

Neurotóxicos medioambientales (III). Organoclorados, organobromados y bisfenol A: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal

J.A. Ortega García, J. Ferrís i Tortajada¹, A. Cánovas Conesa², L. Claudio-Morales³, O. Berbel Tornero¹, P. Lupiáñez Callado¹

Paediatric Environmental Health Speciality Unit (PEHSU-Murcia). Hospital Materno Infantil Universitario «Virgen de la Arrixaca». Murcia. ¹PEHSU-Valencia. Hospital Infantil Universitario «La Fe». Valencia. ²Facultad de Química. Universidad de Valencia. ³Department of Community and Preventive Medicine. Mount Sinai School of Medicine. Nueva York. Estados Unidos

Resumen

Objetivos: 1) divulgar entre los pediatras la neurotoxicidad de: a) organoclorados (policlorobifenilos o *polychlorinated biphenyls* [PCB], dioxinas o policlorodibenzoparadioxinas [PCDD] y furanos o policlorodibenzofuranos [PCDF]); b) organobromados (retardantes de llama bromados [BFR] y polibromodifenil éteres [PBDE]), y c) el bisfenol A (BPA); y 2) recomendar las medidas preventivas para minimizar/eliminar la exposición fetal, infantil y juvenil. **Material y métodos:** Revisión bibliográfica sistemática de los efectos de los PCB, PCDD, PCDF, BFR y BPA en el sistema nervioso en desarrollo. Búsqueda en Medline, Science Citation Index y Embase de los últimos 20 años de los trabajos observacionales de exposición a bajas dosis en humanos y de experimentación en animales. **Resultados:** 1) La dieta es la principal fuente de exposición; 2) los mecanismos de acción neurotóxica de PCB, PCDD y PCDF incluyen la activación del receptor Ah, alteraciones en los niveles de neurotransmisores y de las hormonas tiroideas; 3) la exposición fetal humana a PCDD, PCDF y PCB provoca: trastornos del aprendizaje, déficit en el coeficiente de inteligencia y en el de atención e hiperactividad; 4) el incremento de la producción de plásticos ha provocado el aumento de BFR y BPA; 5) los PBDE actúan sobre el eje hormonal tiroideo y por acciones directas en los mecanismos de señalización y crecimiento cerebral; 6) animales de experimentación expuestos a PBDE presentan, desde el nacimiento, trastornos en el aprendizaje y neuromotores; 7) en animales de experimentación, la exposición prenatal a BPA se relaciona con alteraciones de la conducta sexual, del eje hipotálamo-gonadal, anomalías cromosómicas y alteraciones de la plasticidad de las sinapsis; 8) carecemos de datos de exposición en España, sobre todo respecto a BFR y BPA. **Conclusiones:** 1) los efectos de los BFR pueden ser aditivos a los de los PCB; 2) no existe un «nivel seguro» de exposición de estas sustancias para la protección del cerebro en desarrollo; 3) los pediatras debemos recomendar alternativas para minimizar/eliminar los PCB, PCDD, PCDF, BFR y BPA.

Palabras clave

Exposición prenatal, bifenilos policlorados, dioxinas, furanos, retardantes de llama bromados, éteres polibromodifenilos, bisfenol A, neurotoxicidad, salud medioambiental pediátrica

Abstract

Title: Environmental neurotoxins (III). Organochlorines, organobromines and bisphenol A: adverse effects on the fetal and postnatal nervous systems.

Objective: To inform pediatricians of the neurotoxicity of organochlorine compounds (polychlorinated biphenyls [PCBs], polychlorinated dibenzo-p-dioxins [PCDDs] and polychlorinated dibenzo-furans [PCDFs]); organobromines (brominated flame retardants [BFRs] and polybrominated diphenyl ethers [PBDEs]) and bisphenol A (BPA). We also discuss preventive measures that can minimize or eliminate their use in fetal, childhood and adolescent environments. **Material and methods:** A systematic literature search was carried out to explore the effects of PCBs, PCDDs, PCDFs, BFRs, PBDEs and BPA, which are toxic to the developing central nervous system. The search was carried out in the Medline, Science Citation Index and Embase databases and involved observational studies on low-dose exposure in humans and in laboratory animals over the past 20 years. **Results:** 1) Diet is the main source of exposure. 2) The neurotoxic mechanisms of PCBs, PCDDs and PCDFs include the activation of the Ah receptor and changes in neurotransmitter and thyroid hormone levels. 3) The human fetus exposure to PCDDs, PCDFs and PCBs cause learning disabilities, low intelligence quotient, attention deficit and hyperactivity. 4) The growing use of plastics has resulted in an increase in BFRs and BPA. 5) The PBDEs act on the thyroid hormone axis and, in a direct manner, on the signaling mechanisms and brain growth. 6) Laboratory animals prenatally exposed to PBDEs are born with learning disabilities and motor deficits. 7) In laboratory animals, prenatal exposure to BPA is related to alterations in sexual behavior, alterations in the hypothalamic-gonadal axis, chromosomal anomalies and changes in synaptic plasticity. 8) In Spain, we lack exposure data, especially concerning BFRs and BPA. **Conclusions:** 1) BFRs plus PCBs may have an additive effect. 2) There is no safe level of exposure to these toxic compounds in terms of protecting the developing brain. 3) Pediatricians should recommend alternatives to minimize or eliminate the PCBs, PCDDs, PCDFs, BFRs and BPA.

Keywords

Prenatal exposure, polychlorinated biphenyls, dioxins, furans, brominated flame retardants, polybrominated diphenyl ethers, bisphenol A, neurotoxicity, pediatric environmental health

Introducción

Un gran número de sustancias químicas tóxicas, persistentes y bioacumulativas (TPB) interfieren en el desarrollo normal del sistema nervioso central (SNC)^{1,2}. Los organoclorados (policlorobifenilos o *polychlorinated biphenyls*, las dioxinas o policlorodibenzoparadioxinas y furanos o policlorodibenzofuranos) y los organobromados o *bromated flame retardants* (polibromodifenil éteres) son tóxicos, persistentes y bioacumulativos. Los TPB son los productos químicos más problemáticos a los que están expuestos los ecosistemas. Son extremadamente peligrosos por las siguientes características: toxicidad, persistencia, bioacumulación (en los tejidos grasos, con progresivo aumento y concentración en la cadena trófica de alimentos) y potencial de transporte a larga distancia (contaminando regiones lejanas de su punto de emisión). Llegan a nuestro organismo a través de una exposición ambiental «de fondo», continua, en dosis muy bajas; fundamentalmente, a través de la dieta, sobre todo a partir de las grasas³. El bisfenol A o BPA es un monómero usado en la fabricación de plásticos, que constituye el prototipo de una nueva categoría de tóxicos no halogenados y persistentes, con gran interés científico por su amplio uso y la escasez de datos sobre su neurotoxicidad fetal⁴.

La intención en este artículo es revisar y divulgar el conocimiento actual de la neurotoxicidad de PCB, PCDD, PCDF, BFR (PBDE) y BPA y sus efectos en el neurodesarrollo y las funciones cerebrales, ya que la bibliografía pediátrica habitual carece de información útil para consultar.

Dioxinas, furanos y policlorobifenilos

Las PCDD y los PCDF constituyen un grupo de hidrocarburos tricíclicos aromáticos. Están omnipresentes en cualquier parte del planeta y la dispersión atmosférica es su principal medio de transporte hasta depositarse en el ecosistema animal. Las PCDD están compuestas por dos anillos de benceno enlazados por dos átomos de oxígeno y, los PCDF, por dos anillos bencénicos enlazados por un átomo de oxígeno y un enlace entre dos átomos de carbono. Existen 75 variedades de PCDD y 135 de PCDF.

Aunque, en teoría, se pueden formar por procesos naturales como los incendios forestales, la presencia de variedades tóxicas en el medio ambiente es de origen predominantemente antropogénico. A pesar de que nunca se han fabricado de manera intencionada, se forman como subproductos no deseados en los procesos térmicos y químicos entre 250 y 400 °C en presencia de cloro, bromo, flúor, y compuestos orgánicos alifáticos o aromáticos en diversos procesos industriales (tabla 1)⁵.

Los bifenilos policlorados son sustancias químicas utilizadas con distintos fines industriales (aceites lubricantes, revestimientos y como materiales aislantes en transformadores eléctricos, condensadores, equipos hidráulicos, sistemas de calefacción, pinturas, pesticidas...). Su producción está prohibida desde 1986 (Directiva 85/467), por su persistencia en el ambiente, bioacumulación y toxicidad. Sin embargo, las excepciones a la norma permiten que los

TABLA 1

Principales industrias emisoras de PCDD y PCDF⁵

Procesos de combustión industriales
Plantas incineradoras
Procesos químicos de fabricación de pesticidas y compuestos clorados
Tráfico rodado
Procesos de pirolisis
Industrias siderometalúrgicas
Reciclado de metales
Obtención de cloro con electrodos de grafito
Incendios industriales (transformadores, material eléctrico, plásticos, pesticidas, etc.) domésticos y de vertederos de basuras
Industria maderera
Retardantes de llama bromados
Refinería petroquímica
Industria alimentaria (recuperación de grasas animales)
Industria textil (especialmente tintes)
Blanqueado de pulpa de papel

PCB todavía existan en muchos transformadores eléctricos, depósitos y vertederos con residuos peligrosos. De las 200.000 Tm producidas en Europa Occidental desde 1930, el 60% se usaron para la fabricación de transformadores de distribución eléctrica, diluidos en una proporción próxima al 50% con triclorobenceno, y bajo la denominación, entre otras, de piraleno. En septiembre de 1996, se aprobó la Directiva Comunitaria 96/59, cuya finalidad era controlar, inventariar y eliminar los equipos de PCB antes del 2010.

La mayoría de PCB, por la similitud estructural con los PCDD y PCDF, se denominan *dioxin-like*, y presentan acciones biológicas y efectos adversos en la salud humana idénticos a dichas sustancias. Por ello, comentaremos conjuntamente a los PCDD, PCDF y PCB⁶.

Rutas de exposición

El 98% de la exposición humana a PCDD, PCDF y PCB se produce a través de la grasa dietética. Las concentraciones son mayores en la parte superior de la cadena alimentaria, que abarca las carnes vacuna y porcina, los productos lácteos y el pescado. La leche materna presenta valores elevados debido a su alto contenido graso. Esto explica por qué un bebé amamantado al pecho está expuesto durante los primeros meses de vida a una dosis significativa sobre el total de por vida (figura 1)^{7,8}.

Aunque los datos son escasos, los españoles ingieren un promedio de dioxinas y furanos superior al recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁹. Son tan ubicuas que, en sus últimas recomendaciones, se anima a que reduzcan los niveles a los mínimos posibles, concededores de la imposibilidad de alcanzar un nivel «0».

Estas sustancias están incluidas en el grupo de «las doce sucias» del Convenio Internacional de Estocolmo sobre TPB, en donde se insta a su paulatina eliminación.

Edad	Exposición
> 20 años	•• 2X
10-14 años	•••••••• 1-16X
5-9 años	•••••••••• 1-27X
1-4 años	•••••••••••• 1-32X
Lactancia materna	•••••••••••••••••••• 34-53X

Figura 1. Dioxinas: exposición en la dieta⁷. • = 1 pg/kg/día (límite recomendado de exposición crónica de la US Agency for Toxic Substances and Disease Registry)

Estudios en animales

Los primates expuestos a dioxinas durante la gestación a través de la dieta materna (5-25 ppb de dioxina) muestran déficit en el aprendizaje y alteraciones en las pruebas de discriminación/inversión de formas¹⁰. Los expuestos desde el nacimiento hasta las veinte semanas de edad, con una dieta con bajas concentraciones de PCB, mostraron a los 2,5 y 5 años de edad disminuciones significativas de las capacidades de rendimiento y aprendizaje¹¹. Además, mostraron alteraciones conductuales e incapacidad de inhibir respuestas inapropiadas¹². Los primates afectados tenían niveles de PCB en sangre de 2-3 ppb, similar a los niveles de la población humana en general. Efectos similares sobre el aprendizaje y el comportamiento, inclusive hiperactividad, se producen en los primates expuestos al PCB poco tiempo después del nacimiento^{13,14}.

Los roedores expuestos prenatalmente a PCB desarrollaron discriminación visual reducida, alteraciones del nivel de actividad y deterioro del aprendizaje^{15,16}. Se aprecian efectos en dosis de exposición materna tan bajas que no se puede identificar un nivel de dosis inocua.

Estudios en humanos

A finales de la década de los sesenta y principios de los setenta, dos episodios de exposición humana accidental a PCB mediante aceite de arroz contaminado en Japón y Taiwán provocaron efectos graves en el desarrollo de niños expuestos prenatalmente¹⁷. El feto era mucho más sensible que las madres y se observaron numerosas anormalidades, como bajo peso al nacer, hiperpigmentación cutánea, hipertrofia gingival, edema palpebral y alteraciones en la dentición. La toxicidad neurológica incluía desde alteraciones conductuales, hiperactividad, hasta déficit del coeficiente intelectual¹⁸.

Otros estudios han examinado los efectos sobre el desarrollo neurológico de las exposiciones a niveles bajos de PCB encontrados en el ambiente. En recién nacidos, los efectos de la exposición prenatal a dosis bajas de PCB incluyen disminución del peso al nacer y de la circunferencia craneal, prematuridad, así como inmadurez motora, reflejos anormales, respuestas con sobresalto y menor reconocimiento visual¹⁹⁻²¹.

En lactantes y niños pequeños, la exposición prenatal a PCB está asociada con una variedad de alteraciones cognitivas (reducción de la memoria y atención, disminución de la capacidad verbal y en el procesamiento de la información), retraso del desarrollo psicomotor y alteraciones emocionales y conductuales (disminución del déficit de atención sostenida y concentración, y del juego de alto nivel, aumento de la conducta introvertida y deprimida, e hiperactividad)²²⁻²⁸.

En la preadolescencia, la exposición prenatal a PCB produce retraso de la lectura comprensiva, disminución del coeficiente de inteligencia total y verbal, y pérdida de memoria y atención²⁹.

Todos los efectos en la salud están asociados con la exposición prenatal a PCB excepto la hiperactividad, la cual está asociada con los niveles en sangre encontrados a los 42 meses de edad. Las exposiciones durante la lactancia y posnatales a PCB y dioxinas no están relacionadas con el desarrollo cognitivo, lo que parece indicar una mayor importancia de la exposición fetal a PCB sobre los efectos neurológicos³⁰.

Mecanismos de toxicidad neurológica

No hay una comprensión completa de los mecanismos de acción de las dioxinas y PCB en el desarrollo neurológico fetal e infantil. Debido a sus características químicas similares y coexistencia en los organismos, es difícil la distinción entre sus efectos tóxicos en los estudios epidemiológicos humanos.

La toxicidad de los PCDD y PCDF varía según la cantidad y posición de los átomos de cloro en su estructura molecular. La mayoría de sus manifestaciones tóxicas son mediadas por la adherencia y la activación del receptor celular (receptor Ah). La variedad de PCDD 2, 3, 7,8-tetraclorodibenceno-p-dioxina (con dos átomos de cloro en las posiciones 2, 3, 7, 8) es la más tóxica, por su mayor afinidad por el receptor Ah. Los PCDD, PCDF y los PCB *dioxin-like* forman un complejo con el receptor Ah que atraviesa el núcleo celular e interacciona con el ADN, alterando la producción y metabolismo de diversos factores de crecimiento, hormonas y receptores hormonales.

Muchos PCB que no se adhieren fácilmente al receptor Ah tienen actividad biológica y neurotóxica al interferir en las hormonas tiroideas por numerosos mecanismos, incluyendo el incremento de metabolismo y excreción a través de la inducción enzimática, interfiriendo en la transcripción genética mediada por las hormonas tiroideas y, posiblemente, desplazándola de sus proteínas transportadoras^{31, 32}.

Los niveles maternos elevados de PCB están asociados con disminuciones significativas en la tiroxina total, tanto en la madre como en el hijo/a, así como con niveles más elevados de hormona estimulante del tiroides (TSH) en la descendencia³³.

A pesar de que las exposiciones prenatales a PCB reducen los niveles de tiroxina, la síntesis de proteínas que depende de estas hormonas y que se realiza en el cerebro no se ve afectada por las dosis utilizadas³⁴. Este descubrimiento implica que los efectos en el neurodesarrollo de las exposiciones prenatales a PCB no son exclusivamente causadas por niveles disminuidos de hormona tiroidea.

Algunos PCB también alteran los niveles normales de neurotransmisores en el cerebro, como la dopamina, aunque la naturaleza del cambio depende de la estructura del PCB^{35,36}. Este efecto puede también estar relacionado con los retrasos en el desarrollo neurológico que se describen en los humanos expuestos a PCB en útero.

Retardantes de llama bromados. Éteres polibromodifenilos

Los retardantes de llama son sustancias químicas que se añaden a los plásticos y otras sustancias inflamables para evitar la propagación del fuego. Entre los centenares de sustancias químicas retardantes de llama, destacamos las que contienen bromo, conocidas como retardantes de llama bromados o *bromated flame retardants*. Estos productos se encuentran desde en la espuma de poliuretano presente en los forros de los muebles, hasta en las carcasas de plástico que tapizan ordenadores y otros electrodomésticos. Están presentes en todas las facetas de nuestra vida: la instalación eléctrica, las sillas, ordenadores, televisión, cojines, coches, aviones, espumas aislantes, cables... Podríamos decir que llenan nuestras vidas³⁷.

Los BFR son productos comercialmente disponibles desde la década de los sesenta, cuando la industria química encontró un nuevo uso para los *stocks* de bromo acumulados con la prohibición de su uso en los pesticidas. La demanda crece sobre todo a partir de los años ochenta, acompañando el incremento de la venta mundial de plástico y de la preocupación en el control de las medidas de propagación del fuego. Los BFR son añadidos al plástico, espuma, y textiles, y ocupan entre el 5 y el 30% de peso de estos materiales³⁸. Se utilizan: a) como componentes reactivos que se unen químicamente a los materiales; b) como aditivos, y en este caso, no están unidos mediante enlaces, y pueden escapar o lixiviarse al medioambiente con más facilidad.

Los 4 tipos más estudiados de BFR son los éteres polibromodifenilos (PBDE), polibromodifenilos (PBB), tetrabromobisfenol A (TBBPA) y el hexabromociclododecano (HBCD). Nos centraremos en los PBDE, porque son de los que más información tenemos³⁹.

Los PBDE son moléculas muy parecidas a las dioxinas y furanos. Existe una creciente preocupación en conocer su evaluación de riesgo en la comunidad científica. Millones de kilogramos alcanzan el medioambiente por la fabricación y uso industrial de estas sustancias, por el uso de los materiales que los contienen, una vez desechados, y por la incineración. El 75% de las emisiones alcanzará el suelo, un pequeño porcentaje el aire, y un 24,9% acabará en los sedimentos marinos.

La contaminación mundial de estas sustancias se ha incrementado de forma exponencial en las últimas décadas, con una contribución diferente de los distintos países. Así, los países nórdicos, desde la década de los setenta, preocupados por la presencia de estas sustancias, han conseguido controlar las

emisiones y vertidos al medioambiente aplicando medidas legislativas basadas en el principio de precaución para controlar las emisiones; en cambio, países como Estados Unidos, carentes de legislación, no sólo aumentan la presencia de estas sustancias, sino que su crecimiento es exponencial (figura 2)⁴⁰⁻⁴². En España carecemos de datos.

Rutas de exposición

La principal fuente de exposición humana a PBDE procede de la ingestión de alimentos contaminados. Durante el desarrollo fetal, los PBDE atraviesan la placenta con facilidad. Ésta puede ser la más importante ruta de exposición en términos de salud pública, por los potenciales efectos sobre los periodos críticos del desarrollo cerebral. Numerosos estudios muestran que los niveles encontrados en el feto, la placenta y la sangre materna son muy parecidos, con menos de un 2% de diferencia⁴³. Estas sustancias también tienen transferencia a través de la lactancia materna.

Toxicidad fetal

El periodo de máximo crecimiento del SNC va desde el tercer trimestre de gestación a los dos primeros años de vida, y está bajo una influencia determinante del sistema hormonal tiroideo⁴⁴. La neurotoxicidad de los PBDE se debe a las acciones indirectas sobre el eje hormonal tiroideo y por acciones directas en los mecanismos de señalización y crecimiento cerebral.

Las agresiones del SNC desde la octava semana de gestación hasta los dos años de vida son determinantes y capaces de provocar alteraciones en la inteligencia y en las habilidades psicomotoras⁴⁵⁻⁴⁸.

Los PBDE alteran la función tiroidea por dos mecanismos: al igual que las dioxinas, pueden activar las enzimas que disminuyen los niveles de hormonas tiroideas, o a través de unas enzimas de detoxificación (hidroxilación) que convierten algún PBDE en metabolitos estructuralmente parecidos con las hormonas tiroideas^{49, 50}. Estos metabolitos se unen a la proteína transportadora de tiroxina, alterando la función apropiada del sistema tiroideo^{51, 52}.

Como resultado de estos procesos, la exposición de PBDE produce disminución de los niveles de hormona tiroidea y cambios físicos glandulares^{49, 53}. Estos efectos son sinérgicos con los PCB y dioxinas sobre las hormonas tiroideas⁵⁴.

Algunos científicos piensan que la molécula de PBDE imita a las hormonas tiroideas y se une a la proteína transportadora de hormona tiroidea para alcanzar el cerebro fetal y concentrarse⁵⁵. Numerosos estudios proporcionan evidencia de que la exposición de PBDE daña el desarrollo neuronal. Ratones expuestos a PBDE presentan desde el nacimiento alteraciones en el aprendizaje y problemas motores que empeoran con el envejecimiento; un efecto similar a lo visto con los PCB⁵⁶⁻⁶⁰. En estudios de laboratorio, una sola dosis oral de 0,8 mg de PBDE por kg en el décimo día de vida, que equivaldría al momento de máximo crecimiento cerebral humano, sería capaz de provocar

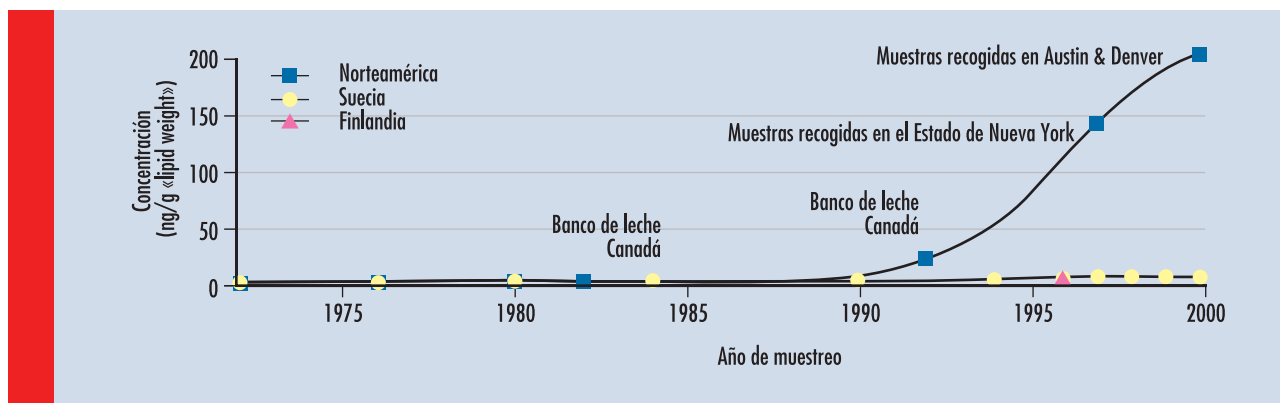


Figura 2. Evolución de las concentraciones de PBDE en la leche materna en Norteamérica y Europa

alteraciones en los impulsos nerviosos y daños de la función celular con alteraciones en los sistemas de comunicación interneuronal⁶¹.

Hasta la fecha, los efectos de los PBDE en el desarrollo neuronal sólo se han visto en animales. Sin embargo, los datos de exposición humana se acercan mucho a los datos que provocan lesión cerebral en ratones. Aunque carecemos de datos sobre la afectación neurológica en humanos: a) no se ha encontrado un «nivel seguro» en los estudios experimentales; b) los efectos de los PBDE pueden ser aditivos a los de los PCB; c) el cerebro humano es mucho más sofisticado que el de los ratones, por lo que pequeñas exposiciones en poblaciones susceptibles podrían ser muy importantes; d) existe un intervalo de variabilidad amplio (factor 50) de la carga de PBDE en la población, por lo que hay un segmento poblacional con una exposición en sus tejidos muy importante. En otras palabras, niños en el intervalo superior de exposición están en unos niveles muy similares a los que en ratones causan alteraciones neurológicas en el desarrollo. Actualmente, existe un gran interés científico por mejorar el conocimiento de los efectos neurotóxicos de estos productos.

Bisfenol A

El BPA^{4, 62-69} fue sintetizado en la década de los treinta como estrógeno sintético. La aparición del dietilestilbestrol en la misma época desplazó este tipo de investigaciones hasta que se descubrió que actuaba como estabilizante en la elaboración de policarbonatos plásticos empleados en envases y contenedores de uso común en la industria alimentaria y en el hogar (CD, carcasas de plástico...). Estudios posteriores revelaron su utilidad como ingrediente inerte en pesticidas, en especial funguicidas, así como en productos antioxidantes, retardantes de llama (como los usados en equipos informáticos) y estabilizantes de cloruro de polivinilo (PVC). El BPA es un ejemplo de sustancia cuya producción ha ido creciendo en los últimos años por su utilidad en la fabricación de policarbonatos y productos plásticos. Su amplio uso,

por tanto, asegura una extraordinaria difusión en el medio ambiente. Lo consideramos en este apartado como ejemplo de sustancia ampliamente utilizada y de la que se dispone de escasos datos sobre sus efectos neurotóxicos y de exposición humana.

Rutas de exposición

Son escasos los datos sobre la magnitud, frecuencia o probabilidad de exposición y contribución relativa de cada ruta y fuente de exposición a la cantidad total de exposición al BPA. Una fuente importante de exposición a BPA es la dieta. El bisfenol A está presente en las latas de conserva con recubrimiento interior de resina epoxi, los selladores dentales y los biberones de policarbonato. El BPA atraviesa fácilmente la placenta.

Toxicidad fetal en animales de experimentación

Los datos sobre su neurotoxicidad son escasos y en animales de experimentación. La exposición prenatal a BPA se asocia con abortos de repetición, alteraciones de la conducta sexual, alteraciones del eje hipotálamo-gonadal, anomalías cromosómicas y alteraciones en la neurosteroidogénesis y de la plasticidad de las sinapsis.

Conclusiones

Los PCDD, PCDF y PCB afectan de manera adversa al desarrollo del cerebro y sus funciones en niveles de exposición ambiental. Los efectos de la exposición prenatal a PCB parecen más importantes y permanentes. Los retrasos en el desarrollo psicomotor, déficit de atención e hiperactividad y cambios en la conducta durante el juego, deterioro cognitivo, incluso déficit del coeficiente de inteligencia, han sido descritos en estudios de grandes poblaciones humanas. La exposición fetal a los PBDE provoca en animales de experimentación trastornos del aprendizaje y neuromotores. Los datos de exposición humana se acercan mucho a los datos que provocan lesión cerebral en ratones.

El PBDE y el BPA se encuentran en gran cantidad de productos de consumo, incluyendo los que se pueden desprender y contaminar los alimentos, las casas y los lugares de trabajo. Mientras mejoramos el conocimiento de los efectos neurotóxicos de estos productos, sería adecuado un acercamiento preventivo y de control de las emisiones de estas sustancias al medio ambiente y evitar así el seguir aprendiendo del daño en las personas.

Es importante poner en marcha en las Unidades de Salud Medioambiental Pediátricas la recogida de datos en la historia ambiental pediátrica para identificar y prevenir a los niños en riesgo de exposición a neurotóxicos⁷⁰.

De la teoría a la práctica clínica

¿Qué podemos hacer los pediatras? ¿Qué consejos podemos dar a los padres?

Aprender qué fuentes potenciales de exposición a estas sustancias existen en nuestra área de salud; estudiar, promover y divulgar los efectos en la salud de los niños; identificar estas sustancias en el ambiente y eliminarlas.

Debemos recomendar una lactancia materna prolongada. Aconsejar a las familias el seguir una dieta más vegetariana desde la infancia.

¿Cómo informamos a una madre preocupada por la presencia de contaminantes como los PCB, dioxinas... en la leche materna?

Hay que dejar muy claro que la leche materna es el alimento más seguro, con mayor garantía de salud y menos contaminado para los niños en nuestro planeta. En comparación con las fórmulas artificiales, la relación riesgo-beneficio no es comparable. Las situaciones más difíciles se encuentran en estas sustancias liposolubles, como los PCB, dioxinas..., que alcanzan o están cerca de los niveles permitidos para las fórmulas u otros alimentos infantiles. Incluso en estas situaciones, los efectos beneficiosos de la lactancia materna sobre el SNC superan a los perjudiciales de la exposición a estas sustancias. Respecto a otros contaminantes (mercurio, plomo, aluminio, manganeso...), los niveles encontrados en la leche materna son menores que los hallados en las fórmulas artificiales. Pensar que la lactancia materna es una conducta de riesgo y que la alimentación con fórmulas artificiales es una forma de salvar a los niños de la leche contaminada de sus madres es una farsa inventada y un ejercicio constante de confusión introducido por los nuevos procesos industriales.

¿Podemos medir los contaminantes de la leche materna?

Muchos laboratorios disponen de la tecnología para medir las trazas de contaminantes presentes en la leche materna. Sin embargo, hoy en día, el análisis de la leche humana carece de utilidad clínica. Además, faltan métodos estándares de calidad, se desconocen los niveles de normalidad, y existe una variabilidad de los resultados entre distintos laboratorios, lo que dificulta su

interpretación. En la PEHSU-Valencia, siguiendo las indicaciones de la OMS y la Academia Americana de Pediatría, después de considerar y reflexionar sobre la presencia de contaminantes en la leche humana, no recomendamos el análisis de contaminantes en la leche materna.

¿Por qué si está prohibida la producción de PCB, se sigue detectando esta sustancia en el organismo? ¿Y las dioxinas?

Estas dos sustancias, por su toxicidad, bioacumulación y persistencia, están dentro de la «docena sucia» del Convenio de Estocolmo, que intenta erradicarlos del planeta. Incluso si dejaran de existir en el planeta durante este año –cosa improbable–, todavía serían detectables en nuestros nietos o bisnietos. Nuestras acciones son determinantes en la salud de las actuales y futuras generaciones de niños. Las dioxinas, además, son producidas de forma indirecta en multitud de procesos, lo que dificulta su control.

¿Cómo podemos disminuir el consumo de plásticos?

Individualmente, debemos animar a los padres, incluso con recomendaciones escritas, para que minimicen, reutilicen y eviten el uso de plásticos. La sociedad consumista se asienta sobre la «cultura de la basura» o «consumir y tirar para volver a comprar». Si tuviésemos que pagar por lo que cuesta reciclar una bolsa de plástico, el coste de estos productos sería enorme. No lo pagamos con dinero, pero ese plástico nos entrará por la «dieta», y acabaremos comiéndolo, y será nuestra «salud» quien lo pagará; habitualmente, la salud se valora cuando se pierde. Es importante transmitir esto a los padres.

Comunitariamente, debemos promover y divulgar los efectos adversos en la salud de los niños, cómo identificar estas sustancias en el ambiente, y reducir/eliminar las emisiones de las industrias contaminantes.

¿Qué recomendaciones dietéticas podemos dar a las familias?

Debido a que muchos de estos tóxicos se depositan en el cuerpo durante décadas, deben tomarse medidas de prevención desde una edad temprana. Muchas de las sustancias químicas persistentes son lipofílicas y se acumulan en los tejidos grasos de animales y pescados. Para minimizar su depósito corporal, debemos reducir la ingestión de grasa animal a partir del segundo año de vida. Es especialmente importante evitar comidas procesadas de carne picada y sobrantes, como las salchichas, mortadela, perritos calientes y preparados de carne enlatada, que tienen un contenido muy alto en grasas animales. Al comer más frutas, verduras, legumbres, cereales... se obtiene una nutrición de calidad y, además, se reduce la carga corporal de químicos tóxicos. En definitiva, supone recuperar el ecosistema de la dieta mediterránea, constantemente atacado por la comida basura rica en grasas, hidratos de carbono refinados y proteínas animales que extienden la epidemia de «globesidad» entre nuestros niños. ■

Bibliografía

- Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, Cánovas Conesa A, Apolinar Valiente E, Crehuá Agudiza E, García i Castell A, et al. Neurotóxicos medioambientales (I). Pesticidas: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal. *Acta Pediatr Esp.* 2005; 63: 140-149.
- Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, Cánovas Conesa A, García i Castell J. Neurotóxicos medioambientales (II). Metales: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal. *Acta Pediatr Esp.* 2005; 63: 182-192.
- Schepens PJ, Covaci A, Jorens PG, Hens L, Scharpe S, Van Larbeke N. Surprising findings following a Belgian food contamination with polychlorobiphenyls and dioxins. *Environ Health Perspect.* 2001; 109: 101-103.
- Scönfelder G, Wittfoht W, Hopp H, Talsness CE, Paul M, Chahoud I. Parents bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. *Environ Health Perspect.* 2002; 110: 703-707.
- Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, López Andreu JA, García i Castell J, Cánovas Conesa A, Berbel Tornero, et al. El pediatra y la incineración de residuos sólidos. Conceptos básicos y efectos adversos en la salud humana. *Rev Esp Pediatr.* 2001; 57: 473-490.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Toxicological profile for Polychlorinated Biphenyls (PCBs). Atlante, Ga, 2000. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp17.html>. Acceso: Julio 2005.
- Patandin S, Dagnelie PC, Mulder PG, Op de Coul E, Van der Veen JE, Weisglas-Kuperus N, et al. Dietary exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins from infancy until adulthood: A comparison between breastfeeding, toddler, and long-term exposure. *Environ Health Perspect.* 1999; 107: 45-51.
- Schecter A, Ryan JJ, Masuda Y, Brandt-Rauf P, Constable J, Hoang DC, et al. Chlorinated and brominated dioxins and dibenzofurans in human tissue following exposure. *Environ Health Perspect.* 1994; 102: 135-147.
- Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, Ortí Martín A, López Andreu JA, Cánovas Conesa A, García i Castell J, et al. Contaminantes medioambientales en la alimentación. *Pediatr Integral.* 2002; 5: 69-76.
- Schantz SL, Bowman RE. Learning in monkeys exposed perinatally to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Neurotoxicol Teratol.* 1989; 11: 13-19.
- Rice DC, Hayward S. Effects of postnatal exposure to a PCB mixture in monkeys on nonspatial discrimination reversal and delayed alternation performance. *Neurotoxicol.* 1997; 18: 479-494.
- Rice DC. Behavioral impairment produced by low-level postnatal PCB exposure in monkeys. *Environ Res.* 1999; 80: 113-121.
- Bowman RE, Heironimus MP, Barsotti DA. Locomotor hyperactivity in PCB-exposed rhesus monkeys. *Neurotoxicol.* 1981; 2: 251-268.
- Levin ED, Schantz SL, Bowman RE. Delayed spatial alteration deficits resulting from perinatal PCB exposure of monkeys. *Arch Toxicol.* 1988; 62: 267-273.
- Holene E, Nafstad I, Skaare JU, Bernhoft A, Engen P, Sagvolden T. Behavioral effects of pre- and postnatal exposure to individual polychlorinated biphenyl congeners in rats. *Environ Toxicol Chem.* 1995; 14: 967-976.
- Lilienthal H, Winneke G. Sensitive periods for behavioral toxicity of polychlorinated biphenyls: Determination by crossfostering in rats. *Fundament Appl Toxicol.* 1991; 17: 368-375.
- Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, et al. Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science.* 1988; 241: 334-338.
- Chen YC, Guo YL, Hsu CC, Rogan WJ. Cognitive development of Yu-Cheng («oil disease») children prenatally exposed to heatdegraded PCBs. *JAMA.* 1992; 268: 3.213-3.218.
- Lonky E, Reihman J, Darvill T. Neonatal behavioral assessment scale performance in humans influenced by maternal consumption of environmentally contaminated Lake Ontario fish. *J Great Lakes Res.* 1996; 22: 198-212.
- Fein GG, Jacobson JL, Jacobson SW, Schwartz PM, Dowler JK. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: effects on birth size and gestational age. *J Pediatr.* 1984; 105: 315-320.
- Patandin S, Koopman-Esseboom C, De Ridder MA, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on birth size and growth in Dutch children. *Pediatr Res.* 1998; 44: 538-545.
- Jacobson JL, Jacobson SW. Effects of in utero exposure to PCBs and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr.* 1990; 116: 38-45.
- Jacobson SW, Fein GG, Jacobson JL, Schwartz PM, Dowler JK. The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Dev.* 1985; 56: 853-860.
- Jacobson J. Effects of prenatal PCB exp on cognitive processing efficiency and sustained attention. *Dev Psychol.* 1992; 28: 297-306.
- Gladen BC, Rogan WJ, Hardy P, Thullen J, Tingelstad J, Tully M. Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. *J Pediatr.* 1988; 113: 991-995.
- Rogan WJ, Gladen BC. PCBs, DDE, and child development at 18 and 24 months. *Ann Epidemiol.* 1991; 1: 407-413.
- Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, de Ridder MA, Van der Pauw CG, Tuinstra LG, Sauer PJ. Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics.* 1996; 97: 700-706.
- Gladen BC, Rogan WJ. Effects of perinatal polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene on later development. *J Pediatr.* 1991; 119: 58-63.
- Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med.* 1996; 335: 783-789.
- Patandin S, Lanting CI, Mulder PG, Boersma ER, Sauer PJ, Weisglas-Kuperus N. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr.* 1999; 134: 33-41.
- Sewall CH, Flagler N, Vanden Heuvel JP, Clark GC, Tritscher AM, Maronpot RM, et al. Alterations in thyroid function in female Sprague-Dawley rats following chronic treatment with 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1995; 132: 237-244.
- Zoeller RT. Effects of developmental exposure to PCBs on thyroid hormone action in the developing brain are not consistent with effects on circulating thyroid hormone. Abstract: Children's health and the environment: mechanisms and consequences of developmental neurotoxicology. Little Rock AR; octubre, 1999.
- Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, Lutkeschipholt IJ, Van der Pauw CG, Tuinstra LG, et al. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res.* 1994; 36: 468-473.
- Zoeller RT, Dowling A, Vas A. Developmental exposure to polychlorinated biphenyls exerts thyroid hormone-like effects on the expression of RC3/neurogranin and myelin basic protein messenger ribonucleic acids in the developing rat brain. *Endocrinol.* 2000; 141: 181-189.
- Tilson HA. Neurochemical effects of PCBs – an overview. *Neurotoxicol.* 1997; 18: 727-744.

36. Seegal RF, Brosch KO, Okoniewski RJ. Effects of in utero and lactational exposure of the laboratory rat to 2, 4, 2', 4' - and 3, 4, 3', 4'-tetrachlorobiphenyl on dopamine function. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997; 146: 95-103.
37. World Health Organization. International Program on Chemical Safety. Brominated Diphenyl Ethers, World Health Criteria 162. WHO, Ginebra, 1994.
38. European Chemicals Bureau, European Union Risk Assessment Report: predicts higher PBDE concentrations localized near factories. Bruselas, agosto 2000.
39. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for polybrominated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers - Draft for public comment. Chapter 5 - Production, import, use, and disposal Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services; septiembre, 2002.
40. Ikononou MG, Rayne S, Addison RF. Exponential increases of the brominated flame retardants, polybrominated diphenyl ethers, in the Canadian Arctic from 1981 to 2000. *Environ Sci Technol.* 2002; 36: 1.886-1.892.
41. Noren K, Meironyte D. Certain organochlorine and organobromine contaminants in Swedish human milk in perspective of past 20-30 years. *Chemosphere.* 2000; 40: 1.111-1.123.
42. Schechter A, Pavuk M, Papke O, Ryan JJ, Birnbaum L, Rosen R. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in U.S. mothers' milk. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 1.723-1.729.
43. Strandman T, Koistinen J, Variainen T. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in placenta and human milk. *Organohalogen Compounds.* 2000; 47: 61-64.
44. Porterfield SP, Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development-current perspectives. *Endocrinol Rev.* 1993; 14: 94-106.
45. Pop VJ. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clinical Endocrinol.* 1999; 50: 149-155.
46. Haddow JE, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999; 341: 549-555.
47. Morreale de Escobar G, et al. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 3.975-3.987.
48. Howdeshell K. A model of the development of the brain as a construct of the thyroid hormone system. *Environ Health Perspect.* 2002; 110: 337-348.
49. Zhou T, Ross DG, Michael J, DeVito MJ, Crofton KM. Effects of short term in vivo exposure to polybrominated diphenyl ethers on thyroid hormones and hepatic enzyme activities in weanling rats. *Toxicol Science.* 2001; 61: 76-82.
50. Oern U, Klasson-Whehler E. Metabolism of 2, 2', 4, 4'-tetrabromodiphenyl ether in rat and mouse. *Xenobiotica.* 1998; 28: 199-211.
51. Hooper K, McDonald TA. The PBDEs: an emerging environmental challenge and another reason for breast-milk monitoring programs. *Environ Health Perspect.* 2000; 108: 387-392.
52. Darnerud PO. Polybrominated diphenyl ether occurrence, dietary exposure and toxicology. *Environ Health Perspect.* 2001; 109: 49-68.
53. Fowles JR. Immunologic and endocrine effects of the flame-retardant pentabromodiphenyl ether (DE-71) in C57BL/6J Mice. *Toxicology.* 1994; 86: 49-61.
54. Hallgren S, Darnerud PO. Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs), and chlorinated paraffins (CPs) on thyroid hormone levels and enzyme activities in rats. *Organohalogen Compounds.* 1998; 35: 391-394.
55. McDonald T, California EPA. A perspective on the potential health risks of PBDEs, *Chemosphere.* 2002; 46: 745-755.
56. Eriksson P. Brominated flame retardants: A Novel class of developmental neurotoxicants in our environment? *Environ Health Perspect.* 2001; 109: 903-908.
57. Eriksson P. A brominated flame retardant, 2, 2', 4, 4', 5-pentabromodiphenyl ether: uptake, retention, and induction of neurobehavioral alterations in mice during a critical phase of neonatal brain development. *Toxicol Sci.* 2002; 67: 98-103.
58. Viberg H, Fredriksson A, Jakobsson E. Developmental neurotoxic effects of 2, 2, 4, 4, 5-pentabromodiphenyl ether in the neonatal mouse. *Toxicologist.* 2000; 54: 1.360.
59. Eriksson P, Viberg H, Jakobsson E, Orn U, Fredriksson A. A brominated flame retardant, 2, 2', 4, 4', 5-pentabromodiphenyl ether: uptake, retention, and induction of neurobehavioral alterations in mice during a critical phase of neonatal brain development. *Toxicol Sci.* 2002; 67: 98-103.
60. Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HB. Effects in utero of exposure to polychlorinated-biphenyls and related contaminants on cognitive-functioning in young children. *J Pediatr.* 1990; 116: 38-45.
61. McDonald T. A perspective on the potential health risks of PBDEs. *Chemosphere.* 2002; 46: 745-755.
62. Porrini S, Belloni V, Della Seta D, Farabolini F, Giannelli G, Dessi-Fulgheri F. Early exposure to a low dose of bisphenol A affects socio-sexual behavior of juvenile female rats. *Brain Res Bull.* 2005; 65: 261-266.
63. Palanza PL, Howdeshell KL, Parmigiani S, Vom Saal FS. Exposure to a low dose of bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice. *Environ Health Perspect.* 2002; 110 suppl 3: 415-422.
64. Takagi H, Shibutani M, Masutomi N, Uneyama C, Takahashi N, Mitsumori K, et al. Lack of maternal dietary exposure effects of bisphenol A and nonylphenol during the critical period for brain sexual differentiation on the reproductive/endocrine systems in later life. *Arch Toxicol.* 2004; 78: 97-105.
65. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta SI, Makino T, Suzumori K. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2005; 20: 2.325-2.329.
66. Gursoy E, Cardounel A, Kalimi M. The environmental estrogenic compound bisphenol A exerts estrogenic effects on mouse hippocampal (HT-22) cells: neuroprotection against glutamate and amyloid beta protein toxicity. *Neurochem Int.* 2001; 38: 181-186.
67. Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Llagan A, Voigt RC, et al. Bisphenol a exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr Biol.* 2003; 13: 546-553.
68. Kawato S. Endocrine disrupters as disrupters of brain function: a neurosteroid viewpoint. *Environ Sci.* 2004; 11: 1-14.
69. Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenberg JG, Vom Saal FS. Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature.* 1999; 401: 763-764.
70. Ortega García JA, Ferris i Tortajada J, Claudio Morales L, Berbel Tornero O. Unidades de Salud Medioambiental Pediátrica en Europa: de la teoría a la acción. *An Pediatr.* 2005; 63: 143-151.

Trabajo financiado parcialmente por la Fundación Científica de la AECC (MAPACE-2004) y por el Programa de Capacitación en Salud Ambiental y Ocupacional del Mount Sinai Medical Center (Nueva York), apoyado por el Fogarty International Center (NIH TW00640).