A close-up, black and white photograph of a child's face, focusing on the eye and ear. The child's eye is looking directly at the camera with a neutral expression. The background is a soft, out-of-focus grey.

Legado Químico Contaminación en la infancia

Catherine N. Doney, PhD.

GREENPEACE

Somos culpables de muchos errores y muchas faltas. Pero nuestro peor crimen es el abandono de la infancia, descuidando la fuente de la vida. Muchas de las cosas que necesitamos pueden esperar. El niño no puede. Ahora es el momento en que sus huesos se están formando, su sangre se está haciendo y sus sentidos se están desarrollando. A él no podemos contestarle "Mañana". Su nombre es "Hoy".

**Gabriela Mistral,
Premio Nobel de Literatura, 1945**

Esto está por todas partes.

**John Jake Ryan,
Organización Health Canada, Ottawa, 2001**

Contenido

Lista de tablas y figuras	4		
1 INTRODUCCIÓN	11	4 CONTAMINANTES QUÍMICOS Y ENFERMEDAD	32
2 CONTAMINANTES QUÍMICOS EN LA INFANCIA	13	4.1 Enfermedades en aumento	32
2.1 Alquilfenoles	13	4.1.1 Mortalidad infantil	32
2.1.1 Alquilfenoles en la infancia	13	4.1.2 Enfermedades inmunológicas	32
2.2 Bisfenol A	14	4.1.3 Cánceres	33
2.2.1 Bisfenol A en la infancia	14	4.1.4 Enfermedades del sistema nervioso	35
2.3 Piroretardantes bromados	15	4.1.5 Desórdenes del desarrollo y del sistema reproductor	35
2.3.1 Piroretardantes bromados en la infancia	16	4.2 Estadios vulnerables en el desarrollo celular	36
2.4 Compuestos organoestánicos	17	4.2.1 Control de la división celular	36
2.4.1 Compuestos organoestánicos en la infancia	18	4.2.2 Muerte celular programada	36
2.5 Ftalatos	18	4.2.3 Expresión génica	37
2.5.1 Ftalatos en la infancia	18	4.2.4 Diferenciación y madurez celular	37
2.6 Almizcles sintéticos	20	4.3 Estadios vulnerables en el desarrollo infantil	37
2.6.1 Almizcles sintéticos en la infancia	20	4.3.1 Desarrollo de las células germinales	37
2.7 Parafinas cloradas	20	4.3.2 Desarrollo embrionario y fetal	38
2.7.1 Parafinas cloradas en la infancia	22	4.3.3 Primera infancia y niñez	38
		4.3.4 Pubertad	39
3 EXPOSICIÓN INFANTIL A LOS PRODUCTOS QUÍMICOS	23	4.4 Efectos de los contaminantes químicos en la salud	39s
3.1 De los productos a la infancia	23	4.4.1 Alquilfenoles	40
3.1.1 Exposición prenatal	24	4.4.2 Bisfenol A	41
3.1.2 Exposición postnatal	25	4.4.3 Piroretardantes bromados	42
3.2 Exposición incrementada de la infancia	28	4.4.4 Compuestos organoestánicos	45
3.2.1 Dieta	28	4.4.5 Ftalatos	46
3.2.2 Comportamiento	28	4.4.6 Almizcles sintéticos	49
3.2.3 Estatura	28	4.4.7 Parafinas cloradas	50
3.2.4 Mayor absorción	28	5 CONCLUSIÓN	52
3.2.5 Distribución en el cuerpo	29	6 REFERENCIAS	54
3.2.6 Metabolismo	30		
3.2.7 Biotransformación de los productos químicos	30		
3.2.6 Excreción y eliminación	30		

Lista de tablas y figuras

- Tabla 2.1 Contaminación humana por nonilfenol.
- Tabla 2.2 Contaminación humana por bisfenol A.
- Tabla 2.3 Contaminación humana por éteres difenil polibromados.
- Tabla 2.4 Contaminación humana por compuestos organoestánicos.
- Tabla 2.5 Contaminación sanguínea en humanos adultos por el di (etilhexil)ftalato (DEHP).
- Tabla 2.6 Contaminación sanguínea en niñas normales y con mamogénesis prematura (telarquía) por ftalatos.
- Tabla 2.7 Contaminación humana por almizcles sintéticos.
-
- Tabla 3.1 Comparación de la dosis diaria de DEHP que se calcula que reciben de diversas fuentes diferentes grupos de edad en Canadá.
- Tabla 3.2 Ejemplos de niveles de nonilfenol en alimentos infantiles y otros alimentos ingeridos por bebés.
- Tabla 3.3 Ingestión de energía de niños en determinadas edades.
-
- Tabla 4.1 Tasas de mortalidad infantil y porcentaje del total de muertes infantiles por las 10 principales causas de mortalidad infantil en 1999 en EE. UU.
- Tabla 4.2 Efectos del 4-octilfenol en el sistema reproductor tras la exposición prenatal y postnatal a través del agua bebida.
- Tabla 4.3 Efectos reproductivos del nonilfenol tras la exposición multigeneracional a través del agua bebida.
- Tabla 4.4 Dosis de bisfenol A que se considera segura por comparación con las pruebas de toxicidad por dosis bajas en roedores.
- Tabla 4.5 Diferentes metabolitos de ftalato que pueden estimular o suprimir la producción de anticuerpos dependiendo de sus niveles de concentración.
-
- Tabla 5.1 Resumen de los posibles efectos sobre la salud de la contaminación química de la infancia.
- Figura 4.1 La similitud estructural de los pirorretardantes bromados y los éteres difeniles polibromados (PBDEs), con los bifenilos policlorados (PCBs) y las hormonas tiroideas puede ser la causa de la toxicidad.

Agradecimientos

Muchas gracias a las siguientes personas por su ayuda con este informe:

a Oliver Knowles y Mark Strutt (participantes en la Campaña de Tóxicos de Greenpeace), por proporcionarme la oportunidad de escribir sobre un tema tan interesante y preocupante; al Dr. Vyvyan Howard (tóxico-patólogo para el desarrollo, Universidad de Liverpool), por su revisión y su prefacio y por su interesante explicación de las teorías del cáncer que se están desarrollando actualmente; al Dr. Doug Parr (Científico Jefe de Greenpeace), por su revisión y comentarios; y a Chris Suttie (investigador), por ayudarme a localizar recónditos artículos sobre la contaminación en la infancia producida por contaminantes orgánicos persistentes.

Finalmente, gracias a Sandra Steingraber, cuyo libro *Having Faith: An Ecologist's Journey to Motherhood* (*Tener fe: el viaje de una ecologista hacia la maternidad*) me dio una valiosa visión del fascinante mundo del embarazo y del niño en desarrollo y de los efectos potencialmente devastadores que los productos químicos pueden tener sobre la salud del niño.

Traducción al castellano: Itziar Hernández Rodilla

Prefacio

Al escribir *Legado químico: contaminación en la infancia*, la Dra. Dorey ha hecho una importante contribución. Aunque es obvio que la salud de los niños y niñas es un tema emotivo, Dorey ha redactado un informe erudito sobre el estado actual del conocimiento en relación con la contaminación de la especie humana producida por una reducida lista de contaminantes químicos. Los datos proceden de fuentes acreditadas, sobre todo de revistas y publicaciones gubernamentales y la interpretación de esos datos es cauta e imparcial. Este documento sirve, además, como útil revisión de la bibliografía publicada hasta ahora.

Agradezco esta oportunidad para explicar algunos aspectos de la contaminación medioambiental y de la salud infantil, que servirán, a su vez, como contextualización del informe.

Evolución

A lo largo de su evolución y por mutaciones casuales, los organismos han generado una serie de sustancias nuevas para sobrevivir frente a otras especies. Un ejemplo excelente es la penicilina, producida por las levaduras para inhibir las bacterias. Por tanto, el concepto de “guerra química” en la naturaleza no es nuevo en el contexto de la evolución. Sin embargo, cuando ocurren, estos cambios lo hacen a un nivel muy local y a pequeña escala. Además, la especie objetivo o se adapta o sucumbe ante la nueva amenaza. La adaptación se produce, habitualmente, mediante un aumento progresivo de la habilidad de la especie objetivo de metabolizar y desintoxicar el nuevo compuesto. En criaturas superiores, como los

mamíferos, se supone que este proceso ocurre a lo largo de cientos de generaciones.

Durante las últimas décadas la especie humana, a través de sus industrias, ha conseguido dispersar por la biosfera grandes volúmenes de muchos contaminantes químicos nuevos, en concentraciones lo suficientemente altas como para causar efectos biológicos adversos.

No debería causar sorpresa descubrir que algunos de los compuestos químicos manufacturados, muchos de los cuales tienen estructuras asombrosamente parecidas a las de las hormonas naturales, interfieren con los sistemas de señales químicas de nuestros propios cuerpos. El desarrollo en el feto y el niño está en gran parte bajo el control de las hormonas, activas a bajos niveles de partes por trillón. Y estas cantidades se encuentran dentro de los límites de concentración de muchos contaminantes medioambientales encontrados en la población en general.

Toxicología

La mezcla de productos químicos que se pueden encontrar en una persona es extremadamente compleja desde el punto de vista toxicológico, ya que hay cientos de grupos de sustancias químicas en el cuerpo de la mayoría de la población. Además, cada uno de estos grupos contiene, normalmente, muchas variantes. Por ejemplo, consideremos el plaguicida toxafeno: hay más de 60.000 congéneres y enantiómeros (imágenes especulares de las moléculas) posibles de este único grupo químico (Liem y Theelen, 1997; Vetter y Luckas, 1995; Vetter y Scherer,

1998). Y, además, a dicha complejidad hay que añadir los metabolitos.

El resultado neto real es que estamos expuestos a decenas de miles de productos químicos que simplemente no existían en este planeta hasta hace unas décadas. Cuando nuestros abuelos estaban en el vientre de sus madres no estuvieron expuestos a estos novedosos productos.

No tenemos herramientas para analizar la toxicidad de la compleja mezcla a la que estamos expuestos (Howard, 1997; Lang, 1995). La mayor parte de los análisis toxicológicos se realizan sobre productos químicos aislados. Encontramos dificultades incluso para estudiar combinaciones de sustancias químicas por pares (Axelrad et al., 2002 y 2003). Si consideramos combinaciones de cientos de miles de productos químicos, está claro que todavía no hemos desarrollado ningún método que nos permita un análisis toxicológico riguroso.

No hay indicios de que se vaya a producir de forma inminente ningún gran adelanto que resuelva este problema de análisis. Eso nos deja con una única posibilidad de aproximarnos a la seguridad: limitar los peligros, es decir, prevenir reduciendo la exposición. Simplemente, no hay ninguna otra opción.

Epidemiología

Para realizar un estudio epidemiológico se necesita saber de dónde se parte, es decir, un grupo de referencia que permita la comparación con el grupo expuesto. También es necesario saber algo sobre la exposición -quién está expuesto a qué-

para poder medir los resultados. Como aclara el informe de la Dra. Dorey, hay muy pocos datos sobre la exposición a la mayoría de los grupos de productos químicos que nos preocupan. Además, no hay grupos no expuestos que puedan ser utilizados como “controles”. En estas circunstancias, la epidemiología sólo puede considerarse como un arma extremadamente torpe.

La frecuencia de una enfermedad en la población es también un factor que se debe considerar. Si la talidomida no hubiese causado focomelia (acortamiento de las extremidades, una enfermedad relativamente llamativa y rara), sino fractura del paladar (una enfermedad relativamente frecuente) es probable que todavía no conociésemos sus efectos secundarios. Por eso, si la mezcla de contaminantes químicos a la que nos vemos expuestos actualmente está causando cambios en la frecuencia de enfermedades relativamente comunes, como las alergias o el cáncer, la epidemiología será de poca ayuda, dados los vacíos de información antes mencionados. Una vez más, nuestra única opción es reducir el peligro.

Conclusiones

Este informe recoge varias investigaciones relacionadas con la exposición humana a los contaminantes químicos medioambientales, especialmente en aquellos miembros de la población que más riesgo corren, es decir, los niños y las niñas. No tenemos herramientas toxicológicas con las que analizar el nivel de complejidad de la mezcla a la que estamos expuestos, ni perspectivas realistas de poder usar la epidemiología para estu-

diar los efectos de sus múltiples componentes. Sin embargo, sabemos con certeza que muchos de los productos químicos que contiene son tóxicos.

En realidad, el único método efectivo que tenemos es reducir la exposición de la población en general, como medida preventiva, retirando de la producción aquellos grupos de productos químicos que han demostrado ser un peligro potencial.

C. Vyvyan Howard
Médico, químico, doctor,
patólogo colegiado
Tóxico-patólogo para el desarrollo

Referencias

Axelrad JC, Howard CV, McLean WG (2002). Interactions between pesticides and components of pesticide formulations in an in vitro neurotoxicity test. *Revista Toxicology*; **173** (3): 259 - 68.

Axelrad JC, Howard CV, McLean WG (2003). The effects of acute pesticide exposure on neuroblastoma cells chronically exposed to diazinon.

Revista Toxicology; **185** (1-2): 67 - 78.

Howard CV (1997). Synergistic effects of chemical mixtures - Can we rely on traditional toxicology?

Revista The Ecologist; **27** (5); 192 - 5.

Lang L (1995). Strange brew: Assessing risk of chemical mixtures.

Revista Enviro Health Perspect; **103**(2): 142 - 5.

Liem AKD, Theelen RMC (1997).

Dioxins: Chemical Analysis, Exposure and Risk Assessment. Tesis doctoral, Universidad de Utrecht, Países Bajos. ISBN 90-393-2012-8.

Vetter W, Luckas B. (1995). Theoretical aspects of polychlorinated bornanes and the composition of toxaphene in technical mixtures and environmental samples. *Revista Sci Total Environ*; **160-1**: 505 - 10.

Vetter W. Scherer G. (1998). Variety, structures, GC properties, and persistence of compounds of technical toxaphene (CTTs).

Revista Chemosphere; **37** (9-12): 2525 -43.

Resumen y comentarios

En 2003, Greenpeace demostró la presencia de contaminantes químicos persistentes y bioacumulativos en muestras de polvo recogidas en hogares europeos. Otras investigaciones de Greenpeace revelaron que se pueden encontrar estas mismas sustancias químicas en muchos productos de consumo que se pueden adquirir con facilidad en cualquier lugar.

Este informe cierra el ciclo presentando dos novedades inquietantes. La primera, que muchas de las sustancias químicas que se usan habitualmente en los productos de consumo y que están presentes en el polvo doméstico, también están en el cuerpo humano, incluyendo a nonatos y recién nacidos. La segunda, que es probable que estos productos químicos tengan un efecto perjudicial en la salud humana, y particularmente, en la salud infantil.

Este informe aúna las pruebas que ilustran cómo y por qué los nonatos y recién nacidos corren un especial riesgo ante los contaminantes químicos.

Las pruebas que presentamos, de académicos, gobiernos e instituciones internacionales respetadas como la Organización Mundial de la Salud (OMS), no son fáciles de desestimar, ya que todas ellas hacen una contribución específica al creciente banco de investigación internacional que refuerza la conclusión de este informe: la actual legislación en materia química no protege a la infancia del “ataque” químico que comienza desde el mismo momento de la concepción.

El estudio se centra en siete productos químicos clave: los alquilfenoles (nonil y octilfenol), el bisfenol A, los piroretardantes bromados, los compuestos orga-

noestánicos, los ftalatos, las parafinas cloradas y los almizcles sintéticos; y usa los datos de investigación disponibles para demostrar:

- la presencia de estas sustancias en los cuerpos de niños y niñas (y en la población en general)
- por qué la infancia está especialmente expuesta a estas sustancias
- cómo esta mayor exposición aumenta el potencial de impactos perjudiciales en la salud
- qué enfermedades se están relacionando actualmente con la exposición química
- los impactos específicos sobre la salud de los siete productos químicos clave analizados

Algunos estudios han demostrado que los alquilfenoles, que se encuentran en una serie de productos, como los de acabado textil o del cuero y algunos detergentes, contaminan a los niños y niñas antes y después del nacimiento. Se ha detectado nonilfenol en el cordón umbilical, confirmando así que este disruptor endocrino puede atravesar la placenta. Los estudios preliminares muestran que el nonilfenol puede alterar el sistema inmunológico humano al afectar adversamente a los grupos de leucocitos.

También el bisfenol A, que se usa habitualmente en productos eléctricos y como lámina de recubrimiento en el interior de las latas de comida y los tapones de las botellas, ha mostrado su capacidad para

atravesar la placenta y ha sido identificado en una amplia variedad de muestras de sangre y tejidos humanos, incluyendo tejido fetal. Numerosos estudios han demostrado la habilidad del bisfenol A para alterar los órganos reproductores masculinos y afectar el comportamiento de los animales si se encuentra en dosis sólo un poco más altas de las que se ha probado que ingieren los niños y niñas.

Aunque acaban de prohibir en Europa la utilización de un grupo de piroretardantes bromados (PRBs), existen muchos productos antiguos que los contienen y se siguen usando otros PRBs. Se han encontrado PRBs en la sangre humana, el hígado, los tejidos adiposos y en la leche materna. Algunos estudios han demostrado que en los casos en los que se encontraron niveles altos de PRBs en la sangre del feto, también tendían a ser altos los niveles en la leche y la sangre maternas. Esto indica que los niveles maternos de PRBs son útiles para predecir la posibilidad de exposición fetal. Se ha probado que algunos PRBs alteran los procesos genéticos de las células, lo que se sabe que, a su vez, provoca diversas enfermedades como el cáncer.

La investigación ha producido resultados similares para los compuestos organoestánicos, las parafinas cloradas y los almizcles artificiales. También se describen estos hallazgos en el informe.

Los últimos descubrimientos están demostrando que es posible que la exposición de neonatos y recién nacidos a estos productos químicos tenga efectos más importantes que la exposición de adultos al mismo medio ambiente. Estudios recientes han descubierto las diferencias

entre los patrones de absorción, metabolismo y excreción de productos químicos medioambientales de niños y adultos. Los niños absorben estos productos de forma más eficaz, los procesan con mayor lentitud y son menos efectivos para eliminarlos que los adultos.

La última parte de este informe se centra en enfermedades no infecciosas como el cáncer, las alergias, los desórdenes del sistema nervioso y los trastornos del desarrollo y del sistema reproductor, que están aumentando en todo el mundo. Cada vez existen más evidencias que apuntan a que los factores medioambientales contribuyen a estos problemas. Muchos de los productos químicos encontrados en el cuerpo humano han resultado ser nocivos para la salud humana y animal. Ahora sabemos que los niños son los que mayor riesgo corren. Estas enfermedades pueden surgir en la infancia y sospechamos que muchas derivan de daños causados al niño durante su desarrollo.

Este informe utiliza las investigaciones disponibles para ilustrar cómo los productos químicos pueden dañar los sistemas nervioso y reproductor, interferir en las actividades hormonales, provocar cáncer e inducir otros efectos perjudiciales para la salud.

1 INTRODUCCIÓN

Cada año se producen en todo el mundo alrededor de 100.000 tipos distintos de sustancias químicas para un amplio conjunto de usos (EEA, 1999). Muchas de ellas se liberan al medio ambiente. Otras, ya prohibidas, todavía se desprenden de productos antiguos y persisten en el medio ambiente y, además, se sintetizan nuevas sustancias cada año.

Los informes gubernamentales e independientes más recientes sobre los efectos de los productos químicos en el medio ambiente y la salud humana todavía se centran predominantemente en los contaminantes sobre los que ya tenemos una cantidad importante de información, mientras seguimos desconociendo casi todo lo referente a otros muchos productos. Por ejemplo, el reciente informe de la Agencia de Protección Medioambiental de los Estados Unidos (US EPA, 2003b) sobre los contaminantes medioambientales y sus efectos en la infancia se centra en sustancias que contaminan el aire, como el ozono o el anhídrido sulfuroso; los metales pesados plomo y mercurio; el humo del tabaco; y los plaguicidas. Es un informe que desatiende un amplio rango de otros productos químicos de los que sabemos que contaminan a los humanos y de cuyo daño estamos recogiendo pruebas.

El Environmental Working Group (EWG, Grupo de trabajo sobre medio ambiente), un grupo independiente de los Estados Unidos, encontró 167 productos químicos en la sangre y la orina de nueve adultos estadounidenses (Houlihan et al., 2003). Ninguno de estos voluntarios manejaba sustancias químicas como parte de su trabajo y, sin embargo, todos tenían una media de 91 de los 210 produc-

tos que se buscaban. Otro estudio publicado alrededor de la misma fecha por los Centros para el control y la prevención de las enfermedades (CDC) revisó 116 productos químicos en la sangre y la orina de adultos (CDC, 2003), de los cuales 49 coincidían con los del informe del EWG. Ambos estudios buscaban ciertos tipos de productos como bifenilos policlorados (PCBs), furanos, dioxinas, plaguicidas organofosforados y organoclorados y sus metabolitos, metales pesados y ftalatos. El EWG incluyó un rango mucho mayor de PCBs y pesticidas y encontró docenas de otros compuestos orgánicos volátiles y semivolátiles que se encuentran en productos de consumo común. Los CDCs incluyeron más metales pesados, hidrocarburos policíclicos aromáticos, fitoestrógenos bien conocidos, plaguicidas organofosforados y otros insecticidas, herbicidas y fungicidas.

La mayoría de estos productos químicos son toxinas muy conocidas y extensamente estudiadas. Muchos de ellos están ya prohibidos o su uso está restringido. Ni el informe de los CDCs ni el del EWG investigaban los niveles de las sustancias químicas en la infancia. Aparte de los ftalatos, ninguno de los informes incluía un conjunto de contaminantes orgánicos persistentes (COPs) que se encuentra en un amplio rango de productos domésticos de uso diario: alquilfenoles, bisfenol A, pirorretardantes bromados, parafinas cloradas, compuestos organoestánicos, ftalatos y almizcles sintéticos.

Estos productos contaminan nuestro aire, nuestra agua, nuestro suelo y nuestra comida. Persisten en el medio ambiente y se acumulan en los tejidos de varios animales, desde los liparis a los mamíferos.

Existen pruebas considerables de que son productos tóxicos y de que a niveles mínimos pueden tener efectos en la salud humana. Sin embargo, el nivel de contaminación en humanos se desconoce casi por completo.

Los limitados datos existentes indican que estas sustancias químicas se pueden encontrar en los humanos. Se acumulan en nuestros cuerpos, no sólo debido a la exposición diaria a los distintos productos que los contienen, sino también desde el momento en que somos concebidos y nos desarrollamos en el útero materno. Éste es el período de tiempo en el que más sensibles somos a los productos químicos y a sus efectos tóxicos, y en el que éstos pueden causar problemas de salud permanentes.

Hay un amplio rango de problemas de salud que pueden afectar a los niños, o tener sus orígenes en la niñez, que se han

incrementado en los últimos 50 años: defectos de nacimiento, cáncer, asma, desórdenes del sistema inmunológico, trastornos del desarrollo y del sistema reproductor. Muchos de estos COPs que contaminan nuestros cuerpos han sido relacionados con enfermedades.

