometriosis, hepatitis y cirrosis.

El principal daño provocado por los COP recae sobre el feto en desarrollo, al que le causan problemas de salud tales como alteraciones y déficits neurológicos que se prolongan durante toda la vida. Los COP también son especialmente dañinos para los lactantes, los niños, las mujeres, las personas desnutridas y otros grupos de población. De los efectos de los COP nos ocuparemos más ampliamente en otro apartado de esta Tesis.

MARCO NORMATIVO

La demanda pública para que los gobiernos controlen todos los productos químicos que tiene características de COP se iniciaron a nivel regional, en respuesta a las investigaciones sobre las alteraciones registradas en el Mar de Norte, el Mar Báltico, los Grandes Lagos de América del Norte y el Ártico. En estas regiones, las ONG de salud pública y de medioambiente unieron sus esfuerzos con las organizaciones que representan a los pueblos indígenas y con numerosos científicos e investigadores, a fin de crear conciencia sobre los COP e instar a los gobiernos a tomar medidas.

En forma independiente, también surgieron preocupaciones serias sobre los COP en otras regiones. En los países de Europa Central y Oriental y de Asia Central que habían formado parte de la antigua esfera soviética, los científicos y las ONG también dieron la voz de alarma sobre los COP.

En muchos de esos países los PCB y los plaguicidas COP siguieron en uso mucho después de haber sido prohibidos o restringidos en la mayoría de las regiones altamente industrializadas. Se reconoció que las dioxinas eran un problema serio en esa región debido a que generalmente los procesos de combustión eran muy mal controlados, y porque las medidas adoptadas por la industria química de la región para minimizar la formación de dioxinas en sus operaciones de producción de sustancias químicas no habían sido totalmente implementadas. También había muchos remanentes almacenados de plaguicidas COP, de productos químicos COP y de residuos contaminados con COP. Como resultado de ello, en muchas áreas altamente contaminadas con COP se estaban registrando altas tasas de enfermedades relacionadas con la contaminación.

Los COP también se transformaron en un tema de debate en muchos países de América Latina, Asia y África. Las ONG asociadas con la Red de Acción en Plaguicidas (Pesticide Action Network o PAN) y otras que trabajan en temas de agricultura y plaguicidas enfocaron su atención hacia los peligros de los plaguicidas COP. La ONG Greenpeace realizó numerosas actividades en muchos países en desarrollo, durante las décadas de 1980 y 1990, como parte de campañas contra los incineradores y la quema de residuos a cielo abierto, poniendo un fuerte énfasis en los peligros causados por las dioxinas liberadas de esa manera. El Fondo para la Vida Silvestre (WWF) también contribuyó a crear conciencia sobre los COP en muchos países en desarrollo.

El Convenio de Estocolmo.

Los esfuerzos para establecer un tratado mundial y legalmente vinculante sobre los COP comenzaron en serio a mediados de la década de 1990, a partir de una primera iniciativa surgida en los países nórdicos. Los argumentos que estos países presentaron a favor de un tratado mundial sobre COP eran simples y directos: los COP viajan a largas distancias en el medio ambiente, transportados por el viento y por otros medios. Pueden causar un daño grave a la salud humana y a los ecosistemas en lugares muy distantes de su fuente original.

| 37

Por lo tanto ningún gobierno, actuando por sí solo, puede proteger de los COP a las personas y al medio ambiente de su país. Esto crea tanto la necesidad como la justificación para la adopción de medidas a nivel mundial sobre los COP. Pronto se vio que la única solución práctica sería establecer un tratado a nivel mundial, legalmente vinculante, para controlar y eliminar los COP.

En mayo de 1995, el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) adoptó una resolución en la que reconocía que los COP eran una amenaza importante y creciente para la salud humana y el medio ambiente. La resolución identificó una lista inicial de 12 COP, e invitó al Foro Intergubernamental sobre Seguridad Química (FISQ) a considerar estrategias de respuesta realistas.

En febrero de 1997, el PNUMA recibió el informe del FISQ y adoptó la totalidad de sus recomendaciones. Estas recomendaciones describieron con cierto detalle los elementos que debería contener un tratado mundial sobre los COP, e incluyeron la recomendación de que el tratado debería establecer criterios y procedimientos para identificar otros COP, además de los 12 que inicialmente habían sido especificados.

Aunque el Convenio se adoptó en mayo de 2001, no entró en vigor de inmediato. Durante los tres años siguientes, los parlamentos nacionales de los países sometieron a debate la ratificación del Convenio. En muchos casos revisaron también las leyes y regulaciones nacionales, e hicieron las modificaciones que estimaron necesarias para que fueran consistentes con las obligaciones impuestas por el convenio. Finalmente, tres años después de su adopción, en mayo de 2004, un número suficiente de gobiernos había ratificado el Convenio y este pudo entrar en vigor de manera formal.

Hasta la actualidad, el Convenio ha sido suscrito por 150 países. Los gobiernos que han ratificado el Convenio se denominan "Partes". Las Partes del Convenio se reúnen con regularidad en la así llamada "Conferencia de las Partes". Al aceptar ser Parte del Convenio, cada gobierno efectúa el compromiso formal, que debe reflejarse en su legislación nacional, de regirse por las disposiciones del Convenio y de implementar sus medidas y obligaciones.

Medidas normativas.

El Convenio parte con una simple presentación de su objetivo: “Teniendo presente el enfoque precautorio tal como está establecido en el Principio 15 de la Declaración de Río sobre Medio Ambiente y Desarrollo, el objetivo de este Convenio es el de proteger la salud humana y el medio ambiente de los contaminantes orgánicos persistentes.

El Convenio establece una lista inicial de 12 sustancias químicas que tienen características de COP e instituye la obligación de que los gobiernos Partes del Convenio controlen estos productos químicos. Reconoce además que la lista inicial no es una lista completa de todos los COP. Por lo tanto, el Convenio establece los criterios que se usarán para identificar otros productos químicos que también tienen características de COP, e instituye un procedimiento para ampliar la lista inicial de 12 COP a fin de incluir otros productos químicos que cumplen estos criterios, a fin de someterlos a controles similares.

Para lograr la protección de la salud humana y el medio ambiente frente a los contaminantes orgánicos persistentes, se procederá a:

- La eliminación de 7 pesticidas, un fungicida y bifenilos policlorados contenidos en el *anexo 1*, prohibiéndose su producción, uso, importación y exportación
- La reducción del uso del DDT así como de dioxinas y furanos policlorinados que se generan por procesos de combustión y utilización de algunas sustancias químicas.
- La identificación de COPS en productos y residuos que deberán ser destruidos eliminando su contenido contaminante. Esto incluye también la identificación de lugares contaminados con COPS.

En muchos países existen alternativas para el uso de los pesticidas prohibidos (incluyendo fórmulas nativas y biológicas), sin embargo, se enfrentan barreras económicas, técnicas, de información o de otra índole que la Convención ayudará a enfrentar.

Los 7 pesticidas a eliminar según el convenio, se usan mayormente en la agricultura y o protección de la madera de insectos, especialmente en regiones tropicales y semitropicales.

En cuanto a los bifenilos policlorados, se trata de químicos usados en la industria desde 1930 y existen unas 209 variedades y la mayoría de sus aplicaciones comerciales han involucrado mezclas de todas estas variedades. Su uso ha sido fundamentalmente para transformadores eléctricos y fluidos hidráulicos así como aditivos en pinturas y plásticos. Su eliminación total deberá lograrse antes del año 2025.

El DDT también se usa como insecticida pero no será eliminado debido a que se utiliza para eliminar vectores como la malaria. La Convención obliga a eliminar el uso agrícola del DDT y

permite su uso para control de vectores en concordancia con las directrices de la Organización Mundial de la Salud. Sin embargo, cada país deberá informar cada 3 años los montos de DDT utilizado, sus condiciones de uso y la necesidad de utilizarlo.

Los productos químicos controlados por el Convenio están incluidos en uno o más de los siguientes tres anexos del Convenio: Anexos A (productos sujetos a eliminación), B (productos sujetos a restricción de su uso) y C (producción no intencional).

| 39

El Anexo A es una lista de nueve COP producidos intencionalmente y que están sujetos a eliminación. Siete de ellos han sido producidos para su uso como plaguicidas. Se trata del aldrin, el clordano, el dieldrin, el endrin, el heptacloro, el mirex y el toxafeno. Dos de ellos han sido fabricados principalmente para uso industrial. Se trata del hexaclorobenceno (HCB) y de los bifenilos policlorados (PCB). Las Partes del Convenio están obligadas a prohibir la producción y uso de cada producto químico incluido en la lista del Anexo A. También están obligados a prohibir su importación y exportación, salvo que sea con el propósito de eliminarlos en forma ambientalmente segura, de acuerdo con las disposiciones del Convenio. Sin embargo el Convenio no controla las cantidades pequeñas de los productos químicos listados cuando se usan en investigaciones de laboratorio o como normas de referencia. Además, cuando un producto químico incluido en el Anexo A aparece como contaminante traza no intencional en un producto, las Partes no están obligadas a prohibir la producción, uso, exportación o importación de ese producto.

El Convenio permite que las Partes soliciten y reciban ciertas exenciones específicas de su obligación de prohibir la producción y el uso de los COP incluidos en la lista del Anexo A.²⁸ Las exenciones permitidas aparecen en un Registro de Exenciones Específicas. Este registro, administrado por la Secretaría, incluye los nombres de cada una de las Partes que ha solicitado y recibido una exención, describe cada exención específica concedida e incorpora la fecha de término de la misma. La única forma en que un gobierno puede solicitar y recibir una exención específica es solicitándola por escrito al momento de incorporarse como Parte de la Convención. La exención específica expira, a más tardar, cinco años después de la fecha en que fue concedida. Un gobierno puede solicitar una extensión por cinco años, y esta petición puede ser aceptada, pero solo por decisión de la Conferencia de las Partes.

La docena sucia y los 21.

12 son las sustancias que según el Convenio de Estocolmo representan un peligro grave para la salud y el medio ambiente, pudiendo dañar al ser humano y a la vida silvestre aún a bajas concentraciones. A su conjunto ellas se le denominó “la docena sucia”, formada por los bifenilos policlorados (PCBs), el hexaclorobenceno y los pesticidas organoclorados (**Tabla 2**).

Tabla 2
Integrantes de la “docena sucia”

| | |
|--|-------------------------------|
| PLAGUICIDAS | ALDRIN |
| | CLORDANO |
| | DDT |
| | DIELDRIN |
| | ENDRIN |
| | HEPTACLORO |
| | MIREX |
| | TOXAFENO |
| SUSTANCIAS QUIMICAS INDUSTRIALES | HEXACLOROBENCENO |
| | BIFENILOS POLICLORADOS (PCBs) |
| PRODUCTOS SECUNDARIOS NO INTENCIONALES | DIOXINAS |
| | FURANOS |

Estas sustancias tóxicas se caracterizan por su capacidad de viajar grandes distancias, han sido encontradas a miles de kilómetros de las fuentes que los originan y permanecer inalterables durante mucho tiempo como es el caso del Mirex que persiste durante 600 años en el suelo, el Hexaclorobenceno más de 100 años en el agua. Contaminan los alimentos, especialmente la leche y sus derivados, la carne, que al ser ingeridos por el ser humano se concentran en sus tejidos grasos, atraviesan la placenta y se transfieren al feto, son excretados por la leche materna a los lactantes, es decir tienen un efecto transgeneracional.

Los plaguicidas han sido ampliamente usados en agricultura, el DDT se emplea para el control de vectores transmisores de la malaria.

Los bifenilos policlorados (PCBs) usados en transformadores eléctricos y fluidos de intercambio de calor, aditivos para pintura, en papel para copias sin carbón y en plásticos

Hexaclorobenceno (HCB) utilizado para hacer fuegos artificiales, municiones y caucho sintético,

también es producto secundario de la manufactura de sustancias como el tetracloruro de carbono, percloroetileno, tricloroetileno y pentaclorobenceno.

Las dioxinas y furanos se originan en procesos de incineración de desechos hospitalarios, municipales, emisiones de vehículos, incineración de solventes y plásticos (polivinil cloruro), quema de llantas, etc. Las dioxinas y furanos también se originan en procesos de producción de gas cloro, blanqueo de pulpa de papel con gas cloro, producción de hidrocarburos aromáticos clorados, producción de solventes clorados (tetracloroetileno, tetracloruro de carbono).

Las dioxinas se forman en procesos de fundición de metales, en refinерías y hornos de cemento. También se originan en incendios forestales, quema de madera tratada con preservantes clorados, fundición y reciclado chatarra.

Posteriormente se agregaron 9 COP más mediante enmienda de los anexos del Convenio en 2009: los polibromodifenil éteres (PBDEs), los compuestos perfluorados (PFCs), las parafinas cloradas, el pentaclorobenceno, hexabromobifenil, lindano, clordecona y endosulfan (Tabla 3).

Tabla 3

21 COP incluidos en los anexos del Convenio de Estocolmo

| | |
|---|--|
| Anexo A (Eliminación) | |
| ● Aldrin | ●■ Alfa hexaclorociclohexano |
| ● Clordano | ●■ Beta hexaclorociclohexano |
| ● Clordecona | ● Dieldrin |
| ● Endrin | ● Heptaclor |
| ▲ Hexabromobifenilo | ▲ Éter de hexabromodifenilo y éter de heptabromodifenilo |
| ● Hexaclorobenceno | ● Lindano |
| ● Mirex | ▲ Pentaclorobenceno |
| ▲ Bifenilos policlorados | |
| ▲ Éter tetrabromodifenilo y éter pentabromodifenilo | ● Toxafeno |
| Anexo B (Restricción) | |
| ● DDT | |
| ▲ Ácido sulfónico perfluorooctano, sus sales y fluoruro sulfonilo perfluorooctano | |
| Anexo C (Producción no intencional) | |
| ■ Hexaclorobenceno | ■ Pentaclorobenceno |
| ■ Bifenilos policlorados | |
| ■ Dioxinas dibenzo-p-policloradas y dibenzofuranos (PCDD/PCDF) | |
| ● Pesticidas | ▲ Sustancias químicas industriales |
| | ■ Productos colaterales |
| Las sustancias químicas en negrita son los nueve COP nuevos. | |

El 20 de abril de 2015 la Unión Europea adoptó la decisión de solicitar la inclusión de un nuevo producto químico en el anexo A del Convenio de Estocolmo, el ácido perfluorooctanoico (PFOA), sus sales y las sustancias afines al PFOA.

PLAGUICIDAS.

Los plaguicidas sintéticos surgen entre 1930 y 1940 como resultado de investigaciones enfocadas al desarrollo de armas químicas que originalmente fueron probadas en insectos. Uno de los primeros compuestos, el diclorodifeniltricloroetano (DDT) fue sintetizado por Zeidler en 1874, y sus propiedades insecticidas fueron descritas por Paul Müller hacia 1939.

El DDT se utilizó por primera vez durante la segunda Guerra Mundial para proteger a los soldados estadounidenses contra enfermedades transmitidas por el vector y se comercializó en los EE.UU. en 1945. La pujante industrialización, los intereses económicos de los grandes productores de plaguicidas, así como la necesidad de controlar químicamente las plagas, favoreció su fabricación y consumo a escala mundial. Se originó, a su vez, una carrera incesante en la búsqueda de compuestos análogos menos tóxicos para el ser humano y más efectivos y selectivos con las plagas. Sin embargo, con el paso de los años se han hecho evidentes los efectos indeseables de los plaguicidas sobre la salud del ser humano y sobre el medio ambiente. Independientemente de sus beneficios, es evidente que los plaguicidas son sustancias químicas deliberadamente tóxicas, creadas para interferir algún sistema biológico en particular y que carecen de selectividad real.

Afectan simultáneamente, y en mayor o menor grado, tanto a la «especie blanco» como a otras categorías de seres vivos, particularmente al ser humano. Actualmente, miles de productos se comercializan en todo el mundo, sin que sus efectos nocivos sean obstáculos que limiten su producción.

El Código Internacional de Conducta Sobre la Distribución y Uso de Plaguicidas de la *Food and Agriculture Organization* (FAO) de las Naciones Unidas, establece que un plaguicida «es la sustancia o mezcla de ellas, destinada a prevenir, destruir o controlar plagas, incluyendo los vectores de enfermedad humana o animal; las especies no deseadas de plantas o animales que ocasionan un daño duradero u otras que interfieren con la producción, procesamiento, almacenamiento, transporte y comercialización de alimentos; los artículos agrícolas de consumo, la madera y sus productos, el forraje para animales o los productos que pueden administrárseles para el control de insectos, arácnidos u otras plagas corporales».

En 1998, la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de los EE.UU. mantenía registrados 620 ingredientes activos, la mayoría son sustancias orgánicas con las que se formulan aproximadamente 20.000 productos diferentes.

En la mezcla se asocian excipientes o diluyentes denominados ingredientes inertes, que constituyen una gran proporción del producto y cuyos efectos nocivos superan frecuentemente los del propio ingrediente activo; tal es el caso del tetracloruro de carbono y el cloroformo,

considerados potentes hepatotóxicos y neurotóxicos. Los plaguicidas comercializados también contienen «impurezas», que son elementos químicos altamente tóxicos como las dioxinas de algunos herbicidas del tipo clorofenoxi, la etilentiourea en fungicidas del tipo etilenbisditiocarbamatos o el isomalati6n en el malati6n.

Los plaguicidas se clasifican en funci6n de algunas de sus caracteristicas principales, como son la toxicidad aguda, la estructura quimica, la vida media y su uso. En 1978, la Organizaci6n Mundial de la Salud (OMS) estableci6 una clasificaci6n basada en su peligrosidad o grado de toxicidad aguda, definida 6sta como la capacidad del plaguicida de producir un da6o agudo a la salud a trav6s de una o m6ltiples exposiciones, en un per6odo de tiempo relativamente corto (Tabla 4).

La toxicidad se mide a trav6s de la dosis letal media (DL_{50}) o de la concentraci6n letal media (CL_{50}). Ambos par6metros varian conforme a m6ltiples factores como la presentaci6n del producto (s6lido, gel, l6quido, gas, polvo, etc.), la v6a de entrada (oral, d6rmica, respiratoria), la temperatura, la dieta, la edad, el sexo, etc. Al basarse en la observaci6n de especies animales, es importante se6alar que estos indicadores no proporcionan informaci6n sobre los efectos cr6nicos, ni sobre la citotoxicidad de alg6n compuesto.

Tabla 4
Clasificaci6n de los plaguicidas seg6n su toxicidad, expresada en DL_{50} (mg/kg)

| Clase | Toxicidad | Ejemplos |
|-----------|---------------------------|--------------------|
| Clase IA | Extremadamente peligrosos | Parati6n, dieldr6n |
| Clase IB | Altamente peligrosos | Eldr6n, diclorvos |
| Clase II | Moderadamente peligrosos | DDT, clordano |
| Clase III | Ligeramente peligrosos | Malati6n |

De acuerdo a su estructura quimica, los plaguicidas se clasifican en diversas familias, que incluyen desde los compuestos organoclorados y organofosforados hasta compuestos inorg6nicos (Tabla 5).

Tabla 5

Clasificación de los plaguicidas según la familia química.

| Familia química | Ejemplos |
|-----------------------------------|--|
| Organoclorados | DDT, aldrín, endosulfán, endrín |
| Organofosforados | Bromophos, diclorvos, malatión |
| Carbamatos | Carbaryl, methomyl, propoxur |
| Tiocarbamatos | Ditiocarbamato, mancozeb, maneb |
| Piretroides | Cypermethrin, fenvalerato, permethrin |
| Derivados bipiridilos | Cloromequat, diquat, paraquat |
| Derivados del ácido fenoxiacético | Dicloroprop, picram, silvex |
| Derivados cloronitrofenólicos | DNOC, dinoterb, dinocap |
| Derivados de triazinas | Atrazine, ametryn, desmetryn, simazine |
| Compuestos orgánicos del estaño | Cyhexatin, dowco, plictrán |
| Compuestos inorgánicos | Arsénico pentóxido, obpa, fosfito de magnesio, cloruro de mercurio, arsenato de plomo, bromuro de metilo, antimonio, mercurio, selenio, talio y fósforo blanco |
| Compuestos de origen botánico | Rotenona, nicotina, aceite de canola |

Por su vida media, los plaguicidas se clasifican en permanentes, persistentes, moderadamente persistentes y no persistentes (Tabla 6).

Tabla 6

Clasificación de los plaguicidas según su vida media de efectividad.

| Persistencia ^a | Vida media ^b | Ejemplos |
|---------------------------|---------------------------|--|
| No persistente | De días hasta 12 semanas | Malatión, diazinón, carbarilo, diametrín |
| Moderadamente persistente | De 1 a 18 meses | Paratión, lannate |
| Persistente | De varios meses a 20 años | DDT, aldrín, dieldrín |
| Permanentes | Indefinidamente | Productos hechos a partir de mercurio, plomo, arsénico |

Plaguicidas organoclorados (OCs)

Los plaguicidas organoclorados son potencialmente carcinogénicos y su concentración se incrementa cuando aumenta la edad¹⁶⁵. Tal y como ocurre con los PAHs y los PCBs, los OCs son también considerados contaminantes tóxicos persistentes (CTPs).

Bajo el nombre de OCs, se agrupa un número considerable de compuestos sintéticos cuya estructura química, en general, corresponde a la de los hidrocarburos clorados, aunque, además de cloro, algunos de ellos poseen oxígeno o azufre o ambos elementos en su estructura. Los compuestos organoclorados fueron los primeros insecticidas orgánicos utilizados a gran escala. Entre sus propiedades destacan su reducida volatilidad, alta estabilidad química y solubilidad en lípidos, lenta biotransformación y degradación en el medio ambiente, así como una notable resistencia al ataque de los microorganismos. Estas propiedades, que les hacían enormemente atractivos, son también las que en última instancia han provocado su prohibición en numerosos países, pues constituyen el fundamento de los problemas que plantean al medio ambiente: persistencia, bioacumulación y biomagnificación en seres vivos (animales y humanos), transporte de largo alcance y toxicidad; características propias y comunes a todos los contaminantes orgánicos persistentes (COP) y que han llevado a la prohibición de la mayoría de estos plaguicidas en los países desarrollados y a la regulación de su uso y fabricación por Agencias Internacionales, como la Agencia para la Protección del Medio Ambiente de la Organización de Naciones Unidas (*United Nations Environmental Program*; UNEP). El más conocido de los OCs es el diclorodifenil tricloroetano (DDT).

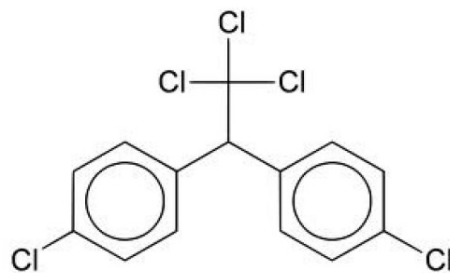


Figura. Estructura química del Dicloro Difenil Tricloroetano (DDT).

Hay que destacar, que las restricciones impuestas en el uso de los OCs se han traducido en un marcado descenso en la concentración media de estos plaguicidas en tejidos humanos, como pone de manifiesto el caso del DDT. En la década de 1960, la concentración media en tejido adiposo en los habitantes de Estados Unidos era de 5 ppm, mientras que en 1990 se encontraba ya a niveles unas 100 veces inferiores. Sin embargo, estudios recientes realizados en nuestro país

demuestran que, 35 años después de su prohibición, aún es posible medir su principal metabolito, el DDE, en la sangre de la práctica totalidad de los individuos adultos sanos, y el DDT en cerca del 30% de la población¹⁶⁵, e incluso en el líquido amniótico de mujeres embarazadas de nuestro país se detectan estos compuestos⁹⁰. Esto es debido a su alta persistencia en el medioambiente y a su resistencia a la degradación, máxime cuando, aún estando prohibido en muchos países desarrollados, ha sido reintroducido tras un periodo de prohibición, en países en vías de desarrollo, donde desempeñan un importante papel como agentes de control de organismos vectores (malaria en algunos países de África y Sudamérica) y aún como insecticida de uso agrícola. Todo ello, unido al uso masivo que se le dio a este tipo de productos cuando estaban permitidos hace que sea esperable que esta detección en suero de la población general se mantenga a lo largo de las próximas décadas.

Al igual que otros CTPs, la tendencia a la biomagnificación y persistencia ambiental de los OCs hace que estén sujetos a amplios ciclos de transporte en toda la biosfera. De esta forma, se han encontrado niveles relativamente altos de un cóctel de OCs en el tejido adiposo de humanos y animales del ártico. Rachel Carson, basándose en un incidente real con DDT, publicó en 1962 el libro “Primavera Silenciosa”, best-seller que fundó las bases del ecologismo moderno. Por primera vez se habló del peligro de usar DDT y otros productos químicos usados como plaguicidas. Lo más alarmante no era únicamente su toxicidad, sino también su capacidad para persistir en los organismos por medio de la acumulación en los tejidos grasos. Con la publicación de estos trabajos se inició un amplio debate que condujo finalmente a la prohibición del uso del DDT y muchos otros OCs en un gran número de países, así como su inclusión en todas las listas de regulación de CTPs que se han ido promulgando a nivel internacional.

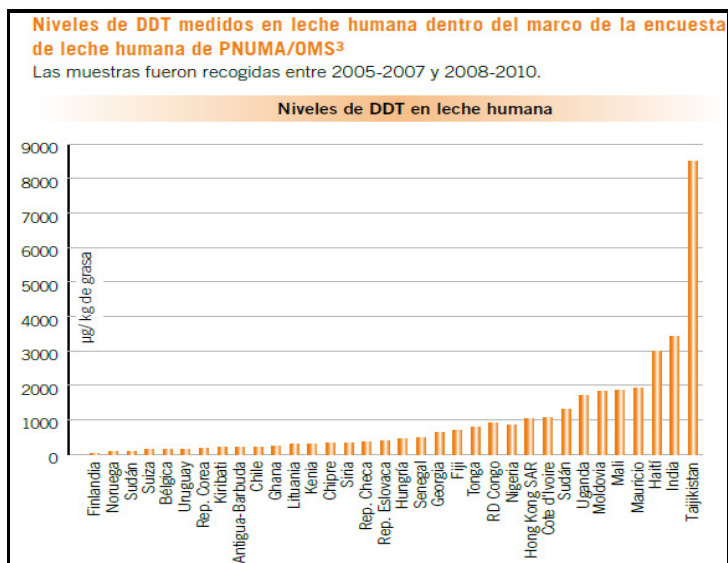
Atendiendo a su estructura, modo de síntesis y otras propiedades comunes a un grupo de ellos, se han propuesto varias clasificaciones para los OCs. En la presente Tesis Doctoral se hace uso de una clasificación de los OCs más utilizados según su estructura química (Tabla 7).

Tabla 7. Tipos de plaguicidas

| Grupo | | Plaguicida |
|--------------------------------------|--|--|
| 1. ORGANOCLORADOS | 1.1 COMPUESTOS POLIAROMÁTICOS CLORADOS | DDT, DICÓFOL, METOXICLORO, CLOROBENCILATO. |
| | 1.2 CICLOALCANOS CLORADOS | HEXACLOROHEXANO (HCH) (alfa-HCH), (beta-HCH), (gamma-HCH) ó Lindano, (delta-HCH). |
| | 1.3 COMPUESTOS CICLODIÉNICOS CLORADOS | ALDRINA, DIELDRINA, ENDRINA, HEPTACLORO, ENDOSULFAN-I (alfa), ENDOSULFAN- II (beta), CLORDANO, MIREX, CLORDECONA. |
| | 1.4 TERPENOS CLORADOS | CANFECLOR. |
| | 1.5 BENCENOS POLICLORADOS | PENTACLOROBENCENO, HEXACLOROBENCENO |
| 2. ORGANOFOSFORADOS | | BROMOPHOS, DICLORVOS, MALATION . |
| 3. CARBAMATOS | | CARBARYL, METHOMYL, PROPOXUR. |
| 4. TIOCARBAMATOS | | DITIOCARBAMATO, MANCOZEB, MANEB. |
| 5. PIRETROIDES | | CYPERMETRIN, FENVALERATO, PERMETRIN. |
| 6. DERIVADOS BIPIRIDILOS | | CLORMEQUAT, DIQUAT, PARAQUAT. |
| 7. DERIVADOS DEL ÁCIDO FENOXIACÉTICO | | DICLOROPROP, PICLRAM, SILVEX. |
| 8. DERIVADOS CLORONITROFENÓLICOS | | DNOC, DINOTERB, DINOCAPI. |
| 9. DERIVADOS DE TRIAZINAS | | ATRAZINE, AMETRYN, DESMETRYN, SIMAZINE. |
| 10. COMPUESTOS ORGÁNICOS DEL ESTAÑO | | CYHEXATIN, DOWCO, PLICTRÁN. |
| 11. COMPUESTOS INORGÁNICOS | | ARSÉNICO PENTÓXIDO, OBPA, FOSFITO DE MAGNESIO, CLORURO DE MERCURIO, ARSENATO DE PLOMO, BROMURO DE METILO, ANTIMONIO, MERCURIO, SELENIO, TALIO, FOSFORO BLANCO. |
| 12. COMPUESTOS DE ORIGEN BOTÁNICO | | ROTENONA, NICOTINA, ACEITE DE CANOLA. |

Compuestos poliaromáticos clorados (DDT, Dicofol, Metoxicloro, Clorobencilato).

Son prácticamente insolubles en agua a 25°C. Sin embargo, son moderadamente solubles en numerosos disolventes orgánicos, tales como hidrocarburos aromáticos, alifáticos, cetonas y alcoholes. Aunque se consideran no volátiles, pueden pasar al aire a partir del suelo de manera continua, sobre todo en presencia de agua. En presencia de luz ultravioleta, el DDT pierde HCl y se transforma en diclorodifeniletileno (DDE), compuesto que carece de acción insecticida, pero conserva el resto de propiedades.



Cicloalcanos clorados (Hexaclorociclohexano)

El hexaclorociclohexano técnico (HCH) es una mezcla de 8 isómeros, entre los cuales el isómero conocido como gamma HCH o lindano, está presente en una proporción del 10-18%. Es precisamente este isómero el que le confiere las propiedades insecticidas a la mezcla, pues los demás isómeros del HCH apenas poseen efecto tóxico agudo sobre los insectos y otros organismos. Debe mencionarse, sin embargo, que hay numerosos estudios que identifican al isómero beta HCH como promotor del cáncer de mama. El lindano (gamma HCH) es moderadamente soluble en agua (10 mg/l) y más soluble en acetona, cloroformo y etanol. Es estable a la acción de la luz solar, del oxígeno del aire, del calor y de los ácidos concentrados. Sin embargo, en medio alcalino se descompone y libera con facilidad ácido clorhídrico.

Compuestos ciclodiénicos clorados.

Se incluyen en este grupo los siguientes productos: Aldrina, Dieldrina, Endrina, Heptacloro, Endosulfán, Clordano, Mirex y Clordecona. El clordano técnico es una mezcla de diferentes hidrocarburos clorados, estrechamente relacionados por sus estructuras. En teoría contiene 70% de cis-clordano, 25% de trans-clordano, 1% de heptacloro y el 4% restante de una mezcla de otros compuestos. Su volatilidad es intermedia entre la del lindano y la del DDT. Es prácticamente insoluble en agua y soluble en éteres, cetonas, hidrocarburos aromáticos y alifáticos. Es relativamente estable ante los ácidos, mientras que en medio alcalino libera ácido clorhídrico con facilidad. De manera similar, el heptacloro y el endosulfán tienen limitada solubilidad en agua, se disuelven preferentemente en cloroformo, tetracloruro de carbono, xileno y otros disolventes orgánicos y son moderadamente solubles en etanol. Son estables ante la humedad, el

aire y el calor, y no se degradan por la acción de la luz ultravioleta. El heptacloro es moderadamente estable en presencia de agua, ácidos, bases y agentes oxidantes. En el ambiente, se transforma para dar su epóxido, el cual es todavía más estable. El endosulfán es sensible a los ácidos y a las bases y, en presencia de agua, se hidroliza, dando lugar a endosulfandiól, el cual carece de acción insecticida. La aldrina es muy poco soluble en agua. Este compuesto es estable ante los ácidos débiles, las bases y el calor y es sensible a la acción de la luz ultravioleta. En presencia de ácidos fuertes y tras su biotransformación en los seres vivos, se transforma en dieldrina, la cual es mucho más estable. La dieldrina y endrina poseen características físicoquímicas similares a las de la aldrina. El mirex forma cristales incoloros, y es prácticamente insoluble en agua, pero moderadamente soluble en benceno, tetracloruro de carbono, xileno y otros disolventes orgánicos. En condiciones ambientales, es extremadamente estable y persistente. La clordecona es muy similar al mirex.

Terpenos clorados.

El canfeclor, más conocido por su primer nombre comercial toxafeno, tiene un contenido de cloro del orden del 67-69%. El número de productos químicos individuales que forman parte del toxafeno así como sus estructuras es desconocido. Al igual del resto de los OCs, es poco soluble en agua. Se descompone por la acción de la luz solar, liberando ácido clorhídrico.

Bencenos policlorados (pentaclorobenceno, hexaclorobenceno).

El hexaclorobenceno es un sólido blanco cristalino que no se encuentra de forma natural en el medio ambiente. Es prácticamente insoluble en agua y muy soluble en disolventes orgánicos, como hexano, benceno o cloruro de metileno. En condiciones ambientales, es extremadamente estable y persistente. Además de haber sido utilizado hasta el año 1965 como plaguicida, se forma espontáneamente a partir de otros compuestos orgánicos policlorados, como subproducto industrial y en la combustión de residuos sólidos urbanos. El pentaclorobenceno tiene unas características muy similares a las del hexaclorobenceno.

Todos los OCs comparten varias características físicoquímicas, principalmente su liposolubilidad, la estabilidad química y sobre todo su elevada resistencia a la degradación. En la Tabla 8 se muestra el periodo durante el que permanecen inalterados en el suelo.

Tabla 8.

Vida media en el suelo de los POCs incluidos en el Convenio de Estocolmo

| Plaguicida | Vida media aproximada |
|-------------------------|----------------------------|
| Aldrina | 5 años en suelos templados |
| Camfeclor (Toxafeno) | 3 meses - 12 años |
| Clordano | 2 - 4 años |
| DDT | 10 - 15 años |
| Dieldrina | 5 años en suelos templados |
| Endrina | Hasta 12 años |
| HCB | 3 - 6 años |
| Heptacloro | Hasta 2 años |
| Mirex | Hasta 10 años |
| HCH | Días - 3 años |

Desde principios de los años 70 del siglo pasado, un país tras otro han ido restringiendo o prohibiendo el uso de la mayor parte de los OCs, a menudo con el DDT como única excepción para el control de vectores de enfermedades infecciosas, principalmente la malaria. Los datos sobre el uso real actual de determinados OCs son muy difíciles de obtener, y en ocasiones los que hay, ofrecen poca fiabilidad (Tabla 9).

A fecha de 2010, la producción y utilización de la mayoría de los OCs, con la ya mencionada excepción del DDT, había cesado prácticamente por completo en todos los países desarrollados, si bien algunos de ellos, como los que se utilizan para el control de las termitas (aldrina, heptacloro, mirex) han seguido siendo utilizados en países como Australia o Estados Unidos hasta finales de los años 90. Algunos otros, como el HCB, si bien ya ha dejado de fabricarse y utilizarse en prácticamente todo el mundo, sigue siendo liberado al medioambiente, ya que es un subproducto frecuente de numerosos procesos químicos industriales y también, en menor medida, de la incineración de residuos sólidos urbanos.

Tabla 9.

Últimos usos registrados de los OCs incluidos en el Convenio de Estocolmo

| Plaguicida | Últimos usos conocidos |
|----------------------|--|
| Aldrina | Contra termitas y otras plagas rastreras, almacenamiento de cereales, control de vectores. |
| Camfeclor (Toxafeno) | Insecticida en cultivos de algodón. |
| Clordano | Contra termitas y otras plagas rastreras. |
| DDT | Control de vectores transmisores de enfermedades infecciosas para el hombre y animales (<i>anopheles spp.</i> , mosca tse-tse, pulgas). |
| Dieldrina | Control de la langosta, termitas, y vectores de enfermedades humanas. |
| Endrín | Antiguamente utilizado para el control de roedores e insectos. No se conocen usos actuales ni recientes. |
| HCB | Antiguamente utilizada para el tratamiento de semillas contra enfermedades fúngicas, así como para fines industriales. No se conocen usos agrícolas o industriales actuales o recientes. |
| Heptacloro | Contra termitas y otras plagas rastreras. |
| Mirex | Contra hormigas cortadoras de hojas, termitas y como retardante de llama y otros fines industriales. |
| HCH | Uso agrícola general. Aplicaciones farmacéuticas. Aplicaciones veterinarias. Insecticida para instalaciones ganaderas. |
| Endosulfan | Uso agrícola común. |

En los países en vías de desarrollo, si bien ha habido una reducción importante en su uso, debida principalmente a las restricciones al comercio de productos agrícolas con residuos de plaguicidas, algunos de ellos siguen siendo ampliamente utilizados. Una buena parte de estos son el ya mencionado DDT, como plaguicida residual para el control de vectores de enfermedades, y el clordano y heptacloro para proteger la madera del ataque de las termitas.

Con respecto al lindano (y hexaclorociclohexano), en noviembre de 2006, 52 países habían prohibido su uso, y 33 más lo habían restringido, pero 17 países más, entre ellos Estados Unidos o Canadá, continuaban usándolo en la agricultura y en aplicaciones farmacéuticas (Comission for Environmental Cooperation, 2006). Tras la inclusión por la UNEP del lindano en el “Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Tóxicos Persistentes” el 8 de mayo de 2009 (United Nations Environment Programme, 2001c), el uso agrícola ha cesado por completo en todos los países que

han ratificado el Convenio, pero las aplicaciones farmacéuticas - para el control de piojos y la sarna - constituyen una excepción y puede seguirse utilizando durante 5 años más. Estados Unidos, país que aún no ha ratificado el Convenio de Estocolmo, también ha prohibido el uso agrícola del lindano en su territorio, y reserva los usos farmacéuticos como tratamiento de segunda elección para piojos/sarna (EPA 2006b).

El clordano (también denominado kepona), aunque dejó de utilizarse en la mayor parte de los países hace décadas prácticamente al mismo tiempo que el DDT, no fue incluido en el Convenio de Estocolmo hasta 2009 junto con el lindano. Sólo en algunos países su uso continuó hasta mediados de los 90.

Finalmente, mencionar que el endosulfán no está aún regulado por el Convenio de Estocolmo. No obstante, ha sido incluido entre los analitos de interés para este trabajo de Tesis Doctoral ya que sin duda es uno de los firmes candidatos a una próxima inclusión, y cuyos efectos sobre la salud en general y el cáncer de vejiga en particular, no son del todo conocidos. Hasta la fecha su uso ha sido prohibido en más de 62 países, incluidos los de la Unión Europea y por consiguiente España, donde dejó de utilizarse en enero de 2008 (Comisión Europea, 2005). Hasta entonces, era ampliamente utilizado en nuestro país, por ejemplo en el cultivo de tomates en Almería, Murcia o Canarias. Este plaguicida fabricado por Bayer sigue siendo ampliamente utilizado en muchos países del mundo para el control de plagas agrícolas, preservación de madera, jardinería o control de la mosca tse-tse.

Cuando hablamos del mecanismo de acción tóxica de los OCs hay que distinguir claramente entre el mecanismo que produce la toxicidad aguda, responsable de la amplia utilización que durante décadas han tenido estos compuestos en el control de plagas, de los mecanismos de toxicidad a largo plazo, comunes además a gran parte del resto de CTPs, que se producen tras la exposición inadvertida a bajas concentraciones de estos compuestos durante toda la vida. Debido a que los mecanismos de toxicidad aguda, responsables de su efecto insecticida, no tienen relación alguna con su potencial efecto carcinogénico sólo se exponen a continuación de forma breve.

Existen varios mecanismos de toxicidad aguda de los OCs. Un mecanismo común a todos ellos es la interferencia con el arco reflejo que se establece entre los nervios sensoriales, el sistema nervioso central y los nervios motores, que activan la respuesta muscular a los estímulos externos. En insectos o mamíferos intoxicados por acción del DDT o compuestos similares, se observan temblores y convulsiones persistentes. El estudio de la conducta eléctrica de las fibras nerviosas muestra que los POCs inducen un alargamiento considerable de la fase descendente del potencial de acción, manteniendo así a la membrana de la neurona en un estado parcialmente despolarizado, muy susceptible a una nueva despolarización total ante los menores estímulos. Esta modificación del comportamiento eléctrico de las células nerviosas se produce por varios mecanismos. El DDT, además, inhibe la calmodulina, necesaria para el transporte de iones

calcio, a su vez imprescindible en la secreción de neurotransmisores en la sinapsis. También inhibe la adenosina trifosfatasa (ATPasa) de las neuronas, en particular las bombas de sodio, potasio y calcio, esenciales en la repolarización. Los clorobencenos, clorociclohexanos y clorociclodienos también son inhibidores potentes de las bombas de Na^+ , K^+ y Ca^{2+} en las membranas de las neuronas, provocando potenciales de acción disminuidos. Pero estas plaguicidas actúan también por estimulación del sistema nervioso central, ya que son antagonistas del ácido γ -aminobutírico (GABA), con lo que bloquean el paso de iones cloruro inducido por este neurotransmisor. El mecanismo inhibitorio de GABA explica los efectos colinérgicos de la dieldrina y del lindano en varias especies. A diferencia del DDT, para el que existen pocos casos de intoxicación con resultado de muerte, los clorociclodienos han sido causantes de numerosas muertes, además de ser muy persistentes y tóxicos para el medio ambiente. Se absorben rápida y eficazmente por vía cutánea, lo que contribuye a la mayor toxicidad que se ha observado en exposiciones ocupacionales.

Además de los efectos sobre el sistema nervioso, la exposición a lindano y al llamado lindano técnico (una mezcla de todos los isómeros del HCH) produce efectos tóxicos sobre el hígado y los túbulos renales, aunque se desconoce el mecanismo de toxicidad sobre estos órganos.

La intoxicación aguda en los mamíferos y el hombre se manifiesta con un cuadro sintomatológico derivado de su interferencia con los mecanismos de neurotransmisión: parestesia en la lengua, labios y cara, hipersensibilidad a estímulos externos, como la luz, sonido o tacto, irritabilidad, mareos, vértigo, temblores y convulsiones. Actualmente, debido a las restricciones del uso de estos productos, apenas se describen casos de este tipo de intoxicación.

