

INTRODUCCION A LAS SUSTANCIAS QUÍMICAS QUE PERTURBAN EL SISTEMA ENDOCRINO (EDCs)

GUÍA PARA ORGANIZACIONES DE INTERÉS PÚBLICO Y LOS RESPONSABLES DE FORMULAR POLÍTICAS



*Andrea C. Gore, PhD
David Crews, PhD
Loretta L. Doan, PhD
Michele La Merrill, PhD, MPH
Heather Patisaul, PhD
Ami Zota, ScD, MS*

Diciembre de 2014

ENDOCRINE
SOCIETY



Hormone Science to Health



un futuro sin tóxicos

INICIATIVA CONJUNTA DE LA SOCIEDAD ENDOCRINA Y EL IPEN PARA CREAR CONCIENCIA A NIVEL MUNDIAL SOBRE LAS SUSTANCIAS QUÍMICAS QUE SON PERTURBADORES ENDOCRINOS



Fundada en 1916, la **Endocrine Society** (Sociedad de Endocrinología, USA) es la organización más antigua, grande y activa del mundo dedicada a la investigación de las hormonas y a la práctica clínica de la endocrinología. Endocrine Society está integrada por más de 18 000 científicos, médicos, educadores, enfermeros y estudiantes de más de 100 países. Los miembros de la

Sociedad representan todos los intereses básicos, aplicados y clínicos de la endocrinología. Entre los miembros de la Sociedad se encuentran los principales expertos mundiales en los efectos de las sustancias químicas que presentan actividad de perturbadores endocrinos en la salud. A los perturbadores endocrinos se reconocen internacionalmente por sus siglas EDC, del inglés: Endocrine Disrupting Chemicals..

Miembros de Endocrine Society han estado a la vanguardia de los avances científicos en el campo de los EDC desde la primera vez que se reconoció que ciertas sustancias químicas exógenas pueden afectar los sistemas endocrinos. La Sociedad realizó su primer encuentro público sobre los EDC durante su congreso anual, en 2005, en la ciudad de San Francisco. La Declaración Científica sobre los EDC, realizada por la Sociedad en 2009, constituyó la primer revisión exhaustiva de la literatura sobre los EDC y la primer declaración pública sobre este tema formulada por una de las sociedades médicas internacionales establecidas.



IPEN es una red mundial constituida por 700 organizaciones no gubernamentales (ONG) de más de 100 países en desarrollo y países con economías en transición. IPEN trabaja para establecer y aplicar políticas y prácticas de seguridad de las sustancias químicas a fin de proteger la salud humana

y el medio ambiente. Lo hace a través del fortalecimiento de la capacidad de sus organizaciones miembros para ejecutar acciones en terreno, aprender del trabajo de cada una de ellas, y trabajar a nivel internacional para establecer prioridades y lograr la aplicación de nuevas políticas. Su misión es un futuro libre de tóxicos para todos.

IPEN ha estado comprometido con el proceso del SAICM desde 2003, y su red mundial contribuyó a desarrollar el marco político internacional del SAICM. Al momento de su fundación, en 1998, el enfoque de IPEN fue el de impulsar el desarrollo y la aplicación del Convenio de Estocolmo sobre contaminantes orgánicos persistentes (COP). Hoy, su misión incluye también la promoción de la gestión segura de las sustancias químicas a través del proceso del SAICM (donde mantiene un lugar en la mesa directiva del SAICM en su calidad de organización de interés público), deteniendo la dispersión de metales tóxicos y construyendo un movimiento para lograr un futuro libre de tóxicos.

AUTORES

En nombre de la Endocrine Society, las siguientes personas dirigieron el desarrollo del contenido científico de este documento:

Autora principal:

Andrea C. Gore, PhD, The University of Texas at Austin

David Crews, PhD, The University of Texas at Austin

Loretta L. Doan, PhD, Endocrine Society

Michele La Merrill, PhD, MPH, University of California at Davis

Heather Patisaul, PhD, North Carolina State University

Ami Zota, ScD, MS, George Washington University

AGRADECIMIENTOS

Endocrine Society e IPEN expresan su agradecimiento a las contribuciones hechas a este documento por el IPEN Resource Team encabezado por Meriel Watts, PhD, Olga Speranskaya, PhD, y Joseph DiGangi, PhD. IPEN expresa además su reconocimiento a las siguientes personas por sus aportes al desarrollo de este documento: Tadesse Amara, Björn Beeler, Fernando Bejarano, Alexandra Caterbow, Jayakumar Chelaton, Semia Gharbi, Mariann Lloyd-Smith, Gwynne Lyons, Pam Miller, Baskut Tuncak y muchas otras. La versión traducida al español fue revisada por: Dra. Patricia Joseph-Bravo.

IPEN desea agradecer a la Sociedad Sueca para la Conservación de la Naturaleza (SSCN) por las contribuciones financieras de la cooperación sueca para el desarrollo que permitieron la producción de este documento. Los puntos de vista aquí expresados no reflejan necesariamente la opinión oficial de alguno de estos donantes, incluyendo la SSCN o sus donantes.

EDICIÓN TRADUCIDA

Esta es una edición traducida del documento titulado “Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs): A Guide for Public Interest Organizations and Policy Makers” (Guía para Organizaciones de Interés Público y los Responsables de Formular Políticas). Cualquier interpretación del contenido del documento debe basarse en la edición en inglés.

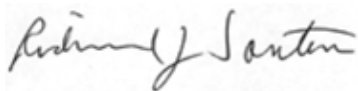
PRÓLOGO

El conocimiento científico sobre el efecto en la salud causado por las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino (EDC por su sigla en inglés: Endocrine Disrupting Chemicals) se ha incrementado en los últimos años y en 2012, este tema ingresó a la arena de las políticas sobre sustancias químicas a través del Enfoque estratégico para la gestión de las sustancias químicas a nivel internacional (SAICM por su sigla en inglés: “Strategic Approach to International Chemical Management”), como se señala en el Anexo 1. SAICM es un marco político con participación de múltiples grupos de interés, orientado a fomentar la gestión racional de las sustancias químicas y con la meta de garantizar que, hacia el año 2020, las sustancias químicas sean producidas y utilizadas de manera que se reduzcan al mínimo los efectos negativos importantes en el medio ambiente y en la salud humana.

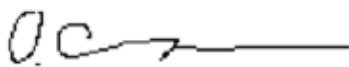
Con el fin crear conciencia mundial sobre las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino (EDC: Endocrine Disrupting Chemicals), la Endocrine Society (Sociedad de Endocrinología, fundada en EUA) y el IPEN se unieron para desarrollar esta Guía sobre los EDC. La guía se apoya en las fortalezas de cada organización para presentar un panorama más exhaustivo sobre la exposición global a los EDC y los riesgos para la salud que lo que se habría logrado por separado. Los autores que son miembros de la Endocrine Society aportaron los contenidos científicos y relacionados con la salud; IPEN aportó el conocimiento de las políticas mundiales y la perspectiva de los países en desarrollo y en transición.

Al preparar y distribuir esta guía, esperamos ayudar a los responsables de tomar las decisiones para establecer políticas globales, a los jefes de gobierno y a las organizaciones de interés público de todo el mundo a comprender mejor lo que son los EDC y el impacto que tienen en la salud humana. Esperamos además que una mayor conciencia propiciará programas adicionales para reforzar el conocimiento de los EDC, promover el desarrollo de la investigación sobre los efectos de estas sustancias químicas y fomentar un mayor reconocimiento sobre la necesidad de que los principios endocrinos sean aplicados al formular políticas y regulaciones en materia de EDC.

Sinceramente,



Richard J. Santen, MD
Presidente, Sociedad Endocrina



Olga Speranskaya, PhD
Copresidente, IPEN

CONTENIDOS

Autores.....	iii
Agradecimientos.....	iii
Prólogo.....	iv
Resumen Ejecutivo	1
1. Importantes Instituciones Científicas y de Salud Destacan	
Su Preocupación por los EDC	4
2. Introducción al Sistema Endocrino Humano y a los EDC	8
i. Antecedentes Sobre el Sistema Endocrino Humano	8
ii. Qué Son los EDC, Cómo Se Usan y Dónde Se Encuentran	11
3. Impacto de los EDC	15
i. Perspectiva Histórica Sobre los EDC.....	15
ii. Exposición a Los EDC: Qué Significa Para una Persona y para las Futuras Generaciones.....	16
iii. Los EDC y las Enfermedades Endocrinas	18
Trastornos Neurológicos y Conductuales	20
Obesidad, Disfuncion Metabólica y Trastornos Conexos	21
Trastornos Reproductivos	22
Cáncer	23
Otras Enfermedades y Trastornos.....	24
4. Avances Recientes en la Ciencia de los EDC y la Necesidad de un Nuevo Paradigma Científico para Evaluar Su Riesgo	26
i. La Necesidad de un Cambio de Paradigma para Avanzar en la Comprensión Científica de los EDC.....	27
ii. Exposición Durante el Desarrollo y Ventanas de Vulnerabilidad	28
iii. Umbrales, Dosis Bajas y el Concepto de que no Hay Dosis Segura	31
iv. Mezclas.....	33
5. Exposición de los Humanos a los EDC	35
a) Plaguicidas	37
i. DDT	37
ii. El clorpirifos.....	43
b) Sustancias Químicas en Productos de Uso Humano	49
i. Productos para niños – Plomo inorgánico	51
ii. Artículos electrónicos	53
c) Materiales en Contacto con Alimentos.....	57
i. Bisfenol A	57
Anexo I	64
Referencias.....	68

RESUMEN EJECUTIVO

El conocimiento científico sobre las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino (EDC) ha aumentado rápidamente en los últimos años. Junto con la evidencia del efecto de estas sustancias químicas en la salud humana, existe cada vez más literatura que sugiere que confiar en los métodos científicos tradicionales para evaluar el impacto de las sustancias químicas en la salud humana es inadecuado para evaluar a los EDC y de hecho, tales métodos pueden derivar en políticas peligrosas y erróneas.

Endocrine Society define los EDC como: “una sustancia química exógena [no natural], o una mezcla de sustancias, que interfiere con cualquier aspecto de la acción de las hormonas.” Las hormonas son sustancias químicas naturales producidas en las células de las glándulas endocrinas, que se localizan en todo el cuerpo.

Las hormonas coordinan el desarrollo de cada individuo, desde una célula única fertilizada hasta los millones de células especializadas que componen la sangre, los huesos, el cerebro y otros tejidos. Más de un siglo de investigación biológica ha demostrado que a medida que un individuo se desarrolla, las cambiantes necesidades hormonales de cada órgano y tejido cambian a lo largo del ciclo vital. Las hormonas circulan en muy bajas concentraciones, regulan la respuesta del cuerpo a las diferentes demandas nutricionales (por ejemplo, hambre, inanición, obesidad, etc.), son fundamentales para la función reproductiva y son esenciales para el desarrollo normal del cuerpo y del cerebro. El sistema endocrino, como un todo, es el principal integrador de las señales del medio ambiente permitiendo el desarrollo, adaptación y mantenimiento de los procesos corporales y la salud. En otras palabras, juega un importante papel en la determinación de la calidad de vida, y muchas hormonas son absolutamente esenciales para la supervivencia.

Debido a que el sistema endocrino desempeña un papel fundamental en tantas funciones biológicas y fisiológicas importantes, cualquier mal funcionamiento en alguna de sus partes puede conducir a una enfermedad o incluso a la muerte. Al interferir con los sistemas endocrinos del cuerpo, la exposición a los EDC puede perturbar muchas funciones.

Los EDC son un problema mundial y ubicuo. La exposición puede ocurrir en el hogar, en la oficina, en la granja, en el aire que respiramos, los alimentos que comemos y el agua que bebemos. De los cientos de miles de sustancias químicas

fabricados, se estima que cerca de mil pueden tener propiedades de acción endocrinas. El monitoreo químico-biológicos (medición de sustancias químicas en los fluidos y tejidos corporales) muestra que casi el 100% de los seres humanos tiene una carga corporal de sustancias químicas; la observación se basa en los niveles detectados en la sangre, la orina, la placenta y la sangre del cordón umbilical, y en tejidos corporales como el tejido adiposo (grasa). Algunos ejemplos comunes de EDC son el DDT y otros plaguicidas, el bisfenol A (BPA) y los ftalatos (usado en productos para niños), productos para el cuidado personal, envases de alimentos y los retardantes de fuego utilizados en muebles y recubrimientos para pisos. Además de los EDC conocidos, existen innumerables sustancias químicas sospechosas de ser EDC y otras que nunca han sido analizadas.

Las exposiciones a los EDC conocidos son relativamente altas en los ambientes contaminados donde las sustancias químicas industriales se filtran al suelo y al agua, son absorbidas por los microorganismos, las algas y las plantas, luego pasan al reino animal en la medida en que los animales se comen las plantas y los animales más grandes se comen a los más pequeños. Los animales que se encuentran al final de la cadena alimentaria, incluyendo humanos, poseen las más altas concentraciones de este tipo de sustancias químicas ambientales en sus tejidos.

Hay buenas razones para sospechar que en los últimos veinte años el aumento de la producción y uso de sustancias químicas tiene relación con la creciente incidencia de trastornos pediátricos asociados al sistema endocrino. Estos incluyen problemas reproductivos masculinos (criptorquidia, hipospadia, cáncer testicular), pubertad femenina temprana, leucemia, cáncer cerebral y trastornos neuroconductuales. Al mismo tiempo, la producción global de plásticos creció de 50 millones de toneladas a mediados de la década de 1970 a casi 300 millones en la actualidad, y las ventas de la industria química mundial experimentaron un drástico aumento desde 171 mil millones de dólares estadounidenses [USD\$171 billion] en 1970 hasta más de 4 billones de dólares estadounidenses [USD \$4 trillion] en 2013. Sustancias químicas como los bifenilos policlorados (PCB), el BPA y los ftalatos se detectan ahora en el suero, la grasa, y en la sangre del cordón umbilical de los seres humanos en todo el mundo. De hecho, el concepto de “vivir mejor a través de la química” fue introducido por la industria química en los años treinta. Esta noción prevalente se encuentra en la base misma de la escalada mundial en la producción de sustancias químicas.

En las últimas dos décadas ha ido surgiendo una fuerte evidencia científica, basada en investigación de campo con especies silvestres, información epidemiológica sobre los seres humanos e investigación de laboratorio con cultivos de células y modelos animales, que muestra cómo los EDC provocan cambios biológi-



Existen buenas razones para sospechar que el aumento de la producción y del uso de productos químicos tiene relación con la creciente incidencia, durante los últimos 20 años, de afecciones pediátricas relacionadas con el sistema endocrino que incluyen problemas reproductivos masculinos (criptorquidia, hipospadia, cáncer testicular), pubertad femenina temprana, leucemia, cáncer cerebral y trastornos neuroconductuales.

cos y cómo eso puede conducir a enfermedades. Sin embargo, los endocrinólogos estiman ahora que es necesario cambiar los análisis tradicionales de toxicidad. El dogma prevaleciente aplicado a la valoración de riesgo químico es que “la dosis hace el veneno”. Estos protocolos de análisis están basados en la idea de que existe siempre una relación lineal y simple entre la dosis y la toxicidad; a mayor dosis, mas toxicidad y a menor dosis menos toxicidad. Esta estrategia se utiliza para establecer la dosis por debajo de la cual una sustancia química es considerada “segura” y se llevan a cabo experimentos para determinar ese umbral de seguridad. En las pruebas tradicionales se prueban sustancias químicas, una por una, en animales adultos, y se asume que son seguras si no ocasionaron cáncer o muerte.

Se necesita un cambio de paradigma, fuera de este dogma, con el fin de evaluar en su totalidad el impacto de los EDC y de proteger la salud humana. Al igual que las hormonas naturales, los EDC existen en el cuerpo humano en combinaciones, debido a exposiciones ambientales prolongadas o continuas. Además, como las hormonas naturales, los EDC producen efectos a dosis extremadamente



La American Chemical Society emitió, para el período 2012-2015, una declaración de políticas sobre pruebas para detectar perturbaciones endocrinas, la ampliación en la educación y la investigación sobre el tema, la actualización de los protocolos de pruebas y el desarrollo de alternativas más seguras que los EDC.

bajas (por lo general en el rango de partes por trillones a partes por billones), para regular las funciones corporales. Este concepto es especialmente importante por el hecho de considerar que la exposición se inicia en el útero y continúa a lo largo de todo el ciclo de vida. Se requiere un nuevo tipo de análisis que muestre que los EDC afectan la salud humana, incluso a los bajos niveles en que están presentes en la vida cotidiana.

En lugar del antiguo método toxicológico enfocado en la dosis-respuesta a una exposición única a compuestos puros, es imperativo que los nuevos procedimientos de evaluación de riesgos simulen en forma más cercana lo que ocurre en la naturaleza. En lugar de compuestos puros, necesitamos conocer los efectos de las combinaciones de compuestos o de mezclas. Necesitamos además reconocer que, debido a que hay ciertas etapas de la vida que son particularmente vulnerables a los EDC, especialmente las etapas tempranas del desarrollo, el probar los efectos de los EDC en adultos que constituye la norma tradicional en la evaluación de riesgos, no necesariamente puede extrapolarse al feto o al lactante expuesto.

1. IMPORTANTES INSTITUCIONES CIENTÍFICAS Y DE SALUD DESTACAN SU PREOCUPACIÓN POR LOS EDC

Avances significativos en la investigación acerca de las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino (EDC) y afectan la salud, han incrementado, en los últimos años, la preocupación de varias organizaciones internacionales científicas y de salud sobre estas sustancias. Endocrine Society fue la primera en adoptar una postura pública sobre el estado de la investigación científica en materia de EDC con la publicación en 2009 de su Declaración Científica sobre los EDC (1). En ese momento, los miembros de la Sociedad afirmaron que existía evidencia suficiente para concluir que los EDC constituyen un riesgo para la salud pública. La Declaración de Principios sobre los EDC y la Protección de la Salud Pública dada a conocer por la Sociedad en 2012, las cartas a la Comisión Europea (2013) y a SAICM, junio de 2013), alentando acciones con base científica sobre los EDC, contribuyeron a aumentar el conocimiento acerca de los EDC y la comprensión de sus efectos.

Desde la declaración inaugural de la Endocrine Society en 2009, el número de sociedades médicas que han expresado internacionalmente su preocupación por los EDC ha crecido en forma paralela a la literatura, la cual revela los efectos negativos para la salud causados por las sustancias químicas que interfieren con la actividad hormonal. En Estados Unidos, la American Medical Association (Asociación Médica Americana –Estadounidense-) – la mayor organización de profesionales médicos de Estados Unidos de América (EUA)– adoptó una resolución en noviembre de 2009 (D-135.982, Regulation of Endocrine-Disrupting Chemicals) en la que pide mejorar la supervisión regulatoria de los EDC, con

base en “datos exhaustivos que cubran la exposición a altos y bajos niveles”*. Ese mismo mes, la American Public Health Association (Asociación Estadounidense de Salud Pública)[†] hizo un llamado a adoptar “un enfoque precautorio para reducir la exposición de los estadounidenses a las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino.” La American Chemical Society (Sociedad Química Estadounidense) emitió una declaración de políticas sobre el análisis de las alteraciones del sistema endocrino, correspondiente al período 2012-2015[‡], recomendando reforzar la educación y la investigación, actualizar los protocolos de ensayo y avanzar en el desarrollo de alternativas más seguras para los EDC.

Varias organizaciones internacionales y mundiales del campo de la salud también han acogido el llamado a perfeccionar las políticas relacionadas con los EDC. En febrero de 2013, la Organización Mundial de la Salud (OMS-WHO) y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA; United Nations Environment Programme (UNEP)) lanzaron su informe conjunto 2012 sobre el estado de la investigación científica de los EDC[§] (2). El informe destaca la comprensión actual de los EDC y sus efectos en la salud humana; también recomienda mejorar las pruebas y reducir la exposición a los EDC. También en 2013, el Collegium Ramazzini –academia internacional conformada por renombrados expertos en salud ocupacional y ambiental – emitió una declaración sobre los EDCs en la Unión Europea[¶] pidiendo la ampliación del ámbito cubierto por la legislación REACH (Registro, evaluación, autorización y restricción de sustancias químicas [chemicals]) y una evaluación más incluyente de toda la evidencia científica en los procesos de toma de decisiones regulatorias. Nuevamente en 2013, un amplio grupo de científicos independientes emitió la Declaración de Berlaymont, expresando preocupación por los EDC y solicitando a la Comisión Europea a perfeccionar el régimen regulatorio que gobierna estas sustancias químicas^{**}. La Declaración ya ha sido firmada por casi 100 científicos de 19 países, entre ellos Chile, China, República Checa, México, Sudáfrica y varios estados miembros de la Unión Europea.

* <https://ssl3.ama-assn.org/apps/ecommerce/PolicyFinderForm.pl?site=www.ama-assn.org&uri=%2fresources%2fhtml%2fPolicyFinder%2fpolicyfiles%2fDIR%2fD-135.982.HTM>

† <http://www.apha.org/policies-and-advocacy/public-health-policy-statements/policy-database/2014/07/09/09/03/a-precautionary-approach-to-reducing-american-exposure-to-endocrine-disrupting-chemicals>

‡ <http://www.acs.org/content/dam/acsorg/policy/publicpolicies/promote/endocrinedisruptors/2012-05-testing-for-erine-disruption.pdf>

§ <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>

¶ [http://www.collegiumramazzini.org/download/EDCs_Recommendations\(2013\).pdf](http://www.collegiumramazzini.org/download/EDCs_Recommendations(2013).pdf)

** http://www.brunel.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0005/300200/The_Berlaymont_Declaration_on_Endocrine_Disrupters.pdf

Los ejemplos de arriba no son listas exhaustivas y no incluyen las declaraciones de grandes asociaciones médicas que abordan los EDC en el contexto del universo más amplio de las sustancias químicas tóxicas. En octubre de 2013, el American College of Obstetrics and Gynecology y el American Society of Reproductive Medicine (Colegio Estadounidense de Obstetricia y Ginecología; Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva) emitieron una opinión conjunta de comité “demandando acciones oportunas para identificar y reducir la exposición a agentes ambientales tóxicos”* (3). El British Royal College of Obstetrics and Gynaecology (Colegio Real Británico de Obstetricia y Ginecología) publicó un Documento Científico del impacto sobre la exposición a sustancias químicas durante el embarazo† “para informar a las mujeres que están embarazadas o amamantando, acerca de las fuentes y vías de exposición a sustancias químicas con el fin de que puedan adoptar medidas para reducir al mínimo los daños a sus hijos por nacer” (4). Finalmente, la Conferencia Internacional sobre la salud infantil y el medio ambiente publicó el Informe de Jerusalén, en 2013, sobre su “compromiso de proteger la salud infantil de los peligros ambientales.”

A medida que la comunidad científica y médica mundial continúa expresando su preocupación por los EDC y sus efectos dañinos en la salud humana, las políticas públicas deberían establecerse en la evidencia científica disponible al momento.

2. INTRODUCCIÓN AL SISTEMA ENDOCRINO HUMANO Y A LOS EDC

I. ANTECEDENTES SOBRE EL SISTEMA ENDOCRINO HUMANO

El sistema endocrino está compuesto por una serie de glándulas distribuidas por todo el cuerpo (Figura 1). Cada glándula produce una o más hormonas. Las hormonas son sustancias químicas naturales producidas en las células de una glándula y liberadas al sistema circulatorio, donde viajan a través de la corriente sanguínea hasta llegar a un tejido u órgano blanco (ó diana). Allí se unen a receptores específicos, disparando respuestas tales como la producción y/o liberación de otra hormona, un cambio en el metabolismo, una respuesta conductual, u otras respuestas, dependiendo de la hormona específica y de su blanco. Algunas glándulas endocrinas producen una sola hormona, mientras que otras producen múltiples hormonas (Cuadro 1). Por ejemplo, la glándula paratiroides produce sólo una (hormona paratiroidea), mientras que la glándula pituitaria produce ocho o más, incluyendo la prolactina y la hormona del crecimiento. La prolactina participa en la producción de leche materna y solo es sintetizada y liberada por la glándula pituitaria de las mujeres que están ama-mantando a sus bebés. En contraste, la hormona del crecimiento es sintetizada durante toda la vida, por su importancia para el crecimiento y el desarrollo en la etapa de la infancia, y para la construcción y mantenimiento de los músculos y el esqueleto en la edad adulta. Es también notable que algunas glándulas endocrinas tienen otras funciones, no endocrinas. El páncreas es un buen ejemplo de ello: produce la hormona insulina, que circula en el torrente sanguíneo y es necesaria para la regulación de los niveles normales de azúcar en sangre; también produce las enzimas digestivas que van directamente al tracto digestivo y no son parte del sistema endocrino porque no son liberadas en la sangre. Claramente, los sistemas y funciones endocrinos son complejos y diversos; cada glándula y cada hormona desempeña un papel único en la salud y el bienestar.