Las siguientes secciones pasan revista a estos COPs y a sus posibles efectos sobre la salud. La sección 2 trata los niveles de contaminación en humanos, centrándose en la contaminación de la infancia en los casos en los que hay datos disponibles. La sección 3 explica cómo estos productos encuentran la vía de acceso al cuerpo y por qué los niños son los más expuestos. La sección 4 revisa los efectos que tiene sobre la salud esta contaminación, y se centra en la mortalidad infantil. La sección 5 ofrece un resumen y una conclusión.

2 CONTAMINANTES QUÍMICOS EN LA INFANCIA

Calcular exactamente el número y los niveles de sustancias químicas a las que los humanos están expuestos es prácticamente imposible. Es demasiado difícil cuantificar una contaminación que proviene de tantas fuentes diversas. Los niveles de sustancias químicas en la sangre de las mujeres nos pueden dar una idea de a qué productos puede verse expuesto un nonato, pero los niveles reales en el feto pueden ser significativamente diferentes de los niveles de la madre, dependiendo de cuánto absorbe la placenta. Las medidas de la contaminación en el cordón umbilical en el momento del nacimiento, o en el fluido amniótico, si se realiza una amniocentesis durante el embarazo, son los mejores indicadores de la contaminación infantil. Aparte de los niveles en sangre, los niveles de productos químicos en la leche materna y en los alimentos infantiles son también un buen indicador de la exposición de los neonatos.

A continuación, revisamos una serie de COPs ampliamente usados y se examinan las crecientes pruebas de la contaminación en la infancia.

2.1 Alquilfenoles

Los alquilfenoles son productos químicos no halogenados (los halogenados incluyen bromo y cloro) muy usados para fabricar agentes tensioactivos (detergentes), emulsionantes, dispersantes y/o humectantes tanto en aplicaciones industriales como de consumo. Los alquilfenoles se producen principalmente como alquilfenoles etoxilados (AFEs). Sin embargo, los alquilfenoles en sí mismos pueden utilizarse como plastificantes y

sus derivados, los alquilfenoles fosfitos, se utilizan como estabilizadores de luz ultravioleta (UV) en plásticos. Los alquilfenoles más usados son los nonilfenoles, seguidos de los octilfenoles.

Los AFEs se encuentran en los detergentes industriales, como los usados para lavar lana; en los productos para el acabado del metal; en los procesos industriales, como la polimerización por emulsión; en los productos para el acabado textil o del cuero; en los detergentes para laboratorio, incluyendo el Triton X-100; en algunos plaguicidas y otros productos agrícolas; y en el lubricante espermicida Nonoxynol-9. Fuera de Europa, los AFEs también pueden incluirse en muchos productos domésticos, como los detergentes líquidos para el lavado de ropa en Estados Unidos.

En Europa, la mayoría de los AFEs han sido reemplazados con alcoholes etoxilados más seguros. Sin embargo, en Alemania se utilizan todavía 1.000 toneladas/año de AFEs en productos de limpieza doméstica, y eso a pesar de la restricción voluntaria de estas aplicaciones (ENDS, 1999a).

2.1.1 Alquilfenoles en la infancia

No existen muchos estudios sobre los niveles de contaminación humana por alquilfenoles, pero los que se han realizado muestran claramente que los niños y niñas se contaminan antes y después del nacimiento (Tabla 2.1).

Tabla 2.1

Contaminación humana por nonilfenol

Fuente	Niveles	Estudio
Cordón umbilical	2 ng/kg tejido húmedo	Takada et al., 1999
Leche materna	0,3 mg/kg lípidos	Guenther et al., 2002

Se ha detectado nonilfenol en cordones umbilicales (Takada et al., 1999), confirmando así que éste atraviesa la placenta desde la madre contaminada al feto. Los autores hacen hincapié en la importancia de realizar más estudios usando un mayor número de cordones umbilicales y de analizar la sangre materna y del cordón para calcular la fracción de contaminantes que pasan de la sangre al feto. El nonilfenol también contamina la leche materna (Guenther et al., 2002).

2.2 Bisfenol A

El bisfenol A es un ingrediente del plástico policarbonato y de las resinas epoxi. El policarbonato pesa poco, es duro y claro, resiste muy bien el calor y la electricidad. Se usa, por tanto, en una gran variedad de productos como soportes digitales (como CDs y DVDs), equipamientos eléctricos y electrónicos, automóviles, protectores para deportes, contenedores reutilizables para comida y bebidas, equipo médico y muchos otros. El bisfenol A también se usa como aditivo en otros plásticos. Las resinas epoxi se utilizan en laminados eléctricos para placas de circuito impreso, pinturas y adhesivos compuestos y en una variedad de recubrimientos de protección. Las resinas epoxi se usan como láminas protectoras en latas de metal, para mantener la calidad de los alimentos y bebidas que contienen, en tapones de botellas y en tuberías de suministro de agua. Algunos polímeros se usan en tratamientos dentales y

también contienen bisfenol A. Sólo en Alemania, se producen alrededor de 210000 toneladas de bisfenol A al año (Leisewitz & Swartz, 1998).

2.2.1 Bisfenol A en la infancia

Los efectos del bisfenol A en humanos ha sido muy discutido. Se ha sugerido que sólo se absorbe en parte, que tiene una alta tasa de conversión en el biológicamente inactivo glucurónido del bisfenol A, que se excreta rápidamente y que no muestra evidencias de bioacumulación en tejidos (Schonfelder et al., 2002b). Por estas razones, hasta hace poco, muchos científicos creían que la forma activa del bisfenol A no se podría encontrar en el plasma humano y, por tanto, no habría niveles significativos que alcanzasen al feto.

Sin embargo, estudios realizados en Alemania y Japón han confirmado recientemente que los niños están expuestos al bisfenol A antes del nacimiento. El primero, un estudio japonés, encontró bisfenol A en cordones umbilicales (Takada et al., 1999). Estudios realizados en ratones y monos han mostrado que este producto químico puede atravesar la placenta (Uchida et al., 2002). Al menos otras seis investigaciones más han encontrado bisfenol A en una gran variedad de muestras de sangre y tejidos de adultos sanos y en tejidos de madres y sus fetos (Tabla 2.2).

Los datos de Ikezuki et al. (2002) sugieren que el bisfenol A puede concentrarse en el líquido amniótico, dado que entre las 15 y las 18 semanas de gestación se detectó en concentraciones aproximadamente cinco veces más altas en comparación con otros fluidos.

Schonfelder et al. (2002b) también demostraron que en 14 de 37 casos, los

Tabla 2.2

Contaminación humana por bisfenol A.

Fuente	Niveles	Estudio
Cordones umbilicales	1,6 ng/g tejido húmedo	Takada et al., 1999
Sangre humana sana	0,32 ng/ml	Inoue et al., 2000
Sangre de varón adulto normal	1,49 +/-0,11 ng/ml (promedio)	Takeuchi y Tsutsumi, 2002
Sangre de mujer adulta normal	0,64 +/-0,10 ng/ml (promedio)	Takeuchi y Tsutsumi, 2002
Sangre de mujeres con síndrome de poliquistosis ovárica	1,04 +/-0,10 ng/ml (promedio)	Takeuchi y Tsutsumi, 2002
Fluidos foliculares ováricos obtenidos durante procedimientos de fertilización in vitro	1-2 ng/ml (promedio)	Ikezuki et al., 2002
Sangre de mujeres peri-menopáusicas y embarazadas	1-2 ng/ml (promedio)	Ikezuki et al., 2002
Fluido amniótico a las 15-18 semanas de gestación	8,3 +/-8,7 ng/ml (promedio)	Ikezuki et al., 2002
Sangre materna a las 32-41 semanas de gestación	3,1 ng/ml (mediana) 0,3-18,9 ng/ml	Schonfelder et al., 2002b
Sangre del cordón umbilical	0,2-9,2 ng/ml	Schonfelder et al., 2002b
Tejido de la placenta	12,7 ng/g (mediana) 1,0-104,9 ng/g	Schonfelder et al., 2002b
Fluido amniótico, cariotipo feto normal	0,26 ng/ml (mediana) 8 muestras mostraron niveles de 2,80-5,62ng/ml	Yamada et al., 2002
Fluido amniótico, cariotipo feto anormal	0 ng/ml (mediana) Yamada et al., 2002	
Sangre materna, cariotipo feto normal	2,24 ng/ml (mediana)	Yamada et al., 2002
Sangre normal, cariotipo feto anormal	2,97 ng/ml (mediana)	Yamada et al., 2002
Sangre materna	0,46 +/-0,20 ng/ml (promedio)	Kuroda et al., 2003
Sangre del cordón umbilical	0,62 +/-0,13 ng/ml (promedio)	Kuroda et al., 2003
Sangre de pacientes estériles	0,46 +/-0,20 ng/ml (promedio)	Kuroda et al., 2003
Fluido ascítico de pacientes estériles	0,56 +/-0,19 ng/ml (promedio)	Kuroda et al., 2003

niveles de bisfenol A en el plasma del feto eran más altos que en la sangre de las madres. Los niveles de bisfenol A en el feto también eran significativamente más altos en los varones, lo que podría indicar diferencias según el sexo en el metabolismo de esta sustancia química. Takeuchi y Tsutsumi (2002) confirmaron estas diferencias según el género en un estudio sobre adultos, y sugirió que podrían deberse a los andrógenos (hormonas masculinas) relacionadas con el metabolismo del bisfenol A.

2.3 Pirorretardantes bromados

Los pirorretardantes bromados son un grupo de compuestos que se utilizan para prevenir la combustión y/o retardar la propagación de las llamas en una variedad de plásticos, textiles y otros materiales. Se pueden encontrar en un gran número de aplicaciones industriales y eléctricas, vehículos, iluminación y cableado, textiles como las moquetas o los tapizados, y en los materiales de empaquetado y aislamiento, como el poliestireno. Se han descrito más de 70 compuestos o grupos, pero hay tres que dominan el uso actual:

- los éteres difenilos polibromados (PBDEs)
- el hexabromociclododecano (HBCD)
- los bisfenoles bromados (como el tetrabromobisfenol A)

Los PBDEs y el HBCD se utilizan principalmente como aditivos. El TBBP-A se usa más como reactivo, creando enlaces más fuertes con los polímeros en los que se incorpora, pero en ocasiones se sigue aprovechando como aditivo. Los bisfenoles polibromados (PBBs) ya no se producen en Europa, aunque quedan cantidades sustan-

ciales en los productos y residuos todavía existentes o importados.

Un grupo de PBDEs, los penta-BDEs, se están prohibiendo en toda Europa; sin embargo, todavía pueden aparecer en el medio ambiente como resultado de la degradación. Por ejemplo, la luz ultravioleta y la solar pueden causar que el deca-BDE pierda el bromo, lo que resulta en la formación de éteres difenilos poco bromados como los penta-BDEs (Darnerud et al., 2001). La Organización Mundial de la Salud ha recomendado que no se usen PDBEs si es posible usar sustitutos y los Gobiernos sueco y danés han pedido que se eliminen progresivamente. En 1999, se produjeron 40.000 toneladas métricas de PBDEs en todo el mundo (Rahman et al., 2001).

2.3.1 Pirorretardantes bromados en la infancia

La mayoría de los datos sobre contaminación se refieren al PBB (ahora ampliamente en desuso) y a los PBDEs. Los niveles de contaminación en humanos por otros piroretardantes bromados se desconocen en gran medida.

La similitud de los PBDEs con las dioxinas y los bifenilos policlorados (PCBs) es una gran preocupación, dado que sus efectos tóxicos pueden ser similares. Por eso son los grupos más estudiados de piroretardantes bromados. Se han encontrado PDBEs en la leche materna, la sangre, el hígado y los tejidos adiposos humanos (Tabla 2.3). Los estudios relativos a leche materna realizados en Suecia muestran un aumento exponencial de la concentración de PBDEs en la leche (un aumento medio de 0,07-4,02 ng/g lípido entre 1972-1997), mientras que otros contaminantes químicos como los PCBs han tendido a disminuir (Meironyte et al., 1999). Sin embargo, una reciente investigación ha mostrado una disminución de los PBDEs en la leche

materna sueca desde 1997, posiblemente gracias a la eliminación progresiva voluntaria del penta-BDE (Hooper y She, 2003).

Este aumento en los niveles de contaminación también se observó en un estudio de sangre humana (10 hombres y 10 mujeres) tomadas entre 1985 y 1999 por el Banco alemán de muestras para la investigación medioambiental. Las concentraciones medias de PBDE en sangre han aumentado de 3,1 a 4,7 ng/g lípido (Schroter-Kermani, 2001). Este estudio también mostró que los hombres podían correr más riesgo de contaminación que las mujeres, dado que las muestras de sangre masculina mostraron unos niveles de PBDEs entre un 20% y un 75% más altos que la femenina, dependiendo del año de muestreo.

Los bebés nacidos en los Estados Unidos podrían correr más riesgo de contaminarse por PBDE.

Mazdai et al. (2003) encontraron que las concentraciones de PBDEs en las muestras de suero materno y fetal en Indianapolis, Indiana (EE. UU.), fueron de 20 a 106 veces más altas que los niveles testados en madres y niños suecos (Guvenius et al., 2003) y 20 veces más altas que en las muestras de sangre noruegas (Thomsen et al., 2002). En la Bahía de San Francisco, California (EE. UU.), las muestras de tejido adiposo mamario de 23 mujeres contienen los mayores niveles de los que se ha informado hasta la fecha (She et al., 2002).

Hay una alta correlación entre los niveles de PBDE en la sangre fetal y los correspondientes niveles en la sangre y la leche maternas, lo que indica que los niveles de PBDE en la sangre materna son útiles como indicadores de la exposición fetal (Mazdai et al., 2003)

Tabla 2.3

Contaminación humana por éteres difenil polibromados.

PBDE	Fuente	Niveles	Estudio
TBDE	Tejido adiposo humano: sujetos sanos	5,1 ng/g (promedio) 0,6-27,5 ng/g	Hardell et al., 1998
TBDE	Tejido adiposo humano: pacientes sin linfoma de Hodgkin	13,0 ng/g (promedio) 1,0-98,2 ng/g	Hardell et al., 1998
PBDEs (identificados 8, incluyendo el BDE-47)	Leche materna	4,02 ng/g lípido (promedio)	Meironyte et al., 1999
PBDEs (BDE-28, 47, 66, 85, 99, 100, 153, 154)	Sangre humana (10 hombres, 10 mujeres)	4,7 ng/g lípido (promedio)	Schroter-Kermani, 2001
PBDEs (BDE-47, 99, 153, 154, 100)	Tejido adiposo del pecho	86 ng/g (promedio)	She et al., 2002
PBDEs	Leche materna	0,67-2,84 ng/g lípido	Ohta et al., 2002
PBDEs (BDE-28, 47, 99, 100, 153, 154, 183)	Tejido adiposo humano	1,29 ng/g lípido (mediana) 0,47-2,75 ng/g lípido	Choi et al., 2003
PBDEs	Sangre materna	24,0 pg/g peso fresco (mediana)	Guvenius et al., 2003
PBDEs	Sangre del cordón umbilical	4,3 pg/g peso fresco (mediana)	Guvenius et al., 2003
PBDEs	Leche materna	75,0 pg/g peso fresco (mediana)	Mazdai et al., 2003
PBDEs (6 incluyendo el BDE-47)	Sangre materna	15-580 ng/g lípido	Guvenius et al., 2003
PBDEs (6 incluyendo el BDE-47)	Sangre del cordón umbilical	14-460 ng/g lípido	Mazdai et al., 2003

PBDEs: éteres difenilos polibromados; TBDE: 2,2',4,4'-éter difenil tetrabromado

El congénere del PBDE tetrabromado, el BDE-47, es el congénere PBDE más abundante en todas las muestras humanas examinadas (53-65% del total de PBDEs detectado). Los otros congéneres principales son el BDE-99, 100, 153, y 154 (Schroter-Kermani, 2001; She et al., 2002; Mazdai et al., 2003).

2.4 Compuestos organoestánicos

Los compuestos organoestánicos son compuestos orgánicos que contienen al menos un enlace carbono-estaño e incluyen:

- monobutilestaños (MBT)
- dibutilestaños (DBT)
- tributilestaños (TBT)
- trietilestaños (TET)
- trifenilestaños (TPT)
- octilestaños (MOT, DOT).

Los compuestos organoestánicos monosustituídos se suelen utilizar como estabilizadores; los disustituídos en el PVC y como catalizadores en la producción de espumas de poliuretano y siliconas; y los trisustituídos, en una gran variedad de biocidas generales y agrícolas; pero hay cierto solapamiento de usos entre los grupos. Los compuestos organoestánicos pueden usarse en productos como antiincrustantes en barcas, barcos, muelles, boyas, redes y aperos de pesca; en biocidas para sistemas de refrigeración, generadores, molinos de pulpa y papel, destilerías, curtidurías y fábricas de tejidos; bactericida antimoho en albañilería; en preservadores de madera; agentes fungicidas en moquetas y suelos de PVC; aplica-

ciones de recubrimiento del vidrio; desinfectantes; estabilizadores térmicos en productos de PVC rígido (tuberías, paneles) y blando (recubrimientos para paredes, tapizados, juguetes); gomas y pinturas; plaguicidas contra todo, desde insectos a lombrices y ratas; y plantillas bactericidas para zapatos y pañales.

En los últimos 10 años, se ha prohibido en muchos países el uso del TBT en pequeñas embarcaciones, debido a su impacto negativo en los moluscos marinos. Actualmente se están eliminando progresivamente en barcos más grandes (Champ, 2000). El PVC es el responsable de dos tercios del consumo mundial de compuestos organoestánicos. Esto supone están en un 2% de los productos acabados. En 1995, en Europa, se utilizaron aproximadamente 15.000 toneladas de compuestos organoestánicos en PVC (Santillo et al., 2003).

2.4.1 Compuestos organoestánicos en la infancia

Aunque se han encontrado compuestos organoestánicos, especialmente TBE, en una gran variedad de moluscos, peces, aves y mamíferos marinos y aves de agua dulce (IPCS, 1999), desconocemos los niveles de contaminación en humanos. No se encuentran con frecuencia informes sobre contaminación en niños y niñas y hay alguno en adultos (Tabla 2.4).

2.5 Ftalatos

Los ftalatos son unos de los productos químicos manufacturados más diseminados en el medio ambiente. Son ésteres no halogenados derivados del ácido ftálico. Algunos ftalatos se comercializan como productos específicos, como el dietil hexil ftalato (DEHP), mientras que otros son mezclas complejas de isómeros que se

componen de varias sustancias específicas con estructuras similares, como el di-isononil ftalato (DINP) y el di-iso-decil ftalato (DIDP).

Los ftalatos se usan normalmente como plastificantes en productos de PVC como materiales de construcción y mobiliario, suelos, envases alimentarios, juguetes, prendas de ropa, interiores de automóviles, cables y material médico como bolsas de sangre. También se utilizan como disolventes, aceites lubricantes, fijadores, adhesivos, en pinturas, productos de sellado, revestimiento de superficies, insecticidas, detergentes, tintas de impresión, productos de cuidado del automóvil, jabones, champús, cremas de manos, esmaltes de uñas, cosméticos y perfumes. Se ha prohibido el uso de seis ftalatos en mordedores para niños menores de tres años.

En Europa se producen cada año más de un millón de toneladas de ftalatos, casi todo para su uso en la UE (Santillo et al., 2003). Los principales ftalatos son el DEHP, el DINP, el DIDP, el dimetil ftalato (DMP), el dietil ftalato (DEP) y el dibutil ftalato (DBP). El DEHP constituye alrededor del 50% del mercado de los plastificantes para PVC en Europa Occidental (EC, 2003).

2.5.1 Ftalatos en la infancia

La localización de metabolitos de ftalato en la orina indica una amplia exposición de los humanos a los ftalatos (Barr et al., 2003; CDC, 2003; Koch et al., 2003). También se han detectado ftalatos en sangre adulta (Tabla 2.5), pero los estudios en niños son escasos.

En un estudio sobre la mamogénesis prematura (telarquia) en niñas de entre seis meses y ocho años se encontraron ésteres de ftalato en el 68% de las muestras de

Tabla 2.4

Contaminación humana por compuestos organoestánicos.

Comp. Organoestánico	Fuente	Niveles	Estudio
BTs	Hígados humanos de varón	59-96 ng/g (79% TBE)	Takahashi et al., 1999
TPT	Sangre humana	0,17-0,67 mg/l	Lo et al., 2003

BTs: butilestaños; TBT: tributilestaño; TPT: trifenilestaño.

Tabla 2.5

Contaminación de sangre humana de adultos por ftalato DEHP.

Grupo	Rango	Mediana	Muestras positivas (%)	Estudio
Pacientes de endometriosis (n=55)	0-3,24 µg/ml	0,57 µg/ml	92,6	Corbellis et al., 2003
Mujeres normales (n=24)	0-1,03 µg/ml	0,18 µg/ml	-	Corbellis et al., 2003
Adultos normales (6 mujeres, 3 hombres)	97,2-904,8 µg/g lípido	-	100*	Houlihan et al., 2003

DEHP: di(etilhexil) ftalato.

*se detectaron 6 ftalatos en los 9 sujetos, pero sólo se cuantificó el DEHP.

Tabla 2.6

Contaminación de sangre de niñas normales y con mamogénesis prematura (telarquia) por ftalatos.

Ftalato	Grupo	Muestras positivas	Rango de los positivos (mg/ml)	Mediana de grupo (mg/ml)
BBP	Telarquia	2/41	0,054-0,117	0,004
BBP	Normal	0/35	0	0
DBP	Telarquia	13/41	0,015-0,276	0,042
DBP	Normal	0/35	0	0
DEP	Telarquia	3/8	0,0019-0,0089	0,0055
DEP	Normal	nd	nd	nd
DEHP	Telarquia	25/41	0,187-2,098	0,450
DEHP	Normal	5/35	0,276-0,719	0,070
DEP	Telarquia	5/41	0,008-0,037	0,003
DEP	Normal	0/35	0	0
DMP	Telarquia	2/8	0,0183-0,0214	0,01985
DMP	Normal	nd	nd	nd
DOP	Telarquia	1/41	0,438	0,011
DOP	Normal	1/35	0,562	0,016
MEHP	Telarquia	5/41	0,0063-0,038	0,003
MEHP	Normal	0/35	0	0

BBP: bencil butil ftalato; DBP: dibutil ftalato; DEHP: di(etilhexil) ftalato; DEP: dietil ftalato; DMP: dimetil ftalato; DOP: dioctil ftalato; MEHP: mono-(etilhexil) ftalato. (Datos de Colon et al., 2000).

suero de las pacientes (Tabla 2.6). Los ésteres de ftalato con usos más comerciales, DEHP y DBP, se hallaron en mayores concentraciones. En las muestras con altas concentraciones de DEHP, uno de los metabolitos principales del DEHP, el mono-(2-etilhexil) ftalato (MEHP). Se detectó DEHP en sólo un 14% de las muestras de control y en menores concentraciones.

Un análisis más sensible de las ocho muestras de telarquia permitió detectar otros dos ftalatos, el DMP y el DEP, en dos y tres muestras respectivamente.