Sin embargo, los efectos crónicos de la exposición a dosis bajas pero continuadas a estos compuestos son el principal motivo de preocupación actualmente, y responden a mecanismos extremadamente complejos de disrupción endocrina que están sometidos a múltiples variables dependientes del individuo y de la presencia simultánea de otras sustancias químicas.

Gran parte de los efectos adversos que tiene sobre la salud humana la exposición crónica a dosis bajas de estas sustancias se relacionan con el fenómeno denominado disrupción endocrina. Así, a los CTPs del tipo de los OCs y PCBs capaces de producir disrupción endocrina se les denomina “disruptores endocrinos”, esto es, “agente exógeno que interfiere con la síntesis, secreción, transporte, metabolismo, unión o eliminación de las hormonas que de forma natural están presentes en el cuerpo y que son las responsables de la homeostasis, la reproducción y el desarrollo”.

La capacidad de los OCs para interferir en la función endocrina fue establecida hace más de 30 años. El hecho inicial fue la constatación de que la población de pájaros piscívoros había declinado en los Estados Unidos debido a problemas reproductivos graves. Tales observaciones

permitieron la identificación del DDE, principal metabolito del DDT, como agente causante de las alteraciones reproductivas observadas. El problema fue parcialmente resuelto con la retirada del pesticida en 1972, aunque sus residuos continúan estando presentes en el medioambiente, afectando por tanto a las poblaciones expuestas incluida la especie humana.

Otras observaciones medioambientales relacionadas con la exposición masiva de poblaciones animales, han ayudado a entender el problema de la disrupción hormonal. Los casos recogidos en la literatura científica son múltiples. Sirva de ejemplo lo ocurrido con la población de caimanes del lago Apopka en Florida, que se expusieron al pesticida dicofol tras un vertido accidental en 1980. Diez años más tarde, la población de caimanes había descendido significativamente, habiendo aumentando la mortalidad en los huevos y la mitad de las crías nacidas languidecían y morían antes de los diez días; se encontraron, además, hembras adolescentes que tenían anomalías severas en los ovarios y presentaban niveles de estrógenos en sangre dos veces más altos de lo normal. Por otro lado, los caimanes machos jóvenes estaban fuertemente feminizados, presentaban penes anormalmente pequeños y tenían niveles de estrógenos más altos en su sangre que los normales. Las investigaciones llevadas a cabo sirvieron para concluir que el plaguicida organoclorado dicofol (kepona) que fue vertido al lago había alterado el sistema endocrino de los embriones, limitando la capacidad de los caimanes para reproducirse y dando lugar a las malformaciones descritas.

Actualmente, el conocimiento acerca del mecanismo de acción de los OCs como disruptores endocrinos es bastante profundo, pero quedan aún grandes lagunas en la comprensión global de sus efectos sobre la salud del hombre y el resto de los seres vivos. En un principio, se pensaba que los OCs ejercían sus efectos principalmente a través de su unión con los receptores nucleares para hormonas, incluyendo los receptores de estrógenos (REs), los receptores de andrógenos (RAs), los receptores de progesterona (RPs), los receptores de hormonas tiroideas (RTs) y los receptores de retinoides, entre otros. En términos muy amplios, las dioxinas, PCBs y OCs contienen grupos halogenados en su estructura (con sustituciones por átomos de cloro y bromo) y muchas de estas moléculas contienen un grupo fenólico que se piensa que es el responsable de conferirles similitud con las hormonas esteroideas, siendo así reconocidos como ligandos por los receptores de dichas hormonas, ya sea como agonistas o como antagonistas.

Hoy en día, la base científica de conocimiento sobre el tema ha aumentado y muestra que el espectro de mecanismos de acción es mucho mayor. Así, se sabe que los OCs actúan mediante su unión a los receptores nucleares, pero también a los receptores no nucleares (o de membrana) para hormonas esteroideas, receptores no esteroideos (por ejemplo, receptores para neurotransmisores, como el receptor de serotonina, el receptor de dopamina o el receptor de norepinefrina), receptores huérfanos (como el receptor de aril hidrocarburos, AhR), rutas enzimáticas implicadas en la biosíntesis de esteroides y/o metabolismo, y numerosos otros

mecanismos que convergen en la afectación de los sistemas endocrino o reproductivo. En este sentido se ha de reseñar que recientemente se ha descrito la capacidad de los OCs para alterar la actividad del sistema hormonal dependiente de la hormona del crecimiento (Sistema GH-IGF), lo cual abre nuevas puertas a la acción tóxica de estos compuestos¹⁸.

Muchos de los efectos que ejercen los OCs son paradójicos. Lo primero que llama la atención de estas sustancias, es que incluso a dosis infinitesimales, pueden producir anomalías endocrinas o reproductivas, particularmente si la exposición tiene lugar en un periodo crítico del desarrollo. En algunos casos, las dosis bajas pueden producir efectos más potentes que las dosis más altas, dando lugar a curvas de dosis-respuesta en forma de “U” o de “U invertida”¹⁶⁵.

Por otra parte, la literatura también demuestra que los OCs juegan un papel relevante en enfermedades de etiología compleja como la obesidad, la diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular o el cáncer, si bien la dimensión de sus implicaciones es todavía poco conocida. Aunque la evidencia es limitada, los datos apuntan a asignar un papel potencial de los OCs (y también PCBs y dioxinas), ya sea directa o indirectamente, en la patogenia de la adipogénesis y la diabetes. A muchos de estos compuestos estamos expuestos durante toda nuestra vida, incluso antes de nacer, como lo demuestra el hecho de que hayan podido ser medidos en el líquido amniótico de mujeres gestantes⁹². Las consecuencias de la exposición a los CTPs pueden ser muy diferentes dependiendo de la edad a la que se produzca la exposición. Es decir, que la exposición de un adulto a CTPCs puede tener consecuencias muy diferentes a la de un feto en desarrollo o un niño, siendo el desarrollo y la infancia los periodos más críticos a los efectos adversos de estos compuestos. Tanto es así que en la literatura científica se ha acuñado el concepto de “las bases fetales de las enfermedades del adulto”, para describir la forma en que las sustancias presentes en el medio ambiente en el que se desarrolla un organismo (la madre en los mamíferos o el huevo en el resto de los vertebrados) interactúan con los genes del individuo para determinar su propensión a desarrollar una enfermedad o disfunción en el futuro.

En términos más amplios, la Endocrine Society ha extendido este concepto a la infancia¹⁵. El concepto de las “bases del desarrollo de las enfermedades del adulto” lleva implícito el hecho de que existe un lapso de tiempo entre el inicio de la exposición y las manifestaciones clínicas de las consecuencias de la misma. En otras palabras, las consecuencias de la exposición a los OCs (o PCBs o dioxinas) pueden no aparecer inmediatamente ni de forma precoz en la vida, sino que pueden manifestarse con el transcurso del tiempo, incluso muchos años después, durante la vida adulta. Así por ejemplo, la alteración del pico fisiológico de IGF que tiene lugar en la pubertad, debido a la exposición a OCs, va a marcar los niveles de IGF en la edad adulta, determinando como consecuencia la aparición de mayor riesgo para la aparición de ciertas patologías¹⁶⁵.

Si los individuos y las poblaciones están expuestos a un determinado contaminante, es muy probable que lo estén a otros muchos de forma simultánea, ya que rara vez los ecosistemas están

contaminados por un único compuesto. Esto tiene mucha relevancia de cara a los efectos clínicos, ya que, independientemente de los efectos que hayan podido ser demostrados en experimentos in vitro o in vivo, la presencia de otros contaminantes en las situaciones reales de exposición puede inducir fenómenos de adición de efectos, pero también de sinergismo y de potenciación.

La acción tóxica de la exposición crónica a OCs no sólo puede afectar a la persona expuesta, sino también a las generaciones subsiguientes. Los mecanismos no están claros, si bien investigaciones recientes sugieren que los mecanismos pueden ser no genómicos, es decir, que no se transmitirían por una mutación en la secuencia de ADN, sino a través de modificaciones de factores que regulan la expresión génica, tales como la metilación del ADN o la acetilación de histonas. En este sentido la potencial acción carcinogénica de los OCs podría venir definida por mecanismos de acción epigenética y no de daño directo al ADN. Entre las patologías tumorales malignas que se han relacionado con la exposición crónica a OCs, cabe destacar el cáncer de testículo y próstata, el cáncer colorrectal y el cáncer de mama y ovario.

Otros plaguicidas

Los **compuestos organofosforados (OF)**, que son ésteres, amidas o tioles derivados de los ácidos fosfórico, fosfónico y fosforico, forman otro grupo. Se descomponen con mayor facilidad y se degradan por oxidación e hidrólisis, dando origen a productos solubles en agua, tentativamente menos persistentes y poco acumulables en el organismo humano. Pertenecen a este grupo el paratión, el malatión, el diazinón, el clorpirifos y el diclorvos.

Los **carbamatos (C)** son otro grupo de plaguicidas que pueden ser de tres tipos principales:

- a) derivados de ésteres carbamatados, comúnmente usados como insecticidas;
- b) derivados del ácido tiocarbámico, utilizados como fungicidas.
- c) carbamatos propiamente dichos, que se emplean como herbicidas .

Todos ellos son relativamente inestables, se les atribuye un tiempo corto de persistencia ambiental y cuentan con cierta selectividad. Su degradación se realiza por oxidación y sus metabolitos finales son hidrosolubles pudiendo excretarse por la orina y las heces fecales. Entre los más comunes se encuentran el lannate, el carbarilo y el carbyl.

Las **piretrinas (P)** son plaguicidas obtenidos por secado, molienda y pulverización de la flor del crisantemo, cuyo polvo contiene del 1 al 3% del principio activo . Las principales piretrinas son las cinerinas I y II, las jasmolinas I y II, y las piretrinas I y II, consideradas estas últimas como las de efecto más potente. Tienen una relativa selectividad, por lo que su toxicidad es baja en organismos no blanco. Las moléculas de piretrinas son neuroactivas, de baja absorción dérmica, con un metabolismo rápido y no dejan residuos en la atmósfera.

Los **piretroides** son piretrinas sintéticas que surgen en los años cincuenta y se consideran más efectivos que aquellas. Químicamente, se dividen en dos tipos: a) sin grupo alfaciano, como el permetrín y resmetrín, y b) con grupo alfaciano, como fenvalerato, diametrín y cypermetrín. Todos son metabolizados por hidrólisis, oxidación y conjugación, con poca tendencia a acumularse en los tejidos.

Además son rápidamente degradados en el ambiente, pues aunque se absorben masivamente por el suelo, se eliminan fácilmente con el agua.

Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs)

Los PAHs son un grupo de sustancias compuestas por dos o más anillos aromáticos unidos (Figura 9) que se generan cuando materia orgánica que contiene carbono e hidrógeno es expuesta a temperaturas superiores a 700° C, lo que ocurre frecuentemente en procesos pirolíticos y de combustión incompleta. La mayoría de los PAHs vertidos al medio ambiente lo son a la atmósfera, tanto en el caso de las emisiones naturales como de las antropogénicas, siendo estas últimas, predominantes. Los PAHs en la atmósfera están asociados principalmente con partículas, pero también se encuentran compuestos en fase gaseosa. Las principales fuentes naturales de PAHs a la atmósfera son los incendios forestales y los volcanes (WHO 2003).

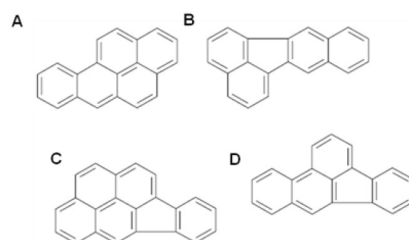


Figura 9. Estructura química de algunos hidrocarburos aromáticos policíclicos. A, benzo(a)pireno; B, benzo(b)fluoranteno; C, benzo(k)fluoranteno; D, benzo(g,h,i)perileno.

Las principales fuentes antropogénicas son:

- Tráfico, el transporte por carretera, así como de otro tipo de vehículos a motor que usen combustibles fósiles, representa una importante fuente de emisión de PAHs ya que además de los constituyentes de éstos, las temperaturas de un motor de combustión son lo suficientemente altas para convertir una fracción del combustible en PAHs vía pirólisis. Se ha estimado que los vehículos de motor representan más de 1/3 del total de emisiones de PAHs a la atmósfera en los Estados Unidos. Debido al tráfico rodado, y como consecuencia del desgaste de los neumáticos, el polvo de la carretera también es una fuente adicional de PAHs¹⁵³.
- Plantas de producción de aluminio: representan un proceso industrial históricamente asociado con emisiones y vertidos de PAHs.
- Industria del hierro y acero: las emisiones proceden fundamentalmente de los procesos térmicos que usan carbón y coque. Los PAHs formados en los procesos de combustión dependen de varios factores, como tipo de combustible, proceso de manufactura o los dispositivos utilizados para el control de las emisiones. En la literatura, se han descrito relaciones entre ciertos componentes que resultan útiles para distinguir entre las diferentes fuentes. El benzo(e)pireno es usado como PAH de referencia debido a su estabilidad química y su presencia asociada casi exclusivamente a partículas.
- Plantas de generación de energía: Muchas plantas de generación de calor y electricidad (centrales térmicas) queman combustibles fósiles y producen como subproductos residuos líquidos, sólidos y gaseosos que son ricos en PAHs. Estas fuentes, liberan PAHs al medio ambiente por la formación de éstos durante el proceso industrial o bien a través de la pirólisis de los combustibles mencionados para producir energía. Estos PAHs no se degradan en la atmósfera, sino que son adsorbidos sobre las partículas suspendidas en el aire, entrando en los medios acuáticos y terrestres por deposición atmosférica.
- Incineradoras de residuos industriales y municipales: La incineración es una valiosa forma de eliminar y reducir residuos pero el principal inconveniente de este proceso es la emisión de compuestos tóxicos, incluyendo los PAHs. Se han descrito en la literatura concentraciones entre cientos y miles de microgramos de PAHs por kilogramo de cenizas, sin embargo hay diferencias importantes entre los diferentes PAHs a considerar.
- Combustión doméstica: está bien documentado que la combustión de sólidos, especialmente madera y otro tipo de biomasa, en hornos pequeños y plantas de combustión de tamaño medio, ocasionan emisiones relativamente altas de estos compuestos, debido a las deficientes condiciones de combustión en instalaciones anticuadas.
- Madera tratada con creosota: que es el nombre usado para describir una mezcla de unos 200

compuestos químicos, la mayoría de los cuales son hidrocarburos aromáticos. En zonas de clima templado y cálido, las emisiones de PAHs procedentes del tratamiento de la madera con creosota y alquitrán pueden ser significativas, de hecho España censó en el año 2000, hasta 53.000 m³ de madera creosotada. Durante años, esta sustancia ha sido utilizada como agente de impermeabilización en hogares, traviesas de ferrocarril, postes del tendido eléctrico y telefónico, cercas etc., sin embargo, su uso se ha visto reducido con la entrada en vigor de la Directiva 2001/90/CE y su transposición a la legislación española, por la cual no puede usarse para el tratamiento de la madera.

- Pintura de barcos, astilleros y estructuras marinas sumergidas: se ha identificado como fuente de PAHs en ciertas áreas, las pinturas de barco basadas en preparaciones de brea, a pesar de que en muchos países europeos se han dejado de usar este tipo de sistemas y en otros sólo se puede usar en determinadas condiciones.
- Material dragado: durante el dragado de sedimentos contaminados, los contaminantes se movilizan y pueden pasar de nuevo a la columna de agua y a la biota.
- Plataformas petrolíferas en mar abierto: el agua que producen estas instalaciones contiene PAHs y naftalenos.
- Navegación y vertidos accidentales de petróleo: que son consecuencia inevitable del transporte de crudo de petróleo y productos petrolíferos refinados por el mar. Aunque el número de vertidos importantes ocurridos cada año ha descendido desde la década de los 70, vertidos y descargas operacionales constituyen una importante entrada de hidrocarburos al medio marino.

De entre todos los PAHs conocidos, la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR) seleccionó 16 de ellos por ser considerados los más peligrosos y exhibir los efectos más representativos de los PAHs. Además, por su alta presencia en el medioambiente, existe una mayor posibilidad de estar expuesto a alguna de estas 16 sustancias, que han sido encontradas en las más altas concentraciones (ATSDR 1995) (Tabla 10).

Tabla 10.

PAHs prioritarios, según la ATSDR

| | |
|---------------------|------------------------|
| Acenafteno | Criseno |
| Acenaftileno | Dibenzo(ah)antraceno |
| Antraceno | Fenantreno |
| Benzo(a)antraceno | Fluoranteno |
| Benzo(a)pireno | Fluoreno |
| Benzo(b)fluoranteno | Indeno(1,2,3-cd)pireno |
| Benzo(ghi)perileno | Naftaleno |
| Benzo(k)fluoranteno | Pireno |

Todos ellos, con sus diferencias físico-químicas, son considerados altamente lipofílicos. No obstante, a pesar de su carácter lipofílico, su vida media en el medio ambiente es corta. Se tienen algunos datos de tiempo de vida media de los PAHs basados en experimentos en laboratorio, en los cuales se han simulado las condiciones atmosféricas. Estos tiempos oscilan entre las 0,15 horas del antraceno y las 21,10 horas del benzo(e)pireno. Se estima que en el aire los PAHs se asocian a partículas de hollín, las cuales tienen tiempos de residencia de semanas y están sujetas al transporte a grandes distancias (Ravindra et al. 2008). No obstante, su carácter lipofílico propicia la entrada de estas sustancias a diferentes compartimentos de la biosfera, donde son capaces de persistir durante periodos muy largos de tiempo, motivo por el cual se considera a los PAHs contaminantes orgánicos persistentes (COPs).

Los PAHs se absorben por cualquiera de sus vías de exposición, y debido a su capacidad lipofílica, se facilita su paso a través de las membranas celulares. Estos compuestos son metabolizados principalmente en el hígado y pulmones mediante la activación enzimática de las isoenzimas CYP1A1 y CYP1B1 del citocromo P-450 responsables de la activación metabólica de los PAHs para la formación de derivados epóxidos, que una vez formados pueden ser transformados a dihidrodioles y posteriormente a dioles-epóxidos, o transformarse a fenoles en una reacción catalizada por la enzima epóxido hidrolasa. Los fenoles a su vez son transformados a quinonas y dioles-fenol, que posteriormente reaccionan covalentemente con las moléculas de glutatión y sulfatos mediante reacciones enzimáticas con glutatión-s-transferasa y sulfatasas, formando así complejos orgánicos glucurónidos o sulfónicos que son eliminados del organismo a través de heces y orina.

Al ser compuestos tóxicos, persistentes, hidrofóbicos y se acumulan en la biota el ser humano puede estar expuesto a ellos por vía dérmica, inhalatoria u oral. A día de hoy se consideran los siguientes mecanismos de acción de los PAHs:

- a) Conversión metabólica a intermediarios reactivos electrofílicos que pueden unir covalentemente blancos nucleofílicos en el ADN, ARN y proteínas, por lo que, además de formar aductos en el ADN e inducir mutaciones y eventualmente tumores, los metabolitos reactivos pueden reaccionar con otras células blanco e interferir con la transcripción, replicación del ADN y la síntesis de proteínas. Ciertos metabolitos de los PAHs pueden inducir procesos inflamatorios.
- b) Alta afinidad por el aryl hydrocarbon receptor (AhR), y la subsecuente sobre-regulación transcripcional de una batería de genes involucrados en la biotransformación, crecimiento y diferenciación celular. La estimulación del crecimiento parece ser el principal componente de promoción en la carcinogénesis química mediada por algunos PAHs.
- c) Efecto inhibitorio sobre la comunicación intercelular.

Como consecuencia de la existencia de más de 100 PAHs diferentes y de un escaso conocimiento de sus potenciales mecanismos de acción los efectos sobre la salud de los PAHs individuales son limitados y dispares.

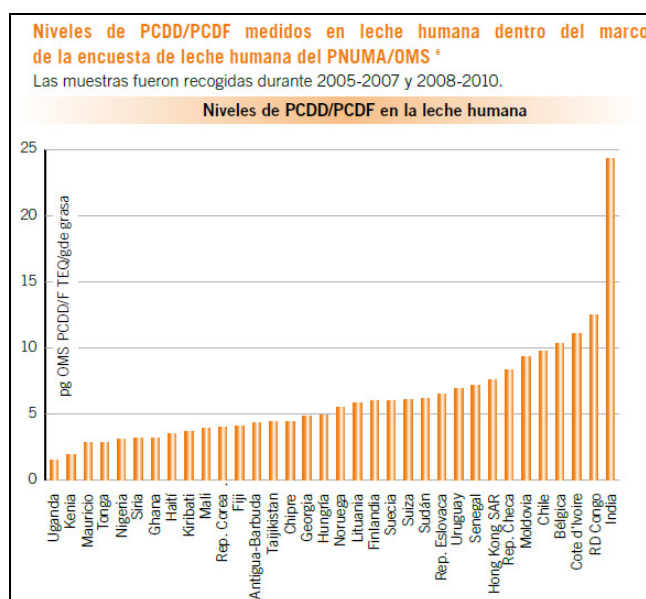
Algunos autores han sugerido una asociación entre los niveles de exposición a estas sustancias y el desarrollo cognitivo en niños. El riesgo de presentar déficits en el lenguaje, la lectura y las matemáticas en los primeros años escolares es mayor entre los niños más intensamente expuestos.

A nivel inmunológico, está descrito que la exposición a altas concentraciones atmosféricas de Benzo(a)pireno (0,5 mg/m³) reduce los niveles de las inmunoglobulinas séricas IgG, IgA e IgM. En un estudio realizado en niños residentes en Estados Unidos que estuvieron expuestos en la etapa prenatal a concentraciones de 0,49-34,48 ng/m³ de ocho PAHs diferentes, asocian estos niveles de exposición un aumento del riesgo del desarrollo de asma .

Como ya se ha dicho, presentan ciertos efectos genotóxicos, esto es, incremento de mutaciones en linfocitos periféricos y formación de aductos en el ADN. Algunos PAHs son carcinógenos transplacentarios en bioensayos experimentales, por lo que producen tumores en hígado, pulmón, tejido linfático y sistema nervioso. El número de aductos encontrados en madres e hijos expuestos a altas concentraciones de PAHs es mayor; y el peso al nacimiento, así como el diámetro de la cabeza de los niños con mayores niveles de exposición es significativamente menor. También se han reportado asociaciones entre el daño al ADN y la reducción del crecimiento fetal (Choi et al. 2006). Según la Agencia Internacional para la Investigación del

Cáncer (International Agency for Research on Cancer; IARC), a día de hoy, hay evidencia suficiente de que algunos PAHs son agentes que pueden relacionarse con el cáncer de pulmón, vejiga y piel.

Los ocho PAHs que han sido considerados típicamente como posibles o probables carcinógenos son: benzo(a)antraceno, cyseno, benzo(b)fluoranteno, benzo(k)fluoranteno, bezo(a)pireno e indeno(1,2,3-cd)pireno. Aunque no existen datos en humanos para cada uno de los PAHs, la IARC ha reevaluado recientemente los efectos carcinogénicos de estos compuestos.



De acuerdo a la última lista de agentes evaluados por la IARC, el benzo(a)pireno se encuentra clasificado como grupo 1, esto es: carcinogenico para el hombre. Esta categoría se aplica cuando existen pruebas suficientes de carcinogenicidad en humanos o excepcionalmente, como es en este caso, si las pruebas en humanos no son suficientes pero si lo son en animales de experimentación y existen pruebas contundentes en humanos expuestos de que el agente actúa mediante mecanismos relevantes para la carcinogenicidad. Dentro del grupo 2A (probablemente carcinogénico para el hombre) se encuentra el dibenzo(ah)antraceno. Esta categoría se usa cuando existen pruebas limitadas de la carcinogenicidad en humanos y pruebas suficientes en experimentación animal. Por último benzo(a)antraceno, criseno, benzo(b)fluoranteno, benzo(k)fluoranteno, indeno(1,2,3-cd)pireno y el naftaleno se encuentran clasificados como dentro del grupo 2B, (posiblemente carcinogénicos en humanos). Esta categoría incluye compuestos para los que existen pruebas limitadas de carcinogenicidad en humanos y pruebas insuficientes de carcinogenicidad en experimentación animal. Existen otras agencias de

clasificación de sustancias según sus efectos carcinogénicos, sin embargo, en esta tesis Doctoral, se hace referencia a lo reportado por la IARC (Tabla 11).

Tabla 11. Clasificación de distintos PAHs respecto a su carcinogenicidad

| PAH | Carcinogenicidad IARC (Grupo) |
|------------------------|-------------------------------|
| Naftaleno | 2B |
| Acenafteno | 3 |
| Acenaftileno | - |
| Fluoreno | 3 |
| Fenantreno | 3 |
| Antraceno | 3 |
| Fluoranteno | 3 |
| Pireno | 3 |
| Benzo(a)antraceno | 2B |
| Criseno | 2B |
| Benzo(e)pireno | 3 |
| Benzo(b)fluoranteno | 2B |
| Benzo(k)fluoranteno | 2B |
| Benzo(a)pireno | 1 |
| Benzo(ghi)perileno | 3 |
| Dibenzo(ah)antraceno | 2A |
| Indeno(1,2,3-cd)pireno | 2B |

Bifenilos policlorados (PCBs)

Los bifenilos policlorados (PCBs) se incluyen en el gran grupo de contaminantes englobados bajo el nombre genérico de “dioxinas y compuestos análogos”. Este grupo engloba a un grupo de sustancias químicas complejas que se caracterizan por tener varios aspectos en común, entre ellos, contener cloro en sus moléculas y una alta liposolubilidad, lo que las convierte en sustancias estructural, ambiental y biológicamente persistentes, además de acumularse y biomagnificarse a lo largo de la cadena trófica. Además, las dioxinas y análogos son sustancias ampliamente conocidas por su potente capacidad carcinogénica, estando incluidas en el Grupo I de sustancias de la (IARC).

Los PCBs son una serie de compuestos organoclorados, que constituyen una serie de 209 congéneres, los cuales se forman mediante la cloración de diferentes posiciones del bifenilo, 10 en total. Cada posición puede ser sustituida por un átomo de cloro. Si las posiciones 2, 2', 6 y 6' no tienen ningún cloro los bifenilos se mantienen coplanares, hablando por tanto de PCBs coplanares o no-orto. Si tenemos una posición sustituida en cada lado, son PCBs mono-orto sustituidos, y el resto son los PCBs no coplanares. Su fórmula empírica es $C_{12}H_{10-n}Cl_n$, donde n puede variar entre 1 y 10, siendo mayoritarios los congéneres con 2 a 7 cloros.

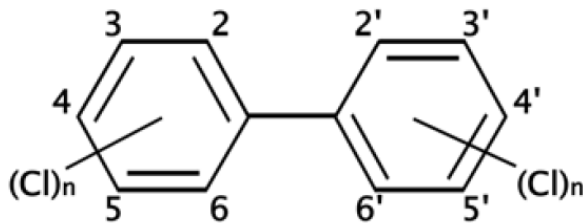


Figura. Esquema general de la estructura química de los bienilos policlorados (PCBs).

Las propiedades fisicoquímicas de estos compuestos también dependen del grado de cloración y de si son no-orto, mono-orto o no coplanares. El periodo de semivida puede variar desde 10 días a un año y medio; por lo general estos compuestos son termoestables, no se degradan con la luz y son difícilmente biodegradables. Son ligeramente solubles en agua y muy liposolubles, por lo que se disuelven en su mayor parte de disolventes orgánicos .

A diferencia de las dioxinas, que aparecen como subproductos indeseables, los PCBs fueron intencionadamente fabricados. Fueron sintetizados por primera vez en 1881 por Schmidt y Schultz. Sin embargo, su producción comercial para una gran variedad de aplicaciones, comenzó mayoritariamente por la compañía Monsanto en los Estados Unidos en 1929 y se extendió hasta

1977. Debido a sus características físico-químicas fueron utilizados para una gran variedad de usos; en sistemas cerrados tales como transformadores eléctricos, condensadores y sistemas de traspaso térmico (en todos ellos como retardantes de llama para evitar el incendio de dichos aparatos), así como también, en sistemas hidráulicos. Fueron utilizados en formulaciones de pinturas, polímeros, pegamentos, lubricantes, plastificantes, formulaciones de plaguicidas y como agentes para la suspensión de pigmentos en el papel de copia sin carbón.

Entre 1930 y 1977, se fabricaron alrededor de 2 millones de toneladas de PCBs⁷⁷. Su fabricación está prohibida desde 1977 en Estados Unidos y desde entonces se fueron prohibiendo en todos los países en donde se fabricaba, siendo Alemania el último país en dejar de fabricarlos, en 1983. Sin embargo, se estima que de los dos millones de toneladas que se fabricaron, un 31%, es decir 370.000 toneladas, todavía están presentes en el medioambiente global, donde todavía no han sufrido degradación. Además, se estima que unas 780.000 toneladas más siguen aún funcionando en equipos eléctricos antiguos. Es precisamente la población fumadora, de hábitat urbano y de mayor edad la que presenta mayores niveles de estos contaminantes tóxicos persistentes (CTPS) en la población canaria ⁶⁷.

Las dioxinas (polichlorodibenzodioxins; PCDDs) son un grupo amplio y estructuralmente relacionado de hidrocarburos aromáticos clorados (Institute of Medicine, Committee on the Implications of Dioxin in the Food Supply). Teóricamente existen 210 congéneres posibles dentro de este grupo. Existen 75 PCDDs, formadas por dos anillos de benceno unidos a su vez por dos átomos de oxígeno y en su molécula pueden contener de cuatro a ocho átomos de cloro. Se trata de microcontaminantes de origen antropogénico ampliamente distribuidos en el medio ambiente. No tienen uso alguno, pero se forman espontáneamente en multitud de procesos industriales, como la manufactura de ciertos productos químicos, procesos industriales como la fabricación de PVC, la incineración de residuos sólidos urbanos o el blanqueo de la pulpa de madera en la fabricación de papel (Safe 1990). Una de las fuentes industriales importantes de dioxinas son o han sido la fabricación industrial de PCBs y otros compuestos químicos (Huwe 2002). Se han identificado otras muchas fuentes de emisión de dioxinas: sistemas de calefacción caseros que utilizan madera y carbón, motores diesel, incendios de bosques, hierbas y desechos agrícolas. La Agencia de Protección Medioambiental Norteamericana (Environmental Protection Agency; EPA), ha estimado que las emisiones anuales de dioxinas disminuyeron en casi un 50% entre 1987 y 1995 debido, sobre todo, a las mejoras en el funcionamiento de incineradores o de la retirada de aquellos que no podían cumplir con los estándares de emisión, entre otras regulaciones. Las dioxinas son sustancias químicamente muy estables y resistentes a la degradación (tanto química como bacteriana) y, por lo tanto, persistentes en el medioambiente.

El prototipo de dioxina está representado por el congénere más tóxico de todos, la 2,3,7,8 tetraclorodibenzodioxina (TCDD) (Figura).

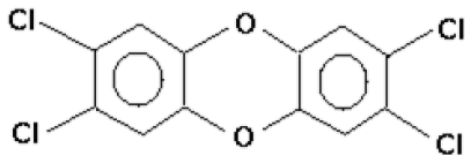


Figura. Estructura química del 2,3,7,8 tetraclorodibenzodioxina (TCDD).

El mecanismo de acción mejor conocido y estudiado de las dioxinas y compuestos análogos es el que está mediado principalmente por su capacidad de unirse al receptor de aril hidrocarburos (AhR), del que son agonistas, induciendo la síntesis de proteínas. El AhR es un factor de transcripción activado por unión de ligando que está implicado en la regulación de varios de genes, incluyendo muchos que codifican para enzimas que desempeñan un papel importante en el metabolismo de las sustancias tóxicas, así como en genes implicados en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular. La toxicidad de congéneres individuales se relaciona altamente con la afinidad con la que estos compuestos se unen al AhR, siendo más tóxicos los congéneres que se unen con mayor afinidad al receptor.

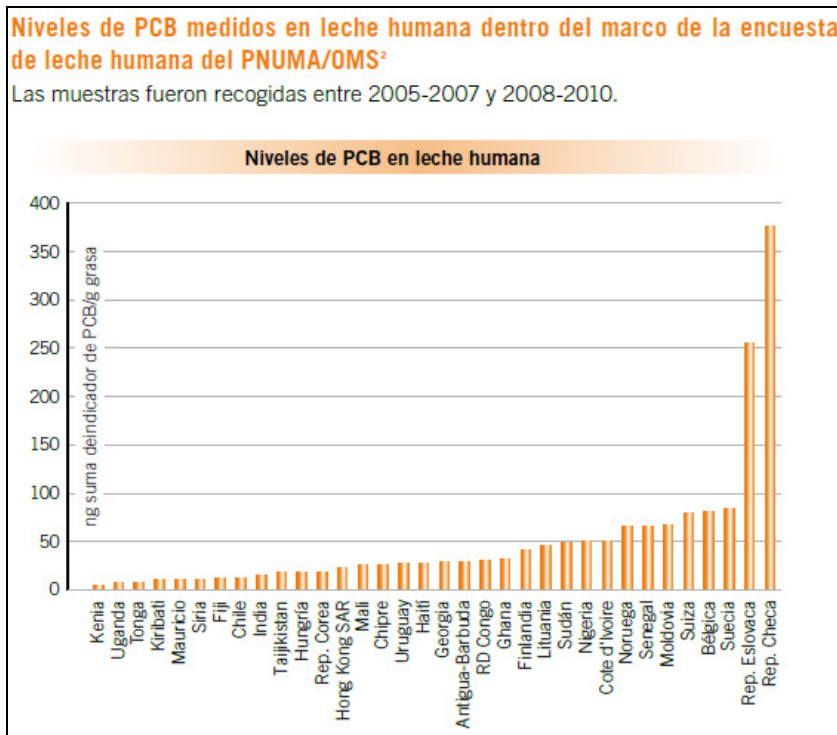
En ausencia de ligando, el AhR está como complejo soluble multiproteico en el citoplasma celular. Cuando una dioxina o compuesto análogo atraviesa la membrana plasmática, se une al AhR, y el complejo ligando-AhR experimenta un cambio conformacional, se trasloca al núcleo y activa la transcripción de una serie de genes. Entre los mejor conocidos están los que codifican para las enzimas de la subfamilia CYP1A1 del citocromo P450. Se piensa, que la modulación continua e inadecuada de la expresión de estos genes es la responsable de una serie de cambios bioquímicos, celulares y de los tejidos que dan lugar a parte de los efectos tóxicos de estos compuestos.

La toxicidad de los diferentes congéneres de PCBs difiere considerablemente entre sí. Como ya se ha dicho, de las dioxinas, es la TCDD la más tóxica (presenta átomos de cloro en las 4 posiciones). Por su parte, los PCBs coplanares y los mono-orto sustituidos (12 congéneres) son los que tienen mayor importancia medioambiental y toxicológica debido a que su toxicidad puede ser asimilada a la de las dioxinas, posiblemente debido a la coplanaridad de la molécula, y son los que denominamos “compuestos análogos a las dioxinas” (dioxin-like PCBs; DL-PCBs) ya que su estructura les permite adoptar una conformación coplanar les permite unirse al AhR.

Se considera a las dioxinas y DL-PCBs entre las sustancias orgánicas más tóxicas que existen. La

exposición crónica a estas sustancias está relacionada con varios tipos de cáncer. La TCDD ha sido catalogado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) dentro del grupo 1: “carcinógenos para el ser humano”. No obstante, según la misma IARC, la TCDD no es un carcinógeno directo, es decir no afecta directamente al material genético, y se considera que existe un nivel de exposición por debajo del cual el riesgo de que produzca cáncer es despreciable.

Si bien, en general, las dioxinas son considerablemente más tóxicas que los DL-PCBs, las cantidades de estos últimos que se liberan y han liberado al medioambiente son varias veces mayores y, por lo tanto, se encuentran habitualmente a concentraciones muy superiores que las dioxinas en los alimentos y en el medio ambiente (Safe 2005). Por ello, y dada la elevada cantidad de muestra de suero necesaria para proceder a la cuantificación de dioxinas, en la presente Tesis Doctoral se procedió a realizar únicamente la cuantificación de los niveles de contaminación por PCBs, incluyendo los 12 DL-PCBs.



DISRUPTORES ENDOCRINOS.

El término disruptor endocrino define un conjunto diverso y heterogéneo de compuestos químicos exógenos, capaces de alterar la síntesis, liberación, transporte, metabolismo, enlace, acción o eliminación de las hormonas naturales en el organismo.

La capacidad que tienen algunas sustancias químicas sintéticas de interferir en el sistema hormonal humano se conoce desde los años 40, cuando se empezó a utilizar el fármaco DES para prevenir abortos espontáneos. Sin embargo, el término disruptor endocrino - tomado del inglés "Endocrine Disruptor Chemical (EDC)" se acuñó 50 años más tarde, en 1991, durante la Conferencia de Wingspreads, donde un grupo de expertos en endocrinología, biología reproductora y del desarrollo, toxicología, biología marina, ecología y psiquiatría se reunieron para evaluar las causas de los efectos adversos observados en estudios epidemiológicos de personas y animales salvajes del Hemisferio Norte, incluyendo daños al sistema reproductor e inmunitario y cánceres en órganos hormono dependientes entre otros⁴².

El catálogo de disruptores endocrinos es muy amplio y crece día a día. Se han identificado más de 1.500 sustancias capaces de alterar el sistema endocrino. Estas sustancias se encuentran tanto en productos de uso común como en plaguicidas y biocidas, productos de uso industrial y contaminantes ambientales. Los EDC incluyen contaminantes clásicos como COP (PCBs, dioxinas, HCB, plaguicidas organoclorados, PFOS, PBDE, etc.), disolventes (estireno, percloroetileno, triclorobenceno), metales (plomo, cadmio, níquel, mercurio), arsénico, plaguicidas (organoclorados, organofosforados, piretrinas, piretroides, etc.), plásticos y sus componentes (ftalatos, bisfenol-A), ingredientes de cosméticos y productos de higiene (parabenos, triclosan), filtros UV, componentes de detergentes (alquilfenoles), contaminantes ambientales, etc.

| Sustancia química | Uso | Acción EDC | Efecto sobre la salud |
|-------------------------------------|--|--|---|
| Atrazina | Herbicida | Incremento expresión aromatasa | Diferenciación y desarrollo sexual masculina |
| Bisfenol A (BPA) | Resinas epoxi, papel térmico Envases alimentos | Se une al ER, mER, ERR, PPAR, puede formar uniones débiles con el receptor de la TH y AR | Función y desarrollo de la próstata, la mama, el cerebro, sistemas reproductor e inmune, metabolismo. |
| Clorpirifós | Insecticida | Antiandrogénico | Alteración del receptor de la acetilcolina (cerebro) |
| Dioxinas cloradas (TCDD) | Contaminante generado durante procesos industriales y de combustión con presencia de cloro (E). Incineración de residuos). | Se une a AhR | Estrés oxidativo. Alteraciones de la espermatogénesis, la función inmune y del desarrollo dental y óseo, de la reproducción femenina, de la glándula mamaria y de la conducta |
| Hexaclorobenceno | Contaminante generado durante procesos industriales y de combustión con presencia de cloro (E). Incineración de residuos). | Regula la fijación del TRE, se une débilmente al AhR | Ansiedad y conducta agresiva |
| Metoxicloro | Insecticida | Fija el ER | Sistema inmune |
| Alcanfor 4-metilbencilideno (4-MBC) | Pantalla UV | Débilmente estrogénico | Conducta sexual |
| Metil parabeno | Conservante | Estrogénico | Organización del tejido uterino |
| Nonilfenol | Detergentes | Débilmente estrogénico | Metabolismo de la testosterona |
| PCBs180 | Lubricante industrial, refrigerante | Alteración de la ruta del glutamato. Mimetiza el estrógeno | Diabetes (humanos) |
| Perclorato | Carburantes, fuegos artificiales | Bloquea la captación de yodo, altera la TH | Concentraciones de TSH (humanos) |
| Oxido de tributilestaño | Pesticidas, conservación de la madera | Fija el PPAR | Obesidad |
| Triclosan | Agente bactericida | Efectos antitiroideos, actividad androgénica y estrogénica | Alteración de la respuesta uterina al etenilestradiol |

ER, estrogen receptor; mER, membrane-associated ER; AR, Androgen receptor; ERR, estrogen related receptor; PPAR, peroxisome proliferator activated receptor; PRCR, progesterone receptor; ERK, retinoid X receptor; TH, thyroid hormone; TRE, thyroid response element.

Efectos sobre la salud humana.

La toxicidad crónica es el resultado de la exposición reiterada, durante un largo periodo de tiempo, a dosis que aisladamente no ejercen efectos tóxicos agudos alguno. Los efectos crónicos de mayor interés son la neurotoxicidad, los trastornos inmunitarios, sobre la reproducción, los efectos sobre el desarrollo y la carcinogénesis.

La extensión en la cual los plaguicidas están involucrados en efectos crónicos sobre la salud humana es, en gran parte, desconocida, al igual que todavía están por investigar los mecanismos por los que los plaguicidas ejercen los distintos efectos crónicos. En las últimas décadas se ha puesto de manifiesto que los insecticidas organoclorados presentan una evidente toxicidad crónica: han demostrado capacidad carcinogénica y estrogénica, asimismo se han relacionado con la incidencia de diversas patologías como diabetes mellitus o endometriosis.

Existen estudios que señalan que los trabajadores agrícolas parecen tener un riesgo incrementado de desarrollar ciertos tipos de cáncer como son leucemias, cáncer testicular, mieloma, linfomas Hodgkin y no-Hodgkin. Sin embargo, la exposición a un número grande de sustancias distintas hace muy difícil la identificación de las posibles sustancias responsables. Otros estudios epidemiológicos han revelado la relación entre la exposición a herbicidas fenoxiácidos y la aparición de carcinomas en tejidos blandos. Sin embargo, estudios realizados en condiciones similares presentan resultados contradictorios. Todo ello hace que establecer relaciones entre la aparición del cáncer y la exposición a plaguicidas sea difícil².

El riesgo de padecer cáncer provocado por la exposición profesional o medioambiental a sustancias químicas sintéticas se estima en un 10%. A pesar de que el riesgo total de padecer cáncer debido a estas exposiciones pueda ser pequeño, algunos de estos agentes medioambientales pueden ser altamente carcinogénico. Debido a que las personas expuestas a niveles altos de plaguicidas pueden tener un alto riesgo de desarrollar cáncer, es muy importante que estas sustancias químicas sean identificadas de forma que se puedan adoptar las precauciones adecuadas. Determinados plaguicidas tienen, además, un efecto marcado sobre el sistema inmunitario.

