



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Química

**“ESTUDIO DE ACTUALIZACIÓN SOBRE LA PRESENCIA DE
DISRUPTORES ENDOCRINOS EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS”**

Trabajo Monográfico de Actualización.

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

Elsa Adriana Montero Barrios.



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Benjamín Ruíz Loyola.

VOCAL: Profesor: José Manuel Méndez Stivalet.

SECRETARIO: Profesor: María del Socorro Alpizar Ramos.

1er. SUPLENTE: Profesor: Enrique Amador González.

2° SUPLENTE: Profesor: Verónica Zamora Salazar.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 201, EDIFICIO B. FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

BENJAMÍN RUÍZ LOYOLA _____.

SUSTENTANTE (S):

ELSA ADRIANA MONTERO BARRIOS _____.

Contenido

Capítulo	Página
Objetivos	9
Acrónimos y abreviaturas	10
1. El sistema endocrino	13
1.1 Las hormonas	15
1.1.1 Secreción hormonal	19
1.1.2 Mecanismos de acción hormonal	22
1.2 Órganos endocrinos	26
2. Disruptores endocrinos	34
2.1 Clasificación y ejemplos de disruptores endocrinos	36
2.1.1 Mecanismos de acción	39
2.1.2 Periodos de vulnerabilidad	43
2.1.3 Dosis-Respuesta	48
2.2 Contaminantes orgánicos Persistentes (COPs)	50
2.2.1 Efectos sobre el medio ambiente y la fauna silvestre	56
2.2.2 Efectos sobre la salud humana	58
2.3 Plastificantes y aditivos. Ésteres de ácido ftálico	62
2.3.1 Efectos sobre el medio ambiente y la fauna silvestre	65
2.3.2 Efectos sobre la salud humana	67
2.4 Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAPs)	69
2.4.1 Efectos sobre el medio ambiente y la fauna silvestre	71
2.4.2 Efectos sobre la salud humana	74
2.5 Metales y productos químicos organometálicos	79

2.5.1 Mercurio	81
2.5.2 Plomo	85
2.5.3 Cadmio	87
2.5.4 Arsénico	89
2.6 Compuestos fenólicos	92
2.6.1 Alquilfenoles	92
2.6.1.1 Efectos sobre el medio ambiente y la fauna silvestre	94
2.6.1.2 Efectos sobre la salud humana.	95
2.6.2 Bisfenoles	96
3. Productos farmacéuticos	103
3.1 Estrógenos naturales, sintéticos y semisintéticos	108
3.2 Fitoestrógenos y micoestrógenos	114
3.3 Productos farmacéuticos: contaminantes ambientales	119
4. Investigación en México	123
5. Marco normativo internacional	128
6. Marco normativo nacional	130
6.1 Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Medio Ambiente	130
6.1.1 NOM-133-SEMARNAT-2015	132
6.1.2 NOM-138-SEMARNAT/SSA1-2012	134
6.1.3 NOM-002-ECOL-1996	136
6.2 Ley General para la Prevencion y Gestion Integral de los Residuos	137
6.2.1 NOM-052-SEMARNAT-2005	138
6.2.2 NOM-087-ECOL-SSA1-2002	139
6.2.3 NOM-055-SEMARNAT-2003	140
6.3 NOM-047-SSA1-2011	142

6.3.1 PROY-NOM-005-STPS-2004	143
6.4 PROY-NOM-005-STPS-2004	144
7. Disposición de medicamentos caducos	145
7.1 Biológicos	148
7.2 Analgésicos	149
7.3 Antibióticos	151
7.4 Amebicidas	153
8. SINGREM	154
9. Análisis de la información	156
10. Conclusiones	163
11. Bibliografía	165

Índice de figuras e imágenes.

Figuras	Página
Figura 1.1 Esquema de la acción cooperativa del sistema endocrino, sistema inmunitario y sistema nervioso.	14
Figura 1.2 Síntesis y secreción de las hormonas peptídicas.	15
Figura 1.3 Esquema de la formación de hormonas esteroideas.	16
Figura 1.4 Ejemplo de dos hormonas (epinefrina y melatonina) derivadas de aminoácidos.	17
Figura 1.5 Esquema de la síntesis de prostaglandinas.	18
Figura 1.6 Ejemplo de retroalimentación hormonal.	20
Hormonas que controlan el funcionamiento de los testículos.	
Figura 1.7 Esquemización del control hormonal autocrino (izquierda) y paracrino (derecha).	21
Figura 1.8 Esquema del mecanismo de acción de receptores de membrana por la vía del AMP cíclico.	23
Figura 1.9 Esquema del mecanismo de acción de receptores de membrana por la vía de la tirosinasa.	23
Figura 1.10 Mecanismo de acción tipo 1 de los receptores nucleares.	24
Figura 1.11 Mecanismo de acción tipo 2 de los receptores nucleares.	25
Figura 1.12 Esquema de los órganos endocrinos	26
Figura 1.13 Glándula hipófisis y sus hormonas	28
Figura 2.1 Productos de consumo diario en los que se encuentran presentes sustancias disruptoras.	35
Figura 2.2 Orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad.	44
Figura 2.3 Ejemplos de curvas dosis-respuesta. (A) y (B) Patrones lineales; (C) y (D) Patrones dosis-respuesta que pueden presentar las sustancias DE.	48
Figura 2.4 Procesos en los que se liberan contaminantes orgánicos persistentes.	51
Figura 2.5 Estructura química del dicloro difenil tricloroetano (DDT).	52
Figura 2.6 Estructura química del hexaclorobenceno (HCB).	53
Figura 2.7 Estructura química general de un ftalato.	62
Figura 2.8 Estructura química de algunos ésteres de ácido ftálico.	64

Figura 2.9 Aplicaciones de los ésteres de ácido ftálico.	65
Figura 2.10 Estructura química de algunos HAPs.	69
Figura 2.11 Representación de las fuentes de HAPs.	70
Figura 2.12 Metabolismo de los HAPs.	78
Figura 2.13 Principales usos del mercurio.	82
Figura 2.14 Estructura química del alquilfenol etoxilado.	93
Figura 2.15 Esquema de obtención de bisfenol-A a partir de fenol y acetona.	97
Figura 3.1 Estructura química del DES.	104
Figura 3.2 Estructura molecular de los tres estrógenos más importantes en mamíferos.	108
Figura 3.3 Estructura básica de los estrógenos naturales	110
Figura 3.4 Mecanismo de acción de los anticonceptivos.	115
Figura 3.5 Estructura química de la zearalenona.	117
Tablas	Página
Tabla 1.1 Sitio de síntesis y hormonas producidas por la hipófisis.	27
Tabla 1.2 Resumen de las hormonas producidas por los órganos endocrinos de acuerdo a su composición química	32
Tabla 2.1 Clasificación de disruptores endocrinos en función de sus usos.	37
Tabla 2.2 Mecanismos de acción de algunos disruptores endocrinos y algunos ejemplos de sus efectos sobre la salud	41
Tabla 2.3 Sustancias categorizadas como COPs por el Convenio de Estocolmo	55
Tabla 2.4 Concentraciones de benzo a pireno en diferentes alimentos	75
Tabla 2.5 Grupos de sustancias DE relacionados con efectos sobre la salud humana y la fauna silvestre	99
Tabla 2.6 Resumen de las sustancias DE, productos donde se encuentran, actividades laborales afectadas y efectos sobre la salud humana.	100
Tabla 3.1 Grupos farmacéuticos con posible alteración endocrina	106
Tabla 4.1. Resultados obtenidos durante la investigación en las Instituciones mencionadas	124

Tabla 6.1 Límites máximos permisibles para emisiones al medio ambiente de BPC establecidos en la NOM-133-SEMARNAT.	133
Tabla 6.2 Hidrocarburos que deberán analizarse en función del producto contaminante (NOM-138-SEMARNAT/SSA1-2012)	134
Tabla 6.3 Límites máximos permisibles para hidrocarburos específicos en suelo (NOM-138-SEMARNAT/SSA1-2012)	135
Tabla 6.4 Clasificación de establecimientos generadores de residuos peligrosos biológico-infecciosos de acuerdo a la NOM-087-ECOL.	140
Tabla 7.1 Procesos de estabilización/solidificación utilizados para el tratamiento de residuos peligrosos (CENAPRED, 2001).	146
Tabla 7.2 Opciones de disposición para cada categoría de clasificación de medicamentos (CENAPRED, 2001).	147
Tabla 7.3 Tratamientos propuestos para fármacos y medicamentos caducos del grupo de productos biológicos (CENAPRED, 2001).	149
Tabla 7.4 Tratamientos propuestos para fármacos y medicamentos caducos del grupo de los analgésicos (CENAPRED, 2001).	150
Tabla 7.5 Tratamientos propuestos para fármacos y medicamentos caducos del grupo de los antibióticos (CENAPRED, 2001).	152
Tabla 7.6 Tratamiento propuesto para fármacos y medicamentos caducos del grupo de los amebicidas (CENAPRED, 2001).	153

Objetivos.

➤ **Objetivo general.**

Conocer en qué instituciones del país se hace investigación sobre disruptores endocrinos, cuáles han sido sus resultados y hacia dónde nos dirigimos en este aspecto de gran impacto sanitario.

➤ **Objetivos particulares.**

- ✓ Conocer las investigaciones que se hacen en el sector público y descentralizado, sobre los disruptores endocrinos y su presencia en productos farmacéuticos.
- ✓ Conocer las investigaciones que se hacen en el sector privado sobre el mismo tema.
- ✓ Vincular el conocimiento anterior con las obligaciones internacionales de México en materia de manejo de productos químicos peligrosos.
- ✓ Proponer acciones que resulten en una minimización de los riesgos asociados con disruptores endocrinos.

Acrónimos y abreviaturas.

ACAAN: Acuerdo para la Cooperación Ambiental de América del Norte.

ACTH: Hormona adrenocorticotrófica.

ADH: Hormona antidiurética.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AhR: Receptor de dioxina.

AMIIF: Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica.

AMPc: Adenosin monofosfato cíclico.

ANAFAM: Asociación Nacional de Fabricantes de Medicamentos.

ANIQ: Asociación Nacional de la Industria Química.

AR: Receptor androgénico.

ARN: Ácido ribonucleico.

ASTDR: Agencia Estadounidense para el Control de las Sustancias Tóxicas y Enfermedades Relacionadas.

BAP: Benzo a pireno.

BPA: Bisfenol A.

CANACINTRA: Cámara Nacional de la Industria de Transformación.

CANIFARMA: Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica.

CAPs: Productos químicos aromáticos policíclicos.

CCA: Comisión de Cooperación Ambiental.

CI: Coeficiente intelectual.

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

COPs: Compuestos Orgánicos Persistentes.

CYP: Citocromo P450.

DDE: Dicloro difenil dicloroetileno.

DDT: Dicloro difenil tricloroetano.

DE: Disruptores endocrinos.

DEHP: di (2-etilhexil) ftalato.

DES: dietilestilbestrol.

DHHS: Departamento de Salud y Servicios Humanos Estadounidense.

ER: Receptor de estrógenos.

ERR: Receptor relacionado a estrógenos.

FDA: Administración de Drogas y Alimentos.

FSH: Hormona foliculoestimulante.

GH: Hormona del crecimiento.

GLP: Hormona glucagonoide.

HAPs: Hidrocarburos aromáticos policíclicos.

HBCD: Hexabromociclododecano.

HCB: Hexaclorobenceno.

HPCs: Compuestos fenólicos halogenados.

IARC: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer.

IGF: Factor de crecimiento similar a la insulina.

INSP: Instituto Nacional de Salud Pública.

LDL: Lipoproteína de baja densidad.

LH: Hormona luteotrófica.

mER: Receptor estrogénico asociado a membrana.

MSH: Hormona melanocitoestimulante.

Non-HPCs: Compuestos fenólicos no halogenados.

PBB: Polibromobifenilos.

PBDE: Polibromodifenil ésteres.

PCB: Bifenilos policlorados.

PCDD: Policloro-dibenzo-dioxinas.

PCDF: Policloro-dibenzo-furanos.

PFCA: Ácido perfluorocarboxílico.

PFOS: Sulfonato de perfluorooctano.

PPAR: Proliferador de Peroxisoma Activados los Receptores.

PRGR: Receptor de progesterona.

PTH: Hormona paratiroidea.

PVC: Cloruro de polivinilo.

REACH: Reglamento de Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Sustancias Químicas.

SCCP: Parafinas cloradas de cadena corta.

SCTEE: Comité Científico de la Toxicidad, la Ecotoxicidad y el Medio Ambiente.

SEMARNAT: Secretaría de Marina y Recursos Naturales.

SINGREM: Sistema Nacional de Gestión de Residuos de Envases y Medicamentos.

SMNE: Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

SSA: Secretaría de Salud.

StAR: Proteína de regulación rápida a esteroidogénesis.

STH: Hormona somatotrófica.

T₃: Triyodotironina.

T₄: Tiroxina.

TCDD: Tetraclorodibenzo-p-dioxina.

TH: Receptor tiroideo.

TRE: Elemento de respuesta tiroidea.

TSH: Tirotropina.

Tx: Tratamiento.

1. El sistema endocrino.

El sistema endocrino se relaciona principalmente con las diversas funciones metabólicas de la economía y el control de las funciones bioquímicas en las células (*Escrivá, et al. 2002*). Este sistema, coordina y regula las funciones de los órganos del cuerpo con ayuda de moléculas de señal, las hormonas, regulando así una gran cantidad de funciones básicas del organismo, entre las que destacan procesos metabólicos, equilibrio del agua y electrolitos, maduración, crecimiento y reproducción, entre otras (*Welsh y Deller, 2009*).

El sistema endocrino no funciona de manera independiente, lo hace en cooperación con el Sistema Nervioso y el Sistema Inmunitario, ejerciendo influencia recíproca entre sí; los sistemas endocrino y nervioso regulan casi todas las actividades metabólicas y homeostáticas del organismo, determinan el ritmo del crecimiento y desarrollo, influyen sobre muchas formas de conducta y controlan la reproducción (*Brandan, et al. 2008*); además, las neuronas son las células filogenéticamente más antiguas que producen sustancias de señal endócrinas y pueden descargar sus productos secretorios hacia la circulación, función que se denomina neuroendócrina (*Welsh, et al. 2009*). Ejemplo de esto son las neuronas del hipotálamo y la hipófisis posterior, así como la médula suprarrenal y los paraganglios (*Gould y Sommers, 2006*).

Por otro lado, el sistema inmunitario media la comunicación intercelular y se encuentra sujeto a una modulación nerviosa y hormonal, además las citocinas producidas por los linfocitos pueden modificar la función endocrina (*Brandan, et al. 2008*).

Además de sus interrelaciones para la coordinación general del organismo humano, estos grandes sistemas captan información del

medio ambiente como base para la respuesta correspondiente, ya sea en forma de reacción (defensa, huida, enfrentamiento, etc.) o de adaptación a la situación, pudiendo llegar a regular la expresión génica (Figura 1.1). De esta manera, surge el concepto de epigenética, que representa la regulación de la expresión génica independiente de la secuencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) (Brandan, et al. 2014).

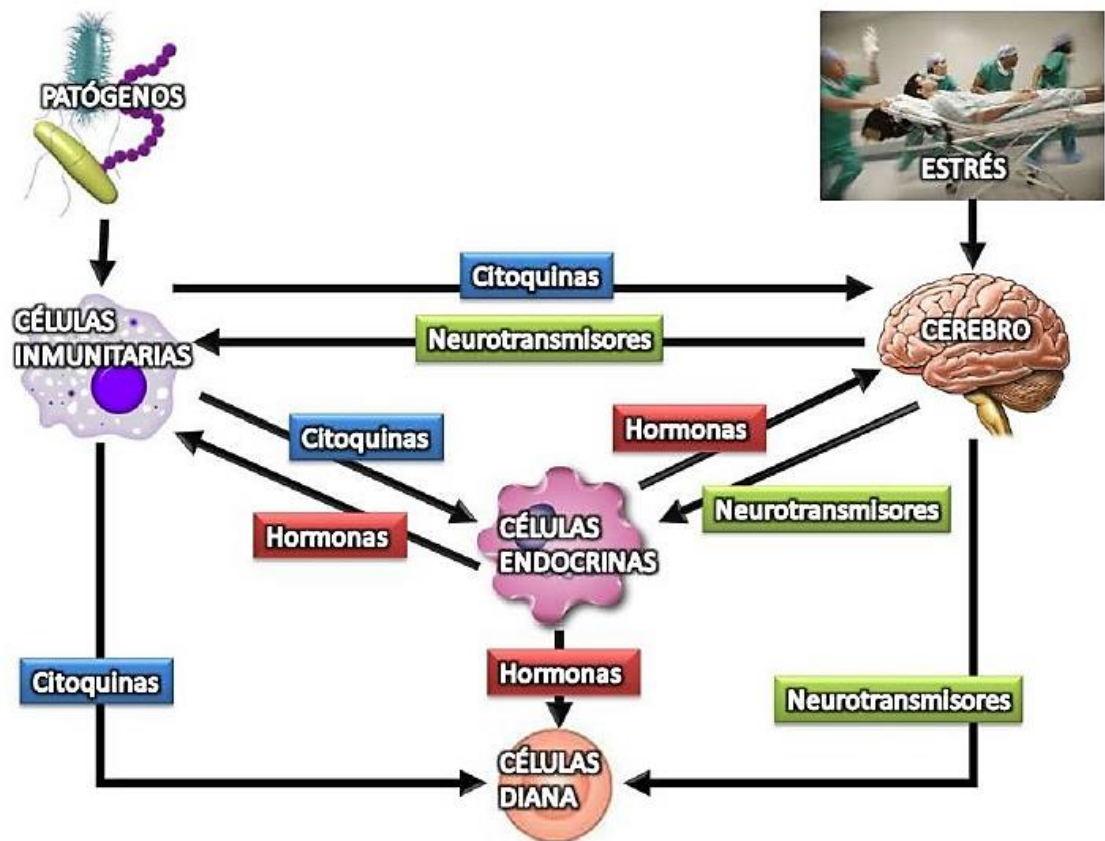


Figura 1.1 Esquema de la acción cooperativa del sistema endocrino, sistema inmunitario y sistema nervioso (Brandan, et al. 2014).

1.1 Las hormonas.

Las hormonas son sustancias orgánicas producidas por las glándulas y tejidos endocrinos que pasan a la circulación y ejercen su acción en otros tejidos distantes del lugar de secreción (Brandan, et al. 2014).

Con base en su composición química, las hormonas se clasifican en:

- Polipéptidos. Formadas por tres o hasta más de 200 aminoácidos y con un peso molecular hasta de 30 000 Daltons. La mayoría de estas hormonas se sintetizan en el retículo endoplasmático rugoso a partir de la transcripción del ADN de uno o de varios genes, dando lugar a secuencias de ácido ribonucleico (ARN) que se traducen en la síntesis de proteínas (Dorantes, et al. 2012) (Figura 1.2).

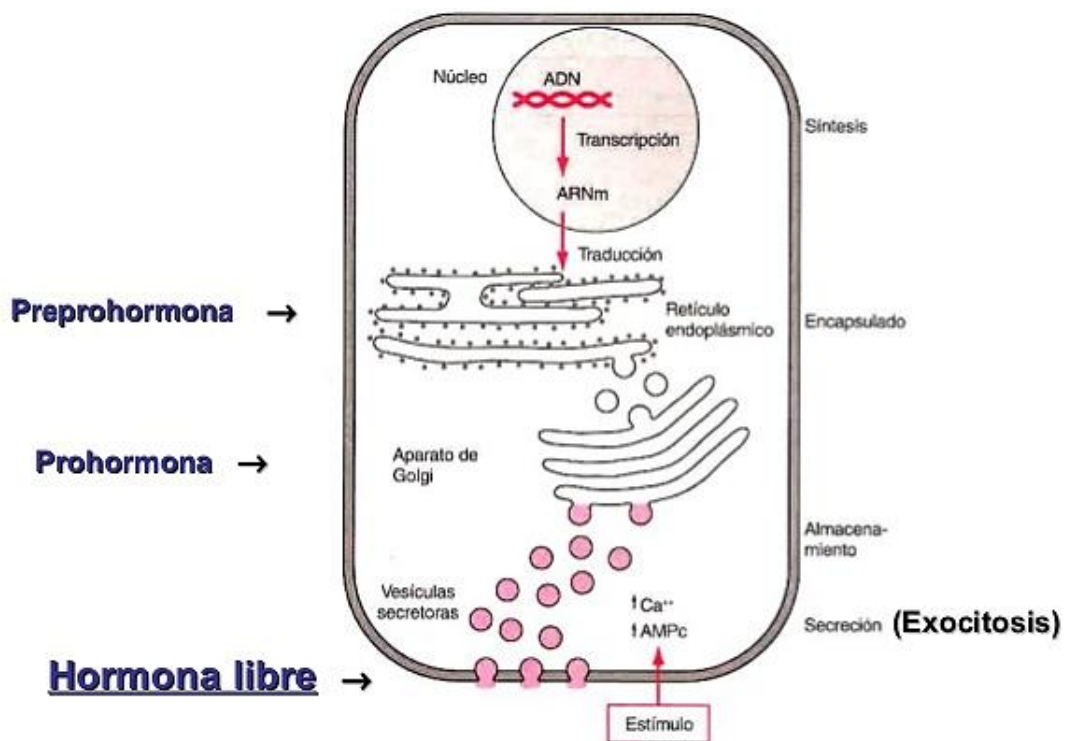


Figura 1.2 Síntesis y secreción de las hormonas peptídicas (tomada de García, M. Introducción a la endocrinología)

En el proceso de formación hormonal suele registrarse la siguiente vía: una gran proteína (prehormona) se fragmenta y da lugar a un compuesto de menor tamaño, las prohormonas.

Posteriormente, en el aparato de Golgi, esta prohormona se divide en segmentos que corresponden a la hormona biológicamente activa o a varios componentes con actividad hormonal y se almacenan como gránulos.

- Hormonas esteroideas. Tienen como antecedente químico al colesterol. La síntesis de las hormonas esteroideas se lleva a cabo en las mitocondrias y en el retículo endoplasmático liso, no necesitan de la expresión genética sino de enzimas que conviertan al colesterol en el esteroide apropiado (*Dorantes, et al. 2012*) (Figura 1.3).

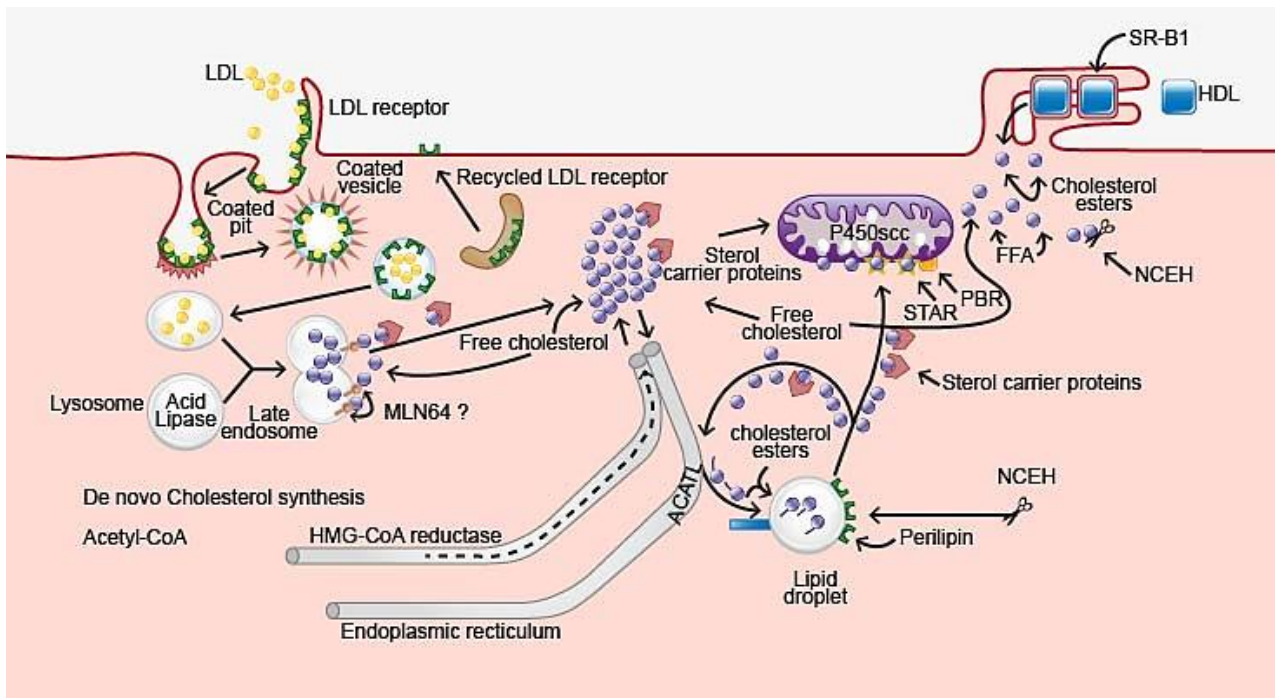


Figura 1.3 Esquema de la formación de hormonas esteroideas (tomada de *Hormonas esteroideas, Diplomado de Endocrinología Ginecológica*).

En la cascada de la esteroidogénesis intervienen múltiples enzimas para la producción final de las hormonas esteroideas; este proceso se realiza en las mitocondrias al captar LDL de la circulación periférica. La transferencia del colesterol a la mitocondria se realiza mediante una proteína llamada StAR (proteína de regulación rápida a esteroidogénesis). La síntesis de hormonas esteroideas involucra 5 diferentes hidroxilasas, dos deshidrogenasas, una reductasa y una aromatasas. La esteroides hidroxilasas y aromatasas son miembros de la familia del Citocromo P450 y se designan como CYP (*Sistema endocrino. Generalidades 2014*).

- Hormonas derivadas de aminoácidos. Estas hormonas se forman al modificar las cadenas laterales de una molécula de tiroxina o del triptófano (*Dorantes, et al 2012*) (Figura 1.4).

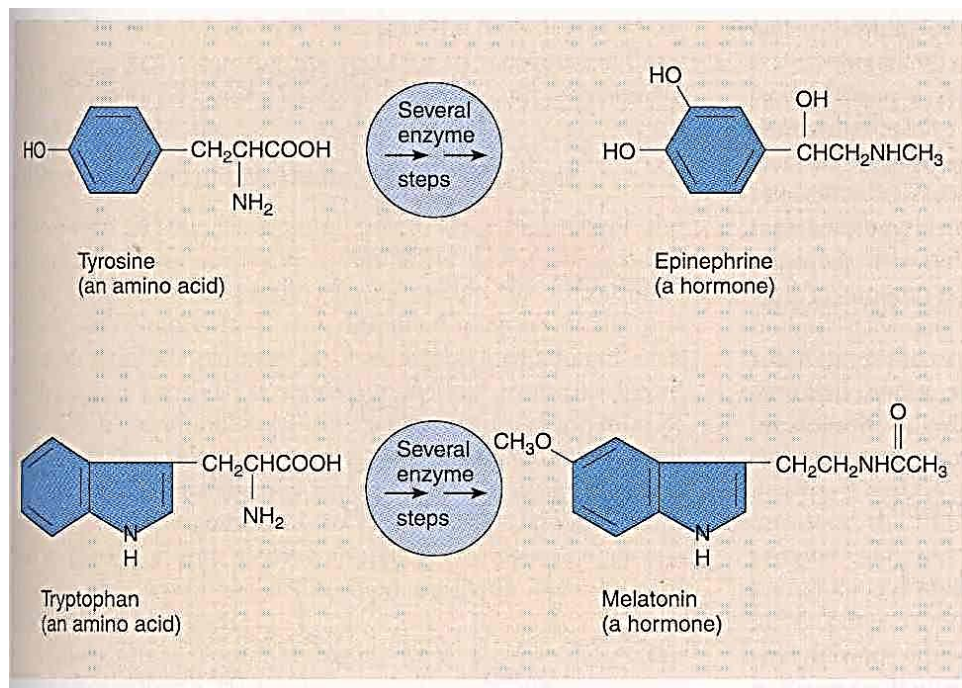


Figura 1.4 Ejemplo de dos hormonas (epinefrina y melatonina) derivadas de aminoácidos (tomada de *Química de las hormonas, Universidad de Costa Rica*).

Además de los aminoácidos, péptidos y esteroides que pertenecen a familias definidas de hormonas y son bien conocidos, otras sustancias de composición química diversa cumplen funciones endocrinas, como las prostaglandinas, que se forman a partir de los lípidos y fosfolípidos por la vía del ácido linoleico y del araquidónico (Figura 1.5) y que están ampliamente distribuidas y cuyas funciones se relacionan, por ejemplo, con los sistemas nervioso central y periférico, la circulación, la respiración, reproducción, función renal y coagulación (Dorantes, et al 2012; Gould y Sommers, 2006).

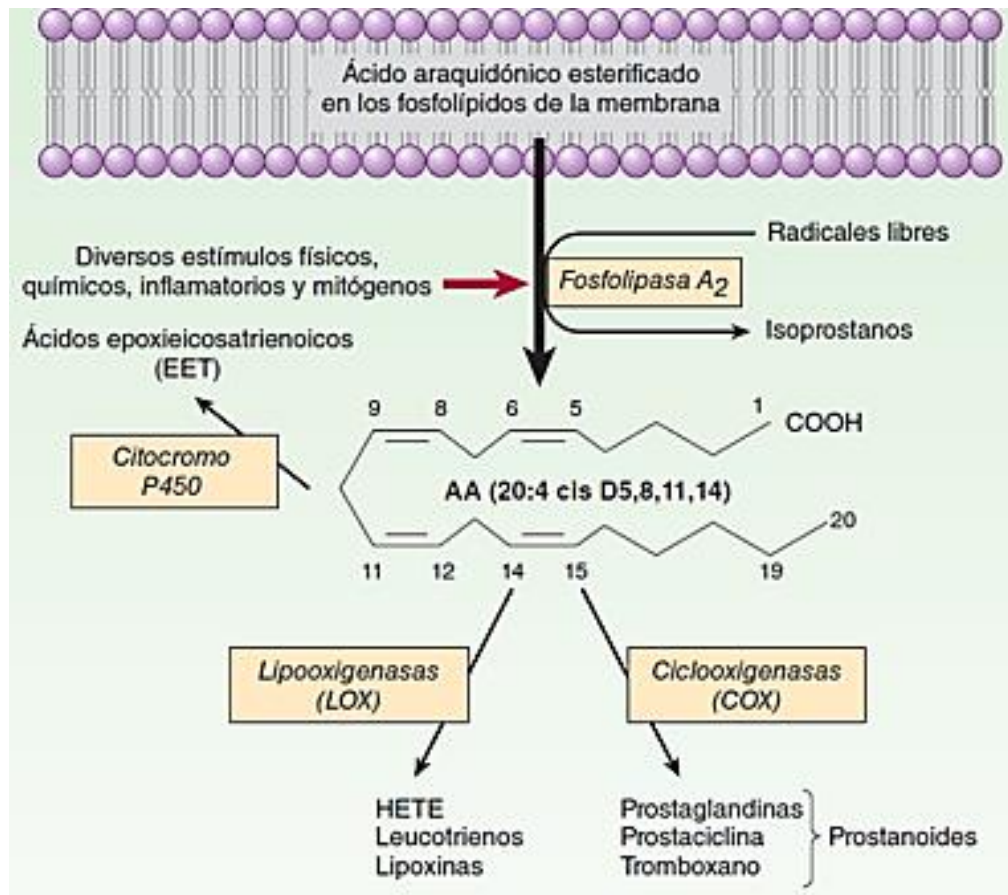


Figura 1.5 Esquema de la síntesis de prostaglandinas (Romano, 2012).

Las hormonas cumplen funciones esenciales para la supervivencia del organismo y de las especies. Las hormonas regulan el crecimiento, la reproducción y el desarrollo; adaptan el organismo a condiciones cambiantes y además desempeñan papeles fundamentales en el metabolismo y en la regulación de la homeostasis, la nutrición y el equilibrio del agua y los electrolitos (*Gould y Sommers, 2006*).

1.1.1 Secreción hormonal

La secreción hormonal no tiene lugar en forma continua y uniforme, sino pulsátil, con periodos de secreción (pulsos) y otros de reposo (*Brandan, et al. 2014*).

La síntesis y la secreción de las hormonas están reguladas por tres mecanismos: el sistema de retroalimentación (negativa o positiva), el control paracrino y autocrino y los ritmos (*Dorantes, et al. 2012*).

✓ Retroalimentación.

Una hormona o un sustrato pueden estimular o disminuir la producción de otra hormona. Se considera retroalimentación positiva si se estimula la producción en el órgano blanco (por ejemplo, TSH aumenta la síntesis de T_4 y T_3) y retroalimentación negativa si se disminuye dicha actividad (por ejemplo, T_4 y T_3 inhiben la producción de TSH) (*Dorantes, et al. 2012*). (Figura1.6).