Estos ejemplos, junto con la información adicional proporcionada en el Cuadro 1, acentúan un aspecto fundamental de todos los sistemas endocrinos: son absolutamente necesarios para la salud humana. Las glándulas endocrinas y las hormonas que producen permiten que el cuerpo se adapte al cambio ambiental y se produzcan ajustes metabólicos en respuesta a diferentes demandas nutricionales (por ejemplo, hambre, inanición, obesidad, etc.); son fundamentales para las

funciones reproductivas e imprescindibles para el normal desarrollo del cuerpo y el cerebro. Por ende, el sistema endocrino, como un todo, es el principal integrador de las señales del medio ambiente permitiendo el desarrollo, adaptación y mantenimiento de los procesos corporales y la salud.

Debido al papel fundamental que desempeña el sistema endocrino en tantas funciones biológicas y fisiológicas importantes, el mal funcionamiento de cualquier parte del sistema endocrino puede desembocar en enfermedades o incluso en la muerte. Por ejemplo, los diabéticos tienen deficiencias en la liberación y/o en la acción de la insulina, y las personas con diabetes del tipo 1 mueren si no reciben terapia de reemplazo de la insulina. La aldosterona también es fundamental para la vida, y las enfermedades de las adrenales que afectan la función de la aldosterona pueden constituir una amenaza vital. A menudo, la secreción insuficiente o excesiva de hormonas tales como la hormona tiroidea ocasiona alteraciones metabólicas y muchos cambios físicos y neurobiológicos, debido al papel fundamental cotidiano de esta hormona en el metabolismo celular y funciones cerebrales. Existen otras disfunciones hormonales como infertilidad, alteraciones

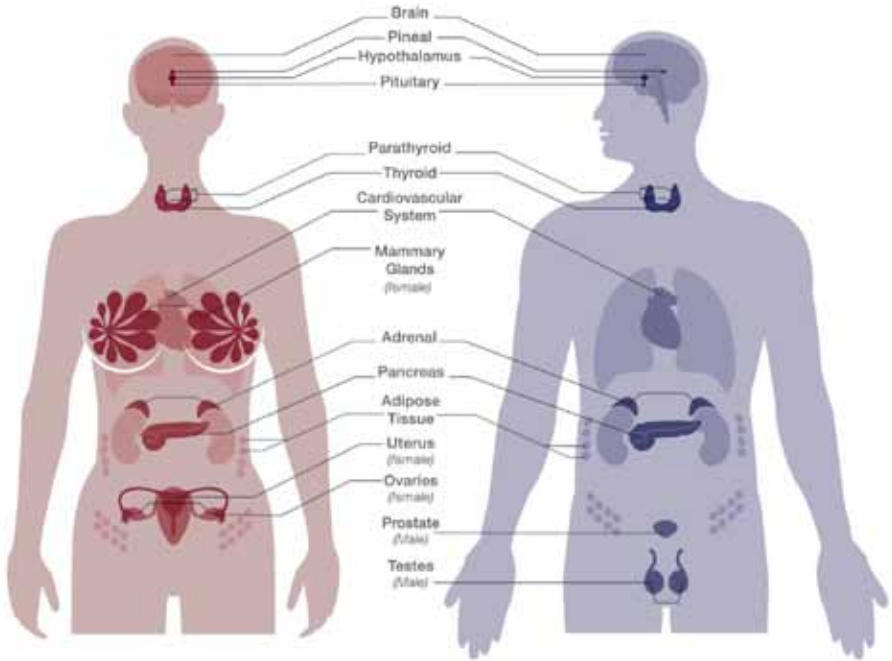


Figura 1. Diagrama de las principales glándulas endocrinas del cuerpo humano, femenino (izquierda) y masculino (derecha).

CUADRO 1. PRINCIPALES GLÁNDULAS ENDOCRINAS

Glándula endocrina	Ubicación en el cuerpo	Principal(es) hormona(s) secretada(s) por la glándula	Efecto(s) general(es)
Pituitaria	Justo bajo el cerebro y sobre el paladar	1. Hormona del crecimiento 2. TSH 3. ACTH 4. LH 5. FSH 6. Prolactina 7. Oxitocina 8. Vasopresina	1. Crecimiento 2. Metabolismo 3. Respuesta al estrés y respuesta inmune 4 y 5. Reproducción en hombres y mujeres 6. Producción de leche 7. Liberación de leche durante el amamantamiento; contracciones uterinas durante el parto 8. Equilibrio de los electrolitos y presión sanguínea
Pineal	Sobre el 3er ventrículo, entre los dos hemisferios cerebrales	Melatonina	Ritmos biológicos de 24 horas del sueño, la vigilia y la actividad
Tiroides	A ambos lados de la parte baja de la garganta	1. Hormonas tiroideas 2. Calcitonina	1. Metabolismo 2. Equilibrio del calcio
Paratiroides	Junto a la tiroides	Hormona paratiroidea	Equilibrio del calcio
Hipotálamo	En la base del cerebro	1. GHRH 2. TRH 3. CRH 4. GnRH 5. Dopamina	1. Crecimiento 2. Metabolismo 3. Respuesta al estrés y respuesta inmune 4. Reproducción 5. Lactancia (la dopamina es la hormona inhibidora de la prolactina)
Páncreas	Abdomen	1. Insulina 2. Glucagón	1 y 2. Regulación de la concentración de azúcar, y de otros nutrientes, en la sangre
Adrenales (Suprarrenales)	Sobre los riñones	1. Glucocorticoides (cortisol) 2. Mineralocorticoides (aldosterona) 3. Esteroides sexuales (DHEA y otros)	1. Respuesta al estrés y respuesta inmune 2. Presión sanguínea y equilibrio hídrico 3. Crecimiento de músculos y huesos
Ovarios (mujeres)	Abdomen	Esteroides sexuales, especialmente estrógenos y progesterona	Reproducción en las mujeres
Testículos (hombres)	Escroto	Esteroides sexuales, especialmente andrógenos (testosterona)	Reproducción en los hombres

La numeración de las hormonas en la tercera columna, “Principal(es) hormona(s) secretadas por la glándula,” tiene correspondencia con la numeración de la cuarta columna, “Efectos generales,” que describe la función de estas hormonas.

Abreviaturas: ACTH: hormona adrenocorticotrópica; CRH: hormona liberadora de corticotropina; DHEA: dehidroepiandrosterona; FSH: hormona foliculoestimulante; GHRH: Hormona liberadora de la hormona del crecimiento; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; LH: hormona luteinizante; TRH: hormona liberadora de tirotropina; TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

del crecimiento, trastornos del sueño y muchas otras enfermedades crónicas y agudas. Por ello, para hacer posible una vida saludable, las hormonas endocrinas deben ser liberadas en las cantidades adecuadas, y las glándulas endocrinas deben ser capaces de ajustar la liberación hormonal en respuesta a los cambios en el entorno.

II. QUÉ SON LOS EDC, CÓMO SE USAN Y DÓNDE SE ENCUENTRAN

Los EDC fueron definidos recientemente por Endocrine Society (endocrine.org), el grupo internacional más grande de científicos y médicos que trabajan y ejercen su práctica clínica en el campo de la endocrinología, como “una sustancia o mezcla de sustancias químicas exógenas [no naturales], que interfiere con cualquier aspecto de la acción hormonal” (5). Existen más de 85.000 sustancias químicas fabricadas, miles de las cuales pueden ser EDC. El Cuadro 2 proporciona una lista corta de EDC representativos y de sus aplicaciones. Hay docenas de otros procesos y productos que incluyen EDC, demasiado numerosos para ser incluidos en este cuadro.

CUADRO 2. ALGUNOS EDC CONOCIDOS Y SUS USOS

Categoría/Uso	Ejemplos de EDC
Plaguicidas	DDT, clorpirifos, atrazina, 2, 4 D, glifosato
Productos para niños	Plomo, ftalatos, cadmio
Materiales en contacto con los alimentos	BPA, ftalatos, fenol
Materiales electrónicos y de construcción	Retardantes de fuego bromados, PCB
Productos para el cuidado personal, tubos de uso médico	Ftalatos
Productos antibacterianos	Triclosán
Textiles, ropa	Compuestos perfluorados

Abreviaturas. BPA: bisfenol A; 2,4-D: ácido 2,4-diclorofenoxiacético; DDT: diclorodifeniltricloroetano; PCB: bifenilos policlorados

Las personas y los animales entran en contacto con los EDC por diversas rutas (Cuadro 3), incluyendo el consumo de alimentos y de agua, a través de la piel, por inhalación y, si una madre tiene EDC en su cuerpo puede transferirlos al feto (a través de la placenta) o al bebé (a través de la leche durante la lactancia) .

DÓNDE ENCONTRAMOS LOS EDC



PLAGUICIDAS



PRODUCTOS PARA NIÑOS



MATERIALES EN CONTACTO
CON ALIMENTOS



MATERIALES ELECTRÓNICOS
Y DE CONSTRUCCIÓN

CUADRO 3. EJEMPLOS DE VÍAS DE EXPOSICIÓN HUMANA A LOS EDC

Cómo nos exponemos a los EDC	De dónde vienen los EDC	Ejemplo(s) de EDC
Consumo oral de alimentos o agua contaminados	Residuos industriales o plaguicidas que contaminan el suelo o el agua	PCB, dioxinas, compuestos perfluorados, DDT
Consumo oral de alimentos o agua contaminados	Desprendimiento de sustancias químicas desde envases de alimentos o bebidas; residuos de plaguicidas en los alimentos o bebidas	BPA, ftalatos, Clorpirifos, DDT
Contacto con la piel y/o inhalación	Muebles de casa tratados con retardantes de fuego	BFR
Contacto con la piel y/o inhalación	Plaguicidas usados en la agricultura, en el hogar, o en el control público de vectores de enfermedades	DDT, clorpirifos, Vinclozólín, piretroides
Aplicación en la piel	Algunos cosméticos, productos para el cuidado personal, productos antibacterianos, bloqueadores solares, medicamentos tópicos	Ftalatos, triclosán, parabenos, repelentes de insectos
Vía intravenosa	Tubos intravenosos	Ftalatos
Transferencia biológica desde la placenta	Carga corporal materna debida a exposiciones anteriores/actuales	Numerosos EDC pueden cruzar la placenta
Transferencia biológica desde la leche materna	Carga corporal materna debida a exposiciones anteriores/actuales	En la leche se detectan numerosos EDC

Abreviaturas. BFR: retardantes de fuego bromados; BPA: bisfenol A; PCB: bifenilos policlorados.

Para entender la forma en que los EDC perturban el sistema endocrino, es necesario tener una comprensión básica de la forma que actúan las hormonas naturales en el cuerpo. La composición química y la estructura tridimensional de cada hormona endocrina es única. Cada hormona tiene su correspondiente receptor (o receptores) localizado en las células blanco. La estructura de un receptor es complementaria a su hormona, tal como la forma en que una llave (hormona) es específica para una cerradura (receptor). La respuesta de cierto tejido u órgano a una hormona está determinada por la presencia de receptores en las células blanco y la activación de los receptores por la unión de la hormona. La capacidad de una hormona para activar a su receptor depende de varios factores: cuánta hormona es sintetizada y liberada por la glándula endocrina, cómo es transportada por la circulación, cuánta llega hasta el órgano blanco y con cuánta potencia y por cuánto

tiempo puede activar a su receptor. Estas propiedades son fundamentales para la señalización hormonal normal. Los EDC pueden interferir con cualquiera de estos pasos, o con todos ellos.

Los EDC perturban a menudo el sistema endocrino al imitar o bloquear una hormona natural. En el caso de la imitación de hormonas, un EDC puede “engañar” al receptor de esa hormona para que reconozca al EDC como si fuera la hormona, y esto puede activar al receptor y disparar procesos que normalmente solo son activados por una hormona natural. En el caso de los bloqueadores hormonales, un EDC puede unirse a al receptor de una hormona y bloquear al receptor evitando que sea activado, incluso si está presente la hormona natural.

El ejemplo que mejor se conoce es la perturbación endocrina de las hormonas estrogénicas que actúan sobre los receptores de estrógeno (RE). Los RE están presentes en muchas células del cerebro, en los huesos, en los tejidos vasculares y los tejidos reproductivos de hombres ó mujeres. Si bien la función más conocida de los estrógenos es sobre la reproducción femenina, son importantes también en la reproducción masculina y están involucrados en funciones neurobiológicas, en el desarrollo y mantenimiento de los huesos, en funciones cardiovasculares y muchas otras funciones. Los estrógenos naturales actúan después de ser liberados por la gónada (ovario-mujer, testículo-hombre), y unirse a los RE en los tejidos blanco.

Los receptores de estrógeno no son los únicos receptores que son atacados por los EDC si bien, son los mejor estudiados. Los EDC interfieren con el funcionamiento de otros receptores como los que reconocen a los andrógenos (testosterona), la progesterona, ó a las hormonas tiroideas, así como muchos otros. Además, dado que los EDC no son hormonas naturales, un simple EDC puede tener la capacidad de afectar múltiples vías de señalización hormonal. Así, es muy probable que un tipo de EDC pueda perturbar dos, tres o más funciones endocrinas, con amplias consecuencias en los procesos biológicos que son controlados por esas glándulas endocrinas vulnerables.

3. IMPACTO DE LOS EDC

I. PERSPECTIVA HISTÓRICA SOBRE LOS EDC

Desde 1940 ha habido un aumento exponencial del número y la abundancia de sustancias químicas fabricadas, algunas de las cuales han sido liberadas (intencionalmente o no) al medio ambiente. Esta revolución química ha cambiado irreversiblemente los ecosistemas en formas que han ocasionado graves impactos en la vida silvestre y la salud humana. El libro *Primavera silenciosa* de Rachel Carson publicado en 1962, fue la primera advertencia pública de que la contaminación ambiental, especialmente el plaguicida DDT, puede ser responsable de la disminución del número de aves por fallas del proceso reproductivo causadas por esta y otras sustancias químicas tóxicas.

Sin embargo, no estaba claro si la exposición química causaba toxicidad en los seres humanos, salvo en el caso de los derrames o la contaminación a niveles masivos. Por añadidura, aunque ahora se acepta como un hecho que algunos productos químicos y farmacéuticos pueden atravesar la placenta, hace cincuenta años se pensaba que la placenta actuaba como una barrera, protegiendo al feto en desarrollo de cualquier exposición. Dos lamentables sucesos clínicos transformaron y finalmente rechazaron este punto de vista. El primero de ellos corresponde al reconocimiento de que las mujeres embarazadas que recibieron talidomida, para aliviar las náuseas durante el primer trimestre, dieron a luz bebés con graves malformaciones. Claramente, el feto era vulnerable a los productos farmacéuticos administrados a la madre. El segundo descubrimiento revelador, estuvo relacionado con el dietilstilbestrol (DES) que era administrado a las mujeres embarazadas para evitar el aborto espontáneo. El DES tiene propiedades similares a las hormonas estrogénicas naturales. Las niñas que habían estado expuestas al DES en el útero tuvieron frecuentemente malformaciones del tracto reproductivo y algunas desarrollaron en la adolescencia raros cánceres reproductivos que normalmente solo se ven en mujeres posmenopáusicas (6). Debido al largo período de latencia entre la exposición (feto) y la enfermedad (adolescencia), la conexión con el DES no fue al inicio obvia. Sin embargo, investigaciones experimentales con ratones expuestos al DES en su etapa fetal mostraron también alteraciones reproductivas cuando llegaron a la etapa adulta. Esta relación causa-efecto entre la exposición fetal al DES, las malformaciones del tracto reproductivo y el cáncer en otras etapas de la vida de las niñas, fue vinculada con los efectos de los experimentos con DES en los ratones surgiendo así el campo de la perturbación endocrina.

Entretanto, los caimanes silvestres de la Florida (EUA) expuestos al dicofol, un plaguicida organoclorado químicamente relacionado con el DDT, mostraron malformaciones genitales y reproductivas. El descubrimiento de sapos deformes en Minnesota (EUA), hecho por escolares durante una excursión de campo, arrojó más luz sobre el problema de la contaminación crónica debida a derrames y filtraciones agrícolas. Desde entonces se han confirmado muchos otros ejemplos de asociaciones entre estos y otros EDC y todo tipo de vida silvestre (7). No resulta sorprendente que se haya demostrado que la contaminación química del medio ambiente afecta a los seres humanos, y más abajo se ampliará la discusión de este tema. Pero la evidencia más directa de la relación causa y efecto provino de varios desastres a gran escala donde humanos estuvieron expuestos a cantidades variables de sustancias químicas, incluyendo altos niveles que causaron toxicidad en forma aguda, y bajos niveles que ahora han mostrado que causan efectos más crónicos, sutiles y duraderos. Un ejemplo de ésto es la explosión de una planta elaboradora de sustancias químicas en Seveso, Italia, que expuso a los residentes a altos niveles de dioxinas. Otros dos trágicos ejemplos de exposición son los de Yusho, Japón (PCB), y de Yucheng, Taiwán (dibenzofuranos policlorados), lugares donde el aceite de cocinar contaminado causó envenenamientos masivos. Una preocupación más reciente es el envenenamiento de escolares en la India, en julio de 2013, con aceite contaminado con el plaguicida organofosforado monocrotofos, que causó 23 muertes. Los efectos perturbadores del sistema endocrino a largo plazo del monocrotofos aún deben investigarse, aunque hay evidencia de estrogenicidad en estudios realizados con ratones y peces (8, 9). Otra ruta común de exposición humana está en la agricultura, con las habituales fumigaciones y aspersiones estacionales de los cultivos con plaguicidas. Esta práctica establecida puede crear una carga corporal que afecta a los trabajadores expuestos, a los residentes cercanos, a los consumidores de los alimentos, e incluso a las futuras generaciones, como se describe adelante.

II. EXPOSICIÓN A LOS EDC: QUÉ SIGNIFICA PARA UNA PERSONA Y PARA LAS FUTURAS GENERACIONES

La exposición a sustancias químicas en el medio ambiente dura toda la vida. Los seres humanos y los animales que viven en ambientes contaminados llevan cargas corporales personales – la cantidad de sustancias químicas que contienen los tejidos de un individuo – provenientes de la exposición directa acumulada a lo largo de su vida. Algunos de estos EDC son persistentes y bioacumulativos (se acumulan en los tejidos corporales a lo largo del tiempo). Las personas sometidas a exámenes para detectar la presencia de EDC en la sangre, grasa, orina y otros tejidos, mostraron consistentemente una diversidad de EDC y, en todo el mundo.



Cuando se analiza la presencia de EDC en sangre, orina, grasa y otros tejidos de seres humanos, los resultados muestran de manera consistente una diversidad de EDC en todas las personas a nivel mundial.

Estas mediciones reflejan el contacto con EDC a través de los alimentos, el agua, la absorción cutánea y, la contaminación atmosférica. La grasa es un reservorio especialmente importante para los EDC, ya que su composición química tiende a hacerlas solubles en grasa. Además, las mediciones de la carga corporal de EDC reflejan no solo el contacto contemporáneo con los EDC, sino que también incluyen las exposiciones anteriores, a veces de décadas pasadas, a sustancias químicas persistentes tales como los PCB y otras. Más allá de la exposición de una persona durante su vida, está la herencia de la exposición de sus antepasados a los EDC. Por ejemplo, durante el embarazo algunos de las sustancias químicas almacenados en la grasa corporal de una mujer pueden atravesar la placenta y afectar al embrión en desarrollo. Algunos EDC son detectables en la leche materna y pueden pasar al lactante. Además, ahora hay evidencias de que los EDC inducen cambios en las células germinales – precursoras de las células de los espermatozoides y de los óvulos – haciendo que sus efectos sean hereditarios no sólo para los hijos, sino también los nietos, biznietos y generaciones posteriores. Dicho en otras palabras, los niños pueden heredar las consecuencias negativas derivadas de la exposición de sus antepasados. Esto resulta muy importante porque resalta el hecho de que al introducir una sustancia química en el medio ambiente, si ésta afecta a las células

germinales, quedará como herencia mucho tiempo después de que la sustancia sea limpiada o degradada.

III. LOS EDC Y LAS ENFERMEDADES ENDOCRINAS

Se ha calculado que más del 24% de las enfermedades y trastornos humanos a nivel mundial son atribuibles a factores ambientales (10) y que el medio ambiente juega un papel en 80% de las enfermedades más letales incluyendo el cáncer, las enfermedades respiratorias y cardiovasculares (11). Debido a que la perturbación del sistema endocrino es fundamental en las enfermedades mas prevalentes de este tipo, los EDC pueden ser contribuyentes primarios. La incidencia de trastornos pediátricos asociados al sistema endocrino, incluyendo problemas reproductivos masculinos (criptorquidia, hipospadia, cáncer testicular), pubertad femenina temprana, leucemia, cáncer cerebral y trastornos neuroconductuales, han aumentado rápidamente en los últimos 20 años. La prevalencia de discapacidades durante el desarrollo en los niños de EUA aumentó de 12,84% a 15,04% entre 1007 y 2008 (12). La tasa de nacimientos prematuros en EUA, el Reino Unido y Escandinavia ha aumentado más de un 30% desde 1981, un resultado

LA TASA DE NACIMIENTOS PREMATUROS EN EUA, EL REINO UNIDO Y ESCANDINAVIA HA AUMENTADO EN MÁS DE UN 30% DESDE 1981, UN RESULTADO ASOCIADO AL AUMENTO DE LAS TASAS DE TRASTORNOS NEUROLÓGICOS, PROBLEMAS RESPIRATORIOS Y MORTALIDAD INFANTIL, AL IGUAL QUE A LA OBESIDAD, LA DIABETES DE TIPO 2 Y LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN LA EDAD ADULTA.

asociado al aumento de las tasas de trastornos neurológicos, afecciones respiratorias y mortalidad infantil, así como en obesidad, diabetes de tipo 2 y enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. Los datos aportados por estudios realizados en humanos, animales y en células cultivadas, han generado evidencias considerables que relacionan la exposición a EDC a estas y otras afecciones de la salud humana.

Las mayores tasas de enfermedades del sistema endocrino se dan en paralelo a los aumentos de la producción de sustancias químicas manufacturadas. La producción mundial de plásticos creció de 50 millones de toneladas a mediados de la década de 1970, a casi 300 millones de toneladas en la actualidad. Se mantienen tendencias similares para otro tipo de sustancias químicas, entre ellas plaguicidas, retardantes de fuego, solventes y surfactantes. Las ventas de la industria química mundial experimentaron un drástico aumento desde los 171 mil millones

de dólares estadounidenses [USD\$171 billion] de 1970 hasta más de 4 billones de dólares estadounidenses [USD\$4 trillion] en 2013. Estas y otras sustancias químicas como los PCB, el BPA y los ftalatos se detectan en el suero, la grasa y la sangre del cordón umbilical de los seres humanos (14-16).

Si bien las asociaciones entre el aumento a la exposición química de los seres humanos y el aumento de la tasa de enfermedad resultan sugestivas, no ‘prueban’ que ambos están vinculados. Sin embargo, los datos obtenidos a partir de estudios con células cultivadas, animales y otros sistemas experimentales han proporcionado un caudal de evidencia durante las últimas décadas, que respalda un vínculo directo. Demostrar que una sustancia química contribuye a una enfermedad humana requeriría exponer a un grupo de seres humanos y luego observar el trastorno resultante. Aunque este tipo de pruebas es realizado para compuestos farmacéuticos, no sería ético ni posible probar el efecto de los tóxicos en los seres humanos. Las conclusiones acerca de los efectos en la salud relacionados con los EDC deben por tanto realizarse utilizando los datos de los estudios epidemiológicos, que solo pueden revelar asociaciones, y haciendo inferencias sobre el riesgo humano a partir de datos experimentales obtenidos de estudios animales o con modelos celulares. Un desafío adicional es que los seres humanos están expuestos a una compleja mezcla de sustancias químicas a lo largo de su vida, haciendo difícil establecer si los efectos para la salud son el resultado de unas pocas sustancias químicas problemáticas o de una combinación de varias. De este modo, aunque se reconoce que la exposición ambiental contribuye a los trastornos relacionados con el sistema endocrino, resulta difícil encontrar una prueba irrefutable que vincule a algún EDC específico con alguna enfermedad específica.