Aunque los datos experimentales y epidemiológicos existentes sobre la relación entre la exposición a plaguicidas y la aparición de efectos inmunológicos en el hombre son escasos, se sabe que la exposición a determinados plaguicidas puede alterar la actividad inmunitaria, desarrollándose alergias y respuestas autoinmunes, esta última de conocimiento relativamente reciente. La dermatitis de contacto y las alergias se puede desarrollar por exposición repetida a diversos plaguicidas como son algunos piretroides, el pentaclorobenceno y el clorotalonil. La dermatitis puede aparecer tras meses o años de contacto repetido, pero una vez ocurrida la sensibilización, los síntomas aparecen después de sólo unas horas del nuevo contacto. También

se ha demostrado una más que probable neurotoxicidad inducida por la exposición crónica a organofosforados y carbamatos.

El riesgo potencial sobre la salud que presentan el grupo de sustancias conocidas popularmente como disruptores endocrinos, y que engloba a ciertos grupos de pesticidas, fundamentalmente los insecticidas organoclorados, ha generado un debate científico considerable, así como una gran atención de los medios de comunicación en los últimos años. Las alteraciones endocrinas que pueden originar son de diferente tipo: algunas sustancias son capaces de mimetizar a la hormona natural, otras sustancias pueden bloquear los efectos de las hormonas en algunos tejidos del organismo. Es posible también que otras sustancias actúen directamente estimulando o inhibiendo al sistema endocrino, provocando una producción alterada de hormonas. Estas sustancias son capaces de alterar al sistema endocrino incluso a concentraciones más bajas de las conocidas como “niveles sin efecto observable”. Se les considera responsables de la aparición de una serie de alteraciones reproductivas como son la disminución del número de espermatozoides y el incremento en la incidencia de cánceres de testículo y de mama tanto en el hombre como en los animales. Hasta el momento se han estudiado principalmente los “disruptores endocrinos” que son capaces de actuar como estrógenos débiles (“xenoestrógenos”), tales como el DDT y otros plaguicidas organoclorados.

Los efectos tóxicos de los PCBs incluyen cambios en los ciclos menstruales afectando al metabolismo lipídico, hiperplasia gingival, daño digestivo, irritación ocular, síntomas agudos como pérdida de memoria, dolor de cabeza, irritabilidad, disminución de la agudeza mental, dolor continuo de las articulaciones, debilidad muscular y fatiga. Los PCBs también se han relacionado con el cáncer de hígado y de pulmón, así como con alteraciones de la función reproductiva (impotencia, etc).

A continuación exponemos los diferentes efectos sobre humanos que se han identificado:

1) Daños a la Salud reproductora.

- a) **Daños al sistema reproductor masculino.** La exposición a disruptores endocrinos está relacionada con tres efectos que normalmente se consideran de forma conjunta:
 - **Disminución de la calidad del semen.** Estudios coordinados llevados a cabo en varios países europeos muestran una continua disminución de la calidad del semen según el año de nacimiento, presentando los hombres más jóvenes peor calidad. Aproximadamente un 20% de los jóvenes en Dinamarca y Alemania tienen concentraciones de esperma por debajo del límite establecido por la OMS de 20 millones por ml.
 - **Criptorquidia.** La falta del descenso testicular es la malformación congénita más común en niños recién nacidos. Afecta a entre el 2 y el 4% de los niños, pero según

estimaciones recientes puede llegar al 9% en algunos países. Se ha observado un incremento del riesgo de desarrollo de criptorquidia por exposición prenatal a DES, PCBs, bifenilos polibromados (PBDE), epóxido de heptacloro, hexaclorobenceno (HCB) y algunos plaguicidas, incluyendo DDT/DDE.

- La hipospadias afecta a entre el 0,2 y el 4% de los niños recién nacidos. La acción de las hormonas andrógenas es crucial para garantizar la adecuada ubicación de la apertura de la uretra en el pene. Al reducirse la cantidad de andrógenos la apertura de la uretra aparece por debajo del pene e incluso cerca del escroto.
- b) **Alteraciones en el sistema reproductor femenino.** La exposición a disruptores endocrinos, especialmente durante el desarrollo uterino, se ha relacionado con pubertad precoz, reducción de la fecundidad, síndrome de ovarios poliquísticos, reducción de la fertilidad, resultados adversos del embarazo, endometriosis y fibroides uterinos (tumores no cancerosos) y cáncer de mama y de ovarios.
- **Pubertad precoz.** Existe una importante evidencia científica experimental sobre la capacidad de algunas sustancias químicas sintéticas de influir en la programación de la pubertad durante etapas del desarrollo especialmente susceptibles. En los últimos decenios se ha observado el continuo adelanto de la pubertad femenina. La edad media de la menarquía (primera menstruación) en Europa occidental y los Estados Unidos en los años 90 del siglo XX era los 14 años. Esta edad se había estabilizado desde mediados del siglo XX tras la mejora de las condiciones de vida y de nutrición de la población. Sin embargo, desde los años 90 se ha observado una disminución constante de la edad de menarquía hasta los 12 años en la actualidad, encontrándose niñas de 5 y 6 años con inicio de desarrollo de los senos. La pubertad precoz está relacionada con la exposición prenatal a EDC estrogénicos.
 - **Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP).** El SOP es una alteración endocrina que afecta a varios sistemas orgánicos y provoca alteraciones tales como disfunción menstrual, infertilidad, hirsutismo, acné, obesidad, y síndrome metabólico que tienen un importante impacto psicológico, social y económico. Es la alteración endocrina más común en las mujeres en edad fértil, con una prevalencia del 18% en las mujeres estudiadas. El SOP está relacionado con un exceso de andrógenos. Entre los EDC andrógenos se incluyen algunos retardantes de llama (hexabromociclodecano, penta-bromodifenileter y hexa- bromodifenileter) y agentes bactericidas como el triclosan utilizado en numerosos productos de higiene.
 - **Endometriosis.** La endometriosis es un trastorno ginecológico común que consiste en la presencia de tejido endometrial fuera del útero (generalmente en la cavidad

abdominal) que ocasiona dolor pélvico crónico e infertilidad. Se considera que puede estar causada por el efecto combinado de predisposición genética, alteración de la respuesta inmune y hormonal y factores ambientales. La prevalencia de la endometriosis varía entre el 6-15% de las mujeres en edad fértil y hasta el 50% de las mujeres con dolor pélvico e infertilidad. La endometriosis está relacionada con la exposición a bisfenol A y B, ftalatos, plaguicidas organoclorados, bifenilos polibromados y policlorados y dioxinas.

- **Fibroides uterinos.** Los miomas son tumores benignos de las células del músculo liso del miometrio. Su presencia en el útero y la cavidad pélvica pueden ocasionar menorragia (menstruación inusualmente abundante o prolongada), dolor abdominal, prolapso pélvico, infertilidad y complicaciones durante el embarazo y son la principal causa de histerectomía (extirpación del útero). Aparecen en el 25-50% de las mujeres y al ser un tumor hormono dependiente, el papel de la exposición a EDC en su desarrollo es objeto de interés y se ha relacionado con la exposición a metales pesados, PAH, plaguicidas organoclorados, bifenilos policlorados (PCBs), retardantes de llama polibromados (como por ejemplo PBDE) y bisfenol A.

- c) **Reducción de la fertilidad y daños congénitos.** Los problemas de fertilidad de la población europea y española van en aumento, alcanzando en algunos casos cifras epidémicas. La exposición a EDC está relacionada con abortos espontáneos, embarazos ectópicos, muerte fetal, mortinatos, partos pretérmino, bajo peso al nacer, alteración del ratio de sexos (número de hombres y mujeres que nacen) y ciertos daños congénitos.

Entre las principales complicaciones durante el embarazo se incluyen abortos, pre-eclampsia y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU): éstas se deben a alteraciones en la implantación del embrión y se considera que puedan estar relacionadas con una alteración de la regulación endocrina que prepara el útero para el embarazo durante el ciclo menstrual. Otras alteraciones del sistema endocrino, como diabetes, hipo e hipertiroidismo, oligomenorrea, SOP, hiperandrogenemia e hiperprolactinemia pueden causar abortos espontáneos. Además, las alteraciones de los niveles de progesterona se han relacionado con embarazos ectópicos y reducción del crecimiento de la placenta y del feto, mientras que la alteración de los niveles de estrógeno está relacionada con la variación del ratio entre sexos y ciertos daños congénitos. Algunos EDC asociados a problemas de fertilidad y daños congénitos son DES, bisfenol A, plaguicidas organofosforados, compuestos organoclorados (DDT, pentaclorofenol y PCBs, PCDF), bifenilos polibromados (PBB) y plomo.

2) Tumores en órganos hormono-dependientes.

- a) **Cáncer de mama.** La incidencia del cáncer de mama está aumentando a niveles

preocupantes en todos los países industrializados. Entre los factores de riesgo del cáncer de mama se incluyen factores reproductivos (edad de menarquía y menopausia, número de hijos y edad al tener el primer hijo, tiempo de lactancia, etc.), la genética, y la exposición a contaminantes ambientales. Los periodos críticos son aquellos en los que el tejido mamario es más vulnerable, esto es, durante la pubertad y durante el desarrollo uterino. Aunque el mecanismo de desarrollo no se ha descrito con exactitud, se ha observado que el cáncer de mama es hormono dependiente y que está relacionado con la exposición a EDC estrogénicos, incluyendo bifenilos policlorados, hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), dioxinas y furanos clorados y disolventes orgánicos. Un estudio realizado en mujeres españolas muestra la relación entre cáncer de mama y la carga total de sustancias estrogénicas a la que están expuestas, demostrando cómo el efecto combinado de diversos plaguicidas y sustancias industriales cloradas afecta a la incidencia de cáncer de mama, aunque la exposición a las mismas sustancias por separado no lo esté.

- b) **Cáncer de próstata.** Es uno de los tumores más frecuentes entre hombres europeos. Todos los países europeos han experimentado un incremento dramático de su incidencia situada entre 24-114 casos por 100.000 habitantes. Las hormonas andrógenas juegan un papel clave en su etiología, ya que se ha demostrado que niveles elevados de testosterona y su metabolito DHT en la próstata incrementan el riesgo de desarrollar este tipo de cáncer. La exposición a EDC, en particular plaguicidas organoclorados y organofosforados durante su fabricación y aplicación, así como a PCBs, cadmio y arsénico, está relacionada con su incidencia.
- c) **Cáncer de testículo.** Durante los últimos 20-30 años se ha producido una epidemia de cáncer testicular, siendo en la actualidad la neoplasia maligna más frecuente entre hombres de 15-34 años, con una incidencia general en Europa de 12 casos por 100,000 habitantes. Entre los factores de riesgo se encuentra una reducción de la acción de los andrógenos durante la etapa fetal. Se han relacionado varios EDC organoclorados con el cáncer de testículos, incluyendo p,p'-DDT, PCBs y otros plaguicidas organoclorados. Al igual que en el cáncer de mama, se considera como factor de riesgo el efecto aditivo de la exposición a una mezcla de EDC estrogénicos.
- d) **Cáncer de tiroides.** El cáncer de tiroides es una de las enfermedades más prevalentes en mujeres jóvenes. Su incidencia, 1,18 por 100 000 habitantes a nivel mundial, es inferior a la de otros tumores. Es 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres, afectando sobre todo a mujeres de 15 a 44 años. Aunque la genética es un factor de riesgo clave, esta no puede explicar el elevado incremento de este tipo de cáncer que se ha producido en los últimos años. Varios EDC actúan como “antihormonas” tiroideas, alterando la

disponibilidad de las hormonas tiroideas. Se considera que la exposición a sustancias químicas capaces de alterar el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HPT) contribuye a la progresión de la enfermedad. Entre los EDC relacionados con el cáncer de tiroides se encuentran diversas sustancias organocloradas, incluyendo dioxinas, PCBs, plaguicidas y disolventes.

3) Alteraciones en el desarrollo del sistema neurológico.

Datos de Estados Unidos muestran que en los últimos años se ha observado un incremento de trastornos neurológicos durante el desarrollo embriológico y se piensa que pueden ser debidos en un 25% a la combinación de factores genéticos y ambientales. Cientos de miles de niños padecen problemas de salud mental incapacitantes, incluyendo retraso mental, problemas de aprendizaje, autismo e hiperactividad (TDAH). Más de un 10% de los niños tiene dificultades de aprendizaje, y un 17% sufre sordera, ceguera, epilepsia, dificultades de habla y trastornos emocionales.

Los mecanismos endocrinos involucrados en la neurotoxicidad durante el desarrollo embriológico incluyen la interferencia con la función neuroendocrina (hipotálamo-hipófisis) que es clave en el comportamiento reproductor y sexual y la interferencia con las hormonas en circulación, incluyendo las hormonas tiroideas y los estrógenos y andrógenos que lo regulan.

El mecanismo endocrino relacionado más comúnmente con la neurotoxicidad del desarrollo es la alteración tiroidea. Una revisión de la bibliografía científica de 2004 de 48 EDC encontró que el 50% tenía potencial neurotóxico. Entre ellos se encuentran contaminantes organoclorados (PCBs, dioxinas, furanos), retardantes de llama bromados (BFR), perclorato, plaguicidas, bisfenol- A, sustancias perfluoradas (PFOA, PFOS), ftalatos, filtros ultravioletas (4MBC, OMC, BP2 BP3) y metales pesados como plomo, mercurio y arsénico.

La alteración del desarrollo neurológico está relacionada con los siguientes trastornos:

- a) Cognitivos, del aprendizaje y de la memoria.
- b) Autismo, trastorno de déficit de atención, retraso mental y parálisis cerebral.
- c) Déficits neurofisiológicos: función cognitiva y problemas de comportamiento.
- d) Deterioro motor, pérdida de memoria y cambios sutiles de comportamiento.
- e) Desórdenes de movimientos (hipotonía, hiporeflexia, desarrollo motor), lentitud generalizada y déficits importantes del cociente intelectual (IQ).
- f) Déficits sensoriales, incluyendo ototoxicidad y defectos de visión.
- g) Agresividad.
- h) Alteración de la conducta durante el juego.
- i) Defectos del desarrollo embriológico como defectos del tubo neural.

4) Enfermedades metabólicas.

El síndrome metabólico, la diabetes y la obesidad, son tres enfermedades metabólicas relacionadas con la disrupción endocrina cuya incidencia se ha incrementado a nivel mundial hasta alcanzar cifras epidémicas.

La obesidad afecta a 150 millones de adultos y 15 millones de niños en Europa (un 20% de la población adulta y al 10% de la población infantil). El 23% de la población española de más de 18 años tiene obesidad, enfermedad que está presente en el 35% de los mayores de 65 años. Por otra parte, el 6% de los adultos españoles padece diabetes, cuyo tratamiento se estima que supone el 6% del gasto sanitario español.

Se han sugerido varios modos de acción mediante los que las sustancias químicas pueden contribuir al desarrollo de la obesidad, como la alteración de los puntos de ajuste (set-points) metabólicos, alteración de controles del apetito y perturbación de la homeostasis lipídica durante el desarrollo. Aunque el periodo fetal es crítico, dado que la reprogramación de la expresión génica a través de cambios epigenéticos puede favorecer el desarrollo futuro de obesidad, la exposición de los adultos a ciertas sustancias también puede provocar obesidad.

El mecanismo de alteración endocrina relacionado con la diabetes tipo II es la estimulación de los receptores estrogénicos ER-alfa de las células beta pancreáticas, dando lugar a una excesiva señalización de insulina que puede provocar resistencia a la insulina en el hígado y los músculos, así como agotamiento de células beta. Los EDC que pueden incidir en el desarrollo de estas enfermedades incluyen plaguicidas y biocidas (clorpirifos, diazinon, diclorvos y carbamatos), ftalatos, bisfenol A, polifenoles, metales y compuestos organometálicos (plomo, arsénico, tributil estaño) y contaminantes ambientales y laborales, como el humo diesel.

5) Trastornos del sistema neuroinmunológico

La encefalopatía miálgica/ síndrome de fatiga crónica/ síndrome de fatiga postviral (EM/SFC/ SFPV), la fibromialgia, y la esclerosis múltiple, son trastornos incapacitantes del sistema neuroinmunológico que causan un gran sufrimiento en las personas que lo padecen y sus familias y que también están experimentando un preocupante incremento en todo el mundo.

La prevalencia de EM/SFC/SFPV a nivel mundial se estima en el 0,004%-2,54% en la población general y del 0,11%-2,6% en pacientes de atención primaria. La fibromialgia afecta predominantemente a mujeres, con una incidencia en los Estados Unidos de 6,88 casos por 1.000 personas/año en hombres y 11,28 casos por 1.000 personas/año en mujeres. La esclerosis múltiple afecta sobre todo a poblaciones de origen europeo, incrementándose la

incidencia en 3,97 casos/ 100.000 habitantes por cada grado de latitud.

Los sistemas nervioso, inmunológico y endocrino están relacionados entre sí, regulándose unos a otros. Estos desórdenes del sistema neuroinmunológico pueden atribuirse a interacciones adversas entre estos sistemas, y están relacionados con la exposición a contaminantes ambientales, aunque su estudio hasta la fecha no ha recibido la misma atención que otras enfermedades. Entre los EDC relacionados con estos desórdenes neuroinmunológicos se encuentran mezclas de hidrocarburos aromáticos policíclicos, sustancias organocloradas como PCBs, dioxinas y plaguicidas, y metales y compuestos organometálicos².

BIOMONITORIZACIÓN.

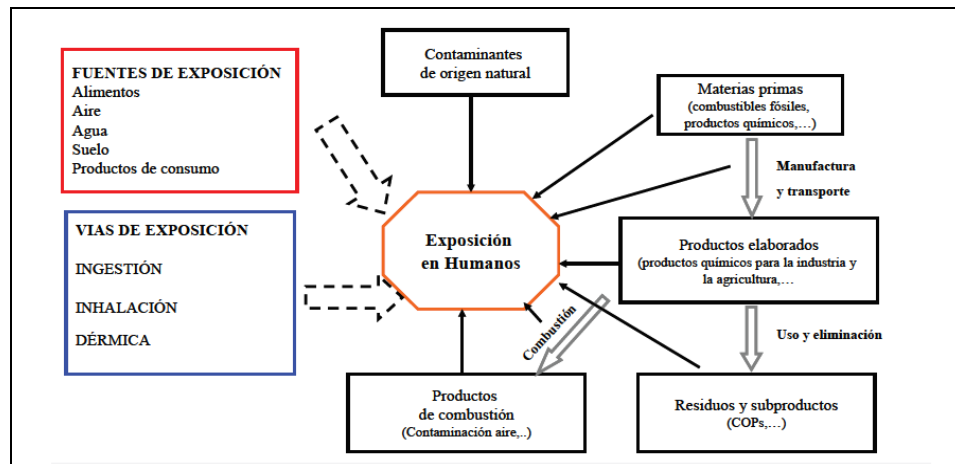
Una de las actividades de mayor importancia en el campo de la salud pública, es la evaluación del riesgo para los humanos, derivado de la presencia de contaminantes y residuos en el medio ambiente. Supone un enorme esfuerzo de investigación en distintos campos como la toxicología, la química analítica o la epidemiología y también suscita la atención y la dedicación coordinada de muchos laboratorios y agencias nacionales y europeas de control.

Para evaluar el riesgo, es necesario conocer la exposición de la población general, incluyendo los sectores más vulnerables a los distintos contaminantes. De manera tradicional la evaluación de la exposición se viene realizando mediante la monitorización ambiental, a través de la vigilancia y control de los contaminantes en diferentes matrices ambientales como aire ambiente, agua y alimentos⁶⁵.

Existen determinados grupos de sustancias que han adquirido el estatus de sustancias prioritarias debido a su amplia presencia en el medio ambiente y a su toxicidad, y son objeto de programas de vigilancia y regulaciones internacionales que tienen como objetivo final preservar la calidad del medio ambiente y la salud de la población.

Algunos ejemplos son los COP, los contaminantes ambientales de interés en seguridad alimentaria como los metales pesados (Hg, Pb, Cd, As), determinados contaminantes orgánicos persistentes como dioxinas, bifenilos policlorados, hidrocarburos aromáticos policíclicos, regulados por el Reglamento 1881/2006 de la Unión Europea (CE, 2006) o los plaguicidas con distintas normas que definen límites máximos de residuos en los alimentos. Existen igualmente otras sustancias que son motivo de creciente preocupación, debido a los estudios recientes que revelan una presencia cada vez mayor y significativa en las aguas, alimentos o aire y que constituyen peligros emergentes sobre los que se requiere un mayor conocimiento de sus niveles, fuentes, vías de transformación y destino, previo a su inclusión en la legislación, como son los compuestos difeniléteres polibromados (PBDEs) o las sustancias polifluoradas (PFCs)⁷⁴.

En la figura siguiente se presenta un esquema de las diferentes tipos de contaminantes ambientales y las posibles fuentes y vías de exposición en humanos.



El conocimiento preciso de las concentraciones de los contaminantes principales y emergentes en las matrices ambientales permite evaluar la exposición de los diferentes grupos de población y por lo tanto evaluar el riesgo asociado a su presencia. Sin embargo, la evaluación de la exposición ambiental (externa) de la población a distintas sustancias no es suficiente o no permite una exacta evaluación del riesgo, ya que la presencia de sustancias químicas en estas matrices no implica necesariamente una absorción por el organismo ni unos efectos adversos en la salud humana. Para una evaluación de la dosis de contaminantes realmente incorporada en humanos (dosis interna) y una evaluación más precisa del riesgo derivado de la presencia de contaminantes, es indispensable complementar la vigilancia ambiental con la puesta en marcha de programas de Biomonitorización humana tal y como incentiva la Estrategia Europea sobre medio ambiente y salud en su correspondiente Plan de Acción (EU, 2004).

La biomonitorización en Humanos (HBM) es una herramienta de gran utilidad para la protección de la salud frente a la exposición a sustancias químicas, que a través de una sistemática actividad de recogida de muestras biológicas, el análisis de las concentraciones de los contaminantes y/o sus metabolitos u otros parámetros biológicos, y la comparación de los niveles observados con valores de referencia, puede permitir una mejor valoración de la exposición (exposición interna) y una más completa evaluación del riesgo. Para la correcta aplicación de esta herramienta, es indispensable seleccionar tanto la matriz biológica como los biomarcadores más adecuados para cada tipo de contaminante, así como disponer de métodos analíticos fiables, sensibles, aplicados bajo estrictos protocolos de calidad y disponer de referencias para la interpretación de los resultados¹⁵¹.

Las matrices biológicas más empleadas en los estudios de biomonitorización son la sangre (suero y plasma) y la orina. El desarrollo de nuevas metodologías y técnicas analíticas está permitiendo

el uso de otras matrices que son poco o nada invasivas como la saliva, pelo, uñas o leche materna, aunque son necesarios más estudios para establecer correlaciones entre las concentraciones en las mismas y carga total en el cuerpo (body burden)⁴⁶.

En la tabla siguiente se muestran algunos ejemplos de contaminantes ambientales y sustancias presentes en productos de cuidado personal, presentando los compuestos originales, los biomarcadores de exposición, las matrices biológicas en las que se analizan y las vías y fuentes de exposición más comunes.

| Biomarcador de exposición | Compuestos padre | Fuentes y vías de exposición | Matrices biológicas |
|--|--|---|--|
| Metales | | | |
| Cadmio (Cd) | * | | |
| Mercurio (Hg), metil mercurio (mHg) | * | Exposición a través de la dieta a base de pescado, aire contaminado o vía dérmica | Sangre, orina, pelo |
| Arsénico (Ar) | * | | |
| Plomo (Pb) | * | | |
| Plaguicidas | | | |
| 3,5,6-tricloro-2-piridinol (TCPy) | Clorpirifos | | |
| ácido 3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico (cis/trans DCCA) | Deltametrina | Exposición a través de la dieta, inhalación de aire interior y ambiental | Orina, sangre, suero, plasma y pelo |
| ácido 2,4-dichlorofenoxiacético (2,4-D) | * | | |
| Dimetil fosfato (DMP) | Organofosforados | | |
| Retardantes del Fuego Bromados (BFRs) | | | |
| Bis(1,3-dicloro-2 propilo)fosfato (DCPP) | Tris (1,3-dicloro-2-propilo) fosfato (TDCPP) | Ingestión de alimentos contaminados e inhalación de aire contaminado interior y ambiental | Orina |
| Ftalatos | | | |
| Monoetil ftalato (MEP) | Dietil ftalato (DEP) | Exposición a través de la dieta y otras vías en función del estilo de vida (uso de cosméticos, productos de cuidado personal, etc.) | Orina |
| Mono-n-butil ftalato (MBP) | Dibutil ftalato (DBP) | | |
| Compuestos perfluorados (PFOs) | | | |
| N-metil-perfluorooctano sulfonamida (Me-PFOSA) | * | Exposición a través de la dieta e inhalación de aire interior y ambiental | Sangre, suero, plasma y leche materna |
| Fenoles ambientales | | | |
| Bisfenol A | * | Exposición a través de la dieta, aguas potables cloradas e inhalación de aire | Orina |
| 2,5-diclorofenol (2,5-DCP) | 1,4-diclorobenceno | | |
| Hidrocarburos Policíclicos Aromáticos (PAHs) | | | |
| 1-hidroxi-fenantreno (1PHE) | fenantreno | Exposición a través de la dieta, aguas e inhalación de aire | Orina |
| Productos de cuidado e higiene personal | | | |
| Methyl 4-hidroxi benzoato (metilparaben MP) | * | Exposición por vía dérmica o por inhalación aerosoles | Sangre, suero, plasma, leche materna y orina |
| Bis (2,4-dihidroxi fenil) etanone (BP-2) | BP-3 | | |

* El biomarcador es el compuesto original libre o conjugado

Métodos analíticos.

A la hora de realizar el análisis de estos compuestos es necesario emplear métodos analíticos muy sensibles, con alta especificidad y selectividad, y capaces de analizar un gran número de sustancias a la vez (métodos multi-residuos). Durante los últimos años se han desarrollado numerosos métodos para el análisis de los diferentes biomarcadores de contaminación ambiental y entre los más recientes se encuentran los métodos multi-residuos que utilizan las técnicas analíticas más avanzadas como la espectrometría de emisión con fuente de plasma acoplada a la espectrometría de masas (ICP-MS) para el análisis elemental o la cromatografía de gases (GC) y líquidos (LC) acoplada a la espectrometría de masas en tandem (GC-MS/MS, LC-MS/MS) para el análisis de contaminantes orgánicos.

En la tabla 2 se presentan algunos ejemplos de los métodos descritos en la bibliografía para el análisis de algunos de los biomarcadores de exposición de mayor relevancia¹¹⁴.

| Análitos | Matriz | Técnica extracción/cleanup | Técnica analítica | Referencias |
|---|---------------|--|-------------------------|---------------------------|
| Mercurio inorgánico, metilmercurio y etilmercurio | Plasma | Extracción líquido-líquido (LLE) | HPLC-ICP-MS | De Souza et al., 2013 |
| 10 metabolitos de Plaguicidas organofosforados y herbicidas | Orina | Adsorción con copolímeros | CG-MS | Yoshida et al., 2012 |
| BDCPP y DPP (metabolitos BFRs) | Orina | Extracción en fase sólida (SPE) de intercambio iónico. | LC-MS/MS | Cooper et al., 2011 |
| Bisphenol A y Di-(2-ethylhexyl)-ftalatos (metabolitos de fenoles y ftalatos) | Orina | Extracción en fase sólida (SPE) | LC-MS/MS | Vandentorren et al., 2011 |
| Nonylfenol y 4-tert-octylfenol (metabolitos de fenoles) | Orina | Extracción por adsorción en barra de agitación (SBSE) | Desorción térmica-CG-MS | Kawaguchi et al., 2007 |
| 14 metabolitos de compuestos perfluorados | Leche materna | Extracción líquido-líquido (LLE) + extracción en fase sólida (SPE) | LC-HRMS | Kadar et al., 2011 |
| 16 metabolitos de PAHs | Orina | Extracción en fase sólida (SPE) | LC-MS/MS | Onyemauwa et al., 2009 |
| BP-3, DHB, HMB, BP-2 (metabolitos de productos de cuidado e higiene personal) | Orina | Extracción líquido-líquido (LLE) | LC-MS/MS | Kunisue et al., 2010 |

Cada una de las etapas implicadas en la determinación analítica de un compuesto (preparación de la muestra, análisis instrumental y tratamiento de los datos) es relevante para una correcta

detección y cuantificación de los analitos y por lo tanto para la obtención de resultados fiables.

Las técnicas de extracción y purificación más utilizadas son la extracción en fase sólida (SPE), la extracción líquido-líquido, y la extracción mediante membrana (ultrafiltración, diálisis). Aunque estas técnicas se han utilizado básicamente off-line, la tendencia se centra en desarrollar nuevos métodos que permitan una elevada productividad, con una mayor automatización lo que ha impulsado al desarrollo de métodos de extracción on-line con soportes selectivos que permiten una inyección directa y repetida de las muestras biológicas. Entre estos soportes destacan los RAM (restricted access media) y los LPS (large particles support). Para la detección y cuantificación de los distintos metabolitos, la cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas es la técnica más utilizada. También se emplea la cromatografía de gases acoplada a la espectrometría de masas, pero en muchas ocasiones precedida de una derivatización de la sustancia con el fin de modificar su volatilidad.

Otro aspecto importante que debe tenerse presente en la aplicación de los métodos analíticos y en la fiabilidad de los resultados es el control de calidad, tanto interno como externo. El control de calidad interno básicamente se centra en la evaluación de la precisión y la exactitud mediante el uso continuado de materiales de referencia, mientras que el control de calidad externo se lleva a cabo mediante la participación en ejercicios de inter-comparación (“proficiency testing”) (GEQUAS, 2010).

Matrices biológicas de biomonitorización.

En general, y aunque muchas matrices se pueden emplear en la biomonitorización humana, ninguna de ellas es útil en todas las situaciones y por lo tanto no hay matriz y única e ideal. Esta matriz ideal debería tener varias características, por ejemplo, debería ser accesible en cantidades suficientes para el análisis, no debe suponer un riesgo para la salud del donante, debe contener los niveles de químicos detectables por las técnicas disponibles y debe reflejar la carga corporal. Una característica adicional debería ser su facilidad de recogida y almacenamiento. Por otra parte, esa matriz ideal debería ser útil para la determinación de cualquier producto químico.

La sangre es una matriz ideal para la mayoría de los productos químicos ya que está en contacto continuo con todo el organismo y en equilibrio con los órganos y tejidos donde se depositan los productos químicos. Sin embargo, la sangre no es lo ideal para rastrear los productos químicos bioacumulados. Además, la sangre es una matriz invasiva y las cantidades que se pueden recoger son limitadas, mientras que otras matrices como la orina, se pueden recoger en cantidades mayores y por métodos no invasivos. A pesar de estas desventajas, la sangre es ampliamente

empleada para la biomonitorización humana, a pesar de que su uso está restringido en algunos casos, como en los estudios de biomonitorización en niños y recién nacidos.

La leche materna es probablemente la matriz más invasiva de las no invasivas. El principal inconveniente de esta matriz es su disponibilidad, restringido a las mujeres en periodo de lactancia. La misma limitación se encuentra en el uso de la placenta y el meconio. A pesar de esto, la leche materna, la placenta y el meconio puede proporcionar información útil sobre la evolución temporal en exposición a sustancias químicas.

El producto químico objeto a medir debe estar presente en la matriz elegida, a niveles que sea medibles por las técnicas disponibles en la actualidad. El desarrollo y perfeccionamiento de las técnicas de análisis, nos permite cada vez más, detección de niveles más bajos de concentración química.

Cabello

El cabello humano es una matriz estable que presenta numerosas ventajas para la biomonitorización humana, como pueden ser la fácil recolección, el bajo coste, fácil transporte y almacenamiento, así como información acerca del corto y largo plazo y el patrón de la exposición temporal mediante el análisis parcial. Las principales desventajas de esta matriz son la dificultad en la diferenciación entre la exposición externa e interna y las variaciones con el color de pelo, cuidado del cabello, la raza, etc.¹⁶⁰. Los estudios que usan el pelo para la biomonitorización humana difieren en la longitud del pelo recogido, la cantidad, su posición en el cuero cabelludo, y la preparación de la muestra de pelo. La ATSDR creó un grupo de expertos para que se analizara la utilización del pelo en la biomonitorización ambiental. Algunas de las principales conclusiones de este grupo incluyen la dificultad de distinguir entre la contaminación externa y dosis interna real, la ausencia de conocimientos para predecir los efectos adversos en la salud por medio de la medición en el cabello, la falta de valores de referencia para interpretación correcta. También se habló sobre la ausencia de correlación entre los niveles en pelo, sangre y otros tejidos diana y los conocimientos limitados para la medición de productos químicos orgánicos en el pelo. El grupo de expertos, subrayó la necesidad de métodos de análisis estandarizados, incluyendo la recolección de pelo, preparación de muestras, etc., y un mejor conocimiento de la biología del cabello. Una excepción es la medición de metilmercurio en el cabello que se considera que refleja la dosis interna y puede predecir los efectos adversos.

El otro metal comúnmente medido en el cabello es Pb, y se le considera un indicador de exposición al plomo ocupacional y ambiental¹⁶⁰. Algunos autores han descrito variaciones en las cantidades de pelo-Pb con la edad y el género. La relación entre el pelo-Pb y la sangre-Pb ha

sido estudiado por muchos autores, con resultados bastante divergentes. Stupar et al. hallaron un rango de asociación pelo-Pb y sangre-Pb entre 0.03-0.76 de diferentes estudios y propuso que la fuerza de esta asociación está relacionada con los niveles de Pb en el medio ambiente o en el lugar de trabajo.

También podrían medirse Contaminantes orgánicos en el cabello humano. Sin embargo, los procedimientos analíticos no están bien establecidos y no hay consenso en la preparación de la muestra para analizar estos productos químicos. Tsatsakis y Tutudaki y Schramm han discutido los principales problemas utilizando el pelo en la biomonitorización de productos químicos orgánicos incluyendo métodos de extracción, métodos para el análisis y factores que afectan a los niveles de productos químicos orgánicos en el pelo. Altshul et al. encontraron correlaciones fuertes y moderadas entre el pelo y los niveles sanguíneos de algunos de los contaminantes orgánicos que se miden (por ejemplo, p, p'-DDE, p, p'-DDT, PCB-28, PCB-74). Nakao et al. tienen descritas correlaciones entre algunos PCDD, PCDF y Niveles de PCBs coplanares, en la sangre y el pelo.

El cabello humano también se ha utilizado para controlar la exposición laboral a pesticidas, PCDD, PCDF y PCB. PAHs se han medido en el cabello, pero en menor medida. Por ejemplo, Toriba et al. (2003) han determinado cuantitativamente 10 tipos de PAHs en 20 sujetos utilizando diferentes métodos de extracción. Encontraron diferencias entre los niveles de PAHs en los fumadores y no fumadores. Puesto que la sangre está en contacto con todo el organismo, probablemente da una mejor idea de la carga corporal, por lo tanto, las mediciones de los PAHs en el pelo debe compararse con los de sangre para estudiar su intercorrelación y validar el pelo como una matriz adecuada para la determinación de exposición a PAHs.

Uñas

Las uñas se han utilizado históricamente en la ciencia forense para determinar envenenamiento por arsénico y en menor medida en el seguimiento de otros productos químicos inorgánicos, tales como metales pesados. Aunque tanto las uñas de las manos como las uñas de los pies, se pueden emplear, algunos autores consideran que las uñas de los pies son mejores, porque están menos expuestas a la contaminación externa.

En relación a la potencial contaminación de las uñas, Morton et al. han investigado los niveles de mercurio inorgánico en trabajadores en odontología y en una muestra no expuesta, en el pelo de la cabeza, vello púbico, uñas de manos, uñas de los pies y en la orina. Encontraron que las uñas de las manos eran mejores que las otras matrices, para discriminar entre los dentistas y los individuos no expuestos, mientras que los resultados en las uñas de los pies y la orina eran similares. Sugirieron que esto podría reflejar el contacto directo de el dedo con amalgamas o

superficies contaminadas y no la carga corporal. Los niveles de mercurio en las uñas se han comparado con los niveles en sangre y se ha encontrado correlación significativa entre los niveles en las uñas de los pies y mercurio en la sangre y entre uñas de los pies y metilmercurio en sangre.

Otros metales medidos en esta matriz son Cd y Pb. Sus niveles en las uñas se han comparado con los de pelo, algunos autores, han encontrado niveles más altos de estos metales en las uñas que en el pelo¹⁶⁰. Los niveles de estos metales en las uñas han sido estudiados en relación con el tabaquismo, trastornos de la salud, la dieta y hábitos de consumo. Ellos encontraron niveles significativamente mayores de Cd y Pb en los fumadores, y que la presencia de estos metales en las uñas tiene una fuerte correlación con trastornos de salud como la hipertensión o el estrés.

La leche materna.

Esta es una matriz muy comúnmente utilizada en la biomonitorización humana, las mediciones de la leche materna proporcionan información relativa a los niveles de exposición tanto de la madre como de su hijo. La leche materna es por lo general empleada para el seguimiento de los productos químicos lipofílicos, debido a su alto contenido en grasa. Los productos químicos lipofílicos se almacenan y se distribuyen en el cuerpo en diferentes tejidos con alto contenido en grasa y pueden pasar a la leche materna para su excreción. En la medida en que la concentración de lípidos de la leche materna no es constante es necesario un ajuste, (cantidad de producto químico por gramo de lípidos en la leche humana), para comparar los niveles químicos dentro de las madres y entre las madre⁸³.

Cuando la leche materna es empleada para la biomonitorización humana, es importante explicar el proceso de depuración, es decir, la reducción de los productos químicos en la leche durante la lactancia⁸³. Aunque la mayoría de los estudios determinan los contaminantes orgánicos, algunos estudios también han determinado el nivel de metales pesados en la leche materna. A diferencia de los contaminantes orgánicos persistentes, los metales pesados tienden a acumularse en la sangre más que en la leche materna. Sharma y Pervez han informado de que el Cd tiene una menor tendencia a asociarse con la sangre y la leche materna que el plomo y el mercurio. Se ha encontrado una asociación significativa entre Cd en la leche materna y el tabaquismo. Más de 90% de la carga corporal de Pb se acumula en el esqueleto (OMS, 1995) por lo que la movilización de Pb de los huesos durante el embarazo y la lactancia es un proceso importante en el cuerpo. Gulson et al han estudiado la influencia de recambio óseo en los niveles de Pb en sangre durante el embarazo y la lactancia. Ellos encontraron que la remodelación del hueso es mayor en lactancia que durante el embarazo. Además del embarazo y la lactancia, otras situaciones pueden aumentar el recambio óseo y aumentar los niveles de Pb en sangre. Ejemplos de ello son la

menopausia en las mujeres o el rápido crecimiento.

La presencia de mercurio en la leche materna también se ha estudiado en relación a los rellenos de amalgama, la dieta y la exposición al mercurio en zonas contaminadas. En numerosos estudios se han determinado COP en la leche materna. La Organización Mundial de la Salud (OMS) está siguiendo la presencia de contaminantes orgánicos persistentes en la leche materna desde 1976 a través del Sistema de Vigilancia del Medio Ambiente Global / Alimentos Seguimiento de la contaminación y el Programa de Evaluación (GEMS / Programa de alimentos). Además, la OMS lleva a cabo encuestas de medición adicionales PCDD, PCDF y PCB similares a las dioxinas (OMS, 2007). LaKind et al ⁸³ han discutido las siguientes cuestiones relativas a los contaminantes orgánicos persistentes en la leche materna: los niveles de la mayoría de los COP tienden a disminuir durante la lactancia; los niveles de estos compuestos parecen disminuir con la sucesiva lactancia; Niveles de COP aumentan con la edad de la madre; y el consumo de peces y mamíferos marinos de aguas contaminadas se asocia con los niveles de algunos de estos compuestos.

La leche materna también se ha empleado en la monitorización de diferentes pesticidas y otros compuestos incluidos en el Tratado de Estocolmo ^{119, 128}. Productos químicos emergentes como los ftalatos y los PBDE se pueden encontrar en la leche materna. La figura siguiente muestra las diferencias en el número de estudios de biomonitorización de estos productos químicos

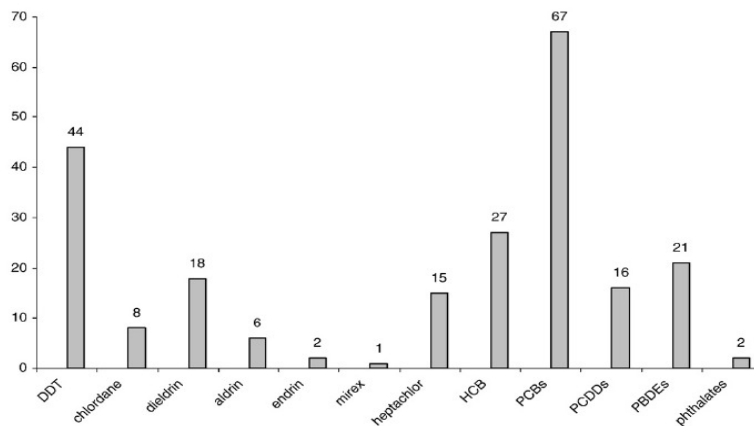


Fig. 1. Number of articles in PubMed using humans like limits and search terms: "respective chemical" and "breast milk" and "monitoring".

Saliva

Esta es una matriz de bajo costo y fácil de recoger que es muy útil para el cribado de grandes poblaciones. La saliva es excretada por las glándulas salivales, que tienen alto flujo sanguíneo, y productos químicos y sus metabolitos pasan a la saliva por diferentes mecanismos. La presencia de una sustancia química en la saliva depende de sus características químicas, las moléculas lipófilas y no ionizadas pasan desde la sangre a la saliva mejor que las moléculas hidrófilas e

ionizados. La saliva tiene un muy alto contenido de agua y bajo contenido en proteínas, lo que significa que las sustancias químicas fuertemente unidas a proteínas es poco probable que puedan estar presentes en esta matriz. Muchos factores, como los ritmos circadianos, el ejercicio, la medicación o la edad, pueden influir en el flujo y en las características fisiológicas de la saliva, y esto tiene que tenerse en cuenta cuando se utiliza la saliva para la biomonitorización. Por otra parte, estos cambios en el flujo de la saliva no influyen en las concentraciones de todas las sustancias de la misma manera.