Aunque existen pocos estudios sobre la contaminación de niños pequeños, otros sugieren que sus niveles podrían ser al menos tan altos como los niveles de los adultos. Un amplio examen de los niveles de ftalato en orina de 2.541 residentes en los Estados Unidos mostró que las mujeres tienden a presentar concentraciones más altas que los hombres (CDC, 2003). Los estudios sobre animales demuestran que los ftalatos atraviesan la placenta y pasan a la leche materna (Dostal et al., 1987; Parmar et al., 1985; Srivasta et al., 1989); y, por tanto, pasarán también a los fetos en desarrollo y a los neonatos a través de sus madres. Además, los niños parecen estar más expuestos a los ftalatos que los adultos. De los siete metabolitos del ftalato que se buscaban en la orina, el DEHP, el DBP y los monobencil ftalatos fueron los que mostraron mayores niveles en el grupo más joven: niños de entre 6 y 11 años (CDC, 2003).

2.6 Almizcles sintéticos

Los nitro almizcles y los almizcles policíclicos son una serie de compuestos aromáticos de estructura química similar, que se usan como sustituto de los almizcles naturales. Los almizcles sintéticos son fragancias baratas y fáciles de producir que se añaden a los productos de cuidado personal y a los de limpieza doméstica, como detergentes para ropa, geles de ducha, jabones, cremas de manos y perfumes. Algunos almizcles también se utilizan en alimentación, ambientadores, tabaco de mascar, cebos de pesca, pebetes de incienso y en productos técnicos como preparados herbicidas o explosivos.

Los nitro almizcles incluyen el almizcle de xileno, de cetona, de abelmosco, de tibetina y el mosqueno. Los principales almizcles policíclicos son el AHTN y el galaxolido, también conocido como HHCB. El uso del almizcle de abelmosco está prohibido y el de xileno restringido. Ambos se están sustituyendo por almizcles policíclicos, que pueden parecer menos problemáticos, pero de los que carecemos, de hecho, de pruebas.

2.6.1 Almizcles sintéticos en la infancia

Aunque se han encontrado nitroalmizcles en la sangre y en los tejidos adiposos humanos (Tabla 2.7) desconocemos estudios sobre niños y niñas. Sin embargo, los niveles en la sangre y la leche de mujeres adultas indican se da contaminación en el feto y el neonato.

Tabla 2.7

Contaminación humana por almizcles sintéticos.

Almizcle	Muestra	Niveles	Muestras positivas	Estudio
Xileno	Leche materna (n=391)	100 µg/kg grasa (promedio) 10-1220 mg/kg	-	Liebl y Ehrenstorfer, 1993
Cetona	Leche materna (n=391)	40 µg/kg grasa (promedio)	-	Liebl y Ehrenstorfer, 1993
Galaxolido	Tejido adiposo adulto (n=14)	16-189 mg/kg grasa	-	Rimkus y Wolf, 1996
AHTN	Leche materna (n=5)	8-58 µg/kg grasa	-	Rimkus y Wolf, 1996
Xileno	Sangre adulta en 1993 (n=72)	0,24 ~µg/l (mediana) <0,10-1,12 mg/l (n=72)	66/72	Angerer y Kafferlein, 1997
Xileno	Sangre adulta en 1998 (n=41)	<0,1 µg/l (mediana) <0,1-0,29 mg/l	5/41	Kafferlein y Angerer, 2001
Xileno	Sangre de mujeres con problemas endocrinos y ginecológicos (n=154)	65,5 ng/l (mediana) (1183 ng/l máximo)	95%	Eisenhardt, et al., 2001
Cetona	Sangre de mujeres con problemas endocrinos y ginecológicos (n=154)	55,5 ng/l (mediana) (518 ng/l máximo)	85%	Eisenhardt, et al., 2001
Mosqueno	Leche materna (n=53)	64 µg/kg grasa (promedio)	4/53	Zehringer y Herrmann, 2001
Tibetina	Leche materna (n=53)	25 µg/kg grasa	1/53	Zehringer y Herrmann, 2001
Xileno	Leche materna (n=53)	35 µg/kg grasa	1/53	Zehringer y Herrmann, 2001
HHCB	Leche materna (n=53)	73 µg/kg grasa (promedio)	52/53	Zehringer y Herrmann, 2001
AHTN	Leche materna (n=53)	44 µg/kg grasa (promedio)	37/53	Zehringer y Herrmann, 2001
Angiotensina II	Leche materna (n=53)	74 µg/kg grasa	1/53	Zehringer y Herrmann, 2001

2.7 Parafinas cloradas

Las parafinas cloradas (PCs) se producen haciendo reaccionar el gas cloro con parafinas (hidrocarburos) (Fig. 2.6). Son mezclas complejas y existen en forma sólida o de aceite, dependiendo de su contenido de cloro y carbono. Se dividen en seis grupos según la longitud de la cadena de carbono (corta C₁₀₋₁₃; intermedia C₁₄₋₁₇; larga C₁₈₋₃₀) y del grado de cloración (baja <50%; alta >50%).

Se utilizan como lubricantes de alta temperatura, plastificantes, pirorretardantes, aceites industriales de corte para trabajos con metal, agentes para el acabado de pieles y textiles y como aditivos en adhesivos, pinturas, gomas y productos de sellado. Algunas PCs de cadena corta se

usan como sustituto de los PCBs.

También se utilizan como plastificantes secundarios para el PVC o como sustitutos parciales de los plastificantes primarios, como los ftalatos. En 1998, se produjeron alrededor de 4.000 toneladas de PCs en la UE (Santillo et al., 2003).

2.7.1 Parafinas cloradas en la infancia

Los datos sobre contaminación humana por PCs son escasos. Un informe de 1985 sobre la contaminación de muestras medioambientales por PCs incluye una muestra de grasa humana (200 µg/kg grasa) (Schmid y Muller, 1985).

3 EXPOSICIÓN DE LA INFANCIA A SUSTANCIAS QUÍMICAS

El conjunto de sustancias químicas a las que están expuestos niños y niñas no se ha medido ni definido en ningún estudio. Los programas de pruebas, etiquetado y control se realizan sólo en una fracción de los productos químicos a los que estamos expuestos. Los niños y las niñas están expuestos a tantas fuentes químicas diferentes que es muy difícil calcular cuáles son importantes y en qué niveles lo son. Además, debido a los efectos combinados del desarrollo, la fisiología, la dieta y los comportamientos específicos de su grupo de edad, pueden experimentar mayores niveles de exposición a las toxinas que los adultos que les rodean.

Un número creciente de estudios está descubriendo diferencias entre los patrones de absorción, metabolismo y excreción de productos químicos medioambientales durante la infancia y la edad adulta. Las niñas y los niños pueden absorber estas sustancias de forma más eficiente, procesarlas más despacio y eliminarlas con menos eficacia que los adultos. Pueden ser más o menos sensibles a los efectos específicos de cada producto químico y estos pueden producir en ellos efectos adversos diferentes. Por ello, los estudios sobre adultos sólo pueden usarse con cautela para predecir los posibles perjuicios para la infancia.

Esta sección analiza las formas en las que las sustancias químicas contaminan a la infancia y explora por qué son más susceptibles de contaminarse.

3.1 De los productos a la infancia

En Europa hay unas 100.000 sustancias químicas diferentes registradas para su uso comercial y se registran cientos de sustancias nuevas cada año (Goldman, 2002). En 2001, las principales industrias estadounidenses reconocieron haber liberado en el aire, el agua y en vertederos 2.795 millones de kilogramos de sustancias químicas (US EPA, 2003b), una parte de lo que realmente se vierte. Las sustancias químicas también pueden desprenderse de los productos que las contienen y contaminar los alimentos, las casas y los lugares de trabajo.

La mayor parte de las sustancias químicas descritas en la Sección 2 son persistentes, es decir, permanecen en el medio ambiente durante mucho tiempo. Aquéllas descritas como de una vida media corta se emiten al medio ambiente en tales cantidades que se detectan continuamente. Los metabolitos de ftalato, por ejemplo, tienen una vida media relativamente corta en el cuerpo (unas 12 horas). Sin embargo en un estudio en orina de mujeres se encontraron niveles bastante constantes cada día, lo que sugiere una exposición diaria continuada (Hoppin et al., 2002).

Muchos de estos productos también son bioacumulables; es decir, se acumulan en los cuerpos de los organismos, algunos en los tejidos adiposos y otros en órganos específicos, como el hígado o los riñones. Estas sustancias entran así en la cadena alimentaria y los organismos en la cima de la cadena, como los humanos, son los

más expuestos. El niño o la niña en desarrollo, que se alimenta directamente de la leche de su madre, está al final de la cadena alimentaria.

3.1.1 Exposición prenatal

Para el tercer mes de embarazo, la placenta ha enviado extensas ramas a las capas más profundas del útero (Moore y Persaud, 2003), donde se entrelazan con las arterias espirales que transportan sangre entre ellas. Cuando la sangre materna fluye entre las “ramas” placentarias, arrastra el dióxido de carbono y los desechos metabólicos del feto y los sustituye por oxígeno, agua, minerales, nutrientes y anticuerpos. Se trata de un proceso similar al que tiene lugar en los capilares, aunque con una diferencia fundamental: no depende de una difusión pasiva, la placenta toma activamente la mayor parte de lo que necesita (a excepción del oxígeno) de la madre. Así el feto se garantiza el aprovisionamiento constante de las sustancias que requiere, aun cuando los niveles de un componente en particular en la sangre de la madre sean inusualmente bajos o altos. De esta forma, la barrera placentaria puede decidir, hasta cierto punto, lo que recibe el niño en desarrollo.

En lo que se refiere a elementos químicos tóxicos que han contaminado a la madre, sin embargo, la placenta no constituye una barrera real. Las sustancias químicas de la sangre materna se clasifican, principalmente, según su peso molecular, su carga eléctrica y su solubilidad lipídica. Las moléculas pequeñas con carga neutra que se disuelven en grasa con facilidad pueden atravesar la placenta sin problema, independientemente de su toxicidad. El metilmercurio, por ejemplo, se bombea

activamente desde la sangre de la madre, de forma que los niveles de mercurio en el cordón umbilical acaban sobrepasando los de la sangre materna.

El feto flota libremente, suspendido del cordón umbilical, en el líquido amniótico que lo rodea, lo protege y lo baña (Moore y Persaud, 2003). El feto sorbe y traga continuamente este líquido, compuesto de tejidos que proceden tanto de la madre como del niño, y su aparato digestivo lo absorbe. El bebé lo inhala cuando respira y a través de la piel. El feto lo absorbe, provocando su entrada en el sistema circulatorio, y lo elimina a través de la circulación materna. El líquido amniótico baña al bebé en desarrollo por dentro y por fuera, y con él cualquier sustancia química que lo haya contaminado.

El feto en desarrollo, además de a los productos químicos a los que está expuesta la madre a diario, está expuesto a aquellas sustancias que ya se han almacenado en los tejidos maternos, y que le alcanzan a él durante el embarazo. Por ejemplo, hay un gran movimiento de grasas maternas durante el tercer trimestre de embarazo, un período crucial para el desarrollo cerebral (Moore y Persaud, 2003).

El bisfenol A es un buen ejemplo de este problema. En muchos casos, los niveles de bisfenol A en el plasma fetal son más altos que en la sangre materna (Schonfelder et al., 2002b). En uno de los estudios llevados a cabo, las concentraciones de bisfenol A en el líquido amniótico a las 15-18 semanas de gestación eran cinco veces más altas que en ningún otro fluido (Ikezuki et al., 2002). La tasa de

eliminación del bisfenol A de la sangre es más lenta en el feto, porque las enzimas necesarias para eliminarlo no aparecen hasta después del nacimiento. Las mujeres también tienen concentraciones más altas que los hombres en sangre, debido a diferencias, bien de exposición o bien de metabolismo, entre los dos sexos (Schonfelder et al., 2002).

3.1.2 Exposición postnatal Alimentos

La principal fuente de exposición a las sustancias químicas bioacumulables son los alimentos (por ejemplo, Tabla 3.1). Primero, los alimentos se contaminan durante su cultivo o desarrollo debido a la contaminación medioambiental y, después, se bioacumula a lo largo de la cadena alimentaria. Esta contaminación continúa debido a la migración desde los componentes y envases usados durante la manufactura, procesamiento y almacenamiento, especialmente en aquellos alimentos que contienen mayores niveles de grasa.

El pescado tiende a ser el alimento más contaminado. Se han detectado pirroretardantes PBDEs en pescado y marisco en rangos de 21-1650 pg/g peso fresco (Ohta et al., 2002). En comparación, la ternera, el cerdo y el pollo contenían 6,25-63,6 pg/g, y tres tipos de verdura diferentes presentaban niveles de 38,4-134 pg/g. De forma similar, en Japón, donde el pescado es parte fundamental de la dieta, se calcula que la dosis del compuesto organoes-tánico TBT ingerida a diario es relativamente alta (2,5 µg/kg peso corporal sobre una base de consumo diario de pescado de 150 g/día) (van Heijst, 1994). Ohta et al. (2002) también demostraron una fuerte correlación entre los niveles de PBDE en la leche materna y el consumo de pescado y marisco.

La preparación y el almacenamiento de alimentos pueden incrementar dramáticamente la contaminación. El bisfenol A, que se desprende de materiales sin reaccionar y/o polímeros degradados de plásticos es un buen ejemplo. Los niveles de bisfenol A que migran desde los recipientes de plástico a la comida del bebé aumentan después de lavar, hervir y cepillar dichos contenedores (Brede, 2003); migra de los productos de goma y del film transparente que se usa para envolver alimentos (Lopez-Cervantes y Paseiro-Losada, 2003; Ozaki y Baba, 2003); y se calcula que un 80-85% de latas de comida contienen bisfenol A.

En el caso de los compuestos organoes-tánicos, el TBT, el DBT, y el MBT pueden desprenderse del papel parafinado para hornos; mientras que el DBT y el MBT se desprenden de guantes para freír, estropajos y papel de celofán para alimentos (Takahashi et al., 1999). De forma similar, en otro estudio se demostró que el proceso de freír y empaquetar pollo aumentaba el contenido del ftalato DEHP de 0,08 a 16,9 mg/kg. La principal fuente de contaminación en este caso eran los guantes utilizados por los manipuladores de los alimentos (Tsumura et al., 2001b). Las tuberías de PVC también han constituido una fuente de alta contaminación de los alimentos infantiles (Tsumura et al., 2001a).

Valga como ejemplo del alcance de la contaminación química en los alimentos, un informe reciente en el que se encontró nonilfenol en los 60 productos alimenticios examinados (Guenther et al., 2002). Se trataba de productos populares, de uso común en Alemania, e incluía 39 alimentos para adultos, desde mermelada a salchichas, 20 alimentos infantiles y una muestra de leche materna (la Tabla 3.2

enseña una selección de los resultados). Se detectó nonilfenol en todas las muestras, en niveles entre 0,1 y 19,4 µg/kg, y no se encontró relación con el contenido graso. Los autores del informe apuntaban que estos alimentos se diferenciaban sustancialmente en sus métodos de preparación y envasado y que existen multitud de puntos de entrada para el nonilfenol en el suministro de alimentos.

Aire

La segunda gran fuente de contaminación química es el aire (Tabla 3.1). Se ha demostrado que la exposición doméstica a las sustancias químicas, incluyendo los alquilfenoles, el bisfenol A y los ftalatos, en los niños en edad pre-escolar, es mayor dentro que fuera de casa (Wilson et al., 2003). Los compuestos químicos se acumulan a partir de productos de lim-

Tabla 3.1

Comparación de la dosis diaria de DEHP que se calcula que reciben de las diversas fuentes diferentes grupos de edad en Canadá (µg/kg peso corporal por día).

Fuente	Edad (años)				
	0,0-0,5	0,5-4	5-11	12-19	20-70
Alimentación	7,9	18	13	7,2	4,9
Aire doméstico	0,86	0,99	1,2	0,95	0,85
Agua potable	0,13-0,38	0,06-0,18	0,03-0,10	0,02-0,07	0,02-0,06
Suelo	0,000064	0,000042	0,000014	0,000004	0,000003
Aire ambiente (Grandes Lagos)	0,00003-0,0003	0,00003-0,0003	0,00004-0,0004	0,00003-0,0003	0,00003-0,0003
Total	8,9-9,1	19	14	8,2	5,8

(Datos de Meek y Chan, 1994).

Tabla 3.2

Ejemplos de niveles de nonilfenol en alimentos infantiles, y otros alimentos ingeridos por bebés.

Alimento	Niveles de nonilfenol (µg/kg)
Leche materna (edad de la madre: 35 años)	0,3
Preparado infantil 1	1,6
Preparado infantil 2	2,1
Papilla de plátano y leche	0,2
Papilla de melocotón y miel	0,4
Puré de zanahorias	0,8
Papilla de sémola y vainilla	1,8
Puré de brécol, patata y pavo	1,4
Puré de ternera, patata y arroz	3,1
Pasta con salsa de jamón y tomate	4,0
Yogur de melocotón y maracuyá	0,6
Leche entera (3,5% contenido graso)	0,4
Leche en polvo (10% contenido graso)	3,8
Huevos de gallina	1,5
Atún	8,1
Manzanas	19,4
Zumo de naranja	0,1

(Datos según Guenther et al., 2002).

pieza, cuidado e higiene personal y cosméticos. Se desprenden vapores y materiales degradados de moquetas, pinturas, ordenadores, mobiliario y juguetes y se adhieren a partículas de aerosol.

Por ejemplo, el DINP y el DEHP son los ftalatos predominantes que migran de los juguetes y artículos de cuidado infantil (Bouma y Schakel, 2002). Varios estudios han encontrado en el polvo de muchas casas una amplia variedad de productos químicos, que incluyen alquilfenoles, bisfenol A, compuestos organoestánicos, pirorretardantes, ftalatos, y parafinas cloradas (Santillo et al., 2003).

El aire exterior contiene niveles menores de estas sustancias, algunas de las cuales podrían provenir de la evaporación de agua contaminada y mostrar tendencias estacionales (Ying et al., 2002). Por ejemplo, el aire en las ciudades de Nueva York y Nueva Jersey (EE. UU.) contenía nonilfenol en niveles de 2,0-70 ng/m³, debidos a la evaporación del río Hudson (Dachs et al., 1999).

Agua

La contaminación química del agua proviene de las aguas residuales de alcantarillado e industria y de los vertederos. Los niveles de APEs en las aguas residuales tratadas fluyentes, por ejemplo, son similares en España, Reino Unido y Estados Unidos, con concentraciones de hasta 369 mg/l. Sin embargo, en los sedimentos llegan a 13.700 mg/kg en EE. UU. (Ying et al. 2002).

La investigación de las autoridades gubernamentales de Reino Unido en materia de agua potable (UK Government's

Drinking Water Inspectorate) ha demostrado que varios productos utilizados en las tuberías de conducción del agua potable (resinas plásticas, gomas, cementos y protección de tuberías) transmiten alquilfenoles y ftalatos al agua (ENDS, 1999b). Un barniz epoxi desprendió en el agua durante la primera hora tras el secado dos tipos de ftalatos, el DBP y el DBEP, en niveles de 1.400 µg/m² y 80 µg/m² respectivamente y el nonilfenol, a niveles de 160 µg/m². Un cemento de base solvente desprende 12.000 µg/m²/h de nonilfenol polietoxilado inmediatamente después del secado y las tasas de desprendimiento permanecen altas después de tres días.

La contaminación puede provenir incluso de filtros de agua. Por ejemplo, los niveles de bisfenol A aumentan de 0,01 a 0,02 ng/ml tras la purificación del agua del grifo para su uso en laboratorios (Inoue et al., 2000).

Fuentes médicas

Muchos dispositivos médicos contienen plásticos, entre ellos, las bolsas de sangre, los ventiladores mecánicos, los aparatos de hemodiálisis, los útiles para la alimentación y las vías intravenosas. Por tanto, las intervenciones médicas pueden aumentar la exposición a sustancias químicas. Los neonatos, especialmente los prematuros, que sufren multitud de intervenciones en las unidades de cuidado intensivo, están expuestos a altos niveles de aditivos plásticos. Especialmente problemático es el DEHP, el único ftalato usado actualmente en los dispositivos médicos, que contienen una media de entre 20 y 40% DEHP por peso (EC, 2002). El bisfenol A también puede constituir un problema ya que, por ejemplo,

los pacientes de hemodialisis sufren una exposición adicional a la sustancia química a través de los componentes de polí-carbonato de los riñones artificiales (Yamasaki et al., 2001).

3.2 Exposición incrementada en la infancia

3.2.1 Dieta

Las niñas y los niños pequeños comen una cantidad proporcional a su peso corporal 3-4 veces superior a la de los adultos (Tabla 3.3) y, por tanto, ingieren más química por unidad de masa corporal. Además, consumen una variedad más limitada de alimentos: su fuente de energía y nutrientes predominante durante su primer año de vida es la leche materna o los productos derivados de leche de vaca. Los niños y niñas están, por tanto, expuestos a una mayor proporción de sustancias químicas solubles en lípidos, que se liberan a la leche desde los tejidos adiposos de las madres y las vacas.

Los niños también beben más agua en relación con su peso corporal. Los bebés menores de seis meses consumen 88 ml/kg/día de agua del grifo, directamente o a través de otras fuentes como zumos y preparados de frutas; y los niños entre seis y 12 meses ingieren 56 ml/kg/día. En contraste, los adultos mayores de 20 años ingieren sólo 15 ml/kg/día (Altshuler et al., 2003c).

3.2.2 Comportamiento

La ingestión de toxinas procedentes de fuentes no alimentarias es relativamente alta en niños pequeños, debido al hecho de que éstos se introducen constantemente

te las manos y otros objetos en la boca, especialmente en la fase caracterizada por una exploración oral intensa. También pueden ingerir tierra accidentalmente o deliberada y compulsivamente, un comportamiento más grave en niños discapacitados psíquicos (Altshuler et al., 2003). Los niños también tienden a chapotear o nadar más a menudo y están, así, expuestos a más sustancias químicas que se encuentran en el agua.

3.2.3 Estatura

Durante la lactancia y la infancia, los niños pasan mucho tiempo en o cerca del suelo. A esta altura, están más expuestos a los vapores densos, los humos de los coches, el polvo doméstico y los productos químicos que se desprenden de los revestimientos del suelo.

Tabla 3.3

Ingestión de energía de niños en determinadas edades (kcal/kg/día).

Edad	Niños	Niñas
0-1 mes	116	116
2-3 meses	100	100
6-9 meses	85	85
2-3 años	81	81
4-6 años	72	64
12-13 años	59	52
18-19 años	48	41

(Datos según Bearer, 1995)

3.2.4 Mayor absorción

Absorción dérmica

Los niños tienen una mayor superficie cutánea que los adultos en relación con su masa corporal y experimentan un contacto más intenso con su entorno doméstico a través de ella, de forma que puede darse mayor absorción dérmica de sustancias químicas. La piel infantil es, además, más permeable que la adulta. En los

recién nacidos, la queratinización (el engrose y endurecimiento de la piel) no ocurre hasta los 3-5 días tras el parto, y el proceso se retrasa más en los prematuros (Bearer, 1995). Diversos estudios han mostrado una mayor absorción dérmica de toxinas de varios tintes, medicinas y desinfectantes en recién nacidos (Eichenfield y Hardaway, 1999).