En muchos sentidos, el actual debate acerca de los EDC es comparable al largo y contencioso debate en torno a los riesgos del tabaquismo. La primera vez que se demostró que el humo del tabaco causa cáncer fue en 1950, pero los debates sobre este vínculo y sobre la forma de regular el tabaco se extendieron por décadas, con los ejecutivos de las más grandes tabacaleras testimoniando ante el congreso estadounidense en 1994 que las evidencias que mostraban que el tabaquismo causaba enfermedades tales como cáncer y enfermedades cardíacas no eran concluyentes. El tabaquismo sigue siendo hoy la mayor causa de cáncer en el mundo y mata a una persona cada 15 minutos (17). En el caso de los EDC, los datos disponibles que vinculan alguna clase de sustancia(s) química(s) con enfermedades crónicas tienen, en algunos casos, una fuerza y profundidad comparables a las evidencias que vinculan el tabaquismo con el cáncer pulmonar. De ese modo, a pesar de la insistencia de algunos grupos de que las evidencias no son concluyentes, el conjunto de los datos que revelan los efectos de los EDC en la salud es suficiente

para dar validez a la preocupación de que los EDC tienen un impacto negativo en la salud pública.

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS Y CONDUCTUALES

Numerosas instituciones públicas de salud, incluyendo la Organización Mundial de la Salud, las Naciones Unidas y el Programa Nacional de Toxicología de EUA, han expresado preocupación por los efectos de los EDC en el cerebro y en la conducta (18, 19). La prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos en la infancia va en aumento presentándose al menos uno de ellos en 1 de cada 6 niños en EUA (12). Estos trastornos incluyen el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y el trastorno del espectro autista (TEA), al igual que depresión y otros desórdenes del estado de ánimo, discapacidades de aprendizaje, déficits de la función ejecutiva y trastornos de la conducta.

Los PCB son conocidas por más tiempo y que tienen las asociaciones más fuertes con los trastornos neurológicos. Hay evidencias, en humanos, de deterioro del desarrollo neurológico (20, 21), de coeficiente de inteligencia (CI) más bajos y de problemas de atención, de memoria y de motricidad fina como la escritura. Algunos de estos estudios fueron realizados con comunidades que viven cerca

LOS TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS INFANTILES INCLUYEN DEPRESIÓN, TRASTORNOS DEL ÁNIMO, DIFICULTADES DE APRENDIZAJE, DÉFICITS DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA, Y TRASTORNOS CONDUCTUALES.

del Ártico, un lugar que por mucho tiempo fue considerado prístino; ahora se sabe que los PCB y otros contaminantes persistentes se bioconcentran allí hasta alcanzar algunos de los niveles más altos del planeta (22). Algunos metabolitos de los PCB alteran la actividad de la tiroides, lo que, como es bien sabido desde hace tiempo, eleva el riesgo de daños al desarrollo neuronal. De igual modo, los éteres de difenilos polibromados (PBDE) están asociados con un CI reducido y otros déficits cognitivos (23). Los PBDE afectan la actividad neurotransmisora, la organización sináptica y la viabilidad de las neuronas, lo que sugiere que estas sustancias químicas causan efectos no solo en el desarrollo del cerebro sino también en el envejecimiento del cerebro. Se ha reportado la existencia de vínculos entre la exposición a plaguicidas y trastornos neurodegenerativos tales como la Enfermedad de Parkinson (24), ó conductas depresivas (24). Los retardantes de fuego bromados, los compuestos perfluorados y los plaguicidas (organofosforados como el clorpirifos y organoclorados), están vinculados al TDHA, el TEA y problemas de

aprendizaje relacionados con esos trastornos (26), pero las evidencias no son aun concluyentes. Los datos de los experimentos con animales muestran numerosos cambios neurobiológicos causados por los EDC, incluyendo desarrollo neuronal, propiedades de organización sináptica, síntesis y liberación de neurotransmisores, y efectos organizacionales estructurales en el cerebro en desarrollo. En conjunto con una creciente literatura sobre los efectos conductuales de la exposición a los EDC, especialmente durante el desarrollo, estos estudios ponen de manifiesto que el cerebro es un blanco vulnerable de los EDC (27).

OBESIDAD, DISFUNCION METABÓLICA Y TRASTORNOS CONEXOS

Las tasas de obesidad están creciendo rápidamente a nivel mundial. Si bien los factores relacionados con el estilo de vida, como la dieta y el nivel de actividad física son claramente los contribuyentes primarios, la evidencia acumulada sugiere que otros factores, incluyendo la exposición a sustancias químicas, pueden también estar involucrados. Las sustancias químicas a las que se denomina “obesógenos” favorecen el aumento de peso al alterar o reprogramar partes fundamentales del sistema endocrino que gobiernan el metabolismo, el balance energético y el apetito, ocasionando la obesidad y sus consecuencias perjudiciales para la salud



Se piensa que los productos químicos denominados “obesogénicos” contribuyen al aumento de peso al alterar o reprogramar componentes claves del sistema endocrino que controlan el metabolismo, el equilibrio energético y el apetito, causando obesidad y sus consecuencias negativas para la salud.

(28-31). El trabajo con animales de laboratorio muestra que la exposición durante el desarrollo es especialmente efectiva en predisponer a un individuo al aumento de peso y a los consiguientes resultados negativos para la salud, incluyendo diabetes de tipo 2, enfermedades cardiovasculares, alteración del mecanismo de los lípidos y alteración de la sensibilidad a la glucosa (32-34).

Los EDC obesogénicos mejor estudiados hasta la fecha son el tributiltín (TBT) y el trifeniltín (TPT) (30); estas y otras sustancias químicas actúan a través de los receptores hormonales llamados PPAR γ (34). La perturbación de la función de las hormonas tiroideas es otro mecanismo de acción de las sustancias obesogénicas por el importante papel que desempeña la glándula tiroidea en el mantenimiento adecuado del metabolismo. Algunos efectos de los PCB y PBDE pueden estar mediados a través del eje tiroideo (35, 36). Se observó que el retardante de fuego Firemaster 550 altera los niveles de hormona tiroidea en las ratas embarazadas y en sus crías; estas últimas, al crecer desarrollan obesidad, enfermedades cardíacas, pubertad temprana y resistencia a la insulina (37). Aunque este trabajo debe repetirse y ampliarse, cabe destacar que Firemaster 550 es actualmente uno de los retardantes de fuego más usados en EUA; es un contaminante ubicuo del polvo casero y los estudios de vigilancia biológica han detectado el Firemaster 550 en la orina humana (38). Aunque el campo de los obesógenos ambientales es relativamente nuevo, los ftalatos, los compuestos perfluorados, el BPA, las dioxinas y algunos plaguicidas comienzan a emerger como posibles obesógenos que merecen mayor estudio.

TRASTORNOS REPRODUCTIVOS

De las asociaciones más fuertes entre la exposición a los EDC y las consecuencias negativas a la salud están aquéllas que corresponden al desarrollo, la fisiología y la patología del sistema reproductivo. El aumento de la prevalencia, en el últimos 50 años, de cánceres sensibles a las hormonas (por ejemplo, de las glándulas mamarias, de la próstata), fertilidad deficiente, pubertad temprana, disminución del número de espermatozoides, malformaciones genitales y desequilibrio de la proporción de sexos (39) son atribuibles, al menos parcialmente, al incremento en la abundancia de sustancias químicas y la exposición a ellas. Aunque hay muchos factores que contribuyen al incremento de la pubertad temprana en las niñas, , incluyendo la nutrición, el estrés y la etnicidad, eso puede deberse en parte, a la exposición a los EDC estrogénicos (40,41). Estos compuestos estrogénicos también están asociados con los fibromas uterinos, la disfunción ovárica y la subfertilidad en humanos y en animales (39, 42, 43). El BPA está vinculado con el descenso de la calidad de los óvulos y a otros aspectos de su viabilidad en pacientes que buscan tratamientos de fertilidad (44, 45); – efectos muy similares a los vistos en los



Si se considera cuántos cánceres involucran a las hormonas, como son el cáncer de próstata, de mama, del útero y de otros tejidos reproductivos, tal vez no sorprenda que las sustancias químicas estrogénicas u otros hormonalmente activos tales como los BPA, ftalatos y algunos plaguicidas, se piense que contribuyen al riesgo carcinogénico.

modelos animales (46). En mujeres danesas, menores de 40 años que trabajaban en la industria del plástico, se observó una mayor probabilidad de haber buscado fertilidad asistida, comparado a las mujeres no expuestas de la misma edad (47). En los hombres, el número de espermatozoides ha declinado hasta un 50% en el último medio siglo en ciertas regiones (48, 49). Varias sustancias químicas, muy especialmente los ftalatos, están asociados con una diversidad de efectos negativos en el tracto urogenital masculino, incluyendo criptorquidia, hipospadia, enfermedades de la próstata y cáncer de los testículos (50).

CÁNCER

Al igual que otras enfermedades complejas, la mayor parte de los cánceres son el resultado de la interacción entre una predisposición genética y el ambiente que ha rodeado a la persona. Relativamente pocos cánceres están vinculados con un gene individual, subrayando el papel fundamental que desempeña el medio ambiente. De hecho, 2 de cada 3 casos de cáncer están de cierta forma relacionados

con el medio ambiente, lo que ha llevado a la American Cancer Society (Sociedad Estadounidense contra el Cáncer) a concluir que la mayoría de los cánceres puede prevenirse con cambios en el estilo de vida tales como una mejor dieta, más ejercicio, y reducción del tabaquismo. Ciertos trabajos están asociados con un elevado riesgo de cáncer, especialmente aquellos que implican una alta carga de exposición química, como son el trabajo con pinturas, el combate de incendios, el trabajo en las industrias de carbón, acero o caucho, la fabricación de textiles y papel, así como la minería.

La lista de carcinógenos químicos conocidos es larga e incluye metales, cloruro de vinilo, bencidina (usada en tinturas); solventes como el benceno, hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), dioxinas, fibras y polvo (sílice, asbesto, etc.), algunos plaguicidas, además de los que figuran en la lista de contaminantes orgánicos persistentes del Convenio de Estocolmo, y numerosos productos farmacéuticos, incluyendo los estrógenos sintéticos. Algunas de estas sustancias químicas son EDC. Si se considera cuántos cánceres como los que afectan la próstata, las mamas, el útero y otros tejidos reproductivos involucran hormonas, no sorprende que se considere que las sustancias estrogénicas y otros con actividad hormonal como el BPA, los ftalatos y algunos plaguicidas, contribuyan al riesgo carcinogénico (51, 52).

El problema de cuáles EDC causan el mayor impacto, y de cuándo en la vida (etapa prenatal, infancia, edad adulta) la exposición a los EDC contribuye de manera más importante al riesgo de cáncer, queda aún sin resolver. Los trabajos con modelos celulares y animales han revelado que la exposición temprana a sustancias químicas tales como el BPA, los ftalatos, los compuestos perfluorados, los PCB y algunos plaguicidas puede elevar el riesgo de cáncer más adelante en la vida (52). Algunos estudios epidemiológicos emergentes comienzan a establecer relaciones correlativas en humanos (53). Es difícil establecer tales vínculos en humanos porque se necesita disponer de información sobre exposiciones que pueden haber ocurrido con una anterioridad de años o incluso décadas. Sin embargo, conociendo los graves y amplios efectos del medio ambiente en la prevalencia y manifestación de cánceres, no cabe duda de que la reducción al mínimo de las exposiciones químicas tendrá un tremendo impacto positivo en el riesgo de cáncer y las probabilidades de supervivencia.

OTRAS ENFERMEDADES Y TRASTORNOS

La investigación con animales y los estudios epidemiológicos en humanos indica que la exposición a los EDC contribuye a otras condiciones de salud, incluyendo enfermedades cardiovasculares y diabetes. Los efectos inmunológicos e inflamato-

rios de los EDC constituyen una nueva frontera para la investigación. La inflamación está asociada a un amplio rango de enfermedades crónicas, incluyendo obesidad, déficit cognitivo, enfermedades cardiovasculares, trastornos respiratorios, cáncer e incluso autismo. Los sistemas inmunitario y endocrino trabajan juntos frecuentemente para responder a los retos ambientales, la convergencia de sus vías de señalización puede subyacer algunos de los efectos inflamatorios.

CUADRO 4. CONCEPTOS TRADICIONALES PRUEBAS QUIMICAS Y POR QUÉ NO SON ADECUADAS PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD DE PERTURBACIÓN ENDOCRINA.

Enfoque tradicional de pruebas químicas: ‘La dosis es el veneno’	Por qué este enfoque es insuficiente para las sustancias químicas que provocan perturbaciones endocrinas
Analiza los cada producto químico en forma individual	Cada habitante del mundo lleva actualmente una carga corporal de sustancias químicas que no existían antes de 1940. Muchas más se producen y liberan al medio ambiente cada año. Probar cada sustancia, una por una, no puede mantener el ritmo de su exposición y no toma en cuenta cómo la combinación de sustancias químicas dentro del cuerpo están afectando el desarrollo y la salud de los seres humanos.
Asume que las sustancias químicas individuales tienen un nivel de exposición “seguro o aceptable”, bajo el cual no existen efectos negativos	El sistema endocrino regula, prácticamente, cada aspecto de la salud humana, desde el desarrollo en el útero, al crecimiento, hasta la reproducción, y la salud en general. Investigaciones científicas recientes muestran que aún cantidades muy pequeñas de estas sustancias, o mezclas de ellas perturban el sistema endocrino, reduciendo la inteligencia, perturbando los sistemas reproductivos y causando otros problemas de salud. De hecho, puede que no exista un nivel seguro, especialmente cuando las personas tienen cientos de estas sustancias químicas en sus cuerpos.
Las pruebas se enfocan a animales adultos	Las hormonas regulan los sistemas corporales, sus efectos inician en el útero y continúan durante toda la vida. Las pruebas que se realizan únicamente con animales adultos no pueden captar el impacto de las sustancias químicas en el sistema endocrino a lo largo del ciclo de vida.
Supone que son seguras las dosis que son inferiores a las cantidades que causan que los animales sometidos a prueba mueran, o desarrollen la enfermedad bajo examen (generalmente cáncer)	Las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino afectan diversos tiposde enfermedad.

4. AVANCES RECIENTES EN LA CIENCIA DE LOS EDC Y LA NECESIDAD DE UN NUEVO PARADIGMA CIENTÍFICO PARA EVALUAR SU RIESGO

Existe un acuerdo, amplio y concluyente, acerca de los riesgos que presentan el humo del tabaco, el plomo, los materiales radioactivos y muchas sustancias químicas. Décadas de investigación en laboratorios, junto con evidencia clínica de individuos y los datos epidemiológicos de poblaciones humanas, han proporcionado evidencia sólida de la relación causa-efecto entre la exposición y la enfermedad o la muerte. En el caso de la evaluación y gestión de las sustancias químicas, es posible probar la vinculación directa entre una exposición y un resultado negativo para la salud o la muerte, en los casos de exposiciones conocidas a niveles elevados a una sustancia particular. Por ejemplo, los ejemplos de contaminación a gran escala descritos anteriormente (contaminación industrial en Seveso y contaminación por aceite de cocina en Yusho y Yucheng) dieron como resultado graves defectos congénitos e incapacidades neurocognitivas en los niños nacidos de mujeres que durante el embarazo consumieron el aceite contaminado o estuvieron directamente expuestas a las dioxinas. Es así como las pruebas toxicológicas tradicionales han sido muy importantes para identificar y caracterizar las sustancias químicas que representan una amenaza para los seres humanos y la vida silvestre. Sin embargo, debido a que la mayoría de las personas está expuesta a una diversidad de EDC, generalmente a dosis bajas, en mezclas, y en diferentes etapas de su vida, resulta mucho más difícil poder relacionar directamente una enfermedad de la edad adulta (por ejemplo, la diabetes tipo 2) con la exposición a los EDC durante la vida, especialmente durante los períodos críticos del desarrollo. La siguiente sección describe la necesidad de una nueva forma de pensar, a fin de entender



Ahora sabemos que la exposición directa de una persona a los EDC causa una diversidad de problemas conductuales, endocrinos y neurobiológicos. Esto requiere de un cambio de paradigma en la forma de realizar la evaluación de riesgos.

adecuadamente los efectos de la exposición a los EDC y sus manifestaciones a largo plazo, como la disminución de la calidad de vida, las enfermedades crónicas y los cánceres (Cuadro 4). Al final de esta sección se incluye un breve resumen de estos conceptos (Recuadro 2).

I. LA NECESIDAD DE UN CAMBIO DE PARADIGMA PARA AVANZAR EN LA COMPRENSIÓN CIENTÍFICA DE LOS EDC

La revolución de la química estuvo acompañada por una contaminación ambiental que se tradujo en cánceres, envenenamientos con metales pesados y contaminación del aire y del agua. Esto produjo a su vez la necesidad de hacer pruebas para crear normas generales de seguridad. Las pruebas toxicológicas de sustancias químicas puras, a dosis variables, tuvo éxito al alertar sobre ciertas sustancias químicas ambientales que manifiestamente causaban toxicidad,

cánceres y muerte. Con base en la información de las curvas dosis-respuesta, se hicieron esfuerzos para establecer un umbral por debajo del cual la exposición no ocasionara toxicidad aguda obvia y usar esa información para extrapolar hacia abajo de la curva y establecer un nivel ‘seguro’ de exposición. Sabemos ahora que el tipo de pruebas y el rango de las dosis usadas en la evaluación estándar de riesgos toxicológico son a menudo inexactos cuando se aplican a los EDC (54). El enfoque de la ‘vieja ciencia’ hace varias suposiciones y se basa en protocolos de ensayos que no son realistas. Por ejemplo, la mayoría de las pruebas se realiza en animales adultos (i.e. ratas de laboratorio), usando exposiciones agudas a una sola sustancia química. Sin embargo, todos los seres humanos y animales están expuestos a una diversidad de EDC en niveles y mezclas variables durante toda la vida. De ese modo, si bien los métodos toxicológicos tradicionales pueden ser útiles, deben ser superados cuando se trata de identificar los EDC y determinar sus consecuencias.

En las últimas dos décadas se ha contado con evidencia científica floreciente, basada en investigaciones de campo con especies de la vida silvestre, en datos epidemiológicos de seres humanos y, en investigaciones de laboratorio con modelos animales, que ha permitido comprender mejor cómo los EDC causan cambios biológicos y cómo pueden conducir a enfermedades. Sabemos ahora que la exposición directa de un individuo a los EDC causa una gama de problemas conductuales, endocrinos y neurobiológicos. Esto requiere un cambio de paradigma en la forma de realizar la evaluación de riesgos. Por ejemplo, en vez del antiguo método toxicológico de una sola exposición, y del enfoque dosis-respuesta que usa compuestos puros, es vital que los nuevos procedimientos de evaluación de riesgos simulen de manera más cercana lo que ocurre en la naturaleza. En lugar de los compuestos individuales, necesitamos conocer los efectos de las combinaciones de compuestos o mezclas. También necesitamos reconocer que, debido a que ciertas etapas de la vida son especialmente vulnerables a los EDC, especialmente las etapas tempranas del desarrollo, los resultados de las pruebas de los EDC en los adultos no necesariamente pueden extrapolarse al feto o al lactante expuesto. Más abajo desarrollaremos estos conceptos.

II. EXPOSICIÓN DURANTE EL DESARROLLO Y VENTANAS DE VULNERABILIDAD

Las hormonas coordinan el desarrollo de cada individuo, desde una sola célula fertilizada hasta los muchos millones de células especializadas que componen la sangre, los huesos, el cerebro y otros tejidos. Estas sustancias químicas endógenas, primero de la madre, la placenta, y del propio feto en desarrollo, circulan en muy bajas concentraciones, generalmente en el rango de partes por trillón hasta partes por billón. Las hormonas señalan cuando los genes necesitan estar activos y,

RECUADRO 1. LOS ORIGENES EVOLUTIVOS DE LA SALUD Y LA ENFERMEDAD (DOHAD)

Los DOHaD (del inglés, “developmental origins of health and disease”), también conocidos como las “bases fetales de la enfermedad del adulto” (FeBAD: fetal basis of adult disease), se basan en la evidencia científica de que las raíces de muchas enfermedades y disfunciones ocurren muy temprano en la vida, especialmente en el embrión, el feto, el lactante y el niño. Por ejemplo, déficit y exceso de nutrición de la mujer embarazada influye en la propensión del feto a desarrollar trastornos metabólicos, incluyendo obesidad, diabetes y otros al llegar a etapas posteriores. Esta investigación se ha extendido incluyendo ahora las influencias ambientales como el humo de cigarrillo, la contaminación y las sustancias químicas del medio ambiente. Otras evidencias han mostrado que las células germinales en desarrollo – precursoras de los espermatozoides y óvulos del feto – son muy vulnerables a perturbaciones ocasionadas por EDC incluso, a dosis bajas. Recientemente se ha encontrado que el sistema nervioso, cuyo desarrollo se inicia en las primeras etapas de la gestación y continúa durante la infancia, es muy sensible a la exposición a los EDC. Algunos tipos de cáncer, en particular los del sistema reproductivo, parecen originarse en la vida temprana. Si bien las manifestaciones de la enfermedad o el trastorno pueden no ser aparentes al momento del nacimiento, los resultados de la exposición a EDC resultan evidentes tras un período de latencia, a menudo en la adolescencia, en la edad adulta o el envejecimiento. Por Los DOHaD son por lo tanto, un concepto fundamental para comprender la influencia de la exposición a los EDC en estos períodos vulnerables.

cuando deben estar silenciosos. Al elevarse la complejidad, la siempre cambiante mezcla de hormonas naturales asegura el desarrollo normal; el exceso y la escasez conducen a la enfermedad y a las patologías. Más de un siglo de investigación biológica ha probado que la programación y regulación de los procesos vitales requiere de hormonas en cantidades y en momentos particulares y más aún, que las necesidades de cada órgano y cada tejido cambian a lo largo de la vida.

La vida temprana, especialmente la del feto y del lactante, es un período de vulnerabilidad, cuando cualquier perturbación de los procesos naturales puede cambiar, a veces de manera irreversible, la estructura y/o la función de un sistema fisiológico. El momento en que una hormona se libera, y en cantidades adecuadas, es absolutamente crucial para el desarrollo normal. Resulta lógico entonces, que debido a que los EDC interfieren con la actividad de las hormonas, la exposición a ellos durante un período sensible del desarrollo puede tener consecuencias tanto inmediatas como latentes. La oportunidad de la exposición es clave para entender cuál órgano o tejido puede estar afectado, ya que el desarrollo de las diferentes partes del cuerpo ocurre a ritmos diferentes. De este modo, un órgano que está

en desarrollo en el momento de la exposición dañina tiene mayor probabilidad de resultar afectado que un órgano que ya ha completado su desarrollo.

Los resultados de la exposición durante períodos vulnerables pueden ser malformaciones físicas, defectos funcionales o ambos. Consideremos nuevamente el ejemplo de los DES administrados a mujeres embarazadas, cuyos fetos femeninos sufrieron en muchos casos malformaciones estructurales del tracto reproductivo, junto con un aumento de la propensión a raros carcinomas vagino-cervicales en la etapa adulta. Otro aspecto muy real y complejo del concepto de ventanas de vulnerabilidad es que la misma exposición puede tener distintos efectos dependiendo de cuándo, en la etapa del desarrollo, ocurrió la exposición. Por ejemplo, en los roedores, la exposición de un feto al plaguicida clorpirifos, un conocido EDC, durante el primer trimestre puede alterar la estructura y la función de la tiroides de la cría cuando alcanza la edad adulta, en tanto que la exposición clorpirifos en el segundo trimestre puede aumentar los niveles de insulina también al llegar a la edad adulta.

Algunas alteraciones de los niveles hormonales pueden no causar cambios estructurales evidentes pero, al avanzar la edad ocasionar cambios funcionales, enfermedades o disfunciones. A este concepto de ventanas de vulnerabilidad se conoce indistintamente como la “Base fetal de la enfermedad adulta” (“Fetal basis of adult disease (FeBAD)”) ó “Los orígenes, evolutivos de la salud y la enfermedad” (“Developmental origins of health and disease (DoHAD)”) (Recuadro 1). El reconocimiento de que los niños son más vulnerables a los EDC que los adultos porque sus cuerpos aún están desarrollándose, es un concepto bien aceptado por los investigadores. Los niños también corren un mayor riesgo de exposición que los adultos por diversas razones, entre ellas: 1) están expuestos a muchos contaminantes solubles en grasa en la leche materna o en la leche preparada para lactantes; 2) se llevan las manos y objetos a la boca con mucha más frecuencia que los adultos; 3) viven y juegan cerca del suelo; y 4) tienen una mayor área de piel en relación con el peso corporal que los adultos, lo que permite una mayor absorción de sustancias químicas (55). De este modo, el daño ocasionado por la exposición en los niños se debe a las diferencias en la forma que pueden estar expuestos, a su vulnerabilidad en la etapa del desarrollo y a una expectativa de vida mayor, con un horizonte mucho más amplio para que la exposición se manifieste como enfermedad. Más aun, tienen una comprensión limitada del peligro y son políticamente impotentes para evitar la exposición.