La saliva es ampliamente empleada para el biomonitorización de medicamentos, drogas, narcóticos, hormonas y algunos análisis clínicos, aunque no se utiliza actualmente para la biomonitorización de la exposición ambiental y no hay consenso en su uso para este fin.

El Nivel de Pb se ha medido en la saliva y su nivel en esta matriz es de aproximadamente 15 a 50% de los niveles de Pb en sangre total. González et al han detectado Pb y Cd en la saliva y la consideraron una técnica potencial para el control de la exposición reciente a contaminantes ambientales; Del mismo modo, White et al han medido Cd en esta matriz y sugirió que la saliva-Cd puede reflejar exposición reciente a este metal. Sin embargo, muchos autores estudiaron posteriormente el uso de saliva para la supervisión Pb y Hg en diferentes situaciones¹⁶⁰. Omokhodion y Crockford encontraron que la saliva no era una buena matriz para este fin, encontrando una pobre relación entre los niveles de plomo en la saliva y los de sangre.

Pocos estudios determinan químicos orgánicos en la saliva. Ogawa et al, por ejemplo, han analizado los niveles de PCB y PCDD en la saliva y la sangre. Se han detectado diferentes PCB y PCDD en la saliva encontrando niveles más altos para (PCB 118) y (OCDD). Los niveles de dioxinas y PCBs coplanares fueron más bajos en saliva que en sangre. Otros productos químicos orgánicos medidos en la saliva son los ftalatos y sus metabolitos. Por ejemplo, Silva et al., 2005 compararon los niveles de ftalatos medidos en la saliva, con los niveles en la orina y sangre de otros estudios y concluyeron que los niveles salivales fueron inferiores a urinarios pero comparable con los niveles de ftalato en la sangre.

El meconio.

La principal ventaja de esta matriz es su fácil recolección, la gran cantidad de muestra que se puede recoger y la información que puede dar en relación con la exposición a largo plazo. Un feto puede estar expuesto a diferentes productos químicos, muchos de los cuales se depositan y acumulan en el meconio. Este proceso se produce a través de la secreción de bilis y / o deglución fetal de líquido amniótico, a partir de la semana 12 de gestación. Una muestra individual o del pool se puede utilizar para la medición, aunque cuando las exposiciones a estudiar son esporádicos, la recogida de una muestra del pool de meconio es aconsejable

debido a que la deposición química también es esporádica y es más probable que el producto químico se detecte. Diferentes autores han encontrado Pb, Cd y Hg en el meconio, aunque no se encontraron diferencias en la presencia de estos metales pesados en meconio y sangre. Ramírez et al, por ejemplo, no detectaron mercurio en algunas muestras de sangre materna, pero si detectaron Hg en meconio sus bebés.

Ostrea et al analizaron la presencia de varios pesticidas organoclorados en esta matriz. Compararon meconio con el pelo infantil y la sangre del cordón y concluyeron que el meconio era la mejor matriz para la determinación de la exposición fetal a los pesticidas. Otros autores también han medido los plaguicidas organoclorados, así como los PCB y ftalatos en el meconio.

Orina

Esta es probablemente la segunda matriz más común para la biomonitorización humana, en particular para los productos químicos solubles en agua. Dos tipos diferentes de muestras de orina se pueden recoger, es decir, muestras puntuales o muestras de 24 horas. La colección de muestras puntuales es más fácil, por lo que se emplean con mayor frecuencia. Sin embargo, las muestras puntuales tienen el inconveniente de la variación de volumen y concentración química, lo que quiere decir que las muestras puntuales se deben ajustar. Este ajuste se puede realizar por diferentes métodos, pero el más comúnmente utilizado es el ajuste de la concentración de creatinina.

La orina es la matriz no invasivo preferida para biomonitorización de metales pesados. Moon et al han estudiado la correlación entre Pb y Cd en sangre y orina, concluyendo que la orina-Cd es un mejor biomarcador que la orina-Pb de biomonitorización en la población general. Barbosa et al han informado de que el uso de la orina para el control de la exposición al plomo se limita a la exposición ocupacional a largo plazo. La orina-Hg se ha relacionado con varios factores, tales como empastes de amalgama, la exposición ocupacional, el consumo de pescado, la contaminación ambiental, etc. Berglund et al han estudiado los niveles totales de mercurio, inorgánicos y orgánicos en la orina y su relación con los niveles en otras matrices; encontraron que más de 98% del mercurio presente en la orina fue inorgánico y que su nivel en la orina se correlaciona fuertemente con los de sangre.

La orina no es una matriz útil para el seguimiento de los COP, aunque algunos autores han estudiado la exposición POP mediante la medición de sus metabolitos, como el DDT y DDA [2,2-bis (p-clorofenil) acético] o HCH y clorofenoles. Otros autores han estudiado la exposición POP mediante mediciones indirectas, como el caso de los plaguicidas organoclorados, PCB y TCDD, con ácido D glucárico.

Muchos metabolitos de PAHs pueden medirse en la orina. La exposición reciente a PAHs, por

ejemplo, es a menudo determinada por la presencia de 1-hidroxipireno(1-OHP)¹⁶⁰. Aunque 1-OHP es un metabolito de pireno, se considera un marcador sustituto adecuado de la exposición a PAH, porque esta exposición se produce con frecuencia con una mezcla de PAHs pireno donde está presente.

Los metabolitos de ftalatos también se miden generalmente en la orina. Los ftalatos se han generalizado y su evaluación puede dar lugar a valores erróneos debido a la contaminación de las muestras, por lo que se miden sus metabolitos en lugar de los compuestos originales. Además, los ftalatos se metabolizan rápidamente. Muchos autores han utilizado la medición de los metabolitos de ftalatos, para evaluar la exposición ftalato. Sin embargo, esto no es un buen método de evaluación cuando los ftalatos en cuestión tienen cadenas laterales que contienen ocho o más átomos de carbono. Por ejemplo, Kato et al han desarrollado un método para determinar la exposición total a los ftalatos mediante la medición de la concentración de ácido ftálico en la orina, aunque esta técnica tiene la desventaja de que no da información sobre el ftalato de matriz. La presencia de PBDE en la orina también se ha empleado para el control biomonitorización humana, aunque con menos frecuencia. La encuesta de evaluación de exposición (INES, Alemania) incluye mediciones de PBDE en la orina, pero los resultados no están disponibles en la actualidad.

La orina es ampliamente empleada en grandes estudios ambientales como la Encuesta Alemana del Medio Ambiente para la Infancia (Geres) y el Nacional de Salud y Examen de Nutrición (NHANES). El tercer Informe Nacional de Exposición Humana a Químicos Ambientales (CDC, 2005) enumera los niveles urinarios de Pb, Cd, Hg, PAH metabolitos y ftalatos, y Geres IV incluye Cd, Hg y mediciones PAH de metabolitos en la orina. Este último estudio destaca la relación entre la orina-Cd y la edad, orina-Cd y el tabaquismo, orina-Hg y empastes de amalgama, y la orina-1-OHP y el tabaquismo.

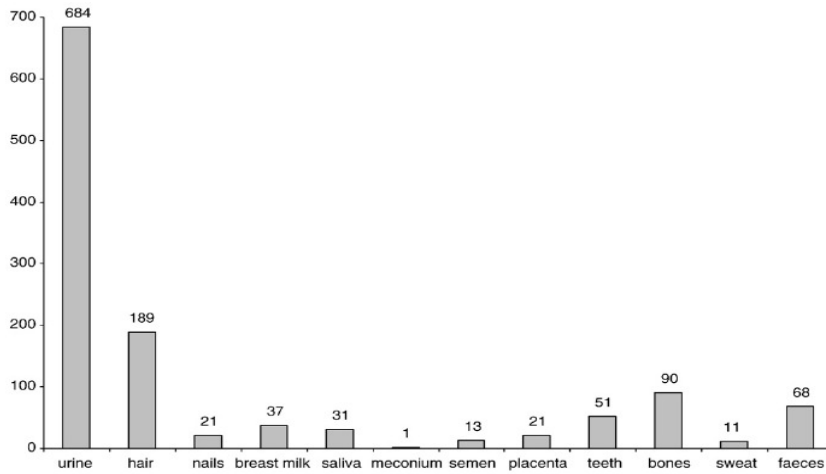


Fig. 2. Number of articles in PubMed using humans like limits and search terms: "respective matrix" and "heavy metals" and "monitoring".

Table 2
Some PAHs and phthalate metabolites measured in urine

| Chemical | Metabolite |
|----------------------------------|--|
| PAHs | |
| Benz[a]anthracene | 1-Hydroxybenz[a]anthracene; 3-Hydroxybenz[a]anthracene and 9-Hydroxybenz[a]anthracene |
| Benzo[c]phenanthrene | 1-Hydroxybenzo[c]phenanthrene; 2-Hydroxybenzo[c]phenanthrene; 3-Hydroxybenzo[c]phenanthrene |
| Chrysene | 1-Hydroxychrysene; 2-Hydroxychrysene; 3-Hydroxychrysene; 4-Hydroxychrysene; 6-Hydroxychrysene |
| Fluoranthene | 3-Hydroxyfluoranthene |
| Fluorene | 2-Hydroxyfluorene; 3-Hydroxyfluorene; 9-Hydroxyfluorene |
| Phenanthrene | 1-Hydroxyphenanthrene; 2-Hydroxyphenanthrene; 3-Hydroxyphenanthrene 4-Hydroxyphenanthrene; 9-Hydroxyphenanthrene |
| Pyrene | 1-Hydroxypyrene |
| Benzo[a]pyrene | 3-Hydroxybenzo[a]pyrene |
| Naphthalene | 1-Hydroxynaphthalene; 2-Hydroxynaphthalene |
| Phthalates | |
| Dimethyl phthalate (DMP) | Monomethyl phthalate (MMP) |
| Diethyl phthalate (DEP) | Monoethyl phthalate (MEP) |
| Dibutyl phthalates (DBP) | Mono-n-butyl phthalate (MnBP); Monoisobutyl phthalate (MiBP) |
| Benzylbutyl phthalate (BzBP) | Monobenzyl phthalate (MBzP) (some mono-n-butyl phthalate) |
| Dicyclohexyl phthalate (DCHP) | Monocyclohexyl phthalate (MCHP) |
| Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) | Mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP); Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate (MEOHP); Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (MEHHP) |
| Di-n-octyl phthalate (DOP) | Mono-n-octyl phthalate (MOP); Mono-(3-carboxypropyl) phthalate (MCPP) |
| Diisononyl phthalate (DiNP) | Monoisononyl phthalate (MiNP) |

Sources: adapted from the Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals (CDC, 2005).

Otras matrices no invasivas

Otras matrices no invasivos, tales como dientes de leche o el sudor, también pueden ser utilizados, pero tienen el inconveniente de la baja disponibilidad o son difíciles de recopilar. A pesar de estos inconvenientes, algunos autores las han empleado, por ejemplo, para la biomonitorización de plomo.

Las heces son otra matriz no invasiva que raramente ha sido utilizada para la biomonitorización de los metales como Cd y Pb o productos químicos como PCDD, PCDF, PCB y plaguicidas organoclorados.

El semen se utiliza para evaluar biomarcadores, aunque lo más frecuente es medir éstos en otras matrices y luego relacionarlos con los parámetros de calidad del semen. Una minoría de los estudios, sin embargo, determinan metales pesados en el semen o plasma seminal, pesticidas organoclorados, dioxinas, ftalatos.

La placenta puede ser empleado para la biomonitorización humana. Esta matriz es fácil de

recoger, ofrece una gran cantidad de muestra para el análisis y presenta las mismas ventajas que la sangre. El uso de la placenta en la biomonitorización humana se propuso ya en 1974 (Baglan et al., 1974). La placenta se ha empleado para la biomonitorización humana por muchos autores, el Cd y Pb se miden más que el Hg. Productos químicos orgánicos, principalmente pesticidas organoclorados, también se han medido en esta matriz. Del mismo modo, la exposición a PCDD, PCDF y PCB, PAH, PBDE y los ftalatos se ha determinado en la placenta.

Los huesos se emplean como una matriz no invasiva en el seguimiento Pb. El Plomo esquelético puede ser considerado de dos maneras diferentes como un repositorio, proporcionando una estimación del nivel de Pb acumulado en huesos o como una fuente, aumentando la exposición endógena, debido al aumento en el recambio óseo. Hu et al., 1998 han discutido la importancia de estos dos paradigmas del plomo esquelético. La concentración de plomo en el hueso puede ser determinada por dos tipos de fluorescencia de rayos X (XRF), LXRF (L-línea de Rayos X, fluorescencia) o KXRF (K-línea de fluorescencia de rayos X), siendo KXRF más utilizado y validado. Las mediciones de los niveles de Pb en los huesos se han comparado con los de la sangre y estudiado en relación con diferentes enfermedades o efectos adversos. Algunos estudios informan de relaciones significativas entre Pb-hueso y los efectos adversos, mientras que esto no es siempre el caso con Pb-sangre. Por lo tanto Pb-hueso se considera en algunas situaciones, un mejor indicador de dosis de Pb, que el Pb-sangre.

Tabla 24
Matrices utilizadas para el estudio de COP en humanos¹¹³.

| MATRIZ | AUTOR | AÑO | COP | CASOS |
|-----------------------------|-----------------------|---------|-------------------------------------|-------|
| LECHE MATERNA | Pérez de Ciriza et al | 1988 | DDT y DDE, HCB. | 45 |
| | Hernández et al | 1993 | DDT y DDE, HCB, HCH, PCBs | 51 |
| | Martínez et al | 1993 | DDT y DDE, PCBs | 50 |
| | Campoy et al | 2001 | DDT y DDE | ND |
| | Cerrillo I | 2005 | Endosulfan(OCs) | 23 |
| | Ribas-Fitó et al | 2005 | DDT y DDE, HCB | 92 |
| | Lakind JS | 2009 | OCs y PCBs | 10 |
| LECHE MADURA DEL PRIMER MES | Conde et al | 1988 | HCB | 45 |
| SANGRE DE CORDON | Martínez et al | 1993 | HCB, PCBs | 50 |
| | Sala et al | 2001 | DDT y DDE | 72 |
| | Ribas-Fitó et al | 2003 | DDT y DDE, PCBs | 70 |
| | Cerrillo I | 2005 | Endosulfan(OCs) | 200 |
| | Ribas-Fitó et al | 2005 | DDT y DDE, HCB | 92 |
| | Sunyer et al | 2005 | DDT y DDE, HCB, PCBs | 405 |
| | Carrizo et al | 2006 | DDT y DDE, HCH, PCBs | 410 |
| | Jiménez Torres et al | 2006 | DDT y DDE, HCH | 72 |
| PLACENTA | Lopez-Espinosa MJ | 2007 | Organoclorados, DDT y DDE, HCB, HCH | 150 |
| | Cerrillo I | 2005 | Endosulfan(OCs) | 200 |
| SUERO | Pérez de Ciriza et al | 1988 | DDT y DDE, HCB, HCH | 147 |
| | PANKRAS II | 1990-95 | DDT y DDE, HCB, HCH, PCBs | 144 |

| | | | | |
|---|----------------------|------|--------------------------------|-----|
| | Otero et al | 1997 | HCH | 625 |
| | Sala et al | 1999 | DDT y DDE, HCB, HCH, PCBs | 608 |
| | To-Figueras et al | 2000 | HCB | 53 |
| | Sala et al | 2001 | HCB, PCBs | 421 |
| | Sunyer et al | 2002 | DDT y DDE, HCB, PCBs | 241 |
| | Ribas-Fitó et al | 2003 | DDT y DDE, HCB, PCBs | 86 |
| | Botella et al | 2004 | DDT y DDE, HCH | 200 |
| | Jiménez et al | 2004 | DDT y DDE | 200 |
| | Zumbado et al | 2005 | DDT y DDE | 682 |
| | Luzardo et al | 2006 | HCH | 682 |
| | Carrizo et al | 2006 | DDT, DDE, HCH, PCBs | 408 |
| | Jiménez Torres et al | 2006 | DDT y DDE, HCH | 72 |
| | Zubero et al | 2010 | 7 Organoclorados | 283 |
| TEJIDO ADIPOSO ABDOMINAL | Ferrer et al | 1987 | HCB | 67 |
| | Camps et al | 1989 | DDT y DDE, HCB, HCH, PCBs | 87 |
| | Martí Lloret et al | 1988 | DDT y DDE | 13 |
| | Gómez-Catalán et al | 1993 | DDT y DDE, HCB, HCH, PCBs | 85 |
| | Barrot et al | 1995 | DDT, HCH y DDE | 77 |
| | Gómez-Catalán et al | 1995 | DDT y DDE, HCB, HCH, PCBs | 86 |
| | Barrot et al | 1995 | HCB, PCBs | 83 |
| | Molina et al | 2005 | DDT y DDE, HCH | 231 |
| GRASA SUBCUTANEA | Sanz-Gallardo et al | 1999 | DDT y DDE | 328 |
| | Van't Veer et al | 1997 | DDT y DDE | 56 |
| SANGRE | Martinez et al | 1993 | HCB, PCBs | 50 |
| | Guardino et al | 1996 | DDT y DDE | 30 |
| | Gonzalez y Cols | 1998 | PCBs | 201 |
| | Sala et al | 2001 | DDT y DDE | 72 |
| | Schuhmacher et al | 2002 | HCB | 23 |
| | Ribas-Fitó et al | 2002 | HCH | 70 |
| | Ribas-Fitó et al | 2003 | DDT y DDE, PCBs HCB, HCH, PCBs | 86 |
| | Sunyer et al | 2005 | DDT, HCB, PCBs y DDE | 405 |
| | Carreño et al | 2007 | HCB, HCH | 220 |
| TEJIDO ADIPOSO | Costabeber et al | 2003 | DDT y DDE, HCB, HCH | 123 |
| | Pozo et al | 1978 | HCB | 40 |
| | Botella et al | 2004 | DDT y DDE, HCH | 200 |
| | Jiménez et al | 2004 | DDT y DDE | 200 |
| | Cerrillo et al | 2006 | DDT y DDE, HCH | 458 |
| | Martín Olmedo et al | 2006 | DDT y DDE | 387 |
| | Jiménez Torres et al | 2006 | DDT y DDE, HCB, HCH | 72 |
| TEJIDO ADIPOSO DE GLANDULA MAMARIA | Avivar C et al | 2010 | Organoclorados | 273 |
| HECES | Arrebola et al | 2006 | HCB | 387 |
| CALOSTRO | To-Figueras et al | 2000 | HCB | 53 |
| | Conde et al | 1987 | HCB | 46 |
| | Campoy et al | 2001 | DDT y DDE | ND |
| | Ribas-Fitó et al | 2005 | DDT y DDE | 92 |
| PLASMA | Ribas-Fitó et al | 2005 | HCB | 92 |
| | Domingo et al | 2001 | HCB | 28 |

EXPOSICIÓN A DISRUPTORES ENDOCRINOS EN ESPAÑA.

Exposición de la población general

En los últimos años se han publicado numerosos estudios sobre la exposición de la población española a diferentes contaminantes persistentes con capacidad de alterar el sistema hormonal. Dos estudios realizados en las Islas Canarias y en Cataluña, que determinaron la concentración de algunos EDC en una muestra representativa de la población, proporcionan una primera imagen de la relevancia desde el punto de vista social y sanitario de la exposición a EDC de la población española.

El estudio de la población catalana, dirigido por el Dr. Miquel Porta, analizó 19 sustancias organocloradas (DDT y análogos, varios congéneres de PCBs, pentaCB, HCB y varios isómeros de HCH) con capacidad de disrupción endocrina, en una muestra de 919 personas. En todas las personas analizadas se detectaron al menos 3 EDC, en aproximadamente un 60% de la población se detectaron 11 de los 19 compuestos analizados y en un 0,05% de la población se detectaron los 19 compuestos analizados en este estudio. Más del 85% de la población catalana presenta niveles detectables del p,p'-DDT, p,p'-DDE, PCBs 118, 138, 153, 180, HCB y β -HCH; y se detectaron dos sustancias, p,p'-DDE y PCBs 180 en el 100% de las muestras, siendo estos resultados coherentes con los encontrados en otros estudios similares. Estos datos indican una exposición generalizada de la población a una mezcla de varias sustancias con capacidad de alterar el sistema endocrino⁹⁰.

Las concentraciones detectadas varían mucho entre sustancias, entre individuos, sexo, clase social y nivel educativo. Por ejemplo la concentración mediana de PCBs detectada fue de 0,21 ng/g y la de p,p'-DDE de 399 ng/g. Las sustancias que presentaron mayores concentraciones fueron el p,p'-DDE, el HCB y el β -HCH presentando algunos individuos concentraciones de estas sustancias hasta 7.700, 6.000 y 2.000 veces superiores a los de otros individuos. Las mujeres presentan concentraciones más elevadas de esos 3 compuestos, mientras que en los hombres se encuentran niveles más elevados de PCBs. Las personas con un nivel educativo inferior presentan concentraciones superiores de estos contaminantes, observándose una disminución de las concentraciones de los 8 COP más detectados según aumenta el nivel educativo. La clase social más alta presenta concentraciones inferiores que cualquiera de las otras clases.

Las concentraciones (medianas) detectadas entre 0,21 ng/g PCBs y 399 ng/g DDE son superiores a los niveles a los que estas sustancias que pueden producir efecto estrogénico a 10ng/g 35.

Exposición ambiental

No existen en España datos sistematizados de la exposición ambiental a contaminantes químicos. Podemos hacernos una imagen de la situación a partir de los datos proporcionados por los diferentes sistemas de registro de emisiones y vertidos existentes y por los datos proporcionados por estudios de contaminantes presentes en diferentes medios realizados por distintos equipos de investigación.

El registro PRTR-España ofrece datos de emisiones al aire, agua y suelos de 90 sustancias y grupos contaminantes procedentes de un número limitado de actividades y complejos industriales obligados a notificar y hacer pública esta información según la Ley 16/2002 de prevención y control integrados de la contaminación (IPPC). La tabla 7 recoge datos de las emisiones totales de algunos EDC incluidos en este registro durante 2010. El registro PRTR no incorpora las emisiones procedentes del uso de plaguicidas. Estimaciones hechas en el marco del proyecto AQUATERRA indican que solo la atrazina y la simazina, plaguicidas EDC utilizados entre otras cosas para el cultivo de maíz y de la vid, presentan unas cargas en el río Ebro de 800 y 500 Kg anuales, respectivamente.

Tabla 7. Emisiones de algunos EDC seleccionados del registro PRTR-España en 2010 (t/a)

| Contaminante | Emisiones aire | Emisiones agua |
|--------------|----------------|----------------|
| COP | 33,75 | 0,53 |
| NPE y NP | | 0,99 |
| OPE y OP | | 0,2 |
| Arsénico | 4,77 | 3,23 |
| Cadmio | 1,5 | 0,6 |
| Mercurio | 2,1 | 0,5 |
| Plomo | 40,94 | 8,4 |

Fuente: Elaboración propia a partir de datos del Registro PRTR-España.

Con el fin de evaluar el impacto de las políticas europeas sobre el medio ambiente, la Comisión Europea, a través del Instituto para el Medio Ambiente y la Sostenibilidad del Centro Conjunto de Investigación (JRC) realiza controles de la presencia de contaminantes en el agua. La tabla 8 recoge datos de concentraciones de EDC en aguas superficiales en España.

Tabla 8. Concentraciones de algunos EDC (ng/l) en aguas superficiales en España, 2011

| | Barcelona | Mora la Nova (Tarragona) | Bertamirans (La Coruña) |
|-----------------|--------------------|--------------------------|-------------------------|
| 2,4-D | 44,21 | 27,39 | 27,17 |
| PFOA | 42,7 | 1,65 | 5,81 |
| PFOS | 253,97 | 3,84 | 6,17 |
| Atrazina | No detectable (nd) | 79,63 | nd |
| Carbamato | 127,84 | 9,66 | 157,49 |
| Sulfametoxazole | 218,5 | 11,29 | 415,89 |
| Simazina | 54,56 | 34,58 | nd |
| Diuron | 278,43 | 14,32 | 166,65 |
| NPE1C | 654,18 | 864,28 | 988,47 |
| Nonilfenol (NP) | 305,29 | nd | 157,75 |
| Bisfenol A | 81,75 | nd | nd |
| tert-OP | 191,29 | nd | nd |

Fuente: <http://fate.jrc.ec.europa.eu/monitoring/monitoring-overview>

Otros contaminantes EDC han sido detectados en ríos españoles en estudios llevados a cabo por diferentes universidades y centros de investigación, incluyendo plaguicidas (atrazina, simazina, 2,4-D, MCPA, mecoprop y propanil), detergentes (alquilfenoles), productos de higiene (triclosan) y productos industriales (PBDE, cloroparafinas de cadena corta) entre otros.

La presencia de EDC (alquilfenoles) en aguas residuales de depuradoras ha sido relacionada con la feminización de varias especies de peces en diversos ríos españoles y la presencia de EDC (alquilfenoles y TBT) en aguas costeras con la feminización de moluscos.

Exposición en los hogares

Un estudio de EDC en el polvo de los hogares españoles publicado por Greenpeace detectó ftalatos, alquilfenoles, compuestos organoestánicos, piretoretardantes bromados y parafinas cloradas y otros compuestos orgánicos en el polvo de 22 hogares de Madrid, Granada, Valencia Asturias y León (tabla 9).

Tabla 9. EDC (ng/g) en muestras de polvo doméstico de 22 hogares españoles

| | Mediana | Rango |
|------------------------------------|---------|-------------|
| Ftalatos (total) | 706.2 | 291-2.644 |
| Alquilfenoles (total) | <0,1 | <0.1-4,5 |
| Compuestos organoestánicos (total) | 1.495 | 1.125-1.958 |
| Piretoretardantes bromados (HBCD) | 225 | 190-850 |
| Parafinas cloradas | 25 | 17-41 |

Fuente: Santillo D, Labunska I, Fairley M y Johnston P. Consumiendo química. Las sustancias peligrosas en el polvo doméstico como indicador de la exposición química en el hogar. Madrid: Greenpeace España. 2003.

Todas las muestras analizadas contenían ftalatos, pirorretardantes bromados, compuestos organoestánicos y parafinas cloradas de cadena corta. Por término medio cada gramo de polvo contenía 1 miligramo de estos contaminantes en total, aunque los rangos de concentración de las sustancias individuales variaban mucho en cada muestra.

Aunque se han realizado comparativamente menos estudios sobre la exposición a contaminantes a través del aire ambiente y del polvo doméstico de los hogares, que sobre la exposición a través de los alimentos, los resultados indican que para algunos contaminantes (pirorretardantes, compuestos organoestánicos, parafinas cloradas), la presencia en los hogares puede ser una de las principales vías de exposición de la población.

Estos resultados muestran la amplia contaminación de los hogares con EDC. El contacto con el polvo doméstico puede ser una importante fuente de exposición de la población a EDC, en particular de los niños, ya que por su metabolismo y comportamiento social están más expuestos a los contaminantes presentes en el polvo a través de su inhalación, ingestión y contacto directo con la piel.

Exposición a través de los alimentos

Se considera que los alimentos son la principal fuente de exposición a COP y a algunos metales de la población general. Estudios de ingesta de algunos contaminantes realizados en Cataluña⁴⁸ y en Andalucía⁴⁹ nos proporcionan datos de la exposición a algunos EDC a través de los alimentos en España. Los resultados del estudio de dieta total realizados por la Generalitat de Catalunya en 2005 se muestran las tablas siguientes.

Tabla 10. Concentración de metales EDC en los alimentos en Cataluña (µg/g peso fresco)

| | Arsénico | Cadmio | Mercurio | Plomo |
|-----------------------|----------|--------|----------|--------|
| Carne y derivados | 0,0200 | 0,0063 | 0,0123 | 0,0243 |
| Pescado y marisco | 2,2100 | 0,0362 | 0,0970 | 0,0512 |
| Verduras y hortalizas | 0,0015 | 0,0050 | 0,0005 | 0,0163 |
| Tubérculos | 0,0130 | 0,0198 | 0,0030 | 0,0259 |
| Frutas | 0,0015 | 0,0009 | 0,0005 | 0,0126 |
| Huevos | 0,0150 | 0,0080 | 0,0080 | 0,0150 |
| Leche | 0,0060 | 0,0015 | 0,0030 | 0,0060 |
| Derivados lácteos | 0,0225 | 0,0060 | 0,0115 | 0,0225 |
| Pan y cereales | 0,0424 | 0,0329 | 0,0300 | 0,0242 |
| Legumbres | 0,0015 | 0,0005 | 0,0005 | 0,0077 |
| Grasas | 0,0917 | 0,0080 | 0,0300 | 0,0300 |

Fuente: Contaminants químics, estudi de la dieta total a Catalunya. Generalitata de Catalunya, 2005.

Todos los alimentos presentan residuos de EDC, aunque el grupo más contaminado, con diferencia, es el pescado y el marisco. También las grasas y aceites, los productos lácteos y cárnicos presentan concentraciones elevadas, debido al carácter lipofílico de muchos de los EDC orgánicos que favorecen su acumulación en las grasas.

Tabla 11. Concentración de EDC orgánicos en alimentos en Cataluña (µg/g peso fresco)

| | Dioxinas (OMS-TEQ) | HAP (µg /kg) | HCB (ng/kg) | PBDE (ng/kg) | Naftalenos policlorados (ng/kg) |
|-----------------------|--------------------|--------------|-------------|--------------|---------------------------------|
| Carne y derivados | 0,08 | 13,434 | 173,2 | 102,4/116,1 | 17,59 |
| Pescado y marisco | 0,321 | 7,894 | 256,4 | 325,3/342,5 | 39,49 |
| Verduras y hortalizas | 0,01 | 0,887 | 5,8 | 5,2/10,5 | 3,38 |
| Tubérculos | 0,021 | 3,606 | 1,3 | 0/14,8 | 2,87 |
| Frutas | 0,016 | 0,946 | 0,7 | 0/11,5 | 0,71 |
| Huevos | 0,071 | 2,423 | 182,2 | 58,3/70,00 | 23,42 |
| Leche | 0,014 | 1,532 | 12,9 | 13,2/20,6 | 0,37 |
| Derivados lácteos | 0,235 | 6,636 | 869,3 | 34,1/61,8 | 3,6 |
| Pan y cereales | 0,106 | 14,454 | 10,6 | 0/71,4 | 71,06 |
| Legumbres | 0,023 | 2,742 | 0,6 | 2,0/19,4 | 3,33 |
| Grasas | 0,303 | 8,683 | 136,9 | 569,3/606,0 | 447,1 |

Fuente: Contaminants químics, estudi de la dieta total a Catalunya. Generalitat de Catalunya, 2005.

La ingesta estimada de contaminantes según el estudio estaría dentro de los niveles de seguridad establecidos para cada sustancia en el caso de los adultos. Los niños, sin embargo, superan los niveles de seguridad en la ingesta de dioxinas y de bifenilos policlorados.

A la hora de valorar los riesgos de la ingesta de estos contaminantes, hay que tener en cuenta que los niveles de seguridad se han establecido para efectos diferentes a la disrupción endocrina. Como hemos visto en apartados anteriores, los EDC pueden alterar el sistema endocrino a dosis muy bajas. Tampoco la valoración de la ingesta tiene en cuenta el efecto combinado de la ingesta de decenas de contaminantes EDC diferentes.

La tabla 12 muestra los diferentes plaguicidas detectados en el año 2010 en los alimentos en Barcelona durante un programa investigación de la calidad sanitaria de los alimentos que lleva a cabo la Agencia de Salud Pública de Barcelona (ASPB).

Tabla 12. Plaguicidas y metabolitos detectados en alimentos en Barcelona, 2010

| Tipos de plaguicidas y metabolitos diferentes encontrados el año 2010 en productos alimentarios | |
|---|---|
| Alimentos infantiles con hortalizas | Heptacloropóxido (trans) |
| Cereales y derivados | Etil-clorpirifós, deltametrín, Difenilamina, Pirimifós metil, tebuconazole |
| Hortalizas | Azoxistrobin, boscalid, carbendazim (carbendazim + benomil), cipermetrín, etil-clorpirifós, clortalonil, dimetomorf, fenhexamida, imidacloprid, iprodiona, miclobutanil, oxamil, piriproxifen, tebuconazole, tiabendazole, triadimenol |
| Frutas | Azoxistrobin, boscalid, buprofezín, carbendazim (carbendazim + benomil), ciproconazole, ciprodinil, etil-clorpirifós, clortalonil, difenilamina, dimetoat, fenhexamida, fludioxonil, imazalil, imidacloprid, Iprodiona, miclobutanil, ometoat, procimidona, propargita, tiabendazole, triadimenol |
| Frutas desecadas | Bifentrín, carbendazim (carbendazim + benomil), ciprodinil, fenhexamida, fludioxonil, iprodiona, miclobutanil, penconazole, pirimetanil, metil-pirimifós, procimidona, quinalfós, triadimenol |
| Condimentos y especias | Metil-pirimifós |
| Pescado fresco | DDE p-p' |

Fuente: La Vigilància i el control de plaguicides en productes alimentaris i pinsos d'origen vegetal i animal a Catalunya. Período 2009-2010. Generalitat de Catalunya.

Los resultados de este programa muestran cómo en el periodo 2004- 2010 se ha incrementado el número de muestras de alimentos que incumplen los niveles máximos de residuos aceptables y el número de plaguicidas detectados (Tabla 13).

Tabla 13. Plaguicidas detectados en alimentos en Cataluña durante el periodo 2004-2010

| Año | Muestras analizadas | Nº de plaguicidas y metabolitos investigados (*) | Nº de plaguicidas y metabolitos diferentes encontrados | Muestras sin residuos detectables | Muestras con residuos ≤ LMR | Muestras con residuos ≥ LMR |
|------|---------------------|--|--|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 2004 | 285 | 23-85 | 6 | 273 (96%) | 8 (3%) | 4 (1%) |
| 2005 | 169 | 40-104 | 17 | 135 (80%) | 31 (18%) | 3 (2%) |
| 2006 | 243 | 23-106 | 22 | 183 (75%) | 50 (21%) | 10 (4%) |
| 2007 | 178 | 23-106 | 25 | 140 (79%) | 31 (17%) | 7 (4%) |
| 2008 | 251 | 24-110 | 25 | 208 (83%) | 40 (16%) | 3 (1%) |
| 2009 | 335 | 42-192(1) | 32 | 273 (82%) | 48 (14%) | 14 (4%) |
| 2010 | 225 | 42-199(1) | 36 | 161 (72%) | 166 (26%) | 5 (2%) |

Fuente: La Vigilància i el control de plaguicidas en productes alimentaris i pinsos d'origen vegetal i animal a Catalunya. Període 2009-2010. Generalitat de Catalunya.

Los resultados de los programas de control de contaminantes en alimentos en España muestran la amplia presencia de EDC en todos los grupos de alimentos y en particular en pescados y mariscos y alimentos grasos. También muestran un aumento del número de muestras contaminadas y de la cantidad de contaminantes diferentes presentes en los alimentos.

Los estudios muestran que la alimentación es una importante fuente de exposición de la población a EDC, en particular para los niños, cuya ingesta diaria de algunos contaminantes (PCBs y dioxinas) estaría superando incluso los niveles recomendables de exposición establecidos para otros efectos.

Exposición laboral

Los estudios sobre efectos de los EDC en la salud de los trabajadores no son muy abundantes. Pero hay ya estudios epidemiológicos que relacionan alteraciones en la infancia con la ocupación de los padres. También se han realizado estudios que analizan la fertilidad masculina en los sectores de la industria farmacéutica o en la industria del plástico y sobre todo en la agricultura (trastornos de la reproducción y cáncer de próstata) por la exposición a plaguicidas.

En nuestro país no existen datos que nos permitan estimar la exposición laboral general a este tipo de sustancias. No obstante, algunas informaciones fragmentarias nos pueden ser de utilidad para dibujar algunos trazos significativos.

Podemos decir, no obstante, que la exposición a disruptores afecta a gran número de ocupaciones. Por ejemplo, una reciente matriz de exposición a EDC elaborada con datos

británicos estima que en 102 ocupaciones existe exposición posible o probable a este tipo de sustancias⁵¹. Así, en al menos 46 ocupaciones las personas estarían expuestas a disolventes orgánicos clasificados como disruptores, en 45 a metales, en 32 a hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) y etilenglicol éteres, etcétera (tabla 14).

Tabla 14. Exposición laboral a grupos de EDC

| Grupo de sustancias | Usos/exposición |
|---------------------------------------|---|
| Hidrocarburos aromáticos policíclicos | Producidos en la combustión incompleta del carbón de combustibles diesel Industria del alquitrán |
| Compuestos orgánicos clorados | Subproductos de incineración de residuos y procesos industriales: producción de metales, disolventes y plaguicidas |
| Plaguicidas | Agricultura Tratamientos de madera Desinfección de locales |
| Ftalatos | Industria plásticos Producción y uso de disolventes, cosméticos, adhesivos y tintas |
| Disolventes orgánicos | Producción y uso de pinturas, adhesivos y lacas Producción y uso de resinas Producción de plásticos de poliestireno Desengrase de metales Productos de limpieza |
| Bisfenol A | Producción de plásticos policarbonados Producción y uso de resinas epoxi |
| Alquilfenoles | Producción y uso de detergentes, plaguicidas y cosméticos |
| Difenil éteres polibromados (PBDEs) | Producción de PBC, de poliésteres y cauchos |
| Metales | Industria eléctrica y electrónica Construcción Producción de baterías Producción y uso de tintas Amalgamas dentales Plaguicidas |

Fuente: M. M. Brouwers, M. van Tongeren, A. A. Hirst, et al. Occupational exposure to potential endocrine disruptors: further development of a job exposure matrix. *Occup Environ Med* 2009 66: 607-614.

Otro ejemplo son los datos procedentes de la matriz empleo exposición española (MATEMESP), actualmente en fase de elaboración⁵². En esta matriz se estima que hasta un 50% de las personas ocupadas en la rúbrica “pintores, barnizadores, empapeladores y asimilados” o en la de “parqueteros, soldadores y asimilados” podrían estar expuestos a hidrocarburos aromáticos como tolueno y xileno. O que un 30% de los “tapiceros, colchoneros y asimilados” o un 43% de los “operadores de máquinas para la fabricación del calzado” estarían expuestos a hidrocarburos alifáticos como el aguarrás, nafta y hexano.

No disponemos de datos completos referidos a actividades económicas, no obstante algunos estudios realizados por CCOO proporcionan datos de interés. En un estudio realizado en el sector textil se encontraron 17 sustancias diferentes con efectos de disrupción endocrina, como etilbenceno, diclorometano y acetato de vinilo, entre otras (Tabla 15).

Estas sustancias se utilizaban en distintos puestos de trabajo, incluyendo preparación de fibras y tejidos, lavado, tintado o acabado textil, entre otros. En un proyecto de prevención de la exposición a disolventes se visitaron 156 empresas de Madrid, Valencia, Aragón y Cantabria y se

analizaron 656 productos diferentes, identificando la presencia de 22 EDC. Otra investigación realizada en el sector de la limpieza, en el que trabajan unas 250.000 personas, la mayoría mujeres, permitió identificar la presencia de disruptores endocrinos como el tetracloroetileno, el di - butilftalato y el estireno, utilizados como disolventes incorporados en productos de limpieza y sustancias como el nonoxinol y el polietilenglicol octilfenil presentes en detergentes.

Tabla 15. Disruptores endocrinos identificados en el sector textil en España

| Sustancia | CAS | Proceso productivo |
|--|------------|---|
| Etilbenceno | 100-41-4 | Tintado |
| Diisocianato de 4,4' metilendifenilo | 101-68-8 | Pretratamiento |
| Acilonitrilo | 107-13-1 | Acabados |
| Acetato de vinilo | 108-05-4 | Acabados |
| Anhídrido maleico | 108-31-6 | Acabados |
| 2-butoxietanol | 111-76-2 | Mantenimiento, acabados |
| Ftalato de bis (2-etilhexilo) | 117-81-7 | Acabados |
| Tetracloroetileno | 127-18-4 | Lavado, acabados, control de calidad, mantenimiento, preparado de tejidos |
| Bisfenol diglicidil eter polímero (resina epóxida) | 25068-38-6 | Encolado |
| Nonoxynol-9 | 26027-38-3 | Acabados |
| Ortoftalato de diisonilo | 28553-12-0 | Acabados |
| Poli (oxi-1,2-etanedil), alpha-(isononilfenil)-omega-hidroxi (un nonilfenil etoxilato) | 37205-87-1 | Acabados |
| Permetrina | 52645-53-1 | Acabados |
| Etanol (anhidro) | 64-17-5 | Acabados |
| Diclorometano | 75-09-2 | Mantenimiento, urdimbre, control de calidad |
| Tricloroetileno | 79-01-6 | Lavado, acabados, preparación de fibras, urdimbre |
| Nonilfenil etoxilado | 9016-45-9 | Acabados |

Fuente: Gadea R, Mudemurra L, Jiménez R, Santos T, García AM. Disruptores endocrinos utilizados en la industria textil-confección en España. *Med Segur Trab* 2009; 55 (214): 111-118.

Quizá la fuente de información más importante disponible para estimar exposiciones laborales a disruptores sea la base de datos de exposición a cancerígenos (CAREX) para aquellas sustancias que son al mismo tiempo cancerígenas y disruptoras endocrinas. El CAREX-ESP permite estimar el número de personas expuestas a determinados EDC; así, por ejemplo, 138.000 personas estarían expuestas a hidrocarburos policíclicos aromáticos, 34.000 personas a tetracloroetileno y 68.000 personas a plomo (Tabla 16).

Tabla 16. Trabajadores expuestos a determinados EDC en España en 2004 según el CAREX-ESP

| EDC | Nº trabajadores expuestos |
|------------------------|---------------------------|
| Benceno | 128.589 |
| Tetracloruro decarbono | 6.067 |
| Epiclorhidrina | 2.072 |
| HAP | 138.181 |
| PCBs | 11.302 |
| Tetracloroetileno | 33.911 |
| Estireno | 34.919 |
| Tricloroetileno | 21.799 |

Fuente: Elaboración propia a partir de datos de CAREX-ESP.

Se trata de estimaciones que, aunque parciales, ya apuntan a que al menos unos cuantos centenares de miles de trabajadores y trabajadoras están expuestos a sustancias disruptoras endocrinas en sus lugares de trabajo.