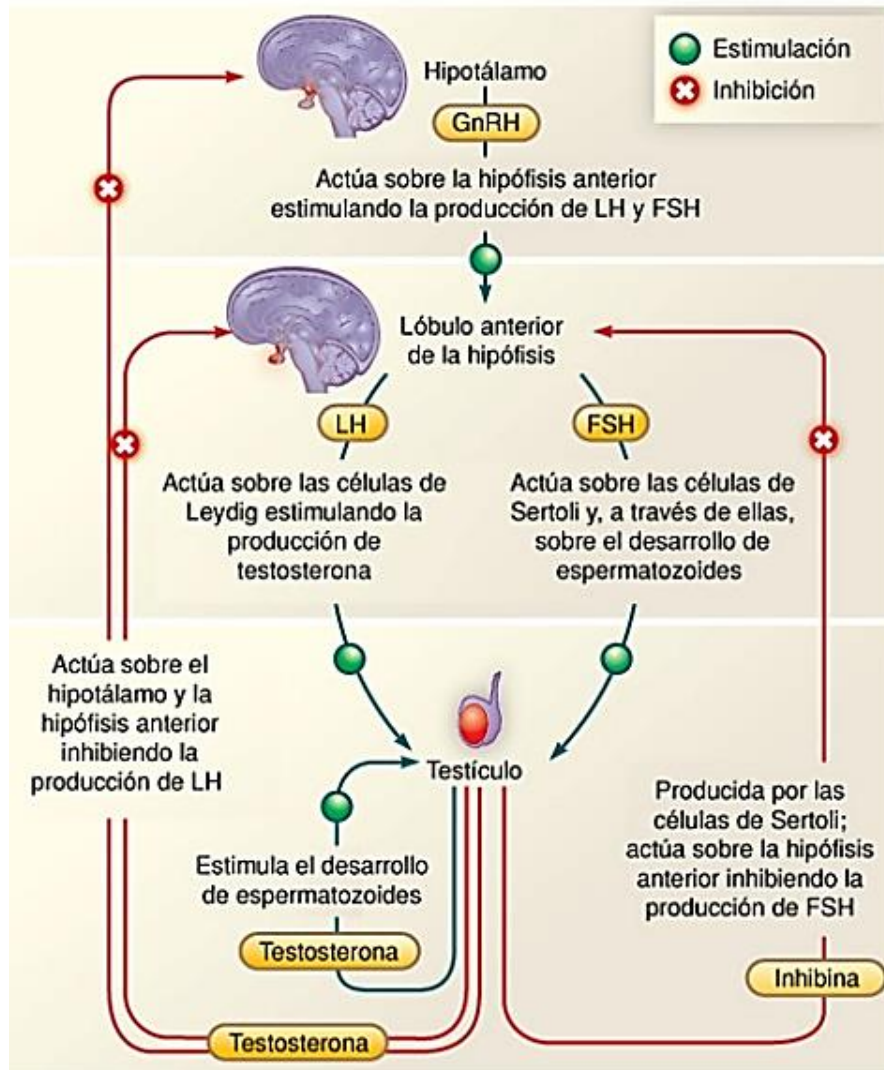


Figura 1.6 Ejemplo de retroalimentación hormonal. Hormonas que controlan el funcionamiento de los testículos (tomada de *La reproducción, apuntes de biología y química*).

✓ **Control paracrino y autocrino.**

Existen importantes mensajes biológicos mediados por moduladores químicos que no pasan a la circulación, sino que recorren cortas distancias entre células secretoras y sus blancos celulares en el espacio intersticial (control

paracrino), o bien, sustancias que no necesariamente tienen que viajar de célula a célula, ya que algunas de estas son capaces de producir sustancias destinadas a regular sus propias actividades (control autocrino) (Gould y Sommers, 2006) (Figura 1.7).

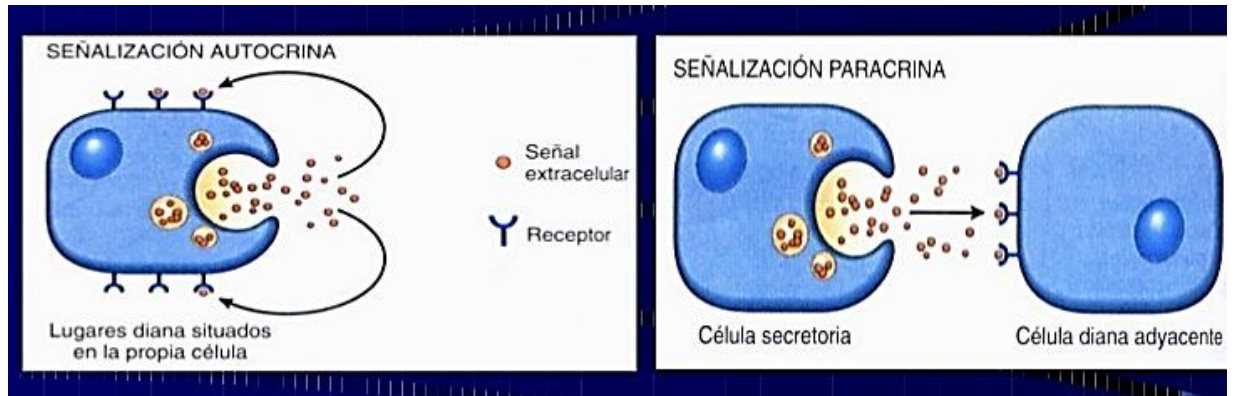


Figura 1.7 Esquematización del control hormonal autocrino (izquierda) y paracrino (derecha) (modificada de Munévar, J.).

✓ Ritmos.

Los ritmos permiten la adaptación al medio ambiente a través del control hormonal. Se tienen ritmos que cambian con la edad, las estaciones del año, el día y la noche, con el sueño, la alimentación, o bien, con el estrés (Dorantes, et al. 2012).

Ejemplos de estos ritmos son los relacionados con el inicio de la pubertad, la menopausia y con el ciclo menstrual y los ritmos circadianos hipofisarios que aumentan la secreción nocturna de sus hormonas (Dorantes, et al. 2012).

1.1.2 Mecanismo de acción hormonal.

Las hormonas inducen una serie de acciones particulares al unirse con estructuras celulares denominadas receptores hormonales. Las células efectoras para cada hormona tienen receptores que las hacen responder al estímulo. Estos receptores pueden ser de membrana celular (para péptidos y catecolaminas), de membrana nuclear (para hormonas tiroideas, esteroideas y vitamina D) o citoplasmáticos (hormonas esteroideas).

El número de receptores varía en los diferentes tejidos según el órgano blanco de acción de la hormonal.

✓ Receptores de membrana.

Los péptidos y las proteínas, al ser hidrosolubles, no difunden a través de la membrana celular hidrofóbica, en su lugar, se acoplan a receptores extracelulares produciendo una señal intracelular. La mayoría de los receptores se unen a proteínas G, esta última se disocia y abre los canales iónicos de la membrana celular o bien, activa enzimas que estimulan o inhiben a un segundo mensajero, el AMP cíclico, el diacilglicerol o el trifosfato de inositol, estos a su vez activan serina cinasas (treonina cinasa o fosfatasas) y con esto desencadenan reacciones citoplasmáticas y nucleares específicas (*Dorantes, et al. 2012*) (Figura 1.8).

Otro tipo de receptor de membrana activa una tirosincinasa, este último es el más utilizado por la insulina, hormona del crecimiento, la prolactina, factores de crecimiento y las citosinas; se produce una

autofosforilación de esa tirosina o de una enzima asociada con una vía similar a la descrita en los otros receptores (Dorantes, et al. 2012) (Figura 1.9).

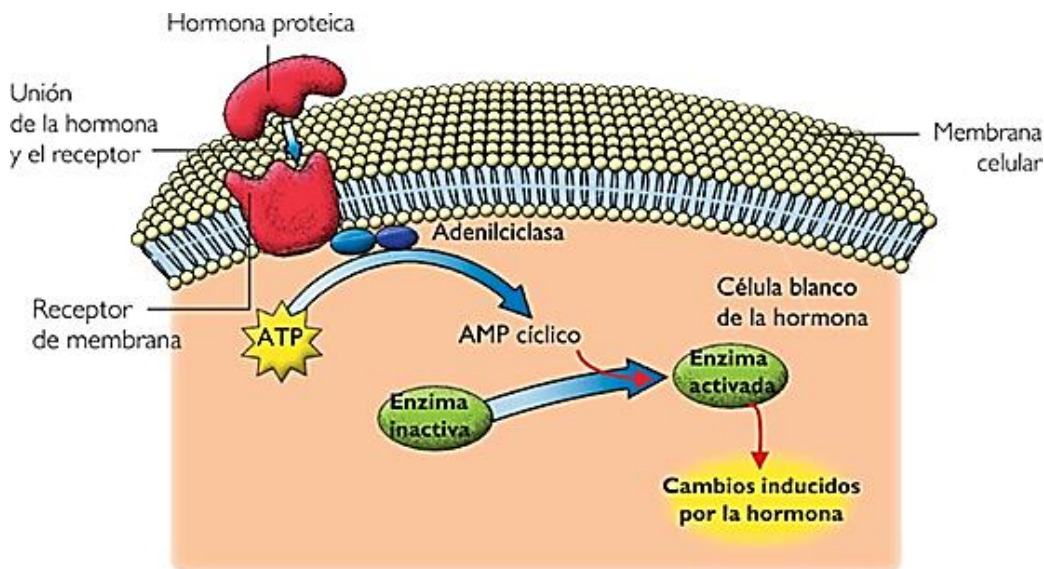


Figura 1.8 Esquema del mecanismo de acción de receptores de membrana por la vía del AMP cíclico (tomada de Hormonas. Sistema Endocrino)

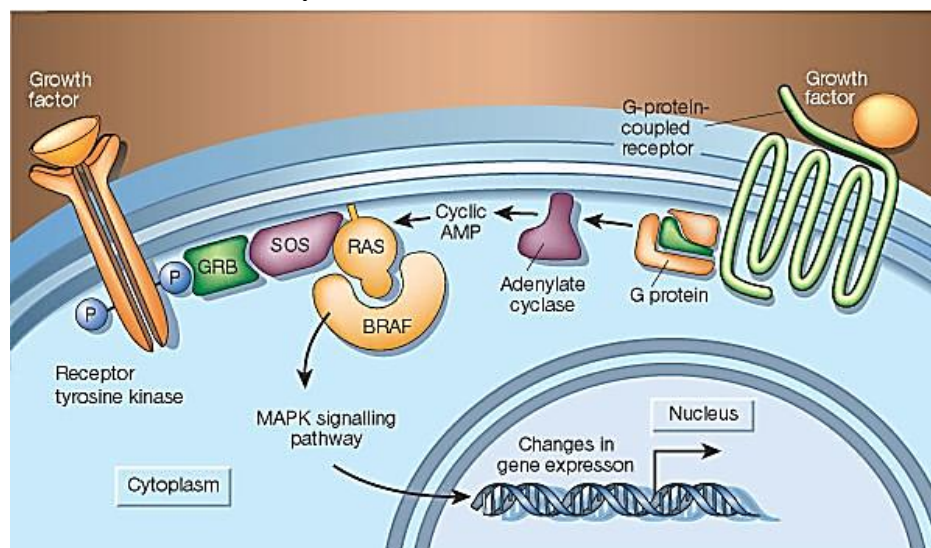


Figura 1.9 Esquema del mecanismo de acción de receptores de membrana por la vía de la tirosincinasa (Fernández, J).

✓ **Receptores hormonales intracelulares.**

Las hormonas tiroideas y esteroideas son lipofílicas y atraviesan con facilidad la membrana celular. Los receptores son intracelulares y se clasifican de acuerdo con su localización, dimerización y/o a través de las secuencias del ADN al cual se unen. Una gran familia de receptores esteroideos son factores de transcripción.

Los glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos y progesterona se unen a receptores tipo 1 (citoplasmáticos), los cuales a su vez se unen a proteínas de choque por calor, pasan al núcleo y se fijan a una base específica del ADN (*Dorantes, et al. 2012*) (Figura 1.10).

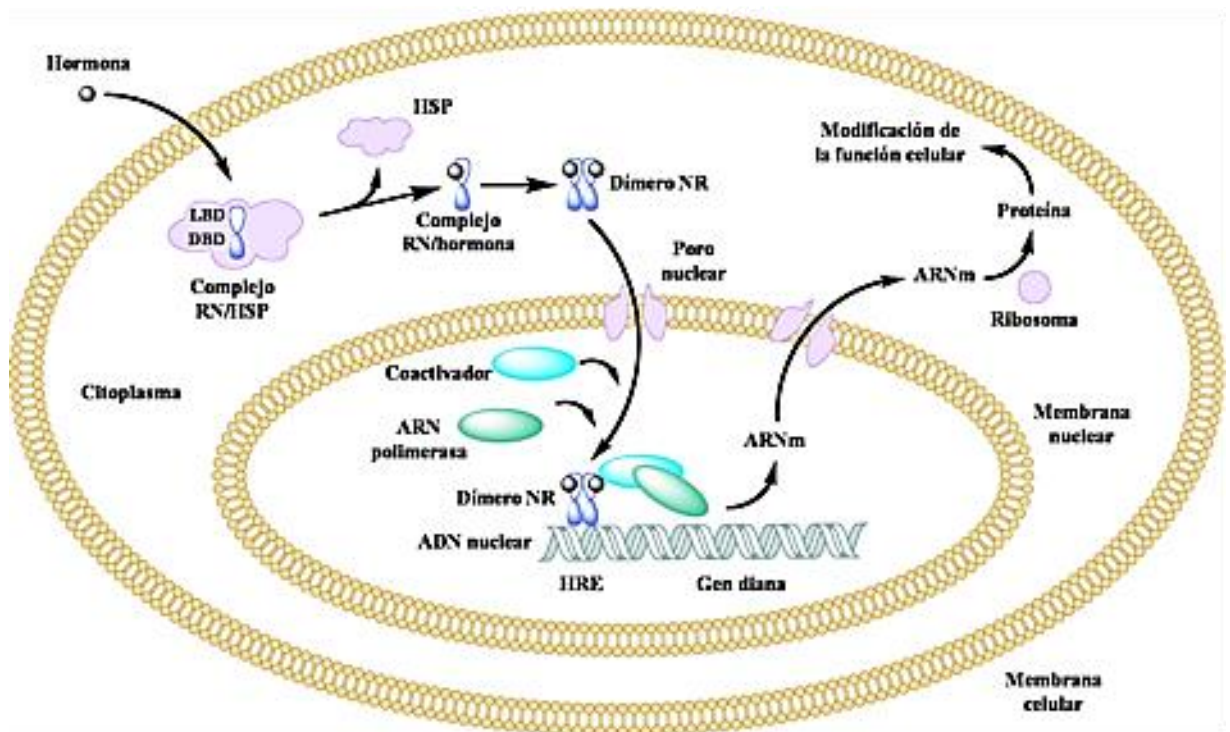


Figura 1.10 Mecanismo de acción tipo 1 de los receptores nucleares (tomada de *Receptores nucleares [a]*)

El receptor a estrógenos es tipo 2 ya que migra de la membrana citoplasmática a la nuclear. Las hormonas tiroideas y los retinoides X tienen receptores nucleares (Figura 1.11).

Muchos esteroides y las hormonas tiroideas estimulan respuestas rápidas que no son genómicas sino derivadas de receptores de membrana que modifican canales iónicos o activan el sistema de segundos mensajeros (Dorantes, et al. 2012).

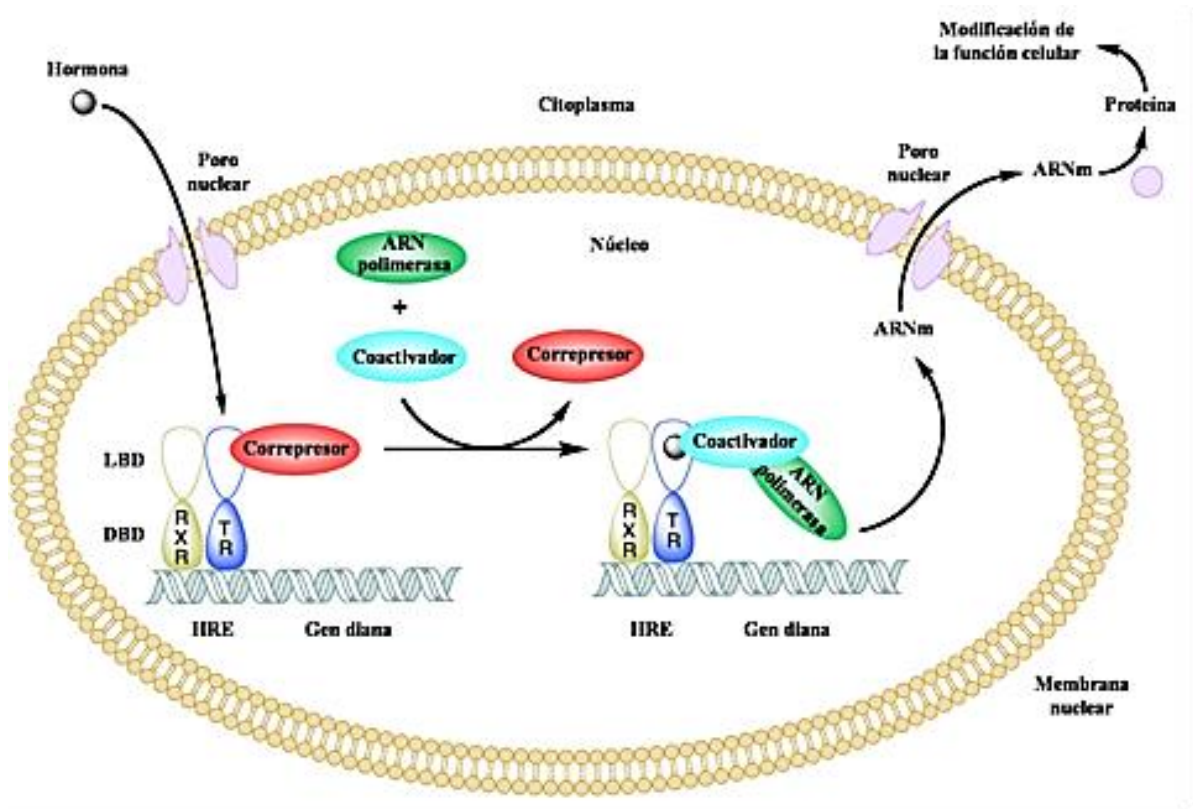


Figura 1.11 Mecanismo de acción tipo 2 de los receptores nucleares (tomada de Receptores nucleares [b]).

1.2 Órganos endocrinos.

Los órganos endocrinos son glándulas productoras de hormonas. Estas se secretan hacia el torrente sanguíneo (secreción interna o endógena) y a través de este medio alcanzan sus dianas celulares (Welsch y Deller, 2009).

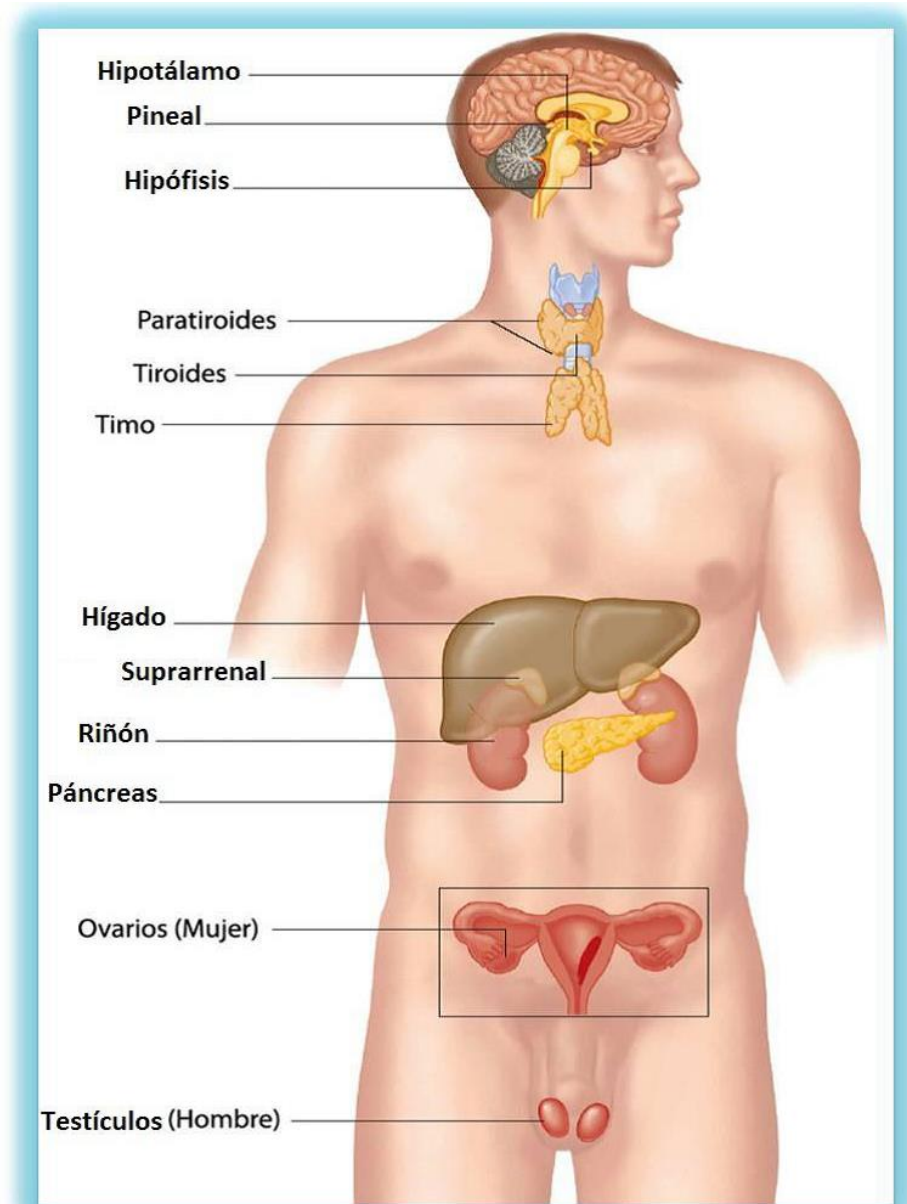


Figura 1.12 Esquema de los órganos endocrinos (Brandan, et al. 2014).

Entre las glándulas endócrinas se encuentran:

- La hipófisis

La glándula hipófisis (*pituitaria*) ejerce notables efectos hormonales sobre el crecimiento, el desarrollo somático y sexual, las funciones de reproducción, la regulación metabólica y la lactación, así como sobre la conservación del agua. Las células del lóbulo anterior de la hipófisis controlan la mayoría de las principales glándulas endocrinas y tejidos efectores endocrinos (*Gould y Sommers, 2006*) (Figura 1.13).

A continuación, en la tabla 1.1, se enlistan las hormonas producidas por la hipófisis así como las células que realizan su síntesis.

Tabla 1.1 Sitio de síntesis y hormonas producidas por la hipófisis.

HORMONA	SITIO DE SÍNTESIS
<i>Hormona del crecimiento (hormona somatotrófica, STH)</i>	Producida por las células acidófilas clásicas, estimula el crecimiento de muchas células y tejidos.
<i>Prolactina (hormona mamotrófica).</i>	También producida por las células acidófilas, es esencial para la secreción láctea y posee más de 80 actividades metabólicas adicionales.
<i>Hormona foliculoestimulante (FSH).</i>	Se elabora en las células intensamente basófilas clásicas y estimula la formación de folículos de Graaf en el ovario
<i>Hormona luteinizante (hormona luteotrófica, LH).</i>	La producen las mismas células basófilas que elaboran FSH. Ésta induce la ovulación y la formación del cuerpo amarillo en el ovario.
<i>Hormona adrenocorticotrófica (corticotrofina, ACTH).</i>	Secretada por un subgrupo de células basófilas, es la principal hormona que controla la secreción corticosuprarrenal del cortisol y hormonas glucocorticoides afines.
<i>Hormona tiroestimulante (tirotofina, TSH).</i>	La producen las células basófilas pálidas o anfófilas y controla el crecimiento y función de células epiteliales de los folículos tiroideos.
<i>Hormona melanocitoestimulante (melatrofina, MSH).</i>	Es parte de la molécula de prohormona de ACTH y acrecienta la pigmentación de la piel.

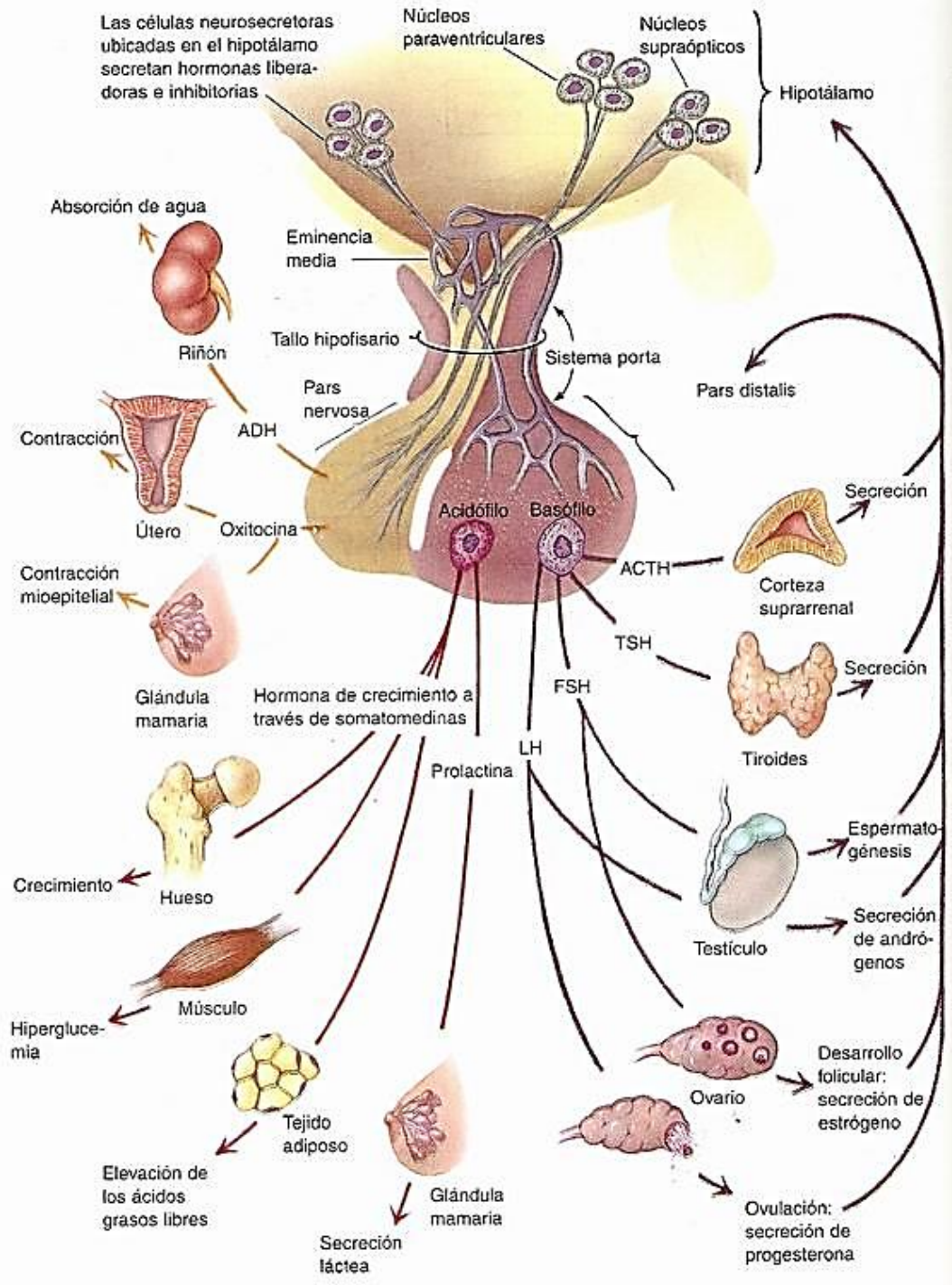


Figura 1.13 Glándula hipófisis y sus hormonas (tomada de *Histología de las glándulas endocrinas*).

El lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis) es una prolongación caudal del ectodermo del Sistema Nervioso Central (SNC). Existen dos hormonas del lóbulo posterior, la vasopresina y la oxitocina. La vasopresina (hormona antidiurética, ADH) cumple la función clave de promover la reabsorción de agua a partir del líquido del túbulo distal del riñón, conservándola así en el cuerpo (*Gould y Sommers, 2006*).

La oxitocina es importante para estimular las vigorosas contracciones del útero durante el parto y después de él, aunque también intervienen otros factores (*Gould y Sommers, 2006*).

- Hipotálamo

Los péptidos hormonales hipotalámicos estimulan o inhiben la liberación de las principales hormonas hipofisarias.

Trasduce señales electroquímicas neuronales en secreciones endocrinas; sus funciones son pulsátiles y la frecuencia de las descargas es distinta para las diferentes hormonas (*Gould y Sommers, 2006*).

- Tiroides

La tiroides rige la actividad metabólica general; mediante seis procesos enzimáticos que comienzan con el atrapamiento selectivo del yoduro sanguíneo en su parénquima, se producen las principales hormonas activas triyodotironina (T₃) y tiroxina (T₄) para su almacenamiento intrafolicular y secreción (*Gould y Sommers, 2006*).

- Paratiroides

Las glándulas paratiroides son influidas de modo más directo por concentraciones circulantes de calcio y magnesio iónicos. La concentración de hormona paratiroidea (PTH) en la sangre controla la calcemia. El magnesio frena la secreción de PTH, de modo que en la deficiencia de magnesio existe un aumento de la secreción de esta hormona (*Gould, et al 2006*).

- Corteza suprarrenal

Las glándulas suprarrenales son necesarias para mantener la vida; la aldosterona mantiene el equilibrio hidrosalino; el cortisol y la cortisona son controles hormonales importantes del metabolismo de la glucosa (*Gould y Sommers, 2006*).

La corteza suprarrenal está estratificada en zonas; en la zona glomerular se sintetiza la aldosterona, en la zona fasciculada se forma el cortisol y en la reticular se producen hormonas androgénicas y estrogénicas suprarrenales (*Gould y Sommers, 2006*)

- Glándula pineal

La glándula pineal produce varias sustancias neurotransmisoras, de las cuales la más abundante y fácil de demostrar es la melatonina. En humanos, la melatonina induce sueño y aumenta la serotonina encefálica.

También elabora serotonina y varios péptidos. De estos últimos es importante la arginina vasotocina, hormona que, según se comprobó, ejerce importante actividad antigonadotrófica en animales (*Gould y Sommers, 2006*).

La melatonina actuaría como factor liberador para la arginina vasotocina.

- Gónadas

Las hormonas esteroideas son producidas y segregadas por las gónadas (testículos en los hombres y ovarios en las mujeres) y son necesarias para el desarrollo sexual y el control de la función reproductora. Las más importantes son ciertos andrógenos (testosterona, dihidrotestosterona) que se hallan predominantemente en los hombres y las progesteronas (estradiol, estrona y estriol) que se hallan predominantemente en las mujeres. Probablemente actúan sobre el encéfalo para influir en el comportamiento sexual (*Gould y Sommers, 2006*).

Los andrógenos son necesarios para el desarrollo de los genitales masculinos del feto; durante la pubertad promueven el desarrollo de las características sexuales secundarias (crecimiento del pene y los testículos, aparición de vello púbico, corporal y facial, aumento de la fuerza muscular, cambio de la voz); en los adultos son necesarios para la producción de espermatozoides y el mantenimiento de la libido (*Gould y Sommers, 2006*).

Los estrógenos son responsables del desarrollo de las características sexuales secundarias de la mujer, así como de la promoción de la disposición sexual y la preparación del útero para la implantación del embrión. La progesterona es necesaria para el mantenimiento del embarazo y la preparación del útero para la implantación; también inhibe la

ovulación durante el embarazo y prepara las mamas para la lactancia (Gould y Sommers, 2006).

Tabla 1.2 Resumen de las hormonas producidas por los órganos endocrinos de acuerdo a su composición química (Dorantes, et al. 2012)

Hormonas polipeptídicas	
Hormonas hipotalámicas	Hormona liberadora de tirotrópina (TRH)
	Hormona liberadora de corticotropina (CRH)
	Arginina vasopresina
	Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)
	Somatostatina
	Factor liberador de prolactina
Hormonas de la hipófisis anterior	Tirotrópina (TSH)
	Adrenocorticotropina (ACTH)
	Hormona luteinizante (LH)
	Hormona foliculoestimulante (FSH)
	Hormona del crecimiento (GH)
	Prolactina
	Hormona estimulante de los melanocitos (MSH)
Hormonas de la hipófisis posterior	Oxitocina
	Hormona antidiurética
Aparato gastrointestinal	Grelina
	Hormona glucagonoide 1 (GLP 1)
	Colecistocinina
	Motilina
	Péptido intestinal vasoactivo
	Polipéptido pancreático
Paratiroides	Hormona paratiroidea (PTH)
Tiroides	Calcitonina
Hormonas placentarias	Gonadotropina coriónica
	Somatotropina placentaria
Hormonas cardiacas y vasculares	Péptido natriurético auricular
	Endotelina
Hormonas renales	Sistema renina angiotensina
	Eritropoyetina
Glándula pineal	Melatonina
Factores de crecimiento	Factor de crecimiento similar a la insulina I y II (IGF 1, IGF 2)
	Factor de crecimiento epidérmico

	Interleucinas
	Factor de necrosis tumoral
Hormonas derivadas de aminoácidos	
Suprarrenales	Adrenalina
	Noradrenalina
Glándula tiroides	Triyodotironina (T3)
	Tetrayodotironina (T4)
Sistema vascular	Óxido nítrico
Hormonas esteroideas	
Glándulas suprarrenales	Cortisol
	Aldosterona
	Dehidroepiandrosterona
Testículo	Testosterona
	Dihidrotestosterona
Ovario	Estradiol
	Progesterona
Hormonas derivadas de ácidos grasos	
	Prostaglandinas
	Tromboxano
	Prostaciclina
	Leucotrienos
	Lipoxinas

2. Disruptores endócrinos.

La capacidad que tienen algunas sustancias químicas sintéticas de interferir en el sistema hormonal humano se conoce desde los años 40, cuando se empezó a utilizar el fármaco dietilestilbestrol (DES) para prevenir abortos espontáneos (*Romano, 2012*).

Los disruptores endócrinos (DE) han sido definidos por la Comisión Europea como *sustancias o mezcla de sustancias, capaces de alterar la función del sistema endocrino y provocar, como consecuencia de ello, efectos adversos sobre la salud de un organismo, de su descendencia o de una población*. Comprenden una gran variedad de sustancias químicas y naturales, incluyendo fármacos, sustancias vegetales y pesticidas (*Martínez, et al. 2007*). El término define entonces un conjunto diverso y heterogéneo de compuestos químicos exógenos, capaces de alterar la síntesis, liberación, transporte, metabolismo, enlace, acción o eliminación de las hormonas naturales en el organismo (*Romano, 2012*).

Los DE mejor estudiados han sido aquellos que ejercen su papel sobre las hormonas sexuales, aunque recientemente ha crecido el interés por aquellos tóxicos que afectan a las hormonas tiroideas (*Martínez, et al. 2007*).

Estudios en seres humanos y animales demuestran que la exposición a niveles altos de ciertos químicos ambientales puede dañar la fertilidad, provocar anomalías en el tracto reproductor y aumentar la proporción de abortos espontáneos. También se han descrito cambios sobre el sistema inmune, el desarrollo neurológico, función neuroendocrina y comportamiento (*Martínez, et al. 2007*). En la sociedad actual, una gran parte de los productos que utilizamos habitualmente contienen, en diversas proporciones, sustancias que potencialmente son DE, tales como los productos

cosméticos, insecticidas, latas de conserva, plástico de biberones, e incluso productos farmacéuticos. (Moreno y Núñez, 2012).