Absorción gastrointestinal

La absorción gastrointestinal (GI) es mayor en niños menores de 6-8 meses de edad, cuyo inmaduro tracto GI muestra unos períodos de vaciado y tránsito intestinal prolongados. Esto significa que los bebés estarán más expuestos a las sustancias químicas ingeridas. Por ejemplo, los niños absorben el 50% del plomo ingerido frente al 10% absorbido por los adultos. Los recién nacidos no alcanzan los niveles de acidez estomacal adultos hasta varios meses después, lo que puede aumentar o disminuir la absorción de varios productos químicos (Bearer, 1995).

Absorción respiratoria

Los niños pequeños respiran, en proporción a su masa corporal, el doble de aire que los adultos. Por tanto, inhalan proporcionalmente más sustancias químicas del aire (Altshuler et al., 2003c).

Absorción cerebral

La barrera hematoencefálica (BHE) limita la habilidad de la mayoría de sustancias químicas para penetrar en el cerebro a través de la circulación. Los componentes liposolubles pueden cruzarla más fácilmente debido al alto contenido lipídico del cerebro. Sin embargo, la eficiencia de la BHE depende de la edad: se desarrolla gradualmente durante el crecimiento fetal y la primera infancia y

madura en la niñez (Altshuler et al., 2003c). Esta mayor permeabilidad a las sustancias químicas puede resultar en una mayor exposición del cerebro a las toxinas.

3.2.5 Distribución en el cuerpo

La composición de la sangre, del cuerpo y el tamaño de los órganos en lactantes y niños difieren de los de los adultos, lo que afecta a la distribución y al almacenamiento de las sustancias químicas y, por ende, a la exposición de los órganos y tejidos a sus efectos tóxicos. En la sangre, por ejemplo, los productos químicos pueden enlazarse a proteínas sanguíneas especiales que les impiden el acceso a sus órganos diana. Así, es menos probable que las sustancias químicas enlazadas causen efectos adversos en el cuerpo. Sin embargo, la sueroalbúmina, la principal proteína de unión de la sangre, sólo alcanza sus niveles adultos entre los 10 y los 12 meses (Altshuler et al., 2003c). Por tanto, los niños son más vulnerables a las toxinas en la infancia temprana, momento en el que carecen de esta protección. En este periodo de desarrollo también contienen un mayor porcentaje de agua y un mayor volumen de líquido extracelular que los adultos (75% del peso corporal en el momento del parto, comparado con el 50-60% de un adulto) y pueden, por tanto, transportar proporcionalmente más sustancias químicas en sus fluidos corporales.

En los niños mayores y en los adultos, la grasa puede actuar como tampón de las toxinas liposolubles, almacenándolas y liberándolas lentamente durante un periodo de tiempo. El feto en desarrollo carece de este regulador ya que tiene

poca grasa corporal hasta las últimas cuatro semanas de gestación (Moore y Persaud, 2003). De ahí que sea más probable que las sustancias químicas solubles en grasa se almacenen en los tejidos fetales con mayor contenido graso, como el altamente sensible cerebro en desarrollo.

Algunos órganos del niño son más grandes que en los adultos en relación con la masa corporal y, en proporción, el flujo de sangre hacia esos órganos también puede ser mayor. Por ejemplo, el cerebro infantil constituye un 13% de la masa corporal total, mientras que en el adulto, sólo constituye un 2% y el flujo cerebral en el niño es mayor por unidad de masa del peso cerebral que en el adulto (Altshuler et al., 2003c).

Todos estos factores pueden resultar en una mayor distribución y almacenamiento de ciertos productos químicos en los órganos de los niños y niñas. Un incremento en el almacenamiento puede aumentar la duración de la exposición a dichos productos, ya que éstos se liberan lentamente a lo largo del tiempo.

3.2.6 Metabolismo

Los niños y niñas tienen una mayor superficie cutánea en proporción a su masa corporal y, por tanto, pierden calor corporal más rápidamente. Esto requiere una mayor tasa de metabolismo basal que en los adultos y más oxígeno en relación con su peso. También tienden a ser más activos que los adultos, lo que aumenta su ritmo respiratorio y el metabolismo de la energía. Así, tanto su ingestión de comida como su inhalación de aire y su exposición a los contaminantes químicos

por masa corporal son más altas que las de los adultos.

3.2.7 Biotransformación de las sustancias químicas

La biotransformación de una sustancia química en sus metabolitos puede aumentar o disminuir su toxicidad y hacer más fácil o más difícil su eliminación del cuerpo. En los lactantes y niños, muchas de las vías de biotransformación más importantes no funcionan al nivel adulto y algunos procesos de transformación siguen diferentes vías (Bearer, 1995; McCarthy, 2003). Estas diferencias pueden resultar en incapacidad para metabolizar una sustancia química o en la producción de metabolitos diferentes en el feto en desarrollo o en el niño que en los adultos. La inmadurez puede ser una ventaja contra aquellos productos químicos en los que los metabolitos son más tóxicos que las formas de base; sin embargo, la reducida capacidad metabólica de los niños probablemente los expone a efectos adversos más graves que a los adultos.

3.2.8 Excreción y eliminación

Las sustancias químicas se pueden excretar en su forma inicial, como metabolitos o unidas con otras sustancias (conjugados) a través de las orina, las heces o el aire exhalado. Algunos compuestos químicos se transforman en productos solubles en agua, de forma que pueden ser excretados a través de los riñones, mediante filtración glomerular, difusión o secreción tubular. La filtración glomerular elimina la mayor parte de las toxinas, a menos que éstas estén fuertemente enlazadas con las proteínas del plasma.

El hígado y los riñones de los recién nacidos no están totalmente desarrolla-

dos y eliminan las toxinas más lentamente que en los adultos (McCarthy, 2003). La tasa de filtración glomerular de un neonato normal está alrededor del 50% del nivel adulto y sólo alcanzará su capacidad total alrededor de 12 meses después. La secreción tubular y el flujo de sangre renal alcanzan las tasas adultas hacia los 6-9 meses y los 5-12 meses respectivamente (McCarthy, 2003).

La combinación de diferencias de biotransformación y de funciones orgánicas inmaduras puede llevar a los neonatos a eliminar una sustancia química de su cuerpo entre 2 y 9 veces más tarde (como media), dependiendo de cuál sea la vía principal de eliminación para dicha sustancia (Ginsberg et al., 2002). En el 7% de los recién nacidos, este proceso puede ser más de 10 veces más largo (Hattis et al., 2003) que en los adultos.

4 CONTAMINANTES QUÍMICOS Y ENFERMEDAD

En el mundo están aumentando los casos de varias enfermedades no infecciosas a las que se cree que contribuyen factores medioambientales, aunque no se hayan podido identificar de forma específica. Todas estas enfermedades podrían tener su origen en la niñez y se sospecha que muchas son provocadas por daños sufridos por el niño o la niña durante su desarrollo, el período de la vida más susceptible a los riesgos químicos.

Muchos de los cientos de sustancias químicas que contaminan nuestros cuerpos son tóxicas también para otros seres vivos. Los efectos de estas sustancias en la salud humana están en su mayoría aún por explorar, en parte porque se encuentran en el medio ambiente en dosis que antes se consideraban inocuas. La investigación está ahora vinculando estudios en animales con dosis químicas bajas a una amplia gama de efectos sobre la salud que no se investigaron en los estudios con dosis altas, todos ellos relacionados con enfermedades observadas en humanos.

Esta sección revisa las enfermedades cuyos casos están aumentando y describe los períodos de desarrollo infantil en los que el niño es más vulnerable a los daños químicos. La última parte presenta las pruebas que se tienen actualmente de los efectos tóxicos de dosis bajas de contaminantes orgánicos persistentes y sus posibles vinculaciones con las enfermedades.

4.1 Enfermedades en aumento

4.1.1 Mortalidad infantil

Estados Unidos sigue teniendo una de las tasas más altas de mortalidad infantil, de partos prematuros y de neonatos de muy bajo peso en el mundo industrializado

(Altshuler et al., 2003a). La Tabla 4.1 muestra las 10 principales causas de mortalidad en recién nacidos en los EE. UU. Alrededor del 55% de estas muertes infantiles pueden atribuirse a:

- anormalidades congénitas
- complicaciones por bajo peso o parto prematuro
- síndrome de muerte súbita del lactante
- complicaciones en el parto

El riesgo de desarrollar estos desórdenes se incrementa por exposición a productos químicos. Y, aunque desciende el número de muertes debidas a otras causas, las anormalidades congénitas no parecen disminuir.

4.1.2 Enfermedades inmunológicas

La incidencia de asma, alergias y enfermedades autoinmunes está aumentando en todo el mundo:

- entre 100 y 150 millones de habitantes del mundo sufren asma y el número de muertes ha superado las 180.000 (WHO, 2002). En Europa Occidental, la incidencia de asma se ha doblado en los últimos 10 años (WHO, 2002). Aunque la mayoría de los casos están provocados por alergia, existen muchos en los que no se ha podido determinar ninguna causa alérgica.
- una de cada cuatro personas en Reino Unido (15 millones) sufren alergia en algún momento de sus vidas. La incidencia parece estar aumentando a una velocidad del 5% al año, siendo niños la mitad de los afectados actualmente (Allergy UK, 2003).

- una de cada 31 personas en EE. UU. (más de 8,5 millones) padecen enfermedades autoinmunes como la diabetes, la artritis reumática y la esclerosis múltiple, siendo la incidencia en las mujeres 2,7 veces superior que en los hombres (Jacobsen et al., 1997).

Si bien no existe ninguna duda sobre la predisposición genética como determinante fundamental de las enfermedades inmunológicas, los factores medioambientales siguen desempeñando un papel en su desarrollo. Varios estudios muestran que ciertas sustancias químicas provocan cambios en el sistema inmunológico -desde variaciones en los parámetros inmunológicos, como los niveles de anticuerpos y el número de leucocitos, que afectan a la capacidad del cuerpo para luchar contra las infecciones y el cáncer hasta ocasionar alergias y enfermedades autoinmunes.

La capacidad de respuesta inmunológica para toda la vida se determina durante el desarrollo prenatal y el principio del postnatal (EHP, 1996; Luster et al., 2003). El deterioro del sistema inmunológico puede derivarse de alteraciones en el desarrollo del sistema inmunológico y ser de larga duración. Los efectos podrían no manifestarse en el momento del nacimiento y no aparecer de hecho hasta la edad adulta (EHP, 1996).

Los productos químicos también pueden empeorar los síntomas de las enfermedades inmunológicas. Por ejemplo, los niños son especialmente susceptibles de desarrollar síntomas asmáticos y otros problemas respiratorios al estar expuestos a la contaminación del aire (Altshuler et al., 2003a).

4.1.3 Cánceres

El cáncer es la causa del 26% de las muertes sucedidas en Reino Unido y la segunda causa de mortalidad en EE. UU. (Cancer Research UK, 2003b; Anderson, 2001). Se calcula que una de cada tres personas desarrollará un cáncer durante su vida. En la actualidad, alrededor de 1,2 millones de personas en Reino Unido ya han sido diagnosticadas como enfermos de cáncer (Cancer Research UK, 2003a).

El cáncer es la tercera causa de muerte más importante entre los niños de entre uno y 19 años (Anderson, 2001). La incidencia de cáncer infantil ha aumentado en los Estados Unidos en un 26% entre 1975 y 1999. Se calcula que los mayores incrementos se han producido en los casos de cáncer cerebral y otros cánceres del sistema nervioso (50% del aumento) y en la leucemia linfocítica grave (62%). Sólo entre el 5 y el 10% de los cánceres se han podido relacionar con factores genéticos. El resto parece estar relacionado con una amplia variedad de factores medioambientales.

La mayor parte de los cánceres infantiles son diferentes a los de los adultos y afectan a una mayor variedad de tipos de células. Algunos están relacionados con alteraciones genéticas o cromosómicas específicas, que con toda probabilidad ocurren durante la concepción o al poco tiempo (Altshuler et al., 2003a). Otros parecen estar vinculados al mal desarrollo, o disgenia, de órganos o tejidos (Sonnenschein y Soto, 1999). Se considera que estos tejidos están en un estado premaligno ya que tienen un alto riesgo de desarrollar un cáncer. Algunos de estos cánceres, como el tumor hepático hepatoblastoma, aparecen en la infancia temprana.

na. Otros, como el cáncer testicular en testículos no descendidos, pueden aparecer más tarde. En contraste, los cánceres adultos afectan mayoritariamente a las células epiteliales que revisten los órganos y estructuras y se cree que resultan de la lenta acumulación de daños genéti-

cos o estructurales debidos al envejecimiento o a la exposición a factores medioambientales. La sensibilidad a los agentes cancerígenos de las sustancias químicas es mucho mayor durante los períodos prenatal y postnatal.

Tabla 4.1

Tasas de mortalidad infantil y porcentaje del total de muertes infantiles por las 10 principales causas de mortalidad infantil en 1999 en EE. UU.

Clasificación	Causa de muerte	Tasa de mortalidad ¹	Total de muertes (%)
NA	Todas	705,6	100
1	Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas	138,2	19,6
2	Desórdenes relacionados con una gestación corta y bajo peso de nacimiento, no clasificables en ninguna otra categoría	110,9	15,7
3	Síndrome de muerte súbita del lactante	66,9	9,5
4	Neonatos afectados por complicaciones de la madre durante el embarazo	35,3	5,0
5	Enfermedad de la membrana hialina	28,0	4,0
6	Neonatos afectados por complicaciones de la placenta, el cordón umbilical o las membranas	25,9	3,7
7	Accidentes (heridas no intencionadas)	21,3	3,0
8	Septicemia bacteriana del neonato	17,5	2,5
9	Enfermedades del sistema circulatorio	16,8	2,4
10	Atelectasia ²	16,3	2,3
NA	Otras causas	228,3	32,4

¹ Muertes por cada 100.000 nacidos vivos

² La atelectasia es un colapso del tejido pulmonar que afecta a un pulmón o a una parte del mismo. La atelectasia congénita puede ser el resultado de un fallo en la expansión pulmonar en el parto y puede estar localizada o afectar a los dos pulmones.

(Datos procedentes de Hoyert et al., 2001).

4.1.4 Enfermedades del sistema nervioso
Parece existir una epidemia de discapacidades de desarrollo, aprendizaje y comportamiento en la infancia (Shettler et al., 2000). Alrededor del 17% de los niños en EE. UU. sufren alguna de estas discapacidades. El número de niños tratado por trastorno por déficit de atención (TDA) y por trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDA-H) ha aumentado dramáticamente en los últimos 10 años (Houlihan et al., 2003; Shettler et al., 2000). La incidencia registrada de autismo también está creciendo (Houlihan et al., 2003). Aunque se desconocen las causas, se cree que la exposición química podría contribuir a esta mayor incidencia (Woodward, 2001).

Las enfermedades neurodegenerativas, como la de Parkinson, también pueden estar provocadas por sustancias químicas; se han relacionado, por ejemplo, con la exposición a metales pesados, plaguicidas, y humo del tabaco (Siderowf y Stern, 2003; Woodward, 2001).

4.1.5 Desórdenes del desarrollo y del sistema reproductor

Los desórdenes del sistema reproductor, especialmente en los hombres, están aumentando:

- El recuento espermático está disminuyendo un 1% al año en muchas zonas de los países industrializados. Existen significativas diferencias regionales en los recuentos espermáticos, que no pueden explicarse por factores genéticos (Swan et al., 2000).
- La incidencia de hipospadia, una anomalía congénita en el pene que consiste en que la apertura de la uretra ocurre en la base del órgano en vez de en su punta,

se duplicó en EE. UU. entre 1970 y 1993 (Paulozzi et al., 1997).

- La criptoquidia, en el que los testículos no descienden hasta el escroto antes del nacimiento, se da en un 2-5% de los bebés varones en los países occidentales y el porcentaje se está incrementando. Los hombres nacidos con este defecto también corren un riesgo mayor de desarrollar un cáncer testicular o de mama (Paulozzi, 1999).
- El cáncer testicular también se está extendiendo en algunas partes del mundo. Es el cáncer más común en los varones de entre 20-34 años (Huyghe et al., 2003).

En conjunto, las disfunciones testiculares, la hipospadia, la criptoquidia y un mayor riesgo de cáncer testicular se conocen como “síndrome de disgenesia testicular”. Está reconocido que probablemente se deba a una disrupción de las hormonas sexuales durante el desarrollo (Skakkebaek et al., 2001). El decreciente número de nacimientos de varones respecto al de mujeres en muchos países industrializados también podría estar relacionado con estos defectos del sistema reproductor masculino (Davis et al., 1998; Grech et al., 2003).

También ha disminuido la edad media del inicio de la pubertad en algunos grupos étnicos en EE. UU. y otros países (Herman-Giddens et al., 1997; Krstevska-Konstantinova et al., 2001). La pubertad precoz está asociada a problemas de crecimiento y a un comienzo temprano de comportamientos de riesgo, desórdenes en la función endocrina y reproductora y a un mayor riesgo de cáncer (Alshuler et al., 2003b).

Se ha identificado una amplia variedad de sustancias químicas que actúan como disruptores endocrinos, ya que imitan o contrarrestan el efecto de las hormonas, y/o alteran la síntesis y el metabolismo de éstas y de sus receptores. Los disruptores endocrinos químicos pueden estar desempeñando un papel en el aumento de los desórdenes del desarrollo y del sistema reproductor.

4.2 Etapas vulnerables en el desarrollo celular

4.2.1 Control de la división celular

El proceso mediante el que una célula reproduce su ADN y se divide para producir nuevas células se denomina ciclo celular. La célula atraviesa cuatro fases: expresión genética y síntesis de proteínas (G₁), preparación de la célula para la reproducción de su ADN (S), crecimiento de la célula y más síntesis de proteínas (G₂) antes de la mitosis (M₁) o división de la célula. Este proceso implica la interacción de muchos procesos metabólicos y de control, cualquiera de los cuales podría ser diana de alguna toxina. Existen mecanismos de control a lo largo del ciclo celular para prevenir que la célula pase a la fase siguiente si las anteriores no se han completado adecuadamente. Cada uno de los 210 tipos de células del cuerpo humano tiene un ciclo celular con una longitud determinada, que puede ser de unas horas, de varios meses, o incluso de más. Un ciclo corto, con una actividad metabólica más rápida, produce generalmente células más vulnerables a los efectos tóxicos.

Las células embrionarias tienen por lo general ciclos muy cortos. Al principio del embarazo, por ejemplo, el cerebro

crece a una velocidad de 250.000 células por minuto (Chudler, 2003). Un fallo común en las células embrionarias de ciclo rápido evita los mecanismos de control G₂. Si una toxina inhibe las moléculas del mecanismo de control, el ciclo celular puede continuar sin que se hayan cumplido todas las especificaciones, lo que puede llevar a anomalías celulares y/o a la muerte celular (Altshuler et al., 2003b).

4.2.2 Muerte celular programada

El tipo y el número de células en órganos específicos están controlados tanto por la producción como por la eliminación mediante muerte celular programada o apoptosis. Por ejemplo, la apoptosis elimina las membranas entre los dedos, y las poblaciones celulares del sistema inmunológico que podrían provocar enfermedades autoinmunes. La apoptosis juega un papel fundamental en el desarrollo del sistema nervioso desde la proliferación temprana de las células cerebrales y durante la vida postnatal.

La alteración de los patrones normales de apoptosis, por modificación de la expresión genética o fallo en los mecanismos de señalización, está implicada en una gran variedad de enfermedades como las autoinmunes y algunos cánceres. Por ejemplo, la persistencia de las células madre renales, que deberían desaparecer entre las semanas 6 y 4 antes del nacimiento, puede hacerlas vulnerables a las exposiciones postnatales, que las transforman en el tumor de Wilm, un cáncer infantil relativamente común (Sharpe y Franco, 1995). Una apoptosis desordenada durante el desarrollo embrionario puede aumentar el riesgo de enfermedades neurodegenerativas, como la de

Parkinson o la de Alzheimer (Brill et al., 1999).

4.2.3 Expresión génica

La expresión génica, es decir, la transcripción del ADN en ARN y la traducción de éste en proteínas, controla la división, la apoptosis y la actividad metabólica de la célula. Durante el desarrollo, la expresión génica es extraordinariamente activa. Se expresan una gran proporción de genes y muchos de ellos se activan o desactivan para controlar las funciones celulares. Una tasa de actividad tan alta proporciona una gran variedad de oportunidades a las sustancias químicas para interferir en el desarrollo celular mediante una interacción directa con el ADN. Esto altera la expresión génica o las proteínas expresadas, como las enzimas y las moléculas de control.

La señalización celular dentro y entre células es clave para la expresión génica, la migración celular y otros mecanismos de desarrollo. Las toxinas que interfieren con estos procesos moleculares vitales pueden causar daños en el desarrollo infantil. El desarrollo cerebral, por ejemplo, puede verse afectado si toxinas conocidas, como el alcohol y el metilmercurio, alteran la transducción de señal de los neurotransmisores (Altshuler et al., 2003b). La disrupción de los procesos de señalización celular también se ha relacionado con el desarrollo de cáncer (Sonnenschein y Soto, 1999).

4.2.4 Diferenciación y madurez celular

Las células se diferencian y maduran hasta alcanzar su forma y función específicas dentro del órgano o tejido al que pertenecen. Esto se produce bajo el control de la señalización inter e intracelular.

Si las células no llegan a diferenciarse adecuadamente debido a una interferencia química o de otro tipo, la función orgánica se verá comprometida y la supervivencia fetal estará en peligro. Estas células indiferenciadas también serán más vulnerables a posteriores efectos de las sustancias químicas, especialmente a aquellos que pueden causar cáncer. Por ejemplo, las alteraciones en el desarrollo durante la organogénesis del hígado, durante el primer trimestre de embarazo, pueden conducir al hepatoblastoma del embrión. Los bebés que nacen con un peso extremadamente bajo tienen 100 veces más posibilidades que los de peso normal de desarrollar hepatoblastoma. Este problema se ha asociado a causas medioambientales (Ikeda et al., 1997; Maruyama, 1999).

4.3 Etapas vulnerables en el desarrollo infantil

4.3.1 Desarrollo de las células germinales

El espermatozoides y los óvulos (células germinales) comienzan a desarrollarse en el feto y maduran durante la pubertad. En los varones, las células germinales primordiales se desarrollan in utero. A partir de la pubertad experimentan constantes ciclos de crecimiento, división celular, mitosis y meiosis para producir espermatozoides. En las mujeres, las células germinales experimentan mitosis y la primera fase de la meiosis durante la vida fetal. En la pubertad existen alrededor de 400.000 folículos primarios. Durante cada ciclo menstrual, madura un grupo de folículos y se libera un óvulo.

Las células germinales pueden dañarse durante su desarrollo en el feto, en la

niñez y en la vida adulta. Las sustancias químicas que dañan las células pueden perjudicar la fertilidad adulta y desembocar en problemas de salud congénitos para la descendencia. El sistema reproductor masculino es especialmente sensible a los productos químicos debido a su rápido ciclo celular.