Tabla 18. Sustancias utilizadas como biocidas implicadas en accidentes durante fumigaciones de edificios y locales cerrados en Cataluña y sus efectos

| Sustancia | Uso | Efectos |
|--|---|--|
| Diazinon, (CAS 333-41-5) | Insecticida organofosforado de uso agrícola y fumigación industrial y doméstica. | Tóxico para el sistema nervioso. Incremento de riesgo de cáncer cerebral en niños y linfoma no-Hodgkins en agricultores. Daños reproductivos en descendencia de animales de laboratorio. Disruptor endocrino. |
| Clorpirifos, (CAS 2921-88-2) | Insecticida organofosforado de uso agrícola y fumigación industrial. | Afecta al sistema nervioso central. Defectos de nacimiento. Daños genéticos. Daños al sistema inmunológico. Desarrollo de sensibilidad a numerosas sustancias. Posible disruptor endocrino. |
| Cipermetrina, (CAS 52315-07-8) | Insecticida utilizado en agricultura y fumigación de interiores contra cucarachas, mosquitos y termitas. | Afecta al sistema nervioso. Posible disruptor endocrino. Debilita el sistema inmunológico. Defectos de nacimiento. Anormalidades cromosómicas. Posible carcinógeno. Persiste en aire y paredes interiores meses después de la fumigación. Tóxico para abejas, gusanos, peces y gambas. |
| Fenitrotion, (CAS 122-14-5) | Fumigación industrial. | Daños al sistema nervioso. Posible disruptor endocrino. |
| Piretrinas, (CAS 005) | Fumigación industrial. | Posible disruptor endocrino. |
| Aletrina técnica, (CAS 584-79-2) | Fumigación doméstica. | El contacto puede ocasionar dermatitis, irritaciones y alergias. La inhalación puede ocasionar irritación de vías respiratorias, tos, ahogos, dolor de pecho, moqueo, lagrimeo, asma y reacciones alérgicas. Probable disruptor endocrino. |
| Fenotrina, (CAS 26002-80-2) | Fumigación doméstica. | El contacto puede ocasionar dermatitis, irritaciones y alergias. La inhalación puede ocasionar irritación de vías respiratorias, tos, ahogos, dolor de pecho, moqueo, lagrimeo, asma y reacciones alérgicas. Posible disruptor endocrino. |
| Nonilfenoles y Nonilfenol etoxilados CAS 9016-45-9 CAS 9036-19-5 CAS 26027-38-3 | Ingredientes "inertes" en muchas formulaciones para mejorar el contacto entre la sustancia activa y la superficie a tratar. | Persisten en el medio ambiente. Pueden dañar el sistema hormonal de los animales a dosis muy bajas. Disruptor endocrino estrogénico. Muy tóxicos para una amplia variedad de animales ocasionando pérdida de fertilidad y de movilidad. |

Fuente: elaboración propia a partir de datos de Por Experiencia 9, junio 2000.

Exposición durante las etapas más vulnerables

Hemos visto en apartados anteriores la especial sensibilidad del feto en desarrollo y de los niños a la exposición a EDC. El proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA) reúne a un numeroso grupo de investigadores que estudian el papel de los contaminantes ambientales durante el embarazo e inicio de la vida, y sus efectos en el crecimiento y desarrollo infantil. Varios estudios han analizado la presencia de EDC en placentas y en sangre de cordón umbilical y nos pueden proporcionar una fotografía de la exposición intrauterina a EDC.

Así, el equipo de investigación sobre contaminantes ambientales dirigidos por el Dr. Nicolás Olea analizó la presencia de 16 plaguicidas, todos con capacidad de alterar el sistema hormonal, en 150 muestras de placenta de mujeres andaluzas. En todas las muestras se detectó al menos un contaminante, con una media de ocho plaguicidas por placenta. Las concentraciones medias variaban entre 0,24 y 5,11 ng/g (aldrin y endosulfán-diol) y las concentraciones máximas entre 1,39 y 28,29 ng/g (endosulfan-éter y p,p'-DDE)³⁶. Este equipo también analizó residuos de endosulfán, un plaguicida orgánico persistente con capacidad estrogénica, en sangre de cordón umbilical de 200 mujeres que dieron a luz en hospitales públicos de Granada y Almería. El plaguicida estaba presente en el 81% de las muestras, con una concentración media de 13,23 ng/ml y una concentración máxima de 83,22 ng/ml^{37 2, 33}.

También en el marco del proyecto INMA se ha analizado la exposición infantil a mercurio, un metal que daña órganos endocrinos, altera los niveles de hormonas tiroideas, interfiere con hormonas sexuales y daña el neurodesarrollo. Un estudio dirigido por el Dr. Ferrán Ballester analizó mercurio en pelo de 218 niños recién nacidos y niños en edad preescolar, detectando una media de mercurio total (THg) en el pelo de 0,94 µg/g, variando de 0,19 a 5,63 µg/g en preescolares y 1,68 µg/g (0,13-8,43 µg/g) en recién nacidos³⁸. En el 42% de los niños estudiados, los niveles excedían la dosis de referencia, que es 1 µg Hg/g pelo.

Otro estudio de este proyecto analizó mercurio en sangre de cordón umbilical de 1.683 niños, detectando un nivel medio de 8.4 µg/L de THg³⁹. El 64% de los niños habían estado expuestos en el útero a niveles superiores a 5,8 microgramos de metilmercurio por litro de sangre, el nivel que la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos considera admisible. La concentración de mercurio en los niños españoles, de las más altas del mundo, está relacionada con la elevada ingesta de pescado de las madres durante el embarazo.

Los investigadores del proyecto INMA también han valorado los efectos de esta exposición prenatal, encontrando que a mayor exposición a PCBs y a mercurio los niños tienen más problemas psicomotores.

ESTUDIOS EN CANARIAS SOBRE COP EN HUMANOS.

Los estudios sobre la presencia de COP en la especie humana realizados en Canarias se resumen en la Tabla 25.

Tabla 25

Trabajos sobre COP en humanos realizados en Canarias.

| AUTOR | AÑO | COP | MATRIZ | Nº CASOS |
|--|------|-----------------------------------|--------------------------------|----------|
| Zumbado M. ¹⁶⁵ | 2005 | DDT, DDE,DDD | Suero | 682 |
| Luzardo OP. ⁹¹ | 2006 | Lindane, Aldrin, Dieldrin, Endrin | Suero | 682 |
| Luzardo OP. ⁹² | 2009 | 7 PCBs, 18 OCs | Líquido amniótico | 100 |
| Henríquez-Hernández L A. ⁶⁷ | 2011 | PCBs, Dioxinas | Suero | 607 |
| Luzardo OP. ⁹⁰ | 2012 | OCs y PBCs | Leche convencional y ecológica | 26 |
| Alvarez J. ⁴ | 2012 | Pb, Cd | Líquido amniótico | 258 |
| Burillo-Putze G. ²⁶ | 2014 | 24 Plaguicidas | Suero | 363 |
| Vall O. ¹⁵⁵ | 2014 | DDT | Leche materna | 72 |

En el año 2001, nuestro grupo determinó los niveles de COP en la población canaria, tomando como base la ENCA. Se analizaron 682 muestras de suero. Los principales resultados del estudio fueron los siguientes:

- El 100% de las muestras analizadas presentaron uno o más residuos de COPs.
- La mayoría de las muestras de suero
- presentaron residuos de algún derivado del DDT (99'3% de las muestras analizadas). El p,p'-DDE (principal metabolito del DDT) fue el compuesto más frecuentemente detectado (88%).
- Más del 90% de las muestras de suero mostraron la presencia de residuos de pesticidas organoclorados no derivados del DDT.
- Con respecto a los niveles de contaminantes clorados de origen industrial, PCBs, se ha de resaltar que el 76% de las muestras de suero analizadas presentaron residuos de alguno de los 18 congeneres medidos.

La contaminación por compuestos clorados de origen industrial (PCBs) en la población estudiada fue cuantitativamente mucho menos relevante: los niveles séricos de los PCBs presentados por los habitantes de las Islas Canarias fueron bajos y bastante menores a los descritos en otras poblaciones occidentales, tanto de la España peninsular como de Europa o Norteamérica.

La población canaria presenta un patrón de contaminación química muy específico caracterizado por elevados niveles de contaminación por pesticidas organoclorados (de especial relevancia los altos niveles de DDT técnico, endrin y lindano) y bajos niveles de PCBs.

Especialmente preocupante son los altos niveles de derivados del DDT presentes en la población femenina de estas islas y el hecho de que la población joven del archipiélago presente niveles séricos muy elevados de lindano, y otros pesticidas organoclorados no derivados del DDT.

Estos resultados parecen indicar que, por un lado, el medio ambiente de las Islas, por sus especiales características geológicas y climáticas, está muy contaminado por estas sustancias, y, por otro que existen fuentes alimentarias potencialmente contaminadas por este tipo de sustancias y que, por razones de hábitos dietéticos, resultan de especial relevancia para esta población.

En otro estudio realizado en 2007, analizamos la presencia de 24 plaguicidas mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas en 363 muestras de suero de adultos no laboralmente expuestos de Tenerife. Como resultados obtuvimos que el 99,45% presentaron residuos (6 ± 2 plaguicidas/muestra). Los plaguicidas más frecuentes fueron piretroides (96,1%), organofosforados (93,9%) y organoclorados (92,3%). En el 81% de los sujetos se detectaron bifentrina y malatión, considerados neurotóxicos, y en el 50% hexaclorobenceno, DDT y buprofezina. El malatión, un «obesógeno ambiental», se detectó en el 82%, y plaguicidas considerados «disruptores endocrinos» en el 97,2% de las muestras²⁶.

ESTUDIOS DE MATRICES MATERNO-FETALES.

Los estudios sobre la presencia de COP en líquido amniótico humano realizados a nivel mundial son escasos, tanto en número de publicaciones como de muestras utilizadas. Se presentan sintetizados en la Tabla 26.

Tabla 26
Estudios publicados sobre COP en líquido amniótico humano.

| AUTOR | AÑO | LUGAR | COP | CASOS |
|------------------------------------|------|-----------------------|--|-------|
| Saxena M. ¹⁴² | 1980 | India | BHC, Lindane, DDT, DDE, DDD | 50 |
| Rao C. ¹²⁷ | 1988 | Bombay (India) | PCBs | - |
| Van der Ver K. ¹⁵³ | 1992 | Alemania y Tanzania | 19 OCs y 9PCBs | - |
| Foster W. ⁵⁰ | 2000 | Los Angeles (USA) | PCB congeners, DDT metabolites p,p'-DDE, o,p'-DDE, hexachlorobenzene, 3 isomers of hexachlorocyclohexane (alpha,beta and gamma-HCH). | 53 |
| Ikezuki Y. ⁶⁸ | 2002 | Tokyo (Japón) | Bisphenol A | 38 |
| Bradman A. ²⁰ | 2003 | California (USA) | 1- and 2-naphthol , 2,5-dichlorophenol, carbofuranphenol, ortho-phenylphenol, pentachlorophenol | 100 |
| Jarrell J. ⁷¹ | 2005 | Calgary (Canadá) | 29 PCB congeners y organoclorados.. | 323 |
| Lutzardo OP. ⁹⁰ | 2009 | España (Tenerife) | 7 PCBs, 18 pesticidas (organoclorados) | 100 |
| Alvarez J. ⁴ | 2012 | España (Tenerife) | Pb, Cd | 258 |
| De Barros Machado J. ³⁷ | 2014 | Porto Alegre (Brasil) | Cotinine y PAH | 125 |

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

A día de hoy la exposición a COP es universal y, desde la revolución industrial, la población mundial, especialmente la de los países occidentales, se ha visto expuesta a múltiples fuentes de COP. El “*mundo químico*” en el que vivimos ha hecho que a día de hoy no sólo sea importante la exposición laboral a COP, sino que este riesgo existe para la toda población esté o no laboralmente expuesta. A día de hoy, es posible detectar la presencia de residuos de COP en muestras biológicas (sangre, orina, tejidos) de prácticamente cualquier persona del mundo occidental^{67, 165}.

| 107

Esta permanente exposición a COP no comienza en el nacimiento sino que tiene lugar desde la etapa prenatal, de tal forma que ya intraútero el embrión/feto se ve expuestos a estos contaminantes^{20, 50, 92}. Al inicio de la 11ª semana de gestación el feto comienza a producir orina, la cual se excreta hacia el amnios, que es tragada una y otra vez por el feto absorbiéndose en el tracto digestivo y respiratorio, hasta ser de nuevo excretado la por orina. De este modo cualquier sustancia química presente en el líquido amniótico va a estar en contacto constante con las células en formación y diferenciación del feto.

En cuanto a su composición, el líquido amniótico es similar a la orina, con un bajo contenido lipídico (Barr et al., 2007). Por ello en este fluido se detectan fácilmente CQs hidrosolubles y, debido a su persistencia y ausencia de degradación, también se cuantifican COP liposolubles^{20, 50, 92}.

Teniendo en cuenta que la organogénesis tiene lugar durante las primeras 20 semanas de gestación, la mejor manera de evaluar los potenciales efectos adversos inducidos por la exposición temprana a COP es demostrar su presencia en muestras de líquido amniótico procedente de mujeres embarazadas de alrededor de 20 semanas⁵⁰.

Podemos, pues, afirmar que la monitorización de niveles de CQs en líquido amniótico es un método adecuado para usar como indicador de exposición directa del feto a COP en un periodo en que éste es especialmente vulnerable (organogénesis) a los potenciales efectos tóxicos (genotóxicos, epigenéticos, mutagénicos, carcinogénicos, disrupción endocrina, disrupción metabólica) de estos contaminantes.

Muchos de los CQs presentes en el líquido amniótico son de especial relevancia por ser sustancias de elevada toxicidad y elevada persistencia en el medio ambiente

HIPÓTESIS

Los contaminantes químicos (CQs) se detectan habitualmente en los seres humanos y, debido a sus potenciales efectos adversos sobre la salud, las Agencias internacionales (UNEP, EU) recomiendan monitorizar los niveles de CQs en las diferentes poblaciones. Dado que los CQs poseen, bien estructuras químicas muy estables por lo que son difíciles de eliminar por los organismos vivos y tienden a bioacumularse (pesticidas organoclorados, bifenilos policlorados, dioxinas), o bien su llegada al ser humano es continua debido a su extenso uso y liberación ininterrumpida al medio (hidrocarburos aromáticos policíclicos, ftalatos, bisfenoles, trihalometanos, pesticidas organofosforados, carbamatos, piretroides, atrazina, glifosato), es un hecho que los seres humanos estamos expuestos a ellos desde la etapa intrauterina. Únicamente es posible “cuantificar” esa exposición prenatal mediante la identificación y determinación cuantitativa de CQs en líquido amniótico.

La hipótesis que nos planteamos es la asociación entre exposición a CQs en la etapa de desarrollo fetal, mediante su presencia en el líquido amniótico, y el desarrollo de circunstancias patológicas en el feto, en el periodo perinatal.

OBJETIVOS

1. Realizar la detección y cuantificación de los 52 COP más prevalentes en la población occidental, en muestras de líquido amniótico procedentes de mujeres embarazadas que se sometan a un procedimiento rutinario de amniocentesis.
2. Específicamente, queremos determinar la presencia de los grupos de contaminantes incluidos en el Convenio de Estocolmo siguientes:
 - Pesticidas organoclorados.
 - Bifenilospoliclorados.
 - Hidrocarburos aromáticos policíclicos.
3. Evaluar la potencial relación existente entre las concentraciones de CQs encontradas en líquido amniótico y las variables fisiológicas o patológicas del embarazo, parto y neonato.

MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO Y SUJETOS DEL ESTUDIO.

Planteamos un estudio exploratorio transversal, cuyo universo lo constituyeron las mujeres gestantes de la zona norte de Tenerife, población de referencia del Hospital Universitario de Canarias (HUC) que por algún motivo tenían que someterse a un procedimiento de amniocentesis. En total, la población asignada es de 395.155 habitantes, de los que aproximadamente el 50% son mujeres. Dada la singularidad de la muestra a emplear (líquido amniótico), la cual sólo se puede obtener cuando mujeres gestantes se van a someter a un proceso de amniocentesis por motivos obstétricos, no es posible seleccionar las mujeres incluidas en el estudio. Este tipo de muestra poblacional es lo que se conoce en términos anglosajones como una “*convenience sample*”.

A las mujeres que prestaron su consentimiento a participar en el estudio, tras informarle el ginecólogo ultrasonografista de los objetivos del mismo y firmar el consentimiento informado diseñado *ad hoc*, se les pasó un cuestionario destinado a recoger variables sociodemográficas y de salud.

Tras la toma de muestra por los ecografistas, ésta se remitió para la realización de estudio citogenético, y el remanente no utilizado se almacenaba en congelador a -20 °C, hasta su remisión por vía aérea y en nevera portátil al Laboratorio de Toxicología del Departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (Gran Canaria) donde permanecerán congeladas a -80 °C hasta su procesamiento y análisis.

Fueron criterios de exclusión del estudio los siguientes:

- Residencia actual fuera de la zona de referencia del HUC (para evitar la pérdida de información sobre los datos perinatales tras el parto).
- Negativa a participar en el estudio.
- Dificultad para la comprensión del cuestionario (dificultades idiomáticas y/o cognitivas).
- Imposibilidad de obtener muestra de líquido amniótico o muestra insuficiente (priorización de uso de la muestra obtenida para el diagnóstico clínico).

La recogida de muestras se realizó a lo largo de los años 2012 y 2013.

VARIABLES

Se recogieron las siguientes variables:

Variables demográficas

- Datos administrativos y de filiación: N° de historia clínica, fecha de la entrevista y de la amniocentesis y motivo de la misma.
- Lugar de residencia actual (municipio) y lugares anteriores en los que residió más de un año (diferenciando área urbana (>100.000 habitantes), semirrural (10.000-100.000 hab) ó rural (<10.000 hab).

| 114

Antecedentes obstétricos

- Número de embarazos previos.
- Número de hijos vivos.
- Número de abortos.
- Lactancia previa.
- Antecedentes personales patológicos (enfermedades previas (Diabetes, HTA, alergias, cáncer).
- Consumo de tabaco.
- Patologías de los otros hijos.

Variables prenatales

- Malformaciones congénitas.
- Oligoamnios.
- Retraso del crecimiento intrauterino.

Variables perinatales

- Fecha de nacimiento.
- Sexo
- Talla.
- Peso
- Perímetro craneal.
- APGAR al primer minuto, a los 5 y a los 10 minutos.
- Problemas intraparto

Las variables perinatales se obtuvieron de la Historia Clínica del niño al nacer.

Siguiendo los criterios de la Asociación Española de Pediatría, se consideraron como alteraciones perinatales los siguientes parámetros:

- Bajo peso al nacer: < 2.500 gr.
- Talla baja: < percentil 10.
- Microcefalia: < 35 cm de perímetro craneal.

COP ANALIZADOS

Los analitos cuantificados en el presente estudio fueron los siguientes:

- **Plaguicidas organoclorados (POCs): 18 POC y sus metabolitos:**
 - Tipo difenilalifáticos: el metoxicloro y el difeniltricloroetano (**p,p'-DDT**) más sus metabolitos -difenildicloroetileno (**p,p'-DDE**) y difenildicloroetano (**p,p'-DDD**)-,
 - El contaminante ambiental altamente persistente y acumulativo **hexachlorobenceno (HCB)**,
 - Los 4 isómeros derivados del **hexaclorociclohexano (α -, β -, γ - y δ -HCHs)**,
 - Los ciclodienos **dieldrin, aldrin, endrin, heptacloro** (y sus metabolitos), **mírex, clordano** (isómeros **cis** y **trans**) y **endosulfan I** (isómero **α**) y **II** (isómero **β**).
- Los **18 principales congéneres de bifenilos policlorados (PCBs; n° IUPAC: #28, 52, 77, 81, 101, 105, 114, 118, 123, 126, 138, 153, 156, 157, 167, 169, 180 y 189)**. Este grupo de PCBs cuantificados en este trabajo incluye dos grupos:
 - de un lado aquellos congéneres más prevalentes y que se consideran marcadores de contaminación ambiental por PCBs y que son los denominados **PCBs-Marcadores (M-PCBs; congéneres #28, 52, 101, 118, 138, 153 y 180)**,
 - y por otro lado hemos incluido en este estudio los PCBs de acción similar a las dioxinas (**dioxin-like PCBs; DL-PCBs: #77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169 y 189**).
- Los **16 Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs)** más prevalentes y de mayor relevancia ambiental que son el naftaleno, acenaftileno, acenafteno, fluoreno, antraceno, fenantreno, fluoranteno, pireno, benzo[a]antraceno, criseno, benzo[b]fluoranteno, benzo[k]fluoranteno, benzo[a]pireno, indeno[1,2,3,-c,d]pireno, dibenzo[a,h]antraceno, benzo[g,h]perileno.

Se realizaron cálculos previos de recuperación de estos analitos en muestras de suero “blancas”, contaminadas con mezclas de los mismos a dos concentraciones conocidas diferentes, obteniéndose valores de recuperación de entre 89-107% para los PAHs, >85% para todos los POCs y de un 87-101% para los congéneres de PCBs.

Todos los resultados se expresan en ng/ml, con la excepción de los equivalentes de toxicidad (TEQs) de bifenilos policlorados (PCBs) que están expresados en pg/ml.

Los límites de cuantificación de los contaminantes evaluados fueron:

- Para los PAHs los LOQ son: 0.05 ng/ml
- Para los OCPs y los PCBs 0.01 ng/ml.

Se realizaron las siguientes agrupaciones y sumatorios de contaminantes, en función de su interés toxicológico:

POCs:

- Sumatorio de pesticidas organoclorados derivados del hexaclorociclohexano (HCH)
 - $\Sigma\text{HCHs} = \text{alfaHCH, betaHCH y gammaHCH (estos isómeros se cuantificaron juntos)}$
 - + deltaHCH
- Sumatorio de pesticidas organoclorados del grupo de los ciclodienos
 - $\Sigma\text{Ciclodienes} = \text{aldrin + dieldrin + endrin + endosulfan I (alfa) + endosulfan II (beta)}$
- Sumatorio de pesticidas organoclorados y metabolitos derivados del diclorodifeniltricloroetano (DDT)
 - $\Sigma\text{DDTs} = \text{p,p'-DDT + p,p'-DDE + p,p'-DDD}$
- Sumatorio de todos los pesticidas organoclorados cuantificados
 - $\Sigma\text{OCPs} = \text{todos los anteriores sumados + el Hexaclorobenceno (HCB)}$

PCBs:

- Sumatorio de los congéneres de bifenilos policlorados (PCBs) considerados marcadores de contaminación por tales compuestos (M-PCBs)
 - $\Sigma\text{M-PCBs} = \text{suma de los congéneres 28, 52, 101, 118, 138, 153 y 180}$

- Sumatorio de los congéneres de PCBs con efecto similar a las dioxinas (dioxin-like; DL)
 Σ DL-PCBs = suma de los congéneres 77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169, 189
- Sumatorio de todos los congéneres de PCBs
 Σ PCBs = suma de los 18 congéneres (el 118 se incluye en ambos grupos)
- Sumatorio de los equivalentes de toxicidad (TEQs) de los congéneres dioxin-like de PCBs (DL-PCBs)
 Σ TEQs-DL-PCBs = sale de multiplicar las concentraciones de DL-PCBs por 1000 para pasarlos a pg y por el factor de equivalencia tóxica (TEF) correspondiente de cada uno de ellos (0.1 para el congénere 126, 0.03 para el 169, 0.0001 para el 77, 0.0003 para el 81, y 0.00003 para todos los demás).

PAHs:

- Sumatorio de todos los hidrocarburos aromáticos medidos
 Σ PAHs = naftaleno + acenaftileno + acenafteno + fluerono + fenantreno + antraceno + fluoranteno + pireno + benzo[c]fluoranteno + ciclopenta[c,d]pireno + benzo[a]antraceno + criseno + benzo[b]fluoranteno + benzo[k]fluoranteno + benzo[a]pireno + indeno[1,2,3-c,d]pireno + dibenzo[a,h]antraceno + benzo[g,h,i]perileno+dibenzo[a,l]+[a,i]pireno + dibenzo[a,h]pireno
- Sumatorio de los metabolitos de PAHs identificados
 Σ PAHs metabolitos = 1-naftol + 2-naftol + 2-OH-fluoreno + 1-OH-fenantreno + 1-OH-pireno + metilcriseno
- Sumatorio de los PAHs con conocido efecto carcinogénico
 Σ PAHs carcinógenos o Σ PAH8 = benzo[a]antraceno + criseno + benzo[b]fluoranteno + benzo[k]fluoranteno + benzo[a]pireno + indeno[1,2,3-c,d]pireno + dibenzo[a,h]antraceno + benzo[g,h,i]perileno
- Equivalentes de toxicidad con el B[a]Pireno, el cual es el más carcinogénico y tóxico de los PAHs (TEQ-PAHs).
TEQ-PAHs = concentraciones de PAHs carcinogénicos por el TEF de cada uno (1 para el benzo[a]pireno; 0.01 para el criseno; y 0.1 para el resto).

MÉTODO ANALÍTICO

En las muestras de líquido amniótico incluidas en el presente estudio se determinaron un total de 52 contaminantes distintos mediante Cromatografía de Gases (GC) acoplada a Espectrometría de Masas de Triple Cuadrupolo (GC-MS/MS) tras extracción previa de los mismos mediante extracción en fase sólida (SPE) empleando para ello la metodología estandarizada y puesta a punto por investigadores de la Unidad de Toxicología del Grupo de Investigación en Medio Ambiente y Salud del Departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

En el procedimiento de extracción en fase sólida de los contaminantes del suero, se sometieron las alícuotas de suero (2 ml) a una extracción mediante columnas C18 (200 mg (3 ml) Chromabond® C18ec columns (Macherey-Nagel, Alemania), previamente acondicionadas con metanol (3 ml) y agua ultrapura (3 ml) bajo vacío a un flujo de 1,5 ml/min.

Las columnas C18 se montaron en una estación de vacío (Waters Corporation, EE.UU.) y se hizo pasar la muestra a un flujo de 0,5 ml/min.

Posteriormente, las columnas se lavaron con 3 ml de agua al 5% de metanol y las columnas fueron desecadas bajo vacío durante 15 min.

Los contaminantes retenidos en la columna fueron eluidos mediante 2 lavados consecutivos con 2 ml de diclorometano.

El solvente obtenido tras la extracción se evaporó a sequedad mediante corriente de nitrógeno, para ser posteriormente solubilizado en 200µl de ciclohexano, que fue la muestra empleada en el análisis cromatográfico ^{67, 92}.

Los análisis cromatográficos para la determinación de COPs fueron realizados en un cromatógrafo de gases acoplado en tándem a un espectrómetro de masas de simple cuadrupolo Thermo-Finnigan TRACE DSQ (GC/MS), tal y como ha sido previamente descrito ⁹².

Se inyectó un volumen de 2 µl de los estándares o muestras en modo splitless. Se realizaron 3 análisis cromatográficos por muestra, con el fin de obtener los espectros de masas en dos modos de ionización diferentes. Las temperaturas del horno del cromatógrafo se programaron de la siguiente manera: inicialmente la temperatura fue de: 80°C durante 1 min, seguido de un incremento de 0°C/min hasta alcanzar los 300°C, temperatura a la que permaneció durante 9 minutos más.

En total cada carrera cromatográfica duró 30 minutos. En ese punto las compuertas traseras del horno se abrieron y el ventilador se puso en marcha permitiendo el enfriamiento de la cámara hasta 80°C, dejándolo preparado para un nuevo análisis.

La temperatura del puerto de inyección Split/splitless del cromatógrafo se programó a 250°C con el fin de facilitar la volatilización de todos los analitos objeto de estudio, incluidos aquellos con mayor número de átomos de cloro en su estructura. La temperatura de la línea de transferencia que conecta el cromatógrafo con el espectrómetro de masas se programó a 310°C.

Para los congéneres de PCBs 28, 52, 101, and 118, para los PAHs y para los POCs 2,4'-DDT, 4,4'-DDT, 2,4'-DDE, 4,4'-DDE y metoxicloro, los espectros de masas se obtuvieron en el modo de ionización por impacto electrónico (GC/EIMS) a 70 eV, con una temperatura de la fuente de iones de 200°C. Para el resto de COPs incluidos en este estudio los espectros de masas se obtuvieron en el modo de ionización química negativa (GC/NCIMS), usando metano como gas de ionización, a un flujo de 2,5 ml/min, en dos carreras cromatográficas diferentes.

La primera se hizo para la obtención de datos correspondientes a los siguientes analitos: aldrina; dieldrina; endrina; heptacloro; cis-clordano; trans-clordano; alfa endosulfán; beta endosulfán; alfa hexaclorociclohexano; beta hexaclorociclohexano; lindano; delta hexaclorociclohexano; hexaclorobenceno.

La segunda carrera cromatográfica en modo GC/NCIMS se realizó para la obtención de datos de los congéneres de PCBs 77, 81, 105, 114, 123, 126, 138, 153, 156, 157, 167, 169, 180 y 189.

El espectrómetro de masas se programó para que realizara la adquisición de datos en el modo de monitorización de iones seleccionados (SIM). Con el fin de lograr la máxima sensibilidad para cada analito la adquisición de datos se programó por segmentos de tiempo, de manera que en cada segmento se incluyera la adquisición de datos para un máximo de 2 analitos, si bien para la mayor parte de ellos la adquisición se hizo de forma individual.

Para el estudio de los tiempos de retención en columna de cada compuesto de interés, la selección de los iones a monitorizar y las abundancias relativas de los mismos, se hizo un estudio previo con patrones certificados individuales de cada analito. Los patrones se inyectaron en el cromatógrafo de forma individual bajo las mismas condiciones cromatográficas que se usarían posteriormente en el análisis de muestras y en ambos modos de ionización, con el fin de determinar cuáles eran las condiciones óptimas de sensibilidad para cada uno de ellos. De esta manera se inyectó en el cromatógrafo 2 µl de una solución preparada a 1 µg/ml en ciclohexano de cada analito o estándar interno utilizado en este estudio.

La adquisición de datos del espectrómetro de masas se programó en este caso en el modo de barrido completo en rango de 50 a 600 m/z. Partiendo de los espectros de masas obtenidos se seleccionaron 3 iones característicos para cada analito. Se seleccionó como ión cualificador aquel que presentaba una abundancia del 100% y se calcularon las abundancias relativas de los iones seleccionados para confirmación y cuantificación con respecto a éste.

Consideramos como límite de cuantificación (LOQ) un valor 5 veces superior al límite de

detección (LOD) de cada analito. El LOQ fue de 0.05 mg/ml para los PAHs, de 0,01 ng/ml para el 2,4'-DDT, 4,4'-DDT, 2,4'-DDE, 4,4'-DDE, metoxicloro y PCBs 28, 52, 101, 118 y 138, de 0,005 ng/ml para los PCBs 153 y 180, y de 0,001 ng/ml para el resto de los analitos. La cuantificación se basó en el factor resultante de dividir el área del analito por el área del estándar interno y se realizó frente a una recta de calibrado de 6 puntos a partir de muestras de suero fortificadas en un rango de concentraciones que fue desde el LOQ de cada analito hasta 20 ng/ml. Para la cuantificación se usó el programa Xcalibur versión 2.11 de ThermoFisher Scientific Corporation (San José, EE.UU.).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados de las variables categóricas se expresan con frecuencias y porcentajes y las variables ordinales y cuantitativas con medias y desviaciones estándar.

Las comparaciones de proporciones se llevaron a cabo con las pruebas de Chi-cuadrado o exacta de Fisher, según procediera.

Las comparaciones entre pares de grupos independientes se realizaron con la prueba de Mann-Whitney.

Se consideraron significativos los valores de probabilidad menores de 0,05. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el paquete estadístico SPSS v. 17.0 (Chicago, Ill).

RESULTADOS

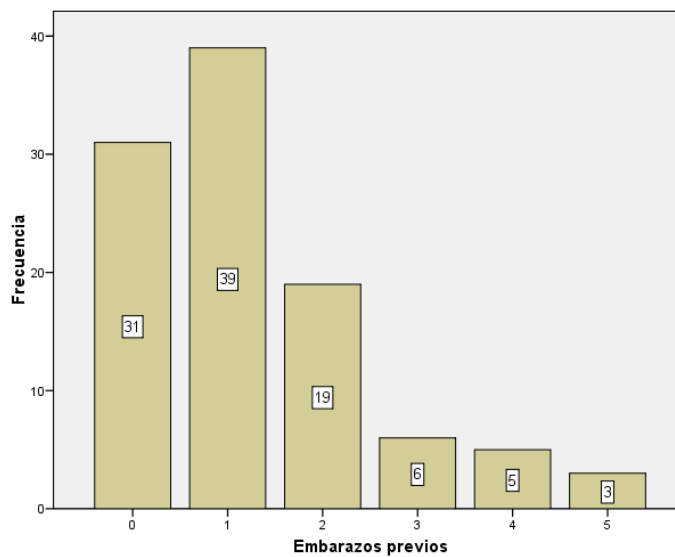
ASPECTOS DEMOGRÁFICOS Y MATERNOS

Se analizaron en el trabajo 169 líquidos amnióticos, provenientes de otras tantas mujeres. La edad media de las mujeres fue de 37,11 ($\pm 4,24$) años, con un rango de entre 22 y 45 años. La edad gestacional fue de 115,7 ($\pm 13,4$) días.

La causa de realizar la amniocentesis no figuraba en el 66,9% de los casos, siendo los motivos principales el deseo materno (15,4%), la existencia de malformaciones en el feto (5,9%), antecedentes e anomalías en embarazos previos (5,3%), la edad mayor de 38 años (1,8%) y otras causas/motivos (4,7%).

Salvo un caso de embarazo triple, el resto de mujeres tenían un único feto en la gestación (99,9%). El 30,1% de las mujeres eran nulíparas y un 37,9% primíparas (Figura 5).

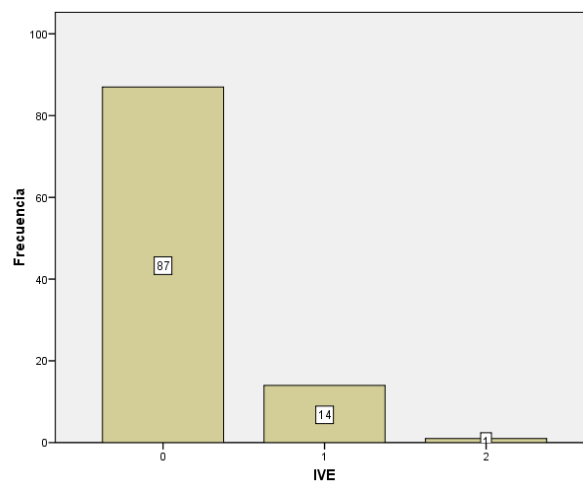
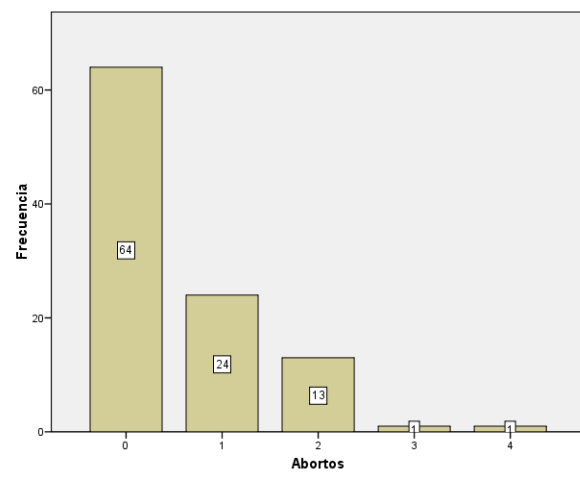
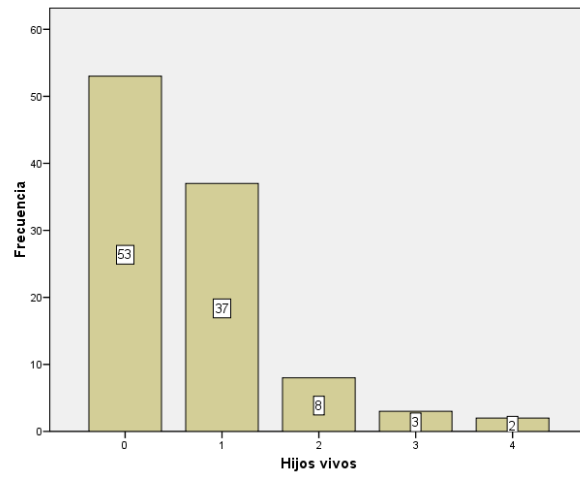
Figura 5. Frecuencia de embarazos previos.



El 56% no tenía hijos vivos, bien por abortos espontáneos (36%) o por interrupciones voluntarias del embarazo (13%) (Figura 6 A, B y C).

Figura 6.

Hijos vivos (A), abortos (B) e Interrupción voluntaria del embarazo



Declararon fumar 14 mujeres (8,3%). Ninguna tenía antecedentes de Diabetes Mellitus, aunque el 6,5% había presentado diabetes gestacional. La prevalencia de HTA fue del 1,8% y 2 casos (1,2%) tenían antecedentes de patología oncológica (1 cáncer de tiroides y 1 melanoma).

Ocho mujeres (4,7%) habían tenido embarazos previos con malformaciones congénitas, nueve (5,3%) oligoamnios y seis casos (3,6%) retraso del crecimiento intrauterino.

ASPECTOS NEONATALES

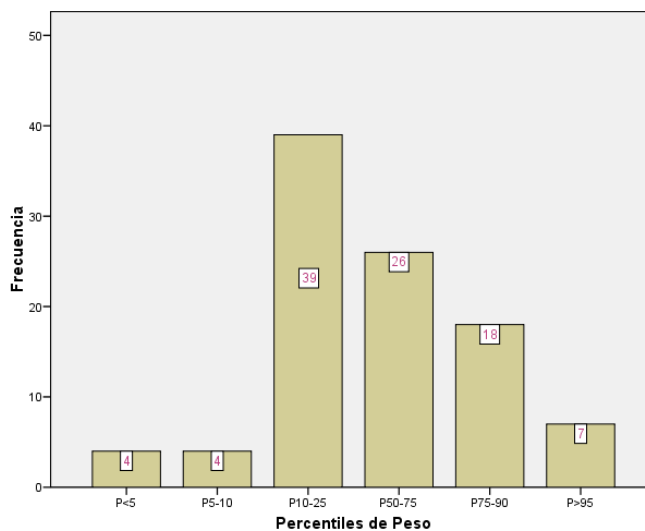
El 54% de los nacimientos correspondieron a varones. Los valores de peso, talla y perímetro craneal se presentan en la Tabla 27.

Tabla 27. Datos neonatales

| | Mínimo | Máximo | Media | Desv. típ. |
|-------------------------------|--------|--------|----------|------------|
| Peso (gr) | 1.490 | 4.425 | 3.167,04 | 518,54 |
| Talla (cm) | 40 | 54 | 49,00 | 2,532 |
| Perímetro craneal (cm) | 28 | 39 | 34,28 | 1,713 |

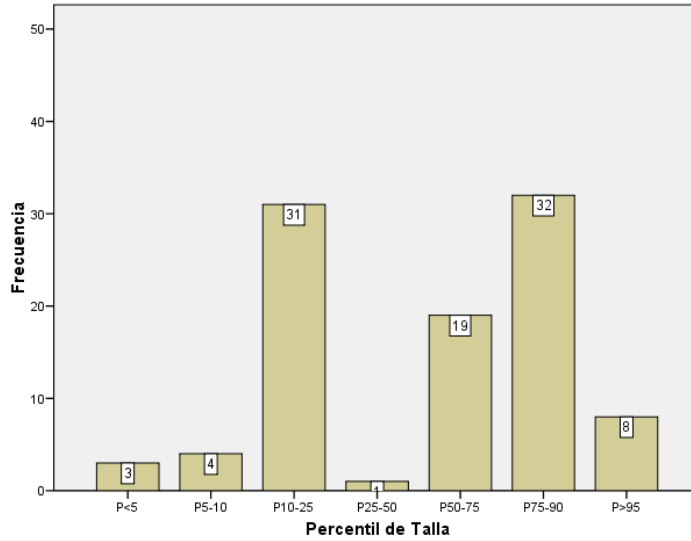
Ocho neonatos presentaban un peso inferior a 2.500 gr, estando el 8% de los niños de la serie por debajo del percentil 10 de peso (Figura 7).

Figura 7. Percentiles de peso al nacer (%).



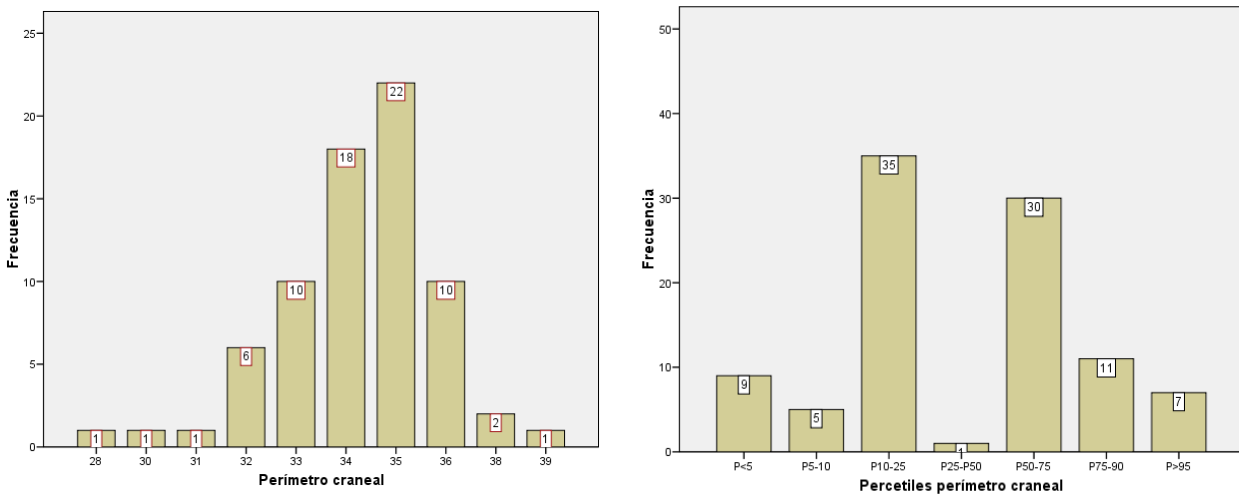
El 7% de los neonatos se situaron por debajo del percentil 10 de talla (Figura 8).

