



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**CONTAMINACIÓN AMBIENTAL EN MÉXICO
POR PLAGUICIDAS PERSISTENTES Y SU
RELACIÓN CON PROBLEMAS DE SALUD
DURANTE EL DESARROLLO PRENATAL Y LA
INFANCIA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGA

P R E S E N T A:

Laura Elena Ortega Elorza

TUTORA:

Dra. Regina D. Montero Montoya

2011





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.

HOJA DE DATOS DEL JURADO

1. DATOS DEL ALUMNO

Ortega
Elorza
Laura Elena
56 02 52 02
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Ciencias
Biología
302018059

2. DATOS DEL TUTOR

Dra
Regina Dorinda
Montero
Montoya

3. DATOS DEL SINODAL 1

Dra
Sandra Luz
Gómez
Arroyo

4. DATOS DEL SINODAL 2

Dra
Claudia Alejandra
Ponce de León
Hill

5. DATOS DEL SINODAL 3

M en C
Martha Edilia
Palacios
Nava

6. DATOS DEL SINODAL 4

Dr
Rodolfo Omar
Arellano
Aguilar

7. DATOS DEL TRABAJO ESCRITO

Contaminación ambiental en México por plaguicidas persistentes y su relación con problemas de salud durante el desarrollo prenatal y la infancia
127p
2011

A los campesinos de México, los pobres, los olvidados, los sin voz.

A las familias jornaleras que año con año se ven obligadas a migrar para subsistir trabajando en tierras que no les pertenecen, privados de condiciones laborales dignas y derechos tan fundamentales como la salud; quienes son inhumanamente transportados en camiones junto con plaguicidas y despreciados por una cultura que no valora sino, al contrario, desprecia su existencia.

A quienes aun estando en brazos o comenzando a dar sus primeros pasos acompañan a sus padres en las labores del campo; a los cientos de miles de niños trabajadores agrícolas del país.

**Por primera vez en la historia del mundo,
todo ser humano está ahora en contacto con productos químicos peligrosos,
desde el momento de su concepción hasta su muerte.**

*Rachel Carson, 1962
"La primavera silenciosa"*

ÍNDICE

I. RELACIÓN DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	6
II. RESUMEN	8
III. OBJETIVOS	9
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	10
1. INTRODUCCIÓN	13
2. CONTEXTO HISTÓRICO DEL USO DE PLAGUICIDAS	16
2.1 REGULACIÓN INTERNACIONAL DE LOS PLAGUICIDAS ORGANOCOLORADOS	18
2.2 MÉXICO EN EL CONVENIO DE ESTOCOLMO	20
3. PLAGUICIDAS ORGANOCOLORADOS PERSISTENTES	24
3.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES	24
3.2 TRANSPORTE Y DEPÓSITO EN EL AMBIENTE	26
3.3 TOXICIDAD.....	29
3.4 EXPOSICIÓN HUMANA A PLAGUICIDAS	30
3.4.1 El desarrollo prenatal y la infancia: etapas de susceptibilidad	33
3.4.2 Factores sociales que incrementan la vulnerabilidad	42
4. EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS ORGANOCOLORADOS EN MÉXICO	44
4.1 EVIDENCIAS DE EXPOSICIÓN CRÓNICA A PLAGUICIDAS ORGANOCOLORADOS DURANTE EL DESARROLLO PRENATAL.....	45
4.1.1 Concentración de plaguicidas en suero materno y suero de cordón umbilical	50
4.1.2 Factores asociados con la presencia de plaguicidas organoclorados en suero de mujeres en etapa reproductiva	53
4.1.3 Cambio de las concentraciones de plaguicidas OC durante el embarazo.....	55
4.1.4 Organoclorados durante el desarrollo prenatal: Discusión	59
4.2 EVIDENCIAS EN MÉXICO DE EXPOSICIÓN CRÓNICA A PLAGUICIDAS ORGANOCOLORADOS DURANTE LA INFANCIA.....	63
4.2.1 Lugar de colecta de las muestras de leche materna.....	66

4.2.2 Fecha de colecta de las muestras de leche materna	67
4.2.3 Colecta de muestras durante la lactancia	69
4.2.4 Ingesta diaria aceptable (IDA) e ingesta diaria estimada (IDE)	70
4.2.5 Organoclorados durante la lactancia. Discusión	73
5. RIESGOS A LA SALUD POR EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS ORGANOCORADOS DURANTE EL DESARROLLO PRENATAL Y LA LACTANCIA	80
5.1 ESTUDIOS EN POBLACIONES MEXICANAS	80
5.1.1 Nacimientos prematuros y bajo peso	81
5.1.2 Efectos en desarrollo mental y psicomotor	82
5.1.3 Efectos en sistema reproductor	83
5.1.4 Otros efectos	85
5.1.5 Organoclorados y la salud. Discusión	86
6. CONCLUSIONES	102
ANEXO 1. CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS DE LOS PLAGUICIDAS INCLUIDOS EN EL CONVENIO DE ESTOCOLMO	118
ANEXO 2. MODELO I: ESQUEMA METABÓLICO DEL DDT	119
ANEXO 3. RUTA METABÓLICA PROPUESTA PARA ALDRÍN	120
ANEXO 4. CONCENTRACIÓN DE PLAGUICIDAS ORGANOCORADOS EN SUERO DE PAREJAS MADRE-HIJO (SANGRE MATERNA Y CORDÓN UMBILICAL) O DE MUJERES EMBARAZADAS DE POBLACIONES MEXICANAS. ESTUDIOS DESDE 1991	121
ANEXO 5. USO DE DDT PARA EL CONTROL DE PALUDISMO EN MÉXICO (1988-1999)	124
ANEXO 6. CONCENTRACIÓN PROMEDIO DE PLAGUICIDAS ORGANOCORADOS EN LECHE MATERNA DE POBLACIONES MEXICANAS	125
ANEXO 7. CONCENTRACIÓN PROMEDIO (mg/kg) DE ALGUNOS PLAGUICIDAS ORGANOCORADOS EN LECHE HUMANA EN POBLACIONES DE DISTINTOS PAÍSES	127
ANEXO 8. CÁLCULOS DETALLADOS DE LA IDE (INGESTA DIARIA ESTIMADA) POR LECHE MATERNA	128
REFERENCIAS	106

I. RELACIÓN DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACAAN	Acuerdo de Cooperación Ambiental de América del Norte
BANRURAL	Banco Nacional de Crédito Rural
CCA (CEC)	Comisión para la Cooperación Ambiental de América del Norte (Comission for Environmental Cooperation of North America)
CICOPLAFEST	Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas y Sustancias Tóxicas
COP	Contaminantes orgánicos persistentes
CLRTAP	Convención sobre la Contaminación Atmosférica Transfronteriza a Larga Distancia, por sus siglas en inglés
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
DDE	Diclorodifenildicloroetileno
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DHA	Ácido docosahexaenoico, por sus siglas en inglés
EPA	U.S. Environmental Protection Agency (Agencia Federal para la Protección Ambiental de Estados Unidos)
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations (Organización de Agricultura y Alimentación de Naciones Unidas)
HCB	Hexaclorobenceno
HDL	Lipoproteínas de alta densidad, por sus siglas en inglés
IDA (ADI)	Ingesta diaria aceptable (Acceptable daily intake)
IDE (EDI)	Ingesta diaria estimada (Estimated daily intake)
INE	Instituto Nacional de Ecología
IPCS	Programa Internacional sobre Seguridad Química, por sus siglas en inglés
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (Comité Conjunto de Expertos FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas)
LDL	Lipoproteínas de baja densidad, por sus siglas en inglés
ONU	Organización de las Naciones Unidas
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PAN	Pesticide Action Network (Red de Acción sobre Plaguicidas)
PARANes	Planes de Acción Regional
PNI	Plan Nacional de Implementación del Convenio de Estocolmo
PRONAME	Programa Nacional de Monitoreo y Evaluación Ambiental

PTDI	Ingesta diaria tolerable provisional, por sus siglas en inglés
RAPAM	Red de Acción sobre Plaguicidas y Alternativas en México
SAGARPA	Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación
SCU	Suero de cordón umbilical
SEMARNAP	Secretaría del Medio Ambiente, Recursos Naturales y Pesca
SEMARNAT	Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales
SISCOPE	Sistema de Información sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes
SM	Suero materno
SSA	Secretaría de Salud
TLCAN	Tratado de Libre Comercio de América del Norte
UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México
UNICEF	United Nations Children's Fund (Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia)
URSS	Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas
US FDA	U.S. Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos)
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad, por sus siglas en inglés
WHO (OMS)	World Health Organization (Organización Mundial de la Salud)

II. RESUMEN

Los plaguicidas son sustancias sintetizadas para controlar el crecimiento de plagas, organismos de una especie que al aumentar su densidad poblacional pueden afectar seriamente la salud pública o la producción agrícola, pecuaria o forestal.

La aplicación de los plaguicidas ha sido útil para el control de vectores de enfermedades y el cuidado de la producción alimentaria, sin embargo los hallazgos sobre sus potenciales efectos adversos para la salud humana, el resto de la biota y los ecosistemas, han impulsado una mayor regulación y restricción para su uso.

Particularmente, los plaguicidas del grupo de los organoclorados que han sido catalogados como persistentes debido a su capacidad de permanecer en el medio durante períodos extensos, representan un riesgo para diversas especies. En el ambiente, éstos pueden volatilizarse y transportarse por el aire, acumularse en los sedimentos de los cuerpos de agua o en suelos, bioacumularse en los seres vivos y biomagnificarse a través de las cadenas tróficas, todo lo cual puede constituirse en última instancia como fuentes de exposición para los seres humanos.

En el año 2004 entró en vigor el Convenio de Estocolmo, un acuerdo internacional ratificado por México y otros 150 países, en el que se acordaron iniciativas para la regulación de 12 Contaminantes Orgánicos Persistentes de los cuales 9 son plaguicidas organoclorados cuya producción y uso deberán ser prohibidos, exceptuando al DDT al cual únicamente se le impusieron restricciones.

Aunque desde 1991 México comenzó a implementar regulaciones relativas a la prohibición de algunos plaguicidas, particularmente los organoclorados habían sido usados intensamente durante décadas, en especial el DDT (diclorodifeniltricloroetano).

Algunos plaguicidas organoclorados, aunque dejen de ser utilizados, permanecen de manera residual en el ambiente y en los alimentos, principalmente los de origen animal, generando una fuente de exposición crónica para las poblaciones en general.

Una gran variedad de plaguicidas han sido detectados en el suero de mujeres embarazadas y del cordón umbilical de neonatos así como en la leche materna humana, lo que ha generado preocupación debido a sus posibles implicaciones en la salud pública. Los niveles detectados en algunas poblaciones mexicanas durante los últimos años, han sido superiores a las encontradas en muchas otras partes del mundo.

El presente trabajo partió de la elaboración de una revisión amplia y sistemática de los estudios que aportan evidencias sobre el riesgo de exposición en la población mexicana a los plaguicidas persistentes incluidos en el Convenio de Estocolmo. El análisis de la información se enfocó en los niveles de exposición y los impactos a la salud durante el desarrollo prenatal y la infancia por ser etapas de la vida consideradas de susceptibilidad a xenobióticos. Durante el desarrollo de esta investigación bibliográfica se integraron diversos aspectos del marco normativo e histórico, para contextualizar y poner en perspectiva el problema de los plaguicidas organoclorados en el país.

III. OBJETIVOS

- **OBJETIVOS GENERALES:**

- a) A partir de una revisión amplia y sistemática, analizar los estudios que han evaluado la exposición a los plaguicidas persistentes del Convenio de Estocolmo, en poblaciones mexicanas durante el desarrollo prenatal y la infancia a través de su cuantificación en suero materno, suero de cordón umbilical y leche materna.
- b) Describir la evolución de la carga corporal de dichos plaguicidas en parejas de mujeres gestantes y sus neonatos así como en la leche materna a partir de 1991, cuando inicia la regulación de su producción y uso en México.
- c) Comparar la magnitud de los niveles de los plaguicidas persistentes en poblaciones mexicanas, particularmente en parejas de mujeres gestantes-neonatos y a través de la leche materna, con respecto a otros países.
- d) Caracterizar la situación actual en México respecto a la exposición a plaguicidas persistentes y su importancia como factor de riesgo para la salud pública prenatal e infantil.

- **OBJETIVOS PARTICULARES:**

- a) Analizar las tendencias de la carga corporal de plaguicidas persistentes, en los grupos de estudio señalados, a partir de la regulación de su uso y producción por las leyes mexicanas vigentes desde 1991.
- b) Hacer una comparación regional de los niveles de plaguicidas persistentes reportados en suero sanguíneo de parejas madres-neonatos así como en leche materna, entre poblaciones mexicanas de distintas entidades del país.
- c) Comparar dichos niveles de plaguicidas con los reportados en otros países para grupos de estudio similares.
- d) Realizar un análisis comparativo entre los estudios que exclusivamente cuantifican los niveles de plaguicidas persistentes y aquellos que además evalúan la incidencia de efectos en neonatos e infantes mexicanos como resultado de la exposición prenatal a dichas sustancias.
- e) Determinar los riesgos potenciales para la salud pública, prenatal e infantil en México con base en los niveles de exposición a plaguicidas persistentes.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

Para el presente estudio fueron compiladas y analizadas aquellas investigaciones publicadas donde se cuantificaron los niveles de los plaguicidas organoclorados (OC) incluidos en el Convenio de Estocolmo, en muestras biológicas de recién nacidos y mujeres embarazadas o durante su etapa de madres lactantes. Como parte de los criterios de inclusión se consideró que éstos hubieran sido realizados en poblaciones mexicanas y que la fecha de la toma de las muestras fuera posterior a 1991, año en que comenzó la prohibición o restricción legal del uso y producción en México de la mayoría de los plaguicidas que posteriormente conformarían el Convenio de Estocolmo. Con fines comparativos, también fueron consultadas publicaciones recientes que evaluaron los aspectos arriba mencionados pero en poblaciones de distintos países. La mayoría de los estudios fueron rastreados a través del sistema de búsqueda de la *National Library of Medicine* (PubMed)¹, aunque también se tuvo acceso a artículos no *indizados* en éste.

Los plaguicidas OC considerados en el Convenio de Estocolmo, hasta el año 2009, son el aldrín, dieldrín, clordano, diclorodifeniltricloroetano (DDT), endrín, hexaclorobenceno (HCB), mirex, heptacloro y toxafeno. Dado que algunos de éstos pueden ser biotransformados al penetrar en el organismo, formando productos secundarios que poseen propiedades distintas a las del compuesto original, como una mayor toxicidad o persistencia, para el presente trabajo fueron consideradas las formas isoméricas de DDT (*p,p'*-DDT y *o,p'*-DDT) así como su derivado más persistente (*p,p'*-DDE), un metabolito del heptacloro² (epóxido heptacloro) y algunos de los constituyentes del clordano (*cis*-clordano y *trans*-clordano). Cabe mencionar que las disposiciones del Convenio de Estocolmo están dirigidas hacia los ingredientes activos de los plaguicidas³.

La suma de los valores de todos los isómeros o productos secundarios del DDT (*p,p'*-DDT + *p,p'*-DDE + *o,p'*-DDT + *o,p'*-DDE + *p,p'*-DDD) da como resultado el valor del "DDT total" o Σ DDT. Puesto que los isómeros *o,p'*-DDT y *o,p'*-DDE constituyen un porcentaje mínimo y los isómeros del DDD sólo son detectados cuando existe una exposición reciente al DDT, en algunas ocasiones en las publicaciones originales para calcular el Σ DDT únicamente son considerados el *p,p'*-DDT y el *p,p'*-DDE. En los casos en que el Σ DDT no coincide con la suma de las concentraciones de los isómeros reportados individualmente, se asumió que para realizar la suma final se tuvieron en cuenta las fracciones mínimas de algunos isómeros cuyos valores no fueron incluidos en la publicación.

Los estudios fueron diferentes en cuanto a las regiones y la temporalidad en la que se llevaron a cabo, tipo de exposición a los plaguicidas, diseño del monitoreo y metodología empleada (tamaño poblacional, consideración de variables *confusoras* y técnicas empleadas). Además no siempre estuvieron disponibles en las publicaciones todos los datos requeridos para el presente análisis ya

¹ URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed>

² El heptacloro también es un producto de degradación y un componente del plaguicida clordano (aproximadamente 10% en peso). El clordano no es simplemente un producto químico sino una mezcla de muchas sustancias relacionadas. Los principales componentes son *trans*-clordano, *cis*-clordano, β -clordano, heptacloro y *trans*-nonacloro (IARC, 2007)

³ El ingrediente activo es el compuesto químico que ejerce la acción plaguicida. En cambio, se le denomina plaguicida técnico a aquella mezcla fabricada en la cual el ingrediente activo se encuentra a su máxima concentración, obtenida como resultado de su síntesis y de sus compuestos relacionados, y es utilizado exclusivamente como materia prima en la formulación de plaguicidas (CICOPLAFEST, 1998).

que los resultados eran expresados de manera variable, por ejemplo algunos sólo señalaban una de las medidas de tendencia central como la mediana registrar la media.

Los estudios que evaluaron **exposición prenatal** a los plaguicidas OC del Convenio, utilizaron muestras de suero del cordón umbilical de recién nacidos y de sangre periférica de mujeres durante o al final del embarazo, en parejas madre-hijo, o sólo del suero materno, como indicador de la exposición *in utero*.

Para estos casos, los datos fueron reportados en "base húmeda", es decir, la concentración de plaguicidas presentes en un volumen determinado del suero sanguíneo (ng/ml) o en "base lípida", refiriéndose a la concentración de plaguicidas en el suero sanguíneo en proporción con la cantidad de grasas en la muestra ($\mu\text{g/g}$), dependiendo de la técnica empleada para la extracción de los plaguicidas.

De los estudios sobre la **exposición postnatal** se analizaron aquellos que realizaron los protocolos de evaluación durante la infancia, período que comprende desde el nacimiento hasta el primer año de edad (NRC 1993). En ellos se midió la concentración de los plaguicidas en la leche materna, la cual durante los primeros seis meses de vida constituye el único alimento para el infante; los datos fueron reportados en "base lípida", es decir la cantidad de cada plaguicida con respecto a las grasas en la leche (mg/kg).

Con base en los datos arriba mencionados, obtenidos de las publicaciones correspondientes, en la presente investigación se estimó la dosis de cada uno de los plaguicidas encontrados que diariamente podrían estar consumiendo los infantes mexicanos en las respectivas muestras de leche materna (IDE: Ingesta Diaria Estimada). El cálculo se realizó a partir de la cantidad de leche ingerida al día, su contenido de grasas, la cantidad de plaguicidas OC en esta muestra y el peso del infante. Los resultados fueron comparados con los estándares de la Ingesta Diaria Aceptable (IDA), establecidos por el Comité Conjunto de Expertos FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas (JMPR, por sus siglas en inglés), cuyos valores representan la cantidad de un compuesto químico que puede ser consumido diariamente a lo largo de la vida de un individuo sin que exista riesgo apreciable a su salud determinados con base en todos los estudios conocidos al respecto.

Además, se realizó una comparación entre los indicadores de la carga corporal de plaguicidas OC (suero y leche maternos) de las poblaciones en México, con respecto a los observados en igual tipo de muestras biológicas y aproximadamente en los mismos años de muestreo en poblaciones de distintos países.

Finalmente, también fueron integradas aquellas investigaciones que evaluaron la asociación entre la concentración de los plaguicidas OC a los que han estado expuestos los infantes mexicanos (a través de la leche materna) o durante el desarrollo prenatal (*in utero*), y las posibles afectaciones a la salud. Para el análisis de los estudios respecto a los efectos causados el año de las tomas de muestra no fue de importancia como criterio de inclusión ya que en primera instancia se pretendía conocer cuáles son los niveles de exposición con los que se han encontrado efectos nocivos para la salud pre-natal o durante la infancia en México. En segunda instancia, se realizó una comparación con respecto a aquellos estudios mencionados al principio, en los que únicamente se había medido la exposición a los plaguicidas OC a partir de 1991 y que no habían evaluado efectos, para conocer

si éstos niveles serían comparables con los que se han encontrado afectaciones a la salud de los infantes mexicanos expuestos.

En todos los casos se incluyeron únicamente los estudios en que la cuantificación de los plaguicidas se realizó en el suero de las mujeres embarazadas o después del parto y en la leche materna como biomarcadores de exposición.

Además de los artículos científicos indexados, fueron consultados los portales electrónicos de las organizaciones civiles con reconocimiento por su participación y experiencia en materia de COP (PAN, RAPAM-CAATA, Proyecto huicholes y plaguicidas) y organismos internacionales (FAO, OMS, OPS, EPA, ONU y CCA), así como diversas fuentes del acervo bibliográfico de la UNAM, bases documentales y reglamentos de instituciones gubernamentales nacionales (SEMARNAT, INE, SSA), que en conjunto permiten esbozar el escenario sobre la situación de los plaguicidas OC persistentes, conocer la importancia de realizar estudios al respecto y adquirir una perspectiva referente a los compromisos asumidos por México en el Convenio de Estocolmo, principalmente en cuanto a la protección de la salud de la población

1

Un plaguicida es una sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, repeler o mitigar una plaga, categoría utilizada para denominar a los grupos de organismos⁴ que por su densidad poblacional afectan la salud humana y la de otros animales, así como la producción agropecuaria o forestal.

El uso desmedido o inadecuado de plaguicidas, el consumo de alimentos o el contacto con artículos que contengan sus residuos, la exposición ocupacional, durante su fabricación y manipulación, o el desecho incorrecto de los envases que los contienen genera un riesgo de contaminación en suelo, agua, aire, así como de exposición y daños para la biota, incluyendo a los seres humanos. Pero, aun cuando sean utilizados correctamente, las operaciones de rociado con diversos fines y la consecuente acumulación de residuos de los mismos en distintas matrices ambientales conlleva riesgos (Albert, 1997; INE, 2008b; SEMARNAP-INE, 1994).

Los plaguicidas pueden alterar el equilibrio ecológico de las áreas donde se aplican ya que muchos de ellos contienen compuestos que son tóxicos también para los seres vivos catalogados como “no blanco”, aquellos contra los que un plaguicida no fue sintetizado. La muerte de los organismos que fungen como controles biológicos naturales ha propiciado brotes de plagas que antes eran de menor importancia (Carson, 1962).

Los plaguicidas son clasificados con base en distintos criterios, ya sea por el tipo de organismos que controlan (insecticidas, acaricidas, rodenticidas, fungicidas, herbicidas, etc.), por su mecanismo de acción (de contacto, sistémicos, repelentes, fumigantes o defoliantes), por el uso al que se destinan (agrícola, urbano, pecuario, industrial, forestal o doméstico), entre otras. Para agruparlos de modo que se puedan establecer correlaciones entre la estructura molecular con su actividad, toxicidad y mecanismos de degradación, suelen clasificarse en función de su naturaleza química (organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretroides, etc.) (Tabla 1).

Del grupo de los plaguicidas organoclorados, existen varios que han sido catalogados como *persistentes* ya que poseen propiedades físico-químicas que les permiten permanecer en el ambiente durante períodos prolongados⁵ (SCPOP, 2001). De esta forma se acumulan en cuerpos de agua y suelos o circulan en la atmósfera arrastrados por corrientes de aire. Al entrar en contacto con los seres vivos, estas sustancias se bioacumulan y biomagnifican a través de las redes tróficas.

Debido al transporte ambiental al que están sujetos, el uso de plaguicidas organoclorados persistentes ha derivado en la contaminación de una amplia variedad de ecosistemas y regiones, no sólo aledañas sino también de aquellas localizadas en sitios remotos con respecto a las zonas

⁴ De acuerdo con la EPA también se considera a virus y priones.

⁵ ANEXO D del Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes

donde fueron aplicados originalmente (SEMARNAP-INE, 1994) como es el caso de la región del Polo Norte (Van Oostdam *et al.*, 2004)

Tabla 1. Principales grupos de plaguicidas con base en su naturaleza química

GRUPO ^a	EJEMPLOS	MECANISMO GENERAL DE ACCIÓN	PERSISTENCIA Y TOXICIDAD AGUDA ^b
Organoclorados	Aldrin	Acción neurotóxica por interferencia en los procesos de transporte de iones sodio y potasio a través de la membrana celular. Otros bloquean la transmisión del impulso nervioso a nivel neuromuscular contribuyendo a la permanencia de ciertos neurotransmisores en las terminaciones nerviosas.	Presentan elevada persistencia ambiental en suelos, lechos de lagos y ríos.
	DDT		
	Lindano		Al impedir la transmisión normal del impulso nervioso las neuronas inician impulsos espontáneos, causando contracción muscular, pérdida de coordinación, temblores, convulsiones y hasta la muerte. En humanos la toxicidad aguda es baja.
	HCB		
Organofosforados	Diclorvos	Acción neurotóxica por disrupción irreversible de la enzima acetilcolinesterasa.	Usualmente no son persistentes en el ambiente.
	Paratión		Son más tóxicos para vertebrados que los organoclorados. En humanos puede causar debilidad, ataxia en miembros inferiores, parálisis y muerte.
	Metil-paratión		
Carbamatos	Carbaril	Acción neurotóxica por disrupción transitoria de la enzima acetilcolinesterasa.	No son persistentes.
	Benomil		Presenta un alto grado de toxicidad aguda en humanos. Los efectos son similares a los de organofosforados pero el tiempo de inhibición de la enzima es menor.
	Aldicarb		
Piretroides	Aletrina	Afectan la activación y desactivación de los canales de sodio dando lugar a un estado de hiperexcitación. También pueden inhibir los canales de calcio y la ATPasa de calcio y magnesio.	Su acumulación ambiental ocurre en escasa cantidad.
	Ciper-metrina		Afectan al sistema nervioso central y periférico produciendo descargas repetidas y convulsiones. Producen derribo instantáneo en insectos voladores mientras en mamíferos la toxicidad general es baja.
	Permetrina		

^a La diversidad de plaguicidas considerados en cada grupo es amplia por lo que algunos de los aspectos mencionados pueden variar al referirse a algún plaguicida en particular.

^b Los plaguicidas difieren en sus efectos en los seres vivos. Algunos con una toxicidad aguda alta pueden ser rápidamente metabolizados y eliminados del cuerpo, en cambio otros con toxicidad aguda baja al almacenarse en el cuerpo pueden causar daños por una exposición prolongada a bajas dosis.

Ante el escenario descrito, diversas organizaciones civiles, grupos de científicos, instituciones gubernamentales al igual que organismos internacionales, pugnaron por incorporar este tópico como punto prioritario en las agendas políticas de la gestión ambiental. En este marco, en el 2001 surgió el Convenio de Estocolmo como uno de los tratados más relevantes a nivel mundial referente a los contaminantes orgánicos persistentes (COP), nueve de ellos plaguicidas. Sus objetivos están encaminados a reducir el uso y la presencia ambiental de los COP. No obstante, a causa de distintos factores y condiciones de los países signatarios, la capacidad de aplicación de dichas medidas ha sido diferencial.

De los 12 COP del Convenio, hasta el año 2009 se encontraban nueve compuestos químicos empleados como plaguicidas. En México, la mayoría de ellos están prohibidos desde 1991 o no cuentan con un registro para su uso legal, exceptuando al DDT que se encuentra restringido para uso exclusivo del gobierno federal (CICOPLAFEST, 2009; INE, 2009). Una cláusula de exención permite a las naciones, como México, en que la malaria es considerada una enfermedad endémica, usar DDT estrictamente para el rociamiento en interiores (SCPOP, 2009). Desde el 2000 ha estado en desuso oficial como parte de una estrategia gubernamental, no obstante han existido señalamientos sobre su uso ilegal en algunas regiones del país (Romero *et al.*, 2009).

Aunque estos compuestos químicos han sido una herramienta importante para el control de vectores de enfermedades y el cuidado de la producción alimentaria (Waliszewski *et al.*, 2005), los efectos adversos potenciales sobre la salud humana durante el desarrollo prenatal y la infancia, producto de la exposición crónica materna por su persistencia en el ambiente, han sido poco difundidos.