Figura 2.1 Productos de consumo diario en los que se encuentran presentes sustancias disruptoras (tomada de Venenos legales).

El término de disruptores endocrinos se acuñó en 1991 durante la Conferencia de Wingspread (Romano, 2012) donde un grupo de expertos en endocrinología, biología reproductiva y del desarrollo, toxicología, biología marina, ecología y psiquiatría se reunieron para evaluar las causas de los efectos adversos observados en estudios epidemiológicos de personas y animales salvajes del Hemisferio Norte, incluyendo daños al sistema reproductor e inmunitario y cáncer en órganos hormono dependientes.

Durante esta conferencia se propuso la hipótesis de que los efectos adversos se debían a la alteración del desarrollo embrionario y fetal por la exposición a contaminantes químicos (Romano, 2012).

La Unión Europea ha elaborado una lista de 533 sustancias objeto de evaluación de la estrategia comunitaria sobre disruptores

endocrinos que las clasifica según una serie de categorías basadas en la capacidad de alteración del sistema endocrino en seres vivos. Como resultado de dicha evaluación se incluyeron 194 sustancias en la categoría 1 (evidencia clara de actividad disruptora en al menos un ensayo *in vivo* en una especie intacta) y 125 sustancias en la categoría 2 (evidencia *in vitro* o actividad biológica en organismos intactos que indique potencial para la disrupción endocrina) (Moreno y Núñez, 2012).

2.1 Clasificación y ejemplos de DE.

Actualmente se puede encontrar una gran diversidad y abundancia de DE, producidos tanto de forma natural, como procedentes de los distintos procesos y productos industriales, por lo que estos pueden ser:

- Productos químicos sintéticos desarrollados y utilizados con diversas finalidades: biocidas, fitosanitarios, cosméticos, aditivos para dentífricos, componentes de polímeros plásticos, componentes de artículos de consumo tales como recubrimientos de superficies, pinturas y detergentes industriales (Olea y Tarancón, 2007).
- Medicamentos sintéticos con una alta actividad hormonal intencionada, como los anticonceptivos hormonales y la terapia hormonal sustitutiva en menopausia, cuyos residuos pueden alcanzar el medio ambiente (Olea y Tarancón, 2007).

- Productos químicos naturales incluyendo toxinas, producidas por algunos hongos y plantas, como es el caso de los fitoestrógenos como la genisteína (isoflavona fitoestrogénica que se encuentra presente en soya y que tiene propiedades antioxidantes), el coumestrol (isoflavona con actividad estrogénica presente en soya)(*Olea y Tarancón, 2007*).
- Hormonas naturales animales o humanas liberadas al medio ambiente, producidas por una especie determinada y que tienen un efecto disruptor para otras (*Olea y Tarancón, 2007*).

A continuación, en la tabla 2.1, se presenta una clasificación de DE en función de sus usos (*Fundación Vasca para la Seguridad Agroalimentaria, 2013*).

Tabla 2.1 Clasificación de disruptores endocrinos en función de sus usos (*Fundación Vasca para la Seguridad Agroalimentaria, 2013*).

Clasificación	Ejemplos específicos
Productos químicos halogenados Persistentes y bioacumulables	
Contaminantes Orgánicos Persistentes (COPs) (Convenio de Estocolmo)	PCDD/PCDF, PCB, HCB, el PFOS, PBDE, PBB, clordano, mirex, toxafeno, DDT/DDE, lindano endosulfán
Otras sustancias químicas persistentes y bioacumulables	HBCD, SCCP, PFCAs (por ejemplo PFOA), octacloroestireno, PCB metil sulfonas
Otros productos químicos con menor persistencia y menos bioacumulables	
Plastificantes y otros aditivos, en los materiales y productos	Ésteres de ácido ftálico (DEHP, BBP y DBP, DINP), fosfato de trifenilo, bis (2-etilhexil) adipato, n-butil-benceno, triclocarbán, hidroxianisol butilado
Productos químicos aromáticos policíclicos (CAPs) incluyendo HAPs	Benzo (a) pireno, benzo (a) antraceno, pireno, antraceno
Compuestos fenólicos halogenados (HPCs)	2,4- diclorofenol, pentaclorofenol, hidroxí-PCB, hidroxí-PBDEs, tetrabromobisfenol A, 2,4,6-Tribromofenol, triclosán

Compuestos fenólicos no halogenados (Non-HPC)	Bisfenol A, bisfenol F, bisfenol S, nonilfenol, octilfenol, resorcinol
Ingredientes de pesticidas, productos farmacéuticos y productos de cuidado personal	
Pesticidas (algunos de ellos prohibidos en la Unión Europea pero utilizados en otros países)	2,4-D, atrazina, carbaril, malation, mancozeb, vinclozolin, procloraz, procimidona, clorpirifós, fenitrotión, linurón
Productos farmacéuticos, promotores de crecimiento e ingredientes de productos de cuidado personal	Con acción endocrina (dietilestilbestrol, etinilestradiol, tamoxifeno, levonogestrel), inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (por ejemplo, fluoxetina), flutamida, 4-metilbenciliden alcanfor, octil-metoxicinamato, parabenos, metil siloxanos cíclicos (D4, D5, D6), galaxolide, 3-bencildenalcanfor
Otros productos químicos con menor persistencia y menos bioacumulables	
Metales y productos químicos organometálicos	Arsénico, cadmio, plomo, mercurio, metilmercurio, tributilestaño, trifenilestaño
Hormonas naturales	17 β -estradiol, testosterona, estrona
Fitoestrógenos	Isoflavonas (por ejemplo, genisteína, daidzeína), cumestanos (por ejemplo, coumestrol), micotoxinas (por ejemplo, zearalenona), prenilflavonoides (por ejemplo, 8-prenilnaringenina)

2.1.1 Mecanismos de acción.

Conocer los mecanismos y modos de acción de los diferentes DE es una de las prioridades de la investigación en este campo. En los últimos años se ha avanzado mucho y se han descrito diferentes formas por las que los DE pueden alterar el equilibrio hormonal.

Los mecanismos por los cuales los DE pueden alterar el sistema endócrino son múltiples. Algunas sustancias químicas pueden imitar una hormona natural, interactuando con su receptor “engañando” al organismo para que responda al estímulo en momentos o en cantidades no adecuadas. Otras sustancias pueden actuar bloqueando los efectos de una hormona en zonas del organismo normalmente sensible a ésta, por ejemplo, bloqueando al receptor hormonal y, por lo tanto, impidiendo que se realice la unión del receptor con su hormona. También otros pueden incrementar o disminuir la síntesis de hormonas e incluso emular los efectos hormonales activando o inhibiendo vías de señalización celular. Otros mecanismos de interés serían aquellos relacionados con la alteración del transporte y metabolismo de las propias hormonas (*Martínez, et al. 2007*).

En resumen, los DE pueden actuar siguiendo alguno de los mecanismos a continuación enlistados:

- 1) Mimetizando, total o parcialmente a las hormonas. Sustancias que se unen al receptor hormonal y emulan la acción de la hormona.
- 2) Bloqueando o impidiendo la unión de la hormona con su receptor.
- 3) Alterando las vías de señalización celular.

- 4) Alterando la producción y/o degradación de hormonas.
- 5) Modificando la función o el número de los receptores hormonales.
- 6) Modificando los sistemas de transporte hormonal y alterando la proporción de hormonas libres o formas activas de las mismas.

Se debe tener en cuenta que los mecanismos biológicos y moleculares muestran una especificidad de respuesta, no todas las especies presentarán la misma sensibilidad ante una determinada sustancia (*Martínez, et al. 2007*).

Entre los mecanismos de acción específicos más estudiados se encuentran (*Romano, 2012*):

- Estrogenicidad/anti-estrogenicidad.
- Androgenicidad/anti-androgenicidad.
- Alteración tiroidea.
- Alteración del receptor estrogénico (ER), del receptor estrogénico asociado a membrana (mER), receptor androgénico (AR), entre otro.
- Alteración de las rutas del ácido retinoico y la vitamina D.
- Alteración de tejidos diana en el sistema reproductor, cerebro y sistema cardiovascular.
- Disfunción de células β del páncreas.
- Inhibición endógena de la producción hormonal o metabolismo.

Cabe destacar que una misma sustancia DE puede actuar por uno o más mecanismos de acción según la concentración a la que se encuentre y dependiendo del momento específico de

desarrollo del tejido con el que contacten (Romano, 2012)
(Tabla 2.2).

Tabla 2.2 Mecanismos de acción de algunos disruptores endocrinos y algunos ejemplos de sus efectos sobre la salud (Romano, 2012).

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

Estudios coordinados llevados a cabo en varios países europeos muestran una continua disminución de la calidad del semen según el año de nacimiento, presentando los hombres más jóvenes peor calidad. Aproximadamente un 20% de los jóvenes de Dinamarca y Alemania tienen concentraciones de espermatozoides por debajo del límite establecido por la OMS de 20 millones por mililitro (*Romano, 2012*).

La hipospadia (anomalía congénita por la que el pene no se desarrolla de manera usual) afecta a entre el 0.2 y el 0.4% de los niños recién nacidos. La acción de las hormonas andrógenas es crucial para garantizar la adecuada ubicación de la apertura de la uretra en el pene. Al reducirse la cantidad de andrógenos la apertura de la uretra aparece por debajo del pene e incluso cerca del escroto (*Romano, 2012*).

Por otro lado, la exposición a DE, especialmente durante el desarrollo uterino, se ha relacionado con pubertad precoz, reducción de fecundidad, síndrome de ovarios poliquísticos, endometriosis y fibroides uterinos, así como cáncer de mama y de ovarios (*Romano, 2012; Fundación Vasca para la Seguridad Agroalimentaria, 2013*).

Otras alteraciones del sistema endócrino, como diabetes, hipo e hipertiroidismo, oligomenorrea, hiperandrogenemia e hiperprolactinemia, pueden causar abortos espontáneos. Además las alteraciones de los niveles de progesterona se han relacionado con embarazos ectópicos y reducción del crecimiento de la placenta y del feto, mientras que la alteración de los niveles de estrógeno está relacionada con la variación del ratio entre los sexos y ciertos daños congénitos.

2.1.2 Periodos de vulnerabilidad.

El momento de la exposición en el organismo en desarrollo es decisivo para determinar el carácter, la gravedad y la evolución posterior del efecto de los DE. Los efectos de los DE son distintos sobre el embrión, el feto, el organismo perinatal, infantes o el adulto (*Romano, 2012*).

Las mujeres que amamantan, los fetos, los bebés y los niños son personas de gran preocupación por su vulnerabilidad frente a los efectos de compuestos dañinos (*Fundación Vasca para la Seguridad Agroalimentaria, 2013*).

Los fetos y los bebés no están capacitados para procesar sustancias químicas como sí lo están los adultos, debido al desarrollo todavía en curso de sus órganos y a la falta de maduración de su sistema endocrino. La susceptibilidad a la exposición a los DE en las primeras etapas de la vida ha sido relacionada con la presencia, más adelante, de enfermedades del desarrollo (*Fundación Vasca para la Seguridad Agroalimentaria, 2013*).

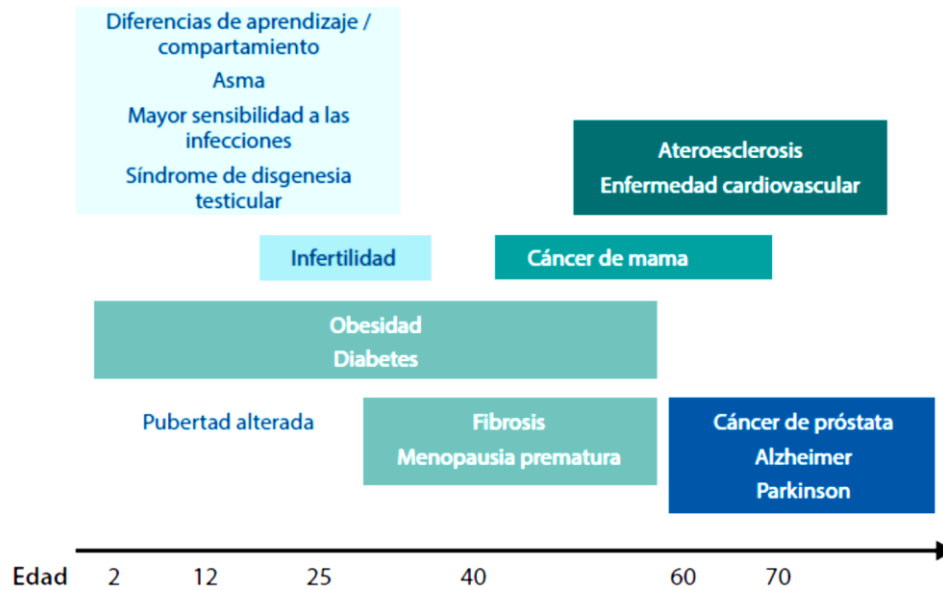


Figura 2.2 Orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (*Fundación Vasca para la Seguridad Agroalimentaria, 2013*).

Hay una amplia evidencia sobre la exquisita sensibilidad del organismo en desarrollo a sustancias químicas que pueden interferir en la actividad hormonal en el transcurso de etapas críticas de la organogénesis. En muchos casos este impacto es irreversible y permanece en el organismo afectando durante el resto de su vida (*Romano, 2012*).

Los efectos de la exposición a sustancias DE en una generación pueden transmitirse a las generaciones futuras a través de los mecanismos involucrados en la actividad de programación genética conocidos, como ya se mencionó, como cambios epigenéticos (*Romano, 2012*).

Los efectos de estas sustancias dependen del sistema hormonal que afecten (estrogénico, tiroideo, etc) y según el sexo al que afecten.

De manera general, los efectos producidos por los DE son:

- Niveles hormonales en sangre anormales.
- Reducción de la fertilidad.
- Alteración del comportamiento sexual.
- Modificación del sistema inmunológico.
- Masculinización en mujeres.
- Feminización en hombres.
- Criptorquidia (no descenso testicular).
- Cáncer en órganos reproductores masculinos y femeninos.
- Malformaciones de trompas de Falopio, útero y cérvix.
- Alteraciones de la densidad ósea y estructura ósea.

Algunos ejemplos específicos de los efectos producidos por sustancias DE dependiendo de la etapa de exposición, se enlistan a continuación:

- Estudios epidemiológicos demostraron que la exposición a dioxinas durante la etapa perinatal tienen un impacto negativo en la calidad del semen, mientras que la exposición durante la vida adulta no afecta a la calidad del semen (*Romano, 2012*).
- El desarrollo del sistema reproductor femenino se programa durante el desarrollo fetal y puede ser interrumpido en esta etapa por una señalización indebida ocasionada por sustancias químicas como el DES, con consecuencias múltiples e irreversibles (*Romano, 2012*).
- La acción de las hormonas tiroideas durante el desarrollo uterino de diversos órganos es esencial, incluyendo el desarrollo del cerebro y del sistema neuroendocrino. La interrupción de la acción tiroidea por la exposición a sustancias químicas en esta

etapa del desarrollo puede tener efectos perjudiciales e irreversibles (*Romano, 2012*).

Se ha observado que los efectos son mayores en recién nacidos e individuos jóvenes que en adultos, además de que, si la exposición se produce sobre individuos jóvenes, los efectos a largo plazo son mayores, aunque pueden demorar su aparición hasta la madurez.

Las exposiciones agudas y crónicas, ocupacionales y accidentales, a concentraciones elevadas de algunas sustancias disruptoras, son causa de preocupación en el caso de los trabajadores. Este riesgo es considerablemente mayor en los países en vías de desarrollo, en los que el uso de estas sustancias continúa en la agricultura y en el control de vectores (principalmente) y causa un número elevado de muertes y enfermedades, aunque estas no sean correctamente documentadas (*Albert, Compuestos Orgánicos Persistentes*).

Así, por ejemplo, se ha demostrado que la exposición aguda a altas concentraciones de ciertos contaminantes orgánicos persistentes (capítulo 2.2) es causa importante de enfermedad y muerte; tal es el caso del endosulfán, que se demostró era el principal responsable de las intoxicaciones agudas entre los agricultores de autoconsumo y los aplicadores de plaguicidas agrícolas en Filipinas (*Albert, Compuestos Orgánicos Persistentes*).

Entre 1999 y 2000, el Sistema Nacional de Estadísticas en Salud de Brasil, publicó un informe sobre el probable impacto de los disruptores endocrinos en 11 estados consumidores de pesticidas, como parte de las estadísticas de infertilidad, al

reconocer en los descendientes de los individuos expuestos una mayor frecuencia de criptorquidia y cáncer testicular. También se encontró evidencia de que otros compuestos responsables de esto y de otras anomalías del desarrollo fetal como la reducción de la distancia anogenital, retención de los pezones, pene hendido e hipospadias, son los ésteres de ácido ftálico (capítulo 2.3) compuestos químicos de amplio uso en la industria del plástico, los solventes y los cosméticos (*González y Alfaro, 2015*).

Las dificultades para lograr el control de esta exposición de los trabajadores, así como la de las comunidades cercanas a los campos de cultivo, se deben a numerosos factores, algunos de ellos económicos, pero también culturales y sociales. (*Albert, Compuestos Orgánicos Persistentes*)

2.1.3 Dosis-respuesta.

Los DE tienen la particularidad de que ocasionan efectos a dosis extremadamente bajas y no presentan un patrón lineal (a mayor dosis mayor efecto negativo) en la relación dosis-respuesta (Moreno y Núñez, 2012) (Figura 2.3).

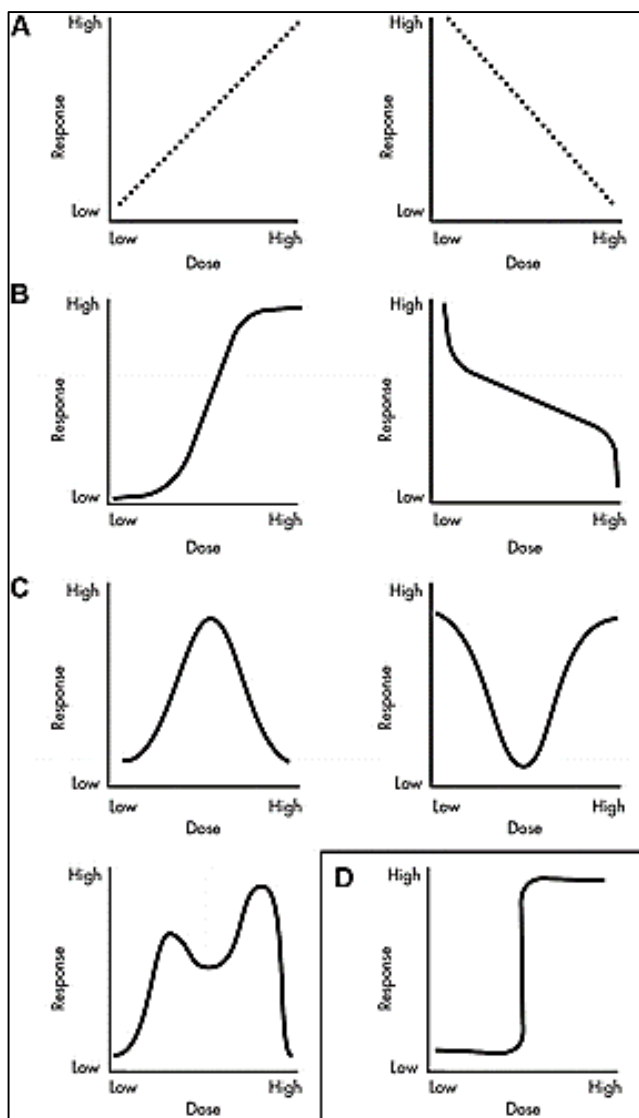


Figura 2.3 Ejemplos de curvas dosis-respuesta. (A) y (B) Patrones lineales; (C) y (D) Patrones dosis-respuesta que pueden presentar las sustancias DE (Moreno y Núñez, 2012).

Un mismo DE puede provocar efectos diferentes sobre la salud. Un compuesto que imite a los estrógenos puede provocar efectos sobre órganos reproductores, el feto en desarrollo, los pechos o los huesos de una mujer afectada. Además, diferentes sustancias DE pueden causar el mismo efecto y los periodos de latencia entre la exposición y la aparición de efectos son muy largos, incluso de décadas en el caso de la exposición fetal.

Otra característica preocupante de algunos DE es que el efecto adverso puede ser el resultado de la acción combinada de diversas sustancias, que a nivel individual no presentan efectos negativos detectables, pero combinados pueden desencadenar una respuesta paradójica, bien sinérgica, antagónica o simplemente aditiva (*Romano, 2012*).

Por todo lo anterior, no existe un umbral de concentración exacto para el desarrollo del efecto toxicológico, o al menos ese nivel de concentración es diferente al conocido como límite de seguridad para otros aspectos toxicológicos distintos de la disrupción endocrina, como la teratogenicidad (*Romano, 2012*). Hipotéticamente es posible establecer un umbral de exposición segura para una sustancia determinada en un individuo determinado pero no es posible establecer umbrales de exposición seguros para una población, dada la diferente sensibilidad individual a los DE y el papel que juegan las diferencias de exposición de fondo y endógenas en los procesos de las enfermedades, motivo por el cual, los DE deben considerarse sustancias sin límite de exposición seguros (*Romano, 2012*).

2.2 Contaminantes orgánicos persistentes y bioacumulables.

Los contaminantes orgánicos persistentes (COP) son compuestos que, por sus características fisicoquímicas, resisten en grado variable a la degradación fotoquímica, química y bioquímica, lo que causa que su vida media en el ambiente sea elevada (*Albert, Compuestos Orgánicos Persistentes*).

Debido a sus características fisicoquímicas, los COP han sido identificados en todos los compartimentos ambientales: aire, agua, lluvia, nieve, sedimentos, suelos, de todas las regiones del mundo, incluyendo aquellas que son muy remotas al sitio original de su liberación ambiental (océanos desiertos, zonas polares). De la misma forma, su presencia se ha demostrado en organismos de todos los niveles tróficos, desde el plancton hasta las ballenas y animales de las zonas polares; estos productos se bioacumulan en numerosas especies y se biomagnifican a través de todas las redes tróficas del planeta (*Albert, Compuestos Orgánicos Persistentes*).

Parte de la creciente preocupación mundial sobre estos contaminantes se debe a que, por su persistencia y movilidad ambiental, sus concentraciones en el ambiente global no disminuirán a corto plazo, aunque su producción y uso disminuyan o cesen completamente. Por esta razón y por sus graves efectos sobre el ambiente y la salud humana, en la actualidad se considera que la entrada de COP al ambiente concierne a todas las naciones y que, en este sentido, es similar a otros problemas globales, como el calentamiento global o la lluvia ácida (*Albert, Compuestos Orgánicos Persistentes*).

Aunque existen COP de origen natural, la gran mayoría son compuestos xenobióticos. Algunos de estos compuestos son conocidos plaguicidas como lo son la aldrina, clordano, el dicloro difenil tricloroetano (DDT), toxafeno, atrazina, heptacloro, etc., así como bifenilos policlorados (PCB), hexaclorobenceno y polibromobifenilos (PBB) (SEMARNAT, 2013), o bien, pueden ser productos indeseables de reacciones que ocurren espontáneamente a altas temperaturas, ya sea durante procesos industriales, en incineradores o a causa de incendios o accidentes industriales, como es el caso de los policloro-dibenzo-dioxinas (PCDD) y los policloro-dibenzo-furanos (PCDF) (Albert, *Compuestos Orgánicos Persistentes*). (Figura 2.4)



Figura 2.4 Procesos en los que se liberan contaminantes orgánicos persistentes.

Los COP se caracterizan por su alta lipofilia, resultando bioacumulativos en los tejidos grasos de los organismos vivos. Presentan una presión de vapor relativamente baja, lo cual posibilita su movilización a grandes distancias a través de la atmosfera y su distribución por todo el planeta. Se condensan sobre las regiones más frías de la tierra, incluyendo regiones donde nunca se han empleado este tipo de compuestos.

En 1945, los efectos de la producción a gran escala de DDT (Figura 2.5) como insecticida para erradicar los desastres producidos por los insectos en los campos y para controlar a los mosquitos, se vieron reflejados 20 años después, cuando comenzó a evidenciarse la muerte de animales salvajes, principalmente de aves de presa; pronto, el DDT se vio ampliamente distribuido por todo el medio ambiente y alrededor de 1970 se detectó en la grasa de mamíferos marinos del Ártico, a miles de kilómetros de la fuente de origen (SEMARNAT, 2013).

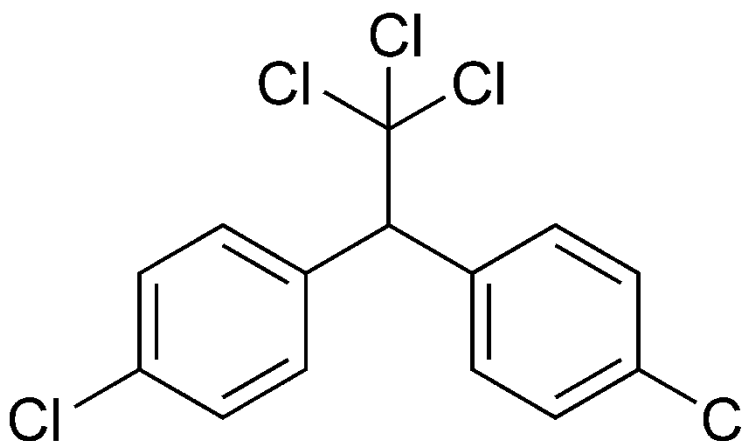


Figura 2.5 Estructura química del dicloro difenil tricloroetano (DDT) (Albert, Compuestos Orgánicos Persistentes).

Otro de los primeros casos reportados fue la intoxicación crónica que ocurrió en Turquía en 1960-1963, a causa de la contaminación de alimentos con hexaclorobenceno (HCB) (Figura 2.6). Este accidente causó la muerte de 90% de los afectados y altas tasas de cirrosis hepática, porfiria y trastornos urinarios, artríticos y neurológicos; en este caso, la leche materna siguió contaminada por varios años después del accidente (*Albert, Compuestos Orgánicos Persistentes*).

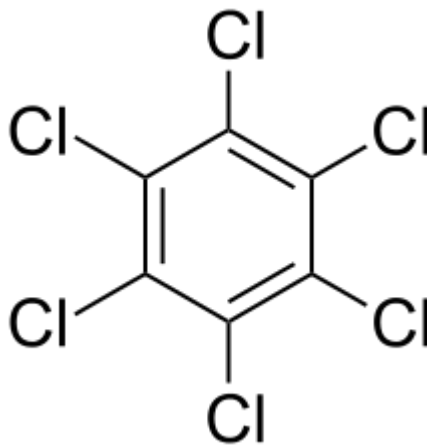


Figura 2.6 Estructura química del hexaclorobenceno (HCB) (Albert, Compuestos Orgánicos Persistentes).

Por lo anterior, en mayo de 2001 en Estocolmo, Suecia, un total de 127 países adoptaron un tratado de las Naciones Unidas para prohibir o minimizar el uso de las doce sustancias tóxicas más utilizadas en el mundo, consideradas causantes de cáncer y defectos congénitos en personas y animales, el Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes, mismo que entró en vigor el 17 de mayo de 2004. Desde entonces se han llevado a cabo reuniones en las que se hacen correcciones y modificaciones de acuerdo a los avances en la investigación en

materia de esto; de tal forma que, en su cuarta reunión, celebrada del 4 al 8 de mayo de 2009 en Ginebra, Suiza, se incluyeron nuevas sustancias al listado de COPs a eliminar o restringir a escala global (tabla 2.3). Para 2011 se publicó el informe *Convenio de Estocolmo, 10 aniversario. Los principales logros de estos diez años* mismo en el que se menciona el aumento en los países que han adoptado dicho Convenio, la elaboración de los primeros informes regionales y mundiales de control de los COP, los nuevos COP añadidos a la lista inicial, así como el establecimiento de la Red para la Eliminación de los PCB como un medio de acelerar el intercambio de información y cooperación entre las partes interesadas que intervienen en la gestión ambientalmente racional de los PCB, entre otros.

El objetivo principal de dicho convenio es proteger la salud humana y el medio ambiente de los efectos negativos provocados por los COP, con la meta de eliminar la producción, uso y exportación de los COP producidos intencionalmente y de las liberaciones derivadas de la producción no intencional.

Tabla 2.3 Sustancias categorizadas como COPs por el Convenio de Estocolmo (2011).

Sustancia	Categoría	Sustancia	Categoría
Aldrin	Plaguicidas	Mirex	Plaguicidas
Clordano	Plaguicidas	Toxafeno	Plaguicidas
DDT	Plaguicidas	Bifenilos policlorados (PCB)	Productos industriales
Dieldrin	Plaguicidas	Hexaclorobenceno (HCB)	Productos industriales
Endrin	Plaguicidas	Dibenzo-p-dioxinas policloradas (PCDD)	Productos de generación no intencional.
Heptacloro	Plaguicidas	Dibenzo-p-furanos policlorados (PCDF)	Productos de generación no intencional.
Lindano	Insecticida	α y β hexaclorociclohexano	Plaguicida
Clordecona	Insecticida	Éter de heptabromodifenilo	Productos industriales
Hexabromodifenilo	Pirorretardante	Pentaclorobenceno	Plaguicida
Ácido perfluorooctano sulfónico (y sus sales)	Productos industriales	Fluoruro de perfluorooctano sulfonilo	Productos industriales
Éter de tetrabromodifenilo	Productos industriales	Éter de pentabromodifenilo	Productos industriales

Los seres humanos están expuestos a COP a través de los alimentos, siendo los más importantes los que son ricos en grasa, como carne, pescado, lácteos, etc. Además, los trabajadores y residentes de sitios localizados cerca de fuentes generadoras de COP están expuestos además a la inhalación y al contacto cutáneo con estas sustancias. También se tiene exposición importante de los habitantes de las regiones árticas por la ingestión de animales con elevados niveles de COP (*SEMARNAT, 2013*).

2.2.1 Efectos sobre el medio ambiente y la fauna silvestre.

El comportamiento y destino de los COP en el ambiente están determinados por sus propiedades fisicoquímicas y por la temperatura, humedad y otras condiciones propias del ambiente. Una vez que han entrado en el ambiente, los COP se distribuyen con facilidad entre los compartimentos ambientales y pueden encontrarse como gases, adsorberse a las partículas de polvos, sedimentos y suelos o a la superficie de las plantas y, en bajas concentraciones, encontrarse en las aguas de todo tipo, incluyendo las de lluvia (*Albert, Compuestos Orgánicos Persistentes*).

La combinación de la persistencia de los COP con sus otras propiedades fisicoquímicas, en particular, solubilidad y volatilidad, propicia que se incorporen al ciclo del agua, al movimiento de las corrientes de aire y a las precipitaciones secas y húmedas, todo lo cual facilita su transporte a largas distancias en el ambiente local, regional y global. Lo mismo ocurre por su incorporación a los organismos y los movimientos de estos pues

algunos de estos o pueden migrar a largas distancias (*Albert, Compuestos Orgánicos Persistentes*).

Una vez que los COP han entrado al ambiente, no pueden ser recuperados, por lo que una gestión adecuada de ellos debe basarse en evitar su generación y/o liberación y en sustituirlos por compuestos menos peligrosos, pues aun el uso de COP en sistemas cerrados puede representar un riesgo grave en el caso de accidentes como fugas, derrames o incendios.

Las investigaciones han demostrado que la disfunción inmunitaria es una causa probable del aumento en la mortalidad de los mamíferos marinos; que el consumo de las focas de dietas contaminadas con COP puede causar en ellas deficiencias vitamínicas y tiroideas, una susceptibilidad elevada a las infecciones microbianas y a los trastornos reproductivos.

La exposición a estos compuestos también se ha correlacionado con bajas en la población de varios mamíferos marinos, entre ellos, la marsopa, delfines y ballenas beluga del Río San Lorenzo en Canadá. Asimismo, se ha establecido una clara relación causa-efecto entre la falla reproductiva en el visón y la exposición a algunos COP. De la misma manera, en el bisón y el hurón se ha demostrado que la exposición a PCB causa disfunción inmunitaria, falla reproductiva, aumento en la mortalidad de las camadas, deformaciones y mayor mortalidad en adultos (*Albert, Compuestos Orgánicos Persistentes*).

La aplicación desmedida de plaguicidas organoclorados ha tenido graves consecuencias adversas sobre las poblaciones de aves. Muchas de ellas han llegado a estar en peligro de extinción como consecuencia directa o indirecta de la presencia de estos

productos en el ambiente. Además de causarles la muerte, los plaguicidas persistentes causan otros efectos adversos en las aves, sobre todo en los siguientes aspectos: adelgazamiento del cascarón del huevo, inducción de enzimas hepáticas, aumento en el metabolismo de los esteroides, bioconcentración de tóxicos en los tejidos, disminución de la capacidad reproductiva y movilización de los plaguicidas almacenados en el tejido adiposo de las aves cuando se moviliza la grasa.

En los restos de las ballenas beluga que han quedado varadas y en las que se encontró una alta incidencia de tumores, se han determinado concentraciones elevadas de PCB y de los plaguicidas organoclorados mirex, clordano y toxafeno. Por otra parte, la incidencia de 100% de lesiones tiroideas en diversas especies de salmón procedentes de los grandes lagos se ha asociado con cargas corporales de COP.

2.2.2 Efectos sobre la salud humana.

Una gama muy amplia de efectos adversos en diferentes órganos, aparatos y sistemas del ser humano se ha asociado con la exposición aguda o crónica a los COPs. Estos efectos se han demostrado a través de estudios de laboratorio y de campo en animales silvestres, domésticos y en estudios clínicos y epidemiológicos en los seres humanos y se enlistan a continuación:

- ✓ Disfunciones inmunitarias.
- ✓ Disfunciones neurológicas.
- ✓ Disfunciones reproductivas.
- ✓ Alteraciones hormonales.
- ✓ Alteraciones del desarrollo.

- ✓ Trastornos neuroconductuales.
- ✓ Cáncer.

Recientemente se ha resaltado la relación entre la exposición a COPs y la depresión inmunitaria, sobre todo en los niños. Investigaciones realizadas en Suecia indican que la ingestión de alimentos contaminados con PCB, PCDD y PCDF puede estar asociada con una reducción importante en la cantidad de linfocitos (*Albert, Compuestos Orgánicos Persistentes*).