Figura 8. Percentiles de talla al nacer (%).



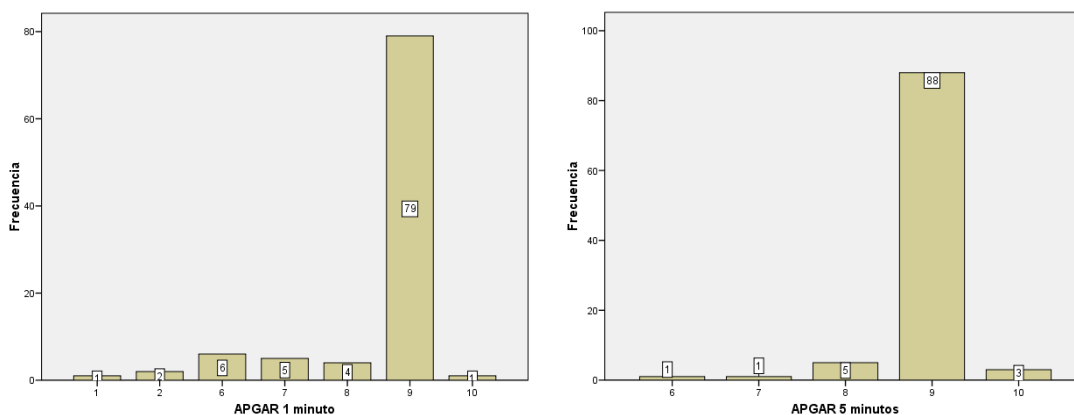
Un 37% de los neonatos presentaron un perímetro craneal inferior a 35 cms (Figura 9).

Figura 9. Medidas y percentiles de perímetro craneal al nacer (%).



Al primer minuto un 9% de los recién nacidos presentaban un APGAR menor de 7, porcentaje que disminuyó al 1% al calcularlo a los 5 minutos (Figura 10 A y B).

Figura 10. Frecuencias del Test APGAR al minuto (A) y a los 5 minutos (B).



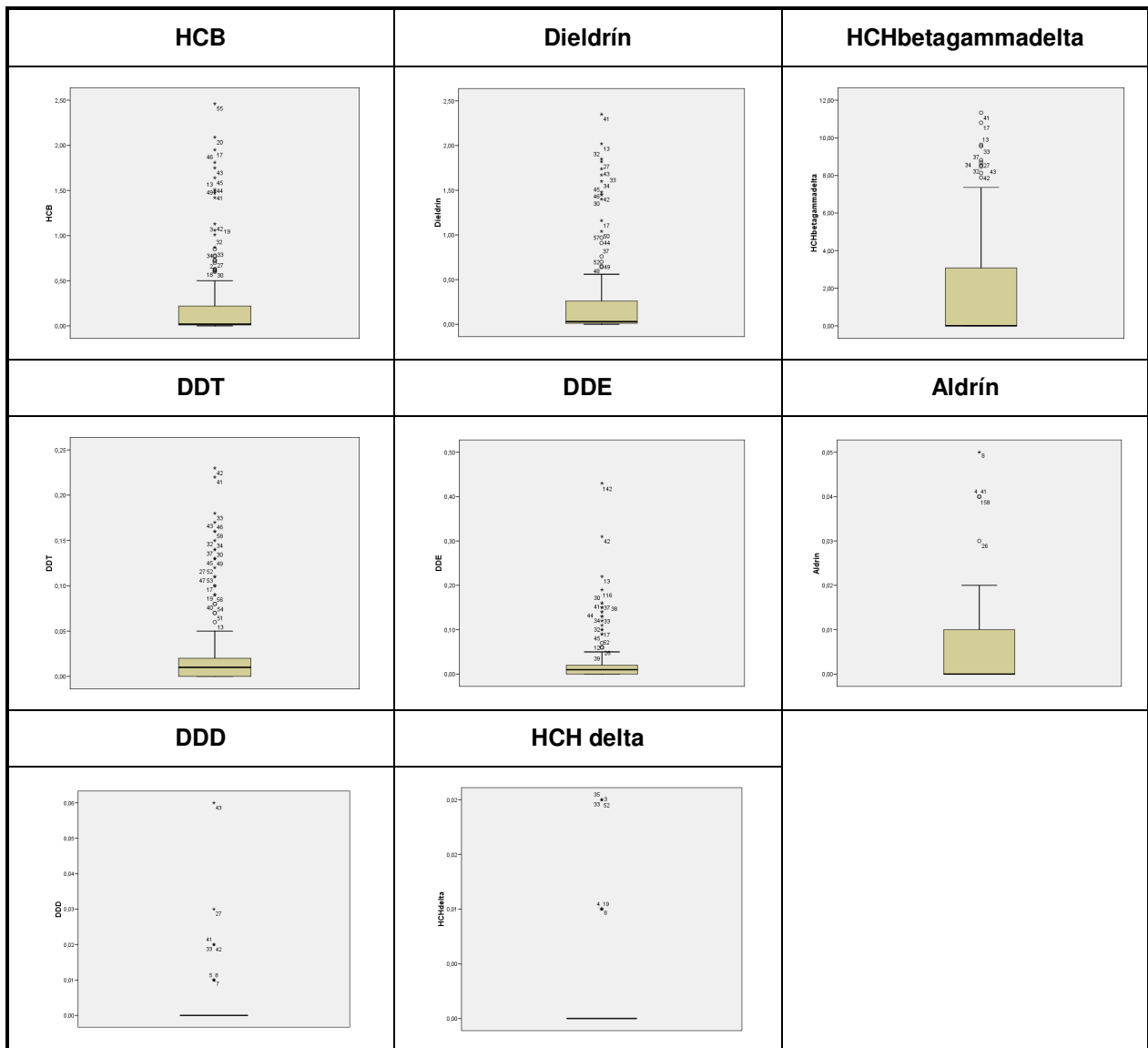
POCs

En la **Tabla 28**, se presentan el número de muestras en las que se detectó la presencia de plaguicidas organoclorados y los estadísticos descriptivos de cada uno de ellos. No se detectó la presencia de 4 de los OCPs analizados: HCB-alfa, Endrin, Endosulfan I y Endosulfan II. Cinco de los POCs detectados (dieldrin, HCB, HCH, DDT y DDE) estaban presentes en más del 50% de las muestras.

Tabla 28: POCs analizados y valores de los detectados.

| | N (%) | Máximo | Media | Desv. típ. |
|----------------------------------|-------------|--------|--------|------------|
| Dieldrin | 154 (91,12) | 2,35 | ,2392 | 0,4500 |
| HCB | 128 (75,73) | 2,46 | 0,2271 | 0,4560 |
| HCH <i>betagammadelta</i> | 106 (62,72) | 11,33 | 1,5601 | 2,6008 |
| DDT | 97 (57,39) | 0,23 | 0,0267 | 0,04727 |
| DDE | 89 (52,66) | 0,43 | 0,0271 | 0,0561 |
| Aldrin | 48 (28,4) | 0,05 | 0,0040 | 0,0081 |
| DDD | 34 (20,11) | 0,06 | 0,0027 | 0,0068 |
| HCH delta | 28 (16,56) | 0,02 | 0,0020 | 0,0046 |
| HCB alfa | 0 | - | - | - |
| Endrin | 0 | - | - | - |
| Endosulfan I | 0 | - | - | - |
| Endosulfan II | 0 | - | - | - |

En la **figura 11**, se observan los niveles de los POCs detectados en forma de diagrama de cajas.



En la **Tabla 29**, se presentan las agrupaciones y el sumatorio de los plaguicidas organoclorados detectados. En todas las muestras se detectó algún POC y, en el 97% alguno del grupo de los cilodienos.

| | N (%) | Máximo | Media | Desv. típ. |
|-----------------------|-------------|--------|--------|------------|
| SumHCHs | 115 (68,04) | 11,35 | 1,5625 | 2,6029 |
| SumCiclodienos | 164 (97,04) | 2,38 | ,2439 | 0,4516 |
| SumDDTs | 134 (79,28) | 0,55 | ,0577 | 0,0961 |
| SumOCPs | 169 (100) | 15,58 | 2,0915 | 3,4632 |

SumHCHs: Sumatorio de pesticidas organoclorados derivados del HCH= alfaHCH, betaHCH y gammaHCH + deltaHCH. **SumCiclodienos:** Sumatorio de POCs del grupo de los ciclodienos=aldrin + dieldrin + endrin + endosulfan I (alfa) + endosulfan II (beta). **SumDDTs:** Sumatorio de metabolitos derivados del diclorodifeniltricloroetano (DDT) = p,p'-DDT + p,p'-DDE + p,p'-DDD. **SumOCPs:** Sumatorio de todos los pesticidas organoclorados cuantificados.

En la Tabla 30, observamos las concentraciones de las diferentes agrupaciones de POCs en líquido amniótico, comparadas con la edad materna y con los parámetros neonatales analizados (bajo peso, talla baja, microcefalia, y APGAR al minuto 1 menor de 7). No se obtuvo significación estadística entre los POCs detectados en líquido amniótico con las madres añosas o con las alteraciones neonatales.

Tabla 30. Serum concentration ($\mu\text{g/L}$) of organochlorine pesticides in the amniotic fluid according to biological parameters of the newborn.

| Edad materna | | N | Media | Desv. típ. | p |
|-----------------------|-----|----|----------|------------|-------|
| HCB | <38 | 65 | ,241231 | ,4658175 | 0,352 |
| | >38 | 92 | ,176304 | ,4011514 | |
| SumHCH | <38 | 65 | 1,460923 | 2,6696452 | 0,727 |
| | >38 | 92 | 1,318913 | 2,3790184 | |
| SumCiclodienos | <38 | 65 | ,252308 | ,4777413 | 0,511 |
| | >38 | 92 | ,206739 | ,3875653 | |
| SumDDT | <38 | 65 | ,056000 | ,0903431 | 0,865 |
| | >38 | 92 | ,058696 | ,1023592 | |
| SumOCP | <38 | 65 | 2,012000 | 3,5511900 | 0,642 |
| | >38 | 92 | 1,760217 | 3,1801161 | |
| Bajo peso | | N | Media | Desv. típ. | p |
| HCB | No | 88 | ,205568 | ,4097991 | 0,644 |
| | Si | 11 | ,267273 | ,4645447 | |
| SumHCH | No | 88 | 1,523864 | 2,6885198 | 0,525 |
| | Si | 11 | 2,063636 | 2,2694196 | |
| SumCiclodienos | No | 88 | ,240000 | ,4482431 | 0,979 |
| | Si | 11 | ,236364 | ,3142697 | |
| SumDDT | No | 88 | ,063523 | ,1077357 | 0,790 |
| | Si | 11 | ,054545 | ,0765981 | |
| SumOCP | No | 88 | 2,033750 | 3,5482637 | 0,600 |
| | Si | 11 | 2,621818 | 3,0360593 | |

| Microcefalia | | N | Media | Desv. típ. | p |
|-----------------------|----|----------|--------------|-------------------|----------|
| HCB | No | 35 | ,120571 | ,2675921 | 0,415 |
| | Si | 37 | ,189730 | ,4254833 | |
| SumHCH | No | 35 | 1,039714 | 2,2275237 | 0,393 |
| | Si | 37 | 1,508649 | 2,3957696 | |
| SumCyclodienos | No | 35 | ,156000 | ,2942808 | 0,684 |
| | Si | 37 | ,185946 | ,3255547 | |
| SumDDT | No | 35 | ,058571 | ,1231962 | 0,457 |
| | Si | 37 | ,041622 | ,0602547 | |
| SumOCP | No | 35 | 1,375143 | 2,8364937 | 0,435 |
| | Si | 37 | 1,927027 | 3,1135554 | |
| Talla baja | | N | Media | Desv. típ. | p |
| HCB | No | 90 | ,213333 | ,4096340 | 0,289 |
| | Si | 7 | ,047143 | ,1043574 | |
| SumHCH | No | 90 | 1,560333 | 2,5074928 | 0,387 |
| | Si | 7 | ,717143 | 1,8446293 | |
| SumCyclodienos | No | 90 | ,225000 | ,3833215 | 0,637 |
| | Si | 7 | ,154286 | ,3382729 | |
| SumDDT | No | 90 | ,062000 | ,1030130 | 0,419 |
| | Si | 7 | ,030000 | ,0496655 | |
| SumOCP | No | 90 | 2,061222 | 3,2894352 | 0,384 |
| | Si | 7 | ,950000 | 2,3332738 | |
| APGAR 1 <7 | | N | Media | Desv. típ. | p |
| HCB | No | 89 | ,197191 | ,3778918 | 0,851 |
| | Si | 9 | ,223333 | ,5739991 | |
| SumHCH | No | 89 | 1,476404 | 2,4493219 | 0,922 |
| | Si | 9 | 1,561111 | 2,7125193 | |
| SumCyclodienos | No | 89 | ,211236 | ,3567748 | 0,594 |
| | Si | 9 | ,282222 | ,5697977 | |
| SumDDT | No | 89 | ,059213 | ,0987792 | 0,982 |
| | Si | 9 | ,060000 | ,1166190 | |
| SumOCP | No | 89 | 1,944494 | 3,1702979 | 0,870 |
| | Si | 9 | 2,130000 | 3,9141283 | |

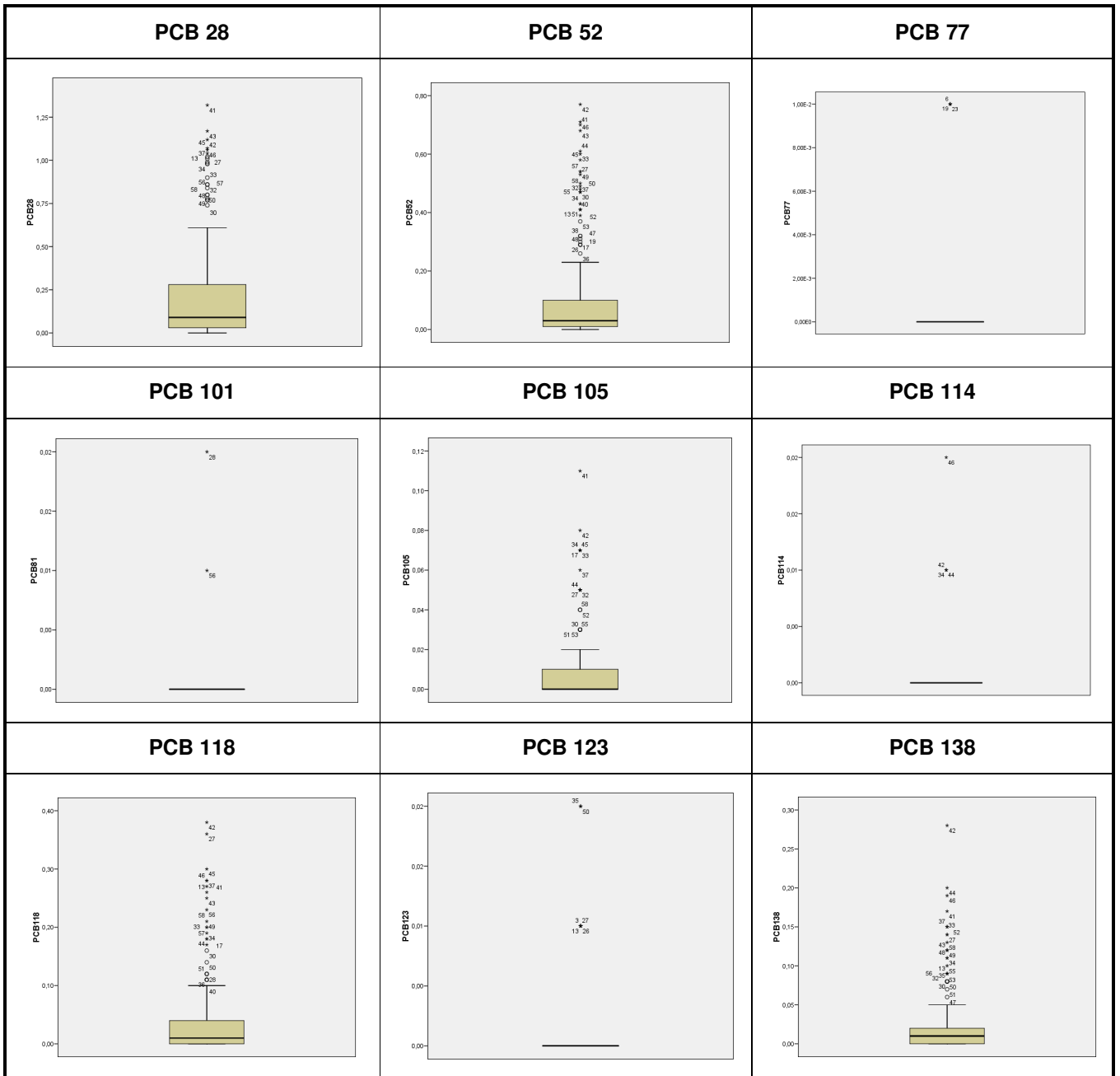
PCBs

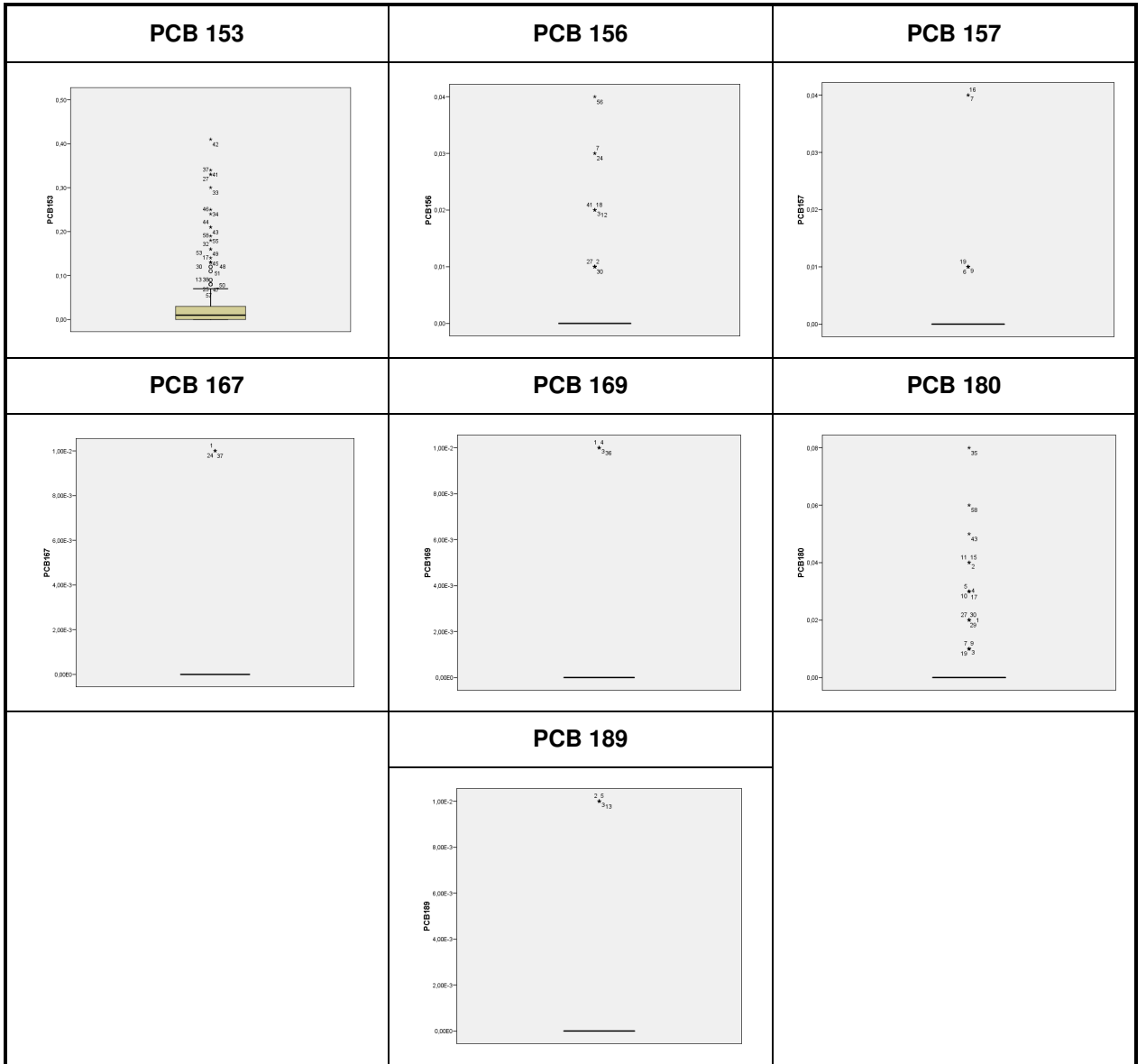
En la **Tabla 31**, se presentan el número de muestras en las que se detectó la presencia de bifenilos policlorados (PCBs) y los estadísticos descriptivos de cada uno de ellos. No se detectó la presencia del PCB 126. Cinco PCBs (52, 101, 118, 138 y 153) estaban presentes en más del 50% de las muestras y otros ocho en moes del 10% de los líquidos amnióticos analizados (PCBs 77, 81, 114, 123, 157, 167, 169 y 189).

Tabla 31: PCBs analizados y valores de los detectados.

| | N (%) | Máximo | Media | Desv. típ. |
|----------------|--------------|---------------|--------------|-------------------|
| PCB 101 | 150 (88,75) | 1,30 | 0,1875 | 0,3018 |
| PCB 52 | 147 (86,98) | 0,77 | 0,1154 | 0,1806 |
| PCB 118 | 98 (57,98) | 0,38 | 0,0418 | 0,0761 |
| PCB 153 | 87 (51,47) | 0,41 | 0,0370 | 0,0740 |
| PCB 138 | 86 (50,88) | 0,28 | 0,0256 | 0,0471 |
| PCB 28 | 62 (36,68) | 1,32 | 0,2347 | 0,3098 |
| PCB 105 | 56 (33,13) | 0,11 | 0,0096 | 0,0191 |
| PCB 180 | 41 (24,26) | 0,08 | 0,0054 | 0,0122 |
| PCB 156 | 27 (15,97) | 0,04 | 0,0023 | 0,0061 |
| PCB 157 | 13 (7,69) | 0,04 | 0,0011 | 0,0049 |
| PCB 77 | 12 (7,1) | 0,01 | 0,0008 | 0,0026 |
| PCB 123 | 12 (7,1) | 0,02 | 0,0009 | 0,0034 |
| PCB189 | 7 (4,14) | 0,01 | 0,0004 | 0,0020 |
| PCB 114 | 5 (2,95) | 0,02 | 0,0004 | 0,0021 |
| PCB 169 | 5 (2,95) | 0,01 | 0,0003 | 0,0017 |
| PCB 167 | 4 (2,36) | 0,01 | 0,0002 | 0,0015 |
| PCB 81 | 2 (1,18) | 0,02 | 0,0002 | 0,0017 |
| PCB 126 | 0 | - | - | - |

En la figura 12, se presenta la distribución de los niveles de los 17 PCBs detectados. Obsérvese cómo sólo en seis de ellos existe una agrupación de valores importante.





En la Tabla 32, se presentan las agrupaciones y el sumatorio de los cogéneres de Bifenilos Policlorados detectados. Globalmente, se detectó la presencia de PCBs 98% de los líquidos amnióticos, fundamentalmente por los que se consideran marcadores de contaminación (M-PCBs).

Los PCBs con efecto similar a las dioxinas, aunque presentes en un 72% de las muestras, básicamente se debieron al PCB 118 (57,98% de los líquidos) y en menor medida al PCB 105 (33,13% de las muestras) y al PCB 156 (15,97%), pues el resto de cogéneres de este grupo PCB 77, PCB 81, PCB 114, PCB 123, PCB 126, PCB 157, PCB 167, PCB 169, PCB 189, estaban presentes en menos del 8% de las muestras.

| | N (%) | Máximo | Media | Desv. típ. |
|------------------|-------------|--------|--------|------------|
| SumMPCBs | 166 (98,22) | 4,20 | 0,6502 | 0,9758 |
| SumDLPCBs | 121 (71,59) | 0,48 | 0,0609 | 0,1022 |
| SumPCBs | 166 (98,22) | 4,31 | 0,6686 | 1,0010 |
| SumTEQs | 94 (55,62) | 0,23 | 0,0158 | 0,0371 |

SumMPCBs: Sumatorio de los PCBs marcadores de contaminación (congéneres 28, 52, 101, 118, 138, 153 y 180). **SumDLPCBs:** Sumatorio de PCBs con efecto similar a las dioxinas (congéneres 77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169, 189). **SumPCBs:** suma de los 18 congéneres. **SumTEQs:** Sumatorio de los equivalentes de toxicidad de los DL-PCBs.

En la Tabla 33, se presentan las concentraciones de las diferentes agrupaciones de PCBs en líquido amniótico, comparadas con la edad materna y con los parámetros neonatales analizados (bajo peso, talla baja, microcefalia, y APGAR al minuto 1 menor de 7). No se obtuvo significación estadística entre los POCs detectados en líquido amniótico con las madres añosas o con lo las alteraciones neonatales.

Tabla 33. Serum concentration ($\mu\text{g/L}$) of polychlorinated biphenyls in the amniotic fluid according to biological parameters of the newborn.

| Edad materna | N | Media | Desv. típ. | p |
|--------------|----|---------|------------|-------|
| SumMPCB <38 | 65 | ,674923 | 1,0023038 | 0,701 |
| >38 | 92 | ,614022 | ,9574360 | |
| SumDLPCB <38 | 65 | ,059385 | ,0963859 | 0,847 |
| >38 | 92 | ,056304 | ,1001397 | |
| SumPCB <38 | 65 | ,693231 | 1,0298151 | 0,697 |
| >38 | 92 | ,630000 | ,9809023 | |
| SumTEQs <38 | 65 | ,017908 | ,0399960 | 0,086 |
| >38 | 92 | ,009283 | ,0221197 | |

| Bajo peso | | N | Media | Desv. típ. | p |
|----------------------|----|----------|--------------|-------------------|----------|
| SumMPCB | No | 88 | ,666250 | 1,0255913 | 0,822 |
| | Si | 11 | ,740000 | 1,0079881 | |
| SumDLPCB | No | 88 | ,061136 | ,1054757 | 0,648 |
| | Si | 11 | ,076364 | ,0901413 | |
| SumPCB | No | 88 | ,683977 | 1,0515381 | 0,792 |
| | Si | 11 | ,772727 | 1,0388656 | |
| SumTEQs | No | 88 | ,014125 | ,0296814 | 0,431 |
| | Si | 11 | ,022182 | ,0465807 | |
| Microcefalia | | N | Media | Desv. típ. | P |
| SumMPCB | No | 35 | ,501429 | ,9323473 | 0,944 |
| | Si | 37 | ,515405 | ,7592928 | |
| SumDLPCB | No | 35 | ,043143 | ,1015402 | 0,524 |
| | Si | 37 | ,057297 | ,0859150 | |
| SumPCB | No | 35 | ,512571 | ,9551573 | 0,913 |
| | Si | 37 | ,535135 | ,7793360 | |
| SumTEQs | No | 35 | ,013714 | ,0306993 | 0,395 |
| | Si | 37 | ,020892 | ,0396644 | |
| Talla baja | | N | Media | Desv. típ. | P |
| SumMPCB | No | 90 | ,657667 | ,9707961 | 0,628 |
| | Si | 7 | ,472857 | ,9546677 | |
| SumDLPCB | No | 90 | ,060778 | ,0988044 | 0,617 |
| | Si | 7 | ,041429 | ,0920921 | |
| SumPCB | No | 90 | ,676444 | ,9944388 | 0,623 |
| | Si | 7 | ,484286 | ,9762318 | |
| SumTEQs | No | 90 | ,016033 | ,0330700 | 0,314 |
| | Si | 7 | ,003286 | ,0078255 | |
| APGAR 1 <7 | | N | Media | Desv. típ. | P |
| SumMPCB | No | 89 | ,636629 | ,9535054 | 0,929 |
| | Si | 9 | ,666667 | 1,1059724 | |
| SumDLPCB | No | 89 | ,060000 | ,0978519 | 0,796 |
| | Si | 9 | ,051111 | ,0995546 | |
| SumPCB | No | 89 | ,655618 | ,9779187 | 0,954 |
| | Si | 9 | ,675556 | 1,1214400 | |
| SumTEQs | No | 89 | ,016213 | ,0332468 | 0,227 |
| | Si | 9 | ,002667 | ,0047697 | |

PAHs

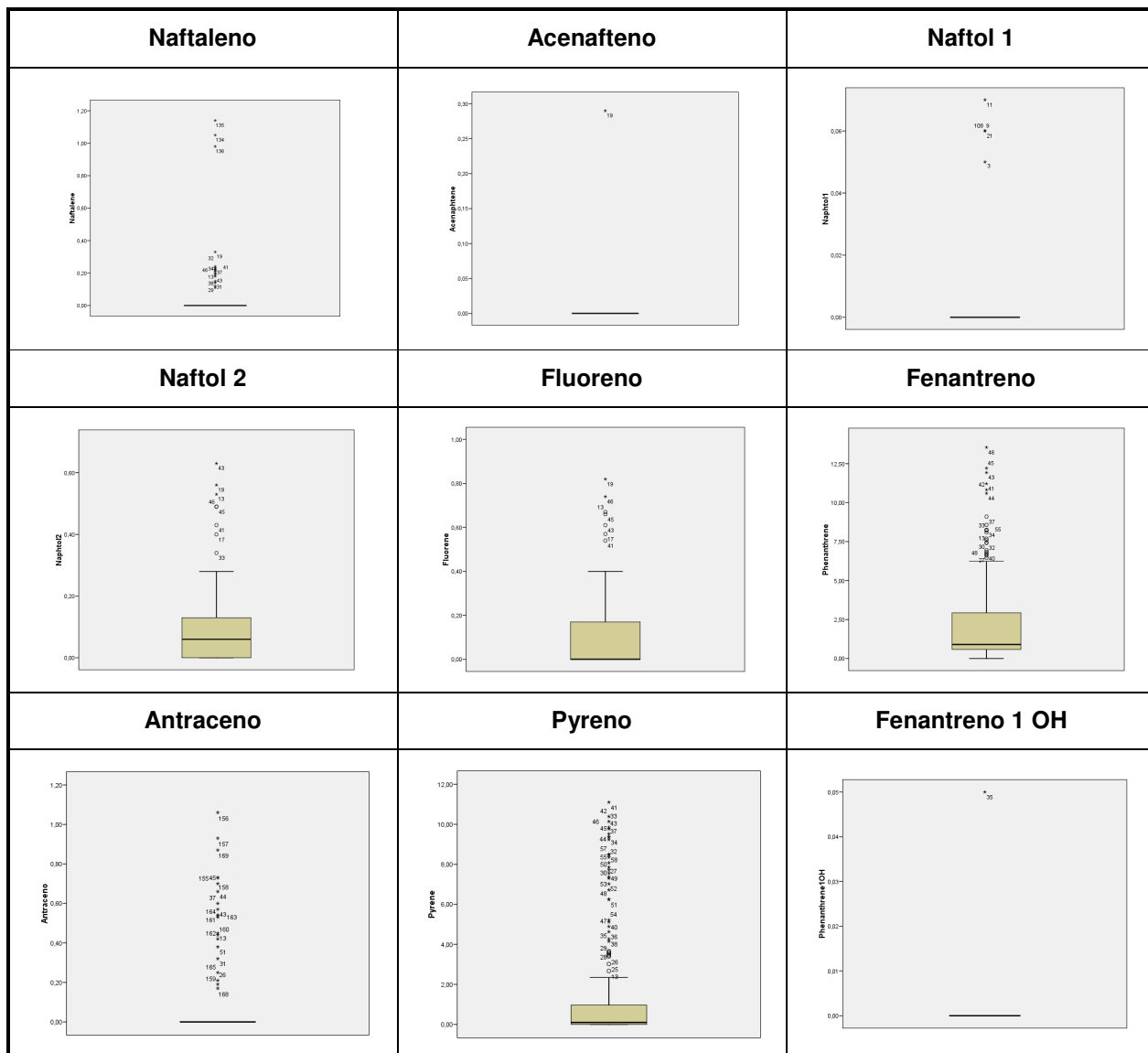
En la Tabla 34, se presentan el número de muestras en las que se detectó la presencia de Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) y los estadísticos descriptivos de cada uno de ellos. No se detectó la presencia de 11 de los PAHs analizados: acenaphtylene, fluorene 2OH, Cyclopentanopyrene, Pyrene1OH, Chysene5metil, BenzofluorantenoK, BenzopirenoA, IndenoPyreneCD, DibenzoantracenosAH, BenzoperilneGHI, DibenzopirALAI y DibenzoAHpirenos. Otros cinco PAHs apenas estaban presentes en un volumen muy reducido de muestras (entre el 2,95% del Naftol -5 líquidos positivos-, y el 0,59% del benzoantraceno, el acenafteno, el fenantreno-1OH y benzofluoranteno-B -1 líquido positivo cada uno-).

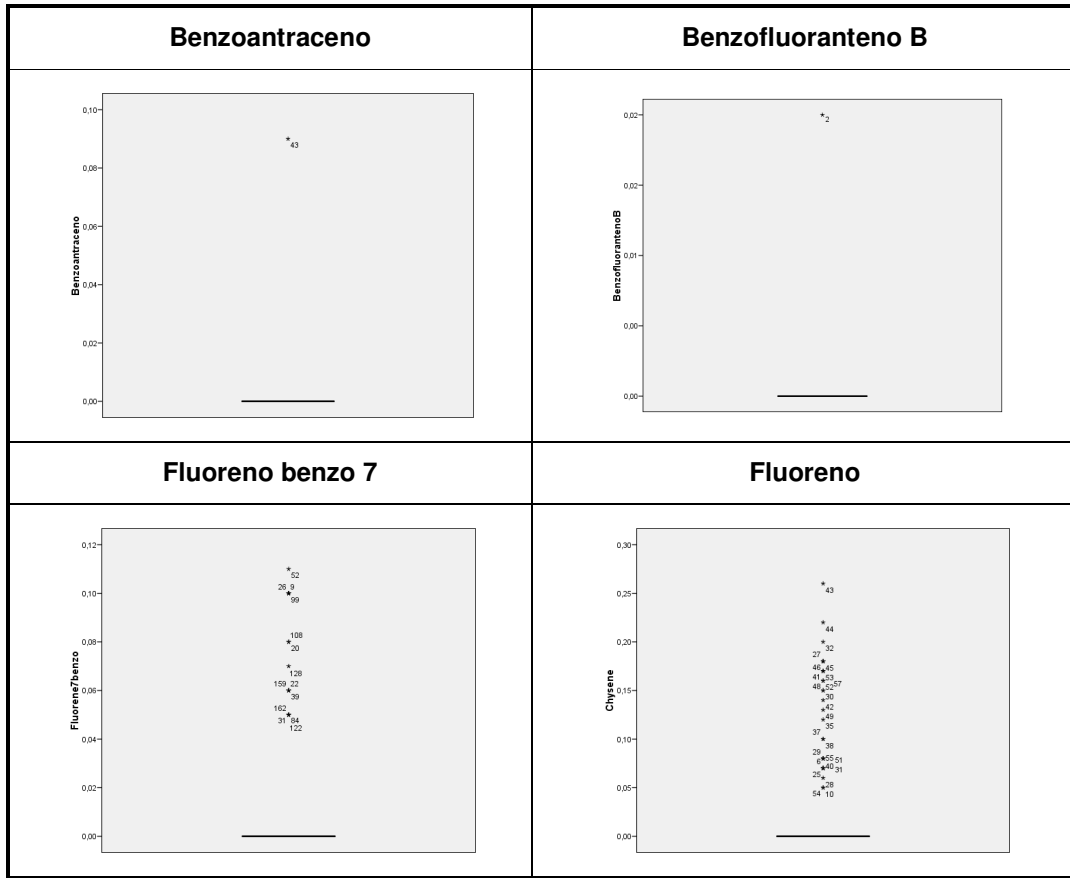
Tabla 34: PAHs analizados y valores de los detectados.

| | N (%) | Máximo | Media | Desv. típ. |
|---------------------|-------------|--------|--------|------------|
| Phenanthrene | 154 (91,1) | 13,54 | 2,3453 | 2,9065 |
| FLuoranthene | 153 (90,53) | 16,51 | 2,5270 | 4,3693 |
| Naphtol 2 | 94 (55,62) | 0,63 | 0,0879 | 0,1188 |
| Pyrene | 93 (55,02) | 11,10 | 1,5723 | 2,9309 |
| Fluorene | 68 (40,23) | 0,82 | 0,1029 | 0,1621 |
| Chysene | 32 (18,93) | 0,26 | 0,0238 | 0,0549 |
| Antraceno | 21 (12,42) | 1,06 | 0,0668 | 0,1970 |
| Naftalene | 18 (10,65) | 1,14 | 0,0364 | 0,1499 |
| Fluorene7benzo | 17 (10,05) | 0,11 | 0,0076 | 0,0237 |
| Naphtol 1 | 5 (2,95) | 0,07 | 0,0018 | 0,0102 |
| Benzoantraceno | 1 (0,59) | 0,09 | 0,0005 | 0,0069 |
| Acenaphtene | 1 (0,59) | 0,29 | 0,0017 | 0,0223 |
| Phenanthrene1OH | 1 (0,59) | 0,05 | 0,0003 | 0,0038 |
| Benzofluoranteno B | 1 (0,59) | ,02 | ,0001 | 0,00154 |
| Acenaphtylene | 0 | - | - | - |
| Fluorene2OH | 0 | - | - | - |
| Cyclopentanopyrene | 0 | - | - | - |
| Pyrene1OH | 0 | - | - | - |
| Chysene5metil | 0 | - | - | - |
| BenzofluorantenoK | 0 | - | - | - |
| BenzopirenoA | 0 | - | - | - |
| IndenoPyreneCD | 0 | - | - | - |
| DibenzoantracenosAH | 0 | - | - | - |
| BenzoperilneGHI | 0 | - | - | - |
| DibenzopirALAI | 0 | - | - | - |
| DibenzoAHpirenos | 0 | - | - | - |

El Fenantreno y el fluoranteno fueron las PAHs más frecuentemente encontrados, con una prevalencia del 90% de las muestras, seguidos del Naftol y Pyreno (55%) y del fluoreno (40%).

En la figura 13, se presenta la distribución de los niveles de los 14 PAHs detectados.





En la Tabla 35 se presentan las agrupaciones y el sumatorio de los PAHs detectados.

| | N (%) | Máximo | Media | Desv. típ. |
|--------------------------|-------------|--------|--------|------------|
| sumPAHs | 167 (98,81) | 40,50 | 6,7750 | 10,4357 |
| sumPAHmetabolitos | 102 (60,35) | 0,63 | 0,0975 | 0,1212 |
| sumPAHcarcinog | 33 (19,52) | 0,36 | 0,0245 | 0,0579 |
| BaPequiv | 32 (18,93) | ,0120 | 0,0003 | 0,0010 |

sumPAHs: Sumatorio de todos los hidrocarburos aromáticos medidos. *sumPAHmetabolitos*: Sumatorio de metabolitos de PAHs identificados = 1-naftol + 2-naftol + 2-OH-fluoreno + 1-OH-fenantreno + 1-OH-pireno + . metilcriseno. *sumPAHcarcinog*: Sumatorio de PAHs con efecto= benzo[a]antraceno + criseno + benzo[b]fluoranteno + benzo[k]fluoranteno + benzo[a]pireno + indeno[1,2,3-c,d]pireno + dibenzo[a,h]antraceno + benzo[g,h,i]perileno. *BaPequiv*: concentraciones equivalentes de toxicidad con el B[a]Pireno.

Si bien prácticamente el 99% de las muestras presentaban algún PAH, los de efecto carcinógeno conocido rondaban el 20% de ellas.

En la Tabla 36, se presentan de nuevo las concentraciones de las diferentes agrupaciones de en este caso los PAHs en líquido amniótico, comparadas con la edad materna y con los parámetros neonatales analizados (bajo peso, talla baja, microcefalia, y APGAR al minuto 1 menor de 7). No se obtuvo significación estadística entre los PAHs detectados en líquido amniótico con las madres aÑosas o con lo las alteraciones neonatales.