Si bien esta discusión ha estado enfocada en la vulnerabilidad especial del embrión, el feto, el lactante y el niño, cada fase del ciclo de vida, desde la infancia hasta la adolescencia, la edad adulta y el envejecimiento, es sensible a las hormo-

nas y a los EDC. Las pruebas toxicológicas tradicionales invocan el concepto de que “la dosis hace el veneno” (Cuadro 4). Las percepciones científicas de los EDC sugieren que “la oportunidad hace el veneno”, al considerar la vulnerabilidad del organismo en desarrollo.

III. UMBRALES, DOSIS BAJAS Y EL CONCEPTO DE QUE NO HAY DOSIS SEGURA

El supuesto de que cada sustancia química tiene una ‘exposición segura o aceptable’ ha propiciado el dogma generalmente aceptado de que cada compuesto tiene un umbral y que la exposición a niveles por debajo de ese umbral es segura. El paradigma de la ‘ciencia antigua’ en el que se basa esta conclusión pone el énfasis en un índice de supervivencia relacionado con cada carcinógeno, solamente hace pruebas con compuestos puros aislados, ignora los efectos de las mezclas y supone la existencia de una dosis umbral por debajo de la cual no hay efectos adversos observados (NOAEL, del inglés). En las pruebas para determinar un umbral seguro se administran distintas concentraciones de una sola sustancia química. Por lo general la toxicidad se establece en un estudio crónico de dos años con roedores (generalmente adultos) que determina la dosis con la cual la mitad de los animales muere o desarrolla la enfermedad objetivo (generalmente un cáncer). A partir de ahí, los estudios determinan la dosis más alta sin toxicidad observable (de nuevo el criterio de valoración es generalmente cáncer o insuficiencia orgánica). Esta dosis se divide por un ‘factor de seguridad’ arbitrario, generalmente 100. Para las sustancias químicas que han sido sometidos a pocas pruebas, podría usarse un factor adicional de 10 (dando un factor de seguridad de 1000). La definición de ‘seguro’ es extrapolada de estos estudios de mortalidad a pesar de que puedan inducirse otros efectos más sutiles incluso a estos niveles mas bajos. Sin buscar realmente la perturbación en un punto final que no sea tan obvio como la muerte, no es posible saber si se afectan los niveles hormonales; tampoco se puede saber si, y cómo, eso podría cambiar la predisposición a desarrollar una enfermedad. Tomando en cuenta que las consecuencias de algunos trastornos endocrinos pueden no ser observados durante semanas, meses o años, la incapacidad de las pruebas toxicológicas para cuantificar estos resultados no observables hace de este enfoque una seria limitante para determinar el riesgo.

El enfoque basado en el ‘umbral de exposición segura’ comenzó a ser cuestionado en la década de 1980, cuando los científicos empezaron a entender mejor cómo trabajan las hormonas naturales en el cuerpo, cómo las glándulas endocrinas regulan con precisión la síntesis y la liberación de las hormonas y cómo cambia el cuerpo durante el desarrollo. (Por ejemplo, existen períodos en la vida en que un individuo normalmente puede no tener ninguna exposición a una hormona

natural en particular, y en que la exposición a un EDC actúa sobre vías que de otro modo estarían completamente inactivas en esa etapa de la vida. En esos momentos, incluso en concentraciones muy bajas, cualquier EDC exógeno excederá los niveles endógenos naturales de la hormona en el cuerpo, equivalentes a cero). Esto produjo un llamado a favor del desarrollo de modelos dosis-respuesta con base biológica (versus base hipotética) que pudieran reflejar en forma realista la forma en que el cuerpo responde a las hormonas y a las sustancias químicas.

El desarrollo de evaluaciones de riesgo de seguridad certeras se ha visto obstaculizado por el costo de la experimentación biológica con animales. Sin embargo, el primer, y más importante, experimento que demostró que no puede haber un umbral para los EDC (56) tuvo lugar en la década de 1990. Se comprobó que en la tortuga de orejas rojas de Florida, es la temperatura durante el segundo trimestre del desarrollo la que determina si el individuo se desarrollará como hembra o macho, en forma similar a cómo el cromosoma X y el cromosoma Y determinan el sexo en los seres humanos. Con esa excepción (cromosoma sexual versus temperatura) los procesos biológicos restantes del desarrollo sexual son notablemente similares entre las tortugas y los seres humanos. Esto convierte a la tortuga en un modelo biológico único de determinación del sexo.

RECUADRO 2. RESUMEN DE LAS BRECHAS QUE EXISTEN ENTRE LA CIENCIA MODERNA Y LAS POLÍTICAS REGULATORIAS

A pesar de que se está formando un consenso acerca del por qué la exposición a los EDC es importante para los seres humanos, no se han resuelto aún todas las controversias. Una cuestión que gira en torno a la dificultad para comprender cómo las exposiciones a dosis muy bajas son biológicamente relevantes. Este concepto se entiende con mayor facilidad en el contexto del desarrollo. Hay momentos en la vida en que literalmente no existe exposición a una hormona natural; de este modo, cualquier exposición, incluso a cantidades diminutas de sustancias hormonalmente activas, por definición producirá cambios en las células blanco que son sensibles a las hormonas. A medida de que los científicos básicos y clínicos, expertos en endocrinología, se han ido involucrando más en la investigación y los estudios clínicos de los EDC, la evidencia de los efectos a dosis bajas va en aumento. Sin embargo, aún existe una brecha entre la ciencia de la endocrinología y las políticas regulatorias. Es importante que las decisiones concernientes a la regulación de las sustancias químicas estén basadas en el conocimiento científico más moderno sobre cómo actúan las hormonas y cómo los EDC perturban estas acciones.

El efecto de la temperatura puede de hecho, superarse mediante la aplicación de hormonas (57) o de EDC (56, 58) al embrión. A fin de probar si las dosis bajas de hormonas o de EDC pueden o no alterar el que un individuo llegue a ser un macho o una hembra, se expusieron 2500 huevos de tortuga a un EDC que imita los efectos del estrógeno durante el período fundamental del desarrollo, cuando se determina el sexo (56). Por ejemplo, si se agrega estrógeno o un EDC estrogénico como un PCB, a los huevos que están siendo incubados a una temperatura que normalmente produce únicamente machos, todas las crías serán hembras; es más, estas hembras serán estériles cuando crezcan. Usando este modelo, se llevó a cabo un experimento clave que demostró que dosis extraordinariamente bajas de hormonas o de EDC administradas en los períodos claves del desarrollo, cuando se determina el sexo, pueden influir permanentemente para que un individuo llegue a ser macho o hembra (56).

Para comprender esto, hay que recordar que el estrógeno es una hormona natural que afecta a un organismo a concentraciones muy bajas. Por lo tanto, cualquier exposición adicional a un EDC sintético que imite los efectos del estrógeno puede traducirse en niveles que en forma predeterminada excedan el umbral para efectos adversos en ese organismo. Para probar la hipótesis toxicológica tradicional de los niveles de exposición segura, se realizó un amplísimo estudio que involucró a más de 2400 huevos (57). Se encontró que, aún los niveles más bajos de estradiol exógeno aumentaron la proporción de hembras esperadas en más de un 10% , superior al del control de temperatura. La característica más llamativa de esta investigación es que constituía la primera evidencia de que puede no existir una dosis umbral cuando un EDC exógeno imita a una hormona endógena, actuando a través del mismo mecanismo endógeno.

El trabajo con tortugas es importante por dos razones; primero, desecha el argumento de que no es posible determinar la “falta de umbral” ya que estos estudios probaron, contundentemente, que no había umbral; segundo, los procesos biológicos del desarrollo de estas especies pueden ser extrapolados directamente a otras, incluyendo al humano. Desde el trabajo inicial con tortugas, muchos estudios posteriores han mostrado que aún dosis extremadamente bajas de EDC, pueden alterar el resultado biológico e, importantemente, que los efectos de bajas dosis no se pueden predecir en base a los observados a dosis altas.

IV. MEZCLAS

En los laboratorios se hace hincapié en el control riguroso del medio ambiente de modo que los elementos puedan ser manipulados y los resultados, evaluados. Por ejemplo, algunos trabajos se realizan en cultivos homogéneos de una línea celular,

cultivados bajo condiciones idénticas de un plato de cultivo a otro. El trabajo con animales se lleva a cabo en un laboratorio con filas y filas de jaulas de ratones (o ratas), cada uno genéticamente idéntico a los otros, con un tipo muy específico de cama, alimento, agua, ciclo de luz y con temperatura controlada. La esencia de los métodos toxicológicos tradicionales es la administración de una sola sustancia química pura, en dosis exactas, con todas las demás condiciones iguales, para permitir la comparación de la sustancia química con un grupo de control (placebo).

Sin embargo, el mundo no es como un laboratorio. Los seres humanos son genéticamente únicos (excepto los gemelos idénticos); viven en medio ambientes muy distintos; migran a nuevos medio ambientes; cada persona tiene sus propias exposiciones a dieta y nutrición. Cada persona está expuesta a mezclas de EDC en diversos períodos del desarrollo – esto es, cada persona tiene un “exposoma” único, la suma de todo aquello a lo que ha sido expuesta. La ‘nueva ciencia’ de los EDC reconoce estas realidades: que la exposición en la naturaleza es crónica; que los EDC son ubicuos y mundiales; y que hay bioacumulación y biomagnificación de los EDC a lo largo de la cadena alimentaria. Más aún, con excepción de la exposición ocupacional, es raro que la exposición ambiental contenga compuestos puros. Al contrario, la exposición contiene mezclas de compuesto, al igual que productos degradados de compuestos individuales.

Es por ello que la ciencia moderna debe incluir estudios sobre los efectos de los compuestos solos, pero también, lo que es más importante, de sus mezclas, para aproximarse mejor al efecto aditivo o sinérgico de los compuestos en el cuerpo. Existe aún controversia si algunos EDC muestran actividad sinérgica. La intensidad de ese debate surge del hecho de que varios EDC tienen una potencia más baja que las hormonas naturales y, cuando se les considera individualmente, estas sustancias pueden existir en el medio ambiente en concentraciones consideradas muy bajas ser motivo de preocupación. Sin embargo, en ausencia de la denominada ‘dosis segura’, esos bajos niveles ambientales pueden todavía tener acciones biológicas. Gran parte del debate en esta área se ha basado en la antigua ciencia de extrapolar los efectos de dosis bajas a partir de los experimentos con dosis altas, en lugar de la fisiología de la vida real y las acciones hormonales, o en la naturaleza de las exposiciones en el mundo real – el cambio moderno de paradigma necesario para entender las acciones biológicas de los EDC.

5. EXPOSICIÓN DE LOS HUMANOS A LOS EDC

Los EDC son un problema mundial y ubicuo. La exposición ocurre en el hogar, en la oficina, en el campo, en el aire que respiramos, los alimentos que comemos, y el agua que bebemos. De los cientos de miles de sustancias químicas fabricadas, se estima que alrededor de 1000 tienen propiedades de acción endocrina. El biomonitoreo (medición de las sustancias químicas en los fluidos y tejidos corporales) muestra que cerca del 100% de los seres humanos tiene una carga corporal química. Además de los EDC conocidos, hay incontables sustancias sospechosas de ser EDC o que nunca han sido sometidas a pruebas.

La exposición a EDC conocidos es relativamente alta en ambientes contaminados en donde sustancias químicas industriales se han filtrado al suelo y al agua, posteriormente absorbidas por microorganismos, algas y plantas y movido hacia el reino animal ingresando en la cadena alimentaria. Los depredadores mayores, incluyendo los seres humanos, tienen algunas de las más altas concentraciones de esas sustancias en sus tejidos. Es altamente preocupante la evidencia de que algunas sustancias químicas son transportadas por el aire y las corrientes de agua hasta otras partes del mundo muy distantes de sus fuentes originales. De hecho, hay regiones que nunca han tenido una industria química, como las regiones polares, sin embargo los humanos y los animales que habitan esas regiones tienen niveles detectables de algunos EDC. Más aún, la persistencia de algunas sustancias químicas, especialmente las que son contaminantes orgánicos persistentes (COP), significa que incluso algunas sustancias químicas prohibidas persistirán en el medio ambiente durante años, si no décadas. Algunos de estos COP, como los

RECUADRO 3: CONSECUENCIAS PARA LA SALUD HUMANA POR LA EXPOSICIÓN A LOS DDT

- Reducción de la fertilidad
- Defectos congénitos urogenitales (sexo masculino)
- Problemas de amamantamiento
- Diabetes de tipo 2
- Cáncer

bifenoles policlorados (PCB), las dioxinas y el DDT, son perturbadores endocrinos conocidos.

De hecho, la exposición a los EDC puede producirse a través de plaguicidas, alguicidas y otras sustancias químicas diseñadas para matar organismos indeseables. La fumigación o la dispersión en los hogares, los cultivos agrícolas y los estanques o lagunas libera sustancias químicas en el aire y los sedimentos, que luego son inhaladas, entran en la piel y son ingeridas junto con los alimentos fumigados. No es sorprendente que algunas de estas sustancias químicas sean EDC. Muchas, especialmente las que se utilizan para el control de plagas (por ejemplo, para exterminar insectos o roedores), fueron específicamente diseñadas para ser neurotóxicos o tóxicos reproductivos. La alta sensibilidad de los sistemas reproductivo y neurológico a las hormonas naturales, y la similitud de estos procesos fisiológicos en los invertebrados y vertebrados significa que las sustancias químicas destinadas a perturbar estas funciones en una especie afectarán a otra – incluyendo a los seres humanos. Los herbicidas de uso extendido como la atrazina, el 2,4-D y el glifosato son considerados EDC, y el fungicida vinclozolin es un EDC conocido. Más abajo se amplía la discusión sobre dos plaguicidas, el DDT y el clorpirifos; el primero está prohibido en muchas partes del mundo, pero el segundo aún está registrado en la mayoría de los países.

Otras rutas de exposición a los EDC son los envases de alimentos y de agua que contienen sustancias químicas que pueden filtrarse hasta la comida y la bebida. Un ejemplo bien conocido es el bisfenol A (BPA), y existe creciente evidencia de que los sustitutos del BPA también son EDC. Los tubos intravenosos y otros tubos de uso médico contienen algunas clases de EDC conocidos, como los ftalatos, y permiten el contacto directo entre las sustancias químicas y la corriente sanguínea.

Las secciones siguientes contienen ejemplos de EDC comúnmente utilizados, pertenecientes a tres categorías: plaguicidas (DDT, clorpirifos), productos (productos para niños – plomo inorgánico; artículos electrónicos – retardantes de fuego bromados), y materiales en contacto con alimentos (BPA). Estas son sólo unas pocas de las muchas fuentes conocidas de EDC (ver cuadros 2 y 3). Otras categorías incluyen productos para el cuidado personal (ftalatos, mercurio, alquilfenol, polietoxilatos), textiles y prendas de vestir (sustancias químicas perfluoradas), y materiales de construcción (alto volumen de uso de retardantes de fuego bromados y de sustancias químicas para el aislamiento), entre otros.



La exposición a los EDC también puede producirse a través del contacto con plaguicidas, alguicidas y otros productos químicos diseñados para matar organismos indeseables. La fumigación de los hogares, los cultivos agrícolas y los estanques libera productos químicos aéreos o sedimentarios, que son inhalados, absorbidos por la piel e ingeridos en los alimentos fumigados. No es sorprendente que algunos de estos productos químicos sean EDC.

A) PLAGUICIDAS

i. DDT

Dónde se usa

El DDT es un insecticida organoclorado que se usó extensamente en todo el mundo en las décadas de 1940, 1950 y 1960. Sus usos incluyen el control de los insectos en la producción comercial y privada de cultivos y ganado, en los hogares, jardines, lugares públicos e instituciones. Debido a la toxicidad del DDT para la vida silvestre y a su persistencia, numerosos países lo prohibieron en la década de 1970. A pesar de ello, el DDT aún se usa extensamente, en especial en la India y en

África, para controlar los insectos que transmiten enfermedades humanas como la malaria, la leishmaniasis, el dengue y la enfermedad de Chagas.

El Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes (COP) (Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs)), adoptado en 2001 y ratificado a la fecha por 179 países, pretende restringir el uso mundial del DDT únicamente al control de vectores de enfermedades, de conformidad con las directrices de la OMS, como un rociador residual de interiores hasta que se disponga de alternativas viables. Aunque la meta fue reducir y finalmente eliminar todos los usos, el uso mundial no ha cambiado de manera significativa desde que el Convenio de Estocolmo entró en vigencia (59). Más aún, a pesar de que el DDT está restringido a su uso solo en el control de vectores, los informes de seguimiento sugieren que aun puede seguir existiendo un uso agrícola ilegal en algunos países como la India, Etiopía y Ghana (60-63).

Hasta diciembre de 2013, los países que notificaron su intención de usar DDT conforme al Convenio de Estocolmo son Botswana, Eritrea, Etiopía, India, Madagascar, Islas Marshall, Mauricio, Marruecos, Mozambique, Namibia, Senegal, Sudáfrica, Swazilandia, Uganda, Venezuela, Yemen, y Zambia*. Myanmar retiró su notificación de uso de DDT y China notificó que discontinuó la producción y el uso†. Etiopía, India y Namibia notificaron la producción real o propuesta de DDT‡.

Dónde ocurre la exposición de las personas, evidencia de la exposición y dónde están los riesgos

Las personas que viven y trabajan en áreas donde se usa el DDT para controlar la malaria están expuestas al DDT y a su metabolito DDE (llamados en conjunto los DDT) en sus hogares y lugares de trabajo. Por ejemplo, los adultos de Sudáfrica que viven en hogares rociados con DDT tienen una concentración promedio de DDT en la sangre justo bajo los 100 µg/g lípido sérico, comparados con los menos de 10 µgDDT/g de las personas que viven en comunidades cercanas no rociadas con DDT (64, 65).

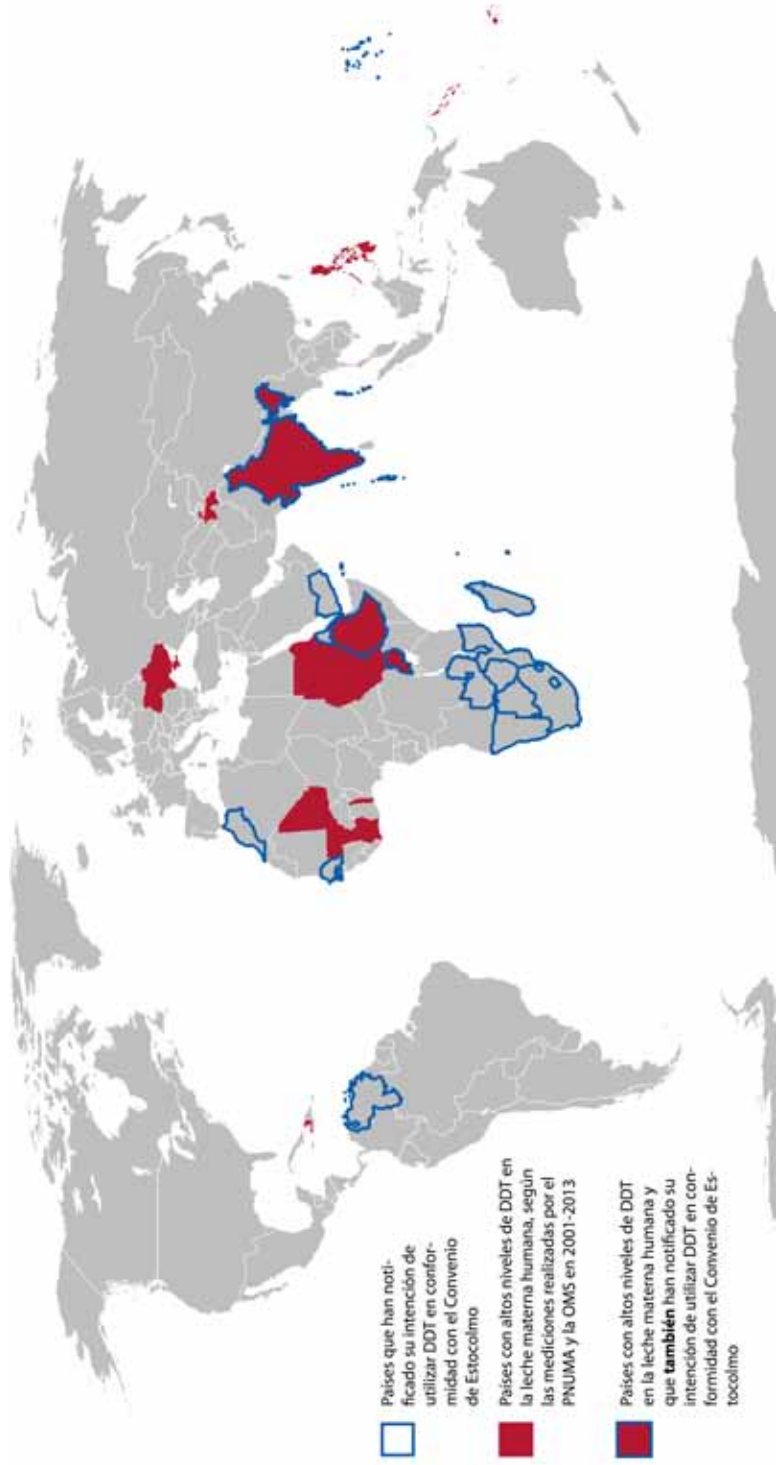
La mayor parte de lagente de todo el mundo aún está expuesta al DDT a través de su provisión de alimentos. Los DDT están almacenados en las grasas animales

* Stockholm Convention ,DDT Register Pursuant to Paragraph 1 of Part II of Annex B of the Stockholm Convention: <http://chm.pops.int/Implementation/Exemptions/AcceptablePurposesDDT/tabid/456/Default.aspx>

† Stockholm Convention, Withdrawal from the DDT Register <http://chm.pops.int/Implementation/Exemptions/AcceptablePurposesDDT/DDTRegisterWithdrawnnotifications/tabid/2684/Default.aspx>

‡ Stockholm Convention, DDT Register. See link to Annex B above.

FIGURA 2 NIVELES DE DDT EN LA LECHE HUMANA



Los datos reflejan los resultados de las encuestas correspondientes al período 2001-2013 y la información actual sobre el DDT que aportan los registros del Convenio de Estocolmo

y por consiguiente los alimentos que frecuentemente contienen los niveles más altos de los DDT son la carne, el pescado, las aves de corral, los huevos, el queso, la mantequilla y la leche. Los DDT siguen siendo contaminantes extensivos de los alimentos y los niveles pueden ser considerables en áreas de uso y producción continuados de DDT, al igual que de producción en el pasado (66). El DDE tiene una vida media más larga que el DDT por lo que es posible seguir detectándolo aún cuando ya no pueda detectarse el DDT por su vida media más corta (67). Como testimonio de los beneficios para la salud pública derivados de la prohibición del uso de DDT, la concentración promedio de DDE en la sangre de las personas que residen en países donde fue prohibido hace años, es de $< 1 \mu\text{g/g}$ lípido sérico, comparada con los niveles séricos de DDE en las personas que habitan en viviendas rociadas con DDT ($215 \mu\text{gDDE/g}$ lípido sérico) (67).

Los niños tienen niveles más altos de los DDT en sus cuerpos, que los adultos que viven cerca, ya sea que habiten en una comunidad que usa activamente el DDT (61) o en un país que lo prohibió hace tiempo (67). La exposición puede iniciarse en el feto por transferencia placentaria, o en un lactante durante el amamantamiento (68). Mediciones llevadas a cabo por el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente y por la Organización Mundial de la Salud en el período 2001 - 2013, encontraron altos niveles de DDT en la leche materna humana en Etiopía (2013), Tajikistán (2009), Islas Salomón (2011), India (2009), Haití (2005), Estados del Pacífico (2011), Hong Kong SAR (2002), Mauricio (2009), Mali (2009), Moldavia (2009), Togo (2010), Uganda (2009), Fiji (2002), Sudán (2006), Filipinas (2002), Ucrania (2001), Djibouti (2011), Costa de Marfil (2010), y otros (enumerados a partir de los niveles más altos) (Figura 2). Sin embargo, el amamantamiento tiene beneficios muy importantes para los niños, incluyendo un menor riesgo de infecciones, de síndrome de muerte súbita y de obesidad infantil (69). La Organización Mundial de la Salud recomienda que las mujeres amamenten a sus hijos al menos durante los dos primeros años de vida.