Actualmente, México no cuenta con una evaluación nacional sistemática que, a través de la toma de muestras biológicas de poblaciones mexicanas, haya dado seguimiento al cambio de los niveles de exposición a los plaguicidas organoclorados del Convenio de Estocolmo. La falta de indicadores que vinculen el tema de salud y los COP no ha permitido conocer el impacto de la prohibición del uso de la mayoría de estas sustancias o de la implementación de los distintos programas sobre COP que serán detallados más adelante. En este sentido, es necesario dimensionar el problema de salud pública que dicha situación podría representar, principalmente en grupos en etapas de vida vulnerables como lo son el desarrollo prenatal e infantil.

En consecuencia, el objetivo del presente trabajo consistió en la elaboración de una revisión amplia y sistemática de los estudios que desde 1991 han aportado evidencias sobre la exposición a los plaguicidas persistentes incluidos en el Convenio de Estocolmo a los cuales está sujeta la población mexicana durante el desarrollo prenatal y en la infancia. La fecha elegida corresponde al año a partir del cual comenzó la prohibición en México del uso y producción de la mayoría de estos plaguicidas, por lo que en principio se presume que la exposición ocurre debido a su persistencia como contaminantes ambientales, más que a su uso durante la toma de las muestras. El caso del DDT constituye la excepción ya que antes del 2000 aún era activamente utilizado en campañas de salud.

Aunado a ello, se realizaron análisis sobre las condiciones que pueden influir en la exposición y los posibles riesgos a la salud durante el desarrollo prenatal y la infancia, que particularmente han sido estudiadas en poblaciones mexicanas, integrando además algunos aspectos del marco normativo e histórico.

2

CONTEXTO HISTÓRICO DEL USO DE PLAGUICIDAS

Desde épocas remotas los seres humanos comenzaron a hacer uso de plaguicidas, aunque todos ellos se caracterizaron por ser de origen natural. A mediados del siglo XIX, con la Revolución Industrial, la dependencia alimentaria de las crecientes urbes hacia las áreas rurales generó una gran presión en cuanto a la capacidad de producción y preservación de los alimentos por lo que el uso de plaguicidas, principalmente sustancias de toxicidad inespecífica y muy bajo costo, comenzó a generalizarse (Albert *et al.*, 1997; Dich *et al.*, 1997).

En las primeras décadas del siglo XX, comenzaron a desarrollarse y comercializarse la mayoría de plaguicidas sintéticos actuales. Su popularización ocurrió a partir de la Segunda Guerra Mundial. Desde entonces, uno de los casos más conocidos ha sido el uso del DDT, el cual fue aplicado durante para el control de ectoparásitos y vectores transmisores de agentes patógenos. Posteriormente se ocupó en el sector agrícola y algunos programas de salud pública.

A partir del éxito del DDT, durante la década de los 50 se sintetizaron varios insecticidas análogos (aldrín, clordano y heptacloro) que fueron lanzados apresuradamente al mercado por ser excelentes insecticidas de contacto, baratos y de sencilla aplicación. Así, este grupo de organoclorados se convirtió en el primero en utilizarse ampliamente en campañas de salud pública a nivel mundial.

La masiva producción y venta de plaguicidas llevó a suponer que empleándolos en grandes cantidades se podría liberar a la humanidad de todas aquellas plagas perniciosas. Por décadas se realizó un rociamiento intenso de plaguicidas sin evaluar de manera profunda las posibles consecuencias sobre especies no blanco, incluso en 1946 cuando aparecieron los primeros casos de resistencia de las plagas al DDT en Suecia y Dinamarca, se asumió que se debía a un manejo inadecuado del plaguicida (Albert *et al.*, 1997).

Actualmente se conoce que los mecanismos de resistencia en insectos tienen una base bioquímica principalmente por resistencia en el sitio blanco, que ocurre cuando el insecticida no se enlaza al sitio de acción o cuando las enzimas relacionadas con la desintoxicación (esterasas, oxidasas o glutatión-transferasas) tienen sobreexpresión o modificación y evitan que el insecticida alcance su sitio de acción (Flores *et al.*, 2001) (Figura 1). Cuando se presentan estas variaciones en una población de insectos el plaguicida ejerce una presión de selección que favorece la supervivencia y reproducción entre los individuos resistentes. Como resultado, el plaguicida comienza a ser poco eficaz lo cual ha llevado en múltiples ocasiones, cuando no se cambia de producto, al aumento de la frecuencia y cantidad de aplicaciones lo cual, como se ha descrito, repercute negativamente en el sector agronómico, ecológico, económico y de la salud (Carson, 1962).

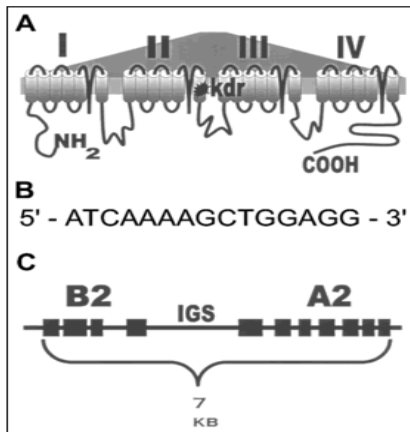


Figura 1. Ejemplos de mecanismos de resistencia a plaguicidas a nivel molecular.

A. Una mutación en la región IIS6 (segmento transmembranal del dominio II del gen del canal de sodio) confiere resistencia en el sitio blanco de acción de piretroides y DDT en *Anopheles gambiae* (kdr= knock-down resistance gene); B. Elemento regulatorio conocido como "Barbie Box" permite la inducción de genes de resistencia que codifican para oxidasas y esterasas de desintoxicación; C. Amplicón para esterasas A2-B2 (ejemplo de una familia de genes de esterasas amplificadas). Más de 100 copias del amplicón pueden estar presentes en un mosquito. Fuente: Flores et al., 2001

En el año de 1962 con la publicación de *La Primavera Silenciosa*, de Rachel Carson, se produjo una situación de alerta a gran escala con respecto al uso indiscriminado de los plaguicidas, despertando el interés público hacia el impacto que el ser humano estaba causando en la naturaleza. En el libro se hizo énfasis sobre los efectos nocivos para el ambiente y la vida silvestre como resultado de la exposición a los plaguicidas, particularmente el DDT, a causa de su frecuente aplicación. Se describió detalladamente cómo la profunda interconexión entre los fenómenos meteorológico, las aguas de ríos y mares, el suelo y las relaciones tróficas de los sistemas biológicos en los ecosistemas, propiciaba que los plaguicidas tuvieran una amplia dispersión, afectando dramáticamente a distintas especies, principalmente de los grupos de aves, mamíferos y de ciertos insectos importantes para la regulación poblacional de otros. Respecto a la salud humana no solamente abordó aquellas afecciones causadas por la intoxicación aguda sino previno sobre las imprevisibles consecuencias de la exposición crónica.

A pesar de los constantes intentos de desacreditación de los que fue presa la autora, a partir de su libro se realizaron más estudios sobre los efectos adversos de los plaguicidas, ya que la información documental previa se encontraba fragmentada y poco difundida (McIntosh, 2008). Se logró incorporar el sector ambiental en las agendas políticas y posteriormente las legislaciones de muchos países, fundamentalmente los desarrollados, comenzaron a ser modificadas para regular el uso, producción y distribución de plaguicidas organoclorados los cuales fueron entonces reconocidos como contaminantes ambientales.

El esquema cualitativo de aplicación de plaguicidas se ha modificado sustancialmente desde la Segunda Guerra Mundial ya que inicialmente los insecticidas organoclorados tuvieron primacía, pero más tarde fueron reemplazados en gran medida por los organofosforados, los carbamatos y finalmente los piretroides (Henao, 1990). El objetivo ha sido tratar de utilizar plaguicidas con una vida media o persistencia mucho menor, con un nivel de biodegradabilidad mayor que la de los organoclorados (Olea y Fernández, 2001).

A partir de los años 70 se redujo la utilización del DDT, tanto porque fue prohibido en varios países como por su ineficacia por el surgimiento de insectos resistentes a él. No obstante algunos países no disminuyeron la aplicación de plaguicidas OC en sus territorios debido a la falta de recursos para costear productos alternativos, porque no fueron capaces de desarrollarlos o no se optó por hacerlo, o bien que algunos de éstos resultaban no ser suficientemente efectivos para el combate

de ciertas plagas recurrentes (INE-SEMARNAP 1996; Jaga *et al.*, 2003) aunado al escaso apoyo para realizar investigación enfocada a la implementación de mecanismos alternativos para el control de plagas. En México se mantuvo el uso de DDT y otros plaguicidas OC al menos hasta que fueron regulados por la legislación oficial, como se verá más adelante.

Dado que los intereses económicos a menudo se contraponen con la necesidad de protección del ambiente, el DDT se continúa produciendo y exportando, incluso por países que ya lo han prohibido en los territorios propios por motivos de salud (Bejarano, 2002; Mendonça *et al.*, 2007).

2.1 REGULACIÓN INTERNACIONAL DE LOS PLAGUICIDAS ORGANOCLORADOS

El DDT fue prohibido en Estados Unidos en 1972 por el administrador de la EPA quien se encontraba convencido, tras las intensas investigaciones al respecto, de que “la utilización masiva y continuada de DDT plantea riesgos inaceptables para el medio ambiente y daño potencial para la salud humana” (EPA, 1972). Un año después el reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) concluyó que los beneficios del insecticida para el control de vectores de enfermedades, eran mayores que sus posibles riesgos (Turusov *et al.*, 2002).

Los procesos de prohibición para la utilización de DDT continuaron llevándose a cabo por los gobiernos de distintas naciones tales como Canadá, Reino Unido y aquellas que anteriormente conformaban la U.R.S.S. En contraste, en los países con áreas endémicas de paludismo (malaria)⁶, como México y la mayoría de los pertenecientes al continente africano, la aplicación intradomiciliaria de DDT y otros organoclorados prosiguió durante décadas.

Mientras los gobiernos de los países desarrollados de Europa y Norteamérica trabajaban en la prohibición oficial de plaguicidas OC en sus territorios, continuaron exportándolos a países en desarrollo provocando lo que popularmente se conoció como “el círculo del veneno”, una situación en la que los plaguicidas eran utilizados en cultivos de exportación de los países en desarrollo y así regresaban como residuos⁷ en los alimentos importados al país donde habían sido fabricados (Bejarano, 2004).

El Programa Ambiental de las Naciones Unidas (UNEP, por sus siglas en inglés) en su sesión del año 2000 en Johannesburgo, negoció un tratado con los diplomáticos representantes de 122 naciones cuya misión consistió en establecer los requerimientos para proteger a las generaciones presentes y futuras del cáncer, defectos de nacimiento y otros efectos causados por los contaminantes orgánicos persistentes (COP), muchos de ellos plaguicidas organoclorados (CEC, 2010).

⁶ El paludismo o malaria se considera un grave problema de salud pública a nivel mundial. En 2006 se registraron según las estimaciones unos 247 millones de casos entre 3300 millones de personas en riesgo, produciéndose como resultado casi un millón de muertes, principalmente de menores de cinco años. En 2008 había 109 países con malaria endémica, 45 de ellos en la Región de África de la OMS (WHO 2008).

⁷ De acuerdo con la OMS (1990), se entiende por residuo de plaguicida, aquellas sustancias concretas que se encuentran en los alimentos, los productos agrícolas o los piensos como resultado del uso del plaguicida. El término incluye tanto los derivados del plaguicida, como los productos de conversión, los metabolitos, los productos de reacción y las impurezas que se consideran de importancia toxicológica (Olea y Fernández, 2001).

En 2001, 151 países firmaron el Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes, promovido por la ONU, para establecer medidas que disminuyeran la presencia de 12 COP mediante acciones de restricción o prohibición de su producción y uso, así como para disminuir su generación por fuentes no intencionales (INE 2008a) (Tabla 2).

Tabla 2. Lista de los 12 contaminantes orgánicos persistentes (COP) incluidos en el Convenio de Estocolmo

Plaguicidas *	Productos industriales	Productos de generación no intencional
Aldrín	Bifenilos policlorados (BCP)	Dibenzo-p-dioxinas policloradas (PCDD)
Clordano	Hexaclorobenceno (HCB)	Dibenzo-p-furanos policlorados (PCDF)
DDT		Bifenilos policlorados (BCP)
Dieldrín		Hexaclorobenceno (HCB)
Endrín		
Heptacloro		
Hexaclorobenceno (HCB)		
Mirex		
Toxafeno		

* Todos los plaguicidas enlistados corresponden al grupo de los organoclorados. Fuente: INE 2008a

Este acuerdo fue producto de una amplia discusión en foros internacionales, comenzando desde 1979, con la Convención sobre la Contaminación Atmosférica Transfronteriza a Larga Distancia (CLRTAP), la conformación de organizaciones civiles (p.e. la Red Ciudadana Acción sobre Plaguicidas: PAN, por sus siglas en inglés) y la firma de otros acuerdos internacionales como la Convención de Basilea (1989) y el Convenio de Rotterdam (1998), el primero para el control del movimiento transfronterizo de residuos peligrosos y el segundo sobre el procedimiento de consentimiento fundamentado previo para la importación de sustancias químicas peligrosas y plaguicidas.

La detección de residuos de plaguicidas organoclorados en tejido adiposo humano generó una fuerte preocupación (Waliszewsky *et al.*, 2000). En el Convenio de Estocolmo se asentó que las medidas contempladas con respecto a los COP atendían al hecho de que la exposición a estos compuestos podría conllevar efectos graves sobre la salud incluyendo algunos tipos de cáncer, disfunciones en los sistemas inmune y reproductivo, mayor susceptibilidad a enfermedades y probable disminución en la capacidad intelectual (SCPOP 2009).

2.2. MÉXICO EN EL CONVENIO DE ESTOCOLMO

En 1959 el país se convirtió en el principal productor de DDT en América Latina que, junto con el hexaclorobenceno (HCB) y el toxafeno fueron los insecticidas más demandados a finales de la década de los años 60 (Albert, 1996; Romero *et al.*, 2009). Con el argumento de impulsar la

agricultura nacional, en 1968 el gobierno mexicano financió la creación de industrias paraestatales dedicadas a la fabricación de agroquímicos (ej. Guanomex más tarde llamada Fertimex y tras su privatización, Tekchem S.A. de C.V.). El bajo precio de los productos y el esquema de créditos institucionales favorecieron la accesibilidad y mayor uso de los mismos. Durante este período, mientras en México había un alto consumo de plaguicidas organoclorados, en Estados Unidos comenzaron a implementarse regulaciones y restricciones al uso de los mismos (López-Carrillo *et al.*, 1996) debido a la evidencia científica que se acumulaba sobre las consecuencias de su uso.

Hasta 1990, año en que fue restringido exclusivamente para el sector salud, el uso doméstico del DDT fue común y cotidiano (Figura 2) (CEC, 2010).



Figura 2. a) Entomólogo Gordon Edwards, apareció en la revista *Esquire* en Septiembre del año 1971, [presuntamente] comiendo una cucharada de DDT, un acto que repitió por lo menos cada semana en sus campañas publicitarias para demostrar la seguridad del DDT. Fuente: Edwards, 2002. b-c) Campañas publicitarias para incentivar el uso del DDT en distintas presentaciones.

Según la FDA, durante los años 70 los productos comestibles importados desde México frecuentemente violaban los niveles permitidos de residuos altamente persistentes, lo que condujo a un esfuerzo por parte del gobierno mexicano para instalar laboratorios que verificaran dichos

productos y certificaran que no excedieran los límites designados por las normas estadounidenses (Albert, 1996; Bradman *et al.*, 2008). Para cumplir con ello, la región norte del país, más desarrollada económicamente y muy dependiente de las exportaciones, empezó a usar nuevos plaguicidas, algunos de los cuales eran más tóxicos, mientras que la parte sur del país, principalmente dedicada a la producción para consumo nacional, continuó aplicando los mismos plaguicidas producidos por Fertimex o filiales de compañías extranjeras hasta principios de los 90's (CEC, 2010).

La Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas, Fertilizantes y Sustancias Tóxicas (CICOPLAFEST) fue creada desde 1988 integrada por la Secretarías de Salud, Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales (Semarnat), Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (Sagarpa) y Secretaría de Economía constituyéndose como la autoridad responsable de regular lo relativo al uso de plaguicidas, incluyendo su registro⁸. El estatus legal de los plaguicidas OC incluidos en el convenio así como los usos para los que anteriormente eran destinados se detallan en la Tabla 3.⁹

Con excepción de Tlaxcala, la Ciudad de México y Baja California Norte, en México el DDT se aplicó intermitentemente desde 1956 y luego sistemáticamente desde 1960 como parte de los programas de salud pública contra el paludismo, aunque también se empleaba como insecticida en grandes cantidades en cultivos agrícolas (López-Carrillo *et al.*, 1996).

En el marco del Acuerdo de Cooperación Ambiental de América del Norte (ACAAN), el cual complementa las disposiciones ambientales del Tratado de Libre Comercio de América del Norte (TLCAN), y de las actividades del Grupo de Manejo Adecuado de Sustancias Químicas de la Comisión para la Cooperación Ambiental (CCA)¹⁰, en 1995 comenzaron a desarrollarse en México los Planes de Acción Regional (PARANes) destinados a la eliminación de los bifenilos policlorados (BPC), del clordano y del DDT en 1997 y en 2007 comenzó a diseñarse el Plan para el HCB (Romero *et al.*, 2009).

Como parte de las acciones de estos PARANes, se promovió la suspensión de la importación y comercialización del clordano (ya que no se producía en México) y en el caso del DDT la suspensión de su uso, producción y comercialización al interior.

El PARAN del DDT resultó una forma de cooperación y compartición de experiencias entre los países de la CCA en la eliminación de esta sustancia (Romero *et al.*, 2009). En el año 2000 su uso fue suspendido de manera oficial implementando una estrategia alternativa integral basada en la participación de la comunidad para la prevención y la mejora de los métodos de diagnóstico y tratamiento del paludismo. Aún no se ha retirado su registro ni se ha prohibido oficialmente.

⁸ "Reglamento en materia de registros, autorizaciones de importación y exportación y certificados de exportación de plaguicidas, nutrientes vegetales y sustancias y materiales tóxicos o peligrosos" (DOF, 2004).

⁹ En la tabla no se menciona que todos, salvo el toxafeno, han sido utilizados en procesos industriales o generados como productos no intencionales durante los mismos (Romero *et al.*, 2009). Por ejemplo el HCB, se presenta como impureza en la formulación de compuestos químicos que contienen cloro, plaguicidas y disolventes, además puede formarse en procesos de combustión por la quema de desechos provenientes de ciudades (ATSDR, 2002a).

¹⁰ CCA es una comisión tripartita creada en 1994 y conformada por Canadá, Estados Unidos y México.

Tabla 3. Uso previo y estatus legal de los plaguicidas OC del Convenio de Estocolmo

PLAGUICIDA	USOS					* ESTATUS LEGAL EN MÉXICO
	Insecticida agrícola	Control de vectores	Termiticida	Rodenticida	Fungicida	
Aldrín	✓		✓			Prohibido desde 1991 ¹
Dieldrín	✓	✓	✓			Prohibido desde 1991 ¹
Clordano	✓		✓			Restringido para uso urbano desde 1992 ³ Uso cancelado en 2009 ²
Endrín	✓		✓	✓		Prohibido desde 1991 ¹
DDT	✓	✓	✓			Autorizado sólo para campañas sanitarias del gobierno federal. Se encuentra en desuso por el Ejecutivo desde el 2000 ¹
Heptacloro	✓	✓	✓			Algunos usos agrícolas permitidos en 1988. Sin registro desde 1991 ²
HCB					✓	Sin registro desde 1991 ²
Mirex	✓		✓			Prohibido desde 1991 ¹
Toxafeno	✓		✓			Prohibido desde 1992 ³

Prohibido: Prohibida su importación, fabricación, formulación, comercialización y uso; Sin registro: en el Catálogo Oficial por lo que su manufactura, uso y comercialización están prohibidos. **Fuente:** elaboración propia con información de ¹Fichas Técnicas del Catálogo Oficial de Plaguicidas (INE 2009); ² versión 5 del Catálogo Oficial de Plaguicidas 2004 (CICOPLAFEST 2009). ³Catálogo Oficial de Plaguicidas 1998 (CICOPLAFEST 1998).

Durante el período 2000-2007, México fue uno de los 6 países integrantes de la región de las Américas de la OPS que tuvo una reducción de entre el 50 y el 74% en la incidencia de paludismo sin el uso de DDT (Carter, 2008). Sin embargo, el intercambio transfronterizo ilegal del plaguicida, por la falta de regulación en otros países¹¹, ha propiciado que en años recientes algunos sectores de la población mexicana lo continúen usando en estados como Yucatán (Romero *et al.*, 2009) y Chiapas (Dra. Leticia Yañez, UASLP, comunicación personal).

El PARAN del clordano, se enfocó en la identificación de una estrategia efectiva para el control de las termitas en México. Fue restringido en 1992 y su uso y producción en América del Norte fue suspendido en 1998 (Romero *et al.*, 2009). Aunque en 2002 el plan se dio por concluido al alcanzar sus objetivos, el grupo de trabajo recomendó que fuera investigada su posible producción y venta ilegal (Castro y Díaz, 2004).

¹¹ Países cercanos como Guatemala y Belice ratificaron el Convenio de Estocolmo hasta 2008 y 2010, respectivamente (SCPOP 2009)

Aunque México ratificó el Convenio de Estocolmo en 2003, un año antes de que entrara en vigor, el aldrín, dieldrín, endrín y mirex, se encontraban prohibidos desde 1991 (INE 2009). Respecto al heptacloro y que no cuentan con registro en el país, es decir que su uso y comercialización no están legalmente permitidos¹², se tienen evidencias de su existencia y de sitios contaminados con toxafeno (Romero *et al.*, 2009).

En 2007 SEMARNAT dirigió los trabajos para desarrollar el PNI (Plan Nacional de Implementación del Convenio de Estocolmo) donde se plantean 8 planes de acción entre los que destacan la creación del SISCOP (Sistema de Información sobre COP), que incluye la elaboración de inventarios, la implementación del plan de acción sobre la eliminación de la liberación al ambiente de plaguicidas COP y el plan de acción para la evaluación de efectos a la salud y el ambiente por presencia de COP, que de acuerdo con el INE (2007) incluye la medición periódica en sangre, leche materna y aire así como la evaluación de las tendencias. en matrices ambientales, indicadores biológicos y poblaciones humanas. En el mismo año se creó el PRONAME (Programa Nacional de Monitoreo y Evaluación Ambiental), como resultado de la participación de académicos, activistas ambientales y representantes de los sectores de gobierno involucrados, con el objetivo de constituirse en un proyecto de largo plazo para el monitoreo de las sustancias tóxicas y persistentes

¹² Los únicos plaguicidas cuya importación, comercialización y uso están permitidos en México, son los que han sido registrados por la CICOPLAFEST (CICOPLAFEST 2009).

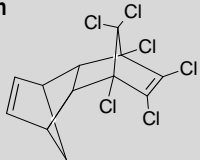
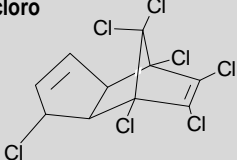
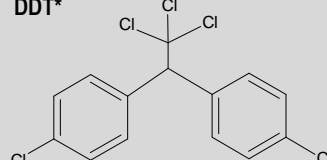
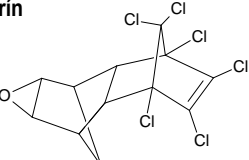
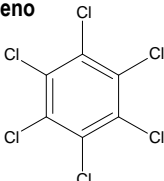
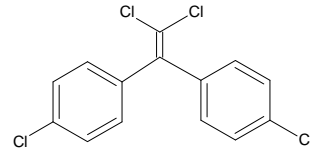
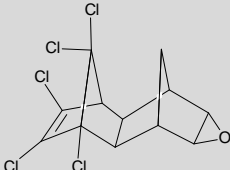
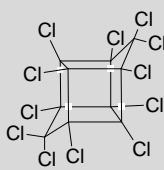
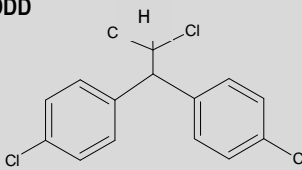
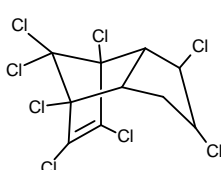
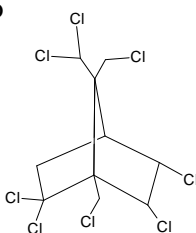
3

PLAGUICIDAS ORGANOCLORADOS PERSISTENTES

3.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Los plaguicidas organoclorados (OC) son hidrocarburos halogenados (Tabla 4). Los enlaces a átomos de cloro brindan estabilidad a las moléculas y, aunado a su baja polaridad, impide su rápida degradación por lo que al liberarlos se depositan y transportan, manteniendo sus propiedades físicas y químicas durante un periodo largo, incluso hasta décadas, es decir, poseen una vida media elevada¹³.

Tabla 4. Estructuras de los plaguicidas organoclorados del Convenio de Estocolmo

NOMBRE -ESTRUCTURA QUÍMICA		
Aldrín 	Heptacloro 	DDT* 
Dieldrín 	Hexaclorobenceno (HCB) 	DDE 
Endrín 	Mirex 	DDD 
Clordano 	Toxafeno 	

* El grado técnico de DDT contiene *p,p'*-DDT (85%), *o,p'*-DDT (15%) y *o,o'*-DDT (cantidades traza). Sin embargo, el producto comercial también puede contener DDE y DDD (en sus dos formas isoméricas *p,p'*- y *o,p'*-) como contaminantes (ATSDR, 2002c).

¹³ La vida media de un compuesto se define como el tiempo que transcurre para que la mitad de la cantidad de una sustancia sea degradada en un ambiente determinado y bajo condiciones específicas (temperatura, humedad, tipo de suelo, entre otras).

Aunque los criterios para definir la persistencia de un plaguicida varían de acuerdo con la legislación de cada país, en el anexo D del Convenio de Estocolmo están asentados los criterios específicos que deberán ser considerados para validar si una sustancia es persistente, en función del medio físico en el que se disperse (Tabla 5).

Tabla 5. Vida media de un compuesto persistente en función del medio físico

MEDIO	VIDA MEDIA
Agua	Superior a dos meses
Tierra	Superior a seis meses
Sedimentos	Superior a seis meses

Fuente: SCPOP (2001)

3.2. TRANSPORTE Y DEPÓSITO EN EL AMBIENTE

Los COP son semivolátiles lo que propicia su alta movilidad hacia sitios remotos desde donde fueron liberados. Los que persistan más tiempo en el ambiente tendrán mayor probabilidad de interactuar con los diversos elementos que conforman los ecosistemas. Si su vida media es superior a la frecuencia con la que son aplicados, los plaguicidas tienden a acumularse.

Las propiedades físico-químicas de los COP influyen en su capacidad de transporte ambiental pero factores como la temperatura y la humedad son determinantes para su comportamiento y destino.

Algunas de las propiedades físico-químicas de los plaguicidas organoclorados (ANEXO 1) que más influyen en su comportamiento ambiental, su distribución en suelos y cuerpos de agua son (INE-SEMARNAP 1996):

- a) Solubilidad en agua: cuando es menor a 25 mg/l, como los organoclorados, son muy poco solubles y tienden a inmovilizarse en suelos o concentrarse en los organismos vivos. Sin embargo, los suelos llegan a ser arrastrados por escurrimientos y procesos erosivos hacia los cuerpos de agua, por lo que comúnmente afectan sistemas acuáticos permaneciendo unidos a los sedimentos.
- b) Coeficiente de partición: el coeficiente de partición octanol/agua representa la solubilidad relativa de un compuesto ya que mide la distribución del mismo entre dos disolventes inmiscibles. Las sustancias cuyos coeficientes de partición octanol/agua son mayores de 4.3 pueden incorporarse de manera importante a las cadenas tróficas, por ejemplo DDT, HCB, aldrín y dieldrín.
- c) Presión de vapor: Los plaguicidas con una presión de vapor superior a 10^{-3} mm de Hg a 25°C son muy volátiles, tienen gran movilidad y se dispersan hacia la atmósfera; los que

tienen presiones entre 10^{-4} y 10^{-6} mm de Hg a 25°C son menos móviles; los no volátiles, que son más persistentes en suelos y agua, presentan presiones de vapor menores a 10^{-7} . Las características de los plaguicidas organoclorados los ubican básicamente en estas dos últimas categorías.