Table 36. Serum concentration ($\mu\text{g/L}$) of polycyclic aromatic compounds in the amniotic fluid according to biological parameters of the newborn.

| Edad materna | | N | Media | Desv. tÍp. | P |
|---------------------|-----|----------|--------------|-------------------|----------|
| SumPAHs | <38 | 65 | 7,289692 | 11,1945079 | 0,612 |
| | >38 | 92 | 6,408370 | 10,3189485 | |
| SumPAHmetab | <38 | 65 | ,095385 | ,1151233 | 0,837 |
| | >38 | 92 | ,091413 | ,1217147 | |
| SumPAHcarcinog | <38 | 65 | ,026154 | ,0570551 | 0,761 |
| | >38 | 92 | ,023261 | ,0595793 | |
| Bajo peso | | N | Media | Desv. tÍp. | P |
| SumPAHs | No | 88 | 6,856818 | 10,8951860 | 0,672 |
| | Si | 11 | 8,341818 | 11,4071923 | |
| SumPAHmetab | No | 88 | ,101591 | ,1328718 | 0,542 |
| | Si | 11 | ,076364 | ,0884616 | |
| SumPAHcarcinog | No | 88 | ,022500 | ,0593499 | 0,423 |
| | Si | 11 | ,038182 | ,0729134 | |
| Microcefalia | | N | Media | Desv. tÍp. | P |
| SumPAHs | No | 35 | 5,106286 | 9,3353837 | 0,920 |
| | Si | 37 | 5,318919 | 8,5751510 | |
| SumPAHmetab | No | 35 | ,075143 | ,0907281 | 0,681 |
| | Si | 37 | ,085405 | ,1174165 | |
| SumPAHcarcinog | No | 35 | ,015714 | ,0412514 | 0,933 |
| | Si | 37 | ,014865 | ,0434372 | |
| Talla baja | | N | Media | Desv. tÍp. | P |
| SumPAHs | No | 90 | 6,881333 | 10,4752977 | 0,645 |
| | Si | 7 | 4,974286 | 10,8998744 | |
| SumPAHmetab | No | 90 | ,100667 | ,1272686 | 0,229 |
| | Si | 7 | ,041429 | ,0775518 | |
| SumPAHcarcinog | No | 90 | ,023111 | ,0600308 | 0,943 |
| | Si | 7 | ,021429 | ,0566947 | |

| APGAR 1 <7 | | N | Media | Desv. típ. | P |
|----------------|----|----|----------|------------|-------|
| SumPAHs | No | 89 | 6,627640 | 10,2543923 | 0,869 |
| | Si | 9 | 7,232222 | 12,6542313 | |
| SumPAHmetab | No | 89 | ,093258 | ,1157856 | 0,594 |
| | Si | 9 | ,116667 | ,2016804 | |
| SumPAHcarcinog | No | 89 | ,021011 | ,0502730 | 0,362 |
| | Si | 9 | ,040000 | ,1200000 | |

En la Tabla 37, se realiza una comparación del sexo del recién nacido con las agrupaciones y sumatorios de los 3 tipos de COPs estudiados (POCs, PCBs y PAHs). No se encontró asociación significativa entre el sexo y los COPs.

| Sexo del recién nacido | | N | Media | Desviación típ. | p |
|------------------------|--------|----|----------|-----------------|-------|
| HCB | Hombre | 52 | ,145962 | ,3153228 | 0,141 |
| | Mujer | 45 | ,265333 | ,4710800 | |
| SumHCH | Hombre | 52 | 1,330962 | 2,0738978 | 0,473 |
| | Mujer | 45 | 1,694000 | 2,8687964 | |
| SumCyclodienos | Hombre | 52 | ,176346 | ,2576137 | 0,228 |
| | Mujer | 45 | ,269778 | ,4816897 | |
| SumDDT | Hombre | 52 | ,049231 | ,0795045 | 0,272 |
| | Mujer | 45 | ,071778 | ,1197780 | |
| SumOCP | Hombre | 52 | 1,702692 | 2,6218569 | 0,365 |
| | Mujer | 45 | 2,302444 | 3,8271727 | |
| SumMPCB | Hombre | 52 | ,513462 | ,7049708 | 0,162 |
| | Mujer | 45 | ,789556 | 1,1925011 | |
| SumDLPCB | Hombre | 52 | ,043077 | ,0641853 | 0,074 |
| | Mujer | 45 | ,078667 | ,1243456 | |
| SumPCB | Hombre | 52 | ,527500 | ,7202175 | 0,158 |
| | Mujer | 45 | ,812667 | 1,2224461 | |
| SumTEQs | Hombre | 52 | ,015673 | ,0314142 | 0,855 |
| | Mujer | 45 | ,014467 | ,0331632 | |
| SumPAHs | Hombre | 52 | 5,305962 | 7,6165396 | 0,153 |
| | Mujer | 45 | 8,358222 | 12,9156380 | |
| SumPAHmetab | Hombre | 52 | ,081538 | ,0876129 | 0,238 |
| | Mujer | 45 | ,111778 | ,1578159 | |
| SumPAHcarcinog | Hombre | 52 | ,015000 | ,0418915 | 0,156 |
| | Mujer | 45 | ,032222 | ,0743728 | |

Analizamos finalmente si existía alguna relación ente los contaminantes hallados (POCs, PCBs y PAHs) y el historial previo médico y obstétrico de la madre. En el caso de los abortos previos, se encontró asociación significativa con el sumatorio del DDT y sus derivados ($p = 0,036$) (Tabla 38).

Para el caso del desarrollo de diabetes gestacional, no se encontró asociación (Tabla 39).

Finalmente, se halló relación significativa entre las madres fumadoras en embarazos previos y el sumatorio de TEQs en los PCBs (Tabla 40).

Tabla 38. Relación de COPs con abortos previos.

| abortos | | N | Media | Desviación típ. | p |
|----------------|----|----|----------|--------------------|-------|
| HCB | No | 64 | ,255156 | ,4357333 | 0,107 |
| | Si | 39 | ,121538 | ,3467787 | |
| SumHCH | No | 64 | 1,841563 | 2,9209034 | 0,112 |
| | Si | 39 | ,999231 | 1,9061084 | |
| SumCyclodienos | No | 64 | ,274688 | ,4807269 | 0,189 |
| | Si | 39 | ,160256 | ,3147638 | |
| SumDDT | No | 64 | ,077031 | ,1196513 | 0,036 |
| | Si | 39 | ,033333 | ,0589082 | |
| SumOCP | No | 64 | 2,448594 | 3,8439744 | 0,105 |
| | Si | 39 | 1,315385 | 2,5393274 | |
| SumMPCB | No | 64 | ,767031 | 1,1066447 | 0,148 |
| | Si | 39 | ,471282 | ,7854438 | |
| SumDLPCB | No | 64 | ,073594 | ,1115599 | 0,108 |
| | Si | 39 | ,040256 | ,0809967 | |
| SumPCB | No | 64 | ,789219 | 1,1337104 | 0,146 |
| | Si | 39 | ,484872 | ,8093300 | |
| SumTEQs | No | 64 | ,019141 | ,0368372 | 0,051 |
| | Si | 39 | ,006769 | ,0166946 | |
| SumPAHs | No | 64 | 7,956094 | 11,5479186 | 0,163 |
| | Si | 39 | 4,903846 | 9,1024620 | |
| SumPAHmetab | No | 64 | ,105313 | ,1371359 | 0,428 |
| | Si | 39 | ,084872 | ,1064962 | |
| SumPAHcarcinog | No | 64 | ,027813 | ,0659116 | 0,329 |
| | Si | 39 | ,015897 | ,0478879 | |

Tabla 39. Relación de COPs con el desarrollo previo de diabetes gestacional.

| Diabetes gestacional | | N | Media | Desviación tip. | P |
|----------------------|----|----|----------|-----------------|-------|
| HCB | No | 92 | ,209457 | ,4262058 | 0,727 |
| | Si | 11 | ,163636 | ,2031882 | |
| SumHCH | No | 92 | 1,465326 | 2,6788112 | 0,521 |
| | Si | 11 | 2,001818 | 1,9211029 | |
| SumCyclodienos | No | 92 | ,223587 | ,4396017 | 0,596 |
| | Si | 11 | ,296364 | ,3168051 | |
| SumDDT | No | 92 | ,062826 | ,1074308 | 0,507 |
| | Si | 11 | ,040909 | ,0500908 | |
| SumOCP | No | 92 | 1,961630 | 3,5545823 | 0,624 |
| | Si | 11 | 2,503636 | 2,3317473 | |
| SumMPCB | No | 92 | ,664022 | 1,0350920 | 0,794 |
| | Si | 11 | ,580000 | ,7175096 | |
| SumDLPCB | No | 92 | ,061630 | ,1060508 | 0,850 |
| | Si | 11 | ,055455 | ,0603927 | |
| SumPCB | No | 92 | ,682283 | 1,0623663 | 0,814 |
| | Si | 11 | ,604545 | ,7311000 | |
| SumTEQs | No | 92 | ,014565 | ,0326545 | 0,919 |
| | Si | 11 | ,013545 | ,0165672 | |
| SumPAHs | No | 92 | 6,818152 | 11,0630514 | 0,962 |
| | Si | 11 | 6,651818 | 7,9856694 | |
| SumPAHmetab | No | 92 | ,098261 | ,1302458 | 0,874 |
| | Si | 11 | ,091818 | ,0904232 | |
| SumPAHcarcinog | No | 92 | ,024565 | ,0624484 | 0,537 |
| | Si | 11 | ,012727 | ,0283164 | |

Tabla 40. Relación de COPs con el hábito tabáquico de la madre..

| Madre fumadora | | N | Media | Desviación típ. | P |
|----------------|----|----|----------|-----------------|--------------|
| HCB | No | 84 | ,218571 | ,4197393 | 0,247 |
| | Si | 14 | ,085714 | ,1694205 | |
| SumHCH | No | 84 | 1,584643 | 2,5839717 | 0,325 |
| | Si | 14 | ,881429 | 1,4339502 | |
| SumCyclodienos | No | 84 | ,236548 | ,4014837 | 0,230 |
| | Si | 14 | ,105000 | ,1396562 | |
| SumDDT | No | 84 | ,064643 | ,1053445 | 0,195 |
| | Si | 14 | ,027143 | ,0476249 | |
| SumOCP | No | 84 | 2,105833 | 3,3988957 | 0,280 |
| | Si | 14 | 1,095714 | 1,6690150 | |
| SumMPCB | No | 84 | ,710476 | 1,0211002 | 0,073 |
| | Si | 14 | ,212857 | ,1490704 | |
| SumDLPCB | No | 84 | ,066071 | ,1034352 | 0,087 |
| | Si | 14 | ,017857 | ,0225929 | |
| SumPCB | No | 84 | ,729762 | 1,0460378 | 0,075 |
| | Si | 14 | ,223571 | ,1588229 | |
| SumTEQs | No | 84 | ,012202 | ,0267504 | 0,035 |
| | Si | 14 | ,031571 | ,0519300 | |
| SumPAHs | No | 84 | 7,422738 | 11,0647009 | 0,085 |
| | Si | 14 | 2,245714 | 2,0444925 | |
| SumPAHmetab | No | 84 | ,099643 | ,1284049 | 0,413 |
| | Si | 14 | ,070000 | ,1002305 | |
| SumPAHcarcinog | No | 84 | ,026548 | ,0632550 | 0,121 |
| | Si | 14 | ,000000 | ,0000000 | |

DISCUSIÓN

La contaminación global por una variedad de productos químicos orgánicos persistentes, como las dioxinas y los PCB, ha dado lugar a la exposición humana a lo largo de todas las fases de desarrollo. Concentraciones detectables de PCB y las dioxinas se han encontrado en el líquido amniótico, la placenta y muestras de tejidos fetales, además de que los bebés que son amamantados pueden obtener niveles sanguíneos superiores a los de su madre.

| 145

En dos episodios distintos de intoxicación alimentaria donde los niños fueron expuestos en el útero a niveles elevados de PCB degradados por el calor (PCB, PCB, PCDD), se observaron una gran variedad de alteraciones en el desarrollo mental y físico.

En cohortes humanas donde se consideraron exposiciones ambientales más ligeras pero continuadas, se detectaron efectos más sutiles, incluyendo bajo peso al nacer, alteraciones en las hormonas tiroideas y subpoblaciones de linfocitos y trastornos en el desarrollo neurológico. En la mayoría de casos, se realizaron asociaciones negativas entre la exposición intrauterina a los contaminantes en comparación con la lactancia. Aunque se han observado déficit del desarrollo neuronal, éstos han sido descritos como sutiles. No obstante, podría haber consecuencias desconocidas relacionadas con la futura funcionalidad intelectual. Los esfuerzos regulatorios actuales deben centrarse en la identificación y el control del medio ambiente y la contaminación de la cadena alimentaria. Además, la exposición en el útero es una consecuencia directa de las cargas corporales maternas acumuladas previamente al embarazo.

La exposición a una variedad de productos químicos tóxicos se ha asociado con resultados adversos para la salud. Presumiblemente, la población más vulnerable para estos resultados adversos para la salud son los fetos que están expuestos a sustancias tóxicas en el útero. Los fetos tienen sistemas inmaduros y, a menudo sus enzimas de desintoxicación o procesos enzimáticos no están completamente desarrollados cuando se producen las exposiciones tóxicas. Muchos productos químicos xenobióticos se ha demostrado que pasan a través de la barrera

placentaria y en el torrente sanguíneo fetal. Estas exposiciones se han asociado con eventos adversos en el momento del parto, con retrasos neurocognitivos y con enfermedades de aparición en la etapa adulta. Las exposiciones asociadas con la fase de desarrollo fetal interuterino se han relacionado, además de con retrasos del crecimiento, con enfermedades del adulto tales como la enfermedad arterial coronaria y la diabetes.

Las dioxinas y los furanos no causan problemas de salud inmediatos, pero la exposición prolongada permite que se acumulen en el organismo y alcancen concentraciones altas que pueden provocar efectos tóxicos en la reproducción, el desarrollo y el sistema inmunitario. La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer ha clasificado la dioxina 2,3,7,8-TCDD, el furano 2,3,4,7,8-PeCDF y el PCB126 DL, que son los compuestos más tóxicos de cada grupo, como cancerígenos para el hombre (IARC, 2012) . Estas sustancias no son mutagénicas y, en consecuencia, su mecanismo cancerígeno, que se basa en la unión con el receptor celular Ah, depende de la concentración en el organismo. La presencia de dioxinas, furanos y PCB DL se expresa en equivalentes tóxicos (TEQ) y para calcularlos es preciso multiplicar las concentraciones de cada congénere por sus factores de equivalencia de toxicidad (TEF). Estos factores se han estimado comparando su toxicidad con la dioxina más tóxica, la 2,3,7,8-TCDD. La actual legislación europea se basa en los TEF fijados por la Organización Mundial de la Salud en 2005.

Table 2
Distribution of concentrations of PCBs (ng/g lipid) and TEQs (pg/g lipid) found in blood serum, Canary Islands.

| Congener | Concentration [median (p5-p95)] | TEQs [median (p5-p95)] | Percent of samples above the limit of detection |
|----------------------------|---------------------------------|------------------------|---|
| Marker PCBs | | | |
| PCB-28 | 0.0 (0.0-1.1) | - | 5.1 |
| PCB-52 | 0.0 (0.0-0.0) | - | 3.5 |
| PCB-101 | 0.0 (0.0-7.1) | - | 15.8 |
| PCB-118 | 0.0 (0.0-20.8) | - | 14.2 |
| PCB-138 | 0.0 (0.0-132.6) | - | 33.4 |
| PCB-153 | 21.8 (0.0-111.1) | - | 62.8 |
| PCB-180 | 6.7 (0.0-36.3) | - | 70.5 |
| DL-PCB (non-ortho) | | | |
| PCB-77 | 0.0 (0.0-0.0) | 0.0 (0.0-0.0) | 0.0 |
| PCB-81 | 0.0 (0.0-0.0) | 0.0 (0.0-0.0) | 3.5 |
| PCB-126 | 0.0 (0.0-0.0) | 0.0 (0.0-0.0) | 0.7 |
| PCB-169 | 0.0 (0.0-0.0) | 0.0 (0.0-0.0) | 4.8 |
| DL-PCB (mono-ortho) | | | |
| PCB-105 | 0.0 (0.0-0.0) | 0.0 (0.0-0.0) | 0.0 |
| PCB-114 | 0.0 (0.0-0.0) | 0.0 (0.0-0.0) | 0.0 |
| PCB-118 | 0.0 (0.0-20.7) | 0.0 (0.0-0.6) | 14.2 |
| PCB-123 | 0.0 (0.0-0.0) | 0.0 (0.0-0.0) | 0.7 |
| PCB-156 | 0.0 (0.0-9.9) | 0.0 (0.0-0.3) | 36.7 |
| PCB-157 | 0.0 (0.0-0.0) | 0.0 (0.0-0.0) | 0.2 |
| PCB-167 | 0.0 (0.0-7.5) | 0.0 (0.0-0.2) | 32.9 |
| PCB-189 | 0.0 (0.0-0.0) | 0.0 (0.0-0.0) | 1.2 |
| ΣM-PCBs | 46.4 (0.0-264.8) | | 75.9 |
| ΣDL-PCBs | 0.0 (0.0-48.5) | | 45.8 |
| ΣTEQ-PCBs | | 0.0 (0.0-27.4) | 46.5 |
| ΣPCBs | 48.2 (0.0-309.7) | | 76.1 |

Se ha demostrado que las mezclas de PCB (DL y NDL) producen efectos endocrinos, inmunológicos y cancerígenos en animales adultos y, a dosis más bajas, efectos en el desarrollo cerebral del feto.

Nuestro estudio demuestra que los fetos de las mujeres que se someten a una amniocentesis diagnóstica del área norte de Tenerife están expuestos a contaminantes orgánicos persistentes desde las fases más precoces de su desarrollo. Trabajos previos de nuestro grupo, tanto en población general (la que luego se queda embarazada y trasfiere a su feto la carga de COPs acumulada en su grasa, como consecuencia del final de la cadena de biomagnificación alimentaria), como específicamente en líquido amniótico, ya demostraban esto. Si embargo obtenemos resultados a priori preocupantes, pues prácticamente todos los fetos analizados están expuestos a contaminantes.

Frente a ésta evidencia, llama la atención el estudio de Jarrel y cols, realizado en 2005 en 323

mujeres de Calgary, Canadá, donde no halló ningún PCB en el líquido amniótico. Sin embargo en sangre de cordón umbilical y leche materna leche, halló altas concentraciones de los PCB-153 y 180, presentes respectivamente en el 7.1% y en el 24,26% de nuestros líquidos amnióticos. En nuestro caso además, el 98% de las muestras presentaban niveles medibles de los Bifenilos policlorados estudiados. Además, los PCBs con efecto similar a las dioxinas estaban presentes en el 72% de los líquidos amnióticos, fundamentalmente por la presencia del PCB-118.

De forma inversa, De Barros y cols en un reciente estudio realizado en 125 mujeres embarazadas, en la ciudad de Porto Alegre, Brasil, en el que analizaba la influencia de fumar en los niveles de 1-hidroxipireno y de benzopirenos, encontró niveles de ambos PAHs en el líquido amniótico de no fumadoras y fumadoras, aunque con niveles significativamente más altos en las segundas. A pesar de que el 14% de las mujeres de nuestra serie declararon ser fumadoras, no hallamos relación entre fumar y presencia de COPs en líquido amniótico. Además no detectamos niveles de 1-hidroxipireno y ni de benzopirenos en las muestras de líquido amniótico analizadas.

Table 5
Status of PCBs in human from different countries in the world. Comparison with values obtained in the Canary Islands.

| Country | Year | N | Σ PCBs (ng/g lipid) | Σ M-PCBs (ng/g lipid) | Σ TEQs (pg/g lipid) | Reference |
|--------------------------------|-----------|------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------|
| Spain ^a (mainland) | 1992–1996 | 953 | | 450 | | Agudo et al. (2009) |
| Japan ^b | 1995 | 80 | 142.6 | | | Koizumi et al. (2005) |
| Australia | 1996–2003 | 9090 | | | 9.2 | Harden et al. (2007) |
| Canary Islands (Spain) | 1998 | 607 | 48.2 | 46.4 | 0.0 | Present study |
| Belgium ^c | 1999 | 200 | 530.2 | 359.8 | 48 | Koppen et al. (2002) |
| USA ^d | 2000–2005 | 358 | 267 | | | Herrick et al. (2007) |
| Slovakia ^e | 2001 | 1256 | 871 | | | Petrik et al. (2006) |
| Spain (Catalonia) ^f | 2001 | 919 | | 270 | | Porta et al. (2010) |
| Belgium | 2003 | 63 | | | 7 | Fierens et al. (2003) |
| Italy ^g | 2005–2006 | 74 | | 270 | 9.3 | De Felip et al. (2008) |
| Czech Republic | 2006 | 202 | 1027 | | | Cerná et al. (2008) |
| Spain (Biscay) ^h | 2006 | 322 | | 262 | 13.8 | Zubero et al. (2009) |

Con respecto a los niveles de contaminantes clorados de origen industrial, PCBs, en la población canaria se ha de resaltar que el 76% de las muestras de suero analizadas presentaron residuos de alguno de los 18 congéneres medidos. Tal y como ocurre en la mayoría de las poblaciones occidentales, fueron los no-dioxin-like PCBs 153 y 180 los más frecuentemente cuantificados en la población canaria (62'8 y 70'5%, respectivamente). Por el contrario, solo el 45% de las muestras presentaron residuos de algún DL-PCBs, siendo el más frecuentemente detectado el PCB 118 (más del 14% de las muestras).

Bradman en USA, en 2003, al analizar PAHs en 100 mujeres embarazadas sometidas a amniocentesis halló un 70% de muestras positivas para los PAHs naftol 1 y 1, 55% positivas para 2,3 diclorofenol y orto-fenilfenol en el 30%. En el caso del Naftol, en nuestro estudio hallamos un 58,57% de muestras positivas para naftol-2 y naftol-1 (fundamentalmente el primero con un 55,62%).

Table 1. Concentrations of chemicals detected in amniotic fluid ($\mu\text{g/L}$) and laboratory parameters for amniotic fluid compared with historical results for urine.^a

| Analyte | Amniotic fluid | | | | | Historical urine results | | |
|------------------------|--------------------|------|------|------|------|--|-------------------------|--|
| | Detects [n (%)] | GM | Min | Max | LOD | Mean recovery \pm CV (%) ^b | LOD | Mean recovery \pm CV (%) ^c |
| 1- or 2-Naphthol | 14 (70) | 0.72 | 0.61 | 4.19 | 0.10 | 98 \pm 4 | 0.20, 0.40 ^d | 96 \pm 2 |
| 2,5-Dichlorophenol | 11 (55) | 0.39 | 0.37 | 0.43 | 0.10 | 91 \pm 7 | 0.10 | 93 \pm 3 |
| Carbofuranphenol | 1 (5) | 0.12 | 0.12 | 0.12 | 0.10 | 81 \pm 4 | 0.20 | 92 \pm 5 |
| <i>o</i> -Phenylphenol | 6 (30) | 0.13 | 0.10 | 0.17 | 0.10 | 91 \pm 4 | 0.30 | 93 \pm 2 |
| Pentachlorophenol | 3 (15) | 0.23 | 0.15 | 0.54 | 0.10 | 68 \pm 4 | 0.50 | 64 \pm 3 |
| DEP | 2 (10) | 0.31 | 0.26 | 0.36 | 0.20 | 81 \pm 9 | 0.20 | 85 \pm 8 |
| DMP | 2 (10) | 0.32 | 0.30 | 0.34 | 0.20 | 85 \pm 22 | 0.50 | 90 \pm 20 |
| DMTP | 1 (5) | 0.43 | 0.43 | 0.43 | 0.20 | 92 \pm 8 | 0.50 | 99 \pm 7 |

Abbreviations: CV, coefficient of variability; GM, geometric mean; max, maximum; min, minimum.

^aHistorical results for CDC method development projects (Barr D. Personal communication). ^b $n = 5$ spike samples; extraction recovery is based on spike at 10 $\mu\text{g/L}$ for amniotic fluid. ^c $n \leq 25$ samples; urine spiking level varied from 2.5 to 20 $\mu\text{g/L}$. ^dLevels of detection provided for 1-naphthol and 2-naphthol, respectively, in urine.

Globalmente, los hidrocarburos aromáticos policíclicos, se detectaron en el 99% de las muestras, fundamentalmente por fenantreno y el fluoranteno. Un 20% de los líquidos amnióticos presentaban PAHs con conocidos efectos carcinogénicos.

Respecto a los niveles de contaminación por COPs en la población canaria, nuestro grupo halló que el 100% de las muestras analizadas presentaron uno o más residuos de COPs. La mayoría de las muestras de suero presentaron residuos de algún derivado del DDT (99'3% de las muestras analizadas). El *p,p'*-DDE (principal metabolito del DDT) fue el compuesto mas frecuentemente detectado (88%). Por el contrario, el otro metabolito del DDT (*p',p'*-DDD) se detecta en una proporcion muy baja de la poblacion, en nuestro caso solo en el 2% de las muestras. Es de destacar que mas del 90% de las muestras de suero mostraron la presencia de residuos de pesticidas organoclorados no derivados del DDT: tres de cada cuatro sujetos tenian niveles

detectables de endrin, mientras que uno de cada cuatro presentaron residuos de dieldrin. El isomero γ del hexaclorociclohexano (lindano) se detecto en casi el 60% de las muestras.

Table 2
Occurrence of selected organochlorine pesticides in serum samples from the population studied

| | ng/g fat Mean (S.D.) | ng/g fat Median (percentile 25– percentile 75) | % Samples above detection limit |
|----------|-------------------------|--|------------------------------------|
| Lindane | 56.8 (52.9) | 69.9 (0.0–96.0) | 59.3 |
| Aldrin | 45.8 (35.9) | 54.5 (0.0–72.4) | 66.9 |
| Dieldrin | 6.7 (13.5) | 0.0 (0.0–10.5) | 27.2 |
| Endrin | 136.7 (301.9) | 34.9 (0.0–77.8) | 72.0 |

En estudios previos realizados en poblacion espanola el endrin fue el pesticida ciclodieno menos detectado (9% de los sujetos analizados), mientras que en la poblacion canaria el endrin fue el ciclodieno mas frecuentemente detectado (72% de los sujetos). Tambien fue mayor el porcentaje de muestras positivas para aldrin (67%) en la poblacion canaria que la descrita previamente en otras poblaciones espanolas (56%). Por el contrario, el porcentaje de muestras de suero con residuos de dieldrin (27%) fue mas bajo en nuestro estudio que en otros estudios en la España peninsular (47%). En consecuencia, y dado que los niveles sericos de endrin fueron mas elevados en la poblacion de las islas mas pequenas y occidentales, podriamos buscar las causas de estas diferencias en las practicas agricolas tradicionales empleadas en el pasado en estas islas (con un uso desmedido de pesticidas) que hubieran dado lugar a una contaminación ambiental localmente diferente.

El 100% de las muestras analizadas en nuestro trabajo presentaban algún tipo de plaguicida organoclorado, fundamentalmente dieldrín, hexaclorobenceno, los isómeros del hexoclorociclohexano, el DDT y el DDE. Por el contrario, 4 POCs teóricamente presentes en nuestro medio (Hexaclorobenceno-alfa, Endrin, Endosulfan I y Endosulfan II) no se hallaron en ninguna muestra.

El p,p'-DDE (principal metabolito del DDT) fue el compuesto que se detecto a concentraciones mas elevadas (215'60 ng/g grasa en las muestras incluidas en el percentil 75). Sin embargo, se ha de destacar que el DDT inalterado (prohibido en España desde finales de la decada de 1970) se detecto aproximadamente en un 40% de las muestras analizadas pero a concentraciones mayores que el DDE (241'85 ng/g grasa en el percentil 75 para el p,p'-DDT). Por su parte, las concentraciones de los pesticidas no derivados del DDT presentes en las muestras de suero mas contaminadas (percentil 75) fueron menores que las de los derivados del DDT (variando entre los 96 y 78 ng/g grasa del lindano y endrin, respectivamente, hasta los 10'5 ng/g grasa del dieldrin). Estos niveles de dieldrin descritos en la poblacion canaria (media = 6'69 y mediana = 0'00 ng/g grasa) son muy inferiores a los descritos en otras poblaciones occidentales. Por ejemplo, en mujeres danesas los niveles medios de este ciclodieno fueron de 38'41 ng/g grasa y en sujetos norteamericanos de 100 ng/g grasa, del mismo modo los valores de mediana descritos para la poblacion neozelandesa fueron de 11 ng/g grasa. Sin embargo, la situacion es la inversa en el caso del lindano, los valores sericos de este pesticida son muy altos en la poblacion canaria (mediana = 69'9 ng/g grasa), cuando se compara con poblaciones como la sueca (valores de mediana de alrededor de 1 ng/g grasa para las mujeres y 2 ng/g grasa para los hombres). Estos valores indican un patron de uso muy diferente de estos pesticidas organoclorados en las Islas Canarias. En cualquier caso, los valores de mediana de la carga total de DDT (suma de los isomeros medidos) fue de 370 ng/g grasa, valor similar al descrito en otras poblaciones occidentales como la sueca, belga, estadounidense o canadiense, aunque ha de tenerse en cuenta que la carga total de DDT alcanzo valores de 715 ng/g grasa en las muestras mas contaminadas (aquellas incluidas en el percentil 75).

Estos datos confirman que la mayoría de los habitantes del archipelago canario, como los del resto del mundo, presentan algun tipo de residuo de pesticidas organoclorados, ya sean derivados o no del DDT, fundamentalmente del principal metabolito del DDT tecnico, el p,p'-DDE. Este hecho se explica porque el p,p'-DDT (principal componente de la formulación comercial del DDT) es metabolizado en el medio ambiente de forma relativamente rapida a p,p'-

DDE que es la forma más persistente y estable, mientras que la especie humana tiene escasa capacidad para metabolizar el DDT. Por ello, podemos considerar que el p,p'-DDE presente en una población procede fundamentalmente del medio ambiente y, sobre todo, de los alimentos. Aunque no existe ningún modo de saber cuánto p,p'-DDE presente en suero procede de la exposición directa a DDT y cuánto procede de la ingestión de p,p'-DDE procedente de los alimentos, se considera que este metabolito es un “testigo” de la exposición pasada a DDT técnico. En un intento de diferenciar la exposición “histórica” de la actual se emplea el cociente DDT/DDE. De este modo la relación entre los niveles de este metabolito y el compuesto inalterado (cociente DDT/DDE) es el parámetro que se emplea para evaluar la proximidad y persistencia temporal de la exposición a DDT. Así, cocientes mayores de 1 indican una exposición reciente (ya sea ambiental y/o ocupacional) y que persiste en el momento del estudio, mientras que valores menores de 1 indican una exposición pasada al DDT técnico. En nuestros trabajos encontramos que, en su conjunto, la población canaria presenta unos niveles elevados del cociente DDT/DDE (alrededor de 0,95), y casi 1 de cada 4 de los individuos estudiados (28%) muestran valores superiores a 1.

Table 4
Percentage of serum samples that showed detectable concentrations of the selected organochlorine pesticides

| | Lindane | Aldrin | Dieldrin | Endrin |
|---------------|--------------------|---------|----------------------|--------|
| Island | | | | |
| Gran Canaria | 26.8*** | 36.2*** | 44.1** | 54.6 |
| Lanzarote | 100.0 | 100.0 | 0.0 | 100.0 |
| Fuerteventura | 84.1 | 88.6 | 0.0 | 79.5 |
| Tenerife | 56.4 | 74.5 | 36.9** | 70.6 |
| La Palma | 98.7 | 88.6 | 1.3 | 86.1 |
| La Gomera | 98.0 | 100.0 | 2.0 | 100.0 |
| El Hierro | 93.5 | 93.8 | 3.1 | 96.8 |
| Age | | | | |
| <18 | 64.4 | 65.8 | 34.9 | 70.5 |
| 18–34 | 63.1 | 70.4 | 34.0 | 77.1 |
| 35–49 | 60.0 | 69.5 | 25.9 | 71.3 |
| 50–64 | 52.7 | 62.5 | 21.1 | 68.0 |
| 65–75 | 53.8* ^t | 66.9 | 15.0*** ^t | 75.0 |

* ($p < 0.05$); ** ($p < 0.01$); *** ($p < 0.001$); t (p for trend < 0.01).

En el trabajo previo realizado por nuestro grupo también en líquidos amnióticos de mujeres embarazadas de Tenerife, en el año 2009, analizamos 7 PCB, 18 POCs y ningún PAH. Fueron positivas para cualquier COP el 67% de las muestras, frente a prácticamente el 100% actual.

Mientras que en ese trabajo el hexaclorobenceno estaba presente en el 66% de las muestras, en este nuevo corte de biomonitorización ha subido al 75,73%, aunque ahora el producto con mayor detección es el dieldrin (91,12% de las muestras). En 2009, había una relación inversamente proporcional en el sumatorio de POCs con respecto a la edad, cosa que observamos en nuestro caso, si bien el punto de corte ha subido de los 35 a los 38 años.

Table 2

Chemicals, retention Time (t_R), ionization mode, target and qualifier ions (T , Q_1 , and Q_2), percentage of qualifier-to-target ratios (Q_1/T and Q_2/T), and limit of quantification (LOQ) of all the organochlorine compounds included in the study.

| Compound | t_R (min) | Ionization mode | T | Q_1 (Q_1/T) ^a | Q_2 (Q_2/T) ^a | LOQ (ng/mL) |
|-----------------------------------|-------------|-----------------|-----|--------------------------------|--------------------------------|-------------|
| 2,4,5,6-Tetrachloro-m-xylene (IS) | 10.80 | EI | 244 | 242 (84.3) | 246 (52.4) | NA |
| α -Hexachlorocyclohexane | 11.75 | NCI | 71 | 75 (66.7) | 255 (13.5) | 0.001 |
| Hexachlorobenzene | 11.83 | NCI | 284 | 286 (61.5) | 282 (52.7) | 0.001 |
| β -Hexachlorocyclohexane | 12.50 | NCI | 71 | 75 (11.4) | 255 (18.4) | 0.001 |
| γ -Hexachlorocyclohexane | 12.54 | NCI | 71 | 75 (12.3) | 255 (42.8) | 0.001 |
| δ -Hexachlorocyclohexane | 13.25 | NCI | 71 | 75 (11.9) | 255 (21.2) | 0.001 |
| PCB 28 | 13.70 | EI | 256 | 258 (92.1) | 260 (37.4) | 0.01 |
| Heptachlor | 13.92 | NCI | 300 | 266 (76.3) | 232 (84.1) | 0.001 |
| PCB 52 | 14.30 | EI | 220 | 292 (96.1) | 255 (28.3) | 0.01 |
| Aldrin | 14.65 | NCI | 237 | 235 (70.5) | 239 (67.4) | 0.001 |
| Heptachlor-epoxi-cis | 15.45 | NCI | 237 | 282 (55.4) | 318 (94.7) | 0.001 |
| Heptachlor-epoxi-trans | 15.54 | NCI | 237 | 282 (50.2) | 318 (96.3) | 0.001 |
| trans-Chlordane | 15.92 | NCI | 410 | 266 (33.4) | 232 (13.7) | 0.001 |
| PCB 101 | 16.00 | EI | 326 | 324 (61.9) | 328 (67.5) | 0.01 |
| cis-Chlordane | 16.17 | NCI | 410 | 266 (56.3) | 232 (38.7) | 0.001 |
| α -Endosulfan | 16.27 | NCI | 242 | 372 (31.8) | 410 (18.7) | 0.001 |
| p,p'-DDE | 16.52 | EI | 235 | 237 (42.5) | 239 (9.8) | 0.01 |
| Isodrin | 16.72 | NCI | 237 | 239 (64.5) | 235 (74.3) | 0.001 |
| Endrin | 17.16 | EI | 237 | 239 (54.9) | 235 (62.4) | 0.001 |
| PCB 118 | 17.21 | EI | 326 | 324 (58.1) | 328 (65.2) | 0.01 |
| β -Endosulfan | 17.40 | NCI | 406 | 242 (92.7) | 306 (11.4) | 0.001 |
| p,p'-DDD | 17.40 | EI | 235 | 237 (62.7) | 239 (16.4) | 0.01 |
| PCB 153 | 17.62 | NCI | 360 | 362 (84.6) | 358 (55.7) | 0.005 |
| p,p'-DDT | 18.10 | EI | 227 | 226 (16.7) | 228 (22.6) | 0.01 |
| PCB 138 | 18.10 | NCI | 360 | 358 (56.7) | 362 (82.9) | 0.001 |
| PCB 202 (IS) | 18.93 | NCI | 430 | 428 (88.5) | 432 (57.2) | NA |
| Metoxychlor | 19.10 | EI | 227 | 226 (16.1) | 228 (22.6) | 0.01 |
| PCB 180 | 19.35 | NCI | 394 | 398 (49.3) | 360 (37.8) | 0.005 |
| Mirex | 20.17 | NCI | 370 | 404 (46.2) | 439 (29.9) | 0.001 |

La principal dificultad de este estudio radica en el hecho de que los niveles de residuos presentes en líquido amniótico son muy bajos y, por tanto, gran parte del éxito depende de la optimización de métodos de extracción altamente eficaces. Recordemos que los residuos en líquido amniótico se encuentran en niveles de ppt (partes por trillón), por ello es absolutamente indispensable contar con investigadores familiarizados con el uso de las técnicas analíticas más desarrolladas y acostumbrados al manejo de matrices biológicas complejas (como es el caso).

Otra dificultad radica en el hecho de que no todos los factores de que determinan la llegada de residuos al ser humano son bien conocidos. Debido a ello, no se pueden excluir la presencia de factores de exposición desconocidos en este momento y que no se han incluido en el cuestionario. Para intentar evitar el efecto de estos posibles factores de confusión, se realizaron análisis estadísticos agrupando a las mujeres por diferentes variables que sean capaces de originar subgrupos considerados homogéneos (tales como edad, área de residencia, lactancia previa). Esta estratificación en subgrupos trató de igualar a las mujeres gestantes de la muestra en relación a terceras variables no conocidas.

Una limitación importante a tener en cuenta en este tipo de estudios en que la muestra poblacional no es elegible es la presencia de sesgos. El principal sesgo, es que nuestra muestra no es “representativa” de toda la población femenina gestante de la isla de Tenerife, ya que las mujeres que se someten a amniocentesis suelen tener unas peculiaridades que las diferencian del resto de embarazadas: suelen ser de mayor edad, en concreto por protocolo, todas las mayores de 38 años, lo cual puede ser también considerado una ventaja pues llevarían más años expuestas a la contaminación. En general la mayoría de las gestantes se controlan mucho y se cuidan durante el embarazo (lo que influye en hábitos de vida y en la potencial exposición a residuos), pero por otro lado tienen más probabilidad de que el feto presente anomalías cromosómicas. Sin embargo, y dado que no existía otra manera de acceder a esta muestra, y que incluía pacientes con test de screening de aneuploidías de alto riesgo, de todas las edades, y en número suficiente, consideramos que la exposición de este subgrupo de mujeres gestantes a contaminantes puede hacerse extensible a todas las mujeres embarazadas del archipiélago canario.

Otra posible limitación añadida relacionada con un sesgo de selección serían las negativas a participar, pudiéndose dar el caso de que el hecho de no participar esté relacionado con la exposición a contaminantes. En nuestro caso, no ocurrió con ninguna de las posibles participantes.

Finalmente, en algunos apartados de información materna y perinatal no fue posible obtener toda la información previamente programada, debido a pérdida de participantes o fundamentalmente a la falta de información consignada en la Historia Clínica.

CONCLUSIONES

1. Los fetos de las mujeres que se someten a una amniocentesis diagnóstica del área norte de Tenerife están expuestos a contaminantes orgánicos persistentes desde las fases más precoces de su desarrollo.
2. El 100% de las muestras analizadas presentaban algún tipo de plaguicida organoclorado, fundamentalmente dieldrín, hexaclorobenceno, los isómeros del hexoclorociclohexano, el DDT y el DDE. Por el contrario, 4 POCs teóricamente presentes en nuestro medio (Hexaclorobenceno-alfa, Endrin, Endosulfan I y Endosulfan II) no se hallaron en ninguna muestra.
3. Prácticamente todas las muestras presentaban niveles medibles de los Bifenilos policlorados estudiados (98%). Los PCBs con efecto similar a las dioxinas estaban presentes en el 72% de los líquidos amnióticos, fundamentalmente por la presenica del PCB-118. En ninguna muestra se pudo determinar la presencia del PCB-126.
4. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos, se detectaron en el 99% de las muestras, fundamentalmente por fenantreno y el fluoranteno. Un 20% de los líquidos amnióticos presentaban PAHs con conocidos efectos carcinogénicos.
5. A pesar de esta incidencia, no hemos hallado relación entre los niveles de los Contaminantes Orgánicos Persistentes analizados, pertenecientes a los plaguicidas organoclorados, bifenilos policlorados e hidrocarburos aromáticos policíclicos, y alteraciones neonatales, en concreto bajo peso, microcefalia, talla baja y APGAR en el primer minuto menor de 7.
6. Tampoco la edad de la madre parece influir en los niveles de los Contaminantes Orgánicos Persistentes hallados en el líquido amniótico.
7. Es absolutamente preciso seguir realizando la biomonitorización de COPs en las etapas precoces del desarrollo del ser humano, ahondar en el estudio de sus consecuencias a nivel endocrinológico, neurológico y oncológico, entre otras y, sobretudo, continuar con las campañas de difusión, control y medidas legislativas que disminuyan la exposición a los Contaminantes Orgánicos Persistentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alves A, Kucharska A, Erratico C, Xu F, Den Hond E, Koppen G, Vanermen G, Covaci A, Voorspoels S. Human biomonitoring of emerging pollutants through non-invasive matrices: state of the art and future potential. *Anal Bioanal Chem* 2014; 406: 4063–4088 .
2. Amaya González E. Exposición placentaria a contaminantes ambientales en un estudio de cohorte. Tesis Doctoral. Universidad de Granada, 2013. Disponible en URL: <file:///C:/Documents%20and%20Settings/gburillo/Mis%20documentos/Downloads/2284904.pdf>
3. Apostoli P, Magoni M, Bergonzi R, Carasi S, Indelicato A, Scarcella C, et al. Assessment of reference values for polychlorinated biphenyl concentration in human blood. *Chemosphere*. 2005 (en prensa).
4. Arrebola JP, Martín-Olmedo P, Fernández MF, Sánchez-Cantalejo E, Jiménez-Ríos JA, Torne P, Porta M, Olea N. Predictors of concentrations of hexachlorobenzene in human adipose tissue: A multivariate analysis by gender in Southern Spain. *Environment International* 2009; 35: 27–32.
5. Ataniyazova OA, Baumann RA, Liem AK, Mukhopadhyay UA, Vogelaar EF, Boersma ER. Levels of certain metals, organochlorine pesticides and dioxins in cord blood, maternal blood, human milk and some commonly used nutrients in the surroundings of the Aral Sea (Karakalpakstan, Republic of Uzbekistan). *Acta Paediatrica*. 2001; 90: 801-808.
6. Avivar Oyonarte C, Durán Salas I, Molina Arrebola MA, Castilla Alcalá JA, Olea Serrano N, Fernández Cabrera M. La exposición a plaguicidas se asocia con la disminución del recuento espermático. *Rev Lab Clin*. 2010; 3 : 4–11 .
7. Ballester F, Sala M, Sunyer J, Grimalt J. Serum concentrations of hexachlorobenzene in family members of workers in an electrochemical factory. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health*. 2000; 26: 67-70.
8. Ballester F. Vigilancia de los riesgos ambientales en salud pública. El caso de la contaminación atmosférica. *Gaceta Sanitaria*. 2005; 19: 253-257.
9. Barr L. et al. Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2012. DOI 10.1002/jat.1786.
10. Barr, D.B. et al. Concentrations of xenobiotic chemicals in maternal-fetal unit. *Reprod. Toxicol*. 2007. 23: 260-266
11. Bates M, Buckland S, Garrett N, Ellis H, Needham L, Russell D. Persistent organochlorines in the serum of the non-occupationally exposed New Zealand population. *Chemosphere*. 2004; 54: 1431-1443.
12. Batista J, Schuhmacher M, Domingo JL, Corbella J. Mercury in hair for a child population from Tarragona Province, Spain. *The Science of the Total Environment*. 1996; 193: 143-148.
13. Battelle, USEPA 2000. Great Lakes Binational Toxics Strategy Report for PCCD (Dioxins) and PCDF (furans): Reduction Options. Contract 68-W-99-003.
14. Batterman S. et al. Partition coefficients for the trihalomethanes among blood, urine, water, milk and air. *Sci Total Environ*. 2002. ;284(1-3):237-47.
15. Becker et al. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population. *Int J Hyg Environ Health*. 2003 206:15-24.
16. Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, Seifert B. German Environmental Survey 1998 (GerES III): Environmental pollutants in blood of the German population. Berlin: Federal Environmental Agency, 2002.
17. Bertrand, K.A.. Plasma Organochlorine Levels and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma in a Cohort of Men. *Epidemiology* 2010. 21: 172-180.
18. Boada LD, Lara PC, Álvarez-León EE, Losada A, Zumbado ML, Limiñana-Cañal JM, Apolinario R, Serra-Majem LI, Luzardo OP. Serum levels of insulin-like growth factor-I in relation to organochlorine pesticides exposure. *Growth Hormone & IGF Research*

- 2007; 17: 506–511.
19. Botella B, Crespo J, Rivas A, Cerrillo I, Olea-Serrano F, Olea N. Exposure of women to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environmental Research*. 2004; 46: 34-40.
 20. Bradman, A. et al.. Measurement of pesticides and other toxicants in amniotic fluid as a potential biomarker of prenatal exposure. A validation study. *Environ. Health Perspect*. 2003. 111: 1779-1782.
 21. Buck Louis, GM et al. Polychlorinated biphenyl serum concentrations, lifestyle and time-to-pregnancy. *Hum. Reprod*. 2009. 24: 451-458.
 22. Buckland SJ, Bates MN, Garrett N. Concentrations of selected organochlorines in serum of the nonoccupationally exposed New Zealand population. *Organochlorines Programme*. Wellington: New Zealand Ministry for the Environment, 2001.
 23. Burillo Putze G. Urgencias hospitalarias por intoxicaciones agudas: estudio multicéntrico nacional. Tesis Doctoral. Universidad de la laguna, 2009. Disponible en URL: <ftp://tesis.bbtk.ull.es/ccppytec/cp611.pdf>
 24. Burillo-Putze G, et al. Intoxicaciones agudas: perfil epidemiológico y clínico, y análisis de las técnicas de descontaminación digestiva utilizadas en los servicios de urgencias españoles en el año 2006 -Estudio HISPATOX-. *Emergencias* 2008; 20: 15-26.
 25. Burillo-Putze G, et al. Unidisclosed cocaine use and chest pain in emergency departments of Spain. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009; 17: 11.
 26. Burillo-Putze G, Luzardo OP, García CP, Zumbado M, Yanes C, Trujillo-Martín M del M, Boada Fernández del Campo C, Boada LD. Exposición a plaguicidas persistentes y no persistentes en población no expuesta laboralmente de la isla de Tenerife. *Gac Sanit*. 2014; 28 : 301–304.
 27. Burillo-Putze G; et al. National Multicentre study of acute intoxication in emergency departments of Spain. *Eur J Emerg Med* 2003; 10: 101-4.
 28. Carreño J, Rivas A, Granada A, López-Espinosa MJ, Mariscal M, Olea N, Olea-Serrano F. Exposure of young men to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environmental Research* 2007; 103: 55-61.
 29. Cazorla-Reyes et al. Single solid phase extraction method for the simultaneous analysis of polar and non-polar pesticides in urine samples by gas chromatography and ultra high pressure liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Talanta* 2011. 85: 183–196.
 30. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Environmental Health First National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. 2001. NCEH Pub. No, 01-0379. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nceh/dls/report>.
 31. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Environmental Health Second National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. 2003. NCEH Pub. No, 02-0716.
 32. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Environmental Health Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. 2005. NCEH Pub. No, 05-0570
 33. Cerrillo I, Granada A, López-Espinosa MJ, Olmos B, Jiménez M, Caño A, Olea N, Olea-Serrano MF. Endosulfan and its metabolites in fertile women, placenta, cord blood, and human milk. *Environmental Research* 2005; 98: 233-239.
 34. Cobo Costa A, Pacilla Pérez AI, Alvarez de la Rosa M, et al. Foetal hyper-echogenic colon as an early sign of cystinuria. *Nefrología* 2011; 31: 123-4.
 35. Cooper et al. Prenatal exposure to pesticides: a feasibility study among migrant and seasonal farmworkers. *Am J Ind Med*. 2001. 40: 578-85.
 36. Costabeber I, Emanuelli T. Influencia de hábitos alimentarios sobre las concentraciones de pesticidas organoclorados en tejido adiposo. *Ciencia e Tecnología de Alimentos*. 2002; 22(1) (enero-abril): 54-59.
 37. De Barros Machado J, Chatkin JM, Rigon Zimmer A, Szezepaniak Goulart AP, Valladao Thiesen F. Cotinine and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Levels in the Amniotic Fluid and Fetal Cord at Birth and in the Urine from Pregnant Smokers. *PLOS ONE* 2014: 1-12.
 38. De Felip E, Bianchi F, Bove C, Cori L, D'Argenzio A, D'Orsi G, et al. Priority persistent contaminants in people dwelling in critical areas of Campania Region, Italy (SEBIOREC biomonitoring study). *Science of the Total Environment* 2014; 487: 420–435.