4.3.2 Desarrollo embrionario y fetal

Desde el momento en que se unen el óvulo y el espermatozoide (concepción) hasta el nacimiento, la vida humana crece rápidamente desde una sola célula hasta convertirse en un niño. Debido a la complejidad y a la velocidad del desarrollo y a la alta tasa de crecimiento en el período prenatal, este estadio es más vulnerable a la exposición medioambiental que cualquier otro período. El desarrollo prenatal se divide en tres periodos principales:

- Periconceptual -semanas 1-2 tras la fertilización
- Embrionario -semanas 3-7
- Fetal -semanas 8-38.

Durante el período periconceptual, el cigoto experimenta una rápida división celular, se implanta en la pared del útero y forma el embrión. Durante este período, las exposiciones medioambientales peligrosas normalmente causan la muerte, provocando un aborto espontáneo (Moore y Persaud, 2003).

La mayoría de los órganos importantes comienzan a formarse durante el período embrionario y su crecimiento y desarrollo continúan durante el estadio fetal y la infancia, para algunos sistemas. El período de desarrollo de los órganos varía de entre 3-8 semanas a 12-16 semanas, depen-

diendo de qué sistema de órganos se trate. El período crítico de desarrollo cerebral, por ejemplo, es el más largo, con 3-16 semanas de duración. La alteración del desarrollo durante este tiempo puede provocar importantes problemas en la estructura de los órganos u en otras estructuras. Aunque puede causar la muerte, es más probable que provoque importantes malformaciones físicas (anomalías genéticas). Tanto el órgano afectado como la anomalía que resulta dependen en gran medida del producto químico y de la edad del embrión o el feto. Por ejemplo, el fármaco dietilestilbestrol causó dos veces más anomalías genéticas en los bebés varones si las madres tomaban la medicación antes de la undécima semana que si lo hacían después (Moore y Persaud, 2003).

Durante los últimos periodos del desarrollo, las exposiciones medioambientales pueden resultar perjudiciales para el crecimiento, causar defectos fisiológicos o deficiencias funcionales. Estos efectos pueden derivar en bajo peso en el nacimiento, parto prematuro, complicaciones en el embarazo o muerte fetal tardía (Moore y Persaud, 2003).

4.3.3 Primera infancia y niñez

Las principales estructuras del cerebro y otros sistemas continúan desarrollándose a lo largo de la infancia. Por ejemplo, en el cerebro y en el sistema nervioso, la migración neuronal, la proliferación de células y la formación de la sinapsis son muy activas desde el momento del nacimiento hasta los tres años de edad. El desarrollo del revestimiento celular alrededor de las fibras nerviosas continúa durante al menos 10 años (Rice y Barone, 2000).

El sistema inmunológico se desarrolla de forma extensa durante la niñez creando memoria inmune (la capacidad de reconocer y responder a las proteínas y a los organismos extraños) (Luster et al., 2003). Un desarrollo inadecuado del sistema inmunológico puede causar alergias y enfermedades autoinmunes más adelante en la vida.

4.3.4 Pubertad

El crecimiento físico y la madurez continúan a lo largo de la pubertad, especialmente la maduración sexual. Este proceso viene acompañado de complejas interacciones entre el sistema nervioso central y los órganos secretores de hormonas, que pueden verse afectados por los factores medioambientales.

4.4 Efectos de los contaminantes químicos en la salud

Un creciente repertorio bibliográfico está relacionando los estudios sobre dosis bajas de sustancias químicas en animales con una amplia variedad de efectos en la salud. Hasta ahora estos efectos se habían ignorado en los estudios sobre dosis altas. Se trata de cambios sutiles pero importantes en las funciones de sistemas de órganos aparentemente ilesos, que incluyen alteraciones en las funciones inmunológicas, en la actividad enzimática, en los niveles hormonales, en los patrones neurocomportamentales, en el crecimiento de los órganos y en los niveles de neurotransmisores. Se ha detectado que durante el desarrollo fetal y la infancia la exposición en dosis bajas puede producir efectos más graves que las exposiciones similares durante la edad adulta. Es más fácil relacionar estos estudios con la salud humana que las investigaciones sobre

dosis altas, porque están dentro del rango de dosis habituales de las actividades hormonales normales y de las concentraciones de contaminantes químicos en el cuerpo. Los estudios sobre dosis bajas también demuestran que las sustancias químicas pueden producir un espectro de efectos sobre la salud y los órganos diana diferentes dependiendo de la dosis. Por ejemplo, muchos simuladores de hormonas responden de forma contraria a dosis bajas y altas (lo que se conoce como respuesta bifásica).

Aunque los estudios sobre dosis bajas en animales son difíciles de relacionar con los humanos, es probable que constituyan el mejor indicador de toxicidad del que disponemos. Es difícil encontrar pruebas directas del efecto de los contaminantes químicos sobre la salud humana, ya que no existen grupos de control para comparar: todos estamos expuestos a multitud de sustancias químicas en niveles que varían ampliamente. Además, existen pocos datos sobre los efectos combinados de las distintas sustancias: se tiende a examinar cada una por separado.

Comprender los efectos completos sobre los humanos requeriría examinar todos los compuestos simultáneamente a niveles bajos. Por ejemplo, si una sustancia altera el sistema inmunológico y otras causa cambios cancerígenos en ciertas células, podría ocurrir que éstas últimas pasaran desapercibidas para las células inmunológicas alteradas. Los productos con efectos similares, como los simuladores del estrógeno, si se unen pueden ser suficientemente fuertes como para desequilibrar el metabolismo hormonal. Los pocos estudios que han combinado dos o más sustancias químicas apoyan esta suposición.

Los COPs que exponemos a continuación son todos tóxicos en animales. Los estudios sobre dosis bajas varían considerablemente, pero todos han demostrado tener efectos en los animales. Las escasas investigaciones sobre seres humanos prueban que son una amenaza seria para nuestra salud.

4.4.1 Alquilfenoles

Estos compuestos bioacumulables son principalmente disruptores endocrinos. El nonilfenol ha sido recientemente clasificado en la UE como una sustancia tóxica de categoría 3 para el sistema reproductor, en términos de fertilidad y desarrollo humanos.

En las aguas residuales, los alquilfenoles etoxilados se degradan en alquilfenoles. En el hígado, la enzima P-glicoproteína degrada y protege al organismo de los alquilfenoles etoxilados tóxicos, pero los alquilfenoles resultantes son estrogénicos (Loo y Clarke, 1998). El octilfenol y el nonilfenol son los compuestos químicos más estudiados de este grupo.

Tanto el nonilfenol como el octilfenol muestran actividades estrogénicas y antiandrogénicas (Lee et al., 2003a; Paris et al., 2002). A pesar de tener una menor afinidad de enlace con los receptores de estrógeno, el nonilfenol es un estrógeno más poderoso que el octilfenol, ya que el suero tiene un efecto protector más fuerte contra el octilfenol. Éste es un hallazgo importante que se debe considerar al comparar los niveles dietéticos y los efectos reales de estos y otros simuladores del estrógeno (Nagel et al., 1997 y 1999).

Toxinas que afectan a la reproducción y al desarrollo

Dos estudios sobre dosis bajas en el desarrollo de roedores proporcionan ejemplos de los efectos de los alquilfenoles en la reproducción y el desarrollo. Sharpe et al. (1995) demostraron que la exposición prenatal y postnatal a octilfenoles durante un período de tiempo relativamente corto causaba una disminución en la capacidad reproductiva que consistía en la reducción del tamaño testicular y de la producción diaria de espermatozoides (Tabla 4.2). Un estudio multigeneracional en ratones demostró que el nonilfenol dañaba tanto a los progenitores como a su descendencia (Kyselova et al., 2003) y sus efectos predominantes afectaban al tamaño de los órganos reproductores, a la calidad del esperma y a la fertilidad (Tabla 4.3).

Inmunotoxinas

Algunos estudios preliminares muestran que el nonilfenol podría provocar también alteraciones en el sistema inmunológico humano. Por ejemplo, los estudios *in vitro* con células mamarias humanas muestran que el nonilfenol inhibe la producción de una quimioquina de monocitos, una sustancia química que atrae y activa monocitos, un importante grupo de glóbulos blancos (Inadera et al., 2000). En los ratones, el nonilfenol también incrementa la producción del mensajero químico Interleucina-4 (IL-4) en los linfocitos T y de los niveles de anticuerpos, ambos (IL-4 e IgE) muy importantes en relación con las alergias. El nonilfenol puede, por tanto, aumentar las respuestas alérgicas (Lee et al., 2003b).

4.4.2 Bisfenol A

Según la UE, el bisfenol A es otra sustancia tóxica para la reproducción de categoría 3. El bisfenol A se une a los receptores de estrógeno de los linajes de células humanas e imita todos los patrones de estrogenicidad, confirmando así que es

uno de los compuestos químicos estrogénicos más fuertes (Meerts et al., 2001; Olsen, 2003). De hecho, aunque el bisfenol A muestra una menor afinidad de enlace *in vitro* que el octilfenol, su actividad estrogénica en los ratones puede ser 500 veces más poderosa debido a sus interacciones con el suero (Nagel et al., 1997 y 1999).

El bisfenol A sigue la clásica curva dosis-efecto en U, conocida en varias hormonas e imitadores de hormonas. Por ejemplo, en las células embrionarias, las bajas concentraciones de bisfenol A aumentan la velocidad de desarrollo, mientras que las concentraciones 100.000 veces más altas, la disminuyen (Takai et al., 2000 y 2001). En las células de cáncer de próstata, el bisfenol A aumenta la proliferación celular en concentraciones 100 veces más bajas que los niveles que inhiben el crecimiento celular (Wetherill et al., 2002).

Toxinas que afectan a la reproducción y al desarrollo

Se han demostrado los efectos del bisfenol A sobre la salud en cada vez mayor número de estudios llevados a cabo en animales, a niveles 2.500 veces más bajos que la dosis “sin efecto observable”, según la EPA. Los resultados adversos varían desde alteraciones de los órganos reproductores masculinos y comportamientos agresivos a crecimiento anormal de las glándulas mamarias, pubertad prematura y lactancia reducida (Tabla 4.4). En la infancia se ingiere una tasa diaria de 1,6 µg/kg/día de bisfenol A en diversos preparados, lo que deja un escaso margen de seguridad teniendo en cuenta las dosis que causan efectos en animales (tan bajas como de 2 µg/kg/día) (Houlihan et al., 2003).

Tabla 4.2

Efectos del 4-octilfenol en el sistema reproductor tras la exposición prenatal y postnatal a través del agua bebida.

Exposición	Niveles (µg/l) ¹	Efectos ²
Postnatal	100	aumento del peso corporal aumento del peso de los riñones descenso del peso de los testículos
Fetal y postnatal	100	descenso del peso de los riñones descenso del peso de los testículos descenso del peso de la próstata
Postnatal	1000	descenso del peso de los testículos aumento del peso de los riñones
Fetal y postnatal	1000	descenso del peso de los testículos descenso del peso de la próstata descenso de la producción de espermatozoides

1 Es probable que los niveles de ingestión de la madre de 125mg/kg/día durante hasta 2 días después del parto hasta 370 mg/kg/día justo antes del destete sean estimaciones excesivas de ingestión para el grupo 1000mg/l.

2 Todos los cambios en el peso de los órganos son relativos al peso corporal. (Datos según Sharpe et al., 1995)

Tabla 4.3

Efectos reproductivos del nonilfenol tras la exposición multigeneracional a través del agua bebida.

Generación	Niveles (µg/l) ¹	Efectos ²
Padre	50	descenso del peso de los testículos descenso del peso de los riñones 14% daño en el esperma
	500	aumento del peso de la epididimis 10% daño en el esperma
Madre	50	descenso del peso corporal descenso del peso de los riñones
	500	descenso del peso de los riñones
F1 hijo macho	50	descenso del peso de la próstata 26% descenso del peso del hígado
	500	aumento del peso corporal descenso del peso de los testículos 26% descenso del peso del hígado
F2 hijo macho	50	descenso del tamaño de la camada
	500	descenso del tamaño de la camada

1 No se informó de los niveles reales de ingestión.

2 Todos los cambios en el peso de los órganos son relativos al peso corporal. (Datos según Kyselova et al., 2003)

Inmunotoxinas

Varios estudios demuestran que el bisfenol A también puede afectar al sistema inmunológico de las siguientes formas:

- reduciendo la producción en ratones de ácido nítrico macrófago y de factor de necrosis tumoral, una sustancia que inhibe el crecimiento del tumor (Kim y Jeong, 2003).
- haciendo que las células de cáncer de mama inhiban la producción de una quimioquina de monocito, una sustancia que atrae y activa los monocitos (Inadera et al., 2000).
- aumentando las respuestas de proliferación y la producción de quimioquina de los linfocitos T (Yamashita et al., 2003)
- aumentando la producción de IL-4 en las células T de ratones y los niveles de anticuerpos IgE, ambos factores importantes en los casos de alergia (Lee et al., 2003b).

Estudios en seres humanos

Los pocos estudios disponibles sobre humanos asocian sin duda el bisfenol A con la salud humana.

Los niveles de bisfenol A en el suero son más altos en los hombres y en las mujeres con síndrome de poliquistosis ovárica que en las mujeres que no padecen esta enfermedad. Estos niveles se correlacionan con los de testosterona, lo que indica que pueden darse diferencias en el metabolismo andrógeno del bisfenol A (Takeuchi y Tsutsumi, 2002). Éste es un

factor que debe considerarse al comparar los niveles de exposición con los posibles efectos sobre la salud.

También se ha descubierto bisfenol A en el fluido folicular de los ovarios de mujeres que necesitaban tratamiento de fecundación *in vitro* (Ikezuki et al., 2002). Las madres embarazadas de fetos con anomalías cromosómicas tenían mayores concentraciones de bisfenol A en el suero que aquellas cuyos fetos eran normales (Yamada et al., 2002).

Se han encontrado concentraciones de bisfenol A en niveles cinco veces más altos en el fluido amniótico a las 15-18 semanas de gestación que en otros fluidos (Ikezuki et al., 2002). Éste es un período vital en el desarrollo de los órganos y subraya la exposición incrementada y la susceptibilidad del feto en desarrollo ante los productos químicos que contaminan a las mujeres embarazadas.

4.4.3 Pírorretardantes bromados

La mayoría de los pírorretardantes bromados (PRBs) son persistentes y/o bioacumulativos y varios son disruptores endocrinos. Están extendidos hasta en el Ártico, donde sus concentraciones en focas crecen exponencialmente (Ikonomou et al., 2002).

Los datos sobre toxicidad en los PRBs son extremadamente limitados y se centran principalmente en los estudios sobre dosis altas de PBDEs en animales. El perfil tóxico de los PBDEs está probando ser muy similar al de los PCBs. Su toxicidad incluye defectos de nacimiento, daños en

Tabla 4.4

Dosis de bisfenol A que se considera segura en comparación con las pruebas de toxicidad por dosis bajas en roedores.

Efectos	Dosis (mg/kg/día)	Referencia
Dosis que se considera segura para animales	5,0	US EPA, 1993
Dosis que se considera segura para humanos*	0,05	US EPA, 1993
Efectos sobre la vagina	0,100	Schonfelder et al., 2002a
Aumento del tamaño de la próstata	0,050	Gupta et al., 2000 Ramos et al., 2003
Alteraciones a largo plazo en los patrones de comportamiento en la adolescencia y la edad adulta	0,040	Adriani et al., 2003
Desarrollo anormal de la próstata	0,025	Ramos et al., 2001
Crecimiento anormal de las glándulas mamarias (cambios asociados con la carcinogénesis)	0,025	Markey et al., 2001
Producción reducida de espermatozoides	0,020	vom Saal et al., 1998 Sakaue et al., 2001
Pubertad prematura en niñas	0,020	Honma et al., 2002
Alteraciones en el cuidado materno	0,010	Palanza et al., 2002
Pubertad prematura en niñas	0,0024	Howdeshell et al., 1999
Alteraciones en las glándulas reproductoras masculinas	0,002	vom Saal et al., 1998
Aumento del peso de la próstata adulta	0,002	Nagel et al., 1997 Nagel et al., 1999
Reducción del peso de los testículos	0,002	Kawai et al., 2003
Reducción de los enzimas antioxidantes en el hígado	0,002	Bindhumol et al., 2003
Activación temporal del comportamiento agresivo	0,002	Kawai et al., 2003

* La dosis de referencia (DRf) oral es un cálculo de la exposición diaria a la población humana (incluyendo los subgrupos sensibles) que probablemente carece de un riesgo apreciable de efectos deletéreos durante toda la vida.

el hígado y los riñones, desequilibrios tiroideos y daños neurológicos en animales y humanos. En general, los penta-BDEs parecen ser los más tóxicos (Darnerud et al., 2001; Darnerud, 2003).

Los datos sobre TBBP-A y HBCD son prácticamente inexistentes. Los estudios *in vitro* sobre TBBP-A indican efectos tóxicos sobre el sistema inmunológico y tiroideo, mientras que el HBCD parece afectar al hígado y al tiroides (Darnerud et al., 2001; Darnerud, 2003).

Toxinas que afectan al tiroides

La similitud entre PBDEs y PCBs y las hormonas tiroideas puede ser el sustento de su toxicidad: los PCBs, PBDEs y las hormonas tiroideas consisten en dos ani-

llos de seis carbonos sustituidas con halógenos como cloro, bromo o yodo respectivamente (Fig. 4.1). Los estudios *in vitro* muestran que los metabolitos del PBDE, así como el penta bromofenol (PBP) y el TBBP-A compiten fuertemente con la hormona tiroidea, tiroxina, por enlazarse con la proteína de enlace de la tiroxina en el suero, la transtiretina (Meerts et al., 2000). Es probable que en el cuerpo, los PBDEs y sus metabolitos desplacen a las hormonas tiroideas lejos de la transtiretina y provoquen, de esta forma, un aumento del metabolismo de la hormona y, por tanto, un descenso de sus niveles en el suero. Los autores creen que los efectos *in vivo* de los PRBs sobre el tiroides pueden ser comparables a los efectos endocrinodisruptores de los PCBs

(Meerts et al., 2000). Puesto que el desarrollo del sistema nervioso central depende en gran medida de las hormonas tiroideas, las alteraciones de la homeostasis tiroidea pueden desencadenar defectos neuroconductuales permanentes.

Neurotoxinas

Los PBDEs, como el BDE-209, se pueden absorber durante la vida neonatal, distribuirse por todo el cuerpo y concentrarse en el cerebro. Los PBDEs inducen efectos neurotóxicos durante el desarrollo en ratones adultos, que empeoran con la edad y conllevan comportamientos anormales. Parece que estos efectos sólo pueden inducirse durante un determinado período crítico de la vida neonatal (Viberg et al., 2003). Por ejemplo, la exposición perinatal a PBDEs en niveles a partir de 0,6 mg/kg produjo diversas alteraciones del comportamiento en ratones, siendo el principal efecto una marcada hiperactividad en la edad adulta (Branchi et al., 2002 y 2003). También se hallaron déficits de aprendizaje y memoria en animales expuestos durante el período neonatal (Eriksson et al., 2001). Un reciente estudio muestra que el HBCD también tiene efectos comportamentales en los ratones neonatos en niveles de 0,9 mg/kg (citado en Darnerud, 2003).

Un estudio sobre ratas demostraba que, en un nivel de concentración similar a los encontrados en estudios sobre los PCBs y el éxtasis, el HBCD y el TBBP-A inhiben la absorción en las neuronas de los neurotransmisores dopamina, glutamato y ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Mariussen y Fonnum, 2003).

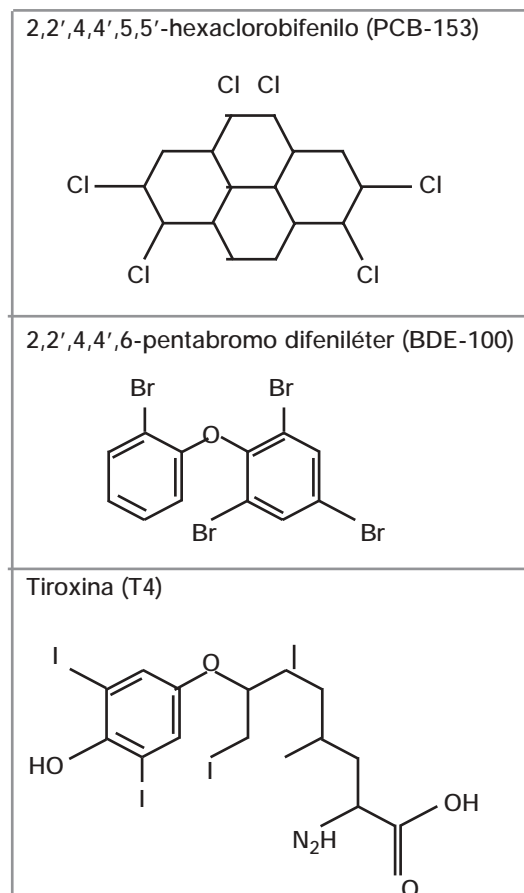
Efectos estrogénicos

Una serie de PBDEs y compuestos bro-

mados del bisfenol A, como el TBBP-A, muestran estrogénicidad en células humanas y se enlazan con los receptores de estrógenos (Meerts et al., 2001). El metabolismo de los PBDEs para convertirse en derivados hidroxilados produce simuladores de estrógeno más potentes. Los compuestos bromados del bisfenol A con menor contenido en bromo mostraron el mayor efecto, y entre los PBDEs, fueron el BDE-100, el BDE-75 y el BDE-51 los que mostraron mayor actividad. El TBBP-A no imita todos los patrones del estrógeno examinado y, por tanto, podría

Figura 4.1

La similitud estructural entre los pirorretardantes bromados, los éteres difenil polibromados (PBDEs), los bifenoles policlorados (PCBs) y las hormonas tiroideas puede ser el sustento de su toxicidad.



causar una respuesta estrogénica desequilibrada (Olsen et al., 2003).

Promotores del cáncer

Tres PBDEs (mono-, di- y tetra-BDE) inducen recombinaciones genéticas intragénicas en las células mamarias, lo que se sabe que provoca cierto número de enfermedades, incluyendo el cáncer (Helleday et al., 1999). El fosfato de tris(2,3-dibromopropil) y su metabolito C_3H_3BrO pueden ser clastógenos, sustancias químicas que causan rotura en los cromosomas (van Beerendonk et al., 1994).

4.4.4 Compuestos organoestánicos

Los compuestos organoestánicos son sustancias persistentes y se acumulan en todo el cuerpo, principalmente en el hígado y los riñones. Los tri-estánicos, como el TBT y el TPT, están todos listados como venenosos y descritos como toxinas respiratorias, fetotoxinas, toxinas reproductivas, inmunotoxinas, posibles cancerígenos, irritantes cutáneos y respiratorios y alérgicos (Norris, 1994; van Heijst, 1994).