Las personas mayores también tienden a tener niveles más elevados de los DDT porque los DDT se acumulan durante toda la vida y porque en muchos países, la exposición tendía a ser mucho mayor en el pasado. De hecho, la edad es a menudo el pronóstico más poderoso de los niveles de los DDT (70). Por ejemplo, en una comunidad ubicada junto a una antigua fábrica de DDT, los adultos promedio tenían 159 ng DDT/ml suero, en tanto que el nivel promedio de DDT en las personas mayores de 79 años era de 350 ng/ml (66). Esto plantea la posibilidad de que las personas mayores, que también tienen una carga más alta de enfermedades crónicas, puedan tener una mayor sensibilidad a su carga de DDT que los adultos jóvenes, lo que debe ser tomado en consideración cuando se trabaja con poblaciones expuestas a los DDT.

La persistencia de los DDT a partir de usos anteriores, junto con las pautas de migración mundial contribuyen a los altos niveles de los DDT en las personas, incluso en países donde fueron prohibidos hace tiempo. Tardan entre cuatro y 10 años para que las concentraciones de los DDT disminuyan a la mitad [la denominada “vida media” (71)]. Por lo tanto, mientras los estudios de monitoreo han establecido que la prohibición del DDT es exitosa para bajar la exposición en la gente, los niveles de los DDT pueden mantenerse altos años más tarde (67). Por ejemplo, más de 30 años después de que el DDT fuera prohibido en Estados Unidos, y cerca del tiempo de la eliminación gradual y prohibición del DDT en México, los trabajadores agrícolas que migraron desde México tenían niveles mucho más altos de los DDT que los que generalmente se ven en EUA. Más aún, las personas que vivían en una comunidad de EUA ubicada a 10 kilómetros del sitio de una fábrica que antes producía DDT, tenían niveles corporales de los DDT sustancialmente superiores a los de la población general (66). Por lo tanto, incluso los países que no usan DDT deben reconocer la posibilidad de una exposición más alta a los DDT en algunas de sus poblaciones, como los inmigrantes y las personas que viven en comunidades cercanas a sitios donde antes hubo producción de DDT.

Hay una exposición elevada a los DDT en países alrededor de los Polos debido a que estas sustancias químicas son semi volátiles y pueden ser transportadas a largas distancias, se elevan en el aire en regiones templadas y se depositan en la superficie de la tierra en regiones más frías. Estas fuentes ambientales de DDT se acumulan en los animales y se amplifican a lo largo de la cadena alimentaria. De hecho, la ingesta de los DDT del pueblo Inuit (habitan en el Polo Norte) es comparable a la de las personas que viven en regiones donde se usa DDT para controlar la malaria (72).

Varios aspectos de las predicciones sobre el cambio climático indican que la exposición a los DDT aumentará en las próximas décadas si bien, los procesos son complejos. Se espera que el cambio climático aumente la incidencia de la malaria, lo que podría propiciar un aumento de la demanda y uso de DDT (73). El derretimiento de los glaciares aportó el 46% de los DDT que entraron al Archipiélago canadiense, y más del 60% de los DDT que entraron a los lagos subalpinos canadienses; el derretimiento de los hielos marinos y del permafrost aporta más DDT (74, 75). El cambio climático también aumenta la distribución de los COP del agua y del suelo hacia la atmósfera, y la velocidad de los vientos más altos aumenta el transporte por el aire, de modo que es probable que el depósito en el Ártico incremente nuevamente. Debido a que los DDT se acumulan en la parte superior de la cadena alimentaria, a niveles mil veces más altos que en la parte inferior, y cientos de miles de veces más altos que en el agua, es probable que los DDT liberados por el derretimiento de los glaciares aumente las concentraciones de los DDT en la

gente cuya comida proviene de la cadena alimentaria del Ártico. Por añadidura, se ha demostrado que la exposición a los EDC afecta el sistema de la hormona tiroidea, lo que, debido al papel de esta hormona en mantener la temperatura corporal, probablemente afectará la capacidad de la vida silvestre del Ártico para adaptarse al cambio climático (76).

La Ciencia del por qué el DDT es un EDC

El DDT fue uno de los primeros EDC reconocidos como tales, con un amplio rango de efectos en los sistemas reproductivo y hormonal. Por décadas se usó indiscriminadamente como plaguicida hasta que Rachel Carson, en su libro pionero *Primavera Silenciosa*, llamó la atención sobre sus efectos devastadores. Los estudios con animales de laboratorio y las observaciones en humanos muestran consistentemente las asociaciones entre los DDT y las consecuencias negativas para la salud, haciendo de los DDT una de las clases más aceptadas de EDC. En los ensayos con animales y líneas celulares, los DDT producen modificaciones que afectan a la función de las hormonas tiroideas, los estrógenos, los andrógenos, la renina-angiotensina, y la insulina.. Estas vías participan en el funcionamiento normal de el sistema neuroendocrino, los procesos reproductivos, cardiovasculares y metabólicos, entre otros. Algunos efectos de los DDT tienen lugar a través de mimificar al estrógeno; los DDT también interfieren con las vías androgénicas (testosterona) (77). En los mamíferos (incluyendo a humanos), las gónadas de las hembras (ovarios) y machos (testículos) fabrican estrógenos y andrógenos, aunque a diferentes niveles. Las hembras tienen niveles más altos de estrógenos y niveles más bajos de andrógenos y los machos, más altos de andrógenos y más bajos de estrógenos. Al perturbar las principales hormonas sexuales en forma individual, y cambiar la proporción de las distintas hormonas sexuales en el cuerpo, los DDT están asociados con una multitud de problemas reproductivos. Numerosos estudios indican que la alta exposición a los DDT reduce la fertilidad masculina, y posiblemente la femenina, incluso en humanos (67). Por ejemplo, en los hombres que viven en hogares que han sido rociados en el interior con DDT, presentan una reducción de la calidad de los espermatozoides (64) que puede ocasionar una disminución de la fertilidad. También hay algunas evidencias que sugieren que la exposición a los DDT acorta el período de lactancia. (67) En el Recuadro 3 se proporciona un breve resumen de estos y otros efectos del DDT en la salud de los seres humanos.

Como en la mayoría de los EDC, las consecuencias son más pronunciadas cuando la exposición a los DDTs ocurre en los fetos y en los niños en desarrollo. La exposición de niñas a los DDTs, antes de que las glándulas mamarias hayan madurado totalmente, se ha asociado con un aumento del riesgo de cáncer de mamas

en etapa adulta (78). Varios estudios en humanos indican que el DDT aumenta el riesgo de defectos urogenitales congénitos, como la criptorquidia (los testículos no descienden), y un estudio con ratas demostró también que la exposición fetal al DDT causa anormalidades reproductivas en los machos (67). Las evidencias de que la exposición a los DDT en etapas tempranas puede contribuir al inicio adelantado de la pubertad (menarquia) en las niñas, sumadas al conjunto de estudios con mujeres que muestra que los DDT están asociados con ciclos menstruales más largos y con menopausia temprana, sugieren efectos del DDT sobre ciclo menstrual durante la vida reproductiva (67). Un estudio reciente con ratas mostró que dosis altas de DDT administradas a las ratas aumentaba la obesidad de sus descendientes de 3ª generación (nietos) (79); aunque la dosis era mucho más alta que la encontrada en personas. Ciertamente, llama la atención los posibles efectos que el elevado uso mundial del DDT a mediados del siglo pasado pueda estar teniendo en la actual epidemia de obesidad en todo el mundo.

Resultado negativo en la salud endocrina: Diabetes Tipo 2 (T2D)

Numerosos estudios epidemiológicos han mostrado una fuerte asociación positiva entre el metabolito DDE del DDT y el riesgo de T2D (del inglés: Type 2 Diabetes) (80). Estos estudios provienen de países donde hace décadas se prohibió el uso de DDT, y también de áreas contaminadas con niveles muy elevados de los DDT. La epidemia de diabetes continúa creciendo en forma notable en los países donde aún se usa DDT, como Sudáfrica o la India (81-83). Estas asociaciones documentadas en humanos están corroboradas por estudios que demuestran que tanto la exposición baja prenatal al DDT – y la exposición alta en los adultos – causaron la aparición de algunas de las características de la T2D en roedores adultos (84-86). Los estudios experimentales sí han demostrado que el DDT aumenta la glucosa que circula en la sangre, sello distintivo de la diabetes debido en parte a que aumenta las enzimas que sintetizan glucosa (85). En circunstancias normales, el aumento de los niveles de glucosa estimula al páncreas a producir y secretar insulina a la circulación, la que a su vez reduce los niveles de glucosa en sangre. Los ratones expuestos al DDT se vuelven resistentes a la insulina, una característica central de la T2D, porque la exposición al DDT en los ratones reduce la capacidad normal del páncreas para secretar insulina en respuesta a la glucosa alta (84).

ii. El clorpirifos

Dónde se usa

Los plaguicidas organofosforados (OP) son algunos de los insecticidas más usados en todo el mundo, y el clorpirifos es un OP típico. Se utiliza para controlar plagas

tales como cucarachas, moscas, termitas, hormigas rojas, mosquitos y piojos. El clorpirifos se usa en agricultura para combatir las plagas de los cultivos de algodón, cereales, semillas, nueces, frutas, vides y hortalizas. También se usa en silvicultura, viveros, plantas procesadoras de alimentos, canchas de golf, y en las reservas de agua, para combatir las larvas, especialmente los mosquitos. Tiene muchos otros usos, como para impregnar las bolsas con que se cubren los racimos de bananos que maduran en las plantaciones; también en las etiquetas para marcar las orejas del ganado, y en la pintura. Reviste toxicidad aguda para algunas especies que son benéficas para la agricultura, como las lombrices de tierra y las abejas melíferas.

Dónde se exponen las personas y dónde están los riesgos

En comparación con los plaguicidas organoclorados, el clorpirifos se degrada con mayor rapidez en el medio ambiente. Sin embargo, aún puede ser persistente y calzar con los criterios del Convenio de Estocolmo en materia de persistencia en algunas circunstancias [por ejemplo (87-91)]. Su uso regular en agricultura y jardines caseros puede causar su acumulación en el suelo, el agua, los alimentos y el aire (92). Además de sus aplicaciones residenciales, el clorpirifos puede ser detectado en recubrimientos de pisos, muebles, juguetes, en el polvo y el aire (93). En un estudio realizado en departamentos urbanos, el clorpirifos permanecía en las superficies absorbentes y suaves hasta por dos semanas después de la aplicación, incluyendo áreas no rociadas directamente (93). Aún más, en un estudio de hogares y centros de atención diurna de Estados Unidos, todas las muestras de aire y polvo recolectadas en el interior tenían presencia de clorpirifos, aunque en la mayoría de los lugares no se había usado plaguicida durante al menos una semana (94). En otro estudio, ocho años después de haber sido aplicado para el control de las termitas, el clorpirifos aún podía medirse en el aire interior de las casas (95).

Hay evidencia de que el clorpirifos puede acumularse en ciertas especies a lo largo de la cadena alimentaria y ha sido detectado en los peces del Ártico como resultado del transporte global (87, 96-98). Residuos de clorpirifos suelen encontrarse, en muchos países, en las hortalizas, la fruta, el arroz y los productos a base de cereales. También se encuentra en el pescado, los productos lácteos, el agua potable e incluso en algunos países, en los refrescos. Una investigación sobre el clorpirifos en la leche pasteurizada de México encontró que el 8% de las muestras de leche excedían el umbral reglamentario, una proporción importante si se considera cuán común es la leche en los hogares con niños (99).



Existe alguna evidencia de que el clorpirifos puede acumularse a lo largo de la cadena alimentaria de ciertas especies, y ha sido medido en los peces del Ártico, como resultado del transporte global.

Monitoreo biológico/estudios de carga corporal (evidencia de exposición)

El clorpirifos tiene una vida relativamente corta en las personas (la mitad es eliminada de la sangre y la grasa en alrededor de 24 y 60 horas, respectivamente). En lugar de acumularse en el cuerpo, el clorpirifos se transforma en metabolitos potencialmente dañinos. El clorpirifos y sus metabolitos han sido detectados en la orina, en la sangre materna y la del cordón umbilical, en el meconio (las primeras heces) de los recién nacidos, en la leche materna, en el flujo cervical, en los espermatozoides y en el cabello de los lactantes (100-105).

La exposición al clorpirifos ocurre debido al uso agrícola y doméstico, al uso en el ganado y las mascotas, y a través de residuos en los alimentos y el agua. Puede producirse por el escurrimiento de las pulverizaciones, así como por inhalación del aire y el polvo en los vehículos, hogares, guarderías y en otros edificios en los que se utiliza. Un estudio con escolares de Chile encontró que el 80% de ellos tenía metabolitos de clorpirifos en la orina, y esto se asociaba al consumo de frutas y verduras (106).

Los OP son detectables en casi todos los trabajadores agrícolas que han sido examinados, incluyendo a los que son de países donde está declinando el uso de OP (107). Un estudio de monitoreo biológica realizado en Egipto, entre trabajadores agrícolas que trabajaban principalmente con clorpirifos, encontró que sus niveles de exposición a los OP variaba de acuerdo con la amplitud del contacto con OP dentro de sus deberes laborales (107). Se han encontrado niveles elevados de metabolitos de clorpirifos en la orina de adultos y niños involucrados en el trabajo en plantaciones bananeras y agricultura de pequeña escala en Nicaragua (108).

Se piensa que la ruta primaria de exposición al clorpirifos en la mayor parte de los casos de exposición ocupacional es a través de la piel. Sin embargo, las mediciones de los niveles de clorpirifos en el aire ambiental respirado por los agricultores de Tambon Bang Rieng, en Tailandia, encontraron que estaban inhalando concentraciones de hasta 0,61 mg/m³, más del doble de la ingesta diaria aceptable para todas las rutas de exposición (109).

El uso residencial del clorpirifos es una fuente importante de exposición para los trabajadores no agrícolas y para los niños. Un estudio en ciudades de Estados Unidos calculó que 140 µg de exposición diaria al clorpirifos provenían de los alimentos, en tanto que la exposición diaria al clorpirifos a través del aire era 27 veces esa cantidad (93). Los niños están en mayor riesgo de exposición al clorpirifos a través del aire porque después de la aplicación de este producto, su concentración es mayor más cerca del suelo, en las áreas bajas donde respiran los niños, en comparación con las áreas donde respiran los adultos (92). Prueba de ello es

que en los hogares de Estados Unidos tratados con clorpirifos, los lactantes absorbieron aproximadamente 2,7 mg/kg (92), y los metabolitos urinarios de clorpirifos llegaban a alrededor de 120 ng metabolito/kg peso corporal por día en los niños (94). Esto es apreciablemente más alto que los niveles de clorpirifos encontrados en mujeres embarazadas de Estados Unidos y de México (un promedio de 1,4 - 1,8 ng/ml, respectivamente) (110).

La Ciencia del por qué el clorpirifos es un EDC

El desarrollo de la neurotoxicidad es el principal daño a la salud causado por el clorpirifos, comprobado en estudios experimentales y por observación en humanos; estos efectos son inducidos, al menos parcialmente, a través de la señalización donde participa la colinesterasa y los endocannabinoides (111). El neurotransmisor acetilcolina participa en la señalización de las células nerviosas del cerebro y es metabolizado por la enzima colinesterasa. Las vías de endocannabinoides son importantes para las funciones neuronales. A esto se debe que los efectos más potentes del clorpirifos sean en el cerebro. La exposición al clorpirifos durante el desarrollo, a los niveles generalmente observados en las personas, causó hiperactividad y disminución del aprendizaje en los roedores; esto último asociado con cambios en la hormona tiroidea (112, 113). Cambios en el peso y la estructura de la glándulas adrenales observados en los experimentos con roedores sugieren perturbaciones endocrinas adicionales.

Envenenamientos agudos por clorpirifos en las personas adultas causan síntomas colinérgicos, como salivación, micción, defecación, malestar gastrointestinal y vómitos, causados por el daño al sistema nervioso y, unas semanas más tarde se observó daño neuronal. Los trabajadores agrícolas adultos usan plaguicidas OP en mezclas y, los trabajadores con exposición moderada a los OP incluido el clorpirifos, también tienen signos de neurotoxicidad tales como deterioro de la función del sistema nervioso periférico (114). Dos estudios con residentes en EUA expuestos a mezclas de plaguicidas encontraron que el clorpirifos estaba asociado con la enfermedad de Parkinson (115, 116). Aunque es difícil encontrar estudios en humanos en los cuales se hayan examinado los efectos neurotóxicos del clorpirifos aislado de otros plaguicidas, un estudio con aplicadores de clorpirifos encontró que no se desempeñaban bien en las pruebas neurológicas, comparados con personas con una exposición mucho menor exposición (117). También reportaron problemas de memoria, fatiga y pérdida de fuerza muscular (117).

La susceptibilidad durante el desarrollo parece ser un factor de riesgo importante para la neurotoxicidad humana asociada a la exposición al clorpirifos. Tan es así que la mayoría de los expertos presentes en un panel científico sobre la toxicidad

del clorpirifos estuvieron acordaron la necesidad de estar prohibido para el uso doméstico debido a sus efectos en el desarrollo neurológico (92). Por ejemplo, la exposición prenatal e infantil al clorpirifos está vinculada con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, y con el deterioro del desarrollo de las habilidades mentales y motoras en los niños pequeños (92, 100). Numerosos estudios con animales apoyan también el importante papel del clorpirifos como causante de toxicidad para el desarrollo* (118).

La evidencia experimental emergente indica que la exposición al clorpirifos durante el desarrollo altera también la regulación del metabolismo de los lípidos y de la glucosa. Las ratas en etapa de desarrollo que fueron expuestas a dosis comparables con los niveles típicos en personas, tuvieron altos niveles de colesterol, triglicéridos e insulina en la etapa adulta (119). Estos hallazgos plantean la posibilidad de que las personas expuestas al clorpirifos tendrían un mayor riesgo de diabetes de tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares. Hasta la fecha esta predicción no ha sido evaluada a través de estudios bien diseñados en seres humanos.

Resultado negativo en la salud endocrina: perturbación de la tiroides

La mayoría de los estudios sobre el clorpirifos están enfocados en su toxicidad sobre el sistema nervioso, pero están surgiendo reportes sobre sus efectos en el sistema tiroideo que sugieren que el clorpirifos puede ser un factor de riesgo para el hipotiroidismo. Un metabolito del clorpirifos se asoció a una disminución de la hormona estimuladora de la tiroides y a un aumento de la la hormona tiroidea tiroxina (T4) en hombres (120); otro estudio detectó una asociación opuesta con estas hormonas tiroideas de los hombres (120). Los estudios experimentales con animales también indican que la exposición al clorpirifos durante el desarrollo altera el sistema de la hormona tiroidea (121). Niveles prenatales muy bajos de exposición al clorpirifos, por debajo del nivel que produce cualquier toxicidad colinérgica o cambios conductuales, reducen los niveles de la tiroxina en el cerebro desde temprano en la vida hasta la edad adulta en las ratas (121). Esto es consistente con varios estudios realizados con ratones y que demuestran que la exposición al clorpirifos durante el desarrollo disminuye también las hormonas tiroideas circulantes en ratones machos y hembras (122, 123). Se han reportado otras acciones del clorpirifos, incluyendo efectos neuroendocrinos, estrogénicos y androgénicos.

* <http://www.panap.net/sites/default/files/monograph-chlorpyrifos.pdf>

B) SUSTANCIAS QUÍMICAS EN PRODUCTOS DE USO HUMANO

Los EDC están presentes en muchos productos de uso común, para el hogar ó personales que entran en contacto con el cuerpo o están a nuestro alrededor, en los ambientes del hogar y del trabajo. Por ejemplo, los productos para niños, artículos electrónicos, materiales en contacto con alimentos, productos para el cuidado personal, textiles/ropa, y materiales de construcción son parte habitual de la vida diaria en todo el mundo (<http://www.ipen.org/site/toxics-products-overview>).

Los consumidores tienen escasa o nula posibilidad de elegir estar o no expuestos a las sustancias químicas contenidas en estos productos, porque generalmente no se revela en su totalidad cuáles son los constituyentes químicos de éstos. Algunas de estas sustancias son liberadas en el aire y permanecen en el ambiente interior, especialmente en edificios con escasa ventilación; desde el aire, algunas pueden depositarse en las alfombras y en el polvo. Esto es especialmente preocupante en el caso de los lactantes y los niños, que a menudo recogen cosas del suelo y se las llevan a la boca, o que comen alimentos que han caído al suelo. Los productos para el cuidado personal se aplican en la piel y también hay sustancias químicas en las pastas dentales y los jabones antimicrobianos que se absorben o incluso se ingieren en pequeñas cantidades.

Nos enfocaremos aquí en dos clases representativas de productos: productos para niños y artículos electrónicos. Para cada uno hemos seleccionado un ejemplo: los



RECUADRO 4: FTALATOS

Los ftalatos son una clase de plastificantes utilizados para suavizar el cloruro de polivinilo (PVC), agregar fragancia a un producto o mejorar la flexibilidad de los plásticos y otros productos. Los ftalatos se clasifican en dos categorías: con bajo peso molecular (3-6 átomos en la cadena de carbono) y con alto peso molecular (>6 átomos de carbono), siendo los de bajo peso molecular los que se piensa causan los mayores riesgos para la salud. Los ftalatos interfieren con la producción de andrógenos (testosterona). Debido a que los andrógenos son fundamentales para el desarrollo masculino, incluyendo el desarrollo genital, se piensa que los niños varones son más vulnerables a la exposición. Sin embargo, los andrógenos cumplen funciones importantes en las mujeres, haciendo relevantes a los ftalatos para ambos sexos. El uso de algunos ftalatos en los juguetes está restringido desde 1999 en la UE y desde 2008 en EUA. Los ftalatos se encuentran en:

- Champú, loción, esmalte de uñas y otros productos para el cuidado personal;
- Cosméticos;
- Productos para bebés, incluyendo loción, champú, polvos y mordedores;
- Juguetes;
- Productos con aromas, tales como velas, detergentes y aromatizadores ambientales;
- Automóviles (Los ftalatos son los responsables del olor a 'vehículo nuevo');
- Equipos de uso médico, incluyendo tubos o mangueras, bolsas para la sangre, y los plásticos utilizados en la UCIN;
- Materiales de construcción, incluyendo pisos vinílicos, papeles murales, pinturas, goma de pegar y otros adhesivos;
- Recubrimientos entéricos de productos farmacéuticos;
- Materiales de arte, incluyendo pinturas, arcillas, ceras y tintas.

La exposición a los ftalatos está relacionada con:

- Anormalidades genitales en los niños;
- Reducción del recuento de espermatozoides;
- Disminución de los juegos típicos "de hombres" en los niños;
- Endometriosis;
- Elementos correspondientes a perturbaciones metabólicas, incluyendo la obesidad.

metales pesados y más específicamente el plomo, en el caso de los productos para niños; los retardantes de fuego bromados (BFR), en el caso de los artículos electrónicos. Es ampliamente aceptado que el plomo es tóxico y a niveles bajos también puede actuar como un EDC; la exposición de los niños al plomo está asociada fuertemente con disfunciones neurológicas y cognitivas. Los BFR se encuentran en una variedad de artículos que comúnmente entran en contacto con los humanos a

través de las computadoras y otros artículos electrónicos, telas y ropa. Hay muchas otras sustancias químicas en estos artículos (como el cadmio y los ftalatos (Recuadro 4) en los productos para niños), demasiado numerosos para mencionarlos en esta guía.

i. Productos para niños - Plomo inorgánico

Dónde se usa

El plomo es un elemento que existe en forma natural en la corteza terrestre y su amplia presencia en el medio ambiente es, en gran parte, el resultado de la actividad humana. Las principales fuentes de contaminación ambiental por plomo incluyen la minería, la fundición, la refinación y el reciclaje informal del plomo; el uso de petróleo con plomo (gasolina); la producción y uso de baterías de plomo-ácido y de pintura; los residuos electrónicos; su uso en tuberías de agua y en soldadura. Aún existen fuentes importantes de exposición al plomo, especialmente en los países en desarrollo y en transición (124). Las experiencias de los países desarrollados demuestran que la reducción del uso de plomo en el petróleo (gasolina), pintura, plomería y soldadura puede tener como resultado una reducción importante de los niveles de plomo en la sangre.