Los COPs también pueden atravesar la placenta, lo cual es una fuente de exposición de particular importancia pues, por una parte, no se puede controlar y, por otra, a causa de que el organismo en desarrollo es especialmente vulnerable a efectos como los antes mencionados. Adicionalmente la transferencia de carga corporal de COPs de la madre al neonato a través de la leche materna, es otro factor de riesgo para estas sustancias, porque ocurre en un periodo crítico del desarrollo, en el cual, concentraciones muy bajas de estas sustancias que no los causarían en los adultos pueden causar efectos adversos en los neonatos (*Albert, Compuestos Orgánicos Persistentes*).

En el caso de PCDD y PCDF los estudios de carcinogénesis sugieren que la exposición humana a altos niveles de estas sustancias aumenta la incidencia del cáncer. También hay datos sobre los efectos carcinogénicos de otros COPs y existe evidencia preliminar de una asociación entre el cáncer de mama y el aumento en las concentraciones tisulares de DDE y de PCB debido a su alta bioacumulación en el tejido adiposo. (*Albert, Compuestos Orgánicos Persistentes; Chichizola, 2003*).

Existe evidencia de que la criptorquidia afecta entre 2 y 4% de los niños, pero según estimaciones reciente puede llegar al 9% en algunos países. Se ha observado un incremento del riesgo de desarrollo de criptorquidia por exposición prenatal a DES, PCBs, PBDE, hexaclorobenceno y algunos plaguicidas incluyendo DDT y su metabolito DDE (*Romano, 2012*).

Algunas investigaciones han determinado también que agricultores expuestos a ciertos plaguicidas tienen un riesgo adicional a desarrollar cáncer de próstata y de testículo (*Canales, et al. 2003*).

La reducción de la fecundidad se debe a daños en los óvulos y a la alteración del ciclo menstrual y está relacionada con la alteración de los procesos neuroendocrinos, endocrinos y paracrinos que regulan la ovogénesis, el desarrollo folicular y la ovulación, mismos que se ven afectados por sustancias organocloradas (*Romano, 2012*).

Se ha demostrado también que la exposición a pesticidas clorados genera hipotiroidismo en ratas, lo que en humanos se ha correlacionado con bajos niveles plasmáticos de hormonas tiroideas en la madre y elevados niveles de TSH durante los primeros días de vida en el recién nacido, posiblemente dependientes de una potente inhibición competitiva de estos pesticidas con la unión de la T4 con su proteína transportadora transtiretina (*González y Alfaro, 2005*)

Entre las consecuencias tempranas de estos mismos DE pueden citarse: algún grado de retraso mental, pobre memoria de reconocimiento visual, dificultades neurocomportamentales y bajos puntajes de CI en los recién nacidos cuyas madres se

expusieron durante la gestación a aceites de pescado o arroz contaminados; durante la vida fetal y la postnatal del ser humano son trascendentes la migración y la mielinización de las neuronas en áreas específicas como el hipocampo y la corteza cerebral y el contacto con tales pesticidas limita su desarrollo induciendo permanentemente en el número total de células del área, lo cual puede explicar las alteraciones neurológicas mencionadas (*González y Alfaro, 2005*). Estudios llevados a cabo en Los Grandes Lagos en Estados Unidos, demuestran que niños expuestos prenatalmente a COPs presentan pequeñas pero significativas alteraciones de tipo intelectual. Niños con una exposición intensa tienen tres veces más posibilidades de que su CI sea más bajo y dos veces más probabilidad de retraso en la comprensión escrita, así como de atención y aprendizaje. Los análisis de laboratorio de algunos estudios indican que la exposición prenatal o a través de la leche materna a COPs puede disminuir los niveles de hormonas tiroideas en sangre, hormonas necesarias para estimular el crecimiento y maduración de células cerebrales (*Canales, et al. 2003*).

Por otro lado, las dioxinas se unen por afinidad altamente específica a receptores proteicos citoplasmáticos que están presentes durante la organogénesis en muchos tejidos e interfieren con secuencias bioquímicas alterando la comunicación celular y la organización funcional de los tejidos; inducen disminución del número de receptores para glucocorticoides hepáticos y perturban la acción de varios factores de crecimiento, especialmente por interacción con sus receptores y con las secuencias de señalización a partir de 1993 aumentó el número de publicaciones referentes a una mayor

incidencia de endometriosis tras la exposición a dioxinas (Canales, et al. 2003).

2.3 Plastificantes y aditivos. Ésteres de ácido ftálico.

Los ftalatos son ésteres no halogenados derivados del ácido ftálico (Figura 2.7), los cuales son muy usados en una gran variedad de aplicaciones industriales y de consumo.

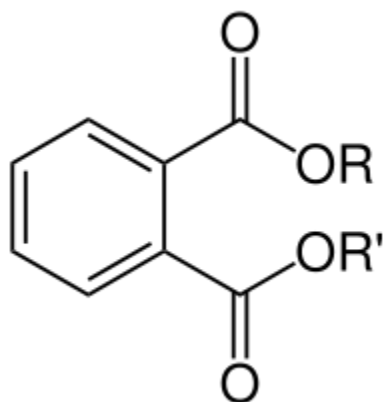


Figura 2.7 Estructura general de un ftalato (Polo, 2007).

Su síntesis industrial consiste en la esterificación del ácido ftálico con el correspondiente oxo alcohol en presencia de ácido como catalizador. Se trata de un amplio grupo de compuestos, ya que hay una gran variedad de alcoholes que pueden reaccionar con el ácido ftálico para dar diferentes ftalatos, en los que sólo variará la cadena carbonada (R). Sin embargo, sólo alrededor de 60 tienen aplicaciones industriales y, dentro de estos, sólo unos pocos se producen a gran escala, siendo el di (2-etilhexil) ftalato (DEHP) el de mayor volumen de producción a nivel mundial (Polo, 2007).

En general, los ftalatos son compuestos estables, en estado líquido a temperatura ambiente y con un ligero aroma. Presentan un rango

muy amplio de propiedades fisicoquímicas en función de su peso molecular. Dicho lo anterior, los ftalatos de mayor peso molecular se pueden considerar poco solubles, mientras que los de menor peso molecular son moderadamente solubles; la lipofilia de los ftalatos aumenta con la longitud de la cadena carbonada, así los compuestos con cadenas carbonadas más largas, tendrán tendencia a acumularse en muestras ambientales con alto contenido en materia grasa (*Polo, 2007*).

Los ftalatos menos pesados, es decir, los de cadena más corta, presentan relativa volatilidad, sin embargo, el proceso de vaporización en disolución acuosa es lento. Basándose en los compuestos de mayor peso molecular, su vaporización desde el agua podría producirse de manera más rápida, pero estos compuestos van a tener tendencia a fijarse en la materia sólida en suspensión debido a su hidrofobicidad, por lo que su difusión de las aguas naturales a la atmósfera es poco probable (*Polo, 2007*).

Algunos se comercializan como productos químicos específicos, por ejemplo, el conocido di(etilhexil)ftalato, mientras que otros son mezclas complejas de isómeros que se componen de varias sustancias específicas con estructuras químicas similares, como el di-iso-nonil ftalato, DINP, y di-iso-decil ftalato, DIDP (Figura 2.8). A raíz de su gran variedad de usos en aplicaciones diversas, se encuentran ahora entre los elementos químicos sintéticos con mayor presencia en el medio ambiente.

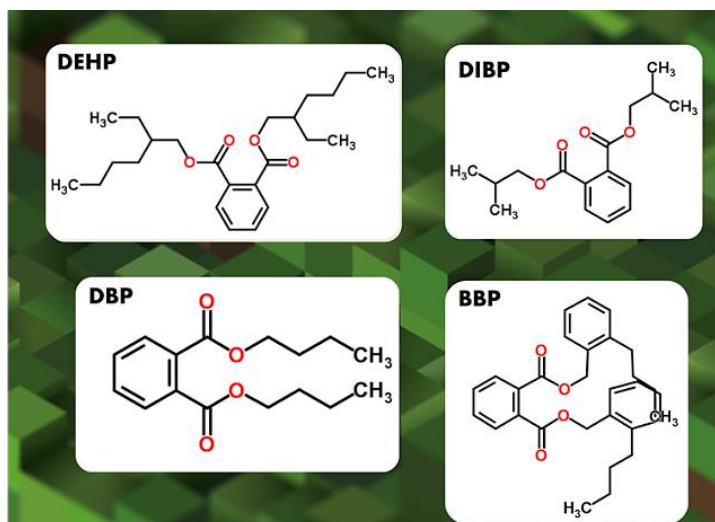


Figura 2.8 Estructura química de algunos ésteres de ácido ftálico (tomada de Seguridad alimentaria).

Los ftalatos son usados principalmente como plastificantes, para otorgar flexibilidad a los plásticos. Aplicaciones típicas son el envasado de alimentos, dispositivos médicos, juguetes y artículos de puericultura. Otros usos de los ésteres de ácido ftálico son: revestimiento de nitrocelulosa, agentes espumados, tintas, barnices, aditivos para caucho, látex, cementos y selladores, y aditivos de aceites lubricantes (Figura 2.9).

También son utilizados en el recubrimiento de tabletas por el método de film coating actuando como agentes plastificantes para otorgar flexibilidad al recubrimiento, uno de ellos es el dietilftalato.

en la superficie de nieve y en la capa de hielo de la Antártida confirma que pueden ser transportados a través de distancias largas sin sufrir deposición o degradación. Se supone que la principal ruta de degradación en la atmósfera es la fotodegradación y el tiempo de vida media para la mayoría de estos compuestos es inferior a un día (*Polo, 2007*).

Los ftalatos tienden a acumularse en los lodos de las plantas de tratamiento de agua residual, por lo que estos son importantes para la degradación de estos compuestos e impedir que lleguen al medio acuático. El uso de los lodos de depuradora como fertilizantes agrícola podría conducir a la contaminación de los suelos y a una exposición, directa o a través de la cadena alimenticia, de los seres humanos (*Polo, 2007*).

Algunas publicaciones confirman la presencia de ftalatos en biota, incluyendo plantas, peces, ratas y vacas, que confirman la asimilación de los compuestos disponibles en el medio por los organismos vivos. Sin embargo los ftalatos se metabolizan rápidamente a sus correspondientes alcoholes monoésteres y posteriormente, mediante la oxidación y conjugación, a otros metabolitos que se excretan hacia la orina (*Polo, 2007*).

Algunos estudios ecotoxicológicos demuestran que los monoésteres pueden ser tóxicos en mamíferos y su presencia, junto con otros productos de degradación, como el ácido ftálico, se ha confirmado en distintas muestras de agua, incluyendo agua de río (*Mollo y Montaña, Disruptores endocrinos en el plástico*).

2.3.2 Efectos sobre la salud humana.

Los primeros estudios sobre los efectos carcinogénicos de los ftalatos con animales de laboratorio, pusieron de manifiesto que dosis elevadas provocaban la aparición de tumores en el hígado; los mismos estudios se realizaron en primates, sin embargo, los resultados obtenidos fueron negativos (*Polo, 2007*). Sin embargo, la Unión Europea prohibió la fabricación de mamilas y chupones que contengan ftalatos por los problemas hepáticos que pueden provocar (*Canales, et al. 2003*).

En cuanto a los efectos sobre la reproducción, en estudios con animales se han encontrado alteraciones en la capacidad reproductiva, como atrofas en el sistema reproductor o descenso en los niveles de testosterona, al administrar dosis elevadas de ftalatos (*Polo, 2007*), además son tóxicos a nivel testicular a altas concentraciones. Se ha sugerido que la concentración de estos compuestos (especialmente BBP) en la fracción celular espermática es inversamente proporcional a la densidad del espermatozoide o el número total de espermaticitos. Otros estudios indican que los ésteres de ácido ftálico afectan también el desarrollo y la reproducción al aumentar las causas de criptorquidia e hipospadias en animales de laboratorio (*Olea y Tarancón, 2001*).

Se ha demostrado también que los ftalatos entran en contacto con el feto a través del líquido amniótico generando anomalías en el desarrollo fetal (*González y Alfaro, 2005; Llopis, et al. 2014*).

En estudios *in vitro*, el DBP, BBP y el DEHP, han dado resultados que los hacen considerarse como estrógenos débiles (*Polo, 2007*).

Por otra parte, diversas organizaciones mundiales como la Agencia Estadounidense para el Control de las Sustancias Tóxicas y Enfermedades Relacionadas (ASTDR), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Departamento de Salud y Servicios Humanos Estadounidense (DHHS) y la Unión Europea, han realizado evaluaciones del riesgo asociado a la salud humana para algunos ftalatos de los mencionados anteriormente. Por ejemplo, la Unión Europea ha prohibido el uso de DBP, BBP, DEHP, entre otros ftalatos, en materiales plásticos para la fabricación de juguetes de bebé, ya que al introducir los juguetes en la boca, se pueden liberar estos aditivos. También se han propuesto diversas prohibiciones al uso de DEHP en material médico dado que estos se liberan, por ejemplo, cuando se almacena sangre para trasfusión en bolsas de polivinilo por un periodo de uno a dos días (*Olea, et al. 2001; Mollo y Montaña, Disruptores endocrinos en el plástico; Polo, 2007*).

2.4 Productos químicos aromáticos policíclicos.

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) son un grupo de más de 100 sustancias químicas diferentes formados por la fusión de dos o más anillos de benceno (Figura 2.10). (ATSDR, 1996)

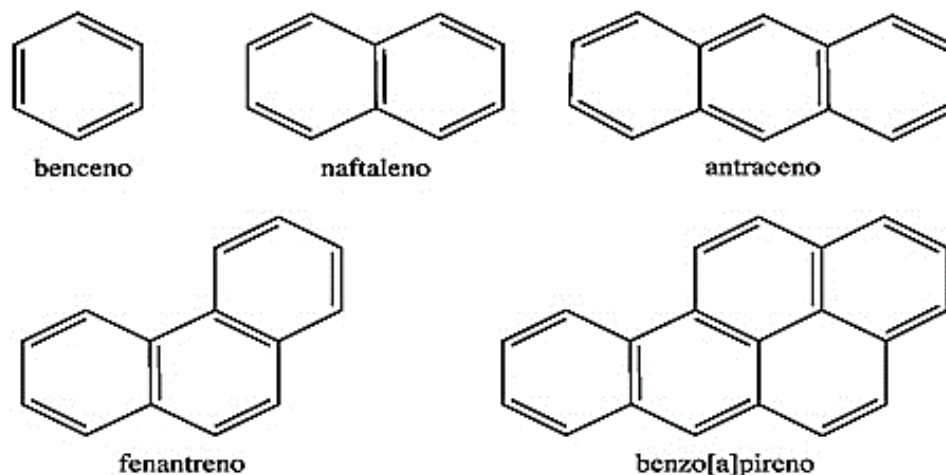


Figura 2.10 Estructura química de algunos HAPs (tomado de La Utilidad de las Moléculas).

Las características fisicoquímicas de los HAPs son muy diversas; algunos de ellos son semi volátiles, mientras que otros tienen un elevado punto de ebullición. En general son lipofílicos, misma característica que se incrementa con la complejidad de los compuestos y la masa molecular. Son inestables fotoquímicamente, es decir, se degradan por acción de la luz (Agudo, 2009).

Estos compuestos se forman durante la combustión incompleta del carbón, petróleo y gasolina, basura y otras sustancias orgánicas como tabaco y carne preparada a la parrilla (Figura 2.12) y en numerosos procesos industriales (ATSDR, 1996; HAP en alimentos).



Figura 2.11 Representación de las fuentes de HAPs.

Algunas formas de combustión natural de materia orgánica que comportan la emisión al aire de HAPs son las erupciones volcánicas y los incendios forestales debidos a causas naturales. Los petróleos y en general los combustibles fósiles contienen de forma natural HAPs en bajas concentraciones (alrededor del 1%), dependiendo en gran parte del origen del crudo (*Agudo, 2009*).

Por otro lado, la amplia utilización de procesos de combustión de materia orgánica durante el último siglo ha hecho que la producción de HAPs sea un fenómeno habitual en nuestra sociedad; los combustibles fósiles son de uso frecuente y abundante, sobre todo en tres ámbitos: actividades industriales, algunos HAPs se utilizan en medicamentos (como los derivados del naftaeno), para la producción de tintas, plásticos y pesticidas. También se producen en plantas de generación de energía eléctrica, incineradoras de residuos domésticos y de origen agrícola, la industria metalúrgica, (especialmente del hierro y el aluminio), calefacciones domésticas (la combustión incompleta de madera y otros combustibles tales

como gas y otros combustibles orgánicos) y en todo tipo de vehículos de transporte (los gases de los tubos de escape de automóviles y camiones, que provienen tanto de las emisiones de gasolina como de los motores de diésel) (Agudo, 2009).

Otra de las formas de combustión incompleta de materia orgánica de origen antropogénico es la que conlleva el hábito de fumar. Los HAPs formados en la combustión del tabaco se encuentran tanto en el humo directamente inhalado por el fumador, como en el que se exhala después o el que se emite directamente a partir de la combustión del cigarro (Agudo, 2009).

Algunos HAPs pueden formarse también como productos de la pirólisis de los carbohidratos, aminoácidos y ácidos grasos. Así, muchos alimentos, especialmente carnes elaboradas a la parrilla o la barbacoa, en que la cocción se produce a elevadas temperaturas y en contacto directo con la llama, se forman HAPs en la superficie del alimento. Lo mismo ocurre en los procesos de tostado a elevada temperatura de productos derivados de cereales, como el pan y la pizza. Finalmente también se absorben HAPs en los procesos de ahumado de pescados o carnes (Agudo, 2009).

2.4.1 Efectos sobre el medio ambiente y la fauna silvestre.

La pirólisis de la materia orgánica es un proceso muy extendido, lo que implica una amplia distribución en todos los compartimentos ambientales: aire, suelo, aguas, sedimentos, tejidos biológicos, incluyendo algunos alimentos (Agudo, 2009).

Los HAPs han sido hallados en el aire de las grandes ciudades en concentraciones elevadas debido a la gran cantidad de

automóviles o fuentes directas de combustión. En el aire están presentes como vapores o gases, o bien, se encuentran adheridos a la superficie de pequeñas partículas sólidas. Estos compuestos se transportan continuamente a través del aire, pudiendo ser depositados en lugares remotos a gran distancia de la fuente emisora. Por otra parte, los HAPs en general se emiten unidos a otras partículas y una vez en el aire pueden sufrir rápidamente procesos de oxidación o degradación, favorecidos por la presencia de otros contaminantes y de la radiación ultravioleta solar (*Vives, et al. 2001; Agudo, 2009*).

Además, como consecuencia de la gran variedad de procesos que producen los HAPs, estos se encuentran en pequeñas concentraciones en todos los sedimentos y suelos del planeta. Los HAPs pueden entrar a las aguas de superficie a través de las descargas de plantas industriales y de tratamiento de aguas residuales y pueden ser liberados a los suelos a partir de desechos peligrosos si estos se escapan de los contenedores de almacenamiento. En el suelo, estos compuestos se unen a otras partículas y algunos pueden contaminar los acuíferos. La degradación de los HAPs en el suelo y en el agua puede llevar semanas y meses y es causada principalmente por la acción de microorganismos (*Vives, et al. 2001; Agudo, 2009*).

Los HAPs pueden desplazarse largas distancias antes de regresar a la tierra en forma de agua de lluvias o por asentamientos de partículas. La movilización de estos compuestos en el medio ambiente depende de las propiedades de cada uno de ellos, como de su capacidad de disolverse o no en el agua o su volatilidad. En general, tienden a unirse y disolverse bien en

sustancias grasas, mientras que no se disuelven fácilmente en el agua (*Agudo, 2009*).

Existe información que asegura y demuestra que la acumulación de HAPs en sedimentos representa un riesgo para los ecosistemas acuáticos, dado que han sido definidos como tóxicos, mutagénicos y cancerígenos. Los efectos en la fauna silvestre que se han observado son alteraciones en la piel de peces planos, aumento en la actividad de citocromo P450 en *S. algosus* y alteraciones bioquímicas en diversas especies silvestres marinas y aves (*Rudolph, et al. 2002*)

La creciente necesidad de hidrocarburos y sus productos derivados han impulsado un fuerte desarrollo de la industria petrolera y petroquímica, transformándose en una de las más importantes teniendo en cuenta el volumen de producción, generación de empleos y necesidades que satisface; sin embargo, al iniciarse el auge de las actividades petroleras, en el manejo y desecho de hidrocarburos, no se tomó en cuenta la repercusión que causarían estos al infiltrarse en el subsuelo por fugas de hidrocarburo debidas a accidentes o manejo inapropiado en las actividades de refinación, petroquímica, transporte, almacenamiento y comercialización (*Castro, 2007*).

Los derrames de hidrocarburos constituyen una de las principales fuentes de contaminación de los suelos, aguas superficiales y subterráneas, flora y faunas silvestre.

2.4.2 Efectos sobre la salud humana.

Los HAPs pueden entrar al organismo por diferentes vías. Puesto que están presentes fundamentalmente en el aire contaminado una de las vías de entrada es respirando el aire que los contiene; también es posible ingerir alimentos contaminados y cabe la posibilidad de que también puedan ser absorbidos por la piel (*Agudo, 2009*).

Estas sustancias pueden entrar al cuerpo a través de los pulmones al respirar aire que los contiene, generalmente adheridos a partículas o al polvo. El humo del cigarrillo, de la madera, del carbón y el humo proveniente de muchas áreas industriales contienen HAPs. Las personas que viven cerca de sitios de desechos peligrosos también pueden estar expuestas por respirar aire contaminado (*Agudo, 2009*), manifestándose con irritación de las vías aéreas superiores con bronquitis y tos crónica (*Mastandrea, et al. 2005*).

La mayor ruta de exposición es a través del consumo de alimentos contaminados (cereales y sus derivados, pescados y mariscos ahumados, carnes a la parrilla) con dichas sustancias. Diferentes estudios han permitido poner de manifiesto la composición y concentración de HAPs presentes en algunos alimentos (Tabla 2.4) (*HAP en alimentos; Vives, et al. 2001*).

La contaminación de cereales y aceites vegetales se produce durante el proceso de secado industrial, donde los productos químicos originados en la combustión entran en contacto directamente con el grano y semillas; por otro lado, a nivel doméstico con el tostado, ahumado o asado a la parrilla de

carnes y pescados también de genera contaminación de los alimentos (*HAP en alimentos*).

Tabla 2.4 Concentraciones de benzo a pireno en diferentes alimentos (Vives, et al. 2001).

Alimento	Benzo[a]pireno (µg/Kg)
Tocino	0.011
Chorizo	0.12-0.34
Jamón	0.009
Atún	0.023
Salmón	0.04
Trucha	0.057
Sardina	2.46
Bacalao	0.018
Arenque	0.04
Salchichas noruegas de carne ahumada	ND-0.15
Salchichas españolas de carne ahumada	ND-0.051
Pescado ahumado tailandés	ND-1220
Carne ahumada nigeriana	10.5-66.9
Pescado ahumado nigeriano	35.5-139
Aceite crudo de colza	2.46
Aceite refinado de colza	1.83
Aceite crudo de soja	1.13
Aceite refinado de soja	2.18
Otros aceites refinados(coco, girasol, oliva...)	1.19

**ND = valores por debajo del límite de detección.*

En condiciones normales de exposición ambiental, los HAPs pueden entrar al organismo a través de la piel al entrar en contacto con partículas del suelo que contienen altos niveles de estas sustancias, por ejemplo cerca de sitios de desechos de residuos peligrosos o al contacto de la piel con aceite de motor u otros productos (*Vives, et al. 2001*). Los efectos tóxicos sobre la piel están asociados con dermatitis aguda y crónica con síntomas de quemazón, picor y edema, que son más pronunciados en las regiones de la piel expuesta. La exposición prolongada causa pigmentación en las zonas de la piel expuesta, con cornificación de las capas superficiales (*Mastandrea, et al. 2005*).

En algunas personas la principal fuente de exposición ocurre en el lugar de trabajo por inhalación de gases y partículas aunque en algunos casos puede haber un fuerte componente de exposición por la piel, al entrar en contacto o manipular sustancias con un elevado contenido de HAPs (*Vives, et al. 2001*).

En 1775, un médico inglés, Sir Percival Pott, describió por primera vez un cáncer de origen profesional. Asoció el cáncer de escroto de los deshollinadores con su prolongada exposición al alquitrán y hollín, en condiciones deficientes de higiene personal. En el decenio de 1930 se describió el cáncer de pulmón en los trabajadores de la industria del acero y el coque y en 1930 se demostró que el benzo a pireno (BAP), presente en el alquitrán de la hulla era cancerígeno (*Mastandrea, et al. 2005*).

Tras la exposición prolongada pueden producir cáncer cutáneo (escroto y cara), cáncer broncogénico en vías respiratorias,

cáncer de vejiga; en el sistema hematopoyético pueden originar leucemia y linfoma (*Mastandrea, et al. 2005*).

La rapidez con la cual entran los HAPs al cuerpo mediante inhalación, el consumo de alimentos, la bebida o el contacto con la piel, puede ser influenciada por la presencia de otros compuestos a los cuales se está expuesto al mismo tiempo que los HAPs. Una vez en el organismo, pueden llegar a todos los tejidos del cuerpo que contienen grasa, donde tienden a almacenarse. Así pues son más abundantes en el hígado, los riñones y en general en los depósitos grasos del cuerpo, como el tejido adiposo. También se acumulan, aunque en cantidades más pequeñas, en el bazo, las glándulas suprarrenales y los ovarios (*Vives, et al. 2001*).

Para comprender la actividad biológica de los HAPs, un aspecto de interés es su metabolismo, es decir, la serie de transformaciones que sufren una vez absorbidos por el organismo. Como con cualquier sustancia externa, el organismo trata de eliminarlos mediante la acción de enzimas (Figura 2.12).

Este proceso tiene lugar sobre todo, aunque no exclusivamente, en el hígado. El primer paso consiste en la oxidación de los HAPs; posteriormente, al compuesto oxidado se le añade una molécula abundante en el organismo, el glutatión (este paso se conoce como conjugación). El proceso de oxidación-conjugación tiene como objeto que un compuesto que originalmente era soluble en las grasas se haga hidrosoluble y favorecer así su eliminación por orina. Sin embargo, el paso intermedio de la oxidación produce compuestos conocidos como epóxidos que son altamente reactivos, con capacidad para unirse a moléculas

complejas como las proteínas y el ADN, característica que es responsable de la capacidad genotóxica de los HAPs.

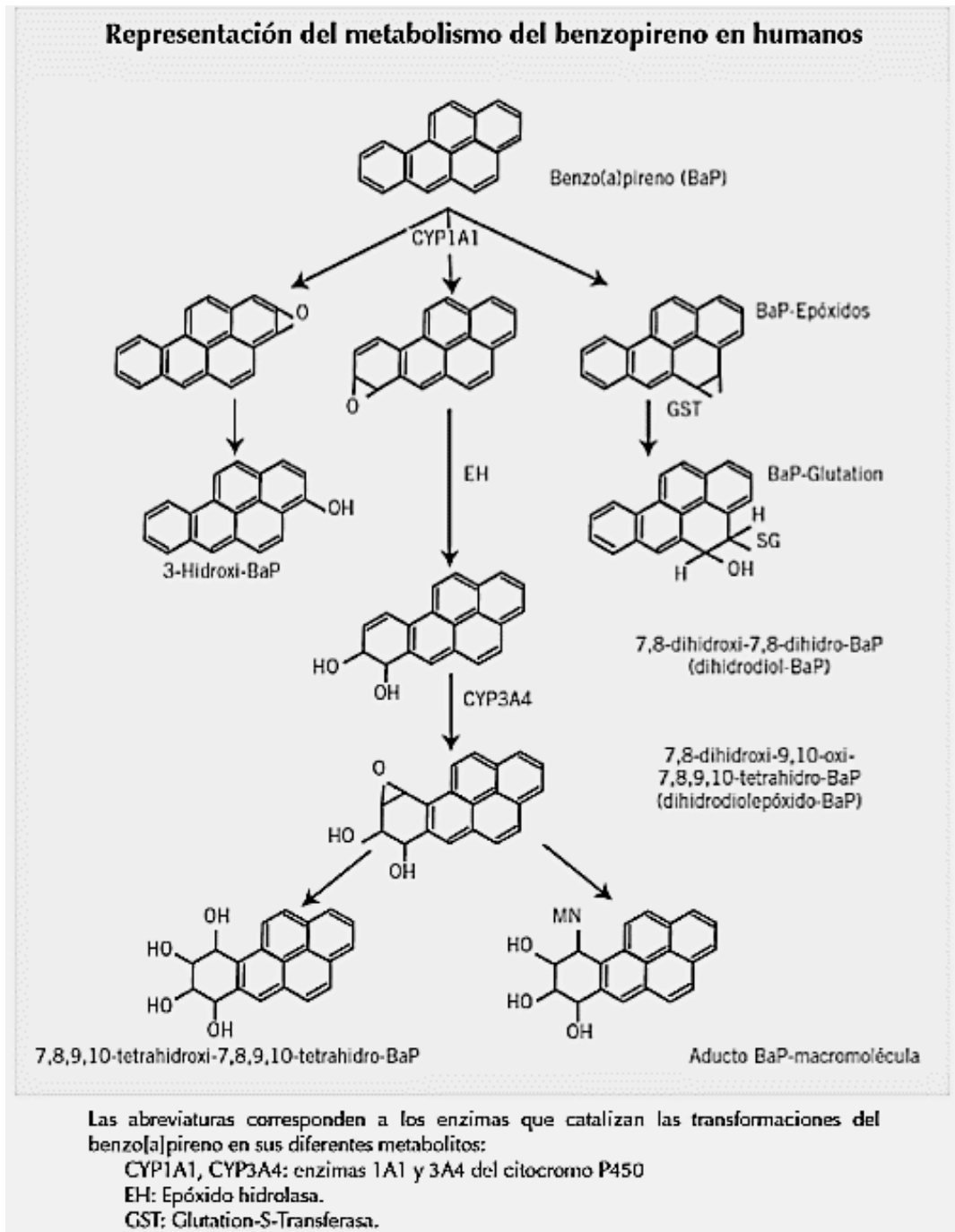


Figura 2.12 Metabolismo de los HAPs. (Agudo, 2009)

2.5 Metales y productos químicos organometálicos.

Los metales pesados se definen con base en sus propiedades físicas en el estado sólido como lo son alta reactividad, alta conductividad eléctrica, alta conductividad térmica, propiedades mecánicas como fuerza y ductilidad. Por otro lado, los metaloides poseen propiedades físicas semejantes a los metales y no metales, estos son el arsénico, germanio, antimonio, selenio y telurio. Los compuestos metálicos y metaloides se presentan en diferente estado de oxidación en agua, aire y suelo y presentan diversos grados de reactividad, carga iónica y solubilidad en agua (*Reyes, et al. 2012*).

Todos los metales tienen niveles óptimos de concentración, por encima de los cuales resultan tóxicos. La toxicidad de un metal depende de su vía de administración y del compuesto químico al que está ligado; así, se sabe que cuando un metal está ligado a un compuesto orgánico, puede aumentar o disminuir sus efectos tóxicos sobre las células; cuando el metal se combina con el azufre, en forma de sulfuro, da lugar a un compuesto menos tóxico que el hidróxido u óxido correspondiente, debido a que el sulfuro es menos soluble en los humores corporales que el óxido (*Luna y Barajas, 2009*).

El problema esencial que plantean los metales pesados es el de que muchos de ellos se han utilizado durante siglos y son fundamentales para industrias importantes, pero pueden perjudicar la salud humana y transformar el equilibrio de los sistemas ambientales si se permite que alcancen concentraciones excesivas en el agua, suelo y aire (*Luna y Barajas, 2009*).

Existen tres tipos principales de fuentes de emisión de metales al medio ambiente. El más evidente es el proceso de extracción y purificación: minería, fundición y refinación. El segundo, es la emisión de metales al quemarse combustibles fósiles como el carbón, que contienen cadmio, plomo, mercurio, níquel, vanadio, cromo y cobre. Finalmente, la tercera fuente, la más diversa, es la producción y utilización de productos industriales que contienen metales (*Luna y Barajas, 2009; Reyes, et al. 2012*).

Los metales pesados se encuentran forma natural en la corteza terrestre, sin embargo, cuando se liberan en el ambiente por las actividades humanas pueden llegar a convertirse en contaminantes en el aire, agua superficial, subterránea, otros ambientes acuáticos y suelo. La mayoría de los elementos de la tierra están ampliamente distribuidos en la litósfera, la hidrósfera y la atmósfera. El hombre está expuesto a estos elementos cuando come sus alimentos, bebe agua y respira el aire. Algunos de esos elementos son benéficos y esenciales para sus procesos vitales, aunque solo se encuentran en cantidades muy pequeñas en los tejidos del cuerpo en cantidades trazas como cobalto, cobre, hierro, manganeso, molibdeno, vanadio, estroncio y zinc; otros son muy tóxicos. Los metales pesados no esenciales de interés particular para los sistemas acuíferos superficiales son cadmio, cromo, mercurio, plomo arsénico y antimonio etc. (*Luna y Barajas, 2009; Reyes, et al. 2012*).

De acuerdo a la lista de contaminantes prioritarios de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (*USEPA*), los metales tóxicos son el arsénico, cromo, cobalto, cobre, zinc, cadmio, mercurio, titanio, selenio y plomo, de los cuales, la Agencia para

Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (*ATSDR, 1996*) considera que los más peligrosos son el plomo, mercurio, arsénico y cadmio (*EEA; Reyes, et al. 2012*).

Los efectos carcinogénicos de los metales pesados y metaloides también han sido estudiados ampliamente. La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) clasifica las sustancias de acuerdo a su condición carcinogénica. En el grupo 1 (Carcinógeno Humano) se encuentran los compuestos del cromo (VI), arsénico orgánico e inorgánico, cadmio, hierro (durante exposición ocupacional) y níquel; en el grupo 2A (Probable Carcinógeno Humano) se enlista el plomo inorgánico y sus compuestos (*Reyes, et al. 2012*).

2.5.1 Mercurio.

El mercurio es el único metal pesado líquido a temperatura ambiente. Disuelve una amplia variedad de metales, formando amalgamas. Reacciona exotérmicamente con los metales alcalinos, es atacado por el ácido nítrico, pero no con el clorhídrico y cuando se calienta, se combina con el ácido sulfúrico (*Nordberg, Metales: propiedades químicas y toxicidad*).