La toxicidad de los compuestos organoestánicos radica principalmente en el hecho de que son poderosos inhibidores metabólicos: inhiben una variedad de enzimas responsables del metabolismo, la señalización y la regulación de multitud de funciones celulares. Esto puede tener una variedad de efectos según la concentración y el órgano diana (Norris, 1994).

Toxinas que afectan a la reproducción y al desarrollo

Los compuestos organoestánicos son muy conocidos como disruptores endocrinos de efectos devastadores en los moluscos marinos. El TBT y el TPT inhi-

ben una variedad de enzimas responsables de la producción de las hormonas esteroides masculinas y femeninas (estrógenos, testosterona, y estradiol) (Doering et al., 2002; Lo et al., 2003; Steckelbroek et al., 2001). Aunque no existen estudios sobre los efectos a dosis bajas en el desarrollo en mamíferos, se sabe que una activación insuficiente de las hormonas masculinas causa desórdenes en el desarrollo del aparato reproductor masculino.

Un estudio reciente sugiere que los compuestos organoestánicos, a dosis relativamente bajas, también pueden atacar el tiroides materno provocando ciertos efectos en el desarrollo *in utero* (Adeeko et al., 2003). Estos efectos varían dependiendo de la dosis, pero parecen estar ligados a la reducción de tiroxina y triyodotiroxina en el suero materno durante la gestación. Los efectos incluyen el aumento de peso de la madre, el aumento de la pérdida post-implantación, la disminución del tamaño de la camada, la disminución del peso del feto, retrasos en el desarrollo esquelético del feto y anomalías en el desarrollo genital de los fetos macho.

Inmunotoxinas

Los compuestos organoestánicos son bien conocidos como inmunotoxinas que destruyen o limitan la capacidad funcional de una serie de leucocitos. Por ejemplo:

- el DBT y el TBT suprimen la mitogénesis de los linfocitos humanos. Este proceso de estimulación de los linfocitos que experimentan mitosis es vital para la reproducción de los linfocitos durante la respuesta inmunológica a la invasión por

parte de organismos como las bacterias o los virus (Nakata et al., 2002).

- el TBT causa apoptosis (autodestrucción) de los linfocitos T humanos (Stridh et al., 2001).
- el BPT, el TBT y el TPT inhiben la función citotóxica de las células NK humanas, que son responsables de matar las células tumorales y las infectadas por virus (Whalen y Loganathan, 2001; Whalen et al., 2002a y b; Whalen et al., 2003).
- el TPT impulsa la maduración neutrófila (Watanabe et al., 2003). También inhibe la producción de superóxidos de los neutrófilos humanos, lo que limita a su vez la capacidad de dichos neutrófilos para matar bacterias (Miura y Matsui, 1991).

Promotores de cáncer

El TPT es un potente veneno, una toxina que interfiere con los componentes celulares responsables de colocar los cromosomas en el lugar adecuado antes de que la célula se divida. El TPT actúa de forma sinérgica con el pentacloro bifenil, un PCB, para inducir ajustes anómalos de los cromosomas en la mitosis, a concentraciones muy bajas (10nM y 50nM) (Jensen et al., 2000).

4.4.5 Ftalatos

Los estudios de toxicidad se centran principalmente en el DEHP, el ftalato más tóxico, y en el DINP, y la aplicación de los perfiles hallados a los humanos siguen siendo objeto de controversia (CDC, 2003; Lovekamp-Swan y Davis, 2003; Shea, 2003).

Los ftalatos son disruptores endocrinos que actúan como antiandrógenos. Las formas diéster de los ftalatos se convierten en formas monoéster en los intestinos, el hígado y la sangre. Éstos se consideran las toxinas finales, y la longitud y estructura de sus cadenas laterales es importante para sus niveles de toxicidad (Lovekamp-Swan y Davis, 2003).

El mecanismo tóxico principal de los ftalatos parece ser mediante la activación de una red de proteínas llamada PPARs - proteínas de transcripción nuclear que regulan una gran variedad de funciones celulares -(Boiter et al., 2003; Lovekamp-Swan y Davis, 2003). La PPARα se encuentra en tejidos de alta actividad metabólica, como el hígado. El DEHP/MEHP activa la PPARα y, como resultado, disminuye la transcripción de aromatasa, la enzima que convierte la testosterona en estradiol, lo que provoca alteraciones en el metabolismo de la hormona sexual. La PPARγ se expresa ampliamente en varios tejidos humanos, incluyendo los adiposos y los inmunocitos. La PPARγ es un regulador clave de la diferenciación celular. Al activar la PPARγ, el DEHP/MEHP altera, por ejemplo, los importantes procesos de crecimiento y diferenciación de los folículos ováricos.

Los ftalatos también tienen efectos tóxicos en parte independientes de la activación de las PPARs. La toxicidad testicular viene provocada parcialmente por la interferencia en el enlace de la hormona estimulante de los folículos con su receptor en la células de Sertoli (Boiter et al., 2003). Los ftalatos también pueden enlazarse con el receptor del estrógeno. Por ejemplo, los efectos de los 19 ftalatos en

las células del cáncer de mama humano (Okubo et al., 2003) mostraron que:

- DCHP, DEHP y BBP son estrogénicos
- DCHP, MOP y MEHP son citotóxicos
- MMP, MCHP, MBZP y MIPrP son antiestrogénicos.

Toxinas que afectan a la reproducción y al desarrollo

Los ftalatos, tras su conversión en metabolitos tóxicos, pueden producir la muerte del feto, malformaciones y toxicidad reproductiva, con diferentes perfiles para los distintos ftalatos y diferentes potencias (Shea, 2003).

La exposición materna de roedores a DEHP/MEHP reduce la implantación embrionaria; aumenta las reabsorciones; causa anomalías cardiovasculares, del esqueleto, oculares, del tubo neuronal y muerte intrauterina; aumenta la muerte postnatal; y disminuye el crecimiento intrauterino y postnatal en las crías de roedores (Gray, 2000; Moore et al., 2001; Shea, 2003). La toxicidad fetal se puede dar sin evidencias de toxicidad en la madre. El aparato reproductor masculino inmaduro es el sistema más sensible. Los cambios patológicos en los testículos y el descenso en el número de espermatozoides son efectos consistentes. Las exposiciones prenatal y postnatal llevan a la infertilidad femenina total y a un descenso en la masculina. Las células de Sertoli en los testículos y las granulares de los folículos preováricos en los ovarios parecen ser los principales objetivos celulares del DEHP/MEHP.

Otros ftalatos parecen tener un patrón de

toxicidad similar pero en dosis mayores. Por ejemplo:

- el DINP causa anomalías esqueléticas y genitourinarias (Shea, 2003).
- el DBP es una sustancia tóxica para los testículos y causa malformaciones en el aparato reproductor de ratas macho tras exposición *in utero* (Lovekamp-Swan y Davis, 2003).
- la exposición materna a dosis bajas de BBP (125-370 µg/kg/día) reduce el peso de los testículos en la descendencia masculina tras exposición prenatal y postnatal (Sharpe et al., 1995).
- el DPP y el DHP causan atrofia testicular y son tóxicos para los aparatos reproductivos masculino y femenino (Lovekamp-Swan y Davis, 2003; Shea, 2003).

Promotores de cáncer

Se cree que los efectos carcinógenos del DEHP en el hígado se deben a la activación del PPARα (Lovekamp-Swan y Davis, 2003). Los seres humanos tienen una décima parte del nivel de expresión de PPARα en el hígado que los ratones, de forma que el efecto carcinógeno en seres humanos aún está en discusión. La activación de enzimas por parte de la PPARα también podría incrementar la susceptibilidad ante otras sustancias químicas con metabolitos tóxicos, incluyendo las carcinógenas.

La PPARγ desempeña un papel muy importante en la diferenciación adipocítica y, por tanto, si el DEHP activa la PPARγ en tejidos diferentes al hígado puede alterar las vías de diferenciación

normales. Esto explicaría los efectos teratogénicos del DEHP, ya que el desarrollo es un momento crítico para la diferenciación y sugiere que también podría desempeñar un papel en la formación de cánceres (Lovekamp-Swan y Davis, 2003).

Inmunotoxinas

Existen evidencias de que la inmunotoxicidad podría estar relacionada con la PPAR γ en inmunocitos. La activación de la PPAR γ altera profundamente las propiedades inmunológicas de estas células, lo que, normalmente, lleva a la inhibición de las respuestas inmunológicas (Nencioni et al., 2003). Los ftalatos, por ejemplo, pueden alterar la producción normal de anticuerpos. En un estudio, varios metabolitos del ftalato o bien estimulan o bien suprimen la producción de anticuerpos IgG e IgE, dependiendo de sus niveles de concentración (Larsen et al., 2001). Curiosamente el MEHP a niveles bajos induce la producción de IgE, el anticuerpo responsable de las reacciones alérgicas (Tabla 4.5).

Estudios en seres humanos

Un interesante estudio realizado en Puerto Rico demostró que existía un vínculo entre la creciente incidencia de mamogénesis prematura (telarquía) y la exposición a ftalatos (Colon et al., 2000). La incidencia anual de telarquía en niñas puertorriqueñas entre los 6 y los 24 meses fue de 8 casos por 1.000 niñas nacidas entre 1984 y 1993, el más alto del que se tiene noticia. Se detectaron altos niveles de ftalatos en el 68% de todas las niñas pacientes de telarquía, pero sólo en el 17% de las niñas normales. Los autores sugieren que esta alta incidencia de telarquía en Puerto Rico podría estar causada por una alta exposición a ftalatos, debida a la gran importación de alimentos en envases de plástico y unido a que las altas temperaturas y la humedad fomentan los ambientes cerrados y el uso del aire acondicionado.

Las mujeres con endometriosis tienen un nivel más alto de DEHP en sangre que las mujeres normales y el 92,6% de las mismas también tenía niveles detectables de

Tabla 4.5

Diferentes metabolitos de ftalato que pueden estimular o suprimir la producción de anticuerpos dependiendo de sus niveles de concentración ($\mu\text{g/ml}$).

Metabolito del ftalato	Menor producción de anticuerpos		Mayor producción de anticuerpos	
	IgE	IgG1	IgE	IgG1
MBnP	ns	ns	ns	ns
MEHP	1000	1000	10	ns
MiDP	100	100	ns	ns
MiNP	1000	10	100	ns
MnBP	ns	ns	ns	ns
MnOP	1000	1000	ns	10 y 100

IgG1: Inmunoglobulina G1; IgE: Inmunoglobulina E; MBnP: mono benzilftalato; MEHP: mono-2-etilhexil ftalato; MiDP: mono-iso-decil ftalato; MiNP: mono-iso-nonil ftalato; MnBP: mono-n-butil ftalato; MnOP: mono-n-octil ftalato; NS: ningún efecto significativo.

(Datos según Larsen et al., 2001)

DEHP y/o su metabolito MEHP en el fluido peritoneal (véase Tabla 2.5, Sección 2). Estos datos sugieren que el DEHP desempeña un papel en la patogénesis de la endometriosis (Corbellis et al., 2003).

Masticar plásticos que contienen ftalatos puede aumentar el riesgo de desarrollar tumores en la boca y los tractos respiratorio y digestivo superiores, según un estudio que mostraba que el DBP y el DiBP causaban importantes daños al ADN de anginas humanas *in vitro* (Kleinsasser et al., 2001). Los pacientes expuestos a DEHP como consecuencia de tratamientos médicos con aparatos que contienen PVC pueden proporcionar pruebas de la toxicidad de los ftalatos en humanos. Prácticamente todos los aparatos médicos de PVC contienen DEHP. Los pacientes de diálisis, transfusiones sanguíneas, ventilación artificial y transfusiones de intercambio corren este riesgo. Los niños prematuros corren particular riesgo ya que están expuestos a cantidades relativamente altas de DEHP mientras se encuentran en cuidados intensivos. Los informes sobre posibles relaciones entre el DEHP y la enfermedad en humanos incluyen el estudio de (CE, 2002):

- desarrollo de riñón poliquístico en pacientes de hemodiálisis
- toxicidad pulmonar en bebés prematuros que reciben ventilación automática a través de tubos de PVC
- colestasis (retención de flujo biliar) en niños con niveles de DEHP en suero de 18-98 µg/ml DEHP, tras el uso de un pulmón artificial (terapia de oxigenación mediante membrana extracorpórea)
- anomalías en hígados de pacientes tras

un año de hemodiálisis

- toxicidad del hígado en macacos que habían recibido plasma sanguíneo de bolsas de PVC durante más de un año

Como se describió en la Sección 4.2.4, los niños con peso extremadamente bajo al nacer (ELBW) tienen 100 veces más probabilidad de desarrollar el tumor hepático hepatoblastoma. Aunque los niños ELBW pueden llegar a sufrir este tumor de todas formas, la exposición a altos niveles de DEHP mientras están en cuidados intensivos también puede jugar un papel en su desarrollo (CE, 2002).

4.4.6 Almizcles sintéticos

Los almizcles sintéticos son persistentes y bioacumulativos. La mayoría de los estudios sobre impactos en la salud se han realizado con MX (xileno de almizcle) y MK (cetona de almizcle). Aunque MX y MK son de estructura similar y poseen propiedades fisico-químicas casi idénticas, se diferencian significativamente en sus propiedades biológicas. Ambos almizcles poseen actividad estrogénica *in vitro*, aunque el MK muestra una afinidad con el receptor estrógeno tres veces mayor que el MX (Bitsch et al., 2002). Sin embargo, cuando el MK se reduce a su metabolito pierde su actividad, mientras que cuando el MX se convierte en p-amino-xileno, su potencia estrogénica aumenta (Bitsch et al., 2002).

El MX parece tener una mayor vida media en humanos que en roedores e induce la enzima hepática CYP 2B en ratas y ratones (que su metabolito inhibe) (Schmeiser et al., 2001). El MX se ha detectado ligado químicamente a la hemoglobina (aductos Hb) en la sangre de 10 voluntarios (Riedel et al., 1999). La

capacidad para formar aductos Hb está correlacionada con la formación de aductos ADN que causan tumores. Esto sugiere que las sustancias capaces de formar aductos Hb incrementan el riesgo de padecer cáncer. También se sabe que la exposición crónica a MX causa tumores hepáticos en ratones (Schmeiser et al., 2001).

Se dispone de pocos estudios toxicológicos sobre el MK. Sin embargo, estos muestran una fuerte inducción de las actividades de enzimas hepáticas en ratas, distintas de las inhibidas por el MX (CYP 1A1 y CYP 2B). Estas enzimas hepáticas metabolizan una variedad de sustancias químicas y drogas, convirtiendo algunas de ellas, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos, en carcinógenos y mutágenos. La exposición de humanos al MK podría aumentar su susceptibilidad a los peligros de otras sustancias químicas carcinógenas. Por ejemplo, el MK actúa como co-genotóxico al ampliar los efectos nocivos para el ADN del hidrocarburo aromático policíclico benzo(a)pireno en células humanas, a dosis relativamente bajas (Merch-Sundermann et al., 2001).

Los almizcles policíclicos, AHTN y HHCB, son moduladores selectivos del receptor estrogénico e inducen tanto actividades estrogénicas como antiestrogénicas, dependiendo del tipo de célula y del sub-tipo de receptor al que afecta. Se observan efectos estrogénicos débiles en concentraciones relativamente altas (10 μM), mientras que los efectos antiestrogénicos se observan en concentraciones de 0,1 μM (Schreurs et al., 2002).

Un estudio en humanos ha mostrado una

importante relación entre los niveles de MX y MK en sangre y algunos problemas hormonales y ginecológicos en mujeres, lo que sugiere que estos almizcles causan toxicidad reproductiva y endocrina en humanos (Eisenhardt et al., 2001).

4.4.7 Parafinas cloradas

Las parafinas cloradas (PCs) son persistentes y bioacumulativas. Sin embargo, no hay muchos datos disponibles sobre los efectos crónicos en animales a dosis bajas y ninguno sobre sus efectos en humanos. Los datos disponibles sugieren que estas sustancias pueden actuar como carcinógenos y alterar las hormonas tiroideas en humanos.

Se ha caracterizado bastante bien la toxicidad de dos de las PCs: C12 60% y C23 43%. La C12 60% parece tener más potencial para ser tóxica o carcinógena de forma crónica que la C23 43%. La C12 60% es tóxica para el hígado, las glándulas linfáticas, el riñón y el tiroides; causa tumores benignos en el riñón, el hígado y el tiroides; y causa leucemia y daños en el riñón. La C23 43% ha sido relacionada con linfomas malignos (Bucher et al., 1987; NTP, 1986a; NTP, 1986b).

Las cadenas de carbono PCs cortas e intermedias, aunque no las largas, son potentes inhibidores de la comunicación intercelular, lo que podría ser su mecanismo para promover la formación de tumores (Kato y Kenne, 1996; Warngard et al., 1996).

Un estudio ha mostrado que los bajos niveles (50 mg/kg) de PCs de longitud mediana (C14-17, 52%) son tóxicos para el hígado y el tiroides en hembras de rata (Poon et al., 1995). Un estudio poco fre-

cuenta sobre los efectos de dos sustancias químicas (en niveles mg/kg) sobre la salud del tiroides demostraba sinergia en la reducción de la tiroxina libre en el plasma de ratas entre el piroretardante BDE-47 y la PC conocida comercialmente como “Witaclor 171P” (Hallgren y Darnerud, 2002).

5 CONCLUSIÓN

Aunque no pretendemos que este informe sea una revisión exhaustiva de la bibliografía disponible, sí proporciona suficientes pruebas de que:

- Se están descubriendo muchos COPs en tejidos humanos, incluyendo la leche materna y la sangre de fetos y neonatos (véase resumen en la Tabla 5.1). Dada la amplia variedad de productos de uso diario que contienen estos COPs, con la consiguiente contaminación del medio ambiente, es probable que se publiquen más pruebas en el futuro.
- Los niños nonatos o neonatos corren un especial riesgo de exposición a COPs, puesto que absorben las sustancias químicas de forma más eficiente, las procesan de forma más lenta y las eliminan con menos eficacia.
- Están aumentando los casos de enfermedades no infecciosas -especialmente en los países industrializados-, como los defectos congénitos, enfermedades inmunológicas, desórdenes reproductivos y del desarrollo, alteraciones neurológicas y cánceres. Estas enfermedades empiezan a menudo en la niñez y pueden estar causadas por daños en el niño en desarrollo, el período vital más susceptible a los perjuicios químicos.
- Aunque no están claras las causas de estas enfermedades, existe una preocupación general entre las comunidades científica y médica sobre el hecho de que los productos químicos estén contribuyendo al aumento de sus casos.
- Las pruebas de laboratorio sobre toxicidad varían ampliamente para cada grupo de COPs, pero hay evidencias de que dosis bajas de estas sustancias químicas están asociadas con un amplio abanico

de efectos sobre la salud, a los que no se prestó atención en los estudios realizados sobre dosis altas.

- Carecemos de pruebas directas de los efectos de los COPs sobre la salud humana.

No hay pruebas indiscutibles sobre el daño que las COPs pueden causar en el ser humano, pero podríamos decir que es probable que no las haya, incluso aunque llevemos a cabo más investigaciones. Es muy difícil establecer si existen asociaciones fuertes entre los COPs y la enfermedad: no disponemos de grupos de control no contaminados con los que comparar; muchas de estas enfermedades no se hacen evidentes hasta mucho después de comenzar la exposición química; los niveles de exposición real son muy difíciles de calcular y es probable que varíen considerablemente entre individuos y a lo largo de la vida de un mismo individuo; además, se sabe muy poco sobre los efectos de la exposición a mezclas de sustancias químicas.

Esperar a tener pruebas más “sólidas” de los efectos de los productos químicos sobre la salud significará correr el riesgo de que se produzcan daños irreversibles en más generaciones de niños.

Se requiere, desde luego, una investigación continua sobre los efectos de los COPs en la salud para entender mejor las causas de las enfermedades no infecciosas y, con suerte, controlar cómo disminuye su frecuencia a medida que se retiran los COPs de los productos o se sustituyen con alternativas más seguras. Ésta podría ser la mejor prueba que podemos proporcionar a sus efectos sobre la salud.

Tabla 5.1

Resumen de los posibles efectos sobre la salud de la contaminación química en la infancia.