Dónde se exponen las personas, evidencia de la exposición y dónde están los riesgos

El plomo puede ingresar al cuerpo por medio de la ingestión de alimentos, agua y polvo doméstico contaminados; de la inhalación de aire contaminado con plomo. El fumar tabaco puede también incrementar la exposición al plomo. Otras fuentes importantes, culturales, de exposición al plomo incluyen la cerámica vidriada con plomo, algunas medicinas y cosméticos tradicionales (por ejemplo, el kohl). Los niveles de plomo en la sangre revelan la exposición actual, en tanto que los niveles de plomo en los huesos pueden ser un mejor marcador de la exposición de largo plazo, ya que el plomo se acumula con el tiempo en los huesos del esqueleto, constituyendo entre el 90 y el 95% de la carga de plomo en los adultos y entre el 80 y 95% en los niños (125). La distribución del plomo en el mundo es mayor en las regiones en desarrollo, especialmente en aquellos países que todavía usan gasolina con plomo. Otras subpoblaciones que pueden enfrentar altos riesgos son los niños de las familias de más bajos ingresos que viven en viviendas deterioradas, comunidades que viven en ‘puntos críticos’ (como lugares con determinadas actividades industriales), y grupos ocupacionales (126). La exposición y los riesgos pueden variar según las etapas de la vida; las mujeres embarazadas y los niños pequeños están en riesgo especial frente a la toxicidad del plomo. Durante el embarazo y la lactancia se produce una movilización de los almacenamientos de plomo en los huesos, proveniente de exposiciones anteriores, lo cual es preocupante dado que el

RECUADRO 5: EL PLOMO EN LOS PRODUCTOS PARA NIÑOS

En muchos países, una importante vía de entrada de las sustancias químicas y los metales son los productos de consumo, especialmente los productos destinados a los niños. Más de 100 de cada 569 (18%) productos para niños sometidos a prueba por IPEN (2012) en Armenia, Bielorrusia, Kazajistán, Kirguistán, Rusia y Ucrania contenían niveles de plomo que excedían los límites reglamentarios locales para el plomo en el suelo. En las Filipinas, el 15% de un total de 435 productos para niños que fueron sometidos a prueba por IPEN en 2011 contenían niveles de plomo que se hallaban en, o sobre, el límite reglamentario fijado por la UE. Pruebas similares realizadas por IPEN con 500 productos para niños en cinco ciudades de China in 2011 revelaron que 48 productos (10%) contenían niveles de plomo que se hallaban en o sobre los límites reglamentarios fijados por China y que 82 productos (16%) excedían el límite reglamentario de 90 ppm utilizado por EUAEUA y Canadá para el plomo en las pinturas (<http://www.ipen.org/site/toxics-products-overview>).

plomo liberado en la sangre y la leche materna puede afectar de manera negativa al feto o al recién nacido (127). Los niños pequeños representan otra subpoblación vulnerable (Recuadro 5) debido a que en ellos: 1) la ingestión de plomo por unidad de peso corporal es mayor, 2) puede haber una mayor ingesta de polvo, 3) la absorción del plomo en el tracto gastrointestinal es mayor, 4) aún no está completamente desarrollada la barrera sangre-cerebro y 5) los efectos neurológicos se producen a niveles de exposición más bajos que en los adultos (124).

La Ciencia del por qué el plomo es un EDC

El plomo es una sustancia tóxica que afecta a múltiples sistemas del cuerpo, incluyendo los sistemas neurológico, hematológico, gastrointestinal, cardiovascular y renal. Se calcula que la exposición al plomo representa el 0,6% de la carga mundial de enfermedad, debido a sus efectos en el retardo mental en los niños y en la presión sanguínea elevada en los adultos (128). La exposición crónica al plomo en bajos niveles tiene efectos negativos en la salud de los niños y los adultos y no se ha identificado ningún umbral de plomo en la sangre para estos efectos (127).

Aunque la mayor parte del conocimiento sobre el plomo está centrada en sus propiedades como metal pesado, el plomo también es un EDC. Es un reconocido tóxico para el sistema reproductivo (129) y puede actuar sobre sistemas endocrinos (130). El plomo tiene la capacidad de activar el receptor de estrógeno e iniciar la transcripción de genes activados por el estrógeno; se han observado los correspondientes cambios estrogénicos en modelos animales experimentales. Los modelos animales, los estudios in vitro y los estudios epidemiológicos en seres humanos re-

spaldan los efectos negativos de la exposición al plomo en la función reproductiva femenina. El plomo altera las hormonas reproductivas de las niñas en el período peripuberal (131) y de las mujeres premenopáusicas sanas (132).

Resultado negativo en la salud endocrina: Salud reproductiva femenina

Los estudios epidemiológicos reportan asociaciones entre la exposición al plomo y los efectos en la salud reproductiva de las mujeres durante su vida. La mayoría de estos estudios examina los efectos de exposiciones crónicas, a bajo nivel, en las mujeres de EUA. Dos estudios transversales mostraron que los niveles bajos de exposición al plomo están asociados con el inicio tardío de eventos claves de la pubertad, como la menarquia (primer sangrado menstrual), desarrollo de los senos y del vello púbico (134, 135). En un estudio reciente, la exposición acumulativa, de bajo nivel, al plomo (medida por niveles de plomo en los huesos) estaba asociada con la menopausia temprana en 434 mujeres (136). Otros dos estudios que examinaron la asociación entre exposición al plomo y edad al inicio de la menopausia encontraron resultados similares. Uno era un estudio entre antiguas trabajadoras de una fundición, en quienes se encontró una menopausia más temprana en comparación con controles basados en la comunidad (137). El segundo era un estudio transversal de 1.782 mujeres de EUA representativas a nivel nacional, entre quienes se encontró una probabilidad más elevada de menopausia natural temprana, asociada a niveles más altos de plomo en la sangre (138). La evidencia colectiva sobre inicio tardío de la pubertad unida a la de menopausia temprana sugieren que la exposición al plomo, incluso a bajos niveles, puede acortar la vida reproductiva de las mujeres.

ii. Artículos electrónicos

Dónde se usan

Los éteres difenílicos polibromados (PBDE) son contaminantes orgánicos persistentes (COP) ampliamente usados desde la década de 1970 como retardantes de fuego en productos de consumo tales como computadoras, artículos electrónicos y equipos eléctricos, textiles, muebles con espuma, espumas aislantes y otros materiales de construcción (139). Históricamente, en el comercio han estado disponibles les tres mezclas distintas, conocidas como PentaBDE, OctaBDE y DecaBDE. El PentaBDE se ha usado predominantemente en la espuma de poliuretano para mueblería mientras que el OctaBDE y el DecaBDE, en artículos electrónicos y otros productos de plástico. Muchos países procedieron a la eliminación gradual del OctaBDE y el DecaBDE y a su reemplazo por otros retardantes de fuego bromados, incluyendo el Firemaster 550, el tetrabromo bisfenol A (TBBPA) y el

hexabromociclododecano (HBCD) (38, 140). Debido a sus propiedades persistentes y bioacumulativas, y a su capacidad de transporte a largas distancias, el PentaBDE, el OctaBDE y el HBCD fueron agregados al Anexo A del Convenio de Estocolmo para su eliminación a nivel mundial (141). El DecaBDE está actualmente bajo evaluación para ser agregado al Convenio y aún se encuentra ampliamente disponible en los países en desarrollo. El Recuadro 6 presenta un breve resumen sobre la reciente Declaración de San Antonio sobre retardantes de fuego bromados (BFR).

Dónde se exponen las personas, evidencia de la exposición y dónde están los riesgos

Los BFR no están unidos químicamente a los productos y por lo tanto se liberan al medio ambiente desde donde pueden ingresar al cuerpo humano mediante la ingestión y la inhalación de polvo doméstico y/o alimentos contaminados. Aunque la exposición a los PBDE en Europa y EUA está declinando desde que empezó su eliminación gradual hace una década (142), estas sustancias siguen siendo un problema de salud pública. Esto se debe a que los PBDE tienen una larga vida media de eliminación en el cuerpo (143, 144), persisten en el ambiente interior (145) y pueden concentrarse en la cadena alimentaria (146). Además puede haber un reemplazo lento de los productos de consumo con PBDE en el hogar. Una fuente adicional de exposición a los PBDE en los países en desarrollo es el procesamiento de 20 a 50 millones de toneladas de residuos en África y Asia, principalmente*.

La lista de PBDE del Convenio de Estocolmo incluye exenciones específicas que permiten el reciclaje y el uso en artículos de material reciclado que contiene estas sustancias químicas (141). El reciclaje de equipos eléctricos y electrónicos en África y Asia ocasiona la exposición a los BFR, de los trabajadores durante el reciclaje y a través del uso de los productos reciclados (147). Por ejemplo, un estudio sobre plásticos reciclados en la India reportó que en el 50% de las muestras examinadas se detectaron concentraciones de Deca-PBDE (148). La contaminación con BFR de los productos de plástico reciclado se produce también en Europa. Por ejemplo, un estudio reciente encontró en el mercado europeo DecaBDE, TBBPA y diversas otras sustancias químicas retardantes de fuego en tazones negros térmicos y utensilios de cocina , reciclados (149).

Las fuentes y rutas de exposición pueden variar de acuerdo con la etapa de la vida y con cada PBDE (144, 150). Por ejemplo, las concentraciones séricas de BDE-47, -99 y -100 (características del PentaBDE) (151) se correlacionan fuertemente con la exposición al polvo (140, 152). En contraste, el BDE-153 [un componente menor

* <http://www.basel.int/Implementation/PartnershipProgramme/PACE/Overview/tabid/3243/Default.aspx>



del Penta BDE y el OctaBDE (151)] muestra una correlación fuerte con la dieta (incluyendo la leche materna) y una menor, con la exposición al polvo. Los niños tienen, en promedio, concentraciones tres veces mayores a las de los adultos (153); probablemente debido a la exposición a través de la leche materna y a la ingesta mayor de polvo por llevarse la mano a la boca y el mayor tiempo pasado cerca del suelo (154).

La exposición a estos contaminantes en América del Norte es de un orden de magnitud superior a la de Europa y Asia (155). Los residentes de California, EUA, han tenido históricamente las exposiciones no ocupacionales más altas del mundo a los tipos de PentaBDE, debido a la norma sobre la inflamabilidad de la espuma para muebles, exclusiva de ese estado (156). También se encuentran concentraciones más altas de los tipos de PentaDBE en las comunidades de bajos ingresos (154) y entre las personas con exposición ocupacional (157). Las ocupaciones con más alta exposición incluyen a los bomberos, los fabricantes o los que reciclan productos con retardantes de fuego, los técnicos en computadoras y los instaladores de alfombras (157-160). La carga corporal media de PBDE en los niños que reciclan desechos en Nicaragua estaba entre 500 y 600 ng/g de lípidos, alrededor de 10 veces más alta que la de los niños de EUA, y una de las más altas registradas hasta la fecha (161).

La Ciencia del por qué los BFR son EDC

Los BFR son posibles EDC porque tanto los compuestos originales como sus metabolitos de degradación pueden interferir con el sistema tiroideo. Las hormonas tiroideas (HT) tienen un papel fundamental en el desarrollo fetal e infantil (162). En estudios con animales, la mezcla de PentaBDE, al igual que sus componentes, redujo los niveles de las hormonas tiroideas en roedores en desarrollo y adultos, posiblemente al activar las enzimas del hígado que aumentan la eliminación de las HT del suero (163-165). Los metabolitos de PBDE llamados PBDE hidroxilados [OH-PBDE (166)] actúan con mayor potencia en el sistema tiroideo, y las similitudes estructurales entre los PBDE y las hormonas tiroideas permiten que estas sustancias químicas interactúen con las proteínas que se unen a las hormonas tiroideas (167). Además, algunos OH-PBDE pueden unirse a los receptores de las hormonas tiroideas y estrogénicas (168, 169).

Varios estudios epidemiológicos encontraron que la exposición a los PBDE en etapas tempranas de la vida está asociada a la perturbación de la hormona tiroidea en etapas tempranas de la vida, y que el feto en desarrollo es especialmente vulnerable (170-173). El embarazo corresponde a un período de mayor demanda para la glándula tiroides. Los niveles de HT en el suero aumentan casi un 50 por ciento durante el primer trimestre (174). La insuficiencia de HT durante el embarazo puede deteriorar la salud de madre e hijo. (175). Incluso reducciones modestas de hormona tiroidea materna en las primeras etapas del embarazo están asociadas a déficits duraderos en el desarrollo de sus hijos, incluyendo un CI reducido (176). De este modo, la exposición al PBDE puede deteriorar la función de la glándula tiroides de las mujeres embarazadas, algo que podría tener efectos para toda la vida en la salud neurobiológica de sus hijos.

Resultado negativo en la salud endocrina - Resultados adversos en el neurodesarrollo

Uno de los mayores problemas de salud pública de los PBDE es su toxicidad para el desarrollo neurológico. Los estudios experimentales con animales han encontrado que los PBDE causan toxicidad en el desarrollo neurológico al alterar directamente el desarrollo cerebral y al interferir con la regulación de la hormona tiroidea (23). En humanos, la exposición prenatal y/o temprana a los PBDE está asociada con daño del desarrollo neurológico en los niños, incluyendo déficits de la concentración, de la coordinación motora fina y de la cognición (177-179). Por ejemplo, en el estudio más grande realizado hasta la fecha, Eskenazy y colaboradores (178) examinaron las asociaciones entre la exposición a los PBDE en las etapas prenatal e infantil, en una comunidad californiana de trabajadores migrantes en EUA, con el

RECUADRO 6: DECLARACIÓN DE SAN ANTONIO

Casi 150 científicos de 22 países han firmado la "Declaración de San Antonio sobre retardantes de fuego bromados y clorados" presentada en el 30º Simposio Internacional sobre contaminantes orgánicos persistentes halogenados, realizado en 2010 en San Antonio, Texas. La Declaración de San Antonio aborda la creciente preocupación de la comunidad científica respecto de las propiedades persistentes, bioacumulativas y tóxicas de los retardantes de fuego orgánicos bromados y clorados ("bromine flame retardants": BFR y "chlorine flame retardant" CFR, respectivamente). de la exposición de los seres humanos y de la vida silvestre a estos productos como resultado de su uso intensivo.

Los científicos firmantes son expertos en los efectos sobre la salud y en el destino en el medio ambiente de los BFR y los CFR y de los contaminantes ambientales en general. El Panel Internacional sobre Contaminación Química (IPCP en inglés "International panel on chemical pollution"), una red internacional de científicos que trabajan en diversos aspectos de la contaminación química, también aprobó la declaración.

La declaración llama la atención sobre el patrón de continua sustitución de un retardante de fuego peligroso por otro, y recomienda mejorar las condiciones de uso y eliminación de los BFR y CFR, el uso de alternativas más seguras, además de un mejor etiquetado y una mayor disponibilidad de información sobre los BFR y CFR en los productos de consumo. Finalmente, solicita que se dedique más atención científica a la necesidad real de incorporar retardantes de fuego en los productos.

desarrollo neuroconductual a los 5 y 7 años de edad. Encontraron que un aumento de diez veces en la exposición prenatal e infantil a los PBDE estaba asociado con una reducción promedio de 5 puntos de CI en los niños de siete años. Estos efectos en el desarrollo neurológico son similares en magnitud a los observados debido al plomo y a los éteres bifenílicos policlorados (PCB) durante el desarrollo temprano.

C) MATERIALES EN CONTACTO CON ALIMENTOS

1. Bisfenol A

Dónde se usa

El BPA está presente en una diversidad de envases de alimentos, como los plásticos rígidos y duros y el revestimiento a base de epóxidos usado en las latas de alimentos. Hasta hace pocos años, los envases reutilizables de plástico más rígido como las botellas de agua, estaban hechos de policarbonato y contenían BPA. Ahora hay productos alternativos, sin BPA, hechos de distintos materiales. Debido a la creciente preocupación en materia de salud, el uso de BPA en algunos envases

plásticos, como los biberones, está actualmente prohibido en muchos países y voluntariamente reducido o eliminado gradualmente en otros. El BPA sigue siendo un componente habitual de las resinas de epóxidos usadas como revestimiento del interior de latas de alimentos como sopas, verduras y frijoles. Este revestimiento es importante para ayudar a proteger el contenido de la lata de la contaminación con patógenos, que puede causar enfermedades graves transmitidas por los alimentos como el botulismo. No todos los revestimientos de latas contienen BPA, pero es imposible para el consumidor saber cuáles lo contienen y cuáles no. El BPA puede desprenderse desde estos revestimientos hasta los alimentos, exponiendo así a los consumidores. Otros productos caseros habituales que contienen BPA son los lentes de policarbonato, los recibos impresos en papel térmico y las tuberías para agua.

Dónde se exponen las personas, evidencia de la exposición y dónde están los riesgos

El BPA es una sustancia química con un alto volumen de producción, y se predice que su producción mundial superará los 5,4 millones de toneladas métricas en 2015. La exposición parece ser universal (Recuadro 7); los Centros de Estados Unidos para el Control de Enfermedades estimaron que más del 96% de todos los estadounidenses tienen BPA en el cuerpo (180). Se ha encontrado BPA en la orina, la sangre, el cordón umbilical y el líquido amniótico. Como es más probable que los niños ingieran alimentos y bebidas en contacto con plásticos, que pasen mucho más tiempo en el suelo y que se lleven muchos objetos a la boca, los niveles de exposición son generalmente más altos en los niños que en los adultos. Al contrario, las personas que usan menos plásticos, menos productos para el cuidado personal



RECUADRO 7: LOS BPA EN RUSIA

En 2010, la Asociación Médica de Chapaevsk (CMA) analizó los niveles de BPA en 21 muestras de alimentos provenientes de tres ciudades rusas, y encontró que el 81% de las muestras estaban contaminadas; algunos de los niveles más altos de contaminación correspondían a los alimentos enlatados para niños. Los resultados fueron compartidos en varios seminarios y talleres con médicos, químicos, funcionarios de gobierno, representantes del sector industrial y otras ONG. Entre otras recomendaciones, la CMA sugiere un continuo monitoreo biológico en los humanos, (especialmente en los lactantes) para medir niveles de BPA, implementar estudios de impacto epidemiológico en el público en general, e iniciar una campaña pública de información y conciencia sobre los peligros de los BPA en los alimentos y productos de consumo. Fuente: <http://www.ipen.org/project-reports/survey-bisphenol-russian-foods>

y hacen otros cambios en su estilo de vida que reducen el contacto con artículos que contienen BPA, tienen una carga corporal más baja (181, 182).

La mayoría de las personas se expone cuando consume alimentos y bebidas en los cuales se ha desprendido BPA del envase. El desprendimiento aumenta por factores ambientales tales como el calor, la luz solar y la acidez por lo que es más probable que alimentos ácidos como los tomates contribuyan a un mayor desprendimiento de BPA del recubrimiento de las latas. Se sabe que acciones habituales como recalentar alimentos en o sobre recipientes plásticos en el microondas o guardar botellas con agua en un automóvil caliente aumentan la transferencia del BPA de los plásticos. Otras rutas posibles pero no bien estudiadas de exposición incluyen la inhalación o ingestión de polvo casero contaminado y la exposición dérmica debida al manejo de recibos impresos en papel térmico que contiene BPA.

Son tantos los productos en los que se usa BPA que se piensa que la exposición a él es ubicua y casi continua. A diferencia del DDT y otros EDC, el BPA se metaboliza con rapidez y no se acumula en el cuerpo, de modo que al reducir la exposición, rápidamente se reduce la carga corporal. Varios estudios han mostrado que los cambios básicos del estilo de vida, como reducir al mínimo el uso de alimentos enlatados y de envases de plástico, puede reducir rápidamente los niveles de BPA en la orina y en otros fluidos corporales (181, 182). La creciente disponibilidad de plásticos y revestimientos de latas sin BPA también va a ayudar a reducir la exposición, pero han surgido preocupaciones acerca de los compuestos de reemplazo y de si estos también pueden ser EDC (183).

Aunque la introducción de envases sin BPA en los mercados mundiales es claramente ventajosa para reducir la exposición humana, el BPA sigue siendo una

sustancia química con un alto volumen de producción, de modo que las fuentes alternativas de exposición siguen siendo un problema importante. La contaminación ambiental también es un problema persistente. Lamentablemente, en EUA se recicla menos de 1/3 de todas las botellas de plástico, de modo que gran parte de ellas terminan en los rellenos sanitarios o en los sistemas acuáticos. En el año 2000, se detectó BPA en el 41% de 139 arroyos de 20 estados de EUA, y esta basura termina finalmente en el océano. El plástico constituye más del 90% de toda la basura que hay en el océano y puede permanecer ahí por varias décadas o más (185). Esta situación es aún peor en los países en desarrollo. El BPA que se desprende de esta basura ha sido detectado en el agua del mar y en las especies marinas, lo que significa que seguirá siendo un contaminante ambiental importante dado que deberán pasar siglos para que toda esta basura plástica sufra la acción del tiempo y se degrade.

La Ciencia del por qué el BPA es un EDC

El BPA es uno de los EDC más ampliamente estudiados y conocidos. Sintetizado por primera vez en 1891, se identificó como un imitador del estrógeno a comienzos de la década de 1930, por lo que sus propiedades de perturbación endocrina se han reconocido por décadas. El BPA puede interferir con la señalización del estrógeno a través de diferentes mecanismos. Puede unirse a los receptores de estrógeno (RE) y puede estimularlos, aunque en forma más débil de los estrógenos naturales (186,187). La exposición al BPA, incluso a bajos niveles, puede alterar la densidad de los receptores de estrógeno en tejidos tales como el cerebro (188), un efecto que a su vez altera la sensibilidad de este tejido a los estrógenos naturales. Dado que el estrógeno desempeña un papel fundamental en el desarrollo de numerosos tejidos, incluyendo el cerebro, las glándulas mamarias, e incluso los testículos, la interferencia con la actividad estrogénica durante el desarrollo puede ocasionar cambios permanentes que más adelante afecten las funciones reproductivas. Por ejemplo, la exposición al BPA en etapas tempranas de la vida altera la densidad de las neuronas que producen un importante neurotransmisor, la dopamina, en una región del hipotálamo fundamental para la ovulación y la conducta de las hembras (189, 190). Este es uno de los muchos ejemplos del BPA en tejidos que son sensibles a los estrógenos. Si se considera que machos y hembras producen estrógenos naturales y responden a ellos, pero que también existen considerables diferencias por sexo en estos procesos, no es sorprendente que las acciones del BPA no sean idénticas entre los sexos.

Un mecanismo molecular biológico a través del cual actúa el BPA es la metilación del ADN (ácido desoxiribonucleico, en inglés DNA; moléculas que contienen el

material genético). Cada ser humano, (excepto los gemelos idénticos) tiene un conjunto único de genes. Dentro de nuestro cuerpo, la expresión de esos genes – es decir, si son activados y esto lleva a la expresión de una proteína dentro de una célula – difiere de manera considerable. Por ejemplo, ADN es idéntico entre una célula de la piel y una célula nerviosa, pero las proteínas producidas en esos tejidos tan distintos son únicas para cada tipo de célula. Es la expresión de los genes lo que determina estas diferencias. La metilación del ADN es la adición de una pequeña sustancia, llamada grupo metilo, a secuencias específicas del ADN. La cantidad y la ubicación de estos grupos metilo determinan si un gene se expresa y a qué niveles. Varios EDC inducen metilaciones; se cuenta con mayor información sobre el BPA que causa cambios en la metilación del ADN en las vías neuroendocrinas fundamentales para la salud reproductiva, el balance energético y la conducta, incluyendo las vías sensibles al estrógeno (46, 191-193). Las pautas alteradas de la metilación del ADN en genes clave relacionados con el crecimiento celular pueden ser un mecanismo que explique por qué la exposición en la etapa del desarrollo, a niveles de BPA bajos, importantes para los seres humanos, aumenta el riesgo de cáncer uterino y de próstata en modelos animales (194-196). Perturbaciones similares han sido identificadas en el hígado, el cerebro y los ovarios.

Posteriormente se observó, en diversos modelos celulares, que el BPA altera la acción de otras hormonas esteroides, incluyendo la testosterona y la hormona tiroidea. En los monos, el BPA bloquea el enriquecimiento de las espinas dendríticas en el hipocampo; un efecto dependiente de andrógenos, que sugiere que el BPA puede interferir con la neuroplasticidad (197). Estudios en humanos han mostrado asociaciones entre niveles elevados de andrógenos y los niveles de BPA en hombres, mujeres y lactantes, un efecto que aún no está bien explicado, pero que puede ser consecuencia de un metabolismo andrógeno alterado, de la perturbación de los circuitos de retroalimentación que regulan la producción de andrógenos, o de un aumento de la producción de andrógenos por los ovarios (198). Se ha observado también, *in vitro*, que el BPA puede ser 80 veces más potente sobre el receptor gamma relacionado con el estrógeno (ERR γ) que los receptores de estrógeno clásicos (199). Se sabe muy poco sobre el papel funcional del ERR γ pero está altamente expresado en el cerebro fetal y la placenta, una distribución que respalda la preocupación de que el feto sea especialmente sensible al BPA.