- d) Estabilidad química: Los compuestos con una baja estabilidad química tienden a ser degradados por distintos procesos químicos (hidrólisis, oxidación, isomerización) y fotoquímicos que usualmente reducen su persistencia y toxicidad aunque en ocasiones generan productos secundarios más persistentes. En general se considera que los organoclorados poseen alta estabilidad

Al ser liberados en un sistema ambiental pueden participar en ciclos de evaporación y depositación que les permiten transportarse con los vientos hasta miles de kilómetros de distancia de sus fuentes de origen contaminando no sólo el ámbito local sino también el global.

En climas tropicales los COP tienen una volatilización más rápida ya que pasan de la fase líquida a la de vapor y son fácilmente transportados por el aire hasta zonas más frías e incluso árticas ya que las temperaturas bajas favorecen su depósito en la superficie terrestre. El cambio a fase líquida permite la unión de los COP a partículas suspendidas en la atmósfera que eventualmente caen junto con la lluvia o la nieve (Figura 3) (Albert, 1997).

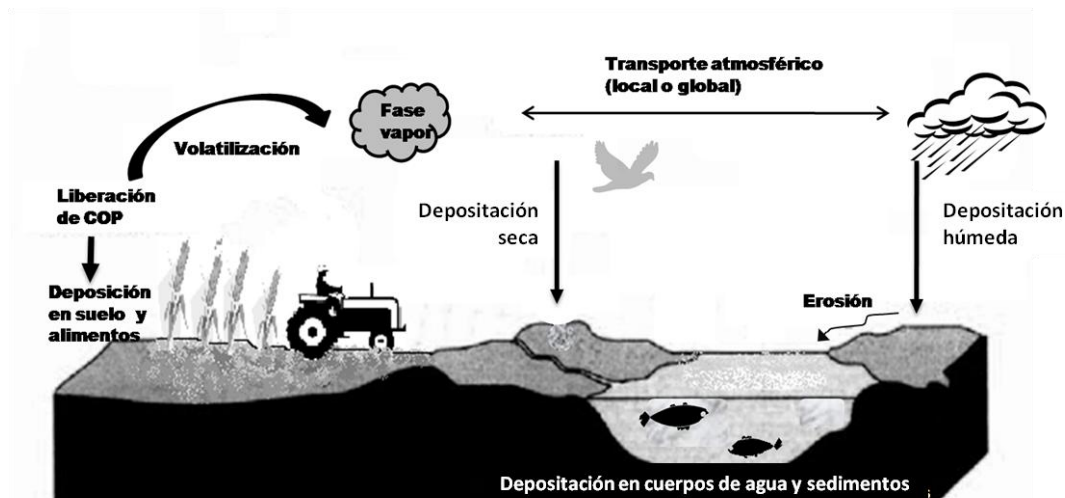


Figura 3. Diagrama de la dinámica general en el ambiente de un plaguicida perteneciente al grupo de los COP.

La persistencia de los contaminantes orgánicos lipofílicos tiende a ser mayor en suelos pesados, con altos contenidos de arcillas y/o materia orgánica. En el agua tienden a asociarse con las partículas, principalmente sedimentos y en ocasiones también pueden permanecer en la superficie formando películas (Deogracias *et al.* sin fecha).

La lipofilicidad de los plaguicidas OC aumenta su biodisponibilidad ya que al estar en contacto con los seres vivos son almacenados en los tejidos, principalmente en el adiposo, desde donde son paulatinamente movilizados, unidos a lípidos y lipoproteínas, a través del suero sanguíneo (Walizewsky *et al.*, 2001). Además, debido a su lenta excreción y resistencia a la biotransformación tienden a biomagnificarse a través de las redes tróficas, alcanzando en ocasiones concentraciones muy elevadas en los niveles tróficos superiores (Figura 4).

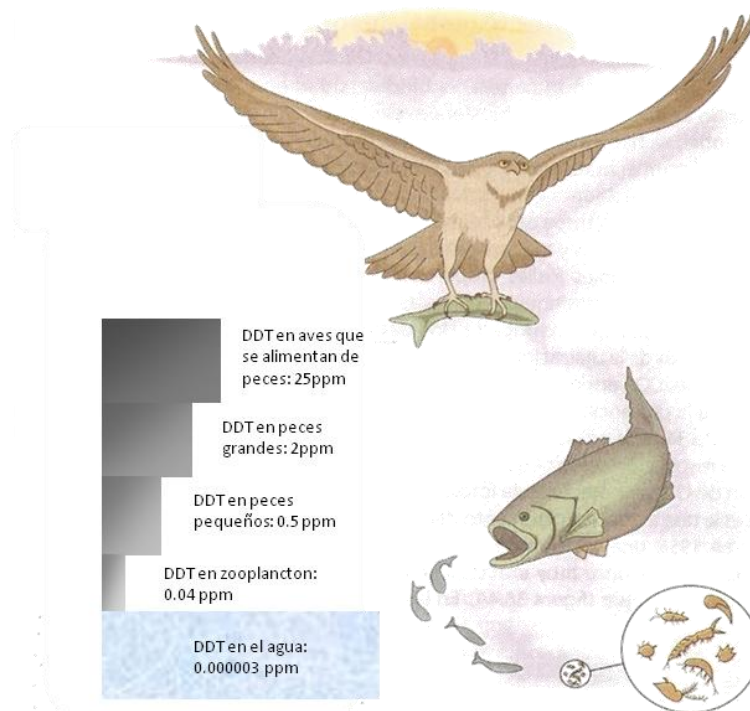


Figura 4. Biomagnificación del plaguicida DDT en una cadena alimenticia.
Fuente: Modificado de Campbell *et al.* (2001)

Los organismos en distintos ecosistemas pueden estar en contacto con estos contaminantes a través del alimento, el agua, directamente por el aire y las superficies sólidas con las cuales estén en contacto. Además, por la movilidad que tienen algunas especies animales (aves migratorias, peces y tortugas marinas), los contaminantes acumulados en sus tejidos pueden ser transportados hasta áreas lejanas en las cuales también forman parte de la red trófica (Deogracias *et al.*, sin fecha; Martínez y Yarto, 2004).

De acuerdo con Deogracias *et al.* (sin fecha), datos obtenidos en América en 1998, demuestran la capacidad de movimiento de los insecticidas a través de suelo, agua, sedimentos, aire, alimentos y la biota. El 90% de los estudios efectuados en aves, mamíferos y reptiles del continente, mostraron resultados positivos para la presencia de DDT y/o sus metabolitos, al igual que el 80% de los estudios con reportes en peces y sedimentos y 50% de los de agua (Deogracias *et al.*, sin fecha). Mediante biomarcadores de exposición diversos estudios han descrito la presencia de dichas sustancias en muestras de seres humanos y organismos silvestres (Torres-Sánchez *et al.*, 2007a; Turusov *et al.*, 2002).

No debe soslayarse la contribución del componente humano en el desarrollo de estos fenómenos pues aun cuando ciertos plaguicidas OC se encuentran prohibidos en muchos países desde hace años, hay países signatarios que reconocen no tener controles para evitar el uso ilegal de los plaguicidas. En otros países, la palicación, producción, importación y exportación de algunos plaguicidas sujetos al Convenio de Estocolmo aún es legal (ya sea porque no se han adherido al acuerdo o han obtenido exenciones a su eliminación)¹⁴ (SCPOP, 2009).

Por otro lado, cuando los COP entran a una vía de biotransformación o son parcialmente degradados en el medio, se originan productos más persistentes y peligrosos que el compuesto original. El p,p'-DDT (principal forma isomérica del DDT) es bioquímicamente desclorado en los tejidos humanos a p,p'-DDE, uno de los principales metabolitos, que también suele ser ingerido directamente por la previa degradación del DDT en el ambiente, se almacena en el tejido adiposo¹⁵ (ANEXO 2) (Waliszewski *et al.*, 2001). El aldrín genera dieldrín como producto de su metabolismo (ATSDR 2002b) (ANEXO 3) y en el caso del heptacloro, cerca del 20% es metabolizado en cuestión de horas a epóxido de heptacloro (ATSDR 2007).

3.3. TOXICIDAD

En general los COP son considerados como compuestos altamente tóxicos ya que poseen características capaces de ocasionar efectos adversos a la salud o al ambiente (INE, 2008).

Específicamente, los plaguicidas OC en condiciones de exposición aguda actúan como compuestos neurotóxicos perturbando la transmisión normal de impulsos a lo largo de las terminaciones nerviosas y/o a través de la sinapsis (Walker *et al.*, 1996).

Sin embargo, los efectos de los contaminantes ambientales en la salud son sutiles debido a que usualmente ocurren como respuesta a concentraciones que no se espera que produzcan los síntomas de la toxicidad generando graves efectos crónicos no letales; los efectos ligeros a nivel individual debido a la exposición crónica podrían impactar de manera importante a nivel poblacional (Ribas *et al.*, 2003).

Albert (1997) y Díaz-Barriga (sin fecha) describen, con base en una extensa revisión, algunos efectos de los COP más ampliamente distribuidos en el ambiente (incluidos clordano, HCB, toxafeno y DDT) entre los que pueden mencionarse la inducción de inmunodeficiencia, una causa probable del aumento en la mortalidad de mamíferos marinos como foca común, marsopa, delfines, ballenas beluga, deficiencias reproductivas en mamíferos como el visón y consecuencias adversas sobre las poblaciones de aves (principalmente rapaces) al causarles la muerte directa o por adelgazamiento del cascarón del huevo, la inducción de enzimas hepáticas, aumento en el metabolismo de

¹⁴ En el anexo A del convenio de Estocolmo se establecen los lineamientos sobre las exenciones a la eliminación de los plaguicidas COP en su producción, uso, importación y exportación, de carácter específico y transitorio.

¹⁵ Para ser excretado el DDT es lentamente desclorado y oxidado por monooxigenasas dependientes de citocromo p450 a metabolitos intermediarios, de los cuales el p,p'-DDE es uno de los más persistentes en mamíferos (Mendonça *et al.*, 2007). Se ha estimado que la vida media de DDE en suero sanguíneo es 2.5 años aproximadamente (Ferreira *et al.*, 2011)

esteroides, bioconcentración de productos tóxicos en tejidos y disminución de la capacidad reproductiva. El DDT es particularmente tóxico para las especies acuáticas (invertebrados, peces y mamíferos) especialmente en los estadios tempranos.

Sobre la salud humana, la evidencia científica permite afirmar que los plaguicidas pertenecientes al grupo de los COP tienen el potencial para causar efectos adversos muy variados, dependiendo de la sustancia y el régimen de exposición, abarcando daños cutáneos, neurológicos, reproductivos, oftalmológicos, cáncer (hepático, pancreático y probablemente de mama), disfunciones inmunitarias, alteraciones hormonales y del desarrollo, entre otros (Bejarano, 2004b; Goldmann *et al.*, 2004; Klassen *et al.*, 2006).

Tan sólo para el DDT, las investigaciones llevadas a cabo en poblaciones ocupacionalmente expuestas han sugerido que éste podría jugar un papel importante en la etiología del cáncer pancreático y leucemias, además de producir alteraciones en la función reproductiva (p.e. decremento en el conteo espermático, incremento en la frecuencia de nacimientos prematuros o malformaciones congénitas) y disminución en la duración de la lactancia (Turusov *et al.*, 2002).

Aún no se cuenta con la suficiente información sobre cómo la exposición crónica a los plaguicidas afecta a los seres humanos pero, como será descrito detalladamente más adelante, diversas pruebas experimentales tanto *in vitro* como *in vivo* han sido conducidas para tratar de resolver estas interrogantes.

3.4. EXPOSICIÓN HUMANA A PLAGUICIDAS

La mayoría de los casos de intoxicación por plaguicidas afectan a trabajadores agrícolas, lo cual se explica porque están en contacto directo y frecuente con esas sustancias químicas, en ocasiones a dosis muy elevadas, al realizar su preparación o dilución, al aplicarlas a los cultivos y al trabajar en las tierras o huertos donde fueron utilizados¹⁶.

Sin embargo, en los países desarrollados están prohibidos los plaguicidas más peligrosos o se utilizan bajo estricta supervisión y el personal agrícola que manipula estas sustancias usa indumentaria y equipos de seguridad (Figura 5). En los países con *economías emergentes* no siempre se aplican estas medidas. Frecuentemente los agricultores no tienen el equipo adecuado, el clima es demasiado caluroso y/o húmedo para portar la indumentaria apropiada, no siempre disponen de acceso inmediato a instalaciones para lavarse tras las jornadas de trabajo por lo que suelen portar todo el día la ropa con que trabajaron y consumen alimentos con las manos contaminadas por agroquímicos (Figura 6) (INE 2009).

¹⁶ Se estima que de los 1 a 5 millones de casos de intoxicaciones por plaguicidas que ocurren al año, 20 000 son fatales para los trabajadores agrícolas (Goldmann *et al.*, 2004).



Figura 5. Indumentaria de protección en curso de capacitación para aplicación de plaguicidas
Foto: CL Competencias laborales



Figura 6. Uso de plaguicidas en México (2010)
Foto: Arellano-Aguilar, O.

El fenómeno de la migración de jornaleros agrícolas al interior de México para ser contratados en campos de cultivo durante algunos meses, generalmente implica que se desplace toda la familia (incluyendo niños y mujeres en etapa reproductiva) para participar en conjunto en la labor, son instalados en viviendas aledañas a los cultivos y normalmente no cuentan con servicios de atención médica (Aguirre, 2009; Palacios-Nava y Moreno-Tetlacuilo, 2004) (Figura 7a). También los campesinos que trabajan en tierras de su propiedad utilizan plaguicidas sin la suficiente información sobre las medidas de seguridad para disminuir los riesgos a la salud. En tales escenarios la exposición a los agroquímicos utilizados en los cultivos puede ser a distintas frecuencias e intensidades (Palacios-Nava y Moreno-Tetlacuilo, 2004). Las familias de los campesinos, en particular los niños y lactantes, están también muy expuestos a los plaguicidas (Figura 7b) (INE 2009).



Figura 7. Situación de los jornaleros indígenas migrantes en los campos de tabaco en Nayarit, México. a) Familia trabajando en los campos agrícolas. b) Estancia cercana de menores a productos agrícolas tratados con plaguicidas. *Fotos: Proyecto “Huicholes y plaguicidas”*

La proximidad a cultivos tratados con plaguicidas ha sido asociado con mayores concentraciones de los mismos en el aire y en el polvo de las casas (Rull *et al.*, 2009). En muchos países, incluyendo México, los campos de cultivo en los que se utilizan plaguicidas no están alejados de los sitios de vivienda o esparcimiento, los niños acompañan o participan en las actividades agrícolas de la

familia o transportan productos tratados con plaguicidas para el comercio local (Goldmann *et al.*, 2004).

De manera particular, las poblaciones humanas están expuestas a los plaguicidas OC debido a su permanencia residual en el ambiente. Plaguicidas como el HCB y p,p'-DDE son compuestos ampliamente dispersos en el ambiente (Covaci *et al.*, 2002). En países en desarrollo aún hay una alta exposición a residuos de insecticidas como DDT y HCH, los cuales están muy presentes en los alimentos (Aballe *et al.*, 2008; Jaga *et al.*, 2003; Turusov *et al.*, 2002). La acumulación de DDT en suelos, acuíferos y en la cadena alimentaria ha sido tal que hoy día no existen poblaciones humanas que no muestren niveles significativamente importantes del plaguicida y sus derivados en grasas y tejido adiposo¹⁷ (Olea y Fernández, 2001; Smith, 1999) lo que incluye la grasa subcutánea, tejido mamario, cerebro y las glándulas adrenales (López-Carrillo *et al.*, 1996).

De acuerdo con el Diagnóstico Nacional sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes (Romero *et al.*, 2009), en México aun hay muchas zonas contaminadas con COP que requieren remediación¹⁸, además de que existen almacenes de plaguicidas obsoletos¹⁹ que requieren una disposición y eliminación adecuada. Los plaguicidas obsoletos que hayan estado almacenados durante mucho tiempo tienen una probabilidad mayor, por descuido o desatención, de que se dañe su envase y se convierta en una fuente de contaminación (Romero *et al.*, 2009). Por tanto, aunque bajo las leyes mexicanas esté prohibido el uso de casi todos los plaguicidas organoclorados listados en el Convenio de Estocolmo desde 1991, la exposición a éstos en bajas dosis durante largos períodos continúa siendo objeto de investigación.

Aunque en 2007 se realizó un Inventario Nacional de Plaguicidas Obsoletos se considera que es necesario actualizarlo ya que falta incorporar mayor información además de que no se ha contemplado la posibilidad de que haya almacenamiento de éstos por parte de ejidatarios y agricultores que desconozcan las legislaciones vigentes (Romero *et al.*, 2009). Aunado a ello, como se señaló anteriormente, existen reportes de uso ilegal de plaguicidas OC en el país.

La principal exposición no ocupacional a plaguicidas OC ocurre por la inhalación de aire y el consumo de comida, especialmente la de origen animal, que se encuentran contaminados (Figura 8) (Alegria *et al.*, 2005; Glynn *et al.*, 2003; Torres-Sánchez *et al.*, 2007a; Waliszewski *et al.*, 2009). El hígado animal y los productos lácteos han sido señalados como las principales fuentes de

¹⁷ La vida media del DDT en tejido adiposo humano es de aproximadamente 7.5 años y la cantidad en el suero varía de acuerdo a los niveles de lípidos circulantes en sangre (López-Carrillo *et al.*, 1996). Una vez que cesa el uso de DDT le toma de 10 a 20 años al cuerpo excretarlo (Jaga *et al.*, 2003)

¹⁸ En el período de octubre a diciembre de 2009 se eliminaron 87 toneladas de suelos y empaques contaminados con DDT del total inventariado en el PNI (SEMARNAT, 2010), sin embargo no se señalan los sitios de donde fueron removidos.

¹⁹ Anterior a la firma del Convenio realizada en el 2001, México había prohibido la importación, fabricación, formulación, comercialización y uso de los plaguicidas COP regulados por el Convenio, por lo que las existencias de plaguicidas COP en el país son consideradas como obsoletas, que de acuerdo con el artículo 35 del Reglamento de la LGPGIR, son considerados como residuos peligrosos y por tanto su manejo integral, incluyendo su disposición final, es responsabilidad del propietario o poseedor y debe realizarse conforme a las disposiciones jurídicas que resulten aplicables.

exposición alimentaria en humanos, cifrándose entre un 60-85% del consumo diario, aunque también el consumo de pescado y otro tipo de carnes han sido indicativos de una mayor exposición (Herrera *et al.*, 1996; Prado *et al.*, 1998; Torres-Arreola *et al.*, 1999). Destaca la leche debido a que forma parte importante de la dieta infantil.

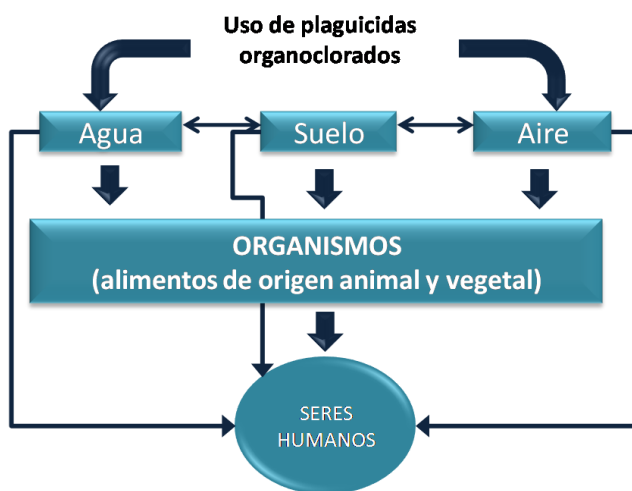


Figura 8. Rutas de exposición humana a plaguicidas organoclorados. Las personas pueden tener exposiciones múltiples de manera crónica. Fuente: modificado de Przyemba *et al.* (2000)

Una vez que estos penetran al organismo, circulan unidos a los lípidos sanguíneos y posteriormente se depositan en el tejido adiposo desde donde son eventualmente liberados hacia el flujo circulatorio. En el suero sanguíneo son transportados²⁰, en unión con la albúmina o con fracciones de lipoproteínas (Waliszewski *et al.*, 2001).

Los principales mecanismos de transporte de OC hacia las células son la difusión pasiva a través de la membrana celular y por endocitosis, mientras que el eflujo ha sido más difícil de caracterizar puesto que dependiendo de los sistemas de prueba se ha observado diferente actividad en los tipos de lipoproteínas que participan en el transporte hacia afuera de la célula (Hjelmborg *et al.*, 2008). Para el DDT la evidencia indica que su transporte a través de las membranas celulares es principalmente de tipo inespecífico (difusión pasiva y por unión a la membrana celular) (Mangelsdorf *et al.*, 1987).

²⁰ 75% de Σ DDT se encuentra en la fracción de plasma de la sangre entera y menos del 18% del DDT y DDE se asocia a los eritrocitos (Bouwman *et al.*, 1992)

3.4.1. El desarrollo prenatal y la infancia: etapas de susceptibilidad

Durante las distintas etapas de la vida, desde la concepción hasta la vejez, los seres humanos se encuentran en condiciones que influyen en la susceptibilidad por exposición a xenobióticos (Klaassen *et al.*, 2006). Particularmente, estudios experimentales han demostrado diferencias entre los organismos juveniles y adultos en la respuesta a la exposición a plaguicidas (NRC, 1993). Aun cuando diversas instancias han hecho un llamado para realizar investigaciones al respecto, no se conoce con certeza si los infantes difieren de los adultos en cuanto a su susceptibilidad a los efectos nocivos de la mayoría de los plaguicidas incluidos en el Convenio de Estocolmo (CEC, 2003).

El desarrollo prenatal implica una serie de cambios orquestados por una cascada de factores que regulan la transcripción de genes. Las señales inter e intracelulares fundamentales para conseguir un desarrollo normal dependen de una compleja regulación para la formación de todos los órganos, así como la diferenciación, crecimiento y maduración fisiológica de los tejidos (Klaassen *et al.*, 2006). El desarrollo prenatal es por tanto una etapa de susceptibilidad ya que si alguno de estos procesos es afectado, como puede ocurrir por la exposición a xenobióticos, aumenta el riesgo de que el organismo desarrolle anomalías estructurales, deficiencias funcionales y alteraciones en el crecimiento/maduración, que pueden manifestarse temprana o tardíamente en el curso de la vida (NRC, 1993). Las complicaciones pueden ser de tal magnitud que deriven en la muerte fetal o infantil. Una forma frecuente de exposición a los plaguicidas OC, y que socialmente podría considerarse inadvertida, ocurre justamente durante este periodo crítico.

El crecimiento del embrión/feto, desde una estructura microscópica hasta un organismo de 3.5 kg al final de nueve meses, demanda una gran cantidad de nutrientes (Weier *et al.*, 2008). La placenta es un órgano muy permeable a diversos compuestos, no obstante para muchos otros puede actuar como una barrera (Myren *et al.*, 2007) ya que participa en el metabolismo de los xenobióticos que ingresan al organismo de la mujer gestante, lo cual reduce la posibilidad de que produzcan efectos nocivos en el organismo en desarrollo. Este órgano presenta una maquinaria enzimática capaz de llevar a cabo reacciones de fase I y fase II que, del mismo modo que en los órganos adultos, pueden generar protección en los procesos de desintoxicación, al facilitar la excreción de los xenobióticos, o pueden generar daño si las reacciones conducen a la formación de metabolitos más tóxicos o reactivos que el compuesto original.

Tanto en la placenta como en el feto la actividad enzimática que se presenta es baja (Waliszewski *et al.*, 2000b) y el espectro de los sustratos de éstas también es menor en comparación con el hígado (Myren *et al.*, 2007). Por ejemplo, los citocromos P450 (CYPs) en la placenta tienen una menor expresión, aproximadamente 10% de la encontrada en el hígado adulto, además de que no están presentes todas las isoformas (Weier *et al.*, 2008)²¹. El tipo y cantidad de CYPs así como la capacidad metabólica de la placenta, varían dependiendo de la etapa de gestación, el estado de salud de la madre, factores del estilo de vida y variaciones genéticas (Weier *et al.*, 2008).

²¹ En general hay una mayor expresión de isoformas durante el primer trimestre, presumiblemente cuando existe un mayor riesgo a los efectos de teratógenos. En la placenta al final del embarazo han sido detectados RNAm de CYP1A1, 1B1, 2E1, 2F1, 3A3-7 y 4B1 aunque a nivel de proteína únicamente han sido caracterizados CYP1A1, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7 y 4B1 (Syme *et al.*, 2004)

Los compuestos químicos altamente lipofílicos, como los plaguicidas OC, tienen pocas limitantes para atravesar la placenta mediante la difusión pasiva (Syme *et al.*, 2004; Waliszewski *et al.*, 2000b) lo cual ha sido ampliamente documentada en estudios epidemiológicos. En la sección 4.1 serán analizados los estudios hechos en poblaciones mexicanas que aportan evidencias de exposición *in utero* a plaguicidas organoclorados.

Durante los primeros dos trimestres del embarazo se favorece la acumulación de los lípidos en el tejido adiposo materno debido a que aumenta su consumo en la dieta e incrementan la lipogénesis en el hígado y la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) al exterior de los tejidos. La LPL es una enzima presente en la superficie de las células adiposas la cual captura las lipoproteínas²² ricas en triglicéridos a los cuales hidroliza en ácidos grasos y glicerina para ser introducidos y almacenados en las células donde posteriormente son reconvertidos a triglicéridos (Nelson *et al.*, 2008).

Por el contrario, durante el tercer trimestre del embarazo se incrementa drásticamente la actividad lipolítica en el tejido adiposo materno, liberando así los depósitos de grasa y reduciendo su acumulación. Los productos liberados hacia el flujo sanguíneo son transportados al hígado en el que, tras una serie de procesos, son re-esterificados para formar triglicéridos que serán liberados hacia el suero sanguíneo conformando lipoproteínas. Al llegar a la placenta, no la atraviesan directamente sino que son capturadas mediante receptores de lipoproteínas. Los triglicéridos que las constituyen son hidrolizados por lipoproteinlipasas, fosfolipasas y lipasas intracelulares, permitiendo entonces su entrada y liberación hacia el feto (Herrera *et al.*, 2006).

El aumento de la concentración de triglicéridos en el suero materno, que llega a ser entre 200 y 400%, puede causar la redistribución de los compuestos lipofílicos (Wang *et al.*, 2009). Los plaguicidas OC son liberados, desde su almacenamiento en el tejido adiposo materno, hacia el flujo sanguíneo en el que son transportados con las lipoproteínas que pueden llegar hasta la placenta (Figura 9a) (Waliszewski *et al.*, 2002a).

Se ha encontrado que la correlación de los niveles de DDE o de HCB entre el tejido adiposo y el suero materno es alta, en cambio otros plaguicidas organoclorados (p.e. HCH) han mostrado una correlación muy baja entre ambas matrices (Waliszewski *et al.*, 2000b).

Las sustancias que cruzan la placenta por difusión pasiva, es decir las más liposolubles, alcanzan el equilibrio materno-fetal, es decir, eventualmente la concentración plasmática del compuesto en la madre y en el feto llega a ser la misma (Klaassen *et al.*, 2006; Waliszewski *et al.*, 2000a), a menos que la transferencia sea demasiado lenta como para que el equilibrio sea alcanzado (Syme *et al.*, 2004). La cantidad del compuesto que cruce la placenta en un tiempo dado dependerá de su concentración en la circulación materna, sus propiedades fisicoquímicas y las propiedades de la placenta. Sin embargo, la transferencia de una sustancia lipofílica implica que primero ésta traspase

²² Las lipoproteínas son complejos de lípidos y proteínas transportadores de lípidos en el cuerpo. Se dividen en categorías conforme a su densidad: quilomicrones 0.95 g/ml, VLDL 0.95–1.006 g/ml, lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) 1.006–1.019 g/ml, lipoproteínas de baja densidad (LDL) 1.019–1.063 g/ml, lipoproteínas de alta densidad (HDL) 1.063–1.21 g/ml. La fracción de albúmina y ácidos grasos (BF) presenta 41.2810 g/ml (Hjelmborg *et al.*, 2008)

el tejido placentario por lo que si su afinidad por el tejido es alta podría no ser realmente liberada al siguiente compartimiento (Syme *et al.*, 2004).