Dentro de los usos más importantes del mercurio metálico y sus compuestos inorgánicos se encuentran el tratamiento de los minerales de plata y oro, la fabricación de amalgamas, fabricación y reparación de aparatos de medición o de laboratorio, la fabricación de bombillas eléctricas incandescentes, tubos con vapor de mercurio, válvulas de radio, etc. Además se utiliza en el curtido y tratamiento flexibilizante de las pieles, fabricación de fieltros, en la fotografía y fotograbado, en las pinturas y pigmentos a base de mercurio y

en la fabricación de seda artificial (Figura 2.13) (Nordberg, *Metales: propiedades químicas y toxicidad*).

Los compuestos orgánicos del mercurio son aquellos en que el mercurio está unido directamente a un átomo de carbono. En general, la unión carbono-mercurio en los compuestos alifáticos es más estable que en los aromáticos. Los principales usos de los compuestos orgánicos de mercurio dependen de su actividad biológica. En la práctica médica, los compuestos de mercurio se utilizan como antisépticos, germicidas, diuréticos y anticonceptivos; en el campo de los pesticidas, como algicidas, fungicidas, herbicidas y limocidas y, en otros campos, como conservadores de pinturas, ceras y pastas; se emplean para suprimir el mildiu, en pinturas anti-incrustantes, en pinturas al látex y en el tratamiento antimoho de tejidos, papel, corcho y madera para su uso en climas húmedos; en la industria química, actúan de catalizadores en diversas reacciones y los alquilos de mercurio se utilizan como agentes alquilantes en síntesis orgánicas (Nordberg, *Metales: propiedades químicas y toxicidad*).



Figura 2.13 Principales usos del mercurio.

Las emisiones de mercurio a la atmósfera provienen principalmente de la combustión del carbón, de los procesos de fabricación de las industrias de metales no ferrosos y de cemento, y de la incineración de basuras. Los productos con mayor contenido de mercurio que se tiran a la basura son las pilas, las lámparas fluorescentes, los termómetros de mercurio y los residuos de amalgama de las clínicas dentales (EEA).

La inhalación de vapor es la principal vía de entrada de mercurio metálico al organismo. Alrededor de un 80 % de los vapores de mercurio inhalados se absorbe por los pulmones (a nivel alveolar). La absorción de mercurio metálico a través del aparato digestivo es despreciable (menos del 0,01 % de la dosis administrada). También es posible la penetración subcutánea accidental de mercurio metálico, por ejemplo, por la ruptura de un termómetro. Las principales vías de entrada de los compuestos inorgánicos de mercurio (sales mercuriales) son los pulmones (atomización de las sales de mercurio) y el tracto gastrointestinal. En este último caso, la absorción suele ser resultado de la ingestión accidental o voluntaria. Se calcula que entre un 2 y un 10 % de las sales mercuriales ingeridas se absorbe a través del tracto gastrointestinal (*Nordberg, Metales: propiedades químicas y toxicidad; Lozano, 2010*)

El contenido excesivo de mercurio en el sistema del hombre puede producir el envenenamiento por mercurio que puede ser fatal o causar daños permanentes en el cerebro. En Japón muchas enfermedades, muertes y defectos genéticos se han atribuido directamente a los alimentos marinos con altos contenidos de mercurio (*Luna y Barajas, 2009*).

La manifestación principal del envenenamiento con sales de mercurio es daño gastrointestinal, hepático y renal. Los síntomas de un envenenamiento agudo con mercurio son pérdida de apetito, insensibilidad en las extremidades, sabor metálico, diarrea, problemas de visión, problemas en el habla y el oído, así como inestabilidad mental, además de producir efectos tóxicos generales, el mercurio también es causa de efectos gonadotóxicos y mutagénicos y altera el metabolismo del colesterol. No se ha obtenido evidencia de que el mercurio inorgánico sea carcinógeno (*Luna y Barajas, 2009; Lafuente, et al. 2001; Nordberg, Metales: propiedades químicas y toxicidad*).

En octubre de 2013 se abrió a la firma el Convenio de Minamata sobre Mercurio, nuevo tratado mundial que limita las emisiones y liberaciones de mercurio. Prevé controles y reducciones en una amplia gama de productos, procesos e industrias en los que se utiliza mercurio o que lo liberan o emiten. También se ocupa de la extracción directa del mercurio, su exportación e importación y el almacenamiento del mercurio de desecho en condiciones de seguridad. Gracias al cumplimiento de las obligaciones de este tratado se podrán identificar a las poblaciones en situación de riesgo, se impulsará la atención médica y se impartirá una mejor formación a los profesionales de la salud en la detección y el tratamiento de los efectos derivados del mercurio (PNUMA, Informe del Convenio de Minamata sobre el Mercurio y su implementación en la región de América Latina y el Caribe, 2014).

2.5.2 Plomo.

La fuente principal de producción comercial de plomo son los minerales de plomo, los cuales se encuentran en muchos lugares del mundo; el principal de estos es la galena (sulfuro de plomo). Otros minerales de plomo son la cerusita (carbonato), la anglesita (sulfato), la corcoita (cromato), la wulfenita (molibdato), la piromorfita (fosfato), la mutlockita (cloruro) y la vanadinita (vanadato). El plomo tiene un bajo punto de fusión y es un metal bastante suave. Esta maleabilidad permite que se vacíe y se le dé forma con suma facilidad. (*Luna y Barajas, 2009; Nordberg, Metales: propiedades químicas y toxicidad*)

El plomo metálico se utiliza en forma de planchas o tubos cuando se requiere una gran maleabilidad y resistencia a la corrosión, como en la industria química o en la construcción. También se utiliza para el revestimiento de cables, como componente de soldadura y como empaste en la industria automovilística. Aproximadamente un 40 % del plomo se utiliza en forma metálica, un 25 % en aleaciones y un 35 % en compuestos químicos. Los óxidos de plomo se utilizan en las placas de las baterías eléctricas y los acumuladores (PbO y Pb₃O₄), como agentes de mezcla en la fabricación de caucho (PbO) y en la fabricación de pinturas (Pb₃O₄) y como componentes de barnices, esmaltes y vidrio (*Nordberg, Metales: propiedades químicas y toxicidad*).

En la industria, la principal vía de entrada es el aparato respiratorio. Puede absorberse cierta cantidad por las vías aéreas superiores, pero la proporción mayor se absorbe a través de la circulación pulmonar. A pesar de esto, una mala higiene en el

trabajo, el hábito de fumar) y una mala higiene personal pueden aumentar considerablemente la exposición, sobre todo por vía oral (*Nordberg, Metales: propiedades químicas y toxicidad*).

El principal riesgo del plomo es su toxicidad. La intoxicación por plomo ha sido siempre una de las enfermedades profesionales más importantes. En la minería del plomo se produce una absorción considerable de este elemento a través del aparato digestivo; en consecuencia, el grado de riesgo en esta industria depende, en parte, de la solubilidad de los minerales que se manipulen. El sulfuro de plomo en la galena es insoluble y su absorción por vía pulmonar es limitada; sin embargo, en el estómago, parte del sulfuro de plomo puede convertirse en cloruro de plomo ligeramente soluble y llegar a absorberse en cantidades moderadas (*Nordberg, Metales: propiedades químicas y toxicidad*)

La dosis mortal de plomo absorbido se calcula en 0.5mg por día. La acumulación y toxicidad aparecen si se absorben más de 0.5 mg por día. La vida media del plomo en los huesos es de 32 años y en el riñón de 7 años. El límite de exposición para el plomo en la atmósfera es de 0.15 mg/m³. El límite de exposición del plomo en la comida es de 2.56 mg/Kg, (*Luna y Barajas, 2009*).

Desde 1972, a 3 350 000 niños de 1 a 5 años de edad, se les ha determinado las concentraciones sanguíneas de plomo. De estos, 6.6 % tienen una concentración sanguínea de plomo en el rango tóxico. La causa principal era la exposición a pinturas a partir de plomo y pigmentos. Las principales manifestaciones de la intoxicación con plomo son trastornos gastrointestinales y anemia. De esta forma, se tiene que, los síntomas por

envenenamiento agudo (por ingestión de compuestos de plomo solubles o rápidamente absorbidos): sabor metálico, dolor abdominal, vómito, diarrea, evacuaciones, colapso y coma; mientras que los síntomas observados en un envenenamiento crónico (por inhalación de partículas que contienen plomo, ingestión o absorción cutánea) son pérdida de peso, vómitos, falta de coordinación, parálisis de nervios craneales, convulsiones y coma. El riesgo de encefalopatía es mayor con valores sanguíneos de plomo superiores a 80 g/100ml; un valor de 100 g/100ml deberá considerarse como una emergencia, y un valor de 200 a 250 g/100ml puede causar hasta la muerte (*Luna y Barajas, 2009*).

En el organismo humano, el plomo inorgánico no se metaboliza, sino que se absorbe, se distribuye y se excreta directamente. La velocidad a que se absorbe el plomo depende de su forma química y física y de las características fisiológicas de la persona expuesta (edad y estado nutricional).

Una vez en la sangre, el plomo se distribuye en tres compartimentos: la sangre, los tejidos blandos (riñón, médula ósea, hígado y cerebro) y el tejido mineralizado (huesos y dientes). El tejido mineralizado contiene aproximadamente el 95 de la carga corporal total de plomo en los adultos.

2.5.3 Cadmio.

El cadmio fue descubierto en 1817 por Stromeyer y los primeros efectos de intoxicación e envenenamiento por este metal se realizaron por Sovet en 1858 (*Lozano, 2010*).

Como mineral se encuentra bajo la forma de sulfuro de cadmio, asociado casi siempre con Zn. Esta asociación es potencialmente muy peligrosa al ser el Zn un elemento esencial para los sistemas biológicos (Lozano, 2010).

El cadmio es muy resistente a la corrosión y se utiliza para su electrodeposición en otros metales, especialmente el acero y el hierro. Los tornillos, las tuercas de seguridad, los pestillos y diversas partes de los aviones y vehículos de motor están tratados con cadmio con el fin de protegerlos de la corrosión. Actualmente, sin embargo, sólo el 8 % de todo el cadmio refinado se utiliza para el galvanizado y los recubrimientos. Los compuestos de cadmio se utilizan también como pigmentos y estabilizadores de plásticos (30 % de su uso en los países desarrollados) y en ciertas aleaciones (3 %). Las baterías pequeñas, portátiles y recargables de cadmio que se utilizan, por ejemplo, en los teléfonos móviles representan un uso del cadmio cada vez mayor.

Existen diversas sales de cadmio. La más importante es el estearatodecadmio, que se utiliza como estabilizador térmico en los plásticos de PVC (cloruro de polivinilo). El sulfuro de cadmio y el sulfoseleniuro de cadmio se utilizan como pigmentos amarillo y rojo en plásticos y tintes. El sulfuro de cadmio se utiliza también en células solares y fotográficas. El cloruro de cadmio se emplea como fungicida, componente de los baños galvanoplásticos, colorante en pirotecnia, aditivo en las soluciones de estañado y mordente en la tinción e impresión de textiles (Nordberg, *Metales: propiedades químicas y toxicidad*).

La dosis letal por ingestión es desconocida. La ingestión de cantidades tan pequeñas como 10 mg causa la aparición de síntomas notables. Se han producido muertes después de una exposición a las emanaciones de cadmio el límite es de 0.05 mg/m³. El cadmio es dañino para todas las células del organismo. Los hallazgos patológicos en los casos mortales por ingestión de cadmio, son: inflamación gastrointestinal intensa, así como lesión hepática y renal o la presencia de enfisema. El problema con el cadmio consiste en que las cantidades que se localizan en el organismo pueden provocar problemas desconocidos, por lo que es importante estar consciente de los altos niveles de cadmio que se detecten en el medio ambiente y que podrían representar un peligro importante para la salud.

Se han llevado a cabo numerosos estudios experimentales realizados con animales, a los que se aplicó dosis de cadmio. Después de periodos prolongados de exposición oral a bajos niveles se comprobó hipertensión, así como efectos: mutágenos y carcinógenos posteriores cuando se inyectaron dosis altas. Se ha encontrado que la administración de cadmio en el agua potable por periodos breves, a un nivel de 10 mg/litro, causa inhibición parcial de la absorción gastrointestinal del hierro (*Lafuente, et al. 2001; Nordberg, Metales: propiedades químicas y toxicidad*).

2.5.4 Arsénico.

El arsénico se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza y principalmente en los minerales sulfurosos. La arsenopirita (FeAsS) es la forma más abundante. Existen tres grandes grupos de compuestos del arsénico: compuestos de

arsénico inorgánico, compuestos de arsénico orgánico y gas arsina y arsinas sustituidas (*Nordberg, Metales: propiedades químicas y toxicidad*).

El arsénico elemental se utiliza en aleaciones con el fin de aumentar su dureza y resistencia al calor, como en las aleaciones con plomo para la fabricación de municiones y de baterías de polarización. También se utiliza para la fabricación de ciertos tipos de vidrio, como componente de dispositivos eléctricos y como agente de adulteración en los productos de germanio y silicio en estado sólido (*Nordberg, Metales: propiedades químicas y toxicidad*)

Como fuentes de contaminación se encuentran la producción de aceros especiales, pinturas, esmaltes, residuos de usos agrícolas (herbicidas, fungicidas), suplementos minerales, emisiones a la atmósfera producidas por combustión del carbón y gases industriales. Se utiliza también en venenos, insecticidas, herbicidas, pinturas, y cerámica. La acción de los ácidos sobre los metales en presencia de arsénico forma el gas arsina. Las aleaciones como el ferro silicón pueden desprender arsina al contacto con agua, ya que el primero puede estar contaminado con arsénico (*Luna y Barajas, 2009*).

Los compuestos de arsénico, en especial los inorgánicos, se consideran venenos muy potentes. La toxicidad aguda varía notablemente según el compuesto, dependiendo de su valencia y solubilidad en los medios biológicos. Los compuestos trivalentes solubles son los más tóxicos. La captación de compuestos de arsénico inorgánico en el tracto gastrointestinal es casi completa, aunque puede ser más lenta en las formas

menos solubles, como el trióxido de arsénico. La captación tras la inhalación es también casi completa, ya que incluso el material menos soluble depositado sobre la mucosa respiratoria se transfiere al tracto gastrointestinal, donde se absorbe. La exposición profesional a los compuestos de arsénico inorgánico puede producirse por inhalación, ingestión o contacto con la piel, con la consiguiente absorción. Se pueden observar efectos agudos en la vía de entrada si la exposición es excesiva. La dermatitis puede surgir como síntoma agudo, pero con mayor frecuencia es resultado de la toxicidad por exposición prolongada. Se han observado síntomas de conjuntivitis, bronquitis y disnea, seguidos por molestias gastrointestinales y vómitos, y posteriormente, síntomas cardíacos y shock irreversible, con un curso temporal de horas. (*Luna y Barajas, 2009; Nordberg, Metales: propiedades químicas y toxicidad*).

La intoxicación crónica con arsénico puede presentarse en trabajadores expuestos durante un tiempo prolongado a concentraciones excesivas de compuestos de arsénico en suspensión aérea. Los rasgos más sobresalientes son los efectos locales sobre la mucosa del tracto respiratorio y la piel. También puede afectar a los sistemas nervioso y circulatorio y al hígado, y puede llegar a producirse cáncer del tracto respiratorio. En el caso de una exposición a largo plazo al arsénico a través de la comida, el agua o la medicación, los síntomas son, en cierto modo, distintos de los que surgen tras la exposición por inhalación. Dominan en el cuadro clínico los síntomas abdominales vagos: diarrea o estreñimiento, enrojecimiento de la piel, pigmentación e hiperqueratosis. Además, puede producirse una afectación vascular, que en una región dio lugar

a gangrena periférica. En la intoxicación crónica por arsénico son habituales la anemia y la leucopenia. La afectación hepática se ha observado con mayor frecuencia en las personas expuestas durante largo tiempo por vía oral que en las expuestas por inhalación, especialmente en los trabajadores de viñedos, cuya vía de exposición principal parece ser el vino contaminado.

Los efectos generales de los metales en el medio ambiente son bastante graves, por ejemplo cambiando la alcalinidad del suelo. También contaminan el agua y los cultivos, por ejemplo, en el caso del plomo, se pueden producir alteraciones en plantas, también degrada el suelo situación que disminuye su productividad e incluso puede llegar a producir desertificación. A nivel de lagos y ríos, afecta principalmente a la fauna (*Eróstegui, 2009*).

El principal problema al que nos enfrentamos con la contaminación ambiental por metales pesados es que es silenciosa.

En términos muy generales, los metales pesados tóxicos presentes en la biota marina tienen diferente procedencias, pueden ser por aporte del drenaje, residuos urbanos e industriales vertidos al mar y el aporte desde la atmosfera (*Lozano, 2010*).

2.6 Compuestos fenólicos

2.6.1 Alquilfenoles.

Los alquilfenoles son productos químicos no halogenados muy usados para fabricar agentes tensoactivos, emulsionantes, dispersantes y/o humectantes tanto en aplicaciones industriales como de consumo. Estos compuestos se producen principalmente como alquilfenoles etoxilados. Sin embargo, los

alquilfenoles en sí mismos pueden utilizarse como plastificantes y sus derivados, los alquilfenoles fosfitos, se utilizan como estabilizadores de la luz ultravioleta en plásticos. Los alquilfenoles más usados son los nonilfenoles, seguidos de los octilfenoles (Figura 2.14) (Doney, Legado químico).

Los alquilfenoles etoxilados son compuestos aromáticos que consisten en un anillo fenólico que contiene un radical alquilo unido a una cadena lateral de grupos etoxilo. La longitud de la cadena lateral puede variar entre 1 y 50 grupos etoxilo (Fernández, et al. 2004).

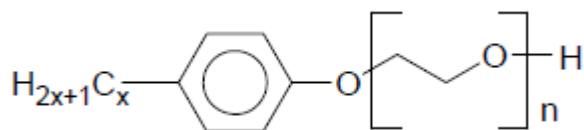


Figura 2.14 Estructura química del alquilfenol etoxilado (Torrents, et al).

Estos compuestos se caracterizan por tener una porción hidrofóbica y otra hidrofílica. La primera está formada por una molécula de benceno y un grupo alquilo. La parte hidrofílica se encuentra en posición para al grupo alquilo y está formada por una cadena de unidades de óxido de etileno (Torrents, et al).

Estos compuestos se encuentran en los detergentes industriales, como los usados para lavar lana; en los productos para el acabado del metal; en los procesos industriales como la polimerización para emulsión; productos para el acabado textil o cuero; en los detergentes para laboratorio; en algunos

plaguicidas y otros productos agrícolas. Además también se encuentran presentes en productos de higiene y cuidado personal, tales como maquillajes, fragancias, tintes y acondicionadores para el cabello, shampoos, limpiadores y humectantes de la piel, geles de baño y desodorantes; así como detergentes líquidos para ropa, removedores de manchas (*Doney, Legado químico; Fernández, et al. 2004*).

2.6.1.1 Efectos sobre el medio ambiente y la fauna silvestre.

Debido a su amplio uso como detergentes, los etoxilalquilfenoles son liberados al ambiente principalmente a través de las descargas de aguas residuales industriales y domésticas e incluso a través de los efluentes de plantas de tratamiento, donde la eliminación de estos compuestos no suele ser muy eficiente. De esta forma, pueden contaminar los cuerpos de agua superficial, estuarios, océanos y también los suelos, cuando dichas descargas se emplean para riego o cuando se aplican plaguicidas que los contengan (*Fernández, et al. 2004*).

La importancia de estos productos desde el punto de vista ambiental es que, una vez en el agua, sufren una serie de transformaciones mediadas por microorganismos y que en algunos casos resultan en la formación de productos más tóxicos, más hidrofóbicos y biológicamente más activos (*Fernández, et al. 2004; Torrents, et al*).

A pesar de su baja volatilidad, estos compuestos han sido detectados en aire urbano, lo cual indica que pueden

transferirse a la atmosfera desde el agua o el suelo contaminados (*Fernández, et al. 2004*).

Se ha observado que estos compuestos se bioacumulan en diferentes especies acuáticas como peces, algas, aves, moluscos y crustáceos. De esta forma, los alquilfenoles sufren biomagnificación a través de la cadena alimenticia; no obstante, este proceso puede reducirse por la capacidad metabólica de los organismos. Entre los efectos tóxicos encontrados se describe hemafroditismo, disminución de la tasa de crecimiento, aumento en la producción de huevos, tumores y otros desórdenes morfológicos. Dichos efectos pueden llegar a alterar la capacidad reproductiva y la sobrevivencia de algunas poblaciones expuestas, con las consiguientes alteraciones en el equilibrio de los ecosistemas. En organismos terrestres, los únicos efectos descritos muestran la inhibición del crecimiento en plantas de jitomate y cebada (*Fernández, et al. 2004*).

Por otra parte, se ha detectado que los alquilfenoles pueden contaminar el agua potable al liberarse de los recubrimientos de las tuberías de plástico (*Fernández, et al. 2004*).

2.6.1.2 Efectos sobre la salud humana.

La principal vía de contacto con estas sustancias es la piel, durante la aplicación directa de shampoo, cosméticos y espermicidas que los contengan, así como por el uso de detergentes domésticos e industriales. Por su parte, el contacto con los alquilfenoles solo es posible una vez que se producen en el ambiente, por ello las principales rutas de

exposición en el humano es la ingestión de agua, suelo o alimentos contaminados (*Fernández, et al. 2004*).

Los efectos documentados sobre la acción de estos compuestos en los seres humanos se limita a eritema, fotosensibilidas y dermatitis por contacto después del uso de cosméticos y productos de higiene personal que los contienen (*Fernández, et al. 2004*).

En estudios realizados con animales de laboratorio se ha observado que estos compuestos pueden imitar los estrógenos, uniéndose a los receptores de estradiol. De esta forma estimulan la proliferación de células de tumor de seno sensibles al estradiol y la producción de la proteína femenina vitelogenina en hígado de ratas y truchas macho. También se tienen reportes de que estos compuestos disminuyen el peso y tamaño de los testículos y glándulas accesorias, los niveles de gonadotropinas y testosterona circulantes e interrumpen la producción de espermatozoides. Además, en las hembras puede alterar el control de la secreción de gonadotropinas que controlan el ciclo estral (*Fernández, et al. 2004*).

2.6.2 Bisfenoles

Los bisfenoles son derivados del fenol que contienen dos grupos fenólicos unidos por un puente. De este grupo de compuestos, el mejor estudiado es el bisfenol-A, nombrado así por su obtención a partir de bisfenol y acetona (Figura 2.15) (*Olea, et al. 2001; Tórtora, et al. 2007*).

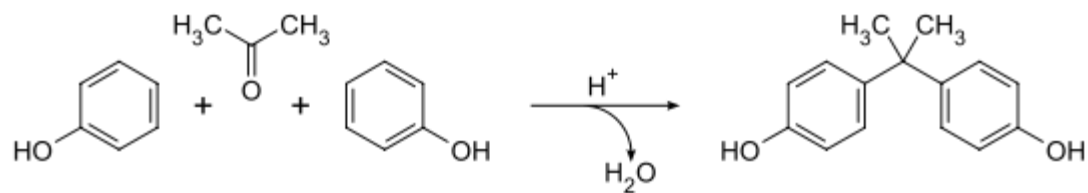


Figura 2.15 Esquema de obtención de bisfenol-A a partir de fenol y acetona (tomada de Synthesis Bisphenol A.svg)

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

El uso de los bisfenoles en el sector industrial está generalizado y por lo tanto la exposición humana a este grupo de compuestos está bien documentada. Entre los trabajadores directamente expuestos la principal ruta de exposición es dérmica e inhalatoria, mientras que para el resto de la población predomina la exposición oral (Olea, et al. 2001).

Los estudios *in vitro* de un amplio grupo de bisfenoles ha demostrado que la presencia de grupos cetónicos en el carbono central y el enlace éter y éster en los grupos hidroxilo terminales

se acompaña de una pérdida importante de estrogenicidad, además la sustitución de los hidrógenos en el carbono central por cadenas hidrocarbурadas origina un aumento importante de la capacidad hormonal estrogénica (*Olea, et al. 2001*).

Se ha demostrado también que el bisfenol-A en presencia de insulina estimula la diferenciación de fibroblastos de ratón hacia adipocitos, comportándose como catalizador de compuestos que, al operar como potenciadores, llevan a que la diferenciación celular se haga más compleja en el tejido adiposo, lo cual tiene enormes implicaciones en la obesidad y su control (*González y Alfaro, 2005*).

Los estudios sobre la toxicidad en la fase del desarrollo han evidenciado retrasos en la aparición de la pubertad para niveles de dosis altos (475mg/kg de peso corporal/día) en roedores machos y hembras, pero sin efecto alguno en la fertilidad subsiguiente (*WHO, 2009*).

A modo de resumen, en la tabla 2.5 se presentan los efectos que tienen sobre la salud humana y la fauna silvestre los grupos de sustancias DE anteriormente descritas.

Tabla 2.5 Grupos de sustancias DE relacionados con efectos sobre la salud humana y la fauna silvestre (Romano, 2012).

SUSTANCIAS	Efectos sobre la salud humana												Efectos sobre la fauna						
	Salud reproductiva masculina	Pubertad precoz femenina	Fecundidad femenina	Síndrome de ovarios poliquísticos	Fertilidad femenina	Endometriosis	Fibroides uterinos	Cáncer de mama	Cáncer próstata	Cáncer de testículos	Cáncer de tiroides	Neurotoxicidad durante el desarrollo	Síndrome metabólico	Invertebrados	Peces	Anfibios	Reptiles	Aves	Mamíferos
PCBs, PCDDs, PCDFs	•	•	•		•	•	•	•	•	•	•	•		•	•	•	•	•	•
Metales pesados	•	•	•		•		•	•			•							•	•
Ftalatos	•	•			•	•	•		•		•	•		•	•				
Plaguicidas	•	•	•		•	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Alquifenoles, Bisfenol A.		•		•	•	•		•			•	•	•	•	•	•	•		

En la tabla 2.6 se resumen las sustancias mencionadas anteriormente, así como los productos de consumo en donde pueden ser halladas, los grupos de trabajo vulnerables al contacto con estas y finalmente los efectos producidos sobre la salud humana.

Tabla 2.6 Resumen de las sustancias DE, productos donde se encuentran, actividades laborales afectadas y efectos sobre la salud humana.

FAMILIA	SUSTANCIAS	PRODUCTOS DE CONSUMO	ACTIVIDADES LABORALES AFECTADAS	EFFECTOS SOBRE LA SALUD
Contaminantes orgánicos persistentes (COPs)	PCBs	Sellantes de ventanas y equipos eléctricos de edificios antiguos. Contaminante de alimentos grasos. Aceites de máquina y materiales aislantes.	Almacenamiento, transporte y gestión de equipos y materiales que contienen o están con PCBs: sector eléctrico, metal/máquina, gestión de residuos.	Infecciones recurrentes, respuesta a infecciones reducida, respuesta inmunológica inadecuada, reducción de CI, desórdenes de actividad, desórdenes hormonales tiroideos, cambios sexuales y pérdida de pelo.
	PCDDs, PCDFs	Tapicerías, equipos eléctricos y electrónicos, materiales de construcción (aislantes), espumas de asientos de coches, contaminantes de alimentos, retardantes de llama, subproductos de la producción de plásticos, blanqueamiento industrial e incineración.	Fabricación de materiales eléctricos y electrónicos, transporte de alambres y cables, construcción, fabricación y reparación de material de transporte.	Problemas cognitivos y de comportamiento, desórdenes hormonales sexuales y retrasos del crecimiento.
	Plaguicidas organoclorados (DDT, hexaclorobenceno, etc.)	Contaminantes de alimentos ricos en grasas, granjas de peces.	Industria química, gestión de residuos.	Infecciones recurrentes, alergias, deterioro de funciones

				cognitivas, pérdida de memoria.
Contaminantes de vida corta	Ftalatos (BBP, DBP, DEHP)	Artículos fabricados con PVC como textiles, juguetes, cortinas, suelos, mangueras, tuberías, ventanas, etc. Pinturas y cosméticos, juguetes de plástico blando, alimentos contaminados.	Fabricación y transformación de plásticos, metal, limpieza, fabricación de cosméticos, industria textil.	
	Bisfenol-A	Puede liberarse de latas de conservas recubiertas de plástico, envases y utensilios de cocina elaborados con policarbonato, papel, selladores dentales, contaminantes de alimentos	Química: fabricación, utilización, transporte o envasado de bisfenol-A, construcción, metal, plásticos.	
	Alquilfenoles	Detergentes, ropa, contaminantes del polvo doméstico.	Química, limpieza, agricultura, construcción, fabricación y transformación de PVC.	
Metales pesados	Plomo	Baterías, artículos de PVC duros, persianas, pinturas, pinturas de juguetes, bisuterías, consumo de pescado y	Metal, fundiciones, química, gestión de residuos, fabricación de vidrio, construcción.	Desordenes del sistema inmunológico y neurológico.

		mariscos contaminados.		
	Cadmio	Baterías, artículos de PVC, pinturas, pinturas de juguetes, bisuterías, consumo de pescado y mariscos contaminados.	Metal	
	Mercurio	Amalgamas dentales, consumo de pescado y mariscos.	Química, metal, gestión de residuos.	
Metaloides	Arsénico	Consumo de pescado, mariscos y otros alimentos contaminados.	Química, metal, fundición, gestión de residuos, eléctrico, pirotecnia.	

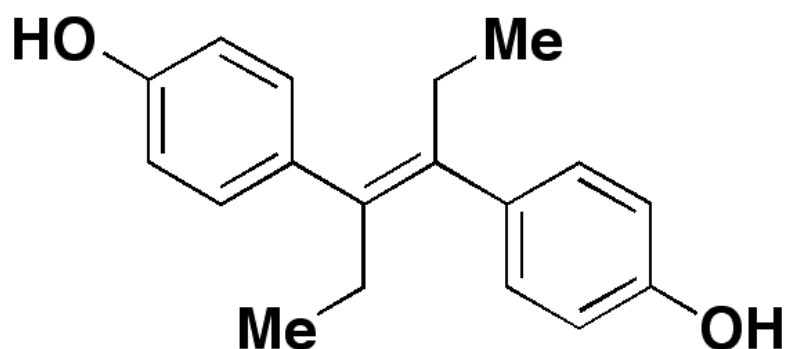
3. Productos farmacéuticos.

El sector farmacéutico se enfoca a la investigación, desarrollo, producción y comercialización de fármacos utilizados para el tratamiento, prevención rehabilitación de enfermedades (*Secretaría de Energía, 2014*). La industria farmacéutica está dominada por las grandes empresas de los países industrializados con ventas que sobrepasan los 600 mil millones de dólares y con un crecimiento continuo caracterizado por una competencia basada en la dependencia de los productos. Su fuerza competitiva se basa en la investigación y desarrollo, a la que se destinan alrededor del 12% de los ingresos de la industria, en la apropiación de las rentas mediante el sistema de patentes y en las cadenas de comercialización (*Torres, 2010*)

Los principios activos farmacéuticos constituyen una variedad de compuestos (de origen vegetal, mineral, biológico, sintéticos, semisintéticos y biotecnológicos), con propiedades diversas, ionizables en la mayoría de los casos. En general, son obtenidos por síntesis orgánica y su paso a través de los sistemas biológicos no garantiza su total biotransformación. Los productos farmacéuticos son formulaciones complejas cuyos excipientes también generan productos de transformación, que interactúan con la materia orgánica y bajo las condiciones propias del ecosistema, pueden llegar a ser potencialmente tóxicos e incluso bioacumulables (*Jiménez, 2011*).

Si bien es cierto que las hormonas sintéticas han sido diseñadas para ejercer un efecto hormonal de carácter farmacológico sobre el individuo al que se le ha administrado, con frecuencia se ha observado que estas hormonas sintéticas pasan a otros individuos (*Olea, et al. 2001*). En este contexto, el caso mejor documentado de un fármaco con potencial actividad disruptora fue el dietilestilbestrol (DES) (Figura

3.1), primer estrógeno sintético que se fabricó por primera vez en 1938 y que era prescrito para prevenir abortos en las primeras etapas del embarazo. En 1971 se publicó que una forma extraña de cáncer llamada adenocarcinoma de células claras de la vagina y cuello uterino que principalmente se observaba en mujeres de 50 años de edad, se había descubierto en cuatro mujeres jóvenes. Todas estas mujeres se habían expuesto al tratamiento prenatal de DES (*Olea, et al. 2001*).



*Figura 3.1 Estructura química del DES
(tomado de Fondo de Salud Ambiental)*

Se descubrió que el DES producía efectos adversos en las hijas de las mujeres que lo habían recibido durante el embarazo para prevenir abortos. Los efectos incluían mayores riesgos de anomalías del aparato reproductivo y de cáncer de mama y de ovario. Estudios realizados en niños expuestos a DES *in útero* o durante la lactancia han detectado un número significativo de anomalías en la estructura y función de sus órganos reproductores; otros estudios demostraron que varones expuestos prenatalmente a DES tienen pene más pequeño que lo normal, así como testículos de talla pequeña y sin haber descendido lo suficiente por el conducto inguinal, así como la producción de semen de pobre calidad (*Canales, et al. 2003*).

Durante la vida intrauterina, en particular en el periodo correspondiente a la diferenciación de tejidos reproductivos, el DES interactúa con los receptores a estrógenos, alterando la diferenciación tisular, lo cual da como resultado malformaciones en genitales internos. Se ha descrito la expresión anormal del gen estrógeno dependiente de la lactoferrina, lo cual podría estar implicado en otras alteraciones reproductivas, particularmente uterinas. En animales de laboratorio, ha sido posible el estudio de los efectos de DES incluso a nivel hipotalámico e hipofisario. En ratas hembras se ha observado la masculinización hipotalámica, así como el incremento en las concentraciones circulantes de FSH y LH (*Guzmán, et al 2007*).

El DES fue prohibido en la década de 1970, pero sus efectos siguen apareciendo en las nietas y nietos de las mujeres que fueron tratadas.

Las opiniones sobre los efectos de las sustancias DE son contradictorias; algunos científicos consideran que no hay pruebas irrefutables de que las alteraciones endocrinas provocan graves efectos en la población de fauna silvestre, mientras que otros afirman que existe evidencia considerable que relaciona la exposición a estas sustancias con defectos reproductivos neuroendocrinos en la fauna y seres humanos. Además la presencia de mezclas de DE puede disminuir el umbral de toxicidad para las poblaciones de fitoplancton, con efectos perjudiciales en el ciclo de nutrientes, la producción de oxígeno y a disponibilidad de alimentos para mayores niveles tróficos (*Caliman y Gavrilescu, 2009*).