Resultado negativo en la salud del sistema endocrino: Conducta y salud reproductiva

Hasta 2014 se habían publicado casi 100 estudios epidemiológicos asociando el BPA con efectos en la salud humana, especialmente con alteraciones reproductivas, conductuales y del balance energético (198). La mayoría de ellos respaldan

la preocupación prevalente de que la exposición durante el desarrollo tiene los efectos más profundos. El BPA ha sido vinculado con mala calidad de ovocitos en mujeres en tratamiento de fertilidad asistida, incluyendo fertilización in vitro (44, 45), efectos que son consistentes con efectos observados en ovarios de animales en estudio (200). Las evidencias proporcionadas por modelos animales, incluyendo primates no humanos cuya biología reproductiva es prácticamente idéntica a la de los humanos, han mostrado también que la exposición al BPA durante el desarrollo compromete el desarrollo ovárico, la estructura uterina y la implantación del embrión (201-203). Se han asociado niveles elevados de BPA con el síndrome de ovario poliquístico (PCOS) y niveles elevados de andrógenos, un sello distintivo de esta frecuente alteración reproductiva en las mujeres. Aunque el BPA ha sido asociado con otras alteraciones de la fertilidad femenina, incluyendo endometriosis, aborto espontáneo, nacimiento prematuro y bajo peso al nacer, la evidencia es incierta y los estudios disponibles muestran debilidades en su diseño, incluyendo el pequeño tamaño de las muestras y de los efectos. De modo similar, el BPA ha sido vinculado en los hombres a la baja calidad de los espermatozoides y a la reducción de la función sexual tras la exposición en un ambiente ocupacional, pero no hay suficiente evidencia para establecer si el BPA tiene efectos similares en las dosis a las cuales está expuesta la generalidad de las personas.

Varias agencias, incluyendo la OMS y el Programa Nacional de Toxicología han expresado preocupación acerca del impacto del BPA en el desarrollo cerebral fetal y la conducta. La evidencia proporcionada por numerosos modelos animales ha mostrado que la exposición al BPA durante el desarrollo eleva la ansiedad, la agresividad y otras conductas (204), efectos que ahora se mencionan en informes relacionados con niños (205-207). Esto ha llevado a algunos a sostener la hipótesis de que el BPA puede contribuir a alteraciones de la conducta tales como el TDAH y el TEA (26, 208). En los animales también se han observado efectos en la diferenciación sexual y la plasticidad sináptica del cerebro.

Los vínculos entre el BPA con las enfermedades cardiovasculares y la hipertensión son bastante firmes, documentados en numerosos estudios epidemiológicos y respaldados por estudios mecanicistas en animales (198, 209). Es importante destacar que este es un parámetro para el cual existe una fuerte evidencia que asocia las enfermedades con la exposición al BPA en la etapa adulta (más que durante el desarrollo). Se han reportado correlaciones significativas en un rango de poblaciones y son consistentes a lo largo del estudio de conjuntos (cohortes), una

observación que fortalece la confianza en la relación. Debido a que las asociaciones con la obesidad son tenues, los efectos cardiovasculares parecen ser directos y no un resultado secundario del aumento del peso corporal.

ANEXO I

Resolución sobre las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino adoptada durante la Tercera Conferencia Internacional sobre gestión de sustancias químicas (3rd International Conference on Chemicals Management)

La siguiente resolución sobre los EDC fue adoptada por el acuerdo consensuado de más de 80 gobiernos, junto con diversas organizaciones intergubernamentales, organizaciones no gubernamentales de interés público y el sector empresarial, en la Tercera Conferencia Internacional sobre gestión de sustancias químicas, realizada en Nairobi, Kenia, del 17 al 21 de septiembre de 2012.*

Sustancias químicas que perturban el sistema endocrino

Teniendo presente el objetivo general del Plan de implementación de la Cumbre sobre Desarrollo Sostenible, como lo establece el párrafo 23, de garantizar que hacia el año 2020 las sustancias químicas sean producidas y usadas en formas que reduzcan al mínimo los efectos adversos importantes en el medio ambiente y la salud humana,[†]

Teniendo presente también la naturaleza no vinculante, voluntaria y multisectorial del Enfoque estratégico para la gestión de productos químicos a nivel internacional, que tiene como objetivo lograr la gestión racional de las sustancias químicas a lo largo de todo su ciclo de vida,

Reconociendo los posibles efectos adversos de los perturbadores endocrinos en la salud humana y el medio ambiente,

Reconociendo también la necesidad de proteger a los seres humanos y los ecosistemas y sus partes constituyentes especialmente vulnerables, como lo establece, entre otros, el párrafo 14 (b) de la Estrategia de Política Global del Enfoque Estratégico,

* Resolution III/2: Emerging policy issues; F: Endocrine-disrupting chemicals; 3rd International Conference on Chemicals Management, Nairobi, Kenya, 17–21 September 2012 http://www.saicm.org/images/saicm_documents/iccm/ICCM3/Meeting%20documents/iccm3%2024/K1283429e.pdf

† Report of the World Summit on Sustainable Development, Johannesburg, South Africa, 26 August–4 September 2002 (United Nations publication, Sales No. E.03.II.A.1 and corrigendum), chap. I, resolution 2, annex.

Considerando las necesidades particulares de los países desarrollados y países con economías en transición,

Reconociendo los continuos esfuerzos de los participantes en el Enfoque Estratégico, incluyendo los gobiernos, las organizaciones intergubernamentales y la sociedad civil, la comunidad científica, las organizaciones no gubernamentales de interés público, los sindicatos y el sector de la salud,

1. **Está de acuerdo** en que la cooperación internacional para un mejor conocimiento y comprensión de las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino y para promover acciones al respecto constituye una nueva cuestión normativa;
2. **Considera** que la diseminación de información y la sensibilización sobre las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino son especialmente pertinentes y que es prioritario mejorar la disponibilidad de la información sobre dichas sustancias químicas, al igual que el acceso a esa información;
3. **Reconoce** actuales vacíos de conocimiento acerca de la exposición a las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino y de los efectos de la exposición;
4. **Reconoce también** las dificultades que actualmente enfrentan algunos países para movilizar los recursos necesarios para abordar, como una nueva cuestión normativa, el tema de las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino;
5. **Decide** implementar acciones cooperativas sobre las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino, con el objetivo general de aumentar el conocimiento y la comprensión del tema entre los encargados de la toma de decisiones y otros grupos interesados;
6. **Invita** a las organizaciones que participan en el Programa interinstitucional de gestión racional de las sustancias químicas, dentro de sus respectivos mandatos y como parte de sus programas de trabajo, a dirigir y facilitar, en forma amplia, transparente e inclusiva, acciones cooperativas sobre las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino, tomando como base las actividades que actualmente realizan todos los participantes del Enfoque Estratégico, con el fin de:

- (a) Proporcionar información actualizada y asesoramiento experto a las partes interesadas pertinentes, a fin de identificar o de recomendar medidas que puedan ayudar a reducir la exposición a las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino, o a disminuir los efectos de esta exposición, especialmente entre las poblaciones vulnerables, mediante, entre otros, actualizaciones puntuales del informe de 2012 sobre el estado de la ciencia de las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino, publicado conjuntamente por el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente y la Organización Mundial de la Salud, con especial atención a las necesidades de los países en desarrollo o con economías en transición;
 - (b) Crear conciencia y facilitar el intercambio, la diseminación y la creación de redes de información con base científica sobre las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino, a través de acciones a todos los niveles y del uso del centro de intercambio de información del Enfoque Estratégico;
 - (c) Proporcionar apoyo internacional para actividades de construcción de capacidades, especialmente en los países en desarrollo y países con economías en transición, destinadas a generar información y evaluar cuestiones relacionadas con las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino, a fin de respaldar la toma de decisiones, incluyendo dar prioridad a las acciones para reducir los riesgos;
 - (d) Facilitar el apoyo mutuo en la investigación, el desarrollo de estudios de casos y el asesoramiento para que los resultados de las investigaciones se traduzcan en acciones de control;
7. **Invita también** a las organizaciones que participan en el Programa interinstitucional de gestión racional de las sustancias químicas a que desarrollen un plan de trabajo centrado en acciones cooperativas sobre las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino, que lo desarrollen en consulta con los participantes de la Oficina de la Conferencia y que publiquen el plan en el sitio web del centro de intercambio de información del Enfoque Estratégico;
 8. **Solicita** el apoyo de todas las partes y organizaciones interesadas, tanto en conocimiento experto como en recursos financieros y en especie, en forma voluntaria, para la realización de acciones cooperativas, incluyendo la participación en la elaboración y suministro de información y orientación pertinentes;
 9. **Invita** a las organizaciones que participan en el Programa interinstitucional de gestión racional de las sustancias químicas a informar sobre las acciones

cooperativas relacionadas con las sustancias químicas que perturban el sistema endocrino, sobre sus logros y sus recomendaciones para nuevas acciones cooperativas, a fin de que sean consideradas por la Conferencia en su cuarta sesión.

REFERENCIAS

1. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Rev* 2009; 30:293-342.
2. World Health Organization. 2012. State of the Science of Endocrine-Disrupting Chemicals. Geneva: International Programme on Chemical Safety.
3. 2012 Exposure to Toxic Environmental Agents. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Health Care for Underserved Women; American Society for Reproductive Medicine Practice Committee; The University of California, San Francisco Program on Reproductive Health and the Environment.
4. 2013. In *Chemical Exposures During Pregnancy: Dealing with Potential, but Unproven, Risks to Child Health*: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
5. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, Woodruff TJ, Vom Saal FS. Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. *Endocrinology* 2012; 153:4097-4110.
6. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971; 284:878-881.
7. McLachlan JA. Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine Reviews* 2001; 22:319-341.
8. Rao RP, Kaliwal BB. Monocrotophos induced dysfunction on estrous cycle and follicular development in mice. *Industrial health* 2002; 40:237-244.
9. Tian YH, Baek JH, Lee SY, Jang CG. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol a induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse* 2010; 64:432-439.
10. Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T, Concha-Barrientos M, Steenland K, Punnett L, Pruss-Ustun A, Leigh J, Corvalan C, Eijkemans G, Takala J. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *La Medicina del lavoro* 2006; 97:313-321.
11. World Health Organization. 2006. Preventing disease through healthy environments - towards an estimate of the environmental burden of disease. Geneva: World Health Organization.
12. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Kogan MD. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics* 2011; 127:1034-1042.
13. 2013. *Global chemicals outlook: Towards the sound management of chemicals*. Geneva, Switzerland: United Nations Environment Programme and the World Health Organization.
14. Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril* 2014; In Press.
15. Gerona RR, Woodruff TJ, Dickenson CA, Pan J, Schwartz JM, Sen S, Friesen MW, Fujimoto VY, Hunt PA. Bisphenol-A (BPA), BPA glucuronide, and BPA sulfate in midgestation umbilical cord serum in a northern and central California population. *Environmental science & technology* 2013; 47:12477-12485.
16. Skakkebaek NE, Toppari J, Soder O, Gordon CM, Divall S, Draznin M. The exposure of fetuses and children to endocrine-disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3056-3058.
17. Cummings KM, Brown A, O'Connor R. The cigarette controversy. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2007; 16:1070-1076.
18. Shelby MD. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of bisphenol A. *NTP CERHR MON* 2008; v, vii-ix, 1-64 passim.
19. WHO/UNEP. 2012. State of the science of endocrine-disrupting chemicals - 2012. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, editors: United National Environment Programme World Health Organization. 296.
20. Winneke G. Developmental aspects of environmental neurotoxicology: Lessons from lead and polychlorinated biphenyls. *J Neuro Sci* 2011; 308:9-15.
21. Stein J, Schettler T, Wallinga D, Valenti M. In harm's way: toxic threats to child development. *J Dev Behav Pediatr* 2002; 23:S13-22.
22. Boucher O, Muckle G, Bastien CH. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: a neuropsychologic analysis. *Environmental health perspectives* 2009; 117:7-16.

23. Dingemans MM, van den Berg M, Westerink RH. Neurotoxicity of brominated flame retardants: (in)direct effects of parent and hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on the (developing) nervous system. *Environmental health perspectives* 2011; 119:900-907.
24. Paule MG, Green L, Myerson J, Alvarado M, Bachevalier J, Schneider JS, Schantz SL. Behavioral toxicology of cognition: extrapolation from experimental animal models to humans: behavioral toxicology symposium overview. *Neurotoxicology and teratology* 2012; 34:263-273.
25. Freire C, Koifman S. Pesticides, depression and suicide: a systematic review of the epidemiological evidence. *International journal of hygiene and environmental health* 2013; 216:445-460.
26. de Cock M, Maas YG, van de Bor M. Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders? Review. *Acta paediatrica* 2012; 101:811-818.
27. Gore AC, Dickerson SM. Endocrine Disruptors and the Developing Brain: Morgan & Claypool; 2012;
28. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol* 2011; 73:135-162.
29. Grun F, Blumberg B. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8:161-171.
30. Kirchner S, Kieu T, Chow C, Casey S, Blumberg B. Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes multipotent stem cells to become adipocytes. *Mol Endocrinol* 2010; 24:526-539.
31. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med* 2002; 8:185-192.
32. Ismail-Beigi F, Catalano PM, Hanson RW. Metabolic programming: fetal origins of obesity and metabolic syndrome in the adult. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291:E439-440.
33. Grun F, Blumberg B. Minireview: the case for obesogens. *Mol Endocrinol* 2009; 23:1127-1134.
34. Janesick A, Blumberg B. Minireview: PPARgamma as the target of obesogens. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2011; 127:4-8.
35. Zoeller RT. Environmental chemicals impacting the thyroid: targets and consequences. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2007; 17:811-817.
36. Boas M, Main KM, Feldt-Rasmussen U. Environmental chemicals and thyroid function: an update. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2009; 16:385-391.
37. Patisaul HB, Roberts SC, Mabrey N, McCaffrey KA, Gear RB, Braun J, Belcher SM, Stapleton HM. Accumulation and endocrine-disrupting effects of the flame retardant mixture firemaster(R) 550 in rats: an exploratory assessment. *J Biochem Mol Toxicol* 2013; 27:124-136.
38. Stapleton HM, Allen JG, Kelly SM, Konstantinov A, Klosterhaus S, Watkins D, McClean MD, Webster TF. Alternate and new brominated flame retardants detected in US house dust. *Environ Sci Technol* 2008; 42:6910-6916.
39. Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho SM, Hunt P, Iguchi T, Juul A, McLachlan JA, Schwartz J, Skakkebaek N, Soto AM, Swan S, Walker C, Woodruff TK, Woodruff TJ, Giudice LC, Guillette LJ, Jr. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertility and sterility* 2008; 90:911-940.
40. Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP, Pinney SM, Teitelbaum S, Windham GC, Deardorff J, Herrick RL, Succop PA, Hiatt RA, Kushi LH, Wolff MS. Onset of breast development in a longitudinal cohort. *Pediatrics* 2013; 132:1019-1027.
41. Mouritsen A, Aksglaede L, Sorensen K, Mogensen SS, Leffers H, Main KM, Frederiksen H, Andersson AM, Skakkebaek NE, Juul A. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int J Androl* 2010; 33:346-359.
42. Jefferson WN, Patisaul HB, Williams CJ. Reproductive consequences of developmental phytoestrogen exposure. *Reproduction* 2012; 143:247-260.
43. Newbold RR. Prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES). *Fertility and sterility* 2008; 89:e55-56.
44. Souter I, Smith KW, Dimitriadis I, Ehrlich S, Williams PL, Calafat AM, Hauser R. The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reproductive toxicology* 2013; 42:224-231.
45. Machtinger R, Combelles CM, Missmer SA, Correia KF, Williams P, Hauser R, Racowsky C. Bisphenol-A and human oocyte maturation in vitro. *Human reproduction* 2013; 28:2735-2745.
46. Uzumcu M, Zama AM, Oruc E. Epigenetic mechanisms in the actions of endocrine-disrupting chemicals: gonadal effects and role in female reproduction. *Reprod Domest Anim* 2012; 47 Suppl 4:338-347.
47. Hougaard KS, Hannerz H, Feveile H, Bonde JP. Increased incidence of infertility treatment among women working in the plastics industry. *Reproductive toxicology* 2009; 27:186-189.
48. Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ, Liu F, Kruse RL, Hatch M, Redmon JB, Wang C, Overstreet JW. Geographic differences in semen quality of fertile US males. *Environ Health Perspect* 2003; 111:414-420.

49. Nordkap L, Joensen UN, Blomberg Jensen M, Jorgensen N. Regional differences and temporal trends in male reproductive health disorders: semen quality may be a sensitive marker of environmental exposures. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 355:221-230.
50. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16:972-978.
51. Fucic A, Gamulin M, Ferencic Z, Katic J, Krayner von Krauss M, Bartonova A, Merlo DF. Environmental exposure to xenoestrogens and oestrogen related cancers: reproductive system, breast, lung, kidney, pancreas, and brain. *Environ Health* 2012; 11 Suppl 1:S8.
52. Soto AM, Sonnenschein C. Environmental causes of cancer: endocrine disruptors as carcinogens. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6:363-370.
53. Cohn BA, Terry MB, Plumb M, Cirillo PM. Exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congeners measured shortly after giving birth and subsequent risk of maternal breast cancer before age 50. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136:267-275.
54. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, Shioda T, Soto AM, vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose response. *Endocrine Rev* 2012; 33:378-455.
55. Landrigan PJ, Etzel RA. Textbook of children's environmental health. New York: Oxford University Press; 2014;
56. Bergeron JM, Crews D, McLachlan JA. PCBs as environmental estrogens: Turtle sex determination as a biomarker of environmental contamination. *Environ Health Perspect* 1994; 102:780-781.
57. Sheehan DM, Willingham EJ, Bergeron JM, Osborn CT, Crews D. No threshold dose for estradiol-induced sex reversal of turtle embryos: How little is too much? *Environ Health Perspect* 1999; 107:155-159.
58. Sheehan DM. No threshold dose-response curves for nongenotoxic chemicals: Findings and applications for risk assessment. *Environ Res* 2006; 100:93-99.
59. Van den Berg H, Zaim M, Yadav RS, Soares A, Amenesheva B, Mnzava A, Hii J, Dash AP, Ejoy M. Global trends in the use of insecticides to control vector-borne diseases. *Environ Health Perspect* 2012; 120:577-582.
60. Amoako PK, Kumah P, Appiah F. Pesticides usage in cabbage (*Brassica oleracea*) cultivation in the forest ecozone of Ghana. *Int J Res Chem Environ* 2012; 2:26-31.
61. Sharma BM, Bharat GK, Tayal S, Nizetto L, Cupr P, Larssen T. Environment and human exposure to persistent organic pollutants (POPs) in India: A systematic review of recent and historical data. *Environ Int* 2014; 66:48-64.
62. Mekonen S, Ambelu A, Spanoghe P. Pesticide residue evaluation in major staple food items of Ethiopia using the Quechers method: A case study from the Jimma zone. *Environ Toxicol Chem* 2014; DOI: 10.1002/etc.2554.
63. Gebremichael S, Birhanu T, Tessema DA. Organochlorine pesticide residues in human and cow's milk in the towns of Asendabo, Serbo and Jimma in South-Western Ethiopia. *Chemosphere* 2013; 90:1652-1657.
64. Aneck-Hahn NH, Schulenburg GW, Bornman MS, Farias P, de Jager C. Impaired semen quality associated with environmental DDT exposure in young men living in a malaria area in the Limpopo Province, South Africa. *J Androl* 2007; 28:423-434.
65. Bouwman H, Schutte CH. Effect of sibship on DDT residue levels in human serum from a malaria endemic area in northern Kwazulu. *Bull Environ Contam Toxicol* 1993; 50:300-307.
66. Kreiss K, Zack MM, Kimbrough RD, Needham LL, Smrek AL, Jones BT. Cross-sectional study of a community with exceptional exposure to DDT. *JAMA* 1981; 245:1926-1930.
67. Eskenazi B, Chevrier J, Rosas LG, Anderson HA, Bornman MS, Bouwman H, Chen A, Cohn BA, de Jager C, Henshel DS, Leipzig F, Leipzig JS, Lorenz EC, Snedeker SM, Stapleton D. The Pine River statement: human health consequences of DDT use. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1359-1367.
68. Bouwman H, Becker PJ, Cooppan RM, Reinecke AJ. Transfer of DDT used in malaria control to infants via breast milk. *Bull World Health Organ* 1992; 70:241-250.
69. Salone LR, Vann WF, Jr., Dee DL. Breastfeeding: an overview of oral and general health benefits. *J Am Dent Assoc* 2013; 144:143-151.
70. Huen K, Yousefi P, Bradman A, Yan L, Harley KG, Kogut K, Eskenazi B, Holland N. Effects of age, sex, and persistent organic pollutants on DNA methylation in children. *Environ Mol Mutagen* 2013;
71. Longnecker MP. Invited Commentary: Why DDT matters now. *American Journal of Epidemiology* 2005; 162:726-728.
72. Ritter R, Scheringer M, MacLeod M, Hungerbuhler K. Assessment of nonoccupational exposure to DDT in the tropics and the north: relevance of uptake via inhalation from indoor residual spraying. *Environmental Health Perspectives* 2011; 119:707-712.
73. Rogers DJ, Randolph SE. The global spread of malaria in a future, warmer world. *Science* 2000; 289:1763-1766.

74. Blais JM, Schindler DW, Muir DC, Sharp M, Donald D, Lafreniere M, Braekvelt E, Strachan WM. Melting glaciers: a major source of persistent organochlorines to subalpine Bow Lake in Banff National Park, Canada. *Ambio* 2001; 30:410-415.
75. Macdonald RW, Harner T, Fyfe J. Recent climate change in the Arctic and its impact on contaminant pathways and interpretation of temporal trend data. *Science of the Total Environment* 2005; 342:5-86.
76. Jenssen BM. Endocrine-disrupting chemicals and climate change: A worst-case combination for Arctic marine mammals and seabirds? *Environ Health Perspect* 2006; 114 (Suppl 1):76-80.
77. Sohoni P, Sumpter JP. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *Journal of Endocrinology* 1998; 158:327-339.
78. Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect* 2007; 115:1406-1414.
79. Skinner MK, Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Haque M, Nilsson EE. Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity. *BMC medicine* 2013; 11:228.
80. Taylor KW, Novak RF, Anderson HA, Birnbaum LS, Blystone C, Devito M, Jacobs D, Kohrle J, Lee DH, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Tornero-Velez R, Turyk ME, Boyles AL, Thayer KA, Lind L. Evaluation of the association between persistent organic pollutants (POPs) and diabetes in epidemiological studies: a national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect* 2013; 121:774-783.
81. Peer N, Steyn K, Lombard C, Lambert EV, Vythilingum B, Levitt NS. Rising diabetes prevalence among urban-dwelling black South Africans. *PLoS One* 2012; 7:e43336.
82. Ramachandran A, Snehalatha C, Shetty AS, Nanditha A. Trends in prevalence of diabetes in Asian countries. *World J Diabetes* 2012; 3:110-117.
83. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87:4-14.
84. Yau DT, Mennear JH. The inhibitory effect of DDT on insulin secretion in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1977; 39:81-88.
85. Kacew S, Singhal RL. Role of cyclic adenosine 3':5'-monophosphate in the action of 1,1,1-trichloro-2,2-bis-(p-chlorophenyl)ethane (DDT) on hepatic and renal metabolism. *Biochemical Journal* 1974; 142:145-152.
86. La Merrill M, Karey E, Moshier E, Lindtner C, La Frano MR, Newman JW, Buettner C. Perinatal exposure of mice to the pesticide DDT impairs energy expenditure and metabolism in adult female offspring. *PLoS One* 2014; 9:e103337.
87. Racke KD. Environmental fate of chlorpyrifos. *Rev Environ Contam Toxicol* 1993; 131:1-150.
88. Racke KD, Fontaine DD, Yoder RN, Miller JR. Chlorpyrifos degradation in soil at termiticidal application rates. *Pestic Sci* 1994; 55:1221-1228.
89. Baskaran S, Kookana RS, Naidu R. Degradation of bifenthrin, chlorpyrifos and imidacloprid in soil and bedding materials at termiticidal application rates. *Pestic Sci* 1999; 55:1222-1228.
90. NRA. 2000. The NRA Review of Chlorpyrifos. Volume 1. National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Medicines. Canberra. http://www.apvma.gov.au/products/review/docs/chlorpyrifos_summary.pdf.
91. Bondarenko S, Gan J. Degradation and sorption of selected organophosphate and carbamate insecticides in urban stream sediments. *Environ Toxicol Chem* 2004; 23:1809-1814.
92. Saunders M, Magnanti BL, Correia Carreira S, Yang A, Alamo-Hernandez U, Riojas-Rodriguez H, Calamandrei G, Koppe JG, Kraye von Krauss M, Keune H, Bartonova A. Chlorpyrifos and neurodevelopmental effects: a literature review and expert elicitation on research and policy. *Environ Health* 2012; 11 Suppl 1:S5.
93. Landrigan PJ, Claudio L, Markowitz SB, Berkowitz GS, Brenner BL, Romero H, Wetmur JG, Matte TD, Gore AC, Godbold JH, Wolff MS. Pesticides and inner-city children: Exposures, risks and prevention. *Environmental Health Perspectives* 1999; 107:431-437.
94. Morgan MK, Sheldon LS, Croghan CW, Jones PA, Robertson GL, Chuang JC, Wilson NK, Lyu CW. Exposures of preschool children to chlorpyrifos and its degradation product 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in their everyday environments. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 2005; 15:297-309.
95. Wright CG, Leidy RB, Dupree HE, Jr. Chlorpyrifos in the air and soil of houses eight years after its application for termite control. *Bull Environ Contam Toxicol* 1994; 52:131-134.
96. Hansen DJ, Goodman LR, Cripe GM, Macauley SF. Early life-stage toxicity test methods for gulf toadfish (*Opsanus beta*) and results using chlorpyrifos. *Ecotoxicol Environ Saf* 1986; 11:15-22.
97. Hageman KJ, Simonish SL, Campbell DH, Wilson GR, Landers DH. Atmospheric deposition of current use and historic-use pesticides in snow in national parks in the western United States. *Environ Sci Technol* 2006; 40:3174-3180.