Grupo químico y ejemplos	Encontrado en	Pruebas de laboratorio	Pruebas en humanos	Posibles efectos en la salud infantil
Alquilfenoles Octilfenol Nonilfenol	Cordones umbilicales Leche materna	Simuladores del estrógeno Inmunotoxinas		Alteraciones reproductivas y del desarrollo, y del sistema inmunológico
Bisfenol A	Cordones umbilicales Sangre del cordón umbilical Fluido amniótico Problemas en el tejido de la placenta Leche materna Ovarios adultos Sangre adulta	Simuladores del estrógeno Inmunotoxina	Relacionado con el síndrome de poliquistosis ovárica, problemas de fertilidad femenina y cromosomas fetales anormales	Alteraciones reproductivas y del desarrollo, y del sistema inmunológico
Pirorretardantes bromados PBDEs TBBP-A HBCD	Sangre del cordón umbilical Leche materna Tejido adiposo del pecho Sangre adulta Grasa adulta	Disruptores de las hormonas tiroideas Simuladores del estrógeno Neurotoxinas Promotores del cáncer		Alteraciones reproductivas y del desarrollo, y del sistema nervioso Cánceres
Compuestos organoestánicos Dibutilestaño Tributilestaño Trifenilestaño	Sangre adulta Higado adulto	Inhibidores de enzimas Disruptores endocrinos Inmunotoxinas Promotores del cáncer		Alteraciones reproductivas y del desarrollo, y del sistema inmunológico Cánceres
Ftalatos DEHP DINP	Sangre y orina infantil Sangre y orina adulta	Disruptores de enzimas Disruptores endocrinos Inmunotoxinas Promotores del cáncer	Relacionado con telarquia y endometriosis DEHP en aparatos médicos asociado con enfermedades hepáticas, del riñón y respiratorias	Alteraciones reproductivas y del desarrollo, y del sistema inmunológico Cánceres
Xileno de almizcle Cetona de almizcle AHTN HHCB	Leche materna Sangre adulta Grasa adulta	Inductores de enzimas Disruptores endocrinos	Relacionado con problemas ginecológicos y hormonales en mujeres	Alteraciones reproductivas y del desarrollo Cánceres
Parafinas cloradas C12 60% C23 43%	Grasa adulta	Inhibe la comunicación intercelular Tóxico para hígado, riñones, glándulas tiroideas y linfáticas Promotores del cáncer		Cánceres

6 REFERENCIAS

- Adeeko, A.; Li, D.; Forsyth, D.S.; Casey, V.; Cooke, G.M.; Barthelemy, J.; Cyr, D.G.; Trasler, J.M.; Robaire, B.; Hales, B.F. (2003): Effects of in utero tributyltin chloride exposure in the rat on pregnancy outcome. *Revista Toxicol Sci*; 74(2):407-15.
- Adriani, W.; Seta, D.D.; Dessi-Fulgheri, F.; Farabollini, F.; Laviola, G. (2003): Altered profiles of spontaneous novelty seeking, impulsive behavior, and response to Damphetamine in rats perinatally exposed to bisphenol A. *Revista Environ Health Perspect*; 111 (4): 395-401.
- Allergy UK (Alergia Reino Unido) (2003): Stolen Lives - The Allergy Report. Web Allergy UK; mayo 2003. Visitada en septiembre de 2003 en: <http://www.allergyfoundation.com/stolenlives.html>
- Altshuler, K.; Berg, M.; Frazier, L.M.; Laurenson, J.; Mendez, W.; Molgaard, C.A. (2003a). Overview of the special vulnerability and health problems of children. Publicación de la serie OCHP Paper Series on Children's Health and the Environment sobre salud infantil y medio ambiente. Washington, DC (EE. UU.): Agencia de Protección Medioambiental de EE. UU. (US EPA) Informe 2003-1. Visitado en septiembre de 2003 en: http://yosemite.epa.gov/ochp/ochpweb.nsf/content/1_Intro.htm
- Altshuler, K.; Berg, M.; Frazier, L.M.; Laurenson, J.; Mendez, W.; Molgaard, C.A. (2003b): Critical periods in development. Publicación de la serie OCHP Paper Series on Children's Health and the Environment sobre salud infantil y medio ambiente. Washington, DC (EE. UU.): Agencia de Protección Medioambiental de EE. UU. (US EPA) Informe 2003-2. Visitado en septiembre de 2003 en: http://yosemite.epa.gov/ochp/ochpweb.nsf/content/2_Intro.htm
- Altshuler, K.; Berg, M.; Frazier, L.M.; Laurenson, J.; Mendez, W.; Molgaard, C.A. (2003c): Children's environmental exposures. Publicación de la serie OCHP Paper Series on Children's Health and the Environment sobre salud infantil y medio ambiente. Washington, DC (EE.UU.): Agencia de Protección Medioambiental de EE. UU. (US EPA) Informe 2003-3. Visitado en septiembre de 2003 en: http://yosemite.epa.gov/ochp/ochpweb.nsf/content/3_Intro.htm
- Anderson, R.N. (2001): Death: Leading causes for 1999 (Mortalidad: principales causas en 1999). Informe estadístico National Vital Statistics Report; 49 (11): 1-88. Hyattsville, MA (EE. UU.): Centro Nacional de Estadísticas Sanitarias. Visitado en septiembre de 2003 en: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr49/nvsr49_11.pdf
- Angerer, J.; Kafferlein, H.U. (1997): Gas chromatographic method using electron-capture detection for the determination of musk xylene in human blood samples. Biological monitoring of the general population. *Revista J Chromatogr B Biomed Sci Appl*; 693 (1): 71-8.
- Barr, D.B.; Silva, M.J.; Kato, K.; Reidy, J.A.; Malek, N.A.; Hurtz, D.; Sadowski, M.; Needham, L.L.; Calafat, A.M. (2003): Assessing human exposure to phthalates using monoesters and their oxidized metabolites as biomarkers. *Revista Environ Health Perspect*; 111 (9): 1148-51.
- Bearer, C.F. (1995): How are children different from adults? *Revista Environ Health Perspect*; 103 (Supl. 6): 7-12.
- Bindhumol, V.; Chitra, K.C.; Mathur, P.P. (2003): Bisphenol A induces reactive oxygen species generation in the liver of male rats. *Revista Toxicology*; 188 (2-3): 117-24.
- Bitsch, N.; Dudas, C.; Korne, W.; Failing, K.; Biselli, S.; Rimkus, G.; Brunn, H. (2002): Estrogenic activity of musk fragrances detected by the E-screen assay using human mcf-7 cells. *Revista Arch Environ Contam*

- Toxicol; 43 (3): 257-64.
- Boitier, E.; Gautier, J.C.; Roberts, R. (2003): Advances in understanding the regulation of apoptosis and mitosis by peroxisome-proliferator activated receptors in pre-clinical models: Relevance for human health and disease. *Revista Comp Hepatol*; 2 (1): 3.
- Bouma, K.; Schakel, D.J. (2002): Migration of phthalates from PVC toys into saliva simulant by dynamic extraction. *Revista Food Addit Contam*; 19 (6): 602-10.
- Branchi, I.; Alleva, E.; Costa, L.G. (2002): Effects of perinatal exposure to a polybrominated diphenyl ether (PBDE 99) on mouse neurobehavioural development. *Revista Neurotoxicology*; 23 (3): 375-84.
- Branchi, I.; Capone, F.; Alleva, E.; Costa, L.G. (2003): Polybrominated diphenyl ethers: Neurobehavioral effects following developmental exposure. *Revista Neurotoxicology*; 24 (3): 449-62.
- Brill, A.; Torchinsky, A.; Carp, H.; Toder, V. (1999): The role of apoptosis in normal and abnormal embryonic development. *Publicación J Assist Reprod Genetics*; 16: 512-9.
- Brede, C.; Fjeldal, P.; Skjevraak, I.; Herikstad, H. (2003): Increased migration levels of bisfenol a from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Revista Food Addit Contam*; 20 (7): 684-9.
- Bucher, J.R.; Alison, R.H.; Montgomery, C.A., Huff, J.; Haseman, J.K.; Farnell, D.; Thompson, R.; Prejean, J.D. (1987): Comparative toxicity and carcinogenicity of two chlorinated paraffins in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol*; 9 (3): 454-68.
- Cancer Research UK (2003a): Cancer Stats. Incidence - UK. Londres (Reino Unido): web Cancer Research UK. Visitada en septiembre de 2003 en: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/statistics/cancers-tatsreport/>
- Cancer Research UK (2003b): Cancer Stats. Mortality - UK. Londres (Reino Unido): web Cancer Research UK. Visitada en septiembre de 2003 en: <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>
- CDC (2003): Second National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. (Revised version). Atlanta, Georgia (EE. UU.): Centros para el control y la prevención de las enfermedades, Centro Nacional para la Salud Medioambiental (NCEH) Publicación N.º 02-0716. Visitada en septiembre de 2003 en: <http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/secondNER.pdf>
- Champ, M.A. (2000): A review of organotin regulatory strategies, pending actions, related costs and benefits. *Revista Sci Total Environ*; 258 (1-2): 21-71.
- Choi, J.W.; Fujimaki, T.S.; Kitamura, K.; Hashimoto, S.; Ito, H.; Suzuki, N.; Sakai, S.; Morita, M. (2003): Polybrominated dibenzo-pdioxins, dibenzofurans, and diphenyl ethers in Japanese human adipose tissue. *Revista Environ Sci Technol*; 37 (5): 817-21.
- Chudler, E.H. (2003): Brain Facts and Figures. Visitada en septiembre de 2003 en: <http://faculty.washington.edu/chudler/facts.html#brain>
- Corbellis, L.; Latini, G.; Felice, C.D.; Razzi, S.; Paris, I.; Ruggieri, F.; Mazzeo, P.; Petraglia, F. (2003): High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis.

- Revista Hum Reprod; 18 (7): 1512-5.
- Colon, I.; Caro, D.; Bourdony, C.J.; Rosario, O. (2000): Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Revista Environ Health Perspect*; 108 (9): 895-900.
- Dachs, J.; Van Ry, D.A., Eisenreich, S.J. (1999): Occurrence of estrogenic nonylphenols in the urban and coastal atmosphere of the lower Hudson river estuary. *Revista Environ Sci Tech*; 33: 2676-9.
- Darnerud, P.O.; Eriksen, G.S.; Johannesson, T.; Larsen, P.B.; Viluksela, M. (2001): Polybrominated diphenyl ethers: Occurrence, dietary exposure, and toxicology (Éteres difenil polibromados: ocurrencia, exposición a través de la dieta y toxicología). *Revista Environ Health Perspect*; 109 (Supl. 1): 49-68.
- Darnerud, P.O. (2003): Toxic effects of brominated flame retardants in man and in wildlife. *Revista Environ Int*; 29 (6): 841-53.
- Davis, D.L.; Gottlieb, M.B.; Stampnitzky, J.R. (1998): Reduced ratio of male to female births in several industrial countries: A sentinel health indicator? *Publicación JAMA*; 279 (13): 1018-23.
- Doering, D.D.; Steckelbroeck, S.; Doering, T.; Klingmuller, D. (2002): Effects of butyltins on human α -reductase type 1 and type 2 activity. *Revista Steroids*; 67 (10): 859-87.
- Dostal, L.A.; Weaver, R.P.; Schwetz, B.A. (1987): Transfer of di(2-ethylhexyl) phthalate through rat milk and effects on milk composition and the mammary gland. *Revista Toxicol Appl Pharmacol*; 91 (3): 315-25.
- EC (2002): Opinion on Medical Devices Containing DEHP. Plasticised PVC; Neonates and Other Groups Possibly at Risk from DEHP Toxicity. Comisión Europea, Dirección General de Salud y Consumo. Visitado en septiembre de 2003 en: http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scmp/out43_en.pdf
- EEA (1999): Chemicals in the European Environment: Low Doses, High Stakes? Copenhagen, Dinamarca: Agencia Europea de Medio Ambiente (EEA) y Programa de Medio Ambiente de las Naciones Unidas (UNEP). Visitada en septiembre de 2003: <http://reports.eea.eu.int/NYM2/en>
- EHP (1996): Statement from the work session on chemically induced alterations in the developing immune system: The wildlife/human connection. *Environ Health Perspect*; 104 (Supl. 4): 807-8.
- Eichenfield, L.F.; Hardaway, C.A. (1999): Neonatal dermatology. *Revista Curr Opin Pediat*; 11: 471-4.
- Eisenhardt, S.; Runnebaum, B.; Bauer, K.; Gerhard, I. (2001): Nitromusk compounds in women with gynecological and endocrine dysfunction. *Revista Environ Res*; 87 (3): 123-30
- ENDS (1999a): Industry glimpses new challenges as endocrine science advances. Informe The ENDS Report; (290): 26-30.
- ENDS (1999b): Plastics contaminate tap water with hormone disrupters. Informe The ENDS Report; (293): 4-5.
- Eriksson, P.; Nordberg, A. (1986): The effects of DDT, DDOHPalmitic acid, and a chlorinated paraffin on muscarinic receptors and the sodium-dependent choline uptake

- in the central nervous system of immature mice. *Revista Toxicol Appl Pharmacol*; 85 (2): 121-7.
- Eriksson, P.; Jakobsson, E.; Fredriksson, A. (2001): Brominated flame retardants: A novel class of developmental neurotoxins in our environment? *Revista Environ Health Perspect*; 109 (9): 903-8.
- Foster, W.; Chan, S., Platt, L.; Hughes, C. (2000): Detection of endocrine disrupting chemicals in samples of second trimester human amniotic fluid. *Publicación J Clin Endocrinol Metab*; 85 (8): 2954-7.
- Ginsberg, G.; Hattis, D.; Sonawane, B., Russ, A.; Banati, P.; Kozlak, M., Smolenski, S.; Goble, R. (2002): Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. *Revista Toxicol Sci*; 66 (2): 185-200.
- Goldman, L.R. (2002): Preventing pollution? U.S. toxic chemicals and pesticides policies and sustainable development. *Informe Environmental Law Report News & Analysis*; 32. Washington, DC (EE. UU.): Instituto de Ley Medioambiental. Visitado en septiembre de 2003 en: <<http://www.che-forhealth.org/resources/lynggoldmanarticle.pdf>>
- Gray, L.E.Jr.; Ostby, J.; Furr, J.; Price, M.; Veeramachaneni, D.N.; Parks, L. (2000): Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Revista Toxicol Sci*; 58 (2): 350-65.
- Grech, V.; Vassallo-Agius, P.; Savona-Ventura, C. (2003): Secular trends in sex ratios at birth in North America and Europe over the second half of the 20th century. *Publicación J Epidemiol Community Health*; 57 (8): 612-5.
- Guenther, K.; Heinke, V.; Thiele, B.; Kleist, E.; Prast, H.; Raecker, T. (2002): Endocrine disrupting nonylphenols are ubiquitous in food. *Revista Environ Sci and Tech*; 36 (8): 1676-80.
- Gupta, C. (2000): Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals. *Revista Proc Soc Exp Biol Med*; 224 (2): 61-8.
- Guvenius, D.M.; Aronsson, A.; Ekman-Ordeberg, G.; Bergman, A.; Noren, K. (2003): Human prenatal and postnatal exposure to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, polychlorobiphenyls, and pentachlorophenol. *Revista Environ Health Perspect*; 111 (9): 1235-41.
- Hallgren, S.; Darnerud, P.O. (2002): Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and chlorinated paraffins (CPs) in rats-testing interactions and mechanisms for thyroid hormone effects. *Revista Toxicology*; 177 (2-3): 227-43.
- Hardell, L.; Lindstrom, G.; van Bavel, B.; Wingfors, H.; Sundelin, E., Liljegren, G. (1998): Concentrations of the flame retardant 2,2',4,4'-tetrabrominated diphenyl ether in human adipose tissue in Swedish persons and the risk for non-Hodgkin's lymphoma. *Revista Oncol Res*; 10 (8): 429-32.
- Hattis, D.; Ginsberg, G.; Sonawane, B., Smolenski, S.; Russ, A., Kozlak, M., Goble, R. (2003): Differences in pharmacokinetics between children and adults - II. Children's variability in drug elimination half-lives and in some parameters needed for physiologically-based pharmacokinetic modeling. *Revista Risk Anal*; 23 (1): 117-42.
- Helleday, T.; Tuominen,

- K.L.; Bergman, A.; Jensen, D. (1999): Brominated Fire Retardants induce intragenomic recombination in mammalian cells. *Revista Mutat Res*; 439 (2): 137-47.
- Honma, S.; Suzuki, A.; Buchanan, D.L.; Katsu, Y.; Watanabe, H.; Iguchi, T. (2002): Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Revista Reprod Toxicol*; 16 (2): 117-22.
- Hooper, K.; She, J. (2003): Lessons from the polybrominated diphenyl ethers (PBDEs): Precautionary principle, primary prevention, and the value of community-based body-burden monitoring using breast milk. *Revista Environ Health Perspect*; 111 (1): 109-14.
- Hoppin, J.A.; Brock, J.W.; Davis, B.J.; Baird, D.D. (2002): Reproducibility of urinary phthalate metabolites in first morning urine samples. *Revista Environ Health Perspect*; 110 (5): 515-8.
- Houlihan, J.; Wiles, R.; Thayer, K.; Gray, S. (2003): Body burden. Informe The pollution in people. Washington, DC (EE. UU.): Environmental Working Group. Visitado en septiembre de 2003 en: <http://www.ewg.org/reports/bodyburden/>
- Hoyert, D.L.; Arias, E.; Smith, B.L.; Murphy, S.L.; Kochaneck, K.D. (2001): Deaths: Final data for 1999. Informe National Vital Statistics Report; 49 (8); 1-114. Hyattsville (EE. UU.): Centro Nacional de Estadística Sanitaria. Visitado en septiembre de 2003 en: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr49/nvsr49_08.pdf
- Howdeshell, K.L.; Hotchkiss, A.K.; Thayer, K.A.; Vandenberg, J.G.; vom Saal, F.S. (1999): Exposure to bisphenol A advances puberty. *Revista Nature*; 401 (6755): 763-4.
- Huyghe, E.; Matsuda, T.; Thonneau, P. (2003): Increasing incidence of testicular cancer worldwide: A review. *Publicación J Urol*; 170 (1): 5-11.
- Ikeda, H.; Matsuyama, S.; Tanimura, T. (1997): Association between hepatoblastoma and very low birth weight: A trend or a chance? *Publicación J Pediatr*; 130: 557-60.
- Ikezuki, Y.; Tsutsumi, O.; Takai, Y.; Kamei, Y.; Taketani, Y. (2002): Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Revista Human Reprod*; 17 (11): 2839-41.
- Ikonomou, M.G.; Rayne, S.; Addison, R.F. (2002): Exponential increases of the brominated fire retardants, polybrominated diphenyl ethers, in the Canadian Arctic from 1981 to 2000. *Revista Environ Sci Technol*; 36 (9): 1886-92.
- Inadera, H.; Sekiya, T.; Yoshimura, T.; Matsushima, K. (2000): Molecular analysis of the inhibition of monocyte chemoattractant protein-1 gene expression by estrogens and xenoestrogens in MCF-7 cells. *Revista Endocrinology*; 141 (1): 50-9.
- Inoue, K.; Kato, K.; Yoshimura, Y.; Makino, T.; Nakazawa, H. (2000): Determination of bisphenol A in human serum by high-performance liquid chromatography with multi-electrode electrochemical detection. *Publicación J Chromatogr*

- B Biomed Sci Appl; 749 (1): 17-23.
- IPCS (1999): Tributyltin oxide. Documento del Programa internacional sobre seguridad química International Programme on Chemical Safety Concise International Chemical Assessment Document: 14. Visitado en septiembre de 2003 en: <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cica14.htm#PartNumber:14>
- Jacobson, D.L.; Gange, S.J.; Rose, N.R.; Graham, N.M. (1997): Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Publicación Clin Immunol Immunopathol*; 84 (3): 223-43.
- Jensen, K.G.; Wiberg, K.; Klasson-Wehler, E.; Onfelt, A. (2000): Induction of aberrant mitosis with PCBs: Particular efficiency of 2,3,3',4,4'-pentachlorobiphenyl and synergism with triphenyltin. *Publicación Mutagenesis*; 15 (1): 9-15.
- Kafferlein, H.U.; Angerer, J. (2001): Trends in the musk xylene concentrations in plasma samples from the general population from 1992/1993 to 1998 and the relevance of dermal uptake. *Revista Int Arch Occup Environ Health*; 74 (7): 470-6.
- Kato, Y.; Kenne, K. (1996): Inhibition of cell-cell communication by commercial chlorinated paraffins in rat liver epithelial IAR 20 cells. *Revista Pharmacol Toxicol*; 79 (1): 23-8.
- Kawai, K.; Nozaki, T.; Nishikata, H.; Aou, S.; Takii, M.; Kubo, C. (2003): Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice: The effects of fetal exposure to bisphenol A. *Revista Environ Health Perspect*; 111 (2): 175-8.
- Kim, J.Y.; Jeong, H.G. (2003): Downregulation of inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- α expression by bisphenol A via nuclear factor- κ B inactivation in macrophages. *Revista Cancer Lett*; 196 (1): 69-76.
- Kleinsasser, N.H.; Kastenbauer, E.R.; Wallner, B.C.; Weissacher, H.; Harreus, U.A. (2001): Genotoxicity of phthalates. On the discussion of plasticizers in children's toys. [Alemán]. *Publicación HNO*; 49 (5): 378-81.
- Koch, H.M.; Drexler, H., Angerer, J. (2003): An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. *Revista Int J Hyg Environ Health*; 206 (2): 77-83.
- Krstevska-Konstantinova, M.; Charlier, C.; Craen, M.; Du Caju, M.; Heinrichs, C.; Plomteux, G.; Bourguignon, J.P. (2001): Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: Evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Revista Hum Reprod*; 16 (5): 1020-6.
- Kuroda, N.; Kinoshita, Y.; Sun, Y.; Wada, M.; Kishikawa, N.; Nakashima, K.; Makino, T.; Nakazawa, H. (2003): Measurement of bisphenol A levels in human blood serum and ascitic fluid by HPLC using a fluorescent labeling reagent. *Publicación J Pharm Biomed Anal*; 30 (6): 1743-9.
- Kyselova, V.; Peknicova, J.; Buckiova, D.; Boubelik, M. (2003): Effects of p-

- nonylphenol and resveratrol on body and organ weight and in vivo fertility of outbred CD-1 mice. *Revista Reprod Biol Endocrinol*; 1 (1): 30.
- Larsen, S.T.; Hansen, J.S.; Thygesen, P.; Begtrup, M.; Poulsen, O.M.; Nielsen, G.D. (2001): Adjuvant and immuno-suppressive effect of six monophthalates in a subcutaneous injection model with BALB/c mice. *Revista Toxicology*; 169 (1): 37-51.
- Lee, H.J.; Chattopadhyay, S.; Gong, E.Y.; Ahn, R.S.; Lee, K. (2003a): Antiandrogenic effects of bisphenol A and nonylphenol on the function of androgen receptor. *Revista Toxicol Sci*; 75 (1): 40-6.
- Lee, M.H.; Chung, S.W.; Kang, B.Y.; Park, J.; Lee, C.H.; Hwang, S.Y.; Kim T.S. (2003b): Enhanced interleukin-4 production in CD4+ T cells and elevated immunoglobulin E levels in antigen-primed mice by bisphenol A and nonylphenol, endocrine disruptors: Involvement of nuclear factor-AT and Ca²⁺. *Revista Immunology*; 109 (1): 76-86.
- Leisewitz, A.; Schwarz, W. (1998): Materials flow analysis of major endocrine disrupting industrial chemicals (bisphenol A; dibutyl phthalate/benzyl butyl phthalate; nonylphenol/alquilphenol ethoxylates). Informe del Umweltbundesamt (Agencia Federal Alemana del Medio Ambiente), UFOPLAN-N.º 106 01 076. Visitado en septiembre de 2003 en: <<http://www.oekorecherche.de/english/repeng.html>>
- Liebl, B.; Ehrenstorfer, S. (1993): Nitro-musk compounds in breast milk. [Alema] *Revista Gesundheitswesen*; 55 (10): 527-32.
- Lo, S.; Allera, A.; Albers, P.; Heimbrecht, J.; Jantzen, E.; Klingmuller, D.; Steckelbroeck, S. (2003): Dithioerythritol (DTE) prevents inhibitory effects of triphenyltin (TPT) on the key enzymes of the human sex steroid hormone metabolism. *Publicación J Steroid Biochem Mol Biol*; 84 (5): 569-76.
- Loo, T.W.; Clarke, D.M. (1998): Nonylphenol ethoxylates, but not nonylphenol, are substrates of the human multidrug resistance Pglycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun*; 247 (2): 478-80.
- Lopez-Cervantes, J.; Paseiro-Losada, P. (2003): Determination of bisphenol A in, and its migration from, PVC stretch film used for food packaging. *Revista Food Addit Contam*; 20 (6): 596-606.
- Lovekamp, T.N.; Davis, B.J. (2001): Mono-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses aromatase transcript levels and estradiol production in cultured rat granulosa cells. *Revista Toxicol Appl Pharmacol*; 172 (3): 217-24.
- Lovekamp-Swan, T.; Davis, B.J. (2003). Mechanisms of phthalate ester toxicity in the female reproductive system. *Revista Environ Health Perspect*; 111 (2): 139-45.
- Luster, M.I.; Dean, J.H.; Germolec, D.R. (2003): Consensus workshop on methods to evaluate developmental immunotoxicity. *Revista Environ Health Perspect*; 111 (4): 579-83.
- Mariussen, E.; Fonnum, F. (2003): The effect of brominated flame retardants on neurotransmitter uptake into rat brain synapto-

- somes and vesicles.
Revista Neurochem Int; 43 (4-5): 533-42.
- Markey, C.M.; Luque, E.H.; Munoz de Toro, M.; Sonnenschein, C.; Soto, A.M. (2001): In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland.
Revista Biol Reprod; 65: 1215-23.
- Maruyama, K.; Ikeda, H.; Koizumi, T.; Tsuchida, Y. (1999): Prenatal and postnatal histories of very low birthweight infants who developed hepatoblastoma.
Revista Pediatr Int; 41 (1): 82-9.
- Mazdai, A.; Dodder, N.G., Abernathy, M.P.; Hites, R.A.; Bigsby R.M. (2003): Polybrominated diphenyl ethers in maternal and fetal blood samples.
Revista Environ Health Perspect; 111 (9): 1249-52.
- McCarthy, J. (2003): Drug metabolism and disposition in pediatric and gerontological stages of life. En: Craig, C.R.; Stitzel, R.E. (editores): Modern Pharmacology with Clinical Applications (6th Ed.). Philadelphia, PA (EE. UU.): Lippincott, Williams y Wilkins, págs. 56-62.
- Meek, M.E.; Chan. P.K.L. (1994): Bis(2-ethylhexyl)phthalate: Evaluation of risks to health from environmental exposure in Canada.
Revista Environ Carcin Ecotoxicol Rev; C 12: 179-94.
- Meerts, I.A.; van Zanden, J.J.; Luijks, E.A.; van Leeuwen-Bol, I.; Marsh, G.; Jakobsson, E.; Bergman, A.; Brouwer, A. (2000): Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin in vitro.
Revista Toxicol Sci; 56 (1): 95-104.
- Meironyte, D.; Noren, K.; Bergman, A (1999): Analysis of polybrominated diphenyl ethers in Swedish human milk. A time-related trend study, 1972-1997.
Publicación J Toxicol Environ Health A; 58 (6): 329-41.
- Mersch-Sundermann, V.; Schneider, H.; Freywald, C.; Jenter, C.; Parzefall, W.; Knasmuller, S. (2001): Musk ketone enhances benzo(a)pyrene induced mutagenicity in human derived Hep G2 cells.
Revista Mutat Res; 495 (1-2): 89-96.
- Miura, Y.; Matsui, H. (1991): Inhibitory effects of phenyltin compounds on stimulus-induced changes in cytosolic free calcium and plasma membrane potential of human neutrophils.
Revista Arch Toxicol; 65 (7): 562-9.
- Moore, K.L.; Persaud, T.V.N. (2003): The Developing Human. Clinically Orientated Embryology (7th Ed). Philadelphia, PA (EE. UU.): Saunders.
- Moore, R.W.; Rudy, T.A.; Lin, T.M.; Ko, K.; Peterson, R.E.; (2001): Abnormalities of sexual development in male rats with in utero and lactational exposure to the antiandrogenic plasticizer Di(2-ethylhexyl) phthalate.
Revista Environ Health Perspect; 109 (3): 229-37.
- Nagel, S.C.; vom Saal, F.S.; Thayer, K.A.; Dhar, M.G.; Boechler, M., Welshons, W.V. (1997): Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol.