39. DeFelip E, Di Domenico A, Miniero R, Silvestroni L. Polychlorobiphenyls and other organochlorine compounds in human follicular fluid. *Chemosphere*. 2004; 54: 1445-1449.
40. Denham M, Schell LM, Deane G, Gallo MV, Ravenscroft J, DeCaprio AP, and the Akwesasne Task Force on the Environment. Relationship of lead, mercury, mirex, dichlorodiphenyldichloroethylene, hexachlorobenzene, and polychlorinated biphenyls to timing of menarche among Akwesasne Mohawk girls. *Pediatrics*. 2005; 115: 127-134.
41. Díaz-Gómez NM, Ares S, Hernández-Aguilar MT, Ortega-García JA, Paricio-Talayero JM, Landa-Rivera L y Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría. Contaminantes químicos y lactancia materna: tomando posiciones. *An Pediatr* 2013; 79: 391-395.
42. DISRUPTORES ENDOCRINOS Nuevas respuestas para nuevos retos. : Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud (ISTAS), 2012. Disponible en URL: http://www.istas.ccoo.es/descargas/disruptores_endocrinos_final.pdf
43. Donato F, et al. Exposure to polychlorinated biphenyls in residents near a chemical factory in Italy: the food chain as main source of contamination. *Chemosphere* 2006. 64: 1562-1572.
44. Engel L. Polychlorinated biphenyl levels in peripheral blood and non-Hodgkin's lymphoma: a report from three cohorts. *Cancer Res*. 2007. 67: 5545-5552.
45. Engels V, Troyano J, et al. Periovarian follicular volume and vascularization determined by 3D and power doppler sonography as pregnancy predictors in intrauterine insemination cycles. *J Clin Ultrasound* 2011; 39: 243-7.
46. Esteban M, Castaño A. Non-invasive matrices in human biomonitoring: A review. *Environment International* 2009; 35: 438-449.
47. Feeley M, Brouwer A. Health risks to infants from exposure to PCBs, PCDDs and PCDFs. 2000. *Food Addit. Contam.* 17: 325-333.
48. Fitzgerald EF et al. Polychlorinated biphenyl exposure and neuropsychological status among older residents of upper Hudson River communities. *Environ. Health Perspect.* 2008. 116: 209-215.
49. Font-Ribera L et al. Patterns of water use and exposure to trihalomethanes among children in Spain. *Environ Res.* 2010;110(6):571-9.
50. Foster W, Chan S, Platt L, Hughes C. Detection of endocrine disrupting chemicals in samples of second trimester human amniotic fluid. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2000. 85: 2954-2957.
51. Freire C, Amaya E, Fernandez MF, González-Galarzo MC, Ramos R, Molina-Molina JM, et al. Relationship between occupational social class and exposure to organochlorine pesticides during pregnancy. *Chemosphere* 2011; 83: 831-838.
52. Frery N, Deloraine A, Zeghnoun A, Rouvière F, Cordier S, Bard D, et al. Etude sur les dioxines et les furanes dans le lait maternel en France. Publications Institut de Veille Sanitaire, 2000.
53. García AM, Sabater MC, Mendoza MT, Ballester F, Carrasco JM. Exposure to organophosphate pesticides in a general population living in a rice growing area: an exploratory study. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2000; 65: 764-771.
54. García E. Medio ambiente y sociedad. La civilización industrial y los límites del planeta. Madrid: Alianza, 2004.
55. Geens et al. Sensitive and selective method for the determination of bisphenol-A and triclosan in serum and urine as pentafluorobenzoate-derivatives using GC-ECNI/MS. *Journal of Chromatography B*, 2009. 877: 4042-4046.
56. Geer LA, Pycke BF, Sherer DM, Abulafia O, Halden RU. Use of amniotic fluid for determining pregnancies at risk of preterm birth and for studying diseases of potential environmental etiology. *Environ Res.* 2015; 136: 470-81.
57. Glynn AW, Wolk A, Aune M, Atuma S, Zettermark S, Maehle-Schmid M, Darnerud PO, Becker W, Vessby B, Adami HO. Serum concentrations of organochlorines in men: a search for markers of exposure. *Science of the Total Environment.* 2000; 263: 197-208.
58. González CA, Kogevinas M, Gadea E et al. Biomonitoring study of people living near or working at a municipal solid-waste incinerator before and after two years of operation. *Arch Environ Health.* 2000; 55: 259-267.
59. González CA, Kogevinas M, Gadea E, Pöpke O, Bosch A, Quílez A, et al. Monitorització biològica dels residents de Mataró que viuen

- prop de la incineradora de residus sòlids urbans del Maresme. Resultats de la tercera fase de l'estudi. Mataró: Institut de Recerca Epidemiològica i Clínica, 2000.
60. González CA, Kogevinas M, Gadea E, Pera G, Papke O. Increase of dioxin blood levels over the last 4 years in the general population in Spain. *Epidemiology*. 2001; 12: 365.
 61. González CA, Kogevinas M, Huici A, Gadea E, Ladona M, Bleda MJ. Blood levels of polychlorinated dibenzodioxins, polychlorinated dibenzofurans and polychlorinated biphenyls in the general population of a Spanish Mediterranean city. *Chemosphere*. 1998; 36: 419-426.
 62. Hagmar L. Polychlorinated biphenyls and thyroid status in humans: a review. *Thyroid* 2003. 13: 1021-1028.
 63. Halldorsson TI, et al. Prenatal Exposure to Perfluorooctanoate and Risk of Overweight at 20 Years of Age: A Prospective Cohort Study. *Env. Health Perspect.* 2012. doi:10.1289/ehp.1104034.
 64. Hansen LG. Stepping backward to improve assessment of PCB congener toxicities. *Environmental Health Perspectives*. 1998; 106 (Supl 1): 171-189.
 65. Harvey J. Clewell , Yu Mei Tan, Jerry L. Campbell, Melvin E. Andersen . Quantitative Interpretation of Human Biomonitoring Data. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2008; 231: 122-133.
 66. Haug LS, Thomsen C, Becher G. 2009. A sensitive method for determination of a broad range of perfluorinated compounds in serum suitable for large-scale human biomonitoring. *J Chromatogr A* 2009. 1216:385-393.
 67. Henríquez-Hernández LA, Luzardo OP, Almeida-González M, Álvarez-León EE, Serra-Majem LI, Zumbado M, D.Boada LD. Background levels of polychlorinated biphenyls in the population of the Canary Islands (Spain). *Environmental Research* 2011; 111: 10-16.
 68. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod*. 2002 ; 17: 2839-2841.
 69. Jacob et al. Determination of phenolic metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in human urine as their pentafluorobenzyl ether derivatives using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem*. 2007. 79:587-98.
 70. Jacobson, J.L., Jacobson, S.W. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *New Eng. J. Med*. 1996. 335: 783-789.
 71. Jarrell J, Chan S, Hauser R, Hu H. Longitudinal assessment of PCBs and chlorinated pesticides in pregnant women from Western Canada. *Environ Health*. 2005; 4: 10.
 72. Jiménez B, Hernandez LM, Eljarrat E, Rivera J, González MJ. Levels of PCDDs, PCDFs and non-ortho PCBs in serum samples of non-exposed individuals living in Madrid (Spain). *Chemosphere*. 1996; 33: 2403-2410.
 73. Johnston LD. Chapter 5: General population surveys of drug abuse. En: *Guide to drug abuse epidemiology. A WHO meeting on the Research and reporting project on the epidemiology of drug abuse. WHO/MSD/MSB/00.3*. Ginebra: WHO, 2000: 126-203. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/publications/epidemiology/en/
 74. Angerer J, Ewers U, Wilhelm M. Human biomonitoring: State of the art. *Int J Hyg Environ Health* 2007; 210: 201-228.
 75. Kim BH, Ikonomou MG, Lee SJ, Kim HS, Chang YS. Concentrations of polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in human blood samples from Korea. *Science of the Total Environment*. 2005; 336: 45-56.
 76. Kim KY, et al. Association of low-dose exposure to persistent organic pollutants with global DNA hypomethylation in healthy Koreans. *Environ. Health Perspect*. 2010. 118: p. 370-4.
 77. Kimbrough RD. Human health effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated biphenyls (PBBs). *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 1987. 27: 87-111.
 78. Kiviranta H, Tuomisto JT, Tuomisto J, Tukiainen E, Vartiainen T. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofuran, and biphenyls in the general population in Finland. *Chemosphere*. 2005; 60: 854-869.
 79. Kogevinas M et al. Genotoxic Effects in Swimmers Exposed to Disinfection By-products in Indoor Swimming Pools. *Environ Health Perspect*. 2010 Sep 12.
 80. Kotsas H, Rosenberg C, Tornaeus J,

- Mutanen P, Jappinen P. Exposure of workers to 2,3,7,8- substituted polychlorinated dibenzo-p-dioxin (PCDD) and dibenzofuran (PCDF) compounds in sawmills previously using chlorophenol-containing antistain agents. *Archives of Environmental Health*. 1998; 53: 99-108.
81. Koppen G, Covaci A, Van Cleuvenbergen R, Schepens P, Winneke G, Schoeters G, et al. Persistent organochlorine pollutants in human serum of 50–65 years old women in the Flanders Environmental and Health Study (FLEHS). Part 1: concentrations and regional differences. *Chemosphere*. 2002; 48: 811-825.
 82. Kurjak A, Troyano JM, et al. Normal standards for fetal neurobehavioral developments-longitudinal quantification by four-dimensional sonography. *J Perinat Med* 2006; 34: 56-65.
 83. LaKind J.S., Cheston M, Berlin Jr., Sjödin A., Turner W., Wang R.Y., Needham L.L., Ian M. Paul, Stokes J.L., Naiman D.Q., and Patterson Jr. *D.G.* Do Human Milk Concentrations of Persistent Organic Chemicals Really Decline During Lactation? Chemical Concentrations During Lactation and Milk/Serum Partitioning. *Environmental Health Perspectives* 2009; 117: 1625-1631.
 84. Last JM, ed. *A dictionary of epidemiology*. 4ª edición. Nueva York: Oxford University Press, 2001: 136. Informes y estudios sobre concentraciones de CTPs en la población general: la experiencia internacional. 70-33. Lázaro E, Rueda F, Subirana L. *Compostos tòxics persistents Perspectiva de la situació*. Medicina Preventiva i Salut Pública. Barcelona: UAB - UDIMAS, 2005.
 85. Latini. Monitoring phthalate exposure in humans. *Clinica Chimica Acta* 2005. 361: 20–29.
 86. Lee DH, et al. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care*. 2006. 29: 1638-1644.
 87. Link B, Gabrio T, Zoellner I, Piechotowski I, Paepke O, Herrmann T, et al. Biomonitoring of persistent organochlorine pesticides, PCDD/PCDFs and dioxin-like PCBs in blood of children from South West Germany (Baden-Wuerttemberg) from 1993 to 2003. *Chemosphere*. 2005; 58: 1185-1201.
 88. Longnecker, M.P.. Comparison of polychlorinated biphenyl levels across studies of human neurodevelopment. *Environ. Health Perspect*. 2003. 111: 65-70.
 89. Lopez-Espinosa MJ, Granada A, Carreno J, Salvatierra M, Olea-Serrano F, Olea N. Organochlorine Pesticides in Placentas from Southern Spain and Some Related Factors. *Placenta* 2007; 28: 631- 638.
 90. Luzardo OP, Almeida-González M, Henríquez-Hernández LA, Zumbado M, Álvarez-León EE, Boada LD. Polychlorobiphenyls and organochlorine pesticides in conventional and organic brands of milk: Occurrence and dietary intake in the population of the Canary Islands (Spain). *Chemosphere* 2012; 88: 307-315.
 91. Luzardo OP, Goethals M, Zumbado M, Álvarez-León EE, Cabrera F, Serra-Majem LI, Boada LD. Increasing serum levels of non-DDT-derivative organochlorine pesticides in the younger population of the Canary Islands (Spain). *Science of the Total Environment* 2006; 367 :129-138.
 92. Luzardo OP, Mahtani V, Troyano JM, Alvarez de la Rosa M, Padilla-Pérez AI, Zumbado M, Almeida M, Burillo-Putze G, Boada C, Boada LD. Determinants of organochlorine levels detectable in the amniotic fluid of women from Tenerife Island (Canary Islands, Spain). *Environ Res* 2009 ; 109 : 607-613.
 93. Masuda Y, Haraguchi K, Kono S, Tsuji H, Papke O. Concentrations of dioxins and related compounds in the blood of Fukuoka residents. *Chemosphere*. 2005; 58: 329-344.
 94. Meeker et al. Urinary Phthalate Metabolites in Relation to Preterm Birth in Mexico City. *Environ Health Perspect* 2009. 117:1587–1592.
 95. Mercé LT, TrOyano J, et al. Intervillous and uteroplacental circulation in normal early pregnancy and aerly pregnancy loss assessed by 3-dimensional power Doppler angiography. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 315.e1-8.
 96. Merzenich H, Hartwig A, Ahrens W, Beyersmann D, Schlepegrell R, Scholze M, ET AL. Biomonitoring on carcinogenic metals and oxidative DNA damage in a cross-sectional study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2001; 10: 515-522.
 97. Miller M, et al. Concentrations and speciation of polybrominated diphenyl ethers in human amniotic fluid. *Sci. Total Environ*. 2012. doi:10.1016/j.scitotenv.2011.11.088.
 98. Molina C, Falcón M, Barba A, Cámara MA, Luna A, et al. HCH and DDT residues in

- human fat in the population of Murcia (Spain). *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2005; 12: 133-136.
99. Molina-Molina JM, Amaya E, Grimaldi M, Sáenz M, Fernández MF, Balaguer P, Olea N. In vitro study on the agonistic and antagonistic activities of bisphenol-S and other bisphenol-A congeners and derivatives via nuclear receptors. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013; 272: 127-136.
 100. Navarro Medina P. factores genéticos y ambientales relacionados con la génesis del cáncer vesical. Tesis Doctoral. Univesidad de Las Palmas de Gran Canaria, 2012.
 101. Needham LL, Barr DB, Calafat AM. Characterizing children's exposures: beyond NHANES. *Neurotoxicology*. 2005; 26: 547-553.
 102. Nieuwenhuijsen et al., The epidemiology and possible mechanisms of disinfection by-products in drinking water. *Phil Trans R Soc A*, 2009, 367: 4043-4076.
 103. Porta M, Puigdomenech M, Ballester E. Nuestra contaminación interna. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española. Madrid, Los Libros de Catarata Madrid, 2009.
 104. Ruiz P, Faroon O, Moudgal CJ, Hansen H, De Rosa CT, Mumtaz M. Prediction of the health effects of polychlorinated biphenyls (PCBs) and their metabolites using quantitative structure-activity relationship (QSAR). *Toxicology Letters* 2008; 181: 53-65.
 105. Päpke O. PCDD/PCDF: human background data for Germany, a 10-year experience. *Environmental Health Perspectives*. 1998; 106 (Suppl 2): 723-731.
 106. Pauwels A, Covaci A, Weyler J, Delbeke L, Dhont M, De Sutter P, D'Hooghe T, Schepens PJ. Comparison of persistent organic pollutant residues in serum and adipose tissue in a female population in Belgium, 1996-1998. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 2000; 39: 265-270.
 107. Philibert A, et al.. An exploratory study of diabetes in a First Nation community with respect to serum concentrations of p,p'-DDE and PCBs and fish consumption. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2009. 6: 3179-3189.
 108. Pichini S, García-Algar O, Muñoz L, Vall O, Pacifici R, Figueroa C, Pascual JA, Díaz D, Sunyer J. Assessment of chronic exposure to cigarette smoke and its change during pregnancy by segmental analysis of maternal hair nicotine. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2003; 13: 144-1451.
 109. Pichini S, Pacifici R, Puig C, García-Algar Ó, Vall O, Sunyer J. Fetal exposure to tobacco smoke is common. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2001; 55: 936.
 110. Porta M, Casal Lareo A, Castaño-Vinyals G. El impacto sobre la salud humana de la catástrofe del 'Prestige'. *Informe SESPAS 2004*. *Gaceta Sanitaria*. 2004; 18 (Supl 1): 245-249.
 111. Porta M, Castaño Vinyals G. El 'Prestige' y las personas. El impacto del vertido sobre la salud de las poblaciones humanas, la salud pública. Un informe para Greenpeace España. Madrid: Greenpeace España, 2003.
 112. Porta M, Crous M. La acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas: un proceso causal clave entre el medio ambiente y las enfermedades de etiología compleja [Editorial]. *Gaceta Sanitaria*. 2005; 19: 273-276.
 113. Porta M, Kogevinas M, Zumeta E, Sunyer J, Ribas-Fitó N. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española: el rompecabezas sin piezas y la protección de la salud pública. *Gaceta Sanitaria*. 2002; 16: 257-266.
 114. Porta M, Puigdomènech E, Selva J, Llop S, Ribas-Fitó N, Ballester F. Informes y estudios sobre concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población general. La experiencia internacional. Disponible en URL: <http://www.imim.cat/URECMC/docs/2%20Encuentro%20MENORCA%20CTPs%20COPs%20Documento%20base.pdf>
 115. Porta M, Zumeta E, Ruiz L, Sunyer J, Kogevinas M, Ribas-Fitó N, Jarrod M. Persistent toxic substances and public health in Spain. *International Journal of Occupational and Environmental Health*. 2003; 9: 112-117.
 116. Porta M, Zumeta E. Implementing the Stockholm treaty on POPs [editorial]. *Occupational and Environmental Medicine*. 2002; 59: 651-652.
 117. Porta M. Abre los ojos, sin miedo. Por una pedagogía científica culturalmente sostenible. *WorldWatch*. 2004; 22: 12-3.
 118. Porta M. Bovine spongiform encephalopathy, persistent organic pollutants and the achievable utopias. *Journal of Epidemiology*

- and Community Health. 2002; 56: 806-807.
119. Porta M. Conocer la contaminación por compuestos tóxicos persistentes y prevenir sus efectos: ¿utopías asequibles?. *Quadern CAPS*. 2004; 32: 76-84.
 120. Porta M. Contaminantes para nuestros nietos. Utopías asequibles, más allá de Estocolmo. *Diario El País*, 15 enero 2002: 26-27.
 121. Porta M. et al. Transgenerational inheritance of environmental obesogens. *Occup Environ Med*. 2009. 66:141-142.
 122. Porta M. Persistent toxic substances: exposed individuals and exposed populations. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2004; 58: 534-535.
 123. Porta M. Role of organochlorine compounds in the etiology of pancreatic cancer: a proposal to develop methodological standards. *Epidemiology*. 2001; 12: 272-276.
 124. Poulouzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ. Health Perspect*. 1999.107: 297-302.
 125. Prado Flores G, Carabias Martínez R, Rodríguez Gonzalo E, Herrero Hernández E. Presencia de Residuos y Contaminantes en Leche Humana. *Rev Esp Salud Pública* 2002; 76: 133-147.
 126. Ramón R, Ballester F, Rebagliato M, Ribas-Fitó N, Torrent M, Fernández M, et al. La red de investigación 'Infancia y Medio Ambiente' (Red INMA): protocolo de estudio. *Revista Española de Salud Pública*. 2005; 79: 203-220.
 127. Rao CV, Banerji AS. Polychlorinated biphenyls in human amniotic fluid. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1988; 41: 798-801.
 128. Ribas-Fitó N, Grimalt JO, Marco E, Sala M, Mazón C, Sunyer J. Breastfeeding and
 136. Rusiecki JA, et al. Global DNA hypomethylation is associated with high serum-persistent organic pollutants in Greenlandic Inuit. *Environ Health Perspect*. 2008 116: p. 1547-52.
 137. Sala M, Ribas-Fitó N, Cardo E, de Muga ME, Marco E, Mazon C, Verdu A, Grimalt JO, Sunyer J. Levels of hexachlorobenzene and other organochlorine compounds in cord blood: exposure across placenta. *Chemosphere*. 2001; 43: 895-901.
 138. Sala M, Sunyer J, Otero R, Santiago-Silva M, Camps C, Grimalt J. Organochlorine in the serum of inhabitants living near an electrochemical factory. *Occupational and Environmental Medicine*. 1999; 56: 152-158.
 - concentrations of HCB and p,p'DDE at the age of 1 year. *Environmental Research*. 2005; 98: 8-13. 61. Rogan WJ, Chen A. Health risks and benefits of bis(4-chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (DDT). *Lancet*. 2005; 366: 763-773.
 129. Ribas-Fitó N, Sala M, Cardo E, Mazon C, De Muga ME, Verdu A, Marco E, Grimalt JO, Sunyer J. Organochlorine compounds and concentrations of thyroid stimulating hormone in newborns. *Occup Environ Med*. 2003; 60: 301-303.
 130. Ribas-Fitó N, Sala M, Cardo E, Mazón C, de Muga ME, Verdú A, Marco E, Grimalt J, Sunyer J. Association of Hexachlorbenze and other organochlorine compounds with anthropometric measures at birth. *Pediatric Research*. 2002; 52: 163-167.
 131. Ribas-Fitó N, Sunyer J, Sala M, Grimalt J. Cambios en las concentraciones de compuestos organoclorados en las mujeres de Flix, Tarragona. *Gaceta Sanitaria*. 2003; 17: 309-311.
 132. Ribas-Fitó, N. et al. Prenatal exposure to 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (p,p'-DDE) in relation to child growth. *Int. J. Epidemiol*. 2006. 35: 853-858.
 133. Rice DC. Behavioral impairment produced by low-level postnatal PCB exposure in monkeys. *Environ. Res*. 1999. 80: S113-S121.
 134. Riquelme A, Burillo-Putze G, et al. Epidemiología global de la intoxicación aguda en un área de salud. *Aten Prim* 2001; 28: 506-7.
 135. Romano Mozo D. **DISRUPTORES ENDOCRINOS**. Nuevas respuestas para nuevos retos. Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud (ISTAS). 2012.
 139. Samarawickrema N, Pathmeswaran A, Wickremasinghe R, Peiris-John R, Karunaratna M, Buckley N, Dawson A, De Silva J. Fetal effects of environmental exposure of pregnant women to organophosphorus compounds in a rural farming community in Sri Lanka. *Clinical Toxicology* 2008; 46 : 489-495.
 140. Sánchez-Guerra M, Pelallo-Martínez N, Díaz-Barriga F, Rothenberg SJ, Hernández-Cadena L, Faugeron S, et al. Environmental polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure and DNA damage in Mexican children. *Mutat Res*. 2012 ;742:66-71.
 141. Saxena MC, Seth TD, Mahajan PL. Organochlorine pesticides in human placenta and

- accompanying fluid. *Int J Environ Anal Chem* 1980; 7: 245-51.
142. Schroiijen et al. Internal exposure to pollutants measured in blood and urine of Flemish adolescents in function of area of residence. *Chemosphere*. 2008. 71: 1317–1325.
 143. Schuhmacher M, Domingo JL, Llobet JM, Lindström G, Wingfors H. Dioxin and dibenzofurans in blood of a general population from Tarragona, Spain. *Chemosphere*. 1999; 38: 1123-1133
 144. Smith D. Worldwide trends in DDT levels in human breast milk. *International Journal of Epidemiology* 1999; 28: 179-188.
 145. Solomon G, Weiss P. Chemical contaminants in breast milk: time trends and regional variability. *Environmental Health Perspectives*. 2002; 110: 339-347
 146. Staessen JA, Nawrot T, Hond ED, Thijs L, Fagard R, Hoppenbrouwers K, Koppen G, Nelen V, Schoeters G, Vanderschueren D, Van Hecke E, Verschaeve L, Vlietinck R, Roels HA. Renal function, cytogenetic measurements, and sexual development in adolescents in relation to environmental pollutants: a feasibility study of biomarkers. *Lancet*. 2001; 357: 1660-1669.
 147. Sunyer J, Torrent M, Muñoz-Ortiz L, Ribas-Fitó N, Carrizo D, Grimalt J, Antó JM, Cullinan P. Prenatal dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and asthma in children. *Environmental Health Perspectives*. 2005 (en prensa).
 148. Tilson HA, et al.. Polychlorinated biphenyls and the developing nervous system: cross-species comparisons. *Neurotoxicol. Teratol*. 1990. 12: 239-248.
 149. Tranfo G, et al. Urinary phthalate monoesters concentration in couples with infertility problems. *Toxicol. Letters* 2012. doi:10.1016/j.toxlet.2011.11.033.
 150. Turusov V, Rakitsky V, Tomatis L. Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): ubiquity, persistence, and risks. *Environ Health Perspect*. 2002; 110: 125-128.
 151. UNEP - United Nations Environment Programme and The Global Environment Facility. Regionally Based Assessment of Persistent Toxic Substances UNEP-GEF Program. The collection, assembly and evaluation of data on sources, environmental levels and impacts of persistent toxic substances across the globe. Mediterranean regional report. Châtelaine, Suiza: UNEP, 2002. Disponible en: <http://www.chem.unep.ch/pts>.
 152. Van der Ven K, van der Ven H, Thibold A, Bauer O, Kaisi M, Mbura J, et al. Chlorinated hydrocarbon content of fetal and maternal body tissues and fluids in full term pregnant women: a comparison of Germany versus Tanzania. *Hum Reprod*. 1992; 7 Suppl 1:95-100.
 153. Van Oostdam JC, Dewailly E, Gilman A, Hansen JC, Odland, Chahchin V, Berner J, Butler-Walker J, Lagerkvist BJ, Olafsdottir K, Soininen L, Bjerregard P, Klopov V, Weber JP. Circumpolar maternal blood contaminant survey, 1994-1997 organochlorine compounds. *Science of the Total Environment*. 2004; 330: 55-70.
 154. Waliszewski SM, Aguirre AA, Infanzon RM, Lopez-Carrillo L, Torres-Sanchez L. Comparison of organochlorine pesticide levels in adipose tissue and blood serum from mothers living in Veracruz, Mexico. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 2000; 64: 8-15.
 155. Weinberg J. Guía para las ONG sobre los Contaminantes Orgánicos Persistentes Marco para las medidas de protección de la salud humana y el medio ambiente de los Contaminantes Orgánicos Persistentes (COP). Disponible en URL: http://www.ipen.org/sites/default/files/documents/ngo_guide_pops-es.pdf
 156. Whitcomb BW, Enrique F, Schisterman EF, Germaine G, Weiner J, Greizerstein H, Kostyniak P. Relative concentrations of organochlorines in adipose tissue and serum among reproductive age women. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2005; 19: 203-213.
 157. WHO. Health risks of Persistent Organic Pollutants from long-rang transboundary air pollution. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2003.
 158. WHO. Levels of PCBs, PCDDs and PCDFs in human milk-second round of WHO-coordinated exposure study. *Environmental Health in Europe* No. 3. Bilthoven: European Centre for Environment and Health, World Health Organization, 1996.
 159. Wilhelm M, Ranft U, Krämer U, Wittsiepe J, Lemm F, Fürst P, et al. Lack of Neurodevelopmental Adversity by Prenatal Exposure of Infants to Current Lowered PCB Levels: Comparison of Two German Birth Cohort Studies. *J Toxicol Environm Health* 2008; 71: 700–702.

160. Wittsiepe J, Schrey P, Lemm F, Eberwein G, Wilhelm M. Polychlorinated Dibenzo-*p*-Dioxins/Polychlorinated Dibenzofurans (PCDD/Fs), Polychlorinated Biphenyls (PCBs), and Organochlorine Pesticides in Human Blood of Pregnant Women from Germany. *J Toxicol Environm Health*, 2008; 71 : 703–709.
161. Wuthe J, Piechotowski I, Pöpke O, Zier B, Gabrio T, Krämer D, Kouros B, Schwenk M, Pfaff G. First data on background levels of non-ortho and mono-ortho PCBs in blood of residents from southern Germany. *Chemosphere*. 1996; 32: 567-574.
162. Yusa V, Millet M, Coscolla C, Roca M. Analytical methods for human biomonitoring of pesticides. A review. *Analytica Chimica Acta* 2015; 891: 15-31.
163. Zubero MB, Aurrekoetxea JJ, Ibarluzea JM, Goñi F, López R, Etxeandia A, et al. Plaguicidas organoclorados en población general adulta de Bizkaia. *Gac Sanit*. 2010; 24: 274–281.
164. Zumbado M, Goethals M, Alvarez-Leon EE, Luzardo OP, Cabrera F, Serra-Majem L, Dominguez Boada L. Inadvertent exposure to organochlorine pesticides DDT and derivatives in people from the Canary Islands (Spain). *Science of the Total Environment*. 2005; 339: 49-62.

ANEXO.

RECOMENDACIONES PARA REDUCIR LA EXPOSICIÓN A CONTAMINANTES AMBIENTALES EN LAS MADRES LACTANTES.

Asociación española de pediatría.

La información sobre la presencia de químicos tóxicos en la leche materna, que con cierta frecuencia salta a los medios de comunicación, puede causar alarma a las madres y hacerlas desistir de amamantar a sus hijos, por ello desde el Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría, consideramos necesario hacer pública la siguiente información:

La presencia de compuestos químicos tóxicos en la leche materna sólo refleja la situación de la población general, es un síntoma de la contaminación ambiental de la comunidad. La responsabilidad de este problema recae en las fuentes industriales de contaminación, no en las mujeres que amamantan. La decisión individual de amamantar debe ser promovida y protegida a la vez que se trabaja colectivamente para eliminar los compuestos químicos que contaminan los alimentos, el agua, el aire y los productos que usamos.

La leche materna se utiliza como indicador de la contaminación ambiental, debido a que los contaminantes liposolubles pueden medirse con mayor facilidad en la leche materna, que en otras partes del organismo, y no porque esté más contaminada. Es uno de los indicadores elegidos por el Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes con la finalidad de medir la eficacia de las medidas adoptadas a escala mundial para eliminar los compuestos químicos tóxicos. Estos análisis proporcionan información valiosa para proteger la salud y el bienestar de todos, pero es muy importante que exista la voluntad política de realizar acciones dirigidas a reducir la exposición a los contaminantes.

El análisis de muestras individuales de la leche materna nunca debe ser usado como base para la toma de decisiones acerca de la lactancia. Por otro lado, no hay razón para hacer estos análisis a nivel individual, salvo que exista un riesgo elevado porque la madre haya estado expuesta a grandes cantidades de contaminantes en el ámbito laboral o durante un accidente industrial o en casos de intoxicación.

Por último, consideramos necesario apelar a la responsabilidad de los investigadores para que realicen los estudios sobre contaminantes ambientales en muestras diferentes a la leche materna, con el fin de no generar confusión en la población.

Se ha demostrado que el paso de contaminantes ambientales de la madre al hijo, se produce principalmente a través de la placenta, siendo mucho menos importante el paso a través de la leche materna. Por otro lado, existe

poca evidencia de que la exposición únicamente a través de la leche materna se asocie con daños.

La detección de residuos químicos en la leche materna no es una razón para limitar la lactancia materna, sino que de hecho, es una razón más para amamantar, porque la leche materna contiene sustancias que contribuyen al desarrollo del sistema inmunológico del niño y pueden limitar los daños causados por la exposición a contaminantes ambientales en la etapa prenatal. Varios estudios han demostrado que la lactancia materna, aún en un ambiente contaminado, tiene un impacto positivo sobre el desarrollo de los niños, en comparación con aquellos que son alimentados con sucedáneos de la leche materna.

- Así, Boersma y Lanting (2000), constataron un mejor desarrollo cognitivo a los 6 años de edad en los niños alimentados al pecho que habían estado expuestos en la etapa prenatal a los PCB (policlorobifenilos) y a las dioxinas, en comparación con los niños alimentados con fórmula.
- Ribas-Fito et al. (2003), en un estudio de una cohorte de 92 parejas madre-hijo muy expuestos a los compuestos organoclorados, encontraron que la exposición prenatal se asociaba con un retraso en el desarrollo mental y psicomotor a los 13 meses y que la lactancia materna tenía un efecto protector, presentando los niños alimentados al pecho una mejor puntuación en las escalas mental y motora, en comparación con los niños que no habían recibido lactancia materna.
- Vreugdenhil et al. (2004) al comparar lactantes con una exposición prenatal a los PCB similar, comprobaron que los que habían recibido leche materna durante 16 semanas o más, no presentaban el retraso en el desarrollo del sistema nervioso central que se observó en los niños amamantados de 6 a 16 semanas o en los alimentados con fórmula.

La solución no está en la alimentación con sucedáneos de la leche materna, ya que aunque las fórmulas son fabricadas sujetas a estrictos controles, también se ha detectado la presencia de tóxicos y contaminantes en las fórmulas infantiles. La mejor manera de proteger a las madres y a los bebés de los riesgos de contaminación química es evitando, reduciendo o eliminando la producción y uso de sustancias químicas nocivas, especialmente antes del embarazo y durante el embarazo y la lactancia.

Como ayudar a reducir el nivel de contaminantes químicos en el organismo

Alimentación:

- **Reducir el consumo de grasas animales**, ya que muchas de las sustancias químicas tóxicas se encuentran en concentraciones elevadas en la grasa animal. Se recomienda comer una variedad de alimentos que no sean de origen animal (frutas, vegetales, legumbres, granos), quitar la piel y el exceso de grasa de las carnes y aves de corral y elegir las variedades sin grasa o bajas en grasa de alimentos procedentes de animales, como leche descremada, el pollo, la carne y los pescados magros. Es especialmente importante evitar comidas procesadas a base de carne picada y sobrantes, como las salchichas, mortadela, perritos calientes y preparados de carne enlatada, los cuales tienen un contenido muy alto

en grasas animales.

- La reducción en la ingesta de grasas animales se recomienda iniciarla en la primera infancia, a partir de los 2 años de edad, ya que muchos compuestos químicos tóxicos se depositan en el cuerpo, especialmente en el tejido adiposo, durante décadas.
- **Lavar y pelar las frutas y hortalizas** para eliminar posibles residuos de plaguicidas. Siempre que sea posible, consumir alimentos cultivados sin fertilizantes o pesticidas.
- **Reducir el consumo de peces de agua dulce**, por el riesgo de que provengan de aguas contaminadas **y de peces marinos grandes** depredadores, como el pez espada y tiburón, ya que pueden contener mayores niveles de mercurio y otros contaminantes químicos. Consumir preferentemente pescados pequeños, como la sardina.
- **Limitar la exposición a productos ahumados y productos cultivados cerca de incineradores**, ya que algunos procesos industriales, especialmente el quemado y la incineración, producen dioxinas.
- **Disminuir la obesidad infantil**. Por las razones antes señaladas, los niños obesos tienen mayor riesgo de acumular compuestos químicos tóxicos en su tejido adiposo.
- **Evitar una pérdida exagerada de peso materno durante la lactancia**, que conllevaría una mayor movilización de los compuestos tóxicos acumulados en el tejido adiposo hacia la leche materna.
- **Utilizar envases de vidrio o cerámica** para alimentos, biberones, tetinas y vajillas para niños. Los ftalatos y el bisfenol A empleados en la fabricación de algunos plásticos pueden tener efectos adversos en la salud (Ortega Garcia JA et al 2002), para evitar la exposición a esos compuestos se recomienda: sustituir los envases de plástico por envases de vidrio o cerámica, no introducir envases de plástico en el microondas ni en el lavavajillas, no envolver alimentos en rollos de plástico y evitar los alimentos enlatados, especialmente los que se presentan en latas de conserva con recubrimiento interior de plástico.
- **Evitar la exposición al humo del tabaco y alcohol**. Se ha comprobado que los niveles de contaminantes son mayores en las personas expuestas al tabaco y en las que toman bebidas alcohólicas.
- **Limitar la exposición a pesticidas, pinturas a base de plomo y productos químicos comunes** que pueden contener compuestos tóxicos, entre los que se incluyen: algunos disolventes de pinturas, colas a base de agua, productos para la limpieza de muebles, esmalte de uñas, vapores de gasolina y los plaguicidas que se emplean en las casas y en los jardines.
- **Evitar la limpieza en seco de prendas de vestir**. Cuando tenga que hacerlo, retire la cubierta plástica de la ropa de la tintorería lo antes posible, y ponga al aire las prendas de vestir en una habitación con las ventanas abiertas durante 12-24 horas.
- **Evitar la exposición laboral a contaminantes químicos** y tratar de conseguir en el lugar de trabajo normas de

seguridad química para todos los empleados, especialmente mujeres embarazadas y mujeres lactantes.

Soluciones que requieren de acciones políticas

La contaminación ambiental no es un problema de la lactancia materna, es un problema de salud pública muy importante que requiere una mayor atención por parte de todos.

En los países en los que se han aplicado medidas dirigidas a eliminar los contaminantes orgánicos persistentes como el DDT, dieldrinas, PCBs y dioxinas (Suecia), la prohibición del plomo en la gasolina o de fumar en sitios públicos (EEUU), se ha comprobado un descenso importante de contaminantes en la leche materna.

Se deben desarrollar alternativas sostenibles a la incineración productora de dioxinas, las administraciones locales y nacionales deben realizar esfuerzos para restringir el uso de pesticidas y para controlar los usos y emisiones de mercurio.

Debemos presionar para que a todos los gobiernos conviertan en una prioridad la limpieza de nuestros alimentos y medio ambiente, para ello deben estimular y apoyar las acciones colectivas orientadas a promover la lactancia materna, reducir la contaminación química y redactar las leyes más severas para la prevención de la contaminación.

La leche materna es el alimento **más sano y menos contaminado** del planeta **en términos de seguridad alimentaria** para la infancia. Los beneficios de la lactancia materna superan claramente cualquier riesgo para la salud asociado con los contaminantes químicos presentes en la leche materna).