98. Landers DH, Simonish SL, Jaffe DA, Geiser LH, Campbell DH, Schwindt AR, Schreck CB, Kent ML, Hafner WD, Taylor HE, Hageman KJ, Usenko S, Ackerman LK, Schrlau JE, Rose NL, Blett TF, Erway MM. 2008. The Fate, Transport, and Ecological Impacts of Airborne Contaminants in Western National Parks (US). Western Airborne Contaminants Assessment Project Final Report. Corvallis.
99. Salas JH, Gonzalez MM, Noa M, Perez NA, Diaz G, Gutierrez R, Zazueta H, Osuna I. Organophosphorus pesticide residues in Mexican commercial pasteurized milk. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2003; 51:4468-4471.
100. Sanghi R, Pillai MK, Jayalekshmi TR, Nair A. Organochlorine and organophosphorus pesticide residues in breast milk from Bhopal, Madhya Pradesh, India. *Hum Exp Toxicol* 2003; 22:73-76.
101. Casey KA. 2005. Chlorpyrifos in breast milk? : University of Tennessee.
102. EPA C. 2008. Evidence on the Developmental and Reproductive Toxicity of Chlorpyrifos. Reproductive and Cancer Hazard Assessment Branch, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency. http://oehha.ca.gov/prop65/hazard_idenf/pdf_zip/ChlorpyrifosHID0908.pdf.
103. Ostrea EM, Jr., Bielawski DM, Posecion NC. Meconium analysis to detect fetal exposure to neurotoxicants. *Arch Dis Child* 2006; 91:628-629.
104. Ostrea EM, Jr., Bielawski DM, Posecion NC, Corrión M, Villanueva-Uy E, Bernardo RC, Jin Y, Janisee JJ, Ager JW. Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides. *Environ Res* 2009; 109:116-122.
105. Huen K, Bradman A, Harley K, Yousefi P, Boyd Barr D, Eskenazi B, Holland N. Organophosphate pesticide levels in blood and urine of women and newborns living in an agricultural community. *Environ Res* 2012; 117:8-16.
106. Muñoz-Quezada MT, Iglesias V, Lucero B, Steenland K, Barr DB, Levy K, Ryan PB, Alvarado S, Concha C. Predictors of exposure to organophosphate pesticides in schoolchildren in the Province of Talca, Chile. *Environ Int* 2012; 47:28-36.
107. Lein PJ, Bonner MR, Farahat FM, Olson JR, Rohlman DS, Fenske RA, Lattal KM, Lasarev MR, Galvin K, Farahat TM, Anger WK. Experimental strategy for translational studies of organophosphorus pesticide neurotoxicity based on real-world occupational exposures to chlorpyrifos. *Neurotoxicology* 2012; 33:660-668.
108. Rodríguez T, Younglove L, Lu C, Funez A, Weppner S, Barr DB, Fenske RA. Biological monitoring of pesticide exposures among applicators and their children in Nicaragua. *Int J Occup Environ Health* 2006; 12:312-320.
109. Jirachaiyabhas V, Visuthismajarn P, Hore P, Robson MG. Organophosphate pesticide exposures of traditional and integrated pest management farmers from working air conditions: a case study in Thailand. *International journal of occupational and environmental health* 2004; 10:289-295.
110. Fortenberry GZ, Meeker JD, Sanchez BN, Barr DB, Panuwet P, Bellinger D, Schnaas L, Solano-Gonzalez M, Ettinger AS, Hernandez-Avila M, Hu H, Tellez-Rojo MM. Urinary 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPY) in pregnant women from Mexico City: Distribution, temporal variability, and relationship with child attention and hyperactivity. *Int J Hyg Environ Health* 2013;
111. Liu J, Parsons L, Pope C. Comparative effects of parathion and chlorpyrifos on extracellular endocannabinoid levels in rat hippocampus: influence on cholinergic toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2013; 272:608-615.
112. Cole TB, Fisher JC, Burbacher TM, Costa LG, Furlong CE. Neurobehavioral assessment of mice following repeated postnatal exposure to chlorpyrifos-oxon. *Neurotoxicology and Teratology* 2012; 34:311-322.
113. Haviland JA, Butz DE, Porter WP. Long-term sex selective hormonal and behavior alterations in mice exposed to low doses of chlorpyrifos in utero. *Reproductive Toxicology* 2010; 29:74-79.
114. Starks SE, Hoppin JA, Kamel F, Lynch CF, Jones MP, Alavanja MC, Sandler DP, Gerr F. Peripheral nervous system function and organophosphate pesticide use among licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives* 2012; 120:515-520.
115. Gatto NM, Cockburn M, Bronstein J, Manthripragada AD, Ritz B. Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. *Environmental Health Perspectives* 2009; 117:1912-1918.
116. Dhillon AS, Tarbutton GL, Levin JL, Plotkin GM, Lowry LK, Nalbone JT, Shepherd S. Pesticide/environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas. *Journal of agromedicine* 2008; 13:37-48.
117. Steenland K, Dick RB, Howell RJ, Chrislip DW, Hines CJ, Reid TM, Lehman E, Laber P, Krieg EF, Jr., Knott C. Neurologic function among termiticide applicators exposed to chlorpyrifos. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108:293-300.
118. Watts M. 2013. Chlorpyrifos. Pesticide Action Network Asia & the Pacific.

119. Slotkin TA. Does early-life exposure to organophosphate insecticides lead to prediabetes and obesity? *Reproductive toxicology* 2011; 31:297-301.
120. Fortenberry GZ, Hu H, Turyk M, Barr DB, Meeker JD. Association between urinary 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol, a metabolite of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl, and serum T4 and TSH in NHANES 1999-2002. *Sci Total Environ* 2012; 424:351-355.
121. Slotkin TA, Cooper EM, Stapleton HM, Seidler FJ. Does thyroid disruption contribute to the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos? *Environ Toxicol Pharmacol* 2013; 36:284-287.
122. De Angelis S, Tassinari R, Maranghi F, Eusepi A, Di Virgilio A, Chiarotti F, Ricceri L, Venerosi Pesciolini A, Gilardi E, Moracci G, Calamandrei G, Olivieri A, Mantovani A. Developmental exposure to chlorpyrifos induces alterations in thyroid and thyroid hormone levels without other toxicity signs in CD-1 mice. *Toxicol Sci* 2009; 108:311-319.
123. Jeong SH, Kim BY, Kang HG, Ku HO, Cho JH. Effect of chlorpyrifos-methyl on steroid and thyroid hormones in rat F0- and F1-generations. *Toxicology* 2006; 220:189-202.
124. World Health Organization. 2010. Exposure to lead: A major public health concern. Geneva: International Programme on Chemical Safety.
125. Hu H. Bone lead as a new biologic marker of lead dose: recent findings and implications for public health. *Environmental Health Perspectives* 1998; 106:961.
126. Fewtrell L, Kaufmann R, Prüss-Üstün A. Assessing the environmental burden of disease at national and local levels. 2003;
127. Centers for Disease Control and Prevention. 2010. Guidelines for the Identification and Management of Lead Exposure in Pregnant and Lactating Women. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention.
128. World Health Organization. 2009. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization.
129. Mendola P, Messer LC, Rappazzo K. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female. *Fertil Steril* 2008; 89:e81-e94.
130. Iavicoli I, Fontana L, Bergamaschi A. The effects of metals as endocrine disruptors. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 2009; 12:206-223.
131. Gollenberg AL, Hediger ML, Lee PA, Himes JH, Louis GMB. Association between lead and cadmium and reproductive hormones in peripubertal US girls. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:1782.
132. Pollack AZ, Schisterman EF, Goldman LR, Mumford SL, Albert PS, Jones RL, Wactawski-Wende J. Cadmium, lead, and mercury in relation to reproductive hormones and anovulation in premenopausal women. *Environmental Health Perspectives* 2011; 119:1156.
133. Mendola P, Messer LC, Rappazzo K. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female. *Fertility and sterility* 2008; 89:e81-e94.
134. Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, Euling SY, Pfahles-Hutchens A, Bethel J. Blood lead concentration and delayed puberty in girls. *New England Journal of Medicine* 2003; 348:1527-1536.
135. Wu T, Buck GM, Mendola P. Blood lead levels and sexual maturation in US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Environmental Health Perspectives* 2003; 111:737.
136. Eum K-D, Weisskopf MG, Nie LH, Hu H, Korrick SA. Cumulative Lead Exposure and Age at Menopause in the Nurses' Health Study Cohort. *Environ Health Perspect* 2014;
137. Popovic M, McNeill FE, Chettle DR, Webber CE, Lee CV, Kaye WE. Impact of occupational exposure on lead levels in women. *Environ Health Perspect* 2005; 113:478-484.
138. Mendola P, Brett K, DiBari JN, Pollack AZ, Tandon R, Shenassa ED. Menopause and lead body burden among US women aged 45-55, NHANES 1999-2010. *Environmental research* 2013;
139. DiGangi J, Blum A, Bergman A, de Wit CA, Lucas D, Mortimer D, Schecter A, Scheringer M, Shaw SD, Webster TF. San Antonio Statement on brominated and chlorinated flame retardants. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:A516-518.
140. Stapleton HM, Sharma S, Getzinger G, Ferguson PL, Gabriel M, Webster TF, Blum A. Novel and High Volume Use Flame Retardants in US Couches Reflective of the 2005 PentaBDE Phase Out. *Environmental Science & Technology* 2012; 46:13432-13439.
141. United Nations. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants- Work programmes on new persistent organic pollutants. 2010; UNEP/POPS/COP.5/15.
142. Zota AR, Linderholm L, Park J-S, Petreas M, Guo T, Privalsky ML, Zoeller RT, Woodruff TJ. Temporal Comparison of PBDEs, OH-PBDEs, PCBs, and OH-PCBs in the Serum of Second Trimester Pregnant Women Recruited from San Francisco General Hospital, California. *Environmental Science & Technology* 2013; 47:11776-11784.
143. Geyer HJ, Schramm KW, Darnerud PO, Aune M, Feicht EA, Fried KW, Henkelmann B, Lenoir D, Schmid P, McDonald TA. Terminal elimination half-lives of the brominated flame retardants

TBBPA, HBCD, and lower brominated PBDEs in humans. *Organohalogen Compounds* 2004; 66:3867-3872.

144. Trudel D, Scheringer M, von Goetz N, Hungerbühler K. Total consumer exposure to polybrominated diphenyl ethers in North America and Europe. *Environmental Science & Technology* 2011; 45:2391-2397.
145. Butte W, Heinzow B. Pollutants in house dust as indicators of indoor contamination. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, Vol 175 2002; 175:1-46.
146. Shaw SD, Berger ML, Brenner D, Kannan K, Lohmann N, Pöpke O. Bioaccumulation of polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in the northwest Atlantic marine food web. *Science of the Total Environment* 2009; 407:3323-3329.
147. Sindiku O, Babayemi J, Osibanjo O, Schlummer M, Schlupe M, Weber R. 2012. Assessing BFRs and POP-PBDEs in e-waste polymers in Nigeria. *DIOXIN*.
148. Toxics Link. 2011. Brominated Flame Retardants Spreading the Fire.
149. Samsonek J, Puype F. Occurrence of brominated flame retardants in black thermo cups and selected kitchen utensils purchased on the European market. *Food Additiv Contam Part A* 2013; <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.19442013.19829246>.
150. Stapleton HM, Eagle S, Sjödin A, Webster TF. Serum PBDEs in a North Carolina Toddler Cohort: Associations with Handwipes, House Dust, and Socioeconomic Variables. *Environmental Health Perspectives* 2012; 120:1049.
151. La Guardia MJ, Hale RC, Harvey E. Detailed polybrominated diphenyl ether (PBDE) congener composition of the widely used penta-, octa-, and deca-PBDE technical flame-retardant mixtures. *Environmental Science & Technology* 2006; 40:6247-6254.
152. Johnson PI, Stapleton HM, Sjödin A, Meeker JD. Relationships between polybrominated diphenyl ether concentrations in house dust and serum. *Environ Sci Technol* 2010; 44:5627-5632.
153. Rose M, Bennett DH, Bergman A, Fangstrom B, Pessah IN, Hertz-Picciotto I. PBDEs in 2-5 year-old children from California and associations with diet and indoor environment. *Environmental Science & Technology* 2010; 44:2648-2653.
154. Zota AR, Adamkiewicz G, Morello-Frosch RA. Are PBDEs an environmental equity concern? Exposure disparities by socioeconomic status. *Environmental Science & Technology* 2010; 44:5691-5692.
155. Hites RA. Polybrominated diphenyl ethers in the environment and in people: a meta-analysis of concentrations. *Environmental Science & Technology* 2004; 38:945-956.
156. Zota AR, Rudel RA, Morello-Frosch RA, Brody JG. Elevated house dust and serum concentrations of PBDEs in California: unintended consequences of furniture flammability standards? *Environmental Science & Technology* 2008; 42:8158-8164.
157. Stapleton HM, Sjödin A, Jones RS, Niehüser S, Zhang Y, Patterson Jr DG. Serum levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in foam recyclers and carpet installers working in the United States. *Environmental Science & Technology* 2008; 42:3453-3458.
158. Jakobsson K, Thuresson K, Rylander L, Sjödin A, Hagmar L, Bergman Å. Exposure to polybrominated diphenyl ethers and tetrabromobisphenol A among computer technicians. *Chemosphere* 2002; 46:709-716.
159. Shaw SD, Berger ML, Harris JH, Yun SH, Wu Q, Liao C, Blum A, Stefani A, Kannan K. Persistent organic pollutants including polychlorinated and polybrominated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in firefighters from Northern California. *Chemosphere* 2013;
160. Bi X, Thomas GO, Jones KC, Qu W, Sheng G, Martin FL, Fu J. Exposure of electronics dismantling workers to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, and organochlorine pesticides in South China. *Environmental Science & Technology* 2007; 41:5647-5653.
161. Athanasiadou M, Cuadra SN, Marsh G, Bergman A, Jakobsson K. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and bioaccumulative hydroxylated PBDE metabolites in young humans from Managua, Nicaragua. *Environmental Health Perspectives* 2008; 116:400-408.
162. Zoeller RT, Tan SW, Tyl RW. General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. *Critical Reviews in Toxicology* 2007; 37:11-53.
163. Hallgren S, Darnerud PO. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and chlorinated paraffins (CPs) in rats - testing interactions and mechanisms for thyroid hormone effects. *Toxicology* 2002; 177:227-243.
164. Hallgren S, Sinjari T, Hakansson H, Darnerud PO. Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid hormone and vitamin A levels in rats and mice. *Archives of Toxicology* 2001; 75:200-208.
165. Szabo DT, Richardson VM, Ross DG, Diliberto JJ, Kodavanti PRS, Birnbaum LS. Effects of perinatal PBDE exposure on hepatic phase I, phase II, phase III, and deiodinase 1 gene expression involved in thyroid hormone metabolism in male rat pups. *Toxicological Sciences* 2009; 107:27-39.

166. Stapleton HM, Kelly SM, Pei R, Letcher RJ, Gunsch C. Metabolism of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) by human hepatocytes in vitro. *Environmental Health Perspectives* 2009; 117:197-202.
167. Meerts IA, van Zanden JJ, Luijckx EA, van Leeuwen-Bol I, Marsh G, Jakobsson E, Bergman A, Brouwer A. Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin in vitro. *Toxicol Sci* 2000; 56:95-104.
168. Kitamura S, Shinohara S, Iwase E, Sugihara K, Uramaru N, Shigematsu H, Fujimoto N, Ohta S. Affinity for thyroid hormone and estrogen receptors of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers. *Journal of Health Science* 2008; 54:607-614.
169. Li F, Xie Q, Li XH, Li N, Chi P, Chen JW, Wang ZJ, Hao C. Hormone activity of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on human thyroid receptor-beta: in vitro and in silico investigations. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:602-606.
170. Chevrier J, Harley KG, Bradman A, Gharbi M, Sjödin A, Eskenazi B. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants and thyroid hormone during pregnancy. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:1444-1449.
171. Herbstman J, Sjödin A, Alperberg BJ, Witter FR, Halden RU, Patterson DG, Panny S, Needham LL, Goldman LR. Birth delivery mode modifies the associations between prenatal polychlorinated biphenyl (PCB) and polybrominated diphenyl ether (PBDE) and neonatal thyroid hormone levels. *Environ Health Perspect* 2008; 116:1376-1382.
172. Zota AR, Park JS, Wang Y, Petreas M, Zoeller RT, Woodruff TJ. Polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated polybrominated diphenyl ethers, and measures of thyroid function in second trimester pregnant women in California. *Environmental Science & Technology* 2011; 45:7896-7905.
173. Abdelouahab N, Langlois M-F, Lavoie L, Corbin F, Pasquier J-C, Takser L. Maternal and cord-blood thyroid hormone levels and exposure to polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls during early pregnancy. *American Journal of Epidemiology* 2013; 178:701-713.
174. Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40:3-15.
175. Smallridge RC, Glinoor D, Hollowell JG, Brent G. Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know? *Thyroid* 2005; 15:54-59.
176. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549-555.
177. Herbstman JB, Sjödin A, Kurzon M, Lederman SA, Jones RS, Rauh V, Needham LL, Tang D, Niedzwiecki M, Wang RY. Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118:712.
178. Eskenazi B, Chevrier J, Rauch SA, Kogut K, Harley KG, Johnson C, Trujillo C, Sjödin A, Bradman A. In utero and childhood polybrominated diphenyl ether (pbde) exposures and neurodevelopment in the CHAMACOS Study. *Environmental Health Perspectives* 2013; 121:257.
179. Hoffman K, Adgent M, Goldman BD, Sjödin A, Daniels JL. Lactational exposure to polybrominated diphenyl ethers and its relation to social and emotional development among toddlers. *Environmental Health Perspectives* 2012; 120:1438.
180. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the US population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2008; 116:39-44.
181. Martina CA, Weiss B, Swan SH. Lifestyle behaviors associated with exposures to endocrine disruptors. *Neurotoxicology* 2012; 33:1427-1433.
182. Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, Chang JY, Ye X, Calafat AM, Michels KB. Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1368-1372.
183. Yang CZ, Yaniger SI, Jordan VC, Klein DJ, Bittner GD. Most plastic products release estrogenic chemicals: a potential health problem that can be solved. *Environ Health Perspect* 2011; 119:989-996.
184. Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB, Buxton HT. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environmental science & technology* 2002; 36:1202-1211.
185. Cozar A, Echevarria F, Gonzalez-Gordillo JI, Irigoien X, Ubeda B, Hernandez-Leon S, Palma AT, Navarro S, Garcia-de-Lomas J, Ruiz A, Fernandez-de-Puelles ML, Duarte CM. Plastic debris in the open ocean. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014; 111:10239-10244.
186. Barkhem T, Carlsson B, Nilsson Y, Enmark E, Gustafsson J, Nilsson S. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists. *Mol Pharmacol* 1998; 54:105-112.

187. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139:4252-4263.
188. Cao J, Mickens JA, McCaffrey KA, Leyrer SM, Patisaul HB. Neonatal Bisphenol A exposure alters sexually dimorphic gene expression in the postnatal rat hypothalamus. *Neurotoxicology* 2012; 33:23-36.
189. Patisaul HB, Fortino AE, Polston EK. Neonatal genistein or bisphenol-A exposure alters sexual differentiation of the AVPV. *Neurotoxicol Teratol* 2006; 28:111-118.
190. Rubin BS, Lenkowski JR, Schaeberle CM, Vandenberg LN, Ronshem PM, Soto AM. Evidence of altered brain sexual differentiation in mice exposed perinatally to low, environmentally relevant levels of bisphenol A. *Endocrinology* 2006; 147:3681-3691.
191. Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:13056-13061.
192. Kundakovic M, Gudsnuik B, Franks B, Madrid J, Miller RL, Perera FP, Champagne FA. Sex-specific epigenetic disruption and behavioral changes following low-dose in utero bisphenol A exposure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013; 110:9956-9961.
193. Yeo M, Berglund K, Hanna M, Guo JU, Kittur J, Torres MD, Abramowitz J, Busciglio J, Gao Y, Birnbaumer L, Liedtke WB. Bisphenol A delays the perinatal chloride shift in cortical neurons by epigenetic effects on the Kcc2 promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;
194. Prins GS, Hu WY, Shi GB, Hu DP, Majumdar S, Li G, Huang K, Nelles J, Ho SM, Walker CL, Kajdacsy-Balla A, van Breenen RB. Bisphenol A Promotes Human Prostate Stem-Progenitor Cell Self-Renewal and Increases In Vivo Carcinogenesis in Human Prostate Epithelium. *Endocrinology* 2014; en20131955.
195. Prins GS, Tang WY, Belmonte J, Ho SM. Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102:134-138.
196. Greathouse KL, Bredfeldt T, Everitt JJ, Lin K, Berry T, Kannan K, Mittelstadt ML, Ho SM, Walker CL. Environmental estrogens differentially engage the histone methyltransferase EZH2 to increase risk of uterine tumorigenesis. *Mol Cancer Res* 2012; 10:546-557.
197. Leranth C, Hajszan T, Szigeti-Buck K, Bober J, MacLusky NJ. Bisphenol A prevents the synaptic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates. *Proc Nat Acad Sci* 2008; 105:14187-14191.
198. Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol* 2013; 42:132-155.
199. Takeda Y, Liu X, Sumiyoshi M, Matsushima A, Shimohigashi M, Shimohigashi Y. Placenta expressing the greatest quantity of bisphenol A receptor ERR{gamma} among the human reproductive tissues: Predominant expression of type-I ERRgamma isoform. *J Biochem* 2009; 146:113-122.
200. Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC, Thomas S, Thomas BF, Hassold TJ. Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr Biol* 2003; 13:546-553.
201. Calhoun KC, Padilla-Banks E, Jefferson WN, Liu L, Gerrish KE, Young SL, Wood CE, Hunt PA, Vandevoort CA, Williams CJ. Bisphenol A exposure alters developmental gene expression in the fetal rhesus macaque uterus. *PLoS One* 2014; 9:e85894.
202. Hunt PA, Lawson C, Gieske M, Murdoch B, Smith H, Marre A, Hassold T, VandeVoort CA. Bisphenol A alters early oogenesis and follicle formation in the fetal ovary of the rhesus monkey. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012; 109:17525-17530.
203. Craig ZR, Wang W, Flaws JA. Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear receptor signaling. *Reproduction* 2011; 142:633-646.
204. Wolstenholme JT, Taylor JA, Shetty SR, Edwards M, Connelly JJ, Rissman EF. Gestational exposure to low dose bisphenol A alters social behavior in juvenile mice. *PloS one* 2011; 6:e25448.
205. Braun JM, Yoltan K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, Lanphear BP. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1945-1952.
206. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yoltan K, Ye X, Dietrich KN, Lanphear BP. Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics* 2011; 128:873-882.
207. Bellinger DC, Trachtenberg F, Zhang A, Tavares M, Daniel D, McKinlay S. Dental amalgam and psychosocial status: the New England Children's Amalgam Trial. *Journal of dental research* 2008; 87:470-474.
208. Aguiar A, Eubig PA, Schantz SL. Attention deficit/hyperactivity disorder: a focused overview for children's environmental health researchers. *Environ Health Perspect* 2010; 118:1646-1653.

209. Yan S, Song W, Chen Y, Hong K, Rubinstein J, Wang HS. Low-dose bisphenol A and estrogen increase ventricular arrhythmias following ischemia-reperfusion in female rat hearts. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 2013; 56:75-80.



Hormone Science to Health

<http://endocrine.org>



un futuro sin tóxicos

<http://ipen.org>