- Revista Environ Health Perspect; 105 (1): 70-6.
- Nagel, S.C.; vom Saal, F.S.; Welshons, W.V. (1999): Developmental effects of estrogenic chemicals are predicted by an in vitro assay incorporating modification of cell uptake by serum. Publicación J Steroid Biochem MolBiol; 69 (1-6): 343-57.
- Nakata, H.; Sakakibara, A.; Kanoh, M.; Kudo, S.; Watanabe, H.; Nagai, N.; Miyazaki, N.; Asano, Y.; Tanabe, S. (2002): Evaluation of mitogeninduced responses in marine mammal and human lymphocytes by in-vitro exposure of butyltins and non-ortho coplanar PCBs. Revista Environ Pollut; 120 (2): 245-53.
- Nencioni, A.; Wesselborg, S.; Brossart, P. (2003): Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its ligands in the control of immune responses. Revista Crit Rev Immunol; 23 (1-2): 1-13.
- Norris, W.R. (1994): Triphenyltin Acetate. Monografía del Programa internacional sobre seguridad química International Programme on Chemical Safety Poisons Information Monograph: 589. Visitado en septiembre de 2003 en: <<http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim589.htm>
- NTP (1986a): NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Chlorinated Paraffins (C₂₃, 43% Chlorine) (CAS No. 108171-27-3) in F₃₄₄/N Rats and B6C_{3F1} Mice (Gavage Studies). Informe Natl Toxicol Program Tech Rep Ser; 305: 1-202.
- NTP (1986b): NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Chlorinated Paraffins (C₁₂, 60% Chlorine) (CAS No. 108171-26-2*) in F₃₄₄/N Rats and B6C_{3F1} Mice (Gavage Studies). Informe Natl Toxicol Program Tech Rep Ser; 308: 1-206.
- Ohta, S.; Ishizuka, D.; Nishimura, H.; Nakao, T.; Aozasa, O.; Shimidzu, Y.; Ochiai, F.; Kida, T.; Nishi, M.; Miyata, H. (2002): Comparison of polybrominated diphenyl ethers in fish, vegetables, and meats and levels in human milk of nursing women in Japan. Chemosphere; 46(5):689-96.
- Ozaki, A.; Baba, T. (2003): Alquilphenol and bisphenol A levels in rubber products. Revista Food Addit Contam; 20 (1): 92-8.
- Okubo, T.; Suzuki, T.; Yokohama, Y.; Kano, K.; Kano, I. (2003): Estimation of estrogenic and antiestrogenic activities of some phthalate diesters and monoesters by MCF-7 cell proliferation assay in vitro. Revista Biol Pharm Bull; 26 (8): 1219-24.
- Olsen, C.M.; Meussen-Elholm, E.T.; Samuelsen, M.; Holme, J.A.; Honglo, J.K. (2003): Effects of the environmental oestrogens bisphenol A, tetrachlorobisphenol A, tetrabromobisphenol A, 4-hydroxybiphenyl and 4,4'-dihydroxybiphenyl on oestrogen receptor binding, cell proliferation and regulation of oestrogen sensitive proteins in the human breast cancer cell line MCF-7. Revista Pharmacol Toxicol; 92 (4): 180-8.
- Palanza, P.L.; Howdeshell, K.L.; Parmigiani, S.; vom Saal, F.S. (2002): Exposure to a low dose of bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice. Revista Environ Health Perspect; 110 (Supl. 3): 415-22.

- Paris F, Balaguer P, Terouanne B, Servant, N.; Lacoste, C., Cravedi, J.P.; Nicolas, J.C.; Sultan, C. (2002): Phenylphenols, biphenols, bisphenol-A and 4-tert-octylphenol exhibit alpha and beta estrogen activities and antiandrogen activity in reporter cell lines. *Publicación Mol Cell Endocrinol*; 193 (1-2): 43-9.
- Parmar, D.; Srivastava, S.P.; Srivastava, S.P.; Seth, P.K. (1985): Hepatic mixed function oxidases and cytochrome P-450 contents in rat pups exposed to di-(2-ethylhexyl) phthalate through mother's milk. *Publicación Drug Metab Dispos*; 13 (3): 368-70.
- Paulozzi, L.J.; Erickson, D.; Jackson, R.J. (1997): Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Revista Pediatrics*; 100 (5): 831-4.
- Paulozzi, L.J. (1999): International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Revista Environ Health Perspect*; 107 (4): 297-302.
- Poon, R.; Lecavalier, P.; Chan, P.; Viau, C.; Hakansson, H.; Chu, I.; Valli, V.E. (1995): Subchronic toxicity of a medium-chain chlorinated paraffin in the rat. *Publicación J Appl Toxicol*; 15 (6): 455-63.
- Rahman, F.; Langford, K.H.; Scrimshaw, M.D.; Lester, J.N. (2001): Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants. *Revista Sci Total Environ*; 275 (1-3): 1-17.
- Ramos, J.G.; Varayoud, J.; Sonnenschein, C.; Soto, A.M.; Munoz de Toro, M.; Luque, E.H. (2001): Prenatal exposure to low doses of bisphenol A alters the periductal stroma and glandular cell function in the rat ventral prostate. *Revista Biol Reprod*; 65 (4): 1271-7.
- Ramos, J.G.; Varayoud, J.; Kass, L.; Rodríguez, H., Costabel, L., Munoz-de-Toro, M.; Luque, E.H. (2003): Bisphenol A induces both transient and permanent histofunctional alterations of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in prenatally exposed male rats. *Revista Endocrinology*; 144 (7): 3206-15.
- Rice, D.; Barone, S. Jr. (2000): Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: Evidence from humans and animal models. *Revista Environ Health Perspect*; 108 (Supl.3): 511-33.
- Riedel, J.; Birner, G.; van Dorp, C.; Neumann, H.G.; Dekant, W. (1999): Haemoglobin binding of a musk xylene metabolite in man. *Revista Xenobiotica*; 29 (6): 573-82.
- Rimkus, G.G.; Wolf, M. (1996): Polycyclic musk fragrances in human adipose tissue and human milk. *Revista Chemosphere*; 33 (10): 2033-43.
- Sakaue, M.; Ohsako, S.; Ishimura, R.; Kurosawa, S.; Kurohmaru, M.; Hayashi, Y.; Aoki, Y.; Yonemoto, J.; Tohyama, C. (2001): Bisphenol-A affects spermatogenesis in the adult rat even at a low dose. *Publicación J Occup Health*; 43: 185-90.
- Santillo, D.; Labunska, I.; Davidson, H.; Johnston, P.; Strutt, M.; Knowles, O. (2003): Consuming chemicals. Hazardous chemicals in house dust as an indicator of chemical exposure in the home. London (Reino Unido): Greenpeace Environmental Trust.

- Schmeiser, H.H.; Gminski, R.; Mersch-Sundermann, V. (2001): Evaluation of health risks caused by musk ketone. *Publicación Int J Hyg Environ Health*; 203 (4): 293-9.
- Schmid, P.P.; Muller, M.D. (1985): Trace level detection of chlorinated paraffins in biological and environmental samples, using gas chromatography/mass spectrometry with negative-ion chemical ionization. *Publicación J Assoc Off Anal Chem*; 68 (3): 427-30.
- Schonfelder, G.; Flick, B.; Mayr, E.; Talsness, C.; Paul, M.; Chahoud, I. (2002a): In utero exposure to low doses of bisphenol A lead to longterm deleterious effects in the vagina. *Publicación Neoplasia*; 4 (2): 98-102.
- Schonfelder, G.; Wittfoht, W.; Hopp, H.; Talsness, C.E.; Paul, M.; Chahoud, I. (2002b): Parent Bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. *Revista Environ Health Perspect*; 110 (11): A703-7.
- Schreurs, R.H.; Quaedackers, M.E.; Seinen, W.; van der Burg (2002): Transcriptional activation of estrogen receptor ERalpha and ERbeta by polycyclic musks is cell type dependent. *Revista Toxicol Appl Pharmacol*; 183 (1): 1-9.
- Schroter-Kermani (2001): Endocrine disrupters in human and environmental samples from the German Environmental Specimen Bank. *Proceedings of the Second Status Seminar: Endocrine Disrupters*, 2-4 abril 2001, Berlín (Alemania).
- Sharpe, C.R.; Franco, E.L.; (1995): Etiology of Wilm's tumor. *Revista Epidemiology Review*; 17: 415-32.
- Sharpe, R.M.; Fisher, J.S.; Millar, M.M.; Jobling, S.; Sumpter, J.P. (1995): Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Revista Environ Health Perspect*; 103 (12): 1136-43.
- She, J.; Petreas, M.; Winkler, J.; Visita, P.; McKinney, M.; Kopec, D. (2002): PBDEs in the San Francisco Bay area: Measurements in harbor seal blubber and human breast adipose tissue. *Revista Chemosphere*; 46 (5): 697-707.
- Shetler, T.; Stein, J.; Reich, F.; Walings, D. (2000): *In Harm's Way: Toxic Threats to Child Development*. Cambridge, MA (EE.UU.): Greater Boston Physicians for Social Responsibility. Visitado en septiembre de 2003 en: <http://psr.igc.org/ihw.htm#ProjPhases>
- Siderowf, A.; Stern, M. (2003): Update on Parkinson disease. *Anuario Ann Intern Med*; 138 (8): 651-8.
- Skakkebaek, N.E.; Rajpert-DeMeyts; Main, K.M. (2001): Testicular dysgenesis syndrome: An increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Revista Hum Reprod*; 16 (5): 972-8.
- Sonnenschein, C.; Soto, A.M. (1999): *The Society of Cells: Cancer and Control of Cell Proliferation*. Nueva York, NY (EE.UU.): Springer Verlag.
- Srivastava, S.; Awasthi, V.K.; Srivastava, S.P.; Seth, P.K. (1989): Biochemical alterations in rat fetal liver following in utero exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). *Publicación Indian J Exp*

- Biol; 27 (10): 885-8.
- Steingraber, S. (2001): Having Faith. An Ecologist's Journey to Motherhood. Oxford (Reino Unido): The Perseus Press.
- Steckelbroeck, S.; Heidrich, D.; Heimbrecht, J.; Klingmuller, D. (2001): Effects of triphenyltin (TPT) on the key enzymes of the human sex steroid hormone metabolism. Proceedings of the Second Status Seminar: Endocrine Disrupters, 2-4 abril 2001, Berlín (Alemania). Resúmenes; pág. 127.
- Stridh, H.; Cotgreave, I.; Muller, M.; Orrenius, S.; Gigliotti, D. (2001): Organotin-induced caspase activation and apoptosis in human peripheral blood lymphocytes. Revista Chem Res Toxicol; 14 (7): 791-8.
- Swan, S.H.; Elkin, E.P.; Fenster, L. (2000). The question of declining sperm density revisited: An analysis of 101 studies published 1934-1996. Revista Environ Health Perspect; 108 (10): 961-6.
- Takada, H.; Isobe, T.; Nakada, N.; Nishiyama, H.; Iguchi, T.; Irie, H.; Mori, C. (1999): Bisphenol A and nonylphenols in human umbilical cords. Proceedings of the International Scientific Conference on Environmental Endocrine Disrupting Chemicals, Monte Verita, Ascona (Suiza), 7-12 marzo de 1999.
- Takahashi, S.; Mukai, H.; Tanabe, S.; Sakayama, K.; Miyazaki, T.; Masuno, H. (1999): Butyltin residues in livers of humans and wild terrestrial mammals and in plastic products. Revista Environ Pollution; 106 (2): 213-8.
- Takai, Y.; Tsutsumi, O.; Ikezuki, Y.; Hirió, H.; Oruga, Y.; Momoeda, M.; Yano, T.; Taketani, Y. (2000): Estrogen receptor-mediated effects of a xenoestrogen, bisphenol A, on preimplantation mouse embryos. Publicación Biochem Biophys Res Commun; 270 (3): 918-21.
- Takai, Y.; Tsutsumi, O.; Ikezuki, Y.; Kamei, Y.; Oruga, Y.; Yano, T.; Taketani, Y. (2001): Preimplantation exposure to bisphenol A advances postnatal development. Revista Reprod Toxicol; 15 (1): 71-4.
- Takeuchi, T.; Tsutsumi, O. (2002): Serum bisphenol A concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. Revista Biochem Biophys Res Commun; 291 (1): 76-8.
- Thomsen, C.; Lundanes, E.; Becher, G. (2002): Brominated fire retardants in archived serum samples from Norway: A study on temporal trends and the role of age. Revista Environ Sci Technol; 36 (7): 1414-8.
- Tsumura, Y.; Ishimitsu, S.; Saito, I.; Sakai, H.; Kobayashi, Y.; Tonogai, Y. (2001a): Eleven phthalate esters and di(2-ethylhexyl) adipate in one-week duplicate diet samples obtained from hospitals and their estimated daily intake. Revista Food Addit Contam; 18 (5): 449-60.
- Tsumura, Y.; Ishimitsu, S.; Kaihara, A.; Yoshii, K.; Nakamura, Y.; Tonogai, Y. (2001b): Di(2-ethylhexyl) phthalate contamination of retail packed lunches caused by PVC gloves used in the preparation of foods. Revista Food Addit Contam; 18 (6): 569-79.
- Uchida, K.; Suzuki, A.; Kobayashi, Y.; Buchanan, D.L.; Sato, T.; Watanabe, H.; Katsu, Y.; Suzuki, J.;

- Asaoka, K.; Mori, C.; Arizono, K.; Iguchi, T. (2002): Bisphenol-A administration during pregnancy results in female exposure in mice and monkeys. *Publicación J Health Sci*; 48: 579-82.
- US EPA (1993): Bisphenol A (CASRN 80-05-7). Reference dose for chronic oral exposure (RfD). Última revisión en 1993. Integrated Risk Information System. Agencia de Protección Medioambiental estadounidense. Visitado en septiembre de 2003 en: <<http://www.epa.gov/iris/subst/0356.htm>>
- US EPA (2003a): 2001 Toxics Release Inventory (TRI). Publicación de datos. Sumario ejecutivo. Washington, DC (USA): Agencia de Protección Medioambiental estadounidense. Documento n.º: EPA 260-S03001 Visitado en septiembre de 2003 en: <<http://www.epa.gov/tri/tridata/tri01/press/executive-summarystandalone.pdf>>
- US EPA (2003b): America's Children and the Environment: Measures of Contaminants, Body Burdens, and Illnesses. Washington, DC (USA): Agencia de Protección Medioambiental estadounidense. Documento n.º: EPA 240-R03001 Visitado en septiembre de 2003 en: <http://yosemite.epa.gov/oc/hp/ochpweb.nsf/content/publications.htm>
- van Beerendonk, G.J.; Nelson, S.D.; Meerman, J.H. (1994): Metabolism and genotoxicity of the halogenated alkyl compound tris(2,3-dibromopropyl) phosphate. *Revista Hum Exp Toxicol*; 13 (12): 861-5.
- van Heijst, A.P.N. (1994): Tributyltin compounds. Programme on Chemical Safety Group Poisons Information Monograph: G018. Visitado en septiembre de 2003 en: <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pimg018.htm>
- Viberg, H.; Fredriksson, A.; Jakobsson, E.; Orn, U.; Eriksson, P. (2003): Neurobehavioural derangements in adult mice receiving decabrominated diphenyl ether (PBDE 209) during a defined period of neonatal brain development. *Revista Toxicol Sci*; 12 de agosto de 2003 [Previamente publicado en formato electrónico]. Visitado en septiembre de 2003 en: <http://www.toxicology.oupjournals.org/cgi/content/abstract/kfg210v1>
- vom Saal, F.S.; Cooke, P.S.; Buchanan, D.L.; Palanza, P.; Thayer, K.A.; Ángel, S.C.; Parmigiani, S.; Welshons, W.V. (1998): A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol Ind Health*; 14(1-2):239-60.
- Warngard, L.; Bager, Y.; Kato, Y.; Kenne, K.; Ahlborg, U.G. (1996): Mechanistical studies of the inhibition of intercellular communication by organochlorine compounds. *Revista Arch Toxicol Suppl*; 18: 149-59.
- Watanabe, H.; Adachi, R.; Hirayama, A.; Kasahara, T.; Suzuki, K. (2003): Triphenyltin enhances the neutrophilic differentiation of promyelocytic HL-60 cells. *Revista Biochem Biophys Res Commun*; 306 (1): 26-31.
- Wetherill, Y.B.; Petre, C.E.; Monk, K.R.; Puga, A.; Knudsen, K.E. (2002): The xenoestrogen bisphenol A induces inappro-

- priate androgen receptor activation and mitogenesis in prostatic adenocarcinoma cells.
Revista Mol Cancer Ther; 1 (7): 515-24.
- Whalen, M.M.; Loganathan, B.G. (2001): Butyltin exposure causes a rapid decrease in cyclic AMP levels in human lymphocytes.
Revista Toxicol Appl Pharmacol; 171 (3): 141-8.
- Whalen, M.M.; Green, S.A.; Loganathan, B.G. (2002): Brief butyltin exposure induces irreversible inhibition of the cytotoxic function on human natural killer cells, in vitro.
Revista Environ Res; 88 (1): 19-29.
- Whalen, M.M.; Walker, L.; Loganathan, B.G. (2002a): Interleukins 2 and 12 produce significant recovery of cytotoxic function in dibutyltin-exposed human natural killer cells.
Revista Environ Res; 88 (2): 103-15.
- Whalen, M.M.; Williams, T.B.; Green, S.A.; Loganathan, B.G. (2002b): Interleukins 2 and 12 produce recovery of cytotoxic function in tributyltin-exposed human natural killer cells.
Revista Environ Res; 88 (3): 199-209.
- Whalen, M.M.; Wilson, S.; Gleghorn, C.; Loganathan, B.G. (2003): Brief exposure to triphenyltin produces irreversible inhibition of the cytotoxic function of human natural killer cells.
Revista Environ Res; 92 (3): 213-20.
- WHO (2000): Bronchial Asthma.
Datos de la OMS N.º 206. Visitado en septiembre de 2003 en: <http://www.who.int/inffs/en/fact206.html>
- Wilson, N.K.; Chuang, J.C.; Lyu, C.; Menton, R.; Morgan, M.K. (2003): Aggregate exposures of nine preschool children to persistent organic pollutants at day care and at home.
Publicación J Expo Anal Environ Epidemiol; 13 (3): 187-202.
- Woodward, G. (2001): Autism and Parkinson's disease.
Revista Med Hypotheses; 56 (2): 246-9.
- Yamada, H.; Furuta, I.; Kato, E.H.; Kataoka, S.; Usuki, Y.; Kobashi, G.; Sata, F.; Kishi, R.; Fujimoto, S. (2002): Maternal serum and amniotic fluid bisphenol A concentrations in the early second trimester.
Revista Reprod Toxicol; 16 (6): 735-9.
- Yamasaki, H.; Nagake, Y.; Makino, H. (2001): Determination of bisphenol A in effluents of hemodialyzers.
Publicación Nephron; 88 (4): 376-8.
- Yamashita, U.; Sugiura, T.; Yoshida, Y.; Kuroda, E. (2003): Effect of endocrine disrupters on thymocytes in vitro.
Publicación JUOEH; 25 (2): 161-70.
- Ying, G.G.; Williams, B.; Kookana, R. (2002): Environmental fate of alkylphenols and alkylphenol ethoxylates - A review.
Revista Environ Int; 28 (3): 215-26.
- Zehringer, M.; Herrmann, A. (2001): Analysis of polychlorinated biphenyls, pyrethroid insecticides and fragrances in human milk using a laminar cup liner in the GC injector.
Revista Eur Food Res Tech; 212: 247-51.

Versión española - febrero 2004

GREENPEACE

en Madrid:

San Bernardo 107, 1º

28015 Madrid

Tfn.: 91 444 14 00

Fax: 91 447 15 98

en Barcelona:

Ortigosa 5, 2n 1a

08003 Barcelona

Tfn.: 93 310 13 00

Fax: 93 310 51 18

en Palma de Mallorca:

Carrer dels Blanquers 1

La Calatrava

07001 Palma de Mallorca

Tfn.: 971 724 161

Fax: 971 724 031

www.greenpeace.es

informacion@greenpeace.es

Greenpeace agradece la reproducción del contenido del presente informe siempre y cuando se cite expresamente la fuente.

Si vas a imprimir este informe hazlo en papel 100% reciclado post-consumo y blanqueado sin cloro (TCF). De esta manera ahorrarás agua, energía y recursos forestales.

¡ GRACIAS !