Los plaguicidas organoclorados alcanzan de forma efectiva la circulación fetal. Los tres tejidos fetales en los que más se concentran el *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE y *p,p'*-DDD son el riñón, el corazón y el tejido adiposo (aunque para el *p,p'*-DDT las suprarrenales son igualmente importantes) (Díaz-Barriga, sin fecha). La evidencia experimental muestra que también hay acumulación de DDE tanto en el hígado como en el cerebro fetal (Torres-Sánchez *et al.*, 2007b).

Tras el alumbramiento, la unión de los compuestos lipofílicos a la grasa endógena que es incorporada en la leche materna, permite que este fluido sea un mecanismo de excreción de los plaguicidas organoclorados en el organismo materno y una fuente de exposición para el lactante (Figura 9b).

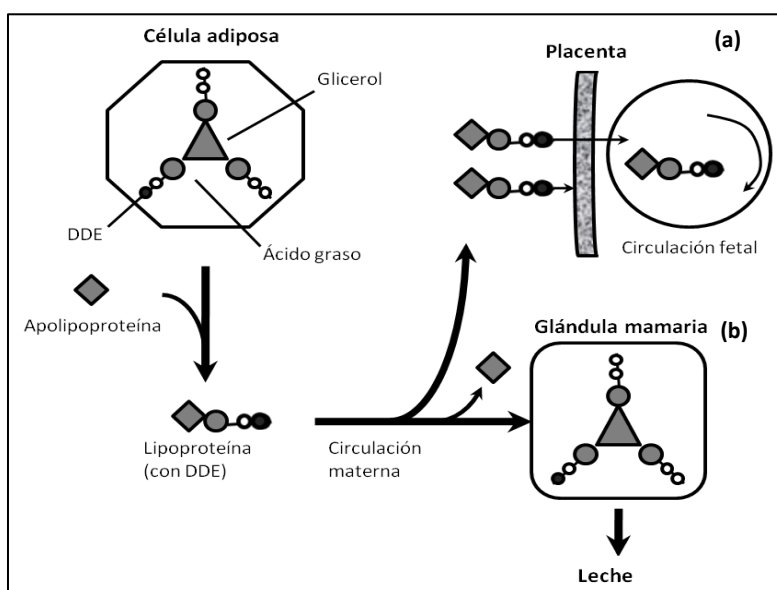


Figura 9. Representación esquemática de un mecanismo potencial de la transferencia (a) transplacentaria del DDE o (b) por medio de la lactancia. El DDE puede estar asociado a los triacilglicerol en el tejido adiposo. Su unión a los ácidos grasos posibilita que sea transportado junto con las lipoproteínas, cuya síntesis se potencia durante el embarazo y la lactancia. Fuente: You *et al.* (1999)

Los componentes de la leche materna varían a lo largo de la lactancia adaptándose a los requerimientos nutricionales e inmunológicos del infante a medida que crece por lo que se pueden diferenciar tres períodos (González-Merlo *et al.*, 2006; UNICEF 1995):

- a) Calostro.** Se produce durante los primeros 3 a 4 días después del parto. Es un líquido espeso de alta densidad y poco volumen. Contiene una mayor proporción de proteínas, minerales, inmunoglobulinas (IgA principalmente), antioxidantes y ciertos iones que los otros tipos de leche.

- b) Leche de transición.** Se produce entre el 4^o y el 15^o día posteriores al parto. Las concentraciones de grasa aumentan en promedio hasta los 15 días, al igual que la lactosa. En adelante estos niveles continúan siendo relativamente estables, aunque con bastantes variaciones interindividuales tanto en el contenido total de grasa como en la composición de los ácidos grasos.
- c) Leche madura.** La leche de transición varía día a día hasta alcanzar las características de la leche madura la cual se constituye a partir de la tercer semana y hasta por más de dos años. Los contenidos de colesterol, proteína y fosfolípidos en la leche disminuyen conforme progresa la lactancia mientras que en promedio la grasa aumenta alrededor de 1 punto porcentual desde el calostro hasta la leche madura (Waliszewski *et al.*, 2009)

Es de suma importancia destacar que en la leche humana, los lípidos son los nutrientes más variables (Tabla 6) (UNICEF, 1995) ya que éstos son la vía para el transporte de los plaguicias OC. Las diferencias cualitativas pueden deberse a la dieta, aunque algunos tipos de lípidos no varían aún cuando se incremente su consumo (p.e. ácido araquidónico). En cambio, las variaciones cuantitativas no dependen de la dieta sino de características constitutivas de la glándula mamaria, del ciclo circadiano, del inicio y final de la succión y del tipo de leche de acuerdo al período (Mena *et al.*, 2002).

Tabla 6. Distribución de lípidos en la leche

Parámetro	Calostro	Leche transicional	Leche madura
Lípidos (%)	2	2.9	3.6
Lípidos (g/dl)	3.16	3.49	4.14
Fosfolípidos (mg/dl)	35	31	27
Porcentaje de fosfolípidos respecto a los lípidos totales	1.1	0.9	0.6
Colesterol (mg/dl)	29	20	13.5

Fuente: Modificado de Lawrence *et al.*, 2007

Los principales lípidos de la leche humana son los triacilgliceroles, fosfolípidos, ácidos grasos y esteroides, de los cuales los primeros constituyen más del 98% de los lípidos totales y presentan una amplia variación en cuanto a los ácidos grasos que los componen (Mena *et al.*, 2002).

Los lípidos de la leche materna se sintetizan en el retículo endoplásmico de las células alveolares o se obtienen por captación de triglicéridos y ácidos grasos del plasma (Figura 10).

Los ácidos grasos almacenados en el tejido adiposo pueden ser transportados a las células mamarias sin esterificación unidos a la albúmina; los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga pueden provenir de la dieta actual, de los depósitos de grasa materna o de la síntesis endógena (Mena *et al.*, 2002; del Prado *et al.*, 2001).

Los ácidos grasos de cadena larga proceden principalmente de la dieta y son absorbidos en el intestino y reesterificados en triacilgliceroles. Entran a la circulación como quilomicrones y son rápidamente transferidos a la leche (Aguilar, 2005; Lawrence *et al.*, 2007).



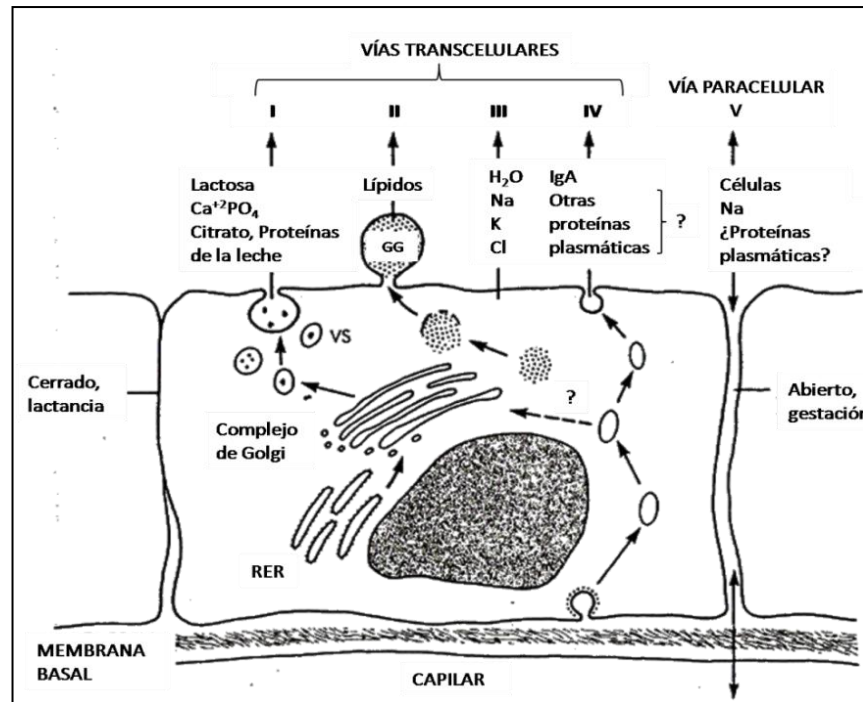
Figura 10. Anatomía de la mama humana

Los triglicéridos provienen del plasma sanguíneo, aunque durante períodos de ayuno son transportados desde el hígado como lipoproteínas VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), o son sintetizados a partir de la glucosa intracelular oxidada (vía de las pentosas) (Mena *et al.*, 2002).

Una vez estando en las células secretoras de las glándulas mamarias, por síntesis o por transporte, los lípidos son esterificados en el retículo endoplásmico y son expulsados hacia la leche, emulsionados de la fase acuosa en forma de glóbulos de grasa (GG), complejos con una parte central de lípidos no polares (i.e triacilgliceroles y ésteres de colesterol) rodeados

por una membrana de compuestos bipolares entre fosfolípidos, proteínas, colesterol y enzimas (Lawrence *et al.*, 2007). Los GG se desplazan al polo apical y protruyen la membrana de las células alveolares, quedando recubiertos por proteínas y una pequeña cantidad de citoplasma. Posteriormente son expulsados hacia la luz de los alvéolos para ser incorporados a la leche (González-Merlo *et al.*, 2006; Lawrence *et al.*, 2007) (Figura 11).

Figura 11. Vías para la síntesis de la leche y su secreción en el alveolo mamario. I. Exocitosis de las proteínas y la lactosa en vesículas secretoras (VS) derivadas del complejo de Golgi. II. Secreción de los lípidos de la leche en forma de glóbulos de grasa (GG). III. Secreción de iones y agua a través de la membrana apical. IV. Pinocitosis-exocitosis de inmunoglobulinas. Vía paracelular utilizada por los componentes plasmáticos y leucocitos. Fuente: Lawrence y Lawrence (2007)



Los xenobióticos liposolubles, como plaguicidas OC, acumulados en el tejido adiposo son liberados hacia el flujo circulatorio junto con las grasas. Al llegar al suero sanguíneo ambos son transportados unidos a albúmina y otros transportadores de lípidos como las lipoproteínas, hasta que eventualmente llegan a la glándula mamaria y subsecuentemente son excretados a través de la leche materna (Klassen *et al.*, 2006; Waliszewski *et al.*, 2001). Durante la lactancia la LPL disminuye en el tejido adiposo y aumenta marcadamente en el tejido mamario por acción de la prolactina principalmente (Mena *et al.*, 2002), favoreciendo en el segundo la captación de grasas. De acuerdo con Przyemba *et al.* (2000) los compuestos químicos son transferidos desde el organismo materno hacia la leche dependiendo de sus coeficientes de partición específicos entre el suero y la leche.

En la producción de leche humana aproximadamente el 25% de los ácidos grasos proviene de la dieta de la madre durante el período de lactancia y el 75% restante se moviliza debido al reciclamiento de las grasas endógenas y su incorporación en la glándula mamaria (Waliszewski *et al.*, 2002a). Por ello la contaminación de la leche humana con plaguicidas organoclorados se relaciona estrechamente con el grado de contaminación del tejido adiposo materno.

La leche materna es la vía principal a través de la cual son excretados los OC almacenados en el cuerpo humano (Romieu *et al.*, 2000; Walker *et al.*, 1996) por lo que en el caso de los hombres y las mujeres que no amamantan, la excreción ocurre por la vía urinaria (Torres-Sánchez *et al.*, 2007a) o en las heces fecales (eliminación no-metabólica) (LaKind, 2000). Se estima que la eliminación del 50% de la carga corporal de DDT toma de 6 a 10 años (Smith, 1999) y se podría reducir a menos de 2 años en mujeres que han amamantado (Torres-Sánchez *et al.*, 2007a). Sin embargo, este escenario es factible siempre y cuando haya cesado la exposición a DDT.

En las poblaciones se observa una amplia variación interindividual en cuanto a la concentración de plaguicidas organoclorados excretados a través de la leche materna, incluso cuando se trata de una misma región de estudio. Estas diferencias han sido explicadas por la relación que muestran con los siguientes factores (Harris *et al.*, 2001):

- a) **Edad de la madre.** Las mujeres de mayor edad han estado expuestas, durante el uso o permanencia residual del plaguicida OC, por períodos más prolongados por lo que la carga corporal de plaguicidas se espera que sea mayor.
- b) **Número de partos/lactancia previa.** Los niveles de plaguicidas en leche materna han correlacionado inversamente con el número y la duración de los períodos de lactancia previa, por ser ésta su principal fuente de excreción. La misma tendencia se observa con respecto al número de embarazos anteriores. Se hace la distinción porque no siempre el embarazo está relacionado con un periodo de lactancia materna subsecuente ya que algunas mujeres nunca practican la lactancia al seno de manera exclusiva, tras lo cual suele suspenderse a medida que transcurren las primeras semanas de vida del niño (Vandale-Toney *et al.*, 1997).
- c) **Movilización de grasa.** A lo largo del embarazo las mujeres presentan cambios en los parámetros fisiológicos tales como aumento en el índice de masa corporal (IMC), de

triglicéridos y de lípidos totales en suero (Wang *et al.*, 2009). La movilización de las reservas de lípidos ha sido una de las razones más comúnmente citadas para la transferencia de plaguicidas organoclorados hacia la leche materna. Además, si durante la lactancia el aporte calórico a la madre es insuficiente, se produce una mayor movilización de los depósitos grasos (Lawrence *et al.*, 2007).

- d) Tiempo de muestreo.** En vista del contenido variable de lípidos en la leche desde el inicio de la lactancia, el tiempo que transcurra a partir del alumbramiento para tomar la muestra será un punto importante a considerar en la interpretación de los resultados, lo cual será discutido más adelante.

Factores como el tipo de dieta, el contenido de grasa en la leche y la procedencia de los sujetos de estudio (regiones rural o urbana) así como su ocupación, han mostrado tener relación con las concentraciones de plaguicidas organoclorados en la leche humana, aunque los resultados no han sido concluyentes (Harris *et al.*, 2000).

Durante los primeros seis meses de vida, la leche materna es el alimento esencial del lactante para lograr su óptimo desarrollo. Protege a los bebés de enfermedades infecciosas, estimula el sistema inmunológico, potencia la respuesta del organismo a las vacunas y contiene cientos de enzimas, proteínas y hormonas benéficas para la salud (UNICEF 2009). Por tanto, se vuelve evidente la importancia de evaluar los riesgos que conlleva para el lactante el consumo de la misma cuando se encuentran en ella compuestos químicos que son considerados tóxicos. Debido a su importancia como el primer alimento de un bebé, la concentración de residuos de plaguicidas organoclorados en leche humana ha sido objeto de diversos estudios, de los cuales aquellos realizados en poblaciones mexicanas serán analizados en la sección 4.2.

Entonces, la acumulación de plaguicidas en tejido graso durante la vida de la madre supone una fuente importante de exposición para el hijo, tanto durante la gestación como en la lactancia (Olea y Fernández, 2001).

Ciertas poblaciones de infantes y niños pueden ser sensibles a los efectos de la exposición química por medio de la lactancia debido a factores bioquímicos y fisiológicos tales como la predisposición genética, condiciones médicas crónicas, estado nutricional de la madre y el estado general de la salud (Sonawane, 1995).

Durante la etapa de la infancia, que comprende el primer año de edad, existe especial vulnerabilidad a los tóxicos ambientales (Krajinovic *et al.*, 2002; Mendonça *et al.*, 2007). Los infantes no pueden ser considerados como adultos pequeños ya que algunas características anatómicas o fisiológicas pueden incrementar su exposición o susceptibilidad a un determinado compuesto químico (ATSDR 2002c; Bouwman *et al.*, 1992). Sus cuerpos experimentan un rápido desarrollo, lo que implica entre otras cosas una mayor división celular y que sus capacidades inmunológicas y metabólicas, incluyendo los órganos y sistemas involucrados en mecanismos de desintoxicación, son inmaduras en comparación con los de adultos (Díaz-Barriga, sin fecha; Klaassen *et al.*, 2006). Por ejemplo, los datos sobre exposición prenatal a sustancias como alcohol o

plomo, indican que los efectos nocivos que inducen ocurren en niveles inferiores a aquellos que son tóxicos para los adultos (NRC, 1993).

Además, los infantes realizan actividades distintas a las de los adultos, pasan más tiempo en "microambientes" (gatean por el suelo o la tierra, se introducen las manos u objetos extraños a la boca y levantan el polvo o suciedad al jugar), su dieta varía e incluso consumen más alimento, leche y agua en relación con su peso, por lo que sus patrones de exposición y de riesgo a los COP son distintos (Klaassen *et al.*, 2006; EPA, 2002; Goldmann *et al.*, 2004; Tilson, 1998).

Al respecto, diversos estudios experimentales en animales e investigaciones apartir de accidentes de exposición masiva de humanos a plaguicidas OC han señalado los probables efectos adversos cuando esta exposición ocurre vía transplacentaria o través de la leche materna, sin embargo aun no se tiene información completa para el conjunto de plaguicidas incluidos en el Convenio de Estocolmo (Tabla 7).

Tabla 7. Efectos adversos a la salud por exposición durante el desarrollo prenatal y la lactancia a plaguicidas organoclorados

Plaguicida	Efectos en la salud humana (tipo de exposición)	Efectos observados en modelos experimentales <i>in vivo</i> (tipo de exposición)
Aldrín / Dieldrín	SE	(T): Crías con bajo peso al nacer y algunas con alteraciones en el esqueleto
Clordano	SE	(T):Teratogénico (T) y (LM): Alteraciones en el comportamiento en etapas superiores de desarrollo.
DDT o metabolitos	(T): Nacimientos prematuros Efectos como disruptor endócrino. Abortos espontáneos, nacimientos prematuros, desarrollo intrauterino retardado alteración en la función reproductiva en la madurez (varones) alteración de las funciones psicomotoras y cognitivas durante la infancia y la niñez	(T): Retardo en el crecimiento del feto Alteración de sistema reproductor en ratones macho Dosis bajas causan disminución de la distancia anogenital y la presencia de pezones supernumerarios; en dosis medias o altas provocan hipospadias, criptorquidia y alteraciones epididimarias (resultado probable de la inhibición de receptores androgénicos) Incremento en la mortalidad fetal en roedores. (LM): Afectación al neurodesarrollo (afectación de la densidad de receptores colinérgico muscarínicos de la corteza cerebral ocasionando anomalías de comportamiento en vida adulta). Alteración de sistema reproductor en ratones macho
Heptacloro/ epóxido de heptacloro	(L): Alteración en el rendimiento escolar (formación de conceptos abstractos, percepción visual y la planificación motora) por exposición en la lactancia	(T): Alteraciones del sistema nervioso y el sistema inmunitario (DT): Alteraciones del sistema nervioso y el sistema inmunitario

Tabla 7. Continúa...

Plaguicida	Efectos en la salud humana (tipo de exposición)	Efectos observados en modelos experimentales <i>in vivo</i> (tipo de exposición)
Endrín	SE	(T): Defectos de nacimiento, especialmente la formación anormal de huesos.
Toxafeno	SE	(T): Afecta el desarrollo de crías recién nacidas de hembras expuestas durante la preñez
HCB	(L): Altas concentraciones causaron en infantes alta tasa de mortalidad, convulsiones, debilidad, lesiones en la piel. (DT): Niños pequeños desarrollaron enfermedades cutáneas, alteraciones en el sistema nervioso y anomalías óseas.	(DT): Efectos en el hígado, sistema nervioso y sistema inmunitario a dosis más bajas que en adultos
Mirex	SE	

Tipo de exposición (T): transplacentaria, (LM): por leche materna, (DT): durante el desarrollo temprano. SE: Aunque el aldrín, dieldrín, endrín, clordano, toxafeno y mirex causan defectos congénitos en animales, se desconoce si esto ocurre en seres humanos. Fuentes: elaboración propia con información de ATSDR (1994, 1995, 1996a, 1996b, 2002a, 2002b, 2002c, 2005, 2007); Covaci *et al.* (2002); Flóres-Luévano *et al.* (2003); Koepke *et al.* (2004); Mendonça *et al.* (2007); Ribas *et al.* (2006); Wang *et al.* (2009).

3.4.2. Factores sociales que incrementan la vulnerabilidad

En general, la pobreza continúa siendo el principal obstáculo para tener buena salud, un desarrollo adecuado y calidad de vida en la infancia (Vandale-Toney *et al.*, 1997). Es común que en las zonas de marginación el acceso al agua potable, la infraestructura para el saneamiento básico y servicios de salud, entre otros, se encuentren limitados lo que asociado a la presencia de sustancias tóxicas en el medio²³, incrementa el riesgo de exposición y la probabilidad de sufrir efectos adversos (OPS-OMS, 2007; Sonawane, 1995). Las malas condiciones de higiene pueden acrecentar la mortalidad infantil (Vandale-Toney *et al.*, 1997).

Además, en dichas circunstancias la falta de opciones alimentarias para llevar a cabo una adecuada ablactación propicia que la lactancia sea prolongada. Si se tiene en cuenta que los plaguicidas OC son excretados a través de la leche, la duración del período de lactancia determinará la exposición del infante. No obstante, dicho señalamiento debe considerar que en diversos estudios se ha

²³ Los infantes y niños de familias pobres suelen habitar viviendas más altamente contaminadas y por tanto tener una mayor exposición a los agentes tóxicos ambientales (Goldmann *et al.*, 2004). En la "Región de las Américas" se han caracterizado desigualdades en materia de salud ambiental tanto en zonas rurales, donde se realizan actividades relacionadas con la agricultura, como en las zonas urbanas donde viven los grupos más pobres y marginados (p.e. las "favelas" brasileñas), que suelen hallarse más próximas a residuos peligrosos o zonas contaminadas por ellos (OPS, 2007).

encontrado que en las áreas rurales y en los grupos de bajo nivel socioeconómico, la prolongación de la lactancia al seno materno durante todo el primer año de vida se asocia con una mayor probabilidad de sobrevivir durante ese periodo, y que reducir la duración del amamantamiento podría afectar negativamente la salud de los infantes (Vandale-Toney *et al.*, 1997). En México la duración de la lactancia tiene un promedio de entre 1.2 a 1.6 años aunque los patrones de lactancia son muy heterogéneos (ENAIID, 2006).

La aplicación de plaguicidas OC (DDT principalmente) fue común para el control de vectores de enfermedades como el paludismo, un padecimiento típico de áreas tropicales (Deogracias *et al.*, sin fecha). Estas regiones, en muchos países, coinciden ampliamente con zonas marginadas ubicadas en áreas geográficas ricas en suelo orgánico, con lluvia abundante, numerosos cuerpos de agua y con períodos prolongados de temperaturas elevadas, es decir, todos los elementos se encuentran dispuestos para que los insecticidas se transporten de un medio a otro (Deogracias *et al.*, sin fecha; Weldon *et al.*, 2010), creando niveles importantes de estas sustancias al interior y exterior de las viviendas, en las paredes y el suelo con los que los niños fácilmente tienen contacto.

En las zonas palúdicas, los individuos están expuestos al DDT residual mayormente a través de la ingestión de tierra (en el caso de las viviendas que tienen piso de este material) y la inhalación del DDT residual que se pierde por volatilización (Deogracias *et al.*, sin fecha).

En México el DDT se usó hasta el año 2000 y los rociamientos se realizaban intradomiciliariamente. Éste y otros compuestos químicos persistentes permanecen mayormente al interior de los hogares, ya que allí se encuentran protegidos de la degradación por la luz del sol, la humedad y los microorganismos por lo que la ingestión del polvo de las casas es una ruta de exposición importante para los niños e infantes quienes pasan la mayoría de tiempo en casa y constantemente pueden introducir sus manos a la boca (Ward *et al.*, 2009).

En Chiapas y Oaxaca, tras su aplicación en campañas contra el paludismo, fueron encontrados niveles de DDT y DDE en muestras de suelo en el polvo del interior de las casas (Yañez *et al.*, 2002). En comparación con los adultos, los niños presentaron concentraciones más elevadas de DDT y DDE lo cual fue atribuido a la ingestión tanto de polvo/suelo, comida y leche humana contaminadas.

Otro estudio realizado en zonas costeras del sureste de México (Pérez-Maldonado *et al.*, 2006) demostró que el incremento de apoptosis en células mononucleares de sangre periférica en niños, se relacionaba significativamente con los niveles de DDE en sangre. Cabe mencionar que, alterada su regulación, la apoptosis puede contribuir en el desarrollo de graves enfermedades, desde inmunodeficiencia hasta cáncer.

Otra situación que resulta relevante y ha sido reportada en regiones de bajos ingresos y zonas de uso de plaguicidas, ha sido que frecuentemente los envases que contienen estas sustancias, son reutilizados para distintos propósitos, como el almacenamiento y transporte de comida o agua (Goldmann *et al.*, 2004) (Figura 12).

Una gran cantidad de factores sociales, incluyendo el estado socioeconómico, las costumbres y/o la aculturación²⁴ y los patrones dietéticos, afectan la determinación de los efectos por la exposición a plaguicidas. Con frecuencia estos factores son utilizados para cuestionar, criticar y desaprobar los resultados de las investigaciones, particularmente sobre los efectos en el crecimiento y desarrollo de los niños expuestos a plaguicidas (Guillete *et al.*, 1998).



Figura 12. Reutilización de envases de plaguicidas para consumo de agua en comunidades agrícolas.

Foto: Proyecto “Huicholes y plaguicidas”

Más aún, cuando los datos socioeconómicos son incluidos en análisis referentes a cuestiones de salud pública, frecuentemente son presentados con poca o nula justificación teórica, son medidos o modelados eclécticamente y principalmente son utilizados para ajustar o controlar los resultados de acuerdo a, más que para estudiar los efectos de, la condición económica con respecto a la salud (Krieger *et al.*, 1997).

En consecuencia, se advierte la necesidad de un enfoque integral para el desarrollo de estas investigaciones, que cubra diferentes aspectos (económicos, sociales y ambientales) y un número mayor de variables que puedan ser incluidas y controladas (Romero *et al.*, 2009).

²⁴ Recepción y asimilación de elementos culturales de un grupo humano por parte de otro.

4

Actualmente, aunque existen numerosos estudios puntuales sobre COP en varios sitios del país (áreas contaminadas, presencia en la biota y seres humanos e incluso de sus efectos), es posible afirmar que en México se carece de un conocimiento integral de las fuentes, transporte, transformación, rutas de exposición e impactos a la salud de las sustancias tóxicas persistentes y bioacumulables, incluso para aquellas reguladas a través de la prohibición o restricción de su uso (Romero *et al.*, 2009).

Como parte del PNI, la Semarnat coordina el Programa Nacional de Monitoreo y Evaluación Ambiental (PRONAME) cuyos objetivos son apoyar la identificación, prevención, atención y manejo de los riesgos y las consecuencias de la interacción ambiente-salud (SEMARNAT, 2007). Sus acciones incluyen el monitoreo en el largo plazo de agentes físicos, químicos y biológicos, en matrices ambientales y seres humanos (INE, 2007). De acuerdo con la información provista por SEMARNAT (2010), en el transcurso del período 2010-2012 tendrán lugar las reuniones pertinentes, entre las instituciones que conforman el grupo de investigación del PRONAME, para integrar la información sobre los avances en materia de COP.

Se ha descrito, que a nivel global existe una tendencia en la reducción de la carga corporal de plaguicidas organoclorados (OC), lo que ha sido particularmente descrito para el DDT por la reducción de las concentraciones de DDT en leche materna a nivel mundial, a partir de su regulación legal (Smith, 1999). No obstante, los resultados son controversiales y podrían no reflejar la situación de algunos países o regiones por las razones ampliamente descritas en la sección 3.4.

A continuación se presenta un análisis de los trabajos, realizados desde 1991, en los que ha sido evaluada la exposición de poblaciones mexicanas a los 9 plaguicidas OC del Convenio de Estocolmo y algunos de sus metabolitos: p,p'-DDT, p,p'-DDE, HCB, aldrín, dieldrín, endrín, cis-clordano, trans-clordano, heptacloro, epóxido de heptacloro, mirex y toxafeno.

Para considerar únicamente aquellos que pudieran reflejar el grado de exposición prenatal o durante la infancia tan sólo fueron incluidos aquellos estudios en que fueron cuantificados los plaguicidas OC en muestras biológicas del suero de mujeres embarazadas, del cordón umbilical de sus productos al nacimiento o de la leche materna.

En los distintos estudios generalmente se asume que los isómeros o,p'-DDE y o,p'-DDT contribuyen en un porcentaje muy pequeño a la suma de DDT total (Σ DDT)²⁵ por lo que sólo en pocas ocasiones son reportados. Sule registrarse como Σ DDT la suma de p,p'-DDE y p,p'-DDT, aunque

²⁵ El DDT total es la suma de los isómeros del DDT y los isómeros de sus metabolitos DDE y DDD.

en ocasiones la suma de estos metabolitos no es igual al Σ DDT señalado en el artículo por lo que se asumió que fueron considerados los metabolitos no indicados en la publicación.