Los productos farmacéuticos que se consideran sustancias DE también son llamados contaminantes orgánicos de aguas residuales e incluyen antibióticos, antioxidantes, reguladores de lípidos, psicofármacos, hormonas, medios de contraste y compuestos antimicrobianos. Las

sustancias farmacéuticas de mayor preocupación de acuerdo a Caliman y Gravilescu (2009) se resumen en la tabla 3.1.

Tabla 3.1 Grupos farmacéuticos con posible alteración endocrina (Caliman y Gravilescu, 2009).

Sustancias farmacéuticas esteroideas.	Estrógenos	17 β estradiol
		Estrona
		17 α etinilestradiol
	Progestágenos	Noretindrona
		progesterona
	Antagonistas de estrógenos	Tamoxifen
	Andrógenos y glucocorticoides	Testosterona
		Blecometazona
		Hidro cortisona
	Fitoestrógenos	Sesquiterpenos
Fitoesteroles		
Hormonas de crecimiento de uso veterinario.	Zeranol	
	Acetato de trembolona	
	Acetato de melengestrol	
Sustancias farmacéuticas no esteroideas.	Agentes utilizados en la sangre	Ácido acetilsalicílico
		Pentoxifilina
	Tx de enfermedades del corazón y circulatorias	Ácido clorfíbrico
	Fármacos dermatológicos	Hidro cortisona

	Penicilina
Antibióticos	Amoxicilina
	Tetraciclinas
Analgésicos	Paracetamol
	Ibuprofeno
AINES	Naproxeno
	Diclofenaco
Tx de asma y alergias	Budesonida
	Fluoxetina
Antidepresivos	Citalopram

3.1 Estrógenos: naturales, sintéticos y semisintéticos.

Las principales hormonas estrogénicas que sintetiza el organismo son: el estradiol, la estrona y el estriol (Figura 3.2). El sitio principal de biosíntesis de los estrógenos es la célula de la granulosa del ovario a partir de colesterol y andrógenos como intermediarios (Jaimez, *Estrógenos de uso clínico*).

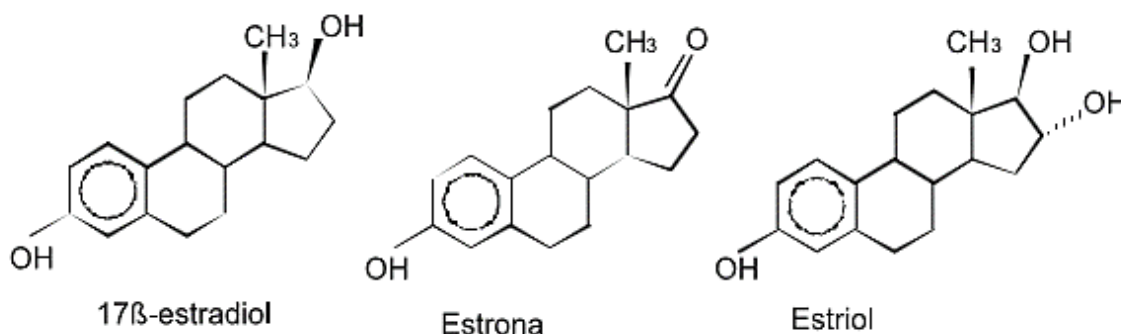


Figura 3.2 Estructura molecular de los tres estrógenos más importantes en mamíferos. (Serrano, et al. 2001).

Tanto el estradiol como la estrona se hallan en concentraciones importantes en la sangre venosa de los ovarios. El estriol es un producto de oxidación procedente de los dos primeros. La conversión tiene lugar principalmente en el hígado y en el intestino delgado debido a la abundancia de hidroxilasa y al establecimiento de la reabsorción intestinal. La potencia estrogénica del estradiol es la mayor y por este motivo es considerado como el estrógeno más importante; la estrona, además de ser un producto ovárico puede aparecer como resultado de la metabolización por el tejido adiposo de la androstendiona. Esta a su vez es secretada por el ovario y por la corteza suprarrenal (Serrano, et al. 2001).

La producción de estrona en el tejido adiposo aumenta con la edad del individuo (menopausia) y la obesidad. La transformación de los precursores en estrona alcanza cifras de hasta 0.8 $\mu\text{g}/\text{día}$ por kilogramo de peso en mujeres postmenopáusicas (*Serrano, et al. 2001*).

Estos estrógenos naturales son moléculas relativamente rígidas, lipofílicas, con pesos moleculares de alrededor de 300 Da (*Serrano, et al. 2001*).

Los estrógenos participan en importantes procesos fisiológicos que comienzan desde la etapa embrionaria hasta la postmenopausia. Estos eventos comprenden entre otros la esteroidogénesis y la gametogénesis, que permiten la diferenciación sexual así como el desarrollo de las características sexuales secundarias y la reproducción. Sin embargo además de estas funciones se conoce que los estrógenos también actúan sobre el sistema cardiovascular, sistema óseo, glándula mamaria, cerebro, entre otros (*Jaimez, Estrógenos de uso clínico*).

Dada la importancia fisiológica de las hormonas estrogénicas y su participación en varios órganos y tejidos, se han desarrollado fármacos que semejen o bloqueen la actividad de los estrógenos naturales con la finalidad de utilizarlos en la prevención del embarazo, en la terapia de reemplazo hormonal, en la profilaxis de cáncer de mama, en la prevención de pérdida ósea, como cardioprotectores, en dismenorrea, etc. (*Jaimez, Estrógenos de uso clínico*).

Se ha considerado que los requerimientos estructurales necesarios para que un compuesto químico tenga actividad estrogénica son los siguientes (Figura 3.3):

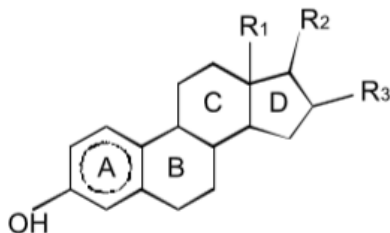


Figura 3.3 Estructura básica de los estrógenos naturales (Serrano, et al. 2001).

- Un anillo fenólico, con un grupo hidroxilo ligado en el carbono de posición 3,
- La existencia de un grupo cetónico o hidroxilo en el carbono 17 del anillo D,
- Un grupo metilo en posición angular unido al carbono 13 entre los anillos C y D.

Los estrógenos sintéticos son sustancias que han sido diseñadas basándose en las características estructurales de los estrógenos naturales de origen humano o animal. Dentro de este grupo destacan los hidroxiestilbenos entre los que se encuentra el ya mencionado DES, sin embargo, durante los últimos cuarenta años se han descubierto sustancias de síntesis que sin ser formuladas con tal propósito han resultado tener actividad estrogénica (Serrano, et al. 2001).

Como ya se mencionó, uno de los principales usos de los estrógenos sintéticos es la terapia de reemplazo hormonal en la cual se emplean dosis reducidas de estrógenos y progestina, en distintos esquemas y a través de distintas vías de administración, para controlar los síntomas propios del climaterio femenino, etapa de la menopausia en la que las mujeres empiezan a presentar signos y

síntomas relacionados fundamentalmente con la carencia hormonal, y para prevenir o tratar enfermedades crónicas derivadas de la ausencia prolongada de la función ovárica (*Peralta, 2006; Saucedo, et al. 2006*). En el climaterio y la menopausia se producen una gran variedad de manifestaciones clínicas que incluyen síntomas vasomotores, psíquicos, atrofia urogenital, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, entre otros (*Urdaneta, et al. 2010*). Los estrógenos más utilizados para el reemplazo hormonal son los estrógenos conjugados de origen equino, una mezcla de estrógenos que incluye equilina, equilenina, estrona y sales de estradiol, también se utiliza el estradiol micronizado, estriol y las sales de estradiol (*Jaimez, Estrógenos de uso clínico*).

De acuerdo a información publicada en la Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU., los estrógenos administrados funcionan para contrarrestar algunos de los síntomas físicos de la menopausia, mientras que la progestina, se añade al esquema de la terapia hormonal para reducir el riesgo de cáncer uterino. Sin embargo, desde 1993 existen datos que muestran una relación entre la terapia de reemplazo hormonal y riesgo de cáncer de mama; en julio de 2002, se notifica que el estudio Women Health Initiative se suspende después de ocho años de iniciado, por un aumento significativo de cáncer de mama en el grupo que recibe terapia de reemplazo hormonal al compararlo con el grupo que recibe placebo, resultados que en posteriores estudios clínicos fueron constantes (*CFE-FCM, 2009*).

Otro de los usos más comunes de los estrógenos sintéticos es la anticoncepción, en estas formulaciones los estrógenos que se utilizan se administran conjuntamente con una progestina que

puede ser de primera, segunda o tercera generación (noretisterona, levonogestrel, gestodeno, respectivamente). Los estrógenos más utilizados son el etinilestradiol y su éter metilado, el mestranol (*Jaimez, Estrógenos de uso clínico*).

En general, el mecanismo por medio del cual actúan los anticonceptivos (Figura 3.4) es impedir la ovulación al inhibir la secreción de gonadotrofinas por parte de la hipófisis y el hipotálamo. El progestágeno inhibe primordialmente la secreción de la hormona luteinizante y por lo tanto impide la ovulación, mientras que los estrógenos inhiben la secreción de la hormona foliculoestimulante y en consecuencia impiden la aparición de un folículo dominante (*CFE-FCM, 2009*).

Uno de los efectos indeseables más expuestos por el uso de progestágenos de depósito es la rotura del patrón normal del sangrado menstrual, con episodios impredecibles de sangrado vaginal y amenorrea. Otros estudios demuestran que uno de los efectos de los anticonceptivos hormonales combinados es disminuir la cantidad de sangrado menstrual por atrofia endometrial, benéfico en pacientes con polimenorrea y endometriosis, disminuyendo en forma importante el dolor (*Carbajal, et al. 2008*).

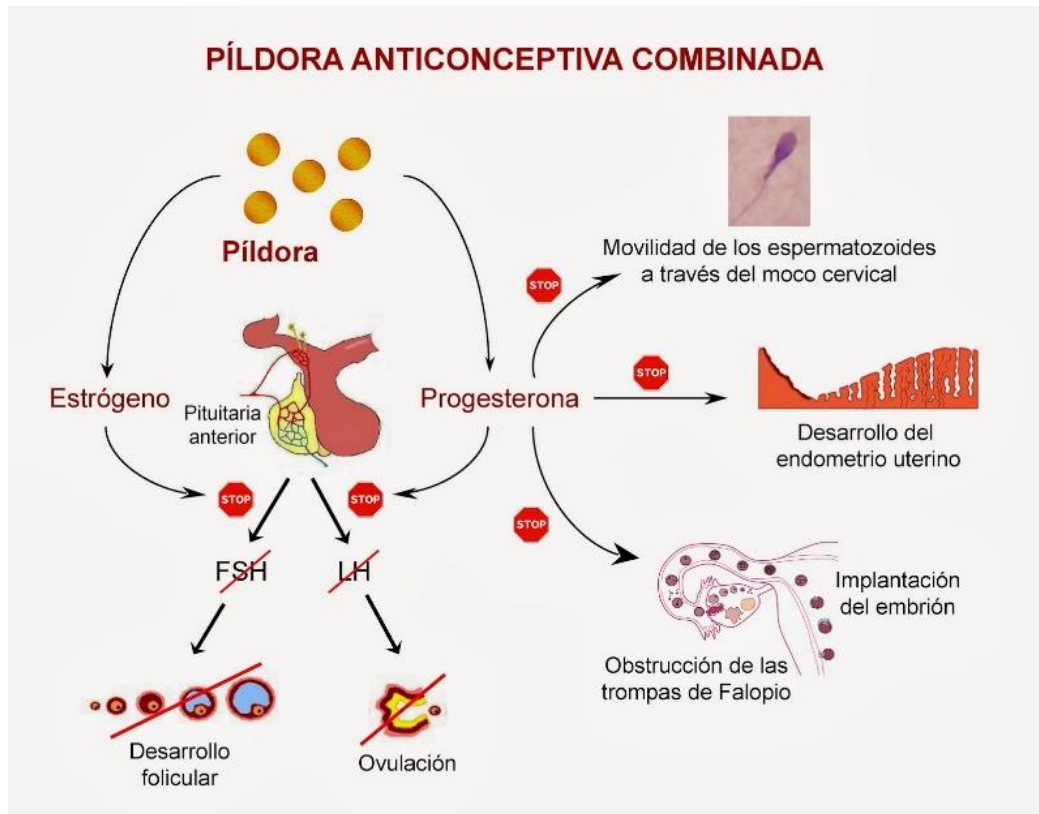


Figura 3.4 Mecanismo de acción de los anticonceptivos (tomado de Anticonceptivos hormonales).

3.2 Fitoestrógenos y micoestrógenos.

Se ha descrito la presencia de sustancias estrogénicas tanto en plantas como en hongos; estos tienen estructura no esteroidea y demuestran su actividad hormonal cuando son administrados a los animales. La función de estos compuestos en las propias plantas no es bien conocida y se especula con la idea de que actúan como mecanismos de defensa frente a herbívoros y agentes patógenos (*Serrano, et al. 2001*).

Los fitoestrógenos son componentes naturales de las plantas incorporados por los animales y los hombres en su dieta habitual. Estructuralmente, estas sustancias se pueden clasificar como:

- Flavonas e isoflavonas: incluyen la genisteína, biochanina A, prunetina, daidzeína y la formononetina.
- Cumestanos: como el cumestrol.
- Lignanós: como la enterolactona y el enterodiol.

Las isoflavonas y los cumestanos están presentes en numerosas plantas comestibles, especialmente en la soya y en otras leguminosas. La biochanina A, se ha aislado del garbanzo y del trébol rojo, y la prunetina, está presente en las cerezas y ciruelas. El cumestrol es un componente característico de la alfalfa. Los derivados del lignano proceden, principalmente, de semillas no refinadas que son activadas por las bacterias de la flora intestinal. Particular interés tiene la genisteína puesto que se le ha reconocido un papel estimulador en la proliferación celular luego de unirse al receptor de estrógenos, por lo que adquiere protagonismo en los periodos de diferenciación crítica como la pubertad y el periodo neonatal (*Serrano, et al. 2001; González y Alfaro, 2005*).

Las isoflavonas glicosiladas ingeridas son hidrolizadas a las formas agliconas genisteína, daidzeína y gliciteína por bacterias en el intestino delgado, donde la daidzeína puede ser metabolizada, también por bacterias, a otras dos formas de isoflavonas: equol (que presenta actividad estrogénica) y O-desmetilangolensina (sin actividad estrogénica). Posteriormente las agliconas son absorbidas por la mucosa intestinal y a través de la vena porta llegan al hígado, donde por acción de glucoroniltransferasas y sulfottransferasas forman conjugados de glucorónidos y sulfatos, siendo la primera la principal vía de biotransformación de las isoflavonas (*Garrido, et al. 2003*).

En estudios *in vitro* se ha observado que algunos fitoestrógenos a bajas dosis pueden llegar a comportarse como agonistas estrogénicos, estimulando la proliferación de células mamarias y la expresión de genes que están bajo el control de elementos de respuesta estrogénica y a dosis más altas pueden antagonizar el efecto de los estrógenos naturales, respuestas que dependen no sólo de la concentración tisular de estos sino también de los niveles de estrógenos endógenos presentes en la época fértil o en la menopausia (*Serrano, et al. 2001*). El consumo mayor a 60 gramos diarios de soya aporta tal cantidad de isoflavonas que prolonga la fase folicular del ciclo menstrual; en ratones jóvenes y adultos expuestos a genisteina a dosis semejantes encontradas en los alimentos infantiles a base de soya, se generaron no solo anomalías tímicas e inmunológicas, sino también, capacidad carcinógena cuando tal contacto había tenido lugar durante los periodos críticos de la diferenciación de sus órganos (*González y Alfaro, 2005; Serrano, et al. 2001*).

Se tienen reportes desde 1950 de que el consumo de alimentos a base de leche de soya generaba bocio en niños con inadecuado consumo de yodo; hoy en día se sabe que esta relación se debe a la actividad de la genisteína sobre los receptores de estrógenos tras inhibir la enzima peroxidasa (*González y Alfaro, 2005*).

La acción de las isoflavonas a nivel celular y molecular puede modificarse por factores como la concentración del ligando, los niveles endógenos de estrógenos u otros esteroides, la presencia de reguladores transcripcionales y por el tipo de receptores intracelulares de estradiol (*Garrido, et al. 2003*).

Además de la acción de las isoflavonas por interacción con los receptores del estradiol, estos compuestos pueden actuar fisiológicamente a través de la inhibición de enzimas que participan en el metabolismo de los esteroides: estrógeno sintetasa (aromatasa), tirosina quinasa, 5 α -reductasa, sulfatasa, sulfotransferasa, 17 β -hidroxi-esteroide dehidrogenasa y la 3 β -hidroxi-esteroide dehidrogenasa; mediante el estímulo de la síntesis de globulina que une hormonas sexuales y mediante la inhibición de la producción de radicales libres de oxígeno (propiedades antioxidantes) (*Garrido, et al. 2003*).

En lo que respecta a los micoestrógenos tales como zearalenona y zeranól (derivado sintético de la zearalenona), se encuentran también en la dieta humana. Estructuralmente la zearalenona es la lactona del ácido resorcíclico (Figura 3.5) producida por *Fusarium sp.* Estos hongos colonizan con frecuencia diversos tipos de granos de maíz, cebada, trigo, avena y sorgo (*Sandoval, 2007*).

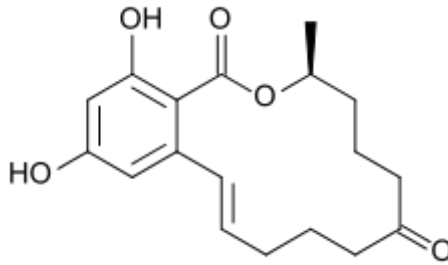


Figura 3.5 Estructura química de la zearalenona (tomado de Ciencia Cierrta, UADEC).

El zeranól se utiliza actualmente como sustituto hormonal para acelerar el engorde del ganado (Serrano, et al. 2001). El metabolismo de esta sustancia ha sido estudiada en varias especies, siendo el metabolito principal la zearalanona, la cual es producida por oxidación. El zeranól y sus metabolitos son excretados en la bilis y en algunas especies por la orina, después de una conjugación a nivel hepático (Sandoval, 2007).

La preocupación radica en el notable efecto estrogénico y características anabólicas descubiertas en ratas, ratones, aves de corral y cerdos; la zearalanona y sus derivados pueden conducir a hiperestrogenismo y problemas de fertilidad severos, sobretodo en cerdos, además de que pruebas biológicas han considerado el zeranól como agente carcinógeno. En ratas la exposición de zearalenona produce la disminución de la fecundidad, reabsorción o deformidades de fetos y aborto en altas concentraciones (Chichizola, 2003; Sandoval, 2007).

En algunos países la zearalenona ha sido hallada en muestras de alimentos preparados a base de maíz (granos y hojuelas)

destinados al consumo humano (*Orellana, Micotoxinas y sus efectos en los hatos bovinos*).

3.3 Productos farmacéuticos: contaminantes ambientales.

Los productos farmacéuticos no eran considerados contaminantes ambientales dado que se desconocía su acumulación o la de sus productos de transformación en suelos, aguas, aire, tejidos vegetales y animales, sin embargo, en los años 90 algunos de los efluentes de sistemas de tratamiento de aguas residuales empezaron a mostrar concentraciones considerables de productos farmacéuticos y se orientaron múltiples investigaciones hacia su identificación y cuantificación (*Torres, 2010*).

La alta tasa de consumo de medicamentos tiene como consecuencia su acumulación en los hogares debido a su falta de uso o a su vencimiento y finalmente se desechan sin hacerlo de forma correcta. Por lo tanto, desde el momento en que se vence el plazo de expiración o cuando se le trata como desecho por la población, el fármaco se convierte en un tipo de residuo que genera preocupaciones en la salud pública por lo que puede representar para el medio ambiente (*Silva y Bonora, 2014*). Factores como la demanda, la frecuencia de administración, la automedicación, el consumo ilícito de drogas y los procesos fisiológicos determinan la carga y la persistencia de principios activos en el agua. De igual manera, los sistemas hospitalarios incorporan antimicrobianos al agua, promoviendo la generación de microorganismos resistentes y alteraciones en la actividad enzimática de la microbiota (*Jiménez, 2011*).

Según las propiedades físico-químicas de los fármacos, sus metabolitos, productos de degradación y las características de los suelos, estas sustancias pueden llegar a alcanzar aguas subterráneas y contaminar los acuíferos o bien quedar retenidas en

el suelo y acumularse pudiendo afectar al ecosistema y a los humanos a través de la cadena trófica (*Tejada, et al. 2014*).

El consumo de fármacos en muchos países se cifra en toneladas por año y muchos de los más usados, entre ellos los antibióticos, se emplean en cantidades similares a la de los pesticidas. Los fármacos que se han detectado en el medio ambiente acuático, ya sea directamente o sus metabolitos, incluyen analgésicos/antiinflamatorios, antibióticos, antiepilépticos, β -bloqueadores, reguladores de lípidos, medios de contraste en rayos X, anticonceptivos, tranquilizantes, entre otros (*Tejada, et al. 2014*).

Los residuos farmacéuticos son transportados al ciclo del agua por diferentes rutas, las plantas de tratamiento de aguas residuales actúan como una puerta de entrada de los productos farmacéuticos a los cuerpos de agua, porque muchos de estos compuestos no son realmente retenidos en sus procesos y además muchos residuos farmacéuticos veterinarios son descargados directamente al ecosistema. Aun cuando estudios muestran que algunos compuestos farmacéuticos encontrados en aguas residuales no constituyen un inminente riesgo para la salud pública, otras sí tienen ese carácter, el ejemplo más sencillo es el de las hormonas sintéticas, de las cuales se demostró que afectan la reproducción de poblaciones de peces (*Arias y Escudero, 2011*).

El primer reporte de la presencia de fármacos en aguas residuales tratadas y de sus efectos adversos sobre la fauna y flora silvestres, fue realizado en 1976 en Kansas, Estados Unidos y permitió a la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de Estados Unidos y a la Unión Europea, orientar muchos de sus estudios hacia la

evaluación de sus impactos ambientales y el desarrollo de estrategias de tratamiento. En publicaciones recientes se reporta que en países como España, Italia, Alemania, Canadá, Brasil, Grecia y Francia hay descargas al agua de aproximadamente 500 toneladas de analgésicos por año, en donde el ácido salicílico y el diclofenaco han alcanzado concentraciones de 0.22 µg/L y 3.02 µg/L respectivamente. (*Jiménez, 2011*).

Jones, et al. (2005) mencionan que es dudoso que las concentraciones en agua de productos farmacéuticos y sus metabolitos sean lo suficientemente altas para causar efectos nocivos, como por ejemplo la interferencia del ibuprofeno con las propiedades cardioprotectoras del ácido acetilsalicílico o la interferencia de algunos inhibidores de la ciclooxigenasa-2 de nueva generación con la curación del hueso y regeneración después de la fractura; sin embargo la exposición continua podría ser uno de los puntos preocupantes y a estudiar en poblaciones vulnerables como mujeres embarazadas, personas de edad avanzada quienes podrían tener una capacidad reducida para eliminar los compuestos tóxicos de sus cuerpos, o a través de alergias a ciertos compuestos.

En 2009, Vulliet, et al estudiaron la presencia de productos farmacéuticos y hormonas en aguas tratadas francesas hallando principalmente paracetamol y ácido salicílico (metabolito principal del ácido acetyl salicílico) en concentraciones de 71 ng/L y 19 ng /L respectivamente, resultados que concuerdan con un estudio realizado en 2014 por Tourad, et al de las aguas destinadas a la bebida de la región de Rhône-Alpes, Francia con el objetivo de proporcionar datos sobre la presencia de productos farmacéuticos y hormonas en los suministros de aguas francesas y estimar el riesgo

para la salud asociado a esto. Además de esto hallaron la presencia de carbamazepina (fármaco psicoléptico) y atenolol en concentraciones de 10.7 ng/L y 2 ng/L en más del 30% de las aguas potables estudiadas (*Snyder, et al. 2003*).

Entre los compuestos estrogénicos, Tourad, et al (2014) detectaron la presencia de estrona en un 20% de las muestras estudiadas en concentraciones entre 0.1 y 1.0 ng/L, resultado no sorprendente puesto que la estrona es el estrógeno natural más abundante excretado por el ciclo de la mujer además de que es un subproducto de la biodegradación del estradiol (Touraud, et al. 2014). Vulliet, et al (2009) además encontraron levonogestrel, progesterona y testosterona en las aguas tratadas en concentraciones de 1 ng/L hasta 10 ng/L.

En México se tienen pocos reportes sobre la presencia de CDE en las aguas residuales municipales y en los efluentes de las plantas de tratamiento de aguas residuales. En una investigación realizada por Estrada, et al (2009) con el objetivo de detectar las concentraciones de tres compuestos DE (estrona (E1), 17b-estradiol (E2) y 17a-etinilestradiol (EE2)) en las aguas residuales de la Ciudad de México, hallaron concentraciones de E1 entre 9-34 ng.L-1, de E2 entre 10 y 93 ng.L-1 y entre 0.14 y 82 ng.L-1 de EE2.

Actualmente la atención de los investigadores se centra en dos grupos de productos farmacéuticos, fármacos contra el cáncer y antibióticos que son el tema de dos proyectos europeos, Pharmas y CYTHOTHREAT. Los fármacos contra el cáncer son de particular interés debido a sus efectos citotóxicos y genotóxicos; muchos pueden perturbar la síntesis de ADN, inhibir los mecanismos

endócrinos de la regulación del crecimiento tumoral (*Snyder, et al. 2003*).

La inducción de resistencia genética por los antibióticos es otro tema de preocupación ya que puede dar lugar a mayores dificultades para el tratamiento de enfermedades.

4. Investigación actual en México.

Se consultaron las páginas electrónicas de instituciones nacionales como lo fueron del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP); la Secretaría de Salud (SSA), la Asociación Nacional de la Industria Química, con quienes se logró entablar una consulta vía electrónica; la página de la Cámara Nacional de la Industria de Transformación (CANACINTRA); Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT). Los resultados obtenidos hasta diciembre de 2015 se resumen en la tabla 4.1.

Las instituciones en las cuales se encuentra activa la investigación con respecto a los disruptores endocrinos y su impacto en la salud poblacional y medio ambiental son pocas.

Tabla 4.1. Resultados obtenidos durante la investigación en las Instituciones mencionadas.

INSTITUCIÓN	RESULTADOS
SSA	No se está realizando investigación sobre el tema actualmente
INSP	Cuenta con diferentes líneas de investigación entre las que destaca la Línea de Investigación en Ambiente y Salud. Con ella se pretende generar investigación en salud ambiental bajo un enfoque integral con la cooperación de diversas disciplinas, logrando un mejor entendimiento de los problemas y efectos del medio ambiente en la salud y mostrado especial interés en desarrollar proyectos que beneficien a grupos poblacionales vulnerables.
ANIQ	Sin investigaciones actuales pero con conocimiento del tema. Se logró hacer conexión con el Gerente de Seguridad e Higiene de la Asociación, Oswaldo Celedón quien comentó: <i>"En nuestro país no hay nada de regulación al respecto aún, pero se están teniendo discusiones con las autoridades para evaluar la</i>

	<p><i>importancia de ello y su involucramiento en la regulación.</i></p> <p><i>Conocemos del tema y sabemos de su complejidad y las posibles implicaciones a la salud, sin embargo, sabemos que también hay escasez de información especializada que nos permita tomar decisiones”.</i></p>
CANACINTRA	<p>No se está realizando investigación sobre el tema actualmente</p>
SEMARNAT	<p>Enfoque estratégico para la gestión de productos químicos a nivel internacional “SAICM”.</p>

El INSP en su línea de investigación sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes señala que en 1994, Canadá, Estados Unidos y México crearon la Comisión de Cooperación Ambiental (CCA) basada en las disposiciones del Acuerdo de Cooperación Ambiental de América del Norte (ACAAN). El propósito de la CCA es atender temas ambientales de preocupación general, contribuir en la prevención de potenciales conflictos ambientales surgidos de las relaciones comerciales entre los tres países y promover una aplicación efectiva de la legislación ambiental.

El INSP participa en las reuniones de la Comisión de Cooperación Ambiental en el subgrupo de Monitoreo Humano. Además participa en la cuarta ronda de Estudio de COPs en la leche humana atendiendo al

Programa de Monitoreo Global que forma parte de las acciones Convenio de Estocolmo en el esfuerzo por disminuir/eliminar la liberación de COPs en el ambiente.

Además, cuenta con proyectos en la línea de Salud Ambiental como lo son:

- Biomonitoreo en mujeres en periodo de lactancia de una localidad del Valle del Yaqui expuestas a compuestos orgánicos persistentes.
- BPA, phtalates and stress: Mechanisms and interactions for childhood obesity.
- Concentración de plomo en sangre en la población de recién nacidos en el Estado de Morelos.

Entre otros que cuentan con pocos o ningún artículo relacionado con los temas del proyecto; de los 79 proyectos relacionados con salud ambiental, 32 están específicamente ligados con sustancias DE y en total existen 67 artículos relacionados con estos. De todos estos, sólo uno de los proyectos está relacionado con la presencia de fármacos y sus metabolitos en aguas residuales, el cual lleva por título *Monitoreo de metabolitos de fármacos en sistemas de aguas residuales en México – Estudio Piloto Nacional*, sin embargo aún no cuenta con artículos publicados.

Por otro lado, de acuerdo a la respuesta del gerente de Seguridad e Higiene de la ANIQ, dicha asociación tiene conocimiento del tema, sin embargo no se ha logrado generar una regulación de dichos compuestos, que no sólo están presentes en el medio ambiente como resultado de la industria química, sino que se encuentran presentes en productos de uso diario y farmacéuticos.

A su vez, en el portal electrónico de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (SMNE), A.C., una organización no gubernamental, se encontró que se tienen artículos publicados en revistas internacionales, relacionados con las implicaciones reproductivas y oncológicas de la exposición a DE.

En el Boletín UNAM-DGCS-513 se publicó recientemente que en la Facultad de Química de la UNAM se desarrollan tres líneas de investigación a cargo del académico Roeb García Arrazola, con el fin de abatir el problema que representa para la salud humana la presencia de contaminantes emergentes en aguas subterráneas, como trazas de aspirina, ibuprofeno, diclofenaco y carbamazepina, cuyos efectos pueden ser nocivos para la salud. El académico hace mención de que a diferencia de lo planteado por el concepto tradicional de genética, se ha encontrado que el contaminante entra y lanza una cadena de señales que inhiben ciertos genes o expresan otros y generan el fenómeno de disrupción endocrina que, se sospecha, favorece padecimientos como la obesidad, la diabetes o el autismo; además menciona que hay evidencia que asocia esto a padecimientos de agresividad en niños (*DGCS, 2016*).

5. Marco normativo internacional.

En Estados Unidos la regulación de los contaminantes en el agua potable comenzó en 1962.

En 1999 la Comisión Europea publicó la Estrategia Comunitaria en materia de alteradores endocrinos COM(1999)706, que estableció las líneas de actuación de la Unión Europea a corto, mediano y largo plazo para hacer frente a los riesgos para la salud y al medio ambiente ocasionados por los DE. A lo largo de los años 2001, 2004 y 2007 la Comisión publicó informes sucesivos sobre la aplicación de la estrategia.

El planteamiento adoptado se basó en un enfoque de tres etapas: la identificación del peligro, evaluación del riesgo y gestión del riesgo, con actuaciones a realizar a corto plazo (1-2 años), mediano plazo (2-4 años) y a largo plazo (4 o más años), en el que el objetivo era definir el problema y establecer una política apropiada para enfrentarse a él. Se menciona en él el dictamen del Comité Científico de la Toxicidad, la Ecotoxicidad y el Medio Ambiente (Scientific Committee for Toxicity Ecotoxicity and Environment, SCTEE) de la Comisión, de 4 de marzo de 1999, "Efectos sobre la salud humana y animal de las sustancias químicas alteradoras de los procesos endocrinos, con especial énfasis en la fauna y en los métodos de realización de pruebas sobre ecotoxicidad" en el que se afirmaba que "se han documentado alteraciones en la reproducción debidas a sustancias químicas alteradoras de los procesos endocrinos en una serie de especies animales".

En España, entro en vigor en junio de 2007 el Reglamento REACH, mismo que tiene como objetivo principal mejorar la protección para la salud humana y el medio ambiente frente al riesgo que puede

conllevar la fabricación, comercialización y uso de las sustancias y mezclas químicas.

Este reglamento aborda los procesos de registro, evaluación, autorización y restricción en el mercado de sustancias químicas de uso industrial (*Romano, 2012*).

En la Unión Europea tras una campaña de presión ciudadana y la adopción de medidas por parte de varios países europeos, el 26 de noviembre de 2010 la dirección de Sanidad y Consumo de la Comisión Europea anuncio una prohibición de biberones fabricados con BPA, así desde marzo de 2011 se prohibió su fabricación y desde junio de 2011 su comercialización.

En marzo de 2010 Dinamarca introdujo una prohibición temporal del uso de BPA en materiales en contacto con alimentos destinados a niños menores de 3 años. Dinamarca fue el primer país en prohibir parabenos en lociones y otros productos cosméticos para niños menores de 3 años.

Por su parte el gobierno francés suspendió temporalmente el uso de BPA en biberones en junio de 2010; para octubre de 2011 la Asamblea Nacional aprobó una prohibición del uso de BPA en todos los envases de alimentos. Esta decisión entro en vigor en 2013 para envases de alimentos destinados a niños menores de 13 años y en 2014 para el resto de alimentos.

En enero de 2012 el Parlamento de Bélgica prohibió el uso de BPA en envases de alimentos para menores de 3 años, misma que entró en vigor en septiembre de 2013.

6. Marco normativo nacional.

En mayo de 2001 México adopta el Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes (COP), en febrero del 2003 ratifica su compromiso y este entra en vigor el 17 de mayo de 2004. El convenio tiene el objetivo de proteger la salud humana y ambiental frente a los compuestos orgánicos persistentes reduciendo o eliminando sus emisiones en el medioambiente.

Organizaciones civiles, académicas y la SEMARNAT presentaron en 2014 el Acuerdo Nacional Voluntario para la Gestión Integral de Sustancias Químicas. El compromiso de los firmantes es reducir el uso de materiales químicos y de la generación de residuos peligrosos e informar a la población sobre el manejo adecuado de dichas sustancias.

6.1 Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente.

Esta ley se refiere a la preservación y restauración del equilibrio ecológico, así como a la protección al ambiente, en el territorio nacional y las zonas sobre las que la nación ejerce su soberanía y jurisdicción.

La ley se estructura alrededor de cuatro conceptos básicos: política ecológica, manejo de recursos naturales, protección de ambiente y participación social

Es en el título cuarto en el que se hace referencia a la protección del medio ambiente. Está dividido en seis rubros que son: atmósfera, agua, suelo, actividades riesgosas, materiales y residuos peligrosos y energía nuclear.

Para la prevención y control de la contaminación del agua, en el Artículo 117 se establece que corresponde al estado y a la sociedad prevenir la contaminación de ríos, cuencas vasos, aguas marinas y demás, depósitos y corrientes de agua, incluyendo las aguas del subsuelo; además establece que el aprovechamiento del agua en actividades productivas, conlleva la responsabilidad del tratamiento de las descargas para reintegrarla en condiciones adecuadas y para su utilización en otras actividades y para mantener el equilibrio de los ecosistemas.

En el Artículo 120 hace referencia a que para evitar la contaminación del agua, quedan sujetos a regulación federal o local: las descargas de origen industrial, de origen municipal y su mezcla incontrolada con otras descargas, las derivadas de actividades agropecuarias, de desechos, sustancias o residuos generados en las actividades de extracción de recursos no renovables, la aplicación de plaguicidas, fertilizantes y sustancias tóxicas, las infiltraciones que afecten los mantos acuíferos y el vertimiento de residuos sólidos en cuerpos y corrientes de agua.

En los Artículos 122 y 123 se hace referencia a las aguas residuales, mismas que no podrán ser descargadas o infiltradas en cualquier cuerpo o corriente de agua, suelo o subsuelo sin previo tratamiento y el permiso o autorización de la autoridad federal o local, para prevenir la contaminación de los cuerpos receptores, interferencias en la depuración de las aguas y trastornos, impedimentos o alteraciones en los correctos aprovechamientos o del funcionamiento adecuado de los sistemas.

En el Artículo 143 se hace mención sobre los plaguicidas, fertilizantes y sustancias tóxicas, mismas que quedarán sujetas a

las normas oficiales mexicanas y a las normas técnicas que expidan en forma coordinada la Secretaría y las Secretarías de Agricultura y Recursos Hidráulicos, de Salud y de Comercio y Fomento Industrial, para evitar que se causen desequilibrios ecológicos. El reglamento de esta Ley establecerá la regulación, que dentro del mismo marco, de coordinación deba observarse en actividades relacionadas con dichas sustancias o productos, incluyendo la disposición final de sus residuos, empaques y envases vacíos, medidas para evitar efectos adversos en los ecosistemas y los procedimientos para el otorgamiento de las autorizaciones correspondientes.

6.1.1 NOM-133-SEMARNAT-2015, Protección ambiental-Bifenilos Policlorados (BPCs)- Especificaciones de manejo.

En esta Norma se establecen las especificaciones de protección ambiental para el manejo de equipos, equipos eléctricos, equipos contaminados, líquidos, sólidos y residuos peligrosos que contengan o estén contaminados con bifenilos policlorados y los plazos para su eliminación, mediante su desincorporación, reclasificación y descontaminación.

La norma menciona que los poseedores y el manejo de equipos BPC s, equipos eléctricos BPC s, equipos contaminados BPC s, líquidos BPC s, sólidos BPC s y residuos peligrosos BPC s requieren autorización previa de la Secretaría, así como presentar ante la Secretaría un aviso de inscripción como empresa generadora (poseedora) de residuos peligrosos de esta índole, incluyendo el inventario de los mismos a más tardar tres meses después de la entrada en vigor de ésta Norma.

Establece que anualmente las empresas poseedoras y generadoras deben presentar un informe que incluya un resumen de inventarios actualizado de equipos y residuos peligrosos BPCs; establece también los métodos de clasificación de los poseedores de equipos BPC s, equipos eléctricos BPC s y equipos contaminados BPC s con base en concentraciones contenidas, así como el etiquetado, marcado, almacenamiento y transporte de estos.

Describe, en la siguiente tabla, los límites máximos permisibles para emisiones al medio ambiente por BPCs, para cualquier actividad o proceso industrial que trate equipos, materiales y residuos que contengan cualquier concentración de BPCs:

Tabla 6.1 Límites máximos permisibles para emisiones al medio ambiente de BPC establecidos en la NOM-133-SEMARNAT.

EMISIONES	LÍMITE MÁXIMO PERMISIBLE
EMISIÓN A LA ATMÓSFERA	0.5 µg/m ³
AGUA RESIDUAL	5 µg/L
SÓLIDOS RESUDIALES*	< 50 mg/Kg
*Los resultados deben ser (µg/Kg) base seca	

Así como las alternativas de tratamiento cuando estos sobrepasen las concentraciones establecidas en la tabla anterior y los límites máximos permisibles de contaminación de suelo.

6.1.2 NOM-138-SEMARNAT/SSA1-2012, Límites máximos permisibles de hidrocarburos en suelos y lineamientos para el muestreo en la caracterización y especificaciones para la remediación.

El objetivo de esta norma es establecer los límites máximos permisibles de los hidrocarburos en suelos (Tabla 6.2) y los lineamientos para el muestreo en la caracterización y especificaciones para la remediación.

Establece los hidrocarburos que deberán analizarse en función del producto contaminante así como los límites máximos permisibles para fracciones de hidrocarburos específicos en suelo (Tabla 6.3); también define el número mínimo de puntos de muestreo de acuerdo con el área contaminada y las especificaciones ambientales para la remediación.

Tabla 6.2 Hidrocarburos que deberán analizarse en función del producto contaminante (NOM-138-SEMARNAT/SSA1-2012).

PRODUCTO CONTAMINANTE	HIDROCARBUROS				
	FRACCIÓN PESADA	FRACCIÓN MEDIA	HAP	FRACCIÓN LIGERA	BTEX
Mezcla de productos desconocidos derivados del petróleo.	X	X	X	X	X
Petróleo crudo	X	X	X	X	X
Combustóleo	X		X		
Parafinas	X		X		
Petrolatos	X		X		

Aceites derivados del petróleo	X		X		
Gasóleo		X	X		
Diesel		X	X		
Turbosina		X	X		
Queroseno		X	X		
Creosota		X	X		
Gasavión				X	X
Gasolvente				X	X
Gasolinas				X	X
Gas nafta				X	X

Tabla 6.3 Límites máximos permisibles para hidrocarburos específicos en suelo (NOM-138-SEMARNAT/SSA1-2012).

HIDROCARBUROS ESPECÍFICOS	USO DE SUELO PREDOMINANTE (mg/Kg BASE SECA)		
	Agrícola, forestal, pecuario y de conservación	Residencial y recreativo	Industrial y comercial
Benceno	6	6	15
Tolueno	40	40	100
Etilbenceno	10	10	25
Xilenos (suma de isómeros)	40	40	100
Benzo a pireno	2	2	10
Dibenzo a, h antraceno	2	2	10
Benzo a antraceno	2	2	10
Benzo β fluoranteno	2	2	10
Benzo k fluoranteno	8	8	80
Indeno (1,2,3-cd)pireno	2	2	10

6.1.3 NOM-002-ECOL-1996, Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales a los sistemas de alcantarillado urbano o municipal.

Establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales a los sistemas de alcantarillado urbano o municipal con el fin de prevenir y controlar la contaminación de las aguas y bienes nacionales, así como proteger la infraestructura de dichos sistemas, no se aplica a la descarga de las aguas residuales domésticas, pluviales, ni a las generadas por la industria, que sean distintas a las aguas residuales de proceso y conducidas por drenaje separado.

En su primera tabla, establece los límites máximos permisibles para grasas y aceites, sólidos sedimentables y metales.

El rango de pH permisible en las descargas de aguas residuales es de 10 a 5.5, mientras que la temperatura máxima permisible es de 40 °C. No se deben descargar o depositar en los sistemas de alcantarillado urbano o municipal, materiales o residuos considerados peligrosos.

6.2 Ley General para la Prevención y Gestión Integral de los Residuos.

Esta Ley tiene por objeto propiciar el desarrollo sustentable a través de la prevención de la generación, la valorización y la gestión integral de los residuos peligrosos, de los residuos sólidos urbanos y de manejo especial, prevenir la contaminación de sitios con estos residuos y llevar a cabo su remediación.

El título quinto habla del manejo integral de residuos peligrosos; en el artículo 42 se especifica que los generadores y demás poseedores de residuos peligrosos podrán contratar servicios de manejo de estos residuos con empresas o gestores autorizados para tales efectos por la secretaria, o bien transferirlos a industrias para su utilización como insumos dentro de sus procesos, cuando previamente haya sido hecho del conocimiento de esta dependencia, mediante un plan de manejo para dichos insumos, basado en la minimización de sus riesgos; además, el artículo 45 establece que los generadores de residuos deberán identificar, clasificar y manejar sus residuos de conformidad con las disposiciones contenidas en esta ley y en su reglamento, así como en las normas mexicanas que al respecto expida la secretaria.

En el artículo 54, Capítulo IV Manejo Integral de los Residuos Peligrosos, se hace mención a la necesidad de evitar mezclar los residuos peligrosos para de esta manera evitar reacciones que pongan en riesgo la salud, el ambiente o los recursos naturales.

6.2.1 NOM-052-SEMARNAT-2005, que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.

Esta Norma Oficial Mexicana establece el procedimiento para identificar si un residuo es peligroso, el cual incluye los listados de los residuos peligrosos y las características que hacen que se consideren como tales.

En esta Norma se definen las características que hacen que un residuo sea clasificado como peligroso, mismas que se enlistan a continuación:

- Corrosividad
- Reactividad
- Explosividad
- Toxicidad ambiental
- Inflamabilidad
- Biológico infecciosa

Además se establecen los códigos de peligrosidad de los residuos, así como los límites máximos permisibles para los constituyentes tóxicos en el extracto PECT (el lixiviado a partir del cual se determinan los constituyentes tóxicos del residuo y su concentración con la finalidad de identificar si éste es peligroso por su toxicidad al ambiente); en esta tabla se hace mención de los constituyentes inorgánicos (metales), orgánicos semivolátiles y volátiles.

En el Listado 2, se hace una clasificación de residuos peligrosos por fuente específica, mismo que muestra 10 giros, entre los cuales se encuentran:

- Giro 4, petróleo, gas y petroquímica
- Giro 5, pintura y productos relacionados
- Giro 6, plaguicidas y herbicidas
- Giro 8, química farmacéutica
- Giro 9, química inorgánica
- Giro 10, química orgánica

Los listados 3 y 4 son para la clasificación de residuos peligrosos resultado del desecho de productos químicos fuera de especificaciones o caducos tóxicos agudos y tóxicos crónicos.

6.2.2 NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo.

Establece la clasificación de los residuos peligrosos biológico-infecciosos así como las especificaciones para su manejo. Para efectos de la norma, se consideran como residuos peligrosos biológico-infecciosos la sangre, los cultivos y cepas de agentes biológico-infecciosos, los patológicos (excluyendo orina y excremento), residuos no anatómicos (materiales) y objetos punzocortantes.

Clasifica a los establecimientos generadores de residuos peligrosos biológico-infecciosos con base en la siguiente tabla:

Tabla 6.4 Clasificación de establecimientos generadores de residuos peligrosos biológico-infecciosos de acuerdo a la NOM-087-ECOL.

NIVEL I	NIVEL II	NIVEL III
<p>Unidades hospitalarias de 1 a 5 camas e instituciones de investigación con excepción de los señalados en el Nivel III.</p> <p>Laboratorios clínicos y bancos de sangre que realicen análisis de 1 a 50 muestras al día.</p> <p>Unidades hospitalarias psiquiátricas.</p> <p>Centros de toma de muestras para análisis clínicos.</p>	<p>Unidades hospitalarias de 6 hasta 60 camas;</p> <p>Laboratorios clínicos y bancos de sangre que realicen análisis de 51 a 200 muestras al día;</p> <p>Bioterios que se dediquen a la investigación con agentes biológicos-infecciosos, o</p> <p>Establecimientos que generen de 25 a 100 Kilogramos al mes de RPBI.</p>	<p>Unidades hospitalarias de más de 60 camas;</p> <p>Centros de producción e investigación experimental en enfermedades infecciosas;</p> <p>Laboratorios clínicos y bancos de sangre que realicen análisis a más de 200 muestras al día, o</p> <p>Establecimientos que generen más de 100 Kilogramos al mes de RPBI.</p>

Además establece los lineamientos para la identificación y envasado de los RPBI, así como su almacenamiento, recolección, transporte externo y tratamiento (deben ser tratados por métodos físicos o químicos que garanticen la eliminación de microorganismos patógenos y deben hacerse irreconocibles para su disposición final en los sitios autorizados).

6.2.3 NOM-055-SEMARNAT-2003, Que establece los requisitos que deben reunir los sitios que se destinarán para un confinamiento controlado de residuos peligrosos previamente estabilizados.

La norma establece los requisitos que deben reunir los sitios que se destinarán al confinamiento controlado de residuos peligrosos (excepto los líquidos, los semisólidos, los bifenilos policlorados y los radiactivos) previamente estabilizados, de acuerdo a las

características geológicas, hidrogeológicas, hidrológicas, climatológicas y sísmicas.

La Norma especifica que los sitios destinados al confinamiento de los residuos deberán contar con una franja de 100 metros dispuesta como área de amortiguamiento; estas sitios no deberán estar ubicados dentro de áreas naturales protegidas, además de establecer la distancia que deberá de existir entre estos y, por ejemplo vías de redes de conducción de líneas de energía eléctrica, gasoductos, oleoductos y poliductos, vía redes de comunicación, acueductos y canales, así como evitar los sitios en zonas de inundación o zonas de pantanos, marismas y humedales, así como aspectos geológicos de las zonas.

6.3 NOM-047-SSA1-2011, Salud ambiental-Índices biológicos de exposición para el personal ocupacionalmente expuesto a sustancias químicas.

Esta Norma Oficial Mexicana establece los índices biológicos de exposición para el personal ocupacionalmente expuesto a sustancias químicas, a partir de conocer los índices biológicos de exposición, con el fin de implementar y evaluar las medidas de control dirigidas a la conservación de la salud y a la prevención de efectos nocivos en este personal.

El muestreo del ambiente tiene por objeto evaluar la exposición a la inhalación de las sustancias químicas midiendo la concentración de los contaminantes en el aire para lo cual se aplican los Límites Máximos Permisibles de Exposición y metodología de la NOM-010-STPS-2014, la cual tiene como objetivo establecer los procesos y medidas para prevenir riesgos a la salud del personal ocupacionalmente expuesto a agentes químicos contaminantes del ambiente laboral. Los Índices Biológicos de Exposición sirven como valores de referencia para evaluar los resultados del monitoreo biológico de exposición.

De acuerdo a lo establecida en la Norma, la medición puede realizarse en orina, sangre, aire exhalado pudiendo indicar:

- Intensidad de una exposición reciente.
- Exposición promedio diaria
- Exposición crónica acumulativa.

Para las sustancias químicas cancerígenas confirmadas y sospechosas, mutágenos, teratógenos, tóxicas para la reproducción, sensibilizantes, DE, tóxicas persistentes y

bioacumulativas no existe ningún límite de exposición seguro. El monitoreo biológico de la exposición será anual.

6.3.1 PROY-NOM-005-STPS-2004, Manejo de sustancias químicas peligrosas. Condiciones y procedimientos de seguridad y salud en los centros de trabajo.

Establecer los requisitos mínimos de seguridad y salud en el trabajo para el control de riesgos en el manejo de sustancias químicas peligrosas, de tal manera que se proteja a los trabajadores de alteraciones a su salud y se eviten daños al centro de trabajo.

Es obligación del patrón mantener un listado de las sustancias químicas manejadas en el centro de trabajo, así como elaborar un diagnóstico para clasificar el nivel de riesgo en el centro de trabajo; capacitar y adiestrar a los trabajadores en las medidas preventivas, procedimientos de seguridad y acciones de control y salud, proporcionar a los trabajadores el equipo de protección personal necesario en función de las características de las sustancias químicas a las que están expuestos por el manejo de las mismas.

6.4 PROY-NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

Establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de investigación.

En el apartado 15 se establece que se debe contar con un sistema documentado en un procedimiento que asegure el cumplimiento en materia ecológica y sanitaria para el destino final de residuos, así como dar aviso a las autoridades competentes del destino final de los mismos.

7. Disposición de medicamentos caducos.

En 2001 el Centro Nacional de Prevención de Desastres (CENAPRED), publicó una guía para la disposición segura de medicamentos caducos en situaciones de emergencia.

En dicha guía se menciona que la disposición de medicamentos debe llevarse a cabo por parte de la autoridad competente en materia de salud, en México estas responsabilidades recaen en la Secretaría de Salud (SSA) y en su caso en la Secretaría del Medio Ambiente Recursos Naturales y Pesca (SEMARNAT) por medio de la Procuraduría Federal de Protección al Ambiente (PROFEPA) y del Instituto Nacional de Ecología (INE).

De acuerdo a la OMS (1999) se consideran los siguientes procedimientos de disposición de medicamentos caducos:

- Devolución al donador o fabricante.
- Sitios de disposición de residuos: basureros a cielo abierto (esto no protege al medio ambiente local por lo cual debe usarse sólo como un último recurso. De preferencia, los productos farmacéuticos deben descargarse después de su inmovilización por encapsulamiento o inertización, en los casos donde esto no es posible, los residuos sin tratamiento deben de cubrirse rápidamente con grandes cantidades de desechos municipales para prevenir su separación y venta por parte de los pepenadores); basureros controlados (cuenta con algunas características que evitan la fuga de sustancias químicas a los mantos acuíferos); relleno sanitario altamente dirigido (su principal característica es la alta protección a los mantos acuíferos. Esta es la opción de disposición

relativamente segura para los residuos sólidos municipales y algunos desechos farmacéuticos).

En la ciudad de México se cuenta con dos sitios de disposición final de residuos sólidos: Bordo Poniente y Santa Catarina, de los cuales solo el primero cuenta con las características necesarias.

La estabilización/solidificación en el manejo de los residuos peligrosos, es el término que se utiliza para designar una tecnología que emplea aditivos para reducir la movilidad de los contaminantes, haciendo así al residuo aceptable a los requerimientos actuales de disposición en el suelo. Son procesos de tratamiento designados para mejorar el manejo de residuos y las características físicas, disminuir el área superficial a través de la cual los contaminantes se pueden transferir o infiltrar, limitar la solubilidad o desintoxicar los constituyentes peligrosos.

Tabla 7.1 Procesos de estabilización/solidificación utilizados para el tratamiento de residuos peligrosos (CENAPRED, 2001).

Solidificación	Es un proceso en que ciertos materiales se adicionan al residuo para generar un sólido. Puede o no presentar enlaces químicos entre el contaminante tóxico y el aditivo.
Estabilización	la estabilización se refiere a un proceso por el que un residuo se convierte a una forma química más estable. El término comprende la solidificación y el uso de una reacción química para transformar el componente tóxico a nuevos componentes o sustancias no tóxicas. Los procesos biológicos no están considerados.
Fijación química	Transformación de contaminantes tóxicos a nuevas formas no tóxicas.
Encapsulación	La encapsulación es un proceso que comprende el recubrimiento total o circamamiento de una partícula tóxica o un aglomerado de residuos con una cierta sustancia (el aditivo o aglutinante).

Algunas formas farmacéuticas, como jarabes y soluciones intravenosas, pueden diluirse con agua y desecharse por el drenaje en pequeñas cantidades, sin que se afecte seriamente la salud pública

y el ambiente. Los cursos de agua de corriente rápida se pueden usar para desechar pequeñas cantidades de medicamentos líquidos o antisépticos bien diluidos. Se requiere del apoyo de hidrogeólogos o ingenieros sanitarios para esta operación.

De acuerdo a la clasificación que se sugiere en la guía, se presenta en la siguiente tabla las opciones de disposición de los medicamentos.

Tabla 7.2 Opciones de disposición para cada categoría de clasificación de medicamentos (CENAPRED, 2001).

Categoría de clasificación	Opciones de disposición
Sólidos, semisólidos y polvos	Incineración a altas temperaturas, incineración a temperatura media, inertización, encapsulamiento, relleno sanitario, tiraderos controlados.
Líquidos	Incineración a altas temperaturas, desechar en el drenaje.
Ampolletas	Triturar las ampolletas y desechar el líquido en el drenaje.
Antiinfecciosos	Incineración a altas temperaturas, incineración a temperatura media, inertización, encapsulamiento.
Antineoplásicos	Devolución al donador o fabricante, incineración a altas temperaturas, descomposición química, inertización, encapsulamiento.
Medicamentos controlados	Incineración a altas temperaturas, incineración a temperatura media, inertización, encapsulamiento.
Desinfectantes	Usarlos, diluirlos y desecharlos en el drenaje bajo supervisión de un experto calificado.
Aerosoles	Encapsulamiento, relleno sanitario. Tiraderos controlados.

7.1 Biológicos.

Dentro de este grupo de productos se encuentran las enzimas, los sueros y las vacunas, compuestos de naturaleza predominantemente proteica, como lo son los sueros inmunitarios (aquellos que contienen uno o más anticuerpos, en el cual el contenido de anticuerpos ha sido estimulado por la existencia de una enfermedad específica o por la inoculación del mismo antígeno); vacunas (preparados antigénicos, de atenuada o nula capacidad patógena, capaces de producir estados de inmunidad específica al ser inoculados) y toxoides (toxinas bacterianas que, por acción de determinados agentes químicos o físicos han perdido su toxicidad pero conservan las propiedades antigénicas e inmunizantes); antitoxinas (anticuerpo para la toxina de un microorganismo que se combina específicamente con la toxina *in vivo* e *in vitro*, neutralizando su toxicidad) y antivenenos (sustancias que contrarrestan los efectos de un veneno); enzimas.

De los cuatro grupos presentados, el de las enzimas es el único que se cataloga como no peligroso, además de que posee un corto tiempo de vida útil en condiciones fisiológicas normales, fuera de las cuales su actividad decae. Aunado a la alta especificidad que presentan por el sustrato, no se prevee la formación de productos de degradación tóxicos al ambiente o al hombre (CENAPRED e INE, 1995).

Con base en esto y lo descrito en la NOM,-087-ECOL-2002, se elaboró la tabla 6.7, que resume los tratamientos para fármacos y medicamentos caducos pertenecientes al grupo de productos biológicos.

Tabla 7.3 Tratamientos propuestos para fármacos y medicamentos caducos del grupo de productos biológicos (CENAPRED, 2001).

Compuesto principal	Ejemplo de estructura química	Tratamiento propuesto	Producto esperado
Enzimas	Proteínas	No se requiere tratamiento. Son sensibles a las variaciones de los factores ambientales y al ataque microbiano.	Productos de degradación más simples
Sueros inmunitarios, vacunas y toxoides, antitoxinas y venenos.	Estructuras complejas	Tratamientos físicos, químicos o térmicos que garanticen la eliminación de patógenos (NOM-087-ECOL-1994).	Material inerte irreconocible y libre de patógenos.

7.2 Analgésicos.

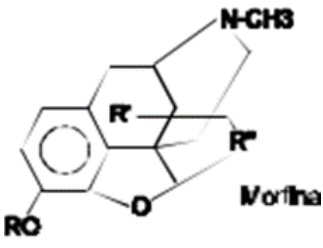
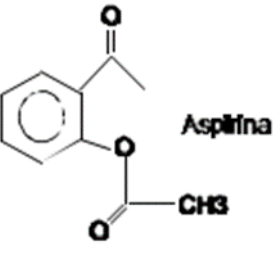
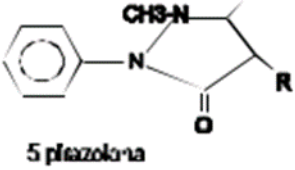
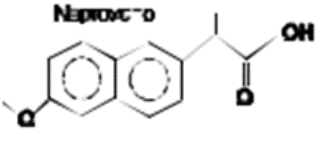
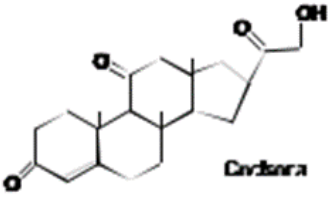
Los analgésicos son depresores selectivos del sistema nervioso central que se utilizan para suprimir el dolor sin alterar la conciencia. Actúan elevando el umbral del dolor.

Como parte del manejo de los analgésicos caducos está el proporcionarles un tratamiento químico que logre su inactivación. Tanto el almacenamiento, separación de materiales de empaque, acondicionamiento y tratamiento se deberán realizar dentro del establecimiento generador.

Es posible que muchos de estos principios activos contenidos en medicamentos caducos sean sometidos a diversos procesos de extracción para su recuperación y posterior reprocesamiento, lo cual le corresponde a la industria que lo generó.

En la tabla 6.8 se resumen los tratamientos propuestos para los fármacos y medicamentos caducos del grupo de los analgésicos.

Tabla 7.4 Tratamientos propuestos para fármacos y medicamentos caducos del grupo de los analgésicos (CENAPRED, 2001).

COMPUESTO PRINCIPAL	EJEMPLO ESTRUCTURA QUIMICA	TRATAMIENTO PROPUESTO	PRODUCTO ESPERADO
Derivados de la gama fenil-N-metilpiperidina Morfina Benzomorfanos Fenilpiperidinas Fenotiacinas, etcétera.	 <p>Morfina</p>	Reacción de N-desalquilación.	Anillo de piperidina abierto e insaturado.
Salicilatos, p-aminofeno y derivados Ac. Acetilsalicílico Paracetamol	 <p>Aspirina</p>	Ninguno, ya que se transforman fácilmente por hidrólisis y conjugación de glucósidos en el metabolismo celular.	R-O glucosidurónico
Pirazolona y derivados Dipirona Aminopiridina	 <p>5-pirazolona</p>	Ninguno. Degradación por vía de compuestos nitrogenados.	Productos de degradación más simples.
Derivados del ac. arilacético Cetoprofeno Naproxeno Indometacina, etcétera	 <p>Naproxeno</p>	Ninguno. De fácil degradación microbiana.	Productos de degradación más simples.
Esteroides adrenocorticales Cortisona Prednisona Dexametasona, etcétera	 <p>Cortisona</p>	Ninguno., sólo acción microbiana (hidroxilación y deshidrogenación)	Productos de degradación más simples.

7.3 Antibióticos.

Los antibióticos son sustancias químicas específicas derivadas o producidas por los organismos vivos, que incluso en pequeñas concentraciones son capaces de inhibir los procesos vitales de otros organismos; la mayoría carecen de toxicidad selectiva y son tóxicos casi en igual medida al parásito y al huésped.

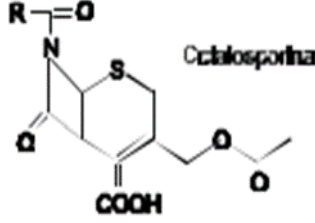
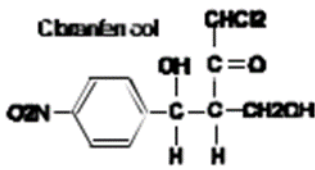
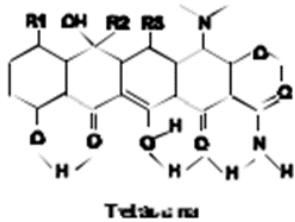
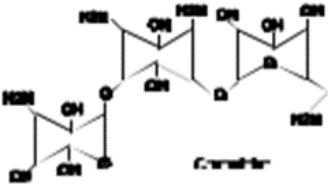
Los antibióticos constituyen un grupo de fármacos que se prescribe con mayor frecuencia, empleándose para el tratamiento de infecciones sistémicas, circulatorias, respiratorias, urogenitales, gastrointestinales, oftálmicas, tejidos blandos, esqueléticos y tópicos, profilaxis de infecciones en sujetos sanos o enfermos y diagnóstico de malignidad.

Para un manejo adecuado de los antibióticos caducos por parte de la empresa generadora, se propone un acondicionamiento previo al tratamiento químico de acuerdo a sus principales características.

Dado que los antibióticos tienen su acción directa principalmente sobre las estructuras y funciones vitales de las células bacterianas, los tratamientos de inactivación de estos fármacos deben considerar la reducción de la toxicidad sobre los microorganismos que realizan la degradación de compuestos en forma natural dentro del sitio de disposición final.

El reprocesamiento de estos se considera sujeto al desarrollo de la biotecnología, puesto que en su mayoría son productos de síntesis microbiológica con características perecederas y que demandan un control de calidad sumamente estricto. Con base en esto, se presenta la tabla 6.9 para los tratamientos de fármacos y medicamentos caducos pertenecientes al grupo de los antibióticos.

Tabla 7.5 Tratamientos propuestos para fármacos y medicamentos caducos del grupo de los antibióticos (CENAPRED, 2001).

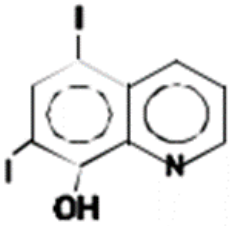
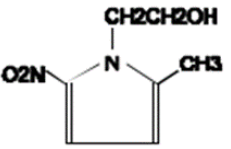
COMPUESTO PRINCIPAL	EJEMPLO ESTRUCTURA QUIMICA	TRATAMIENTO PROPUESTO	PRODUCTO ESPERADO
β-Lactámicos Penicilina Cefalosporina	 <p>Cefalosporina</p>	Hidrólisis en presencia de metales pesados, ácidos, bases o acción enzimática. Se prefiere la hidrólisis básica.	Aminas y carboxilatos.
Cloranfenicol	 <p>Cloranfenicol</p>	Hidrólisis básica con NaOH	Aminas y sal carboxilato
Tetraciclinas: Clorotetraciclina Lineciclina	 <p>Tetraciclinas</p>	Con ácidos y bases fuertes.	Anhidrotetraciclinas e isotetraciclinas.
Antibióticos polipeptídicos	Polipéptidos complejos	Acción térmica o hidrólisis ácida.	Separación de aminoácidos constituyentes.
Antibióticos poliénicos, macrólidos, aminoglucósidos y ansaminas.	 <p>Carbendazim</p>	Hidrólisis ácida o alcalina.	Acidos carboxílicos y alcoholes.
Lincomicina	Estructuras complejas	Hidrólisis ácida irreversible.	Aminas y sal carboxilato.

7.4 Amebicidas.

Los antiprotozoarios son fármacos que se utilizan en el tratamiento de enfermedades parasitarias causadas por protozoos. Se han descrito dos tipos principales de amebiasis: la intestinal y la hepática. Para el tratamiento de la amebiasis intestinal se emplean los denominados amebicidas luminales o de contacto, mientras que para la amebiasis hepática se emplean los amebicidas tisulares.

Un resumen de los tratamientos químicos que se proponen para la inactivación de los amebicidas caducos antes de su disposición final se presenta en la tabla 6.10. El tratamiento se debe efectuar dentro de las instalaciones de la industria generadora.

Tabla 7.6 Tratamiento propuesto para fármacos y medicamentos caducos del grupo de los amebicidas (CENAPRED, 2001).

COMPUESTO PRINCIPAL	EJEMPLO ESTRUCTURA QUIMICA	TRATAMIENTO PROPUESTO	PRODUCTO ESPERADO
Derivadas de la 8-hidroxiquinoleína	 <p>Diiodohidroxiquina</p>	Halogenación en medio ácido	Cloraminas
Antibióticos: Tetraciclina Eritromicina Oxitetraciclina	Ya presentados en cuadros anteriores	Hidrólisis ácida o alcalina	Aminas, sal carboxilato, anhidrotetraciclina e isotetraciclina.
Metronidazol		Quelación	Quelatos derivados de las quinolonas.

8. SINGREM.

SINGREM es una Asociación Civil (sin fines de lucro) creada por la industria farmacéutica y apoyada por las autoridades de salud y medio ambiente para el manejo y disposición final de los medicamentos caducos y sus sobrantes, en los hogares del público usuario.

Sistema Nacional de Gestión de Residuos de Envases y Medicamentos A.C. es un sistema diseñado por la industria farmacéutica para facilitar el cumplimiento del marco regulatorio en materia ambiental con el propósito de establecer un mecanismo incluyente para el manejo y disposición final de los residuos de medicamentos y sus envases en manos del público, sencillo, integral y de bajo costo para el sector.

Se fundó en 2007 con el apoyo de CANIFARMA, AMIIF y ANAFAM y lanzó una primera prueba piloto en Puebla en el 2008, junto con la elaboración y registro del Plan de Manejo. En el 2009, el Consejo de la CANIFARMA aprueba que el programa SINGREM se realice a nivel nacional y permanente con la finalidad de lograr una cobertura en toda la República Mexicana.

De acuerdo a una nota publicada por la revista Fortuna en julio de 2014 y con base en lo reportado por la COFEPRIS, alrededor de 12 millones de medicamentos caducos no son recuperados por las autoridades sanitarias, de los cuales, el 30% se desvía al mercado ilegal. Se estima que en el mercado ilegal se vende el 6% de los medicamentos que se expenden en el país y de ellos, el 30% son medicamentos caducos.

El plan de manejo de SINGREM consiste en colocar contenedores en diferentes sitios públicos, particularmente en farmacias, hospitales y

clínicas así como en tiendas comerciales y departamentales, donde el público puede depositar de manera sencilla y segura los medicamentos caducos y sus envases. Posteriormente SINGREM realiza la recolección de los residuos y asegura su destrucción final a través de terceros autorizados, que deberán cumplir con la regulación aplicable por la SEMARNAT, anteriormente mencionada.

La Ciudad de México cuenta con 700 contenedores y el Estado de México con 600, que son las localidades donde existe el 50% de los contenedores de recolección que hay a nivel nacional, debido a que son las zonas de mayor densidad de población y donde se concentra el mayor mercado de distribución y de consumo de fármacos.

Una vez que se recolectan los residuos, se compactan o se trituran y se llevan a un centro de clasificación donde se toma una muestra para determinar el origen de cada medicamento: si es del sector público o privado, si es caducado o no, si es parte de un tratamiento o es completo, si es una muestra médica, a qué grupo pertenece, si es líquido, cápsula, ungüento o emulsión, cuál es su ingrediente activo y para qué sirve. La información que se obtiene se entrega a la CANIFARMA y a la COFEPRIS, donde se analizan los datos y se elaboran estadísticas sobre los padecimientos crónicos, las causas de morbilidad, las enfermedades más frecuentes, entre otros aspectos.

9. Análisis de la información.

Los DE al estar presentes en diversos productos de uso diario, son actualmente y sin duda alguna un tema de preocupación en salud humana y medio ambiente, puesto que al ser un grupo de sustancias e incluso mezclas de sustancias, es complicado cuantificarlos y asociarlos a dosis perjudiciales, además de que la regulación sobre la presencia de estas en los productos, así como la investigación sobre su bioacumulación y efectos, son pobres en diversos países, principalmente en aquellos que se encuentran en vías de desarrollo y que por lo mismo, llegan a ser quienes presentan a la población mayormente expuesta y vulnerable situación que aunada a la poca información y difusión de la misma, ha llevado a que la exposición sea de mayor preocupación.

La problemática con este grupo de sustancias comienza desde su presencia como materia prima en la fabricación de diversos productos, hasta la manera en que estos son desechados, así como las emisiones al medio ambiente propias del proceso de fabricación.

Inicialmente, con la Estrategia Comunitaria en materia de alteradores endocrinos de 1999, se comenzó por hacer la evaluación, desde la identificación del peligro hasta la gestión del mismo, obteniendo así información sobre la repercusión medioambiental debida a estas sustancias, documentando así los efectos observados en la reproducción de una serie de especies animales asociada a la exposición a sustancias disruptoras.

A pesar de que alrededor del mundo existen actualmente diversos grupos de investigación enfocados al estudio de este conjunto de sustancias, desde sus características hasta sus implicaciones en el equilibrio ambiental y sus efectos sobre la salud humana, hasta la búsqueda de soluciones ante el inminente incremento en las consecuencias que

conlleva su largo uso y presencia, es complicado hablar de medidas correctivas y de prevención, ya que la mayoría de estos compuestos, precisamente por sus características fisicoquímicas son altamente bioacumulables y movibles ambientalmente, como es el caso de los COP, que por mucho tiempo, aquellos que fueron empleados como plaguicidas, fueron usados indiscriminadamente, siendo una de las principales vías de acceso al ambiente así como de exposición ocupacional.

Al igual que los COP, los ftalatos son un grupo de compuestos de gran presencia en el ambiente debido a su amplia aplicación como plastificantes. Lo preocupante de estos es que, al ser una sustancia que otorga flexibilidad a los plásticos, fueron comúnmente utilizados en la fabricación de dispositivos médicos y juguetes, siendo estas unas vías de exposición primaria de personas con un estado de salud comprometido y niños. A este respecto, la Unión Europea comenzó con la regulación sobre la presencia de estos compuestos en la fabricación de mamilas y chupones, así como en juguetes para bebés.

El caso de los HAP es particular, puesto que son sustancias que principalmente se generan durante los procesos de combustión del carbón, petróleo, gasolina, basura, procesos industriales e incluso tabaco y carnes preparadas a la parrilla, motivos por los cuales la producción y emisión ambiental de estos se ha convertido en un fenómeno habitual de la sociedad actual. Es preocupante puesto que una de las principales vías de acceso al organismo de estos compuestos es a través de los alimentos; en México hay regiones en que estas prácticas son comunes, por ejemplo al norte del país es muy común la elaboración de alimentos a la parrilla, esto aunado a la presencia de grandes zonas industriales cercanas, pone a la población en general en un potencial riesgo de contacto con HAPs; en otras regiones, aún se tiene la costumbre de

preparar alimentos mediante la combustión de leña e incluso es común aún el uso de esta como método de calefacción en aquellas poblaciones de bajos recursos y en zonas de climas extremos. De igual manera, en el país, la quema de basura sigue siendo una práctica común y que también funciona como una de las principales fuentes de emisión de HAPs. Todas estas situaciones nos llevan a pensar en la poca difusión sobre la problemática que implican estos hábitos, así como los riesgos para la salud.

Los metales y productos organometálicos han sido utilizados durante siglos en diversos productos y procesos y sus efectos en la salud humana y el equilibrio medioambiental han sido estudiados desde hace ya varios años, sin embargo, el problema de estos compuestos es que sus efectos son generalmente silenciosos, motivo por el cual resulta complicada su evaluación. A este respecto surge el Convenio de Minamata, que pretende controlar la problemática que implica el uso del mercurio y que surge ante la problemática japonesa por la intoxicación por este metal.

Además de la exposición ambiental y por los alimentos a sustancias DE, también existe la exposición directa por el contacto con estas sustancias que están presentes en productos de uso común como aquellos para el cuidado personal y de uso para el hogar, como es el caso de los alquilfenoles.

En países de la Unión Europea, la investigación y regulación sobre los DE, así como la prevención de riesgos asociados a estas sustancias, son temas de gran interés desde hace ya varias décadas, lo que ha llevado a la implementación de normas y reglamentos para su correcto uso y disposición, e incluso la prohibición de estos.

Diversos estudios han demostrado que la etapa del desarrollo humano en que se presenta la exposición a este grupo de sustancias, puede llegar a

ser determinante de sus efectos y gravedad, siendo así la etapa embrionaria y la niñez las de mayor preocupación, debido a la organogénesis y al proceso de maduración y desarrollo de los órganos y sistemas propio de la niñez; por esta razón en países como Dinamarca, se hizo una prohibición en el uso de BPA en materiales destinados al empaque de alimentos; en 2010 la Unión Europea anunció la prohibición de biberones fabricados con BPA, misma medida que fue tomada por el gobierno francés en el mismo año, entre otras medidas que han culminado con incluso la prohibición de la comercialización de productos que contengan sustancias alteradoras, como sucedió con el BPA.

El principal problema es que cuando se comenzó con el uso, emisiones y producción de estas sustancias, no se hicieron los estudios pertinentes que aseguraran su estabilidad e inocuidad tanto en materia de salud humana como ambiental, lo cual, además de la falta de información hacia la población en general, llevó al uso indiscriminado y al libre desecho, sin tomar en cuenta las implicaciones que esto podría llegar a tener. Como se mencionó, los efectos ante la exposición a DE, no necesariamente se presentan inmediatamente ni en quienes estuvieron expuestos, sino que pueden llegar a expresarse en los descendientes.

En México no existe ninguna reglamentación, ley o norma que establezca la prohibición de su uso y comercialización, si bien se cuenta con normas en materia de desechos y disposición de estos, que igualmente establecen límites máximos permisibles en el medio ambiente, no se tiene una prohibición real ni mucho menos sanciones para quienes incumplan las mismas.

La exposición laboral es otro tema de preocupación, ya que a pesar de contar con normas que establecen la seguridad en el trabajo, muchas veces los mismos profesionales menosprecian la gravedad del problema

e incumplen las normas, aumentando de esta manera la exposición y por lo tanto los riesgos que implican, puesto que la exposición es multifactorial y no únicamente a una sustancia sino a varias y a mezclas de estas.

El primer caso alarmante reportado sobre los efectos disruptores de los medicamentos, fue el del DES, indicado para prevenir abortos en las primeras etapas del embarazo. Como ya se mencionó, actualmente se sabe que la etapa del desarrollo en que se presente la exposición a sustancias DE, es determinante de los efectos y su gravedad; al usar este medicamento durante la etapa del embarazo en la cual se llevan a cabo en el feto procesos de diferenciación celular y organogénesis y por las características fisicoquímicas del medicamento, llevó a que las personas expuestas *in utero* presentaran anomalías del aparato reproductor principalmente, llegando a presentar también cáncer. Actualmente se sabe que el medicamento interactuó con los receptores a estrógenos, alterando la diferenciación celular y provocando las alteraciones antes mencionadas.

Para que un medicamento llegue a comercializarse, es necesario que se someta a pruebas de seguridad, calidad y eficacia; la mayoría de los medicamentos están actualmente contraindicados durante el embarazo, debido a los riesgos que su uso implica. Sin embargo, es difícil asegurar que una situación como la del DES no volverá a ocurrir puesto que muchas veces los efectos no son observables de inmediato e incluso pueden llegar a presentarse hasta tres generaciones después.

El caso de los estrógenos sintéticos y semisintéticos es controversial, pues mientras algunos estudios afirman sus implicaciones, por ejemplo, en la generación de cáncer de mama, hay quienes aseguran que no existe correlación entre esto. Si bien es cierto que este grupo de medicamentos

fue diseñado para actuar directamente sobre el sistema hormonal, considero que el uso racional e informado de estos puede prevenir y disminuir muchos de los efectos perjudiciales que pudieran llegar a presentar las personas que los consumen.

La presencia de isoflavonas y cumestanos en numerosas plantas comestibles como la soya y el garbanzo, es otra de las vías de exposición de animales y seres humanos a sustancias con actividad endocrina. Dentro de este grupo de compuestos, se encuentra la genisteina, sustancia a la que se le ha reconocido su papel como estimulador de la proliferación celular luego de unirse al receptor de estrógenos. Con los reportes que se tienen sobre los efectos observados en niños consumidores de leche de soya, así como con los estudios *in vitro* y con animales, se busca encontrar una relación directa entre el consumo de estos productos y las alteraciones endocrinas observadas hasta el momento. Probablemente el principal problema se deba a una sobreexposición a los compuestos presentes en estas plantas, un abuso en el consumo de estos productos o alteraciones debidas a características intrínsecas de las personas que modifican la asimilación de estas sustancias en el organismo, como la aparición de bocio en niños consumidores de leche de soya con deficiencia de yodo.

En lo que respecta a los productos farmacéuticos y su papel como contaminantes ambientales, la principal problemática es la acumulación de estos o de sus metabolitos en suelos, agua, aire, tejidos vegetales y animales, dada la alta tasa de consumo de medicamentos con su consecuente acumulación en los hogares debido a su falta de uso o vencimiento y finalmente la manera incorrecta en que estos son desechados, momento en el cual comienzan a comportarse como contaminantes ambientales.

A pesar de que en México se han hecho modificaciones recientes a las normativas vigentes sobre el consumo, uso y desecho de los medicamentos y que se han realizado esfuerzos por la difusión de esta información, muchos restos de productos farmacéuticos, así como sus metabolitos, han sido hallados en aguas residuales, siendo los analgésicos el grupo de mayor prevalencia, situación que se puede atribuir a que este grupo de medicamentos son de venta libre y de fácil acceso para la población, lo cual favorece su compra y uso irracional, situación que desemboca en una acumulación de estos. La falta de información así como la falta de la difusión de esta, promueve su mala disposición, pues en la mayoría de los casos, la población opta por desecharlos al drenaje, llegando así a ríos, lagos y mares, provocando efectos perjudiciales en la flora y fauna; cuando estas aguas son tratadas para su reutilización, la falta de tecnología, permite el paso de estos, llegando así nuevamente a ser una exposición para la población.

A pesar de que en diversas publicaciones internacionales se habla de que las concentraciones en que se encuentran estos compuestos en las aguas residuales, no podrían llegar a ser lo suficientemente altas para causar sus efectos, preocupa que la exposición es constante, lo cual pone en mayor riesgo a los grupos de personas vulnerables, como lo son las mujeres embarazadas y las personas de edad avanzada, ya que pueden presentar una capacidad diferente para eliminar los compuestos tóxicos de su cuerpo.

Si bien actualmente la atención se centra en los compuestos utilizados para el tratamiento del cáncer y los antibióticos, es importante no dejar de lado la presencia de los demás grupos de medicamentos en las aguas y suelos, así como las implicaciones que podrían llegar a tener en la salud humana y en la fauna silvestre.

10. Conclusiones.

A pesar de existir diversas líneas de investigación, los artículos publicados a la fecha relacionados con la presencia de disruptores endocrinos en productos de consumo diario, así como su impacto ambiental son pocos. Recientemente instituciones como la UNAM, ha comenzado con líneas de investigación en materia de residuos que actúan como DE, presentes en aguas residuales, estas investigaciones en conjunto con las realizadas por las instituciones gubernamentales y los acuerdos internacionales que México ha firmado y los que han surgido recientemente, deberían de ser una puerta de entrada a la correcta regulación de estos productos, una fuente de información para que las autoridades correspondientes actúen de manera acertada y óptima en el manejo de este tema de gran impacto.

Con esta investigación, se busca concientizar a las autoridades correspondientes para que se realicen las investigaciones pertinentes sobre el tema, se reglamente el uso, consumo y desecho de los productos que contienen disruptores endócrinos y finalmente se informe a la sociedad sobre la importancia de estos compuestos químicos y las implicaciones en la salud que se pueden generar si no se hace un uso y desecho racional e informado de estos, a través de comerciales vía televisión y la radio, con un correcto etiquetado de los productos que aún contengan sustancias DE como parte de su composición, así como campañas de recolección por parte de las autoridades competentes para evitar el mal desecho y la quema de productos que los contienen.

El uso racional de medicamentos, así como la distribución ordenada y responsable de estos, es un ámbito que actualmente en el país no está completa ni debidamente reglamentado ni es concientizado; la falta de información, así como la poca difusión de ésta, nos pone como sociedad

en un papel vulnerable a la exposición a desechos de medicamentos y sus metabolitos como riesgo para la salud y medioambiental. Se requiere de una mayor difusión e implementación de programas como SINGREM, mediante campañas informativas en farmacias y hospitales, así como de mejoras en las normas vigentes sobre etiquetado de productos farmacéuticos y campañas promovidas por las propias industrias farmacéuticas sobre el correcto uso de los medicamentos y su manejo como desecho.

BIBLIOGRAFIA

1. Agudo, A. (2009). Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP). Acercamiento a su problemática como riesgo laboral. España. Secretaria de Salud Laboral y Medio Ambiente.
2. Albert, L. (sin fecha). Compuestos orgánicos persistentes. Disponible en: <http://bvsper.paho.org/bvstox/fulltext/toxico/toxico-04a20.pdf>
3. Andrade, A., Paheco, A., Nóbrega, C. y Méndes, A. (2006). Disruptores endocrinos: potencial problema para la salud pública y medio ambiente. *Biomédica*, Vol. 17 (2), pp. 146-150.
4. Arias, C. y Escudero, A. (2011). Estudio preliminar de la presencia de compuestos emergentes en las aguas residuales del Hospital Universidad del Norte. Junio 5, 2016, de Redisa. Disponible en: <http://www.redisa.uji.es/artSim2011/ImpactoYRiesgoAmbienta/Estudio%20preliminar%20de%20la%20presencia%20de%20compuestos%20emergentes%20en%20las%20aguas%20residuales%20de%20Hospital%20Universidad%20del%20Norte.pdf>
5. Asociación Nacional de la Industria Química
6. Becerril, J. (2009). Contaminantes emergentes en el agua. Mayo, 2016, de Revista Digital Universitaria. Disponible en: <http://www.revista.unam.mx/vol.10/num8/art54/int54-2.htm>
7. Bisfenol A (BPA)- Estado actual de los conocimientos y medidas futuras de la OMS y la FAO (2009). WHO. Disponible en: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_05_Bisphenol_A_Nov09_sp.pdf
8. Boletín UNAM-DGCS-513, Ciudad Universitaria. (2 de agosto de 2016). Disponible en: http://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2016_513.html
9. Brandan, N., Llanos C., Horak, F., Tannuri, H. y Rodríguez, A. (2014). Principios de Endocrinología. Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina U.N.N.E., pp.1 -27.
10. Brandan, N., Llanos C., Miño C., Ragazzolli M. y Ruíz D. (2008). Principios de Endocrinología. Hormonas-Receptores. Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina U.N.N.E., pp.1 -24.
11. Caliman, F. y Gavrilesco, M. (2009). Pharmaceuticals, Personal Care Products and Endocrine Disrupting Agents in the Environment – A Review. *Clean*, Vol. 37 (4-5), Pp. 277-303.
12. Cámara Nacional de la Industria de Productos Cosméticos (CANIPEC)
13. Cámara Nacional de la Industria de Transformación (CANACINTRA)

14. Canales, A., De Celis, R., Salado, H. y Feria, A. (2003). Xenoeutrógenos: función y efectos. e-Gnosis, Vol. 1(2), pp. 1-11.
15. Características generales de los plaguicidas organoclorados (sin fecha). PAHO. Disponible en: <http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/eco/033965/033965-02-A1.pdf>
16. Carbajal, J., Cárdenas, A., Pastrana, E. y López, D. (2008). Eficacia y efectos adversos de anticonceptivos hormonales. Estudio comparativo. Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc., Vol. 46 (1), pp. 83-87.
17. Castro, G. (2007). Diseño y monitoreo frente a derrames de hidrocarburos. Chile.
18. Chichizola, C. (2003). Disruptores endocrinos. Efectos en la reproducción. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, Vol. 40 (3), pp. 172-188.
19. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)
20. Contaminantes orgánicos persistentes (COPs). (2013). Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT). Disponible en: <http://www.inecc.gob.mx/sqre-temas/765-sqre-cop>
21. Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes
22. Delmas, H., Wilhelm, A., Quesada, I. y Jáuregui, U. (2009). Contaminación de las aguas con productos farmacéuticos. Estrategias para enfrentar la problemática. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 40(3), pp. 173-179.
23. Disruptores endocrinos (Mayo, 2013), de Fundación Vasca para la Seguridad Agroalimentaria. Disponible en: <http://www.elika.eus/datos/articulos/Archivo1191/Disruptores%20Endocrinos%20Art.pdf>
24. Disruptores endocrinos en el sector de la salud. ¿Hay razones para preocuparse? (octubre, 2013), de HCWH Europe. Disponible en: <https://noharm-europe.org/>
25. Documentación toxicológica para el establecimiento del límite de exposición profesional de Bisfenol A. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/LEP%20 VALORES%20LIMITE/Doc_Toxicologica/Ficheros%202011/DLEP%2060%20Bisfenol%20A.pdf
26. Doménech, J. (2003). Medio ambiente y sus efectos sobre la salud. La oficina de farmacia y la información sanitario-ambiental. *Offarm*. Vol. 22 (3), pp. 115-120

27. Doney, C. (sin fecha) Legado Químico. Contaminación en la infancia. Disponible en: <http://www.greenpeace.org/espana/Global/espana/report/contaminacion/legado-qu-mico-contaminaci-n.pdf>
28. Dorantes, A., Martínez, S. y Guzmán, A. (2012). Endocrinología clínica. México: El Manual Moderno.
29. El medio ambiente en Europa: segunda evaluación. Productos químicos. (Sin fecha). European Environment Agency (EEA).
30. Eróstegui, C. (2009). Contaminación por metales pesados. Revista Científica Ciencia Médica. Vol. 12 (1), pp. 45 y 46. Disponible en: <http://www.boliviarevista.com/index.php/cienciamedica/article/view/2273/2271>
31. Escrivá, J., Carbajal, J. y Mendaza, M. (2002). Endocrinología. En Farmacia Hospitalaria. Tomo II (Pp. 877-880). España: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
32. [Ésteres de ftalatos: su relación con el PVC y sus diferentes aplicaciones. Boletín Técnico Informativo No 14. Argentina \(sin fecha\). ECOPLAS.](#) Disponible en: <http://ecoplas.org.ar/pdf/14.pdf>
33. Estrada, E., Mijaylova, P., Moeller, G., Mantilla, G., Ramírez, N. y Sánchez, M. (2013). Presencia y tratamiento de compuestos disruptores endócrinos en aguas residuales de la Ciudad de México empleando un biorreactor con membranas sumergidas. Ingeniería, investigación y tecnología, Vol.14 (2), Pp. 275-284.
34. Estrategia Comunitaria en Materia de Alteradores Endocrinos. COM (1999)706
35. Estrógenos y progestágenos. Anticonceptivos orales (2009). CFE-FCM, Disponible en: http://www.cfe-fcm.unc.edu.ar/archivos/apuntes2009/11_Estrogenos_progestagenos.pdf
36. Fernández, A., Yarto, M. y Castro, J. (2004). Las sustancias tóxicas persistentes. México: Instituto Nacional de Ecología. Pp. 134-139
37. Gallego, A., González, I., Sánchez, B., Fernández, P., Garcinuño, R., Bravo, J., Pradana, J., García, A. y Durand, J. (2012). Contaminación atmosférica. Universidad Nacional de Educación a Distancia.
38. Garrido, A., de la Maza, M. y Valladares, L. (2003). Fitoestrógenos dietarios y sus potenciales beneficios en la salud del adulto humano. Rev. Med. Chile, Vol. 131, pp. 1321-1328.
39. González, A. y Alfaro, J. (2005). Nuevos disruptores endocrinos: su importancia en la población pediátrica. *Iatreia*, Vol 18 (4), pp. 446 - 455.

40. Gould, V. y Sommers, S. (2006). El sistema endocrino. En Fisiopatología. Salud-enfermedad: un enfoque conceptual (Pp. 1007-1047). México: Editorial Médica Panamericana.
41. Grupo de compuestos orgánicos persistentes del CIEMAT (2006), de CIEMAT. Disponible en: <http://www.madrimasd.org/blogs/reach/2006/07/19/35288>
42. Guzmán, C. y Zambrano, E. (2007). Compuestos disruptores endocrinos y su participación en la programación del eje reproductivo. *Revista de investigación clínica*, Vol. 59(1), 73-81.
43. Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) (1996). Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).
44. Hidrocarburos aromáticos policíclicos en alimentos. Elika. Disponible en: http://www.elika.eus/datos/articulos/Archivo697/Berezi%20HAPs_ekaina11.pdf
45. Instituto Mexicano del Seguro Social.
46. Instituto Nacional de Salud Pública
47. Jaimez, R. (sin fecha). Estrógenos de uso clínico. Disponible en: http://bq.unam.mx/wikidep/uploads/MensajeBioquimico/Mensaje_Bioq13_V37p261-274_Ruth_Jaimez.pdf
48. Jiménez, C. (2011). Contaminantes orgánicos emergentes en el ambiente: productos farmacéuticos. *Revista Lasallista de investigación*, Vol. 8 (2), pp. 143-153.
49. Jones, O., Lester, J. y Voulvoulis, N. (2005). Pharmaceuticals: a threat to drinking water? *Trends in biotechnology*. Vol 23 (4). Pp. 163-167
50. Lafuente, M., Paternáin, J., Hardisson, A. (2001). Riesgos toxicológicos por la exposición a metales. *Revista de Toxicología*, Vol. 18 (3), pp. 139-141.
51. Llopis, A., Dueñas, J., Huerta, V. y Morales, M. (2014). Efectos de la alteración endocrina durante la gestación: una revisión sistemática. *Salud ambiental*, Vol. 14 (1), pp. 29-38.
52. Lozano, G. (2010). Metales pesados: aportaciones al estudio toxicológico de especies y alimentos marinos en las islas Canarias. Doctorado. Universidad de la Laguna.
53. Luna, J. y Barajas, G. (2009) Metales pesados y su toxicología Disponible en: <http://www.estrucplan.com.ar/articulos/verarticulo.asp?IDArticulo=2173>

54. Martínez, M. (2016). Métodos analíticos para la determinación de compuestos disruptores endocrinos. Doctorado. Universidad de la Rioja.
55. Martínez, S., Almela, M., Carrasco, C., Colomina, M., González, E., Maya, L., Redolat, R., Suay, F., Torenbeek, M. y Vicens, P. (2007). Hormonas, estado de ánimo y función cognitiva. Madrid: Delta. Pp. 234-242.
56. Mastandrea, C., Chichizola, C., Ludueña, B., Sánchez, H., Álvarez, H. y Gutiérrez, A. (2005). Hidrocarburos aromáticos policíclicos. Riesgos para la salud y marcadores biológicos. Acta bioquim. Clin. Latinoam., Vol. 39 (1), pp. 27-34.
57. Medicamentos caducos, riesgo sanitario y ambiental. Revista Fortuna. Disponible en:
<http://revistafortuna.com.mx/contenido/2014/07/10/medicamento-s-caducos-riesgo-sanitario-y-ambiental/>
58. Mollo, J. y Montaña, L. Disruptores endocrinos en el plástico (Bisfenol A y ftalatos. SCientífica-Facultad de Medicina UMSA.
59. Moreno, E. y Núñez, A. (2012). Disruptores endocrinos, un posible riesgo tóxico en productos de consumo habitual. Febrero, 2016, de Dilnet. Disponible en:
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4043181>
60. Nordberg, G. (sin fecha) Metales: propiedades químicas y toxicidad. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el trabajo. Disponible en:
<http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo2/63.pdf>
61. Olea, N. y Tarancón, M. (2007). Disruptores endocrinos y medio ambiente. Febrero, 2016, de MSSSI. Disponible en:
<https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/disruptoresEndocrinosMedioAmbiente.pdf>
62. Olea, N., Fernández, M. y Martín, P. (2001). Disruptores endocrinos. El caso particular de los xenobióticos estrogénicos. II Estrógenos sintéticos. Salud ambiental, Vol. 1 (2), pp. 64-72.
63. Orellana, E. (sin fecha). Micotoxinas y sus efectos en los hatos bovinos. Universidad de Cuenca.
64. Peralta, O. (2006). Terapia de reemplazo hormonal en la menopausia y riesgo de cáncer de mama. Rev. Med. Clin. Condes, Vol. 17. (4), pp. 179-185.
65. PNUMA (2014). Informe. Convenio de Minamata sobre el Mercurio y su implementación en la región de América Latina y el Caribe.
66. Polo, M. (2007). PLastificantes: ftalatos. En Desarrollo de nuevos métodos de microextracción en fase sólida para la determinación de

- contaminantes emergentes en matrices acuosas. (pp. 27-34). España: Universidad de Santiago Compostela.
67. Ramírez, N., Sánchez, M., Estrada, E., Mantilla, G., Mijaylova, P. y Moeller, G. (2013). Presencia y tratamiento de compuestos disruptores endócrinos en aguas residuales de la Ciudad de México empleando un biorreactor con membranas sumergidas. *Ingeniería. Investigación y Tecnología*. Vol. 14 (2), Pp. 275-284.
 68. Reyes, M., Alvarado, A., Antuna, M., García, A., González, L. y Vázquez, E. (2012) Metales pesados: importancia y análisis. Repositorio digital institucional. Disponible en: <http://www.repositoriodigital.ipn.mx/bitstream/handle/123456789/8815/AN%C3%81LISIS%20DE%20ARS%C3%89NICO%20Y%20METALES%20PESADOS%20EN%20E%20L%20AGUA%20.pdf?sequence=1>
 69. Romano, D. (2012). Disruptores endocrinos. Nuevas respuestas para nuevos retos. Febrero, 2016, de ISTAS. Disponible en: http://www.istas.ccoo.es/descargas/disruptores_endocrinos_final.pdf
 70. Rudolph, A., Franco, C., Becerra, J., Barros, A. y Ahumada, R. (2002). Evaluación de materia orgánica e hidrocarburos aromáticos policíclicos en sedimentos superficiales, Bahía Concepción-Chile. *Bol. Coc. Chil. Quim.*, Vol. 47 (4), pp. 403-410.
 71. Sandoval, A. (2007). Validación de un método analítico para la detección de estilbenos y zeranol en tejido muscular de especies de interés comercial. Universidad de Chile.
 72. Saucedo, R., Basurto, L., Rico, G., Galván, R. y Zárata, A. (2006). La terapia estrogénica de reemplazo, oral o transdérmica reduce las concentraciones de interleucina-6. *Ginecol. Obstet. Mex.*, Vol. 74, pp. 133-138.
 73. Secretaría de Energía (2014). Industria farmacéutica. Disponible en: http://mim.promexico.gob.mx/JS/MIM/PerfilDelSector/Farmacaceutico/020914_DS_Farmacaceutica_ES.pdf
 74. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT)
 75. Secretaría de Salud
 76. Serrano, N., Fernández, M. y Olmedo, P. (2001). Disruptores endocrinos. El caso particular de los xenobióticos estrogénicos I. Estrógenos naturales. *Salud ambiental*, Vol. 1. (1), pp. 6-11.
 77. Silva, F. y Bonora, G. (2014). Impacto ambiental de los medicamentos y su regulación en Brasil. *Rev. Cubana Salud Pública*, Vol. 40 (2), pp.

78. Sistema endocrino. Generalidades (2014), de Fundación Universitaria Sanitas. Disponible en: http://www.e-sanitas.edu.co/Diplomados/endocrino/modulo_2/formacion_esteroi des.html
79. Sistema Nacional de Gestion de Residuos de Envases y Medicamentos (SINGREM)
80. Snyder, S., Westerhoff, P., Yoon, Y. y Sedlak, D. (2003). Pharmaceuticals, personal care products, and endocrine disruptors in water: implication for the water industry. *Environmental Engineering Science*. Vol 20 (50), pp. 449-469.
81. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología
82. Tejada, C., Quiñonez, E. y Peña, M. (2014). Contaminantes emergentes en aguas: metabolitos de fármacos. Una revisión. *Universidad Militar Nueva Granada*, Vol. 10 (1), pp. 80-101.
83. Torrents, A., Loyo, J., Goel, A., Rice, C. y McConnell, L. (sin fecha) Disruptores endocrinos antropogénicos en el medio ambiente: dos estudios de caso. Disponible en: http://web.uaemex.mx/Red_Ambientales/docs/memorias/Menu/C M-1.pdf
84. Torres, A. (2010). Medicamentos y transnacionales farmacéuticas: impacto en el acceso a los medicamentos para los países subdesarrollados. *Rev. Cuba. farm.*, Vol. 44 (1), Pp. 97-110.
85. Tórtora, G., Funke, B. y Case, C. (2007). Introducción a la microbiología. Buenos Aires: Medica Panamericana, pp. 199-201.
86. Touraud, E., Roig, B., Sumpter, J. y Coetsier, C. (2014). Drug residues and endocrine disruptors in drinking water: Risk for humans? *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. Vol 214, pp. 437-441.
87. Urdaneta, J., Cepeda, M., Guerra, M., Baabel, N. y Contreras, A. (2010). Calidad de vida en mujeres menopáusicas con y sin terapia de reemplazo hormonal. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, Vol. 75. (1), pp. 17-34.
88. Vives, I., Grimalt, J. y Guitart, R. (2001). Los hidrocarburos aromáticos policíclicos y la salud humana. *Apuntes de Ciencia y Tecnología*, Vol. 3, pp. 45-51.
89. Vulliet, E. y Cren-Olivé, C. (2011). Screening of pharmaceuticals and hormones at the regional scale, in Surface and groundwater's intended to human consumption. *Environmental Pollution*. Vol 159, pp. 2929-2934.
90. Welsch, U. y Deller, T. (2009). *Histología*. España: Médica Panamericana.

LEYES Y NORMAS OFICIALES MEXICANAS

1. Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente.
2. Ley General para la Prevención y Gestión Integral de los Residuos.
3. NOM-002-ECOL-1996, Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales a los sistemas de alcantarillado urbano o municipal.
4. NOM-047-SSA1-2011, Salud ambiental-Índices biológicos de exposición para el personal ocupacionalmente expuesto a sustancias químicas.
5. NOM-052-SEMARNAT-2005, que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.
6. NOM-055-SEMARNAT-2003, Que establece los requisitos que deben reunir los sitios que se destinarán para un confinamiento controlado de residuos peligrosos previamente estabilizados.
7. NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo.
8. NOM-133-SEMARNAT-2015, Protección ambiental-Bifenilos Policlorados (BPCs)-Especificaciones de manejo.
9. NOM-138-SEMARNAT/SSA1-2012, Límites máximos permisibles de hidrocarburos en suelos y lineamientos para el muestreo en la caracterización y especificaciones para la remediación.
10. PROY-NOM-005-STPS-2004, Manejo de sustancias químicas peligrosas. Condiciones y procedimientos de seguridad y salud en los centros de trabajo.
11. PROY-NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

Figuras

1. *Anticonceptivos hormonales.* Disponible en: <http://las-hormonas.blogspot.mx/2013/10/anticonceptivos-hormonales.html>
2. *Ciencia Cierta, UADEC.* Disponible en: <http://www.posgradoeinvestigacion.uadec.mx/CienciaCierta/CC30/4.html>
3. *Fernández, J. Modificando el patrón de expresión de proteínas desde el exterior. Señales extracelulares.* Disponible en: <https://scykness.wordpress.com/tag/proteina/>
4. *Fondo de Salud Ambiental.* Disponible en: <http://www.fondosaludambiental.org/?q=node/278>

5. *García, M. Introducción a la endocrinología. Disponible en: https://www.google.com.mx/search?hl=es-419&tbm=isch&q=sintesis+y+secrecion+de+hormonas+peptidicas&og=&gs_l=#imgrc=P5sMtTdEVxxSdM%3A*
6. *Histología de las glándulas endocrinas. Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos58/histologia-glandulas-endocrinas/histologia-glandulas-endocrinas2.shtml>*
7. *Hormonas esteroideas, Diplomado de Endocrinología Ginecológica. Disponible en: http://www.e-sanitas.edu.co/Diplomados/endocrino/modulo_2/formacion_esteroides.html*
8. *Hormonas. Sistema Endocrino. Disponible en: <http://sistema-endocrino18.webnode.es/hormonas/>*
9. *La reproducción, apuntes de biología y química. Disponible en: <http://www.vi.cl/foro/topic/1071-apuntes-de-biologia-y-quimica-revisado-y-corregido/page-64>*
10. *La Utilidad de las Moléculas. Disponible en: <http://www.madrimasd.org/blogs/quimicaysociedad/2010/10/06/131896>*
11. *Munévar, J. Señalización celular. Disponible en: <http://es.slideshare.net/munevarjuan/transduccion-de-seales-bioquimicas>*
12. *Química de las hormonas, Universidad de Costa Rica. Disponible en: <http://163.178.103.176/Fisiologia/fendocrino/ejercicios/ejercicio6/planzer391.jpg>*
13. *Receptores nucleares (a). Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Receptor_nuclear#/media/File:Acci%C3%B3n_de_receptores_nucleares_I.png*
14. *Receptores nucleares (b). Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Receptor_nuclear#/media/File:Acci%C3%B3n_de_receptores_nucleares_II.png*
15. *Seguridad alimentaria. Disponible en: <http://bagginis.blogspot.mx/2015/05/las-enfermedades-transmitidas-por-los.html>*
16. *Synthesis Bisphenol A.svg. Disponible en: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/07/Synthesis_Bisphenol_A.svg*
17. *Venenos legales: El bisfenol A y el mercurio. Disponible en: <https://vistoenlaweb.org/2013/11/09/venenos-legales-el-bisfenol-a-y-el-mercurio/>*