Mientras que la presencia de DDE en los organismos es un buen indicador biológico de exposición crónica a DDT, el p,p'-DDD muy pocas veces es reportado ya que sólo puede ser detectado en el cuerpo humano durante un período corto inmediatamente posterior a la aplicación de DDT (López-Carrillo *et al.*, 1996).

4.1. EVIDENCIAS DE EXPOSICIÓN CRÓNICA A PLAGUICIDAS ORGANOCLORADOS DURANTE EL DESARROLLO PRENATAL

Los estudios realizados en México, que cumplieron los criterios establecidos para el presente trabajo, es decir en los que se analizaron plaguicidas OC en suero de mujeres embarazadas y del cordón umbilical de sus recién nacidos en muestras tomadas después de 1991, año en que comenzó la prohibición o restricción legal del uso y producción en México de la mayoría de los plaguicidas que posteriormente conformarían el Convenio de Estocolmo, se presentan de manera resumida en las Tablas 8 y 9. La mayoría de los datos corresponden a la media y pocos a la mediana o la media geométrica, las cuales representan mejor la tendencia central cuando las mediciones no tienen una distribución normal. Para una revisión más exhaustiva de los datos recopilados en la presente investigación consultar el ANEXO 4.

Los procedimientos para hacer aproximaciones sobre los niveles de plaguicidas OC a los que un recién nacido ha estado expuesto durante el desarrollo intrauterino consisten de manera general en tomar muestras de sangre para obtener el suero del cordón umbilical (SCU) y/o del suero de la madre (SM) en días cercanos al alumbramiento. En éstos se analizan y cuantifican los plaguicidas mediante cromatografía de gases con detector de captura de electrones (Ni), asociado en ocasiones a un espectrómetro de masas. A veces se realiza la medición de lípidos totales en sangre por lo que la concentración de cada plaguicida cuantificado se reporta en "base lípida" (cantidad de plaguicida por gramo de grasa= $\mu\text{g/g}$), en el caso contrario los resultados son reportados en "base húmeda" (cantidad del plaguicida por unidad de volumen de suero= ng/ml), por lo que los datos recabados en la presente investigación se presentan en tablas por separado (8 y 9). Algunos estudios se registran en ambas ya que obtuvieron ambos tipos de mediciones.

En algunos estudios, la determinación de lípidos totales presentes en suero fue realizada por métodos de colorimetría (Alvarado-Hernández, *et al.*, en preparación; Torres-Sánchez *et al.*, 2008; Waliszewski *et al.*, 2000a, 2000b; 2001;), en otros se hizo una estimación de los mismos con base en los niveles de colesterol y triglicéridos obtenidos a través de pruebas enzimáticas (Koepke *et al.*, 2004; Longnecker *et al.*, 2007) y en el resto no se menciona cómo se llevó a cabo o si se realizó dicha prueba.

Ya que los OC son transportados junto con la fracción de grasa presente en el suero, las diferencias interindividuales en la cantidad de lípidos deberían ser evaluadas en todas las determinaciones.

Tabla 8. Concentración de plaguicidas organoclorados ($\mu\text{g/g}$) en muestras de suero de cordón umbilical (SCU) y/o el suero materno (SM).

Localidad, año de colecta	Muestra	n	ΣDDT	pp'-DDT	pp'-DDE	HCB	Aldrín	Dieldrín	Heptacloro	Epóxido heptacloro	T-clordano	C-clordano	Mirex	Referencia
Cd. México *1995	SM	133	-	-	0.152	0.045	-	-	-	-	-	-	-	1
Cd. México *1997-99	SM	28	-	-	0.05	1.4	-	-	-	-	-	-	-	2
Aguascalientes 1997-98	SM	10	0.6	-	-	-	-	0.11	<LD	-	-	-	-	3
	SCU		1.32	-	-	-	-	<LD	0.66	-	-	-	-	
Chiapas 1998	SM	52	6.07	0.67	4.84	-	-	-	-	-	-	-	-	4
Chiapas *2002-03	SM	781	-	0.25	2.7	-	-	-	-	-	-	-	-	5
Oaxaca 2000	SM	86	-	3.14	8.01	-	-	-	-	-	-	-	-	6
	SCU		-	2.37	7.54	-	-	-	-	-	-	-	-	
Veracruz 1997-98	SM	64	5.26	0.78	4.45	0.18	-	-	-	-	-	-	-	7
	SCU		5.59	0.88	4.7	0.29	-	-	-	-	-	-	-	
Veracruz 1997-98	SM	90	-	1.84	4.37	0.19	-	-	-	-	-	-	-	8
	SCU		-	2.8	4.67	0.27	-	-	-	-	-	-	-	
Veracruz 2009	SM	70	6.4	2.2	5.8	-	-	-	-	-	-	-	-	9
	SCU		7.2	5.9	6.9	-	-	-	-	-	-	-	-	
Veracruz *SD	SM	41	2.84	0.26	2.21	0.13	-	-	-	-	-	-	-	10
Morelos *2001	SM	22	-	<LD	1.15	-	-	-	-	-	-	-	-	11
San Luis Potosí 2006	SM	49	-	0.23	0.88	0.06	0.37	-	-	4.21	0.005	0.01	0.017	12
	SCU		-	0.47	0.39	0.15	1.52	-	-	8.96	0.015	0.03	0.031	

Muestra **SM**: Suero materno, SCU: Suero de cordón umbilical; *estudios en que también se evaluaron efectos; SD: sin dato; - no evaluado; <LD: debajo del límite de detección; n: tamaño poblacional de mujeres o de parejas madres-neonatos; Referencias: 1 Torres-Arreola *et al.* (2003); 2 Flores-Luévano *et al.* (2003); 3 Terrones *et al.* (2000); 4 Koepke *et al.* (2004); 5 Cupul *et al.* (2008) y Longnecker *et al.* (2007); 6 Barraza *et al.*, 2008; 7 Waliszewski *et al.* (2000a), 8(2000b), 9 Herrero- Mercado *et al.* (2010, 2011); 10 Bustamante *et al.* (2010); 11 Torres-Sánchez *et al.* (2008); 12 Alvarado-Hernández *et al.* (en preparación).

Tabla 9. Concentración de plaguicidas organoclorados (ng/ml) en muestras de suero de cordón umbilical (SCU) y/o el suero materno (SM).

Localidad, año de colecta	Muestra	n	ΣDDT	pp'-DDT	pp'-DDE	HCB	Aldrín	Dieldrín	Heptacloro	Epóxido heptacloro	T-clordano	C-clordano	Mirex	Referencia
Chiapas *2002-03	SM	781	-	1.9	19.5	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Veracruz SD	SM	60	16.4	1.8	14.5	1	<LD	<LD	<LD	<LD	-	-	-	2
	SCU	60	6.8	0.8	6	0.8	<LD	<LD	<LD	<LD	-	-	-	
Veracruz 1997-98	SM	112	12.4	1.2	10.5	-	-	-	-	-	-	-	-	3
Veracruz 2009	SM	70	-	-	3.7	-	-	-	-	-	-	-	-	4
	SCU	70	-	-	1.3	-	-	-	-	-	-	-	-	
Morelos 2001	SM	22	-	-	9.35	-	-	-	-	-	-	-	-	5
Morelos *2001-05	SM	181	-	-	7.8	-	-	-	-	-	-	-	-	6

Muestra **SM**: Suero materno, SCU: Suero de cordón umbilical; *estudios en que también se evaluaron efectos; SD: sin dato; - no evaluado; <LD: debajo del límite de detección; n: tamaño poblacional de mujeres o de parejas madres-neonatos; Referencias: 1 Cupul *et al.* (2008) y Longnecker *et al.* (2007); 2 Waliszewski *et al.* (2002a), 3 (2001); 4 Herrero-Mercado *et al.* (2010, 2011); 5 Torres-Sánchez *et al.* (2008), 6 (2007b)

El protocolo descrito arriba de manera somera, está basado en el recomendado por la EPA desde 1980 (Torres-Sánchez *et al.*, 2008) y ha constituido la forma más sencilla y eficaz para determinar la exposición prenatal a los contaminantes orgánicos persistentes. Se ha observado (Walizewsky *et al.*, 2000a, 2002a) que las concentraciones de Σ DDT, DDE y HCB presentes en el tejido adiposo y en el suero de sangre periférica de mujeres embarazadas, se correlacionan positivamente entre ambas matrices sin presentar diferencias estadísticamente significativas, por lo que el SM ha sido considerado como un indicador de la carga corporal de dichos plaguicidas, cuando son expresados en base lípida.

Considerando que en principio las sustancias liposolubles alcanzan rápidamente el equilibrio materno-fetal, como se describió anteriormente, los niveles de plaguicidas OC y particularmente del DDT y DDE, únicamente medidos en el SM a lo largo del embarazo también han sido ocupados como una aproximación a los niveles de exposición intrauterina del feto (Aballe *et al.*, 2008).

En total fueron recabados 17 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión para la presente investigación. En todos se evaluó la presencia de DDT o alguno de sus metabolitos mientras que en ninguno se intentó medir el endrín o el toxafeno. El HCB fue el segundo más frecuentemente cuantificado y sólo en el estudio de Alvarado-Hernández *et al.* (en preparación) fueron analizados el resto de plaguicidas del Convenio. Waliszewski *et al.* (2000a) declaran que en el caso de que éstos hubieran estado presentes en las muestras que analizaron, el método de extracción que emplearon los degradó.

En la figura 13 se presenta la regresión lineal de la media de la carga corporal de p,p'-DDE (intervalos de confianza del 95%) reportados en el suero de mujeres gestantes, a partir de la restricción del uso del DDT. Los datos corresponden a los presentados en la Tabla 8 y fueron transformados a \log_{10} . Los análisis fueron ejecutados usando *SPSS Statistics 19 inc.* Los niveles de carga corporal a lo largo del tiempo no presentan una tendencia de cambio sin embargo la R^2 nos indica que la relación no es significativa ($R^2= 0.09$), por lo que se requerirían más estudios para confirmar si realmente ha habido un cambio.

No obstante, la existencia de niveles de p,p'-DDE que superan los intervalos de confianza, como Chiapas (1998) y Oaxaca (2000), fueron indicativos de la posibilidad de que los niveles de p,p'-DDE en México hubieran importantes diferencias regionales por las cuales no se puede describir una tendencia de aumento o reducción generalizada en el país.

Por lo anterior, para conocer las diferencias regionales en la carga corporal de p,p'-DDE se graficaron los niveles cuantificados en SM en función de la fecha y entidad federativa de donde fueron obtenidas las muestras (Figura 14). Se aprecia la falta de seguimiento a lo largo de los años en las distintas entidades. Tan solo cuatro de los siete estados de la República en que se han realizado las evaluaciones en mujeres embarazadas, cuentan con más de un estudio publicado, lo que permite hacer una comparación temporal de la carga corporal del compuesto.

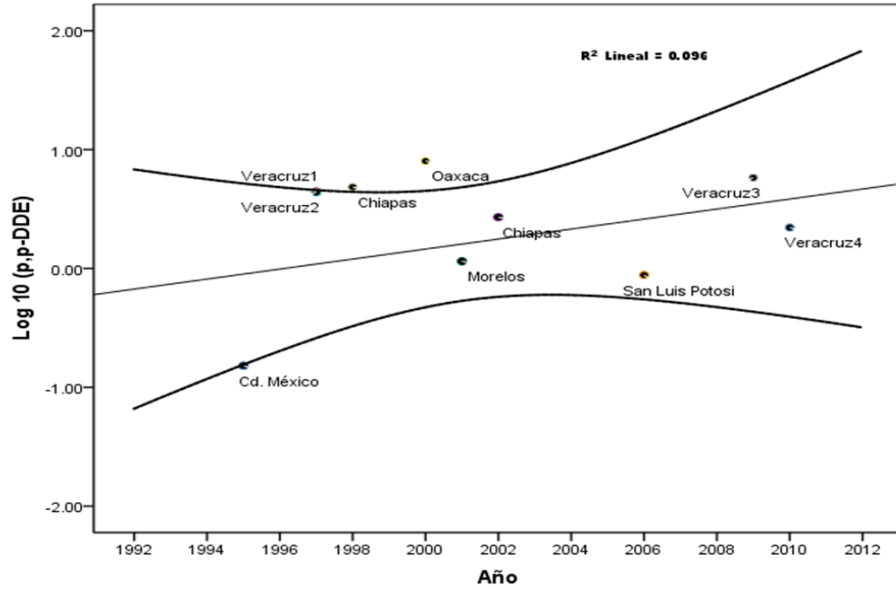


Figura 13. Niveles de p,p'-DDE (transformados a \log_{10}) en suero materno ($\mu\text{g/g}$) reportados desde 1991 para distintas localidades en México.

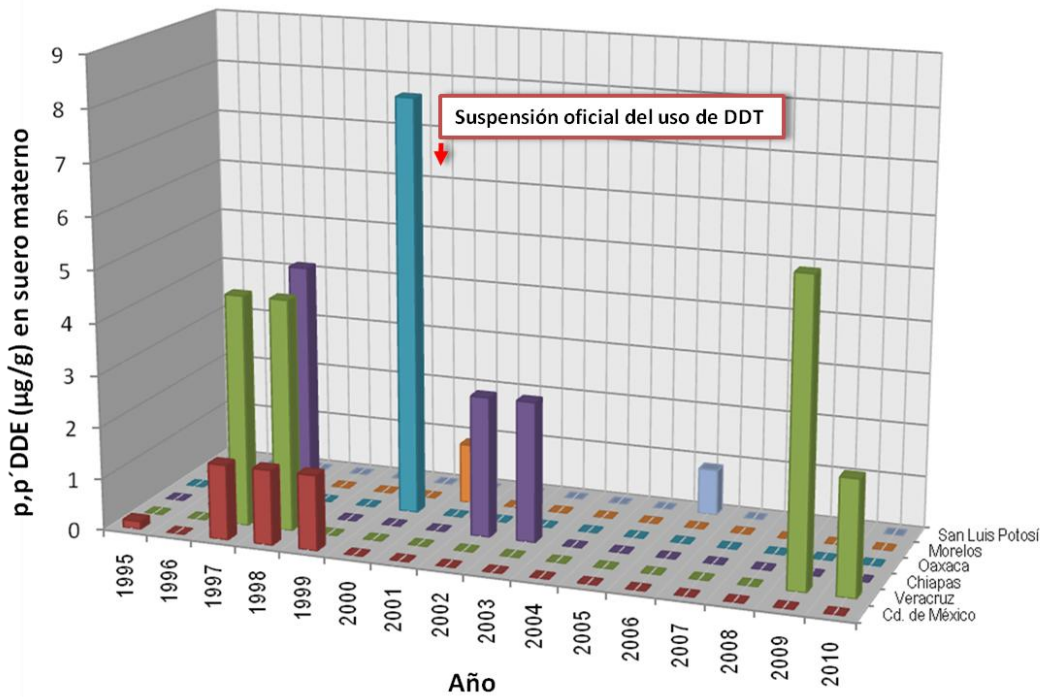


Figura 14. Concentración de p,p'-DDE ($\mu\text{g/g}$) en suero materno por año de acuerdo a la entidad federativa. Los valores en cero corresponden a fechas en que no se realizaron estudios. Para señalar un muestreo realizado en un intervalo de tiempo superior a un año, se presentan los valores repetidos en años consecutivos (Cd. de México, Veracruz y Chiapas). Fuente: elaboración propia con datos presentados en Tabla 8

En la Ciudad de México durante el periodo 1997-1999 la concentración de p,p'-DDE en el SM presentó niveles más elevados que en 1995, lo cual es notable ya que el uso doméstico del DDT para zonas urbanas ya se encontraba prohibido. De manera contraria se observa que en Chiapas de 1998 a 2002-2003 las poblaciones muestreadas en las fechas más recientes presentan niveles más bajos que en los años anteriores. En Veracruz, que ha reportado más evaluaciones de mujeres gestantes, no se aprecia una clara tendencia ya que del par de estudios más recientes en 2009 se midieron niveles más elevados (5.8 µg/g) con respecto a los de 1997-1998 (4.37 µg/g), aunque los datos para el año posterior (2010) equivalen casi a la mitad (2.59 µg/g).

Los niveles de DDE reportados en Chiapas (19.5 ng/ml) en el período 2001-2002 (ver Tabla 9), cuando su uso estaba suspendido legalmente DDT, son casi el doble de los de Veracruz (10.5 ng/ml) en 1997-1999, período en que aún era aplicado, pero existen diferencias en los regímenes de uso de DDT en las campañas contra el paludismo que podrían explicarlo ya que el estado de Chiapas encabeza la lista con la mayor cantidad de DDT utilizado durante el período 1988 a 1999 a nivel nacional (ver ANEXO 5). Sin embargo, las fuentes de exposición deben ser mejor caracterizadas ya que las mujeres de Morelos en 2001 presentaron niveles (10.8 ng/ml) muy similares a los reportados en Veracruz en 1997-1999 (10.5 ng/ml) a pesar de que el uso de DDT en 1988 a 1999 fue cerca de 1/3 del aplicado en este último.

Del análisis de los trabajos señalados arriba debe considerarse que no se trata de estudios de cohorte por lo que las disminuciones o aumentos observados no indican el comportamiento de los plaguicidas en grupos poblacionales específicos, además de que no se cuenta con los datos suficientes (p.e. desviación estándar o mayor cantidad de estudios) para describir si las diferencias son estadísticamente significativas. No obstante, los datos nos permiten hacer una aproximación cualitativa sobre las diferencias regionales en la carga corporal del metabolito a través del tiempo lo que puede ser útil para la identificación de poblaciones con individuos altamente expuestos.

4.1.1. Concentración de plaguicidas en suero materno y suero de cordón umbilical

En tres estudios (Alvarado-Hernández *et al.*, en preparación; Waliszewski *et al.*, 2000a, 2000b) fue comparada la concentración de HCB entre SM y SCU encontrándose en todos niveles más altos en el cordón umbilical. Los niveles de HCB en las muestras de SM en Veracruz en 1997-1998 son ligeramente superiores a las de 2010 (0.18 y 0.19 µg/g vs. 0.17 µg/g) que aunque superan los encontrados en las madres de San Luis Potosí 2005 (0.06 µg/g) si son comparables con los de sus recién nacidos (0.15 µg/g).

Con respecto a los estudios que presentaron una comparación entre el suero materno (SM) y el SCU, en dos de ellos (Waliszewski *et al.*, 2000a, 2000b) las concentraciones de p,p'-DDE y p,p'-DDT fueron superiores en los fetos en comparación con las madres (p.e. en el primer estudio: 4.7 contra 4.4 µg/g; 0.88 contra 0.78 µg/g; respectivamente) aunque no se indica que la diferencia sea estadísticamente significativa. Se encontró además una correlación positiva entre SM y SCU en el contenido de cada uno de los tres compuestos (coeficientes de correlación de Pearson superiores a 0.8). Por el contrario, Barraza *et al.* (2008) encontraron niveles ligeramente superiores, aunque no significativamente, de p,p'-DDT y de p,p'-DDE en el SM. También Alvarado-Hernández *et al.* (en

preparación) observaron una mayor concentración de p,p'-DDE en el SM pero no para el p,p'-DDT (Figura 15).

Alvarado-Hernández *et al.* (en preparación) incluyeron las determinaciones otros plaguicidas OC de la lista del Convenio de Estocolmo. En esta población del estado de San Luis Potosí, los plaguicidas aldrín, epóxido de heptacloro, mirex, cis y trans-clordano se presentaron en mayor cantidad en el SCU aunque en distinta proporción. Por ejemplo, los niveles de HCB y epóxido de heptacloro en el SCU fueron más del doble de lo encontrado en SM mientras que el trans-clordano, cis-clordano y aldrín fueron 2.7, 3.03 y 4.07 veces, respectivamente, más elevados en SCU que en SM (Figura 15).

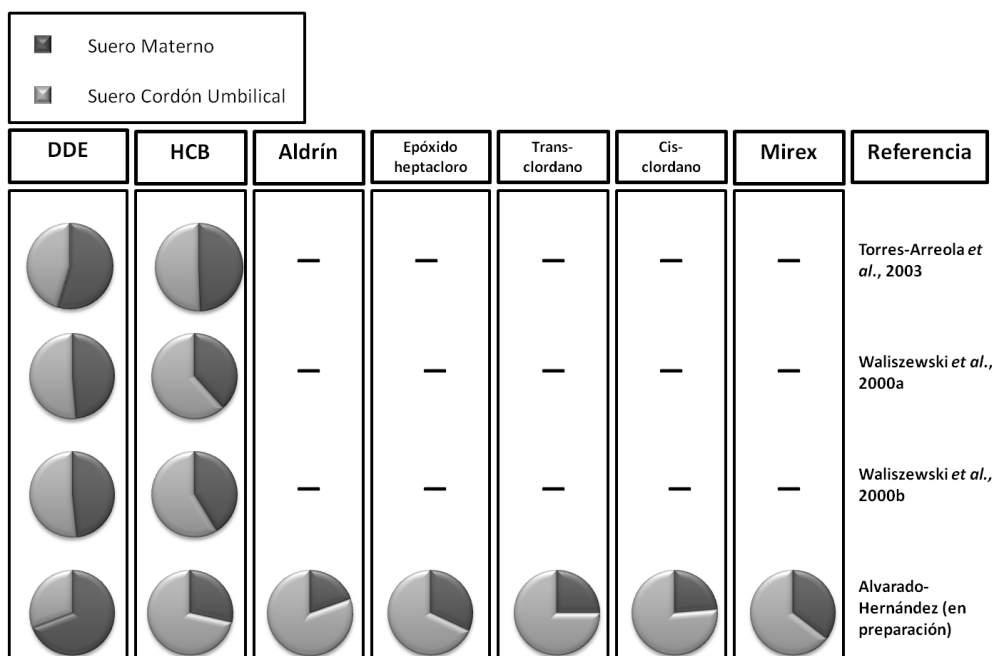







Figura 15. Comparación de plaguicidas OC acumulados en suero materno y suero de cordón umbilical. Fuente: elaboración propia



La presencia en SM y en SCU de cada uno de estos plaguicidas en distinta proporción, sugiere que durante el embarazo existe una movilidad diferencial de los xenobióticos (Alvarado-Hernández *et al.*, en preparación) de lo contrario no habría diferencia de concentración entre el SM y el SCU. Igualmente, Terrones *et al.* (2000) reportaron un nivel mayor en el SCU (0.66 µg/g) que en el SM (0= debajo del límite de detección) de heptacloro aunque para el dieldrín se presentó de manera inversa (0.11 µg/g en SM vs. 0 µg/g en SCU).

Aballe *et al.* (2008) compararon en diferentes reportes la distribución de plaguicidas OC entre ambas matrices. Los datos de los distintos estudios son congruentes con la hipótesis descrita arriba sobre la acumulación diferencial entre el SM y el SCU. En promedio las concentraciones de p,p'-DDE encontradas en el SCU corresponden a una proporción de 0.97 de la concentración en SM, las del p,p'-DDT son de 0.75 de las encontradas en SM y por el contrario, las concentraciones de HCB

son 1.67 veces más elevadas que las del SM (Tabla 10). Por tanto, cabría esperar que, por unidad de grasa, la concentración de p,p'-DDE fuera prácticamente igual entre el SM y el SCU, la de p,p'-DDT fuera mayor en SM mientras que el HCB presentaría una aparente acumulación en el SCU.

Tabla 10. Comparación de la concentración promedio de plaguicidas OC en suero de cordón umbilical (SCU) y suero materno (SM)*

Plaguicida	Gráfico	Concentración en SCU/SM
HCB		1.67
p,p'-DDT		0.75
p,p'-DDE		0.97
Trans- nonaclor ¹		0.75
Oxiclordano ¹		0.68

	Suero Materno
	Suero Cordón Umbilical

* Los datos fueron capturados en base lípida (ng/g), en el original, a partir de una revisión de numerosos estudios. ¹Algunos de los compuestos más abundantes presentes en la mezcla del plaguicida clordano. Fuente: *modificado de Aballe et al. (2008)*.

Los datos anteriores son congruentes con reportes en México (Waliszewski *et al.*, 2000b) donde se ha encontrado que el coeficiente de partición (Kp) entre el SM y el SCU para el p,p'-DDE es 0.943 y del p,p'-DDT es 0.87. Los datos de Kp más cercanos a 1, como el p,p'-DDE indican una mayor facilidad de transferencia a través de la placenta lo que corrobora porque en diversos estudios no se encuentren diferencias significativas de su contenido entre el SM y el SCU. En el mismo análisis se determinó que para el caso del HCB el Kp fue bajo (Kp=0.65) con una mayor presencia en el SCU.

De los estudios en México (Tabla 8), las concentraciones de p,p'-DDE en parte concuerdan con los porcentajes de transferencia descritos ya que ninguno señala diferencias significativas entre ambas

matrices. En el caso del HCB las proporciones SCU/SM se encuentran desde 1.42 (Waliszewski *et al.*, 2000b) hasta 2.38 (Alvarado-Hernández *et al.*, en preparación).

La distribución equitativa de plaguicidas como el DDE entre ambas matrices, indica que puede establecerse un equilibrio dinámico, como describe Waliszewski *et al.* (2001). La acumulación de ciertos plaguicidas en el SCU sugiere que la circulación de éstos ocurre en un solo sentido, desde el SM. Para los plaguicidas como p,p´DDE y p,p´-DDT que muestran una distribución similar entre el suero de la madre y el del feto, el SM sería una matriz apropiada para estimar los niveles de exposición a los que está sujeto el embrión/feto durante su desarrollo. En cambio, los plaguicidas como el HCB, el aldrín o el clordano, que podrían acumularse preferencialmente en el compartimiento fetal, la sola determinación en el SM de estos plaguicidas podría subestimar los niveles en el SCU y por tanto el grado de exposición del embrión/feto durante su desarrollo.

4.1.2. Factores asociados con la presencia de plaguicidas organoclorados en suero de mujeres en etapa reproductiva

Los estudios sobre las concentraciones de compuestos OC en mujeres embarazadas frecuentemente reportan grandes variaciones interindividuales. La razón específica de esta variación no ha sido totalmente esclarecida.

Barraza *et al.* (2008) observaron en la población de Oaxaca que conforme era mayor el número de embarazos previos al momento del muestreo, la concentración promedio de DDE en el cordón umbilical de los recién nacidos era más baja (múltiparas: 7.50 µg/g vs. madres primerizas: 12.92 µg/g), siendo significativa la diferencia entre los hijos de madres primerizas y las múltiparas; del mismo modo, las mujeres quienes previamente habían amamantado tuvieron niveles más bajos del plaguicida (lactancia previa: 7.05 µg/g vs. sin lactancia previa: 13.03 µg/g), lo cual coincide con los resultados encontrados por Koepke *et al.* (2004) en una región de Chiapas (lactancia previa: 1.93 µg/g vs. sin lactancia previa: 24.43 µg/g), aunque en este caso se compararon la medianas.

El mismo estudio en Oaxaca se reportó además que el DDE se encontraba mayormente en la población perteneciente a la categoría del nivel socioeconómico más bajo, en aquellas personas que habían vivido desde su nacimiento en la misma región o aquellas que vivían cerca de los campos de cultivo, considerando cada uno de estos factores independientemente (Barraza *et al.*, 2008). La asociación del último rubro fue similar a la encontrada en Chiapas (Longnecker *et al.*, 2007), donde las residentes de zonas rurales tuvieron el doble de DDE (mediana= 4.01 µg/g) que las de zonas urbanas (mediana= 2.10 µg/g). La persistencia de plaguicidas OC en suelos agrícolas podría explicar las diferencias entre las condiciones de exposición en zonas urbanas y rurales. Por ejemplo, en California (EUA), el DDT y DDE han sido detectados en suelos y polvo de zonas agrícolas hasta 20 años después de que su uso fue discontinuado (Bradman *et al.*, 2007).

En estudios realizados en otros países se ha observado que un mayor índice de masa corporal (IMC) se asocia inversamente con la tasa de excreción de DDE, mientras que el tiempo que dura la lactancia de pecho aumenta significativamente la velocidad de eliminación del plaguicida en la madre, por lo que haber amamantado previamente influye de manera importante en la carga

corporal (Vo *et al.*, 2008). Además, se ha investigado la relación con factores médicos, el estilo de vida, la edad, el lugar de residencia y/o los hábitos alimenticios (Glynn *et al.*, 2007) los cuales pueden presentar una compleja interacción que influye en el régimen de exposición y la carga corporal de los plaguicidas acumulados.

Aunque la dinámica de los plaguicidas OC es global, los distintos patrones de uso entre países pueden ser determinantes para dimensionar el grado de exposición de sus habitantes. De hecho, en comparación con poblaciones de otros países que del mismo modo se presume que no están ocupacionalmente expuestas, los valores de DDE en suero de madres mexicanas y de recién nacidos son los más altos (Tabla 11). Tales resultados coinciden con otros determinados por Bradman *et al.* (2006) en una comunidad agrícola en Estados Unidos en donde mujeres migrantes embarazadas, nacidas en alguna zona costera de México tuvieron 155% más de p,p'-DDE y 221% más de p,p'-DDT en comparación con otras mujeres de origen "latino".

Tabla 11. Concentración promedio de HCB y DDE en suero materno (SM) o de parejas madre-hijo incluyendo el suero de cordón umbilical (SCU), reportado en distintos países.

País	Año	n	SM HCB	SCU HCB	SM p,p'-DDE	SCU p,p'-DDE	Referencia
<i>Base húmeda (ng/ml):</i>							
España	2001	69	—	—	2.2	0.83	1
Groenlandia	2000	126	—	—	5.0	1.4	1
Kenia	1992	11	—	—	6.6	1.9	1
Brasil	1996	—	—	—	14.3	—	2
India	1996	—	—	—	16.1	—	2
México	2002-2003	781	—	—	19.5	—	3
<i>Base lípida (µg/g):</i>							
Canadá	1995-2001	159	0.051	0.055	0.386	0.387	4
Japón	2002-2003	20	0.15	0.010	0.089	0.033	4
Polonia	2004	18	0.018	0.021	0.375	0.365	4
México	2000	86	—	—	8.010	7.540	5
México	—	50	0.063	0.152	0.880	0.516	6
EUA*	1999-2000	213	0.073	—	1.902	—	7

Referencia: 1Covaci *et al.* (2002); 2 Waliszewski *et al.*(2002a); 3 Longnecker *et al.* (2007); 4 Aballe *et al.* (2008); 5 Barraza *et al.* (2008); 6 Alvarado-Hernández *et al.* (en preparación); 7 Bradman *et al.* (2006); — : No reportado; *Población de mujeres mexicanas inmigrantes provenientes de zonas costeras de México, se reporta la mediana

De acuerdo con Koepke *et al.* (2004) los niveles en Chiapas (1988) de p,p'-DDT (0.67 ppm) fueron superiores y de p,p'-DDE (4.84 ppm) comparables con aquellos reportados hace más de 40 años en Estados Unidos²⁶ (p,p'-DDT= 1.362 ppm y p,p'-DDE= 5.119 ppm).

Chiapas, Oaxaca y San Luis Potosí revelaron además concentraciones más elevadas de HCB en las parejas madre-hijo (Tabla 11).

Por otro lado, estudios experimentales y epidemiológicos han mostrado que debido a la cinética del DDT, la razón DDE/DDT en el organismo aumenta conforme al tiempo transcurrido de la exposición o después de la restricción de su uso (Prado *et al.*, 2001). Además, producto de su biotransformación en los ecosistemas, los mayores niveles de p,p'-DDE implican una exposición crónica a través de la alimentación o el ambiente en los sitios donde ya no se ocupa el DDT, mientras que los niveles de p,p'-DDT están más relacionados con la exposición reciente (Zumbado *et al.*, 2004). Es por ello que en diversos estudios se ha empleado el cociente DDE/DDT como índice de valoración de la cronicidad de la exposición. A medida que incrementa el coeficiente DDE/DDT puede describirse una situación de exposición no reciente al DDT y la ingestión de alimentos contaminados con DDE (Rodas-Ortiz *et al.*, 2008; Terrones *et al.*, 2000). En la Figura 16 se muestran los resultados de la relación DDE/DDT en suero materno de las madres mexicanas calculados en el presente trabajo.

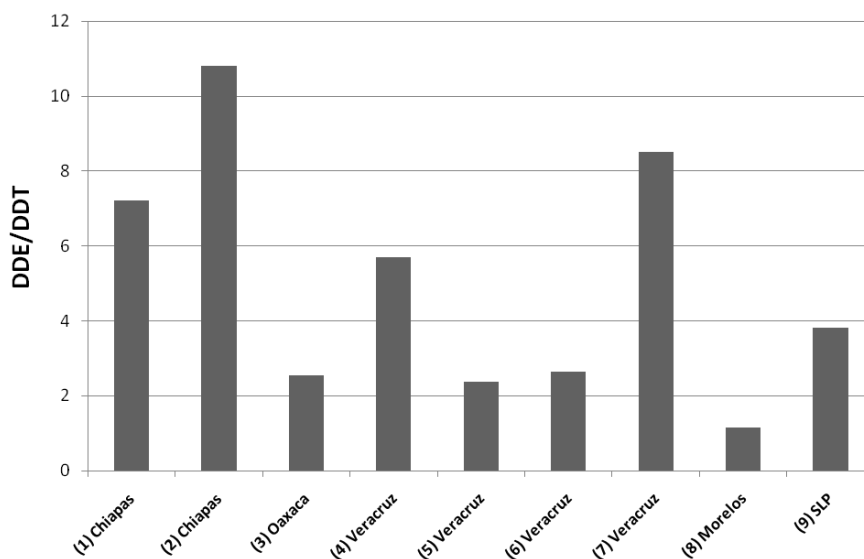


Figura 16. Razón DDE/DDT: Cuando supera la proporción 2:1 implica una exposición no reciente a DDT. En Morelos los niveles de p,p'-DDT se ubicaron debajo del límite de detección por lo que se presenta el valor de p,p'-DDE. Fuente: elaboración propia con datos de: (1) Koepke *et al.* (2004); (2) Cupul *et al.* (2008) y Longnecker *et al.* (2007); (3) Barraza *et al.*, 2008; (4) Waliszewski *et al.* (2000a), (5) (2000b); (6) Herrero- Mercado *et al.* (2010, 2011); (7) Bustamante *et al.* (2010); (8) Torres-Sánchez *et al.* (2008); (9) Alvarado-Hernández *et al.* (en preparación).

²⁶ En Estados Unidos el DDT fue prohibido para la mayoría de sus usos en 1972 (EPA, 1972).

4.1.3. Cambio de las concentraciones de plaguicidas OC durante el embarazo

A lo largo de un embarazo saludable, las mujeres experimentan una serie de cambios en parámetros como el aumento del índice de masa corporal (IMC), de los triglicéridos y de los lípidos totales en suero, lo que puede causar la redistribución en el organismo de los compuestos químicos lipofílicos, como plaguicidas OC, almacenados en el tejido adiposo (Longnecker *et al.*, 1999; Wang *et al.*, 2009).

Dos estudios en poblaciones mexicanas (Torres-Sánchez *et al.*, 2007b, 2008b) dieron seguimiento a grupos de mujeres durante el desarrollo de su embarazo, tomando muestras de suero antes de la concepción y en cada trimestre de la gestación, con la finalidad de detectar las variaciones de p,p'-DDT y p,p'-DDE que pudieran presentarse (ver ANEXO 4).

En ambos estudios, la mediana de p,p'-DDE en suero fue superior antes de la concepción, mostrando disminución hacia el primer trimestre. A partir de éste, se detectó una tendencia de aumento del plaguicida conforme al desarrollo del embarazo (6.8, 6.4 ng/ml, 6.8 ng/ml y 7.8 ng/ml, respectivamente previo a la concepción y para cada trimestre), cuando los resultados fueron reportados en base húmeda (ng/ml), coincidiendo con lo reportado por Longnecker *et al.* (1999). Únicamente en uno de los estudios fue significativo el cambio de concentración hacia el tercer trimestre (Torres-Sánchez *et al.*, 2007b). En la publicación del 2008, de las referidas arriba, los datos de las mujeres fueron agrupados en función del sexo de su hijo, por lo que para graficarlos en el presente trabajo se promediaron las concentraciones de DDE de todas las madres obteniendo valores de 10.8ng/ml, 7.7 ng/ml, 7.65 ng/ml y 9.35 ng/ml para el período antes de la concepción, primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente (Figura 17).

Cuando los mismos datos del estudio de Torres-Sánchez *et al.* (2008) fueron reportados en base lípida (plaguicida por gramo de grasa en el suero), también se observó descenso del DDE entre el periodo anterior al embarazo y el primer trimestre. Sin embargo, se observa una tendencia invertida con respecto a los datos en base húmeda ya que la disminución de la concentración de DDE en el suero materno continuó a lo largo del embarazo, presentando una notoria reducción del primero al segundo trimestre y una relativa estabilidad entre el segundo y el tercero, lo cual también coincide con los resultados de Longnecker *et al.* (1999). Wang *et al.* (2009) midieron p,p'-DDE en el suero de una población estadounidense de mujeres embarazadas encontrando un decremento del primer al tercer trimestre. Los valores se reportaron en base lípida y las diferencias tampoco fueron significativas (Figura 18).

El aparente aumento en las concentraciones séricas de p,p'-DDE durante el desarrollo del embarazo, de los datos en base húmeda, podría reflejar el volumen cada vez mayor de la concentración de lípidos unidos a plaguicidas en el suero a lo largo del embarazo (Wang *et al.*, 2009) debido al incremento en el volumen del plasma (Klajnbard *et al.*, 2009). Sin embargo, la reducción de la concentración de DDE por unidad de grasa, observada en la Figura 18 que representa su distribución en base lípida, podría tener una explicación factible que se abordará a continuación.

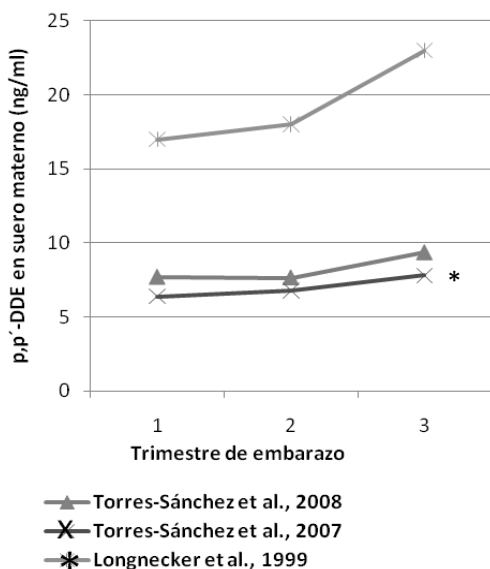


Figura 17. Estudios que reportan en base húmeda (ng/ml) las concentraciones de p,p'-DDE en el suero materno a lo largo del embarazo. Los datos de Torres-Sánchez *et al.* (2008) fueron promediados a partir de los niveles de madres de niñas y niños, presentados como grupos separados en el original. *Valor del tercer trimestre significativamente mayor al del 2º y 3º.

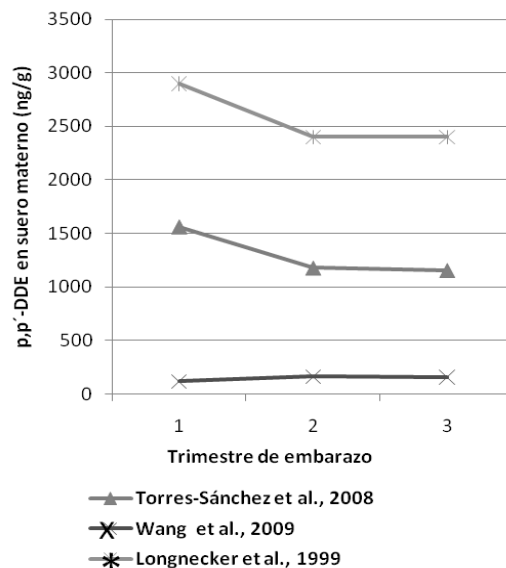


Figura 18. Estudios que reportan en base lípida (ng/g) las concentraciones de p,p'-DDE en el suero materno a lo largo del embarazo. Los datos de Torres-Sánchez *et al.* (2008) fueron promediados a partir de los niveles de madres de niñas y niños, presentados como grupos separados en el original.

La alta lipofiliidad de los plaguicidas OC no los convierte en compuestos igualmente afines a los distintos tipos de lípidos del organismo, por el contrario, se distribuyen de manera diferencial entre las lipoproteínas y la albúmina del suero, moléculas encargadas de transportar lípidos a través del suero (Tabla 12). Las lipoproteínas no son homogéneas, se caracterizan por su tamaño y densidad ya que contienen subfracciones discretas que difieren en estructura, propiedades físico-químicas, cinética y origen (Sattar *et al.*, 1997).

Sobre la afinidad de cada plaguicida a estos complejos no se han encontrado reglas generales ya que ésta no depende de sus coeficientes de partición (Hjelmborg *et al.*, 2008). Norén *et al.* (1999) encontraron, en pruebas *in vitro* en plasma humano, que el 73% del p,p'-DDE se asociaba a la fracción compuesta mayormente por albúmina, mientras Hjelmborg *et al.* (2008) reportan que esta asociación corresponde al 60%. Mohammed *et al.* (1990) encontraron que en plasma humano la mayor proporción de DDT se distribuyó en la fracción "BF" (52%), conformada principalmente por albúmina, mientras que el resto se subdividió entre las distintas clases de lipoproteínas. En cambio plaguicidas como el dieldrín prácticamente no se unen a la albúmina y principalmente se distribuyen entre las LDL (52%) y HDL (31%).

Tabla 12. Distribución de distintos plaguicidas entre los componentes de las proteínas y lipoproteínas *in vitro*

Compuesto	logKow	Distribución	Año
Lindano	3.7	LDL (38%) albúmina (37%) HDL (25%)	1981
Dieldrín	5.4	LDL (50%) HDL (38%) Albúmina (12%)	1981
Dieldrín	5.4	LDL (52%) HDL (31%) VLDL (17%)	1982
HCB	5.73	BF (46%) LDL (21%) HDL (20%) QM+VLDL (13%)	1991
p,p'-DDE	6.51	BF (60%) LDL (15%) HDL (15%) QM+VLDL (10%)	1991
DDT	6.9	Albúmina (35%) LDL (35%) HDL (30%)	1981

Log Kow: coeficiente de partición octanol-agua; QM= quilomicrones; VLDL= Lipoproteínas de muy baja densidad; LDL= Lipoproteínas de baja densidad; HDL= Lipoproteínas de alta densidad; BF= albúmina y ácidos grasos libres (*bottom fraction*). Fuente: modificado de Hjelmberg et al. (2008).

Las diferencias de afinidad de los plaguicidas OC entre los transportadores de lípidos (lipoproteínas y albúmina) y las variaciones de estos últimos a lo largo del embarazo (Tabla 13), podrían incidir en los cambios observados en la concentración de plaguicidas en el suero de las madres durante la gestación.

Aún se desconoce mucho sobre la influencia de la composición corporal en las concentraciones sanguíneas de los compuestos organoclorados (Glynn *et al.*, 2007). Aunque para el DDE no se demostró que hubiera diferencias a lo largo de la gestación, para otros plaguicidas OC se han observado cambios significativos entre períodos críticos del embarazo (Bloom *et al.*, 2009) lo cual merece especial atención ya que si durante éstos se modifican las concentraciones de plaguicidas, la toma de muestra al final del embarazo podría sobre o subestimar los niveles de exposición del feto. Más adelante se discutirán algunas consideraciones al respecto.

Tabla 13. Cambio en los valores de referencia de lipoproteínas y albúmina a lo largo del embarazo

Parámetro	Valor normal	Semanas de gestación			
		13-20	21-28	29-34	35-42
HDL (mmol/L)	1.0-2.7	1.4-2.9	1.4-3.0	1.4-3.0	1.2-2.9
LDL (mmol/L)	1.2-4.3	1.2-4.0	1.3-4.7	1.4-4.8	1.6-5.6
VLDL(mmol/L)	<0.5	0.3-1.1	0.4-1.4	0.4-1.6	0.6-2.0
Albúmina g/L	36-48	32.4-43.1	31.0- 40.5	30.2-39.9	30.0-39.8

VLDL= Lipoproteínas de muy baja densidad; LDL= Lipoproteínas de baja densidad; IDL= Lipoproteínas de densidad Intermedia. Fuente: modificado de Klajnbard et al. (2010)

4.1.4. Organoclorados durante el desarrollo prenatal: Discusión

Los estudios discutidos en esta sección confirman que las madres en gestación constituyen la fuente de exposición para los embriones/fetos en desarrollo al estar expuestas a la contaminación ambiental residual por plaguicidas OC. Esto último puede corroborarse con los cálculos de la relación DDE/DDT ya que, en la mayoría de los estudios reportados en base lípida, fue mayor que 2:1 en suero materno.

En todos los estudios realizados entre 1991 y 2010 fue detectada la presencia de DDT o de su metabolito el DDE. Algunos obtuvieron muestras antes del año 2000 cuando aún era utilizado en campañas antipalúdicas, pero dada su alta persistencia puede explicarse su presencia en muestras biológicas de fechas posteriores.

En los estados de Chiapas, Veracruz y Oaxaca hay zonas consideradas como palúdicas por lo que el uso de DDT en campañas sanitarias fue recurrente hasta 2000. También en Morelos, San Luis Potosí y Aguascalientes ha sido utilizado el DDT aunque en menor medida (ver ANEXO 5). Consecuentemente, el suelo alrededor y el polvo dentro de las viviendas podrían ser los principales medios de contaminación (Barraza *et al.*, 2008), aunque no debe descartarse conocer si los alimentos que consumen provienen de sitios contaminados ya que en múltiples ocasiones han sido reportadas asociaciones significativas entre el consumo cotidiano de grasas saturadas, carnes saladas o pescado, con los niveles de exposición a organoclorados (Torres-Arreola *et al.*, 1999).

El DDT, restringido desde 1991 para campañas sanitarias, nunca fue ocupado con estos fines en la Ciudad de México por lo que, como se describió anteriormente, la dieta podría representar una fuente de contaminación importante. Para esclarecerlo se requeriría evaluar la concentración de plaguicidas OC en alimentos. Previamente se ha reportado la contaminación de leche pasteurizada (Prado *et al.*, 1998) y agua embotellada (Díaz *et al.*, 2009) de la Ciudad.

En la mayoría de estudios no se evaluaron otros plaguicidas incluidos en el Convenio de Estocolmo, además del DDT y sus metabolitos pero no debería descartarse su presencia ya que en la reciente evaluación en San Luis Potosí (medición en 2006) fueron detectados tanto mirex como aldrín, ambos prohibidos en México desde 1991. Igualmente el metabolito del heptacloro (epóxido heptacloro), fue encontrado aunque el uso del plaguicida fue restringido desde 1988 y no cuenta con registro oficial al menos desde 1991 y hasta la fecha (CICOPLAFEST, 1998, 2009), lo que implica que su uso no está permitido, sin embargo también es un constituyente, junto con otras 25 sustancias, de la mezcla del plaguicida clordano el cual fue suspendido hasta 1998 (INE-SEMARNAP, 1996). Tampoco el HCB, que también fue detectado, tiene permiso de uso, sin embargo, su presencia en suero humano no puede ser atribuido únicamente a su liberación como plaguicida ya que también se encuentra como producto secundario de fuentes industriales o municipales. La principal causa que puede atribuirse a la presencia de estos compuestos tras su prohibición es su elevada persistencia, pero también debería tenerse certeza de que no continúan ocupándose.

El tipo de plaguicidas que son identificados depende no sólo de la persistencia del compuesto sino también, evidentemente, de su uso en la región y del contenido de sus residuos en los alimentos

que se consumen, lo cual variará de acuerdo con la localidad. Por ejemplo en Oaxaca y Chiapas, zonas con una alta incidencia de paludismo, fueron encontrados los niveles más altos del p,p'-DDE, el metabolito del DDT con mayor persistencia, siendo las zonas rurales en donde se evidenció mayor acumulación. Otros factores tales como el no haber parido o amamantado previamente y la condición socioeconómica baja, fueron asociados positivamente con la concentración de plaguicidas al realizar comparaciones entre categorías.

A nivel mundial cabría esperar la confluencia de múltiples factores que influyan en las concentraciones de plaguicidas OC detectadas en SM. Principalmente la necesidad del control de plagas, la tecnología ocupada para ello, así como la legislación para el uso de los plaguicidas contemplados en el Convenio de Estocolmo (p.e. en Estados Unidos la restricción del DDT comenzó a principios de los años 70, en México un par de décadas después) y la implementación de vigilancia para evitar o detectar aplicaciones no legales, pueden ser determinantes para las diferencias en cuanto al nivel de exposición. En comparación con otros países, que no incluyen la mayor parte de Centro o Sudamérica, las mujeres en México se encuentran con los niveles más elevados de DDE y HCB.

Ciertas diferencias entre los estudios realizados en México en cuanto a la presentación de los resultados dificultaron su comparación. Algunos reportaron las concentraciones promedio de los plaguicidas detectados mientras que otros exclusivamente una de las medidas de tendencia central como la mediana. En algunos se consideró la fracción de lípidos en la sangre por lo que la concentración de plaguicidas se describió en base lípida pero no fue posible compararlos con aquellos que únicamente fueron presentados en base húmeda.

En estos estudios (Tabla 8), al comparar el p,p'-DDE en SM y en SCU, cuando los niveles fueron reportados en base lípida los valores fueron muy parecidos entre cada matriz. En dos estudios (Barraza *et al.*, 2008; Waliszewski *et al.*, 2000b) la diferencia fue solo de 0.06 veces, mayor en el SM en el primero y mayor en el SCU en el segundo, mientras que en otro (Waliszewski *et al.*, 2000a) fue de 0.05 veces mayor en el SCU. Dado que las diferencias del DDE entre el SM y el SCU son estrechas y no se reportaron diferencias significativas, entonces es posible afirmar que su distribución se encuentra relativamente balanceada, prácticamente en la misma proporción por unidad de grasa entre cada una. La mayor diferencia fue hallada en el estudio de San Luis Potosí (Alvarado-Hernández *et al.*, en preparación) donde el p,p'-DDE resultó estar 4.6 veces más elevado en la madre.

Por otro lado, cuando los resultados fueron expresados en base húmeda, la comparación del p,p'-DDE entre SM y SCU, reveló diferencias mucho mayores entre ambas matrices, por ejemplo en el SM el DDE alcanza niveles 2.4 veces mayores que los encontrados en el SCU (Waliszewski *et al.*, 2001).

Dado que por unidad de volumen, el suero de la madre contiene más grasas, al reportar los datos en base húmeda, se observa claramente su mayor presencia en el suero materno. Se ha calculado (Covaci *et al.*, 2002) que los lípidos en el suero materno llegan a ser entre 1.5 y 4 veces superiores a los del cordón umbilical y que la diferencia entre el SM y el SCU en base húmeda se reduce a la mitad cuando los datos son corregidos a base lípida.

Se ha propuesto que en general los plaguicidas OC se distribuyen entre el SM y el SCU de acuerdo con un modelo de equilibrio dinámico (Klassen *et al.*, 2006; Waliszewski *et al.*, 2000b), de modo que se espera que se distribuyan equitativamente entre ambas matrices, en función de la cantidad de grasa en cada una. De haber una presencia ligeramente mayor en SCU puede explicarse por una retención parcial del plaguicida en el feto con posibilidades de que regrese al torrente sanguíneo de la madre a través de la placenta (Waliszewski *et al.*, 2000b).

Sin embargo, tal modelo de equilibrio no parece aplicar a todos los plaguicidas lipofílicos. Respecto al resto de los plaguicidas, el estudio de San Luis Potosí muestra que, por unidad de grasa (base lípida), cada uno de éstos se encuentra en mayor concentración en el SCU, pero la magnitud de la diferencia entre el SM y el SCU es distinta para cada plaguicida, siendo el p,p'-DDT en el SCU el que más se acerca a los niveles maternos y el aldrín el más lejano y más elevado en el SCU. Del mismo modo, otros estudios han señalado que los coeficientes de partición entre el SM y el SCU no son semejantes, particularmente del HCB y el DDE (Waliszewski *et al.*, 2000b), y a partir de una revisión Aballe *et al.* (2008) confirmaron que en comparación con otros plaguicidas OC, entre ellos el p,p'-DDE y el p,p'-DDT, el HCB se encuentra frecuentemente en mayor concentración en el SCU.

Una explicación factible para este fenómeno implicaría que el modelo de equilibrio dinámico descrito arriba no se cumpliera para el resto de plaguicidas OC distintos al DDT o DDE. Mientras el DDE podría estar sujeto a una circulación más libre entre el SM y el SCU, otros podrían acumularse en el suero fetal, lo que podría deberse a un metabolismo o excreción más lenta desde el compartimiento fetal (Aballe *et al.*, 2008), explicaciones que requerirían mayor profundización en el conocimiento sobre la farmacocinética de los compuestos en éste, o sobre si la asociación diferencial de los plaguicidas a las lipoproteínas y la albúmina y si sus diferencias al interior y exterior del compartimiento fetal podrían influir en su retención en el SCU, ya que como describen Dutta-Roy *et al.* (2000) algunos tipos de ácidos grasos si se acumulan en el SCU.

Durante mucho tiempo el DDT y DDE han sido utilizados como modelo para describir la dinámica de los plaguicidas OC, lo cual parece no ser lo más indicado en estudios epidemiológicos, como previamente propusieron Glynn *et al.* (2003), porque los organoclorados no deberían ser tratados como un grupo de compuestos homogéneos.

El análisis presentado sugiere que las concentraciones de DDE encontradas en el suero materno poseen un buen nivel de predicción sobre la exposición del feto. En contraste, los niveles séricos de otros plaguicidas en la madre, como el HCB, aldrín o mirex, podrían subestimar la exposición en las primeras etapas o a lo largo del desarrollo *in utero*, ya que el SCU presenta niveles más elevados que los del suero materno.

Si los recién nacidos de madres expuestas poseen una carga corporal inicial de plaguicidas que depende de los niveles de exposición y acumulación de su madre, la situación descrita pone de relieve la importancia de estudiar si el porcentaje de transferencia de los compuestos a través de la placenta es superior al 100% y cuáles podrían ser los factores determinantes ya que, de ser el caso, los niveles séricos en el feto podrían superar los de su madre en un período crítico para el desarrollo.

Los estudios que han evaluado las concentraciones de DDE a lo largo del embarazo mostraron cambios no significativos por lo que ha sido propuesto (Longnecker *et al.*, 1999) que el momento en que se tome la muestra sanguínea para realizar esta medición no resultaría crítico, siempre y cuando se procure hacerlo antes de que las mujeres comiencen a amamantar. Bloom *et al.* (2009), de manera congruente encontraron que entre la etapa antes de la concepción y durante el desarrollo del embarazo la concentración de DDE no variaba, en cambio del resto de plaguicidas evaluados, 2 redujeron de manera significativa su concentración en el suero materno (HCB y trans-nacloro), mientras que otro (oxiclordano) aumentó significativamente lo que, de acuerdo con los autores, puede estar influenciado por los cambios homeostáticos consecuentes el embarazo y el desarrollo embrionario temprano que implica la movilización de las reservas de lípidos.

La ganancia de peso durante el embarazo, ha correlacionado negativamente con los niveles de p,p'-DDE en suero (base lípida) lo que ha sido interpretado como un efecto de "dilución" de las concentraciones séricas de los lípidos asociados a este plaguicida con respecto a los lípidos totales (Bradman *et al.*, 2007; Glynn *et al.*, 2003). No obstante, la modificación del perfil de lipoproteínas y albúmina en el suero durante el embarazo podría influir en que los plaguicidas se distribuyan de manera distinta en el embarazo, lo que concuerda con el hecho de que la variación de las concentraciones de varios plaguicidas OC no se relacionó con el cambio de los lípidos totales en el suero materno (Bloom *et al.*, 2009), puesto que podría requerirse de una diferenciación sobre el tipo de lípidos y lipoproteínas que están aumentando.

De acuerdo con los datos presentados en la sección 4.1.2, diversos estudios *in vitro* han demostrado que existe afinidad diferencial de los plaguicidas OC por las distintas clases de lipoproteínas y la albúmina, complejos responsables del transporte de lípidos en el plasma sanguíneo. Como se discutió anteriormente, la hiperlipidemia en el embarazo favorece la movilización de los compuestos lipofílicos (p.e. plaguicidas OC) almacenados en tejido adiposo materno, ya que son transportados unidos a los lípidos liberados tras la actividad lipolítica en el tejido por lo que los cambios de concentración que los transportadores de lípidos experimentan a lo largo del embarazo pueden influir en la circulación de los plaguicidas a través del suero materno, como en el caso del bifenilo policlorado 6-CB (Spindler-Vomachka y Vodcnik, 1984).

No sólo la eficiencia de las lipoproteínas para transportar un compuesto lipofílico depende principalmente de la polaridad del compuesto y del tipo de lipoproteína sino que además existe competencia de las lipoproteínas por los diferentes plaguicidas (Hjelmborg *et al.*, 2008), por lo que en el presente trabajo se propone que una reducción sérica de la albúmina o lipoproteínas a las que es más afín el p,p'-DDE y un aumento de lipoproteínas a las cuales es menos afín (p.e. LDL), podría disminuir su distribución en los lípidos con respecto a los lípidos totales pero aumentar la circulación de otros plaguicidas.

Klajnbard *et al.* (2010) detectaron, en la elaboración de pruebas para el establecimiento de valores de referencia de cambios en la composición sanguínea durante el embarazo de mujeres saludables, decrementos en los niveles plasmáticos de albúmina, los cuales no se debieron a la hemodilución asociada al incremento del volumen plasmático en el embarazo. Junto con los ácidos grasos libres, la albúmina forma parte de la fracción denominada BF (*bottom fraction*), que en las pruebas *in*

vitro ha demostrado ser a la que el DDE se asocia mayormente, entre 60-73% (Hjelmborg *et al.*, 2008; Norén *et al.*, 1999).

La mayoría de estudios utiliza el SM al final del embarazo o el SCU al nacimiento como indicadores de la exposición prenatal del organismo en gestación, sin embargo si la concentración de plaguicidas varía, esta toma de muestra podría no reflejar los niveles de exposición durante el desarrollo temprano. Resulta importante entender la trascendencia de las pequeñas variaciones de las concentraciones de OC cuando el organismo expuesto se encuentra en desarrollo. La importancia de evaluar el cambio de concentración de plaguicidas OC a lo largo del embarazo radica en la necesidad de caracterizar las ventanas críticas de exposición que expliquen los efectos a la salud observados durante la infancia que serán descritos más adelante. En los organismos en desarrollo, incluso el mismo nivel de exposición a un xenobiótico en diferentes etapas de gestación conlleva riesgos distintos. Una mayor concentración durante el primer trimestre, aunque no sea estadísticamente significativa, puede establecer la diferencia entre el desarrollo normal y una afectación si el órgano blanco es vulnerable debido al escaso grado de maduración. Este punto será abordado más ampliamente en el capítulo 5.

Se debe tener en cuenta además que la técnica de muestreo simultáneo de SM y del SCU, usada para ilustrar la razón de concentración de un compuesto entre la circulación de ambos organismos, no es capaz de aportar información sobre la disponibilidad del compuesto tóxico hacia los tejidos fetales de tal manera que la ruta metabólica y la acumulación en los compartimentos fetales permanecen sin ser conocidas (Myren *et al.*, 2007).

4.2. EVIDENCIAS EN MÉXICO DE EXPOSICIÓN CRÓNICA A PLAGUICIDAS ORGANOCLORADOS DURANTE LA INFANCIA

Como se describió anteriormente, los plaguicidas organoclorados (OC) pueden ser eliminados a través de la leche al ser movilizados desde los tejidos grasos de la madre hasta las células secretoras de las glándulas mamarias. Por tanto, la leche materna humana ha sido considerada un medio conveniente para el monitoreo de compuestos OC lipofílicos ya que constituye un dato de referencia sobre el grado de exposición de los lactantes a estos productos, además de ser una muestra más sencilla de obtener con respecto a otros sitios de acumulación (Rodas-Ortiz *et al.*, 2008; Smith, 1999).

El proceso para la cuantificación de plaguicidas en muestras de leche materna consiste, de manera general, en la extracción de la grasa de dicho fluido, debido a que es la fracción donde se concentran los compuestos OC. Los procesos de análisis deben controlar cuidadosamente cada etapa, desde la toma de la muestra, el almacenamiento y la extracción (Díaz-Barriga, sin fecha). Posteriormente, el extracto de grasa es separado y purificado, hidrolizando los complejos formados entre los plaguicidas y los compuestos de la leche lo cual permite realizar la cuantificación de la grasa y los plaguicidas de manera independiente, por medio de gravimetría o espectroscopía de infrarrojo para el primer caso y de la cromatografía de gases con detector de captura de electrones (detector: Ni y gas acarreador: He o N) en el segundo.

Los estudios de monitoreo de plaguicidas OC en la leche de madres mexicanas realizados en años posteriores a 1991, fecha en que comenzó la prohibición o restricción legal del uso y producción en México de la mayoría de los incluidos en el Convenio de Estocolmo, se resumen en la Tabla 14. Los datos se reportan en "base lípida" (miligramos de plaguicida/kilogramos de grasa en la leche) ya que es la manera más apropiada para expresar la contaminación con residuos de plaguicidas para reducir los efectos de las variaciones interindividuales de lípidos en la leche. Para una revisión más exhaustiva de los datos recopilados en la presente investigación ver ANEXO 6.

Tabla 14. Concentración promedio (mg/kg) de plaguicidas organoclorados en leche materna de poblaciones mexicanas

Localidad, año de colecta	Zona	n	p,p'-DDT	p,p'-DDE	HCB	Aldrín	Dieldrín	Endrín	Heptacloro	Epóxido heptacloro	Clordano	Referencia
Cd. de México 1994-95	-	50	0.16	0.59	-	-	-	-	-	-	-	1
Cd. de México 1997-99	u	37	1.11	1.06	-	0.3	1.74	0.52	0.4	0.64	-	2
	s	26	0.18	0.65	-	0.06	ND	0.42	0.13	0.12	-	
Cd. de México 1999-00	s	108	0.11	2.31	-	0.05	ND	0.07	0.12	0.13	-	3
Aguascalientes 1997-98	-	10	-	2.05*	-	-	0.01	-	ND	-	-	4
Veracruz 1994-95	-	43	-	5.01	0.04	-	-	-	-	-	-	5
Veracruz 1994-95	u		0.5	1.98	-	-	-	-	-	-	-	6
	s	300	3	6.94	-	-	-	-	-	-	-	
	r (total)		1.96	5.6	-	-	-	-	-	-	-	
Veracruz 1997-98	-	60	0.65	4	0.03	-	-	-	-	-	-	7
Veracruz 1997-99	u	112	0.39	2.1	-	-	-	-	-	-	-	8
	s (total)		0.76	4.09	-	-	-	-	-	-	-	
Veracruz 1998-99	-	100	0.83	3.24	0.03	-	-	-	-	-	-	9
Veracruz	-	40	0.4	1.42	-	-	-	-	-	-	-	10
Yucatán 2005-06	-	38	0.21	3.04	0.09	0.28	0.3	0.29	0.58	0.15	1.18	11

Zona u: urbana, s: suburbana, r: rural; - no analizado; Referencia: 1 Torres-Arreola *et al.* (1999); 2 Prado *et al.* (2004), 3 (2001); 4 Waliszewski *et al.* (1995); 5 Pardío *et al.* (1998); 6 Waliszewski *et al.* (1999), (2001); 7 Waliszewski *et al.* (2002a); 8 (2002b); 9 (2009); 10 Terrones *et al.*, 2000; 11 Rodas-Ortiz *et al.*, 2008

En total fueron rastreados 12 estudios. De los plaguicidas listados en el Convenio de Estocolmo, ningún estudio evaluó la presencia del toxafeno y solamente en uno (Rodas-Ortiz *et al.*, 2008) se midieron las concentraciones de mirex (0.204 mg/kg) y clordano (1.18 mg/kg) en mujeres de Yucatán. Tres estudios (Prado *et al.*, 2001, 2004; Rodas-Ortiz *et al.*, 2008) analizaron la presencia de aldrín, dieldrín, endrín, heptacloro y su metabolito, epóxido heptacloro mientras que todos buscaron la presencia de p,p'-DDT y p,p'-DDE.

Waliszewski *et al.* (1999) realizaron una comparación de DDT y DDE entre el tejido adiposo materno y la leche madura encontrando una correlación significativa ($r= 0.94$ y $r= 0.88$, respectivamente). En la misma comparación la correlación para el HCB fue muy baja ($r=0.3$). En los tres casos la presencia de cada compuesto fue mayor en el tejido adiposo materno por lo que dichos resultados indican que el grado de excreción a través de la leche humana es diferencial siendo el HCB en leche el que menos refleja la acumulación corporal en la madre. De manera

congruente, otros autores han encontrado que mientras el DDT y DDE en el suero de mujeres es significativamente menor en mujeres que han lactado previamente (Elvia *et al.*, 2000), esta reducción no es tan apreciable cuando se trata de HCB (Malarvannan *et al.*, 2009).

Diferencias metodológicas entre los estudios, tanto en el muestreo (día y hora de colecta de las muestras o el control de factores internos y externos que afectan la transferencia de los plaguicidas), el procesamiento de las muestras (técnicas de extracción y cuantificación de grasas y plaguicidas) y la forma de reportar los datos, dificultan el análisis comparativo de las investigaciones citadas por lo que en el análisis que se muestra a continuación se realizó una selección de los estudios comparables para cada caso.

En la figura 19 se presenta la regresión lineal de la media de p,p'-DDE en leche materna (intervalos de confianza del 95%), a partir de la restricción del uso del DDT. Los datos corresponden a los presentados en la Tabla 14 y fueron transformados a \log_{10} . Los análisis fueron ejecutados usando *SPSS Statistics 19 inc.* No se aprecia una tendencia cambio a lo largo del tiempo en los niveles de p,p'-DDE en los muestreos de las distintas regiones del país pero la R^2 no es significativa ($R^2 = 0.06$) por lo que se requieren más estudios para corroborar si es que esta tendencia se mantiene.

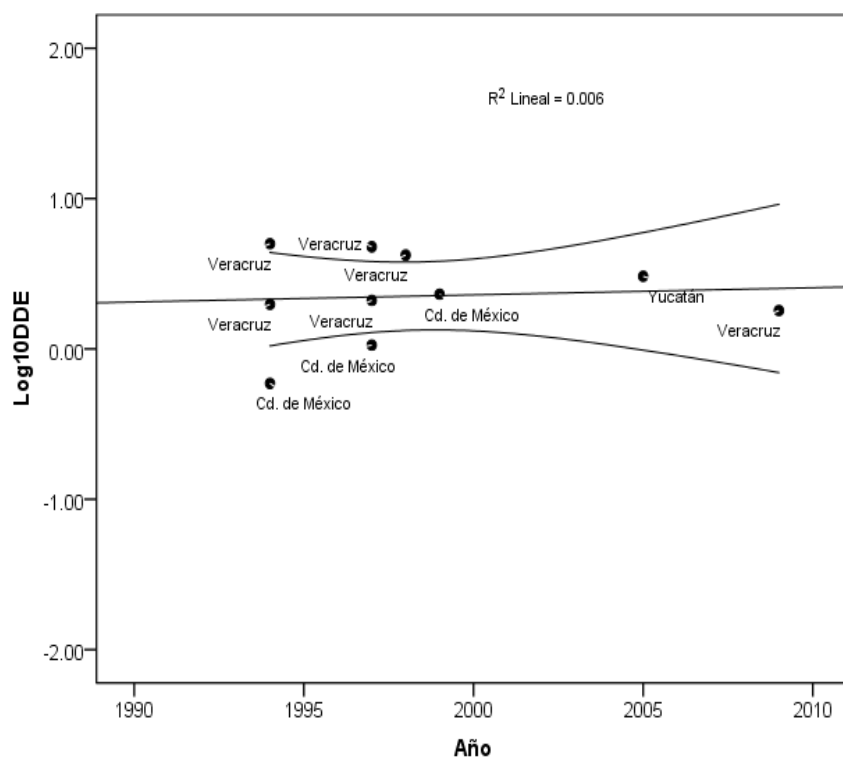


Figura 19. Niveles de p,p'-DDE (transformados a \log_{10}) en leche materna (mg/kg) reportados desde 1991 para distintas localidades en México.

4.2.1. Lugar de colecta de las muestras de leche materna

Los estudios publicados sobre evaluación de plaguicidas OC en leche materna básicamente han sido realizados en sitios localizados en cuatro entidades federativas: Ciudad de México, Yucatán, Aguascalientes y Veracruz. En este último, fueron encontrados los niveles más altos de Σ DDT en leche, donde las muestras de la zona suburbana²⁷ (10.46 mg/kg) se encontraron por encima de la zona rural (7.91 mg/kg) y la urbana (2.58 mg/kg) (Pardío *et al.*, 1998). Le sigue Yucatán con 3.06 mg/kg de Σ DDT y la Ciudad de México donde aparentemente no existieron diferencias entre las concentraciones de plaguicidas medidas en una zona urbana (2.55 mg/kg en Prado *et al.*, 2004) y una suburbana (2.55 mg/kg en Prado *et al.*, 2001).

En el estado de Veracruz hay zonas endémicas de paludismo por lo que desde 1956 se aplicaron plaguicidas OC, principalmente DDT (Waliszewski *et al.*, 2001). Además, en el mismo, en 1991 ocurrió la explosión de ANAVERSA, una planta productora de plaguicidas que liberó al ambiente una desmedida cantidad de estos productos de los cuales nunca logró esclarecerse a cabalidad su composición, aunque se sabe de la existencia de OC entre otros (Albert, 2011). En Yucatán desde 1959 el DDT fue usado en pequeñas cantidades en zonas agrícolas pero en 1987 fue restringido exclusivamente para combatir el vector del paludismo, se calcula que entre 1988 y 1999 una cantidad de 33 toneladas de DDT fueron rociadas en la entidad (Rodas-Ortiz *et al.*, 2008).

El uso del DDT fue suspendido por el gobierno federal hasta el año 2000 razón por la cual tanto este plaguicida como sus metabolitos aparecen en las muestras anteriores a esa fecha y posteriormente por su permanencia residual. En cambio, en la Ciudad de México el DDT nunca fue ocupado en campañas antipalúdicas, aunque décadas atrás se usó como insecticida común en hogares.

El nivel de p,p'-DDE en leche materna de mujeres mexicanas y de otros países en Latinoamérica son en promedio superiores a los reportados en el resto del mundo (Torres-Sánchez *et al.*, 2007a). En México probablemente se deba a que su desuso comenzó apenas hace una década además de que, como se mencionó anteriormente, no deben descartarse los usos no autorizados o clandestinos. Para conocer la magnitud de la exposición de las poblaciones mexicanas a distintos plaguicidas OC, se presenta en la Figura 20 una comparación con estudios realizados en otros países. Para consultar más información sobre los mismos ver ANEXO 7.

En general, los países en desarrollo muestran niveles más elevados de DDT en leche materna que los de países desarrollados (Sonawane *et al.*, 1995; Torres-Arreola *et al.*, 1999) en los cuales probablemente no fue tan utilizado o hubo una pronta prohibición, aplicación de un marco legal más restrictivo y una mayor capacidad de vigilancia.

²⁷ En ninguno de los estudios que diferencian entre zonas suburbanas y rurales se describen los criterios o las características que reúnen las localidades para ser consideradas dentro de alguna de estas categorías. Sin embargo, si se describe que en las zonas suburbanas suelen ser más fangosas o pantanosas por lo que corresponden a sitios con mayor frecuencia de uso de DDT.

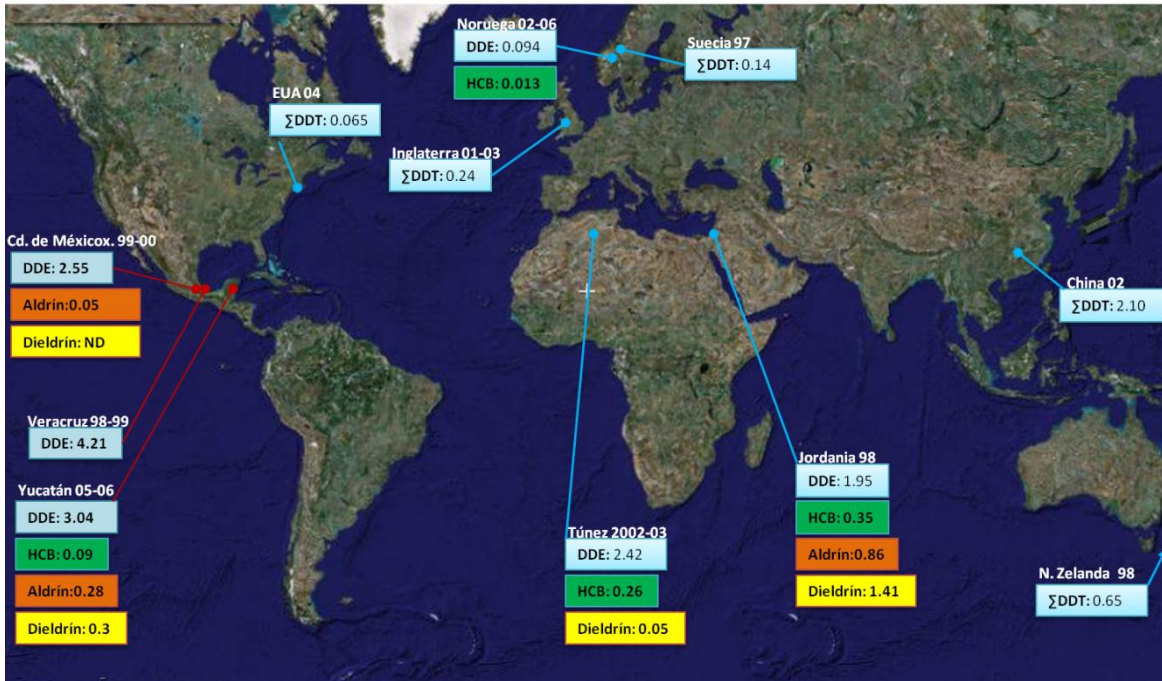


Figura 20. Concentración promedio (mg/kg) de algunos plaguicidas OC en leche humana en distintas poblaciones. Fuente: elaboración propia con datos de: Rodas *et al.*, 2008; Malarvannan *et al.*, 2009; Polder *et al.*, 2009; Prado *et al.*, 2001; Waliszewski *et al.*, 2002b; Ennaceur *et al.*, 2008.

De los estudios en México, los niveles más altos de aldrín, dieldrín, endrín y epóxido de heptacloro han sido los encontrados en una zona urbana en la Ciudad de México (Prado *et al.*, 2004) y de heptacloro en Yucatán (Rodas-Ortiz *et al.*, 2008) (ver Tabla 14). Los tres primeros son insecticidas que fueron frecuentemente utilizados para cultivos agrícolas, sin embargo el aldrín, dieldrín y heptacloro (del cual su epóxido es el principal metabolito evaluado) han sido usados para el control de termitas mientras que el endrín fue usado como raticida y contra aves, siendo todas estas plagas no ajenas a los contextos urbanos.

Aunque plaguicidas como el clordano han sido escasamente evaluados, la comparación con respecto a los niveles en otros países pone de relieve la importancia de considerarlos en estudios próximos ya que, las concentraciones encontradas en Yucatán en 2005-2006 (1.18 mg/kg) (Rodas-Ortiz *et al.*, 2008) son comparativamente más altas con las de Estados Unidos (0.15 mg/kg), Francia (0.078 mg/Kg) o Canadá (0.003 mg/kg) (Pohl *et al.*, 2000) en años anteriores a 1995.

4.2.2. Fecha de colecta de las muestras de leche materna

Como se mencionó anteriormente, mientras los niveles de p,p'-DDE indican una exposición crónica a través de la alimentación o el ambiente, los niveles de p,p'-DDT están más relacionados con la exposición reciente, por lo que la razón DDE/DDT en el organismo aumenta conforme al tiempo

transcurrido de la exposición o después de la restricción de su uso. Relaciones mayores que 2:1 indican una exposición no reciente a DDT.

Tras calcular la razón de las concentraciones DDE/DDT, en la presente investigación, para todos los estudios resumidos en la Tabla 14, tan sólo en un caso (Prado *et al.*, 2004) se encontró una proporción inferior a 2:1, correspondiente a leche de madres residentes de una zona suburbana en la Ciudad de México 1997-1999. En el resto de los estudios, los resultados fueron superiores a la relación descrita lo que indica que la exposición no es reciente (Figura 21).

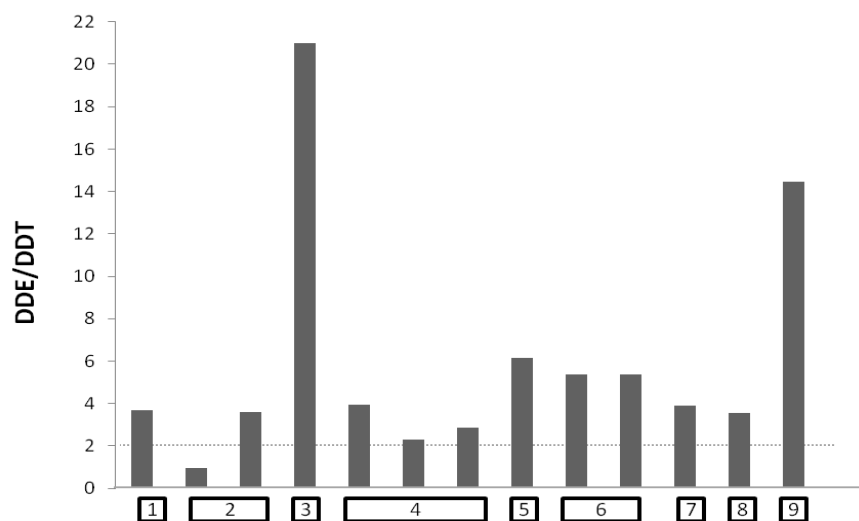


Figura 21. Relación DDE/DDT calculada para cada estudio: 1 Torres-Arreola *et al.* (1999); 2 Prado *et al.* (2004), 3 (2001); 4 Waliszewski *et al.* (1999), (2001); 5 (2002a); 6 (2002b); 7 (2009); 8 Terrones *et al.* (2000); 9 Rodas-Ortiz *et al.* (2008).

El primer estudio en México con leche materna se realizó en 1976 en una zona agrícola en Coahuila, reportando concentraciones promedio de p,p'-DDE de 10.35 ppm (Torres-Sánchez *et al.*, 2007a). El siguiente estudio, en que se tomaron muestras entre 1989 y 1990, la concentración de p,p'-DDE fue 13.32 mg/kg (ppm) en una zona rural en Cuernavaca, con valores máximos muy cercanos a 50 mg/kg, y de 2.49 mg/kg (ppm) en la Ciudad de México en una zona urbana (Elvia *et al.*, 2000).

Los estudios posteriores a 1991 (ver Tabla 14) reportan valores mucho más bajos que los de las décadas pasadas donde hubo el mayor uso de DDT²⁸. Los niveles más altos de p,p'-DDE (6.94 mg/kg) durante el período en que el uso de DDT aún no había sido suspendido oficialmente corresponden a Veracruz (Pardío *et al.*, 1998). A 5 años de la interrupción, los niveles de DDE más altos fueron los de Yucatán (3.04 mg/kg) (Rodas-Ortiz *et al.*, 2008) y, aunque corresponden al período 2005-2006 los niveles son comparables con los determinados en muestras de Veracruz durante 1998-1999 (3.24 mg/kg en Waliszewski *et al.*, 2002b).

²⁸ En México durante la década de los 70's fueron utilizados de manera oficial para las campañas sanitarias 60,609 toneladas de plaguicidas organoclorados de las cuales el DDT constituía aproximadamente el 10% anual, alcanzando los mayores niveles de uso (López-Carrillo *et al.*, 1996).

En la Ciudad de México los niveles de p,p'-DDE (2.31 mg/kg) de muestras de 1999-2000 (Prado *et al.*, 2001) fueron comparables con los encontrados también en la Ciudad, en el período de 1989-1990 (Elvia *et al.*, 2000).

4.2.3. Colecta de muestras durante la lactancia

En pocos estudios se consideró el tiempo transcurrido entre el parto y el momento de colecta de las muestras de leche como una variable que podría relacionarse con cambios en la concentración de ciertos organoclorados (ver ANEXO 6). No obstante, dicha situación adquiere relevancia cuando se han encontrado diferencias de hasta 1mg de Σ DDT entre el calostro y la leche madura.

Waliszewski *et al.* (2001) encontraron que entre la leche del 5º y del 30º día se redujo el p,p'-DDE siendo los niveles de Σ DDT de 5.71 mg/kg en el calostro y 4.70 mg/kg en la leche madura. Investigaciones posteriores coincidieron con lo anterior al reportar valores de 4.21 mg/kg de p,p'-DDE y 0.83 mg/kg de p,p'-DDT que se redujeron a 3.24mg/kg y 0.58 mg/kg, respectivamente al comparar muestras de los días 5º y 30º (Waliszewski *et al.*, 2002b).

Un estudio más determinó que en los días 4º, 15º y 30º la leche contenía 0.53, 0.46 y 0.40 mg/kg de p,p'-DDT, respectivamente y del p,p'-DDE se midieron 1.8, 1.56 y 1.42 mg/kg para el 4º, 15º y 30º día, respectivamente, apuntando a una tasa de reducción de 0.021 mg/kg al día para el primero y 0.064 mg/kg al día para el segundo (Waliszewski *et al.*, 2009). No es posible afirmar si las reducciones en la excreción son estadísticamente significativas ya que ninguno de los estudios indica haber realizado las pruebas correspondientes.

Una prueba pareada en la que se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (r) expresó una mayor correlación entre la concentración de plaguicidas contenidos en suero materno y el calostro ($r=0.73$ para HCB y $r=0.90$ para Σ DDT), que entre el suero y la leche madura del día 30 ($r=0.65$ para HCB y $r= 0.88$ para Σ DDT) (Waliszewski *et al.*, 2002b).

Se ha observado que mientras la concentración de DDE en leche materna disminuye rápidamente al inicio de la lactancia, posteriormente el decremento es más lento, semejante al de otros compuestos como el aldrín y el epóxido heptacloro, mientras que la excreción del heptacloro se mantiene más constante a lo largo de la lactancia (LaKind *et al.*, 2001) (Figura 22).

Los descubrimientos sobre la cinética de eliminación (depuración) de algunos plaguicidas organoclorados han descrito tasas de excreción características para cada compuesto, a partir de la reducción de su contenido por unidad de grasa en la leche, desde el calostro hasta la leche madura (López-Carrillo *et al.*, 2001).

Puede observarse que la tendencia de reducción del DDE ha sido descrita por varios autores. Algunas causas que podrían explicar estos patrones serán discutidas más adelante. En estos casos las mediciones se hacen por unidad de grasa presente en la leche (base lípida) ya que, como los lípidos son el elemento más inestable en este fluido, en las muestras de leche entera se esperaría tener una amplia variación por la diferencia interindividual en la cantidad de grasa.

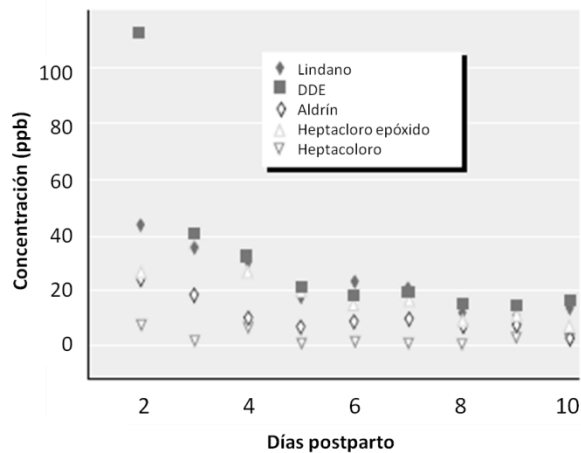


Figura 22. Cinética de eliminación de compuestos organoclorados (ng/g) desde el día 2 al 10 de lactancia (30 voluntarias). Datos de Klein et al. (1986) tomado de LaKind et al. (2001).

4.2.4. Ingesta diaria aceptable (IDA) e ingesta diaria estimada (IDE)

La Ingesta Diaria Aceptable (IDA) es la cantidad de un compuesto químico que puede ser consumido diariamente a lo largo de la vida de un individuo sin que exista un riesgo apreciable a su salud, determinada con base en la literatura existente (Rodas Ortiz *et al.*, 2008). Las determinaciones de la IDA de los plaguicidas organoclorados han sido realizadas por el Comité Conjunto de Expertos FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas (JMPR, por sus siglas en inglés) así como por el IPCS y otros programas de la OMS (JMPR-FAO/WHO, 2009) (Tabla 15).

Tabla 15. Ingesta diaria aceptable (IDA) de los plaguicidas incluidos en el Convenio de Estocolmo ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal/ día)

Plaguicida	IDA	Acotaciones	Año de evaluación
Aldrin+dieldrín	0.1	PTDI	1994
Clordano	0.5	PTDI	1994
$\Sigma\text{DDT} = \text{DDT} + \text{DDE} + \text{DDD}$	10.0 *	PTDI	2000
Endrín	0.2	PTDI	1994
Heptacloro + epóxido de heptacloro	0.1	PTDI	1994
Mirex	—	—	—
Toxafeno	NO IDA		1973
HCB	0.6	Condiciona	1974

* Valor modificado en el año 2000 de 20 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$; PTDI: Consumo diario aceptable provisional (por sus siglas en inglés); Condiciona: ya no se asigna a plaguicidas; (—) Sin información; NO IDA: sin IDA asignada
Fuente: JMPR-FAO/WHO 2009

En el presente trabajo se realizó una comparación entre los estándares internacionales de la IDA y los niveles de plaguicidas en la leche materna que consumen los infantes mexicanos, a partir de los estudios presentados en la Tabla 14, para lo cual se calculó la Ingesta Diaria Estimada (IDE) de acuerdo con la ecuación 1 (ec.1).

(ec.1)

$$\frac{C_L \times G_L \times P_L}{P_I} = IDE$$

Donde:

CL = consumo diario promedio de leche (g/día)

GL = proporción de grasa en la leche (%)

PL = concentración de plaguicida medido en la leche (µg/g) (Tabla 14)

PI = peso del infante (Kg)

IDE = ingesta diaria estimada (µg/kg de peso/día)

Para calcular la IDE consideramos un peso corporal promedio para los infantes mexicanos de 5 Kg (Pardío *et al.*, 1998; Prado *et al.*, 2001) y un consumo diario de leche de 0.8 Kg (Smith, 1999), de los cuales el 3.5 % corresponde al contenido de grasa promedio en la leche de madres mexicanas (Pardío *et al.*, 1998). Cabe aclarar que tales constantes no aplican para los recién nacidos y en realidad se ajustan más las mediciones para un bebé de dos meses. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 23 y los cálculos detallados pueden ser consultados en el ANEXO 8.

Los datos sobre consumo diario de leche, su proporción de grasa y el peso del infante fueron utilizados como constantes ya que pocos trabajos reportaron los valores a partir de sus grupos de estudio. En los cálculos de la IDE, únicamente se hicieron dos excepciones en los que se utilizaron los valores cuantificados, en el estudio original, del contenido de grasa en leche que en Prado *et al.* (2001) fue de 2.57% y en Prado *et al.* (2004) de 2.43%.

De aquellos estudios en los que se hizo distinción entre los tipos de leche, únicamente se consideró la concentración de organoclorados en la leche madura y no en el calostro ya que las constantes de consumo diario de leche y la cantidad de grasa utilizadas en el cálculo, corresponden a niveles alcanzados alrededor del primer mes de lactancia.

De acuerdo con los cálculos, la Ingesta Diaria Estimada de ΣDDT para los infantes en Veracruz (Pardío *et al.*, 1998) en el área suburbana (10.46 mg/kg) sobrepasa 5.85 veces la Ingesta Diaria Aceptable mientras que en área rural es 4.42 veces superior, presentando con ello los valores de consumo más altos. Tan solo dos estudios (Prado *et al.*, 2004; Torres-Arreola *et al.*, 1999), en la Ciudad de México, tuvieron niveles de IDE inferiores a la IDA. En el resto de los casos la ingesta diaria calculada excedió lo indicado como dosis no dañinas por FAO/WHO, desde 1.7 veces como mínimo.

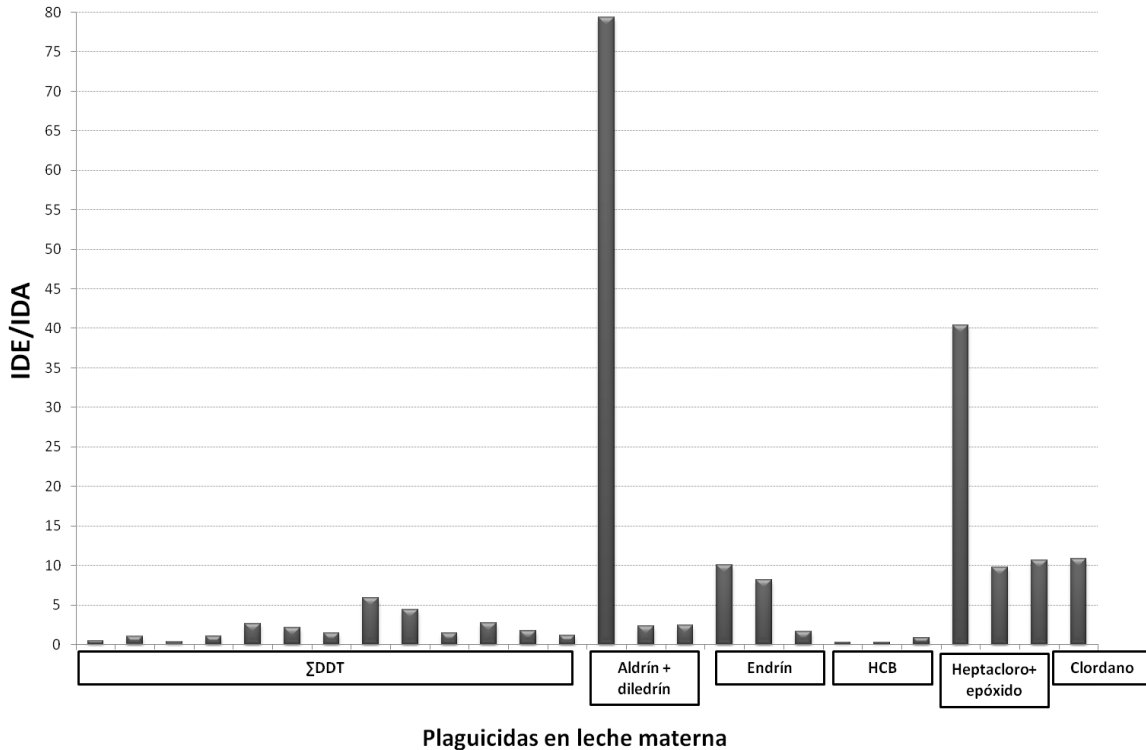


Figura 23. El cociente indica el número de veces que la IDE supera la IDA de cada plaguicida; IDA: Ingesta diaria aceptable del plaguicida (JMPR-FAO/WHO, 2009); IDE: Ingesta diaria estimada calculada en este estudio. Fuente: elaboración propia con datos de Tabla 14

En el caso de la IDE para aldrín+dieldrín resulta sorprendente lo calculado para la zona urbana de la Ciudad de México (Prado *et al.*, 2004) donde la IDE excedió en 79.31 veces la IDA en comparación con la zona suburbana que en el mismo estudio la sobrepasa 2.33 veces.

En la Ciudad de México el endrín en leche mostró niveles altos con respecto a la IDA con un consumo diario estimado de 10.10 veces superior en la zona urbana y 8.16 veces en la zona suburbana, respectivamente, durante el período 1997-1999 (Prado *et al.*, 2004). A partir de un muestreo realizado un año después (Prado *et al.*, 2001) se encontró que la IDE en otra zona suburbana de la Ciudad superaba sólo 1.64 veces la IDA, lo cual pone de manifiesto las grandes diferencias en la exposición a la que pueden estar sujetas las mujeres. En Yucatán la IDE superó por más de 10 veces la IDA de clordano.

Como se mencionó anteriormente, tanto el aldrín como el dieldrín fueron utilizados para el control de termitas y el endrín también para plagas de roedores, por lo que no se descarta la aplicación de estos plaguicidas en viviendas y otro tipo de edificios en zonas urbanas y suburbanas. En 1988 el clordano se restringió únicamente para ser aplicado como termiticida en zonas urbanas y aunque aparece cancelado en el último Catálogo Oficial de Plaguicidas (CICOPLAFEST, 2009) aún en 1998 su uso industrial estaba permitido de manera restringida (CICOPLAFEST, 1998). Se requiere hacer una mayor investigación para determinar con precisión las posibles fuentes de exposición de las poblaciones en la Ciudad a cada uno de estos compuestos.

El heptacloro y su epóxido, en los niveles más bajos medidos superan en poco más de 9 veces la IDA y el más alto lo hace en 40.43 veces en una zona urbana.

Finalmente, de acuerdo con los cálculos, la IDE de HCB no superó la IDA en ningún caso, sin embargo es importante considerar que la JMPR-FAO/WHO (2009) señala que la IDA para este compuesto ya no debe ser asignada en su uso como plaguicida y en tal caso son requeridos más estudios para conocer los niveles seguros de esta sustancia.

4.2.5. Organoclorados durante la lactancia. Discusión.

Aunque actualmente ya no son utilizados, existen diversas fuentes potenciales de los plaguicidas OC incluidos en el Convenio de Estocolmo, debido a que persisten en distintas matrices ambientales o su bioacumulación en tejidos animales que posteriormente constituyen alimentos para el ser humano. Si la exposición se debe al ambiente, eso implica una contaminación local mientras que la exposición a través de la ingesta no necesariamente ya que los alimentos consumidos pueden provenir incluso de regiones muy alejadas.

Los plaguicidas OC presentes en la leche humana no reflejan necesariamente los niveles de la exposición materna en el embarazo, sino la carga corporal que ha acumulado cada mujer durante su vida, ya que éstos circulan desde el tejido adiposo junto con la grasa endógena cuando es incorporada como nutriente en la leche. Diversos factores como la edad, el número de partos, lactancias previas y el tipo de alimentos consumidos han sido reportados como relacionados a las concentraciones de contaminantes lipofílicos en la leche humana (Malarvannan *et al.*, 2009).

El uso legal del DDT, empleado solo en campañas sanitarias, fue suspendido por el gobierno federal en el año 2000 lo cual explicaría su presencia, y la de sus metabolitos, en las muestras de leche humana tomadas en los años precedentes. Su detección en fechas posteriores se ha relacionado con la bioacumulación en el organismo humano y su presencia en el ambiente como producto residual.

Podría esperarse que la mayor concentración de DDT fuese detectada en residentes de zonas donde se usó por décadas en las campañas contra paludismo, donde frecuentemente se implementó el rociamiento intradomiciliario. No obstante, se ha propuesto que conforme al transcurso del tiempo, si cesa la exposición, el resultado de la razón DDE/DDT aumentaría debido a que una proporción de DDT será paulatinamente transformada por el metabolismo generando productos secundarios, entre los cuales el p,p'-DDE es el más persistente. Además, se espera que la principal exposición ambiental sea a DDE ya que este es el que se acumulará en la red trófica. Los resultados obtenidos en la presente investigación indican que no ha habido una reciente exposición a DDT, no así a DDE.

a) Diferencias entre las regiones de muestreo

Al analizar en conjunto los estudios de México realizados desde 1991 se aprecia el efecto del área de muestreo ya que existen diferencias importantes entre las concentraciones de plaguicidas

reportados. Las concentraciones más altas de DDE se encontraron en uno de los estados con mayor uso de DDT en el período 1988-1999, Veracruz (ver ANEXO 5). Solamente en éste se han realizado monitoreos repetidos en un lapso de 10 años, a partir del cual se ha podido observar disminución del p,p'-DDE promedio en la leche materna.

En la Ciudad de México, el DDT no fue ocupado en campañas antipalúdicas y, aunque en algún momento llegó a utilizarse extensamente a nivel doméstico, la alta proporción de mujeres (93-96%) en que fue encontrado el p,p'-DDE en las muestras de leche de madres residentes de ésta, en los estudios de Prado *et al.* (2001) y Prado *et al.* (2004), sugiere la existencia de otras fuentes de exposición ya que el uso agrícola y urbano fue restringido desde hace más de un par de décadas. En el primero de éstos, el 39.8% de las mujeres eran originarias de zonas rurales lo que podría ser una causa de exposición previa al plaguicida. Cabe mencionar que la zona suburbana muestreada corresponde a la delegación de Tláhuac, que hasta hace un par de décadas aún era considerada como rural y contaba con numerosos campos de cultivo, algunos de los cuales se mantienen a la fecha, lo cual también podría explicar la presencia de los diversos tipos de plaguicidas encontrados en la leche. No obstante, sería necesario caracterizar adecuadamente las fuentes de exposición particulares para cada sitio de muestreo ya que la explicación anterior no concuerda con los resultados hallados por el mismo grupo de trabajo en 2004, ya que reportaron niveles de p,p'-DDT y p,p'-DDE, así como de los plaguicidas aldrín, dieldrín, endrín, heptacloro y epóxido heptacloro, superiores en la zona urbana en comparación con la suburbana.

Otra causa probable de la elevada concentración de plaguicidas en la leche materna podría hallarse en la composición de la dieta y la procedencia de los alimentos ya que muchos de los productos de consumo en la ciudad son traídos desde otros estados donde fueron utilizados los plaguicidas y persisten en el ambiente, una posibilidad que ya ha sido sugerida (Teufel *et al.*, 1990) y si el ambiente continúa contaminado los organismos pueden continuar bioacumulándolos.

En el estudio de Tláhuac se encontró una asociación entre el DDE y el epóxido de heptacloro con el consumo de leche. Con base en un análisis de correlación entre consumo de alimentos y niveles de DDE en suero de mujeres mexicanas, Galván-Portillo *et al.* (2002) sugirieron que cierto tipo de productos, como vegetales, jamón y pescado, son vehículos de residuos de DDE. Asimismo señalaron que estudios en México, realizados entre 1996 y 1997, reportaron la presencia del mismo en mantequilla y leche de vaca. Torres-Arreola *et al.* (1999) también encontraron niveles más elevados de p,p'-DDT y p,p'-DDE en la leche de mujeres que consumían cierto tipo de productos cárnicos (tocino, res, cerdo) en comparación con aquellas que se abstenían de ello.

Para conocer efectivamente qué alimentos podrían representar un riesgo si son consumidos en proporciones elevadas se requiere hacer análisis de control de calidad de los alimentos producidos en sitios contaminados con organoclorados. Rastrear la procedencia de los alimentos asociados a una mayor carga corporal de plaguicidas podría ser útil en esta tarea.

De los estudios en la Ciudad de México destaca además que los niveles promedio de p,p'-DDE en el período de 1999 a 2000 sean superiores a los encontrados entre 1994-1995 y 1997-1999. La razón de DDE/DDT en el primer caso es superior a 1, lo que indica una exposición menos reciente a DDT, en comparación con los periodos previos. Aunque las poblaciones comparadas no son las

mismas, una explicación coherente puede ser atribuida a una reducción de la exposición a DDT y la biotransformación del DDT acumulado o la mayor exposición a DDE residual, siendo el DDE el metabolito más persistente y tóxico (Prado et al., 2001) incluso en comparación con el compuesto original.

En la Ciudad de México los niveles de p,p'-DDE fueron comparables con aquellos encontrados en sitios donde durante mucho tiempo se utilizó el DDT, por ejemplo Aguascalientes en 1997 y Veracruz en 2009 (ver Tabla 13), en los que se esperaría hubiera una mayor cantidad de DDE a diferencia de los sitios en donde no se aplicó de forma intensa.

Aunque la mayoría de los estudios de México evaluaron muestras correspondientes a la última década de aplicación de DDT en las campañas sanitarias, en el trabajo más reciente continúa existiendo una tendencia de altos niveles de sus metabolitos en la leche materna. Los niveles de DDE encontrados en Yucatán en 2005-2006, 5 años después del desuso oficial a nivel nacional de DDT, son comparables con los de Veracruz en el período 1997-1999 en que fue utilizado en campañas sanitarias (Waliszewski *et al.*, 2002a). Este dato resulta crítico si se compara lo obtenido a partir de la revisión de las publicaciones de distintos países desde 1970, con lo cual se calculó que la vida media del DDT en leche materna a nivel poblacional ha sido estimada entre 4.2 a 5.6 años posteriores al cese de su uso por la prohibición legal (Smith *et al.*, 1999).

Aunque el aldrín, dieldrín y endrín fueron prohibidos desde 1991, el mismo estudio en Yucatán reportó aún su presencia en leche materna al igual que la de HCB, que como plaguicida no cuenta con registro en los catálogos oficiales, aunque fue utilizado con este fin en décadas pasadas. Los niveles de dieldrín fueron de 0.30 mg/kg (ppm) y podrían ser considerados críticos si se tiene en cuenta que, en Suecia, fue valorado que un descenso de dieldrín de 0.080 µg/g (ppm) a 0.010 µg/g (ppm), tuvo una duración de 18 años (Norén y Meironyté, 2000). El HCB es también un producto secundario en procesos industriales y un contaminante liberado durante la quema de residuos municipales.

Sobre el resto de los plaguicidas incorporados en el Convenio de Estocolmo, toxafeno, mirex y clordano han recibido poca atención habiendo sido evaluado sólo el último de éstos y únicamente en un estudio.

b) Modificación de la concentración de plaguicidas OC durante la lactancia

Se ha asociado la reducción de plaguicidas en suero materno conforme al mayor número de embarazos previos, lo que puede ser principalmente atribuible a su depuración a través de la leche materna ya que la cantidad eliminada por la ruta transplacentaria es presumiblemente menor (Wang *et al.*, 2009) lo cual ha sido corroborado en un modelo farmacocinético (You *et al.*, 1999). En el mismo sentido se ha visto que el número de partos es un elemento importante en la determinación del contenido de grasa, de manera que las mujeres primíparas muestran más grasa corporal que las multíparas, lo que se ha correlacionado significativamente con el contenido de grasa en la leche (Lawrence y Lawrence, 2007). Durante las primeras lactancias podría existir una mayor cantidad de grasa en la leche y por tanto una concentración más elevada de organoclorados, situación que podría revertirse en lactancias posteriores.

Los resultados demuestran que la leche materna es un importante factor que contribuye en la eliminación de plaguicidas OC del cuerpo de las mujeres. Diversos estudios en mujeres mexicanas (Koepke *et al.*, 2004; López-Carrillo *et al.*, 2001; Torres-Arreola *et al.*, 1999.) coincidieron en que los niveles de DDT en el suero materno se reducen conforme al aumento de la duración o el número de lactancias previas. Dicha situación implica que durante el período de lactancia los infantes primogénitos ingerirían mayor cantidad de estos agentes tóxicos.

Según Waliszewski *et al.* (2009), la depuración de los plaguicidas a través de la leche materna está relacionada principalmente con las propiedades físico-químicas de cada uno de ellos (peso molecular, lipofilicidad y capacidad de unión a proteínas), su afinidad específica al tejido adiposo humano y su retención en el organismo. Así, la cantidad de plaguicidas transferidos a la leche dependerá de la afinidad del plaguicida con los constituyentes de la misma.

A lo largo de la lactancia existen variaciones, cualitativas y cuantitativas, de la grasa en la leche lo que también puede afectar la concentración de OC que son incorporados en ella. Como se mostró anteriormente, las concentraciones de plaguicidas OC presentan tendencia a disminuir desde el calostro a la leche madura. El contenido de lípidos totales en la leche aumenta a lo largo de la lactancia por lo que podría plantearse que la aparente reducción en la concentración de OC en la leche es más bien un fenómeno de "dilución" de la grasa unida a OC entre la grasa sin contaminantes.

De acuerdo con You *et al.* (1999), las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son la forma principal en la que se presentan los lípidos hidrolizados por lipasas en el tejido mamario para suministrar ácidos grasos libres para la producción de triacilglicerolos de la leche. Mencionan que Gallenberg y Vodcnik (1987) propusieron que el aumento de la concentración plasmática de VLDL fue responsable de la mayor proporción de 6-CB (hexacloro bifenilo), un compuesto persistente y lipofílico, que se unió a las VLDL durante el embarazo y la lactancia. De forma contraria, como se mencionó anteriormente que los plaguicidas tienen una afinidad diferencial por las distintas clases de lipoproteínas, es posible sugerir que la reducción de p,p'-DDE observada a lo largo de la lactancia no se relaciona estrechamente con las variaciones de las VLDL ya que mientras la síntesis de éstas aumenta, tan solo el 10% del p,p'-DDE se une a ellas en comparación con el resto de transportadores de lípidos (lipoproteínas y albúmina) (ver Tabla 11). Sin embargo, este es un campo que requiere ser profundamente explorado.

Existe una consideración que no ha sido contemplada con respecto a la reducción de OC a lo largo de la lactancia. Según Lawrence y Lawrence (2007), algunos experimentos han demostrado que los ácidos grasos tempranos proceden de fuentes extra-mamarias pero que las glándulas mamarias comienzan rápidamente a sintetizar ácidos grasos para la producción de leche transicional y madura. La síntesis de lípidos a partir de carbohidratos desempeña un papel predominante en la producción de grasa en la leche humana. De esta forma podría explicarse que, aunque la cantidad total de grasa en la leche aumenta durante la lactancia, la proporción de grasa movilizada desde el tejido adiposo, a la cual se encuentran asociados los plaguicidas OC, va disminuyendo con respecto al resto de las fuentes que suministran grasa a la leche.

Otros factores que podrían influir la variación interindividual de la tasa de depuración de organoclorados a través de la leche son la concentración química inicial, la edad de la madre o el volumen de la leche consumida por el infante, pero aún existe mucha incertidumbre sobre cómo estos factores pueden afectarla (Lakind *et al.*, 2001; Polder *et al.*, 2009).

Algunos autores (Yu *et al.*, 2007) recomiendan que en cada estudio deberían ser implementados protocolos detallados en la colecta de leche materna considerando las características de las mujeres participantes, con el fin de permitir comparaciones, explorar tendencias y determinantes de los niveles de OC en la leche humana y alcanzar conclusiones válidas sobre la exposición de los infantes durante la lactancia. Los protocolos pueden impactar sustancialmente los resultados en un muestreo de leche materna, por ejemplo el tiempo de la toma de la muestra (incluyendo el tiempo de post-parto y la hora del día), la edad de la madre y el número de ocasiones previas que ha amamantado, pueden producir resultados inconsistentes entre los estudios (LaKind *et al.*, 2001).

c) Ingesta Diaria Estimada (IDE) para los infantes mexicanos

Con respecto a la Ingesta Diaria Estimada (IDE) los resultados parecen alarmantes. La Ingesta Diaria Aceptable (IDA) aprobada, aporta la información sobre la cantidad de plaguicidas que pueden ser consumidos durante la vida sin que estos provoquen daños a la salud. Sin embargo, esta determinación considera el consumo de cada plaguicida de manera independiente, mientras los lactantes de los estudios realizados en México, al menos en la capital y en el estado de Yucatán, ingieren mezclas de plaguicidas OC contenidos en la leche lo que podría conllevar un efecto distinto, en caso de presentarse.

La Ingesta Diaria Estimada (IDE) calculada para muchos de los estudios sobrepasa lo recomendado por FAO/WHO. Estos estudios apuntan a la necesidad de la implementación de un programa de monitoreo para el DDT y el resto de plaguicidas que sobrepasan la IDA presente en la leche humana como una cuestión urgente.

Considerando que las constantes asumidas (peso del niño, cantidad de leche consumida, proporción de grasa en la leche) para poder realizar los cálculos cambian conforme transcurre la lactancia, no es posible utilizar el valor de la IDE como un dato fijo, sin embargo resulta una buena aproximación en vista de que el seguimiento que se ha hecho durante la lactancia ha sido escaso.

Los valores de la IDA están basados en la ingestión de los compuestos a lo largo de toda la vida, sin embargo es importante tener en mente que aunque la leche materna solamente es consumida durante los primeros meses de vida, este período corresponde a una etapa del desarrollo crítica en cuanto a la susceptibilidad a ciertos contaminantes. No obstante, diversos estudios han señalado la importancia de los beneficios de la alimentación con leche materna ya que provee a los infantes con la nutrición necesaria para su óptimo crecimiento y desarrollo, defensas inmunológicas que incrementan su resistencia a diversos tipos de infecciones y beneficia a nivel psicológico (Ennaceur *et al.*, 2008), por lo que se ha cuestionado ampliamente la posibilidad de evitar la práctica de la lactancia materna como medida para reducir los riesgos de los infantes de madres expuestas

(Ribas-Fito *et al.*, 2009). En la sección 5 serán analizados los riesgos a la salud por exposición a plaguicidas OC que han sido evaluados en poblaciones de infantes en México.

Además, los datos de la concentración de plaguicida ocupada para calcular la IDE corresponden al promedio hallado en la población de estudio. Una mejor aproximación del riesgo debe considerar la distribución observada en las muestras. Por ejemplo, en el estudio de Torres-Arreola *et al.* (1999) el promedio de Σ DDT fue de 0.89 mg/kg, mientras que el máximo valor encontrado fue de 15.9 mg/kg, Pardío *et al.* (1998) reportaron un promedio de 10.46 mg/kg de Σ DDT en tanto que el nivel máximo de p,p'-DDE, el principal contribuyente al Σ DDT, alcanzó 78.098 mg/kg en la leche materna.

El tiempo de duración de la lactancia podría ser otro factor a considerar en la evaluación de riesgo pues en algunas regiones éste puede llegar a ser muy prolongado y al menos durante los primeros 6 meses de vida de los bebés, la leche materna puede constituir el único alimento.

Con unos pocos meses tras el nacimiento, la concentración de compuestos OC en la grasa corporal del lactante puede ser equivalente a la encontrada en la grasa de la madre y los compuestos químicos lipofílicos acumulados en el cuerpo podrían ser retenidos por años (Sonawane, 1995).

Los bebés tienen un rápido crecimiento y se ha propuesto que su contenido de grasa corporal incrementa, llegando a triplicarse (Widdowson 1985: citado en Teufel *et al.*, 1990) por lo que los plaguicidas ingeridos son inmediatamente almacenados en el tejido graso en expansión (Eckenhansen *et al.*, 1981). Por otra parte, se ha descrito que la vida media de un compuesto químico podría cambiar con la edad. En los infantes la vida media de un compuesto lipofílico puede ser disminuida ya que la eliminación no-metabólica depende de la relación entre el volumen total de lípidos del organismo y el volumen de los lípidos en las heces y con el crecimiento el volumen de lípidos en el cuerpo aumenta mucho más que en las heces, por lo que la vía de eliminación no-metabólica va perdiendo importancia (Lakind *et al.*, 2000). No obstante, se ha encontrado que aunque los niveles de organoclorados (DDT y HCB) en tejido graso de los infantes decae significativamente durante los primeros seis meses de vida, hacia el primer año llegan a alcanzar los mismos niveles medidos al nacimiento antes de su primer consumo de alimentos, lo que puede ser explicado por la disminución de la grasa corporal (Teufel *et al.*, 1990).

Si el ambiente donde el infante crece se encuentra aún contaminado con los plaguicidas a los que ha estado expuesta la madre, la acumulación de estos en su cuerpo no dependería únicamente de su consumo a través de la leche o de la depuración que experimente posterior a la lactancia, sino de la contaminación del aire y los alimentos que consume (Waliszewski *et al.*, 2009) por lo que tendrían que aplicarse modelos integrales que incorporaran todos estos factores.

Las variaciones de los residuos de plaguicidas OC entre los grupos humanos estudiados eran esperadas debido a la influencia de diversos factores que determinan la tasa de exposición humana. Los contenidos encontrados en las distintas zonas del país estudiadas son resultado de varios factores tales como variaciones geográficas y ambientales, sociales y culturales relacionadas con el lugar (Prado *et al.*, 2004). La tasa de contaminación de los seres humanos depende principalmente de la exposición individual y la acumulación que están influenciadas por la

contaminación local de suelos y del aire, lugar de residencia, ocupación, la dieta, duración de la exposición, la edad, la capacidad para su eliminación mediante el metabolismo, la producción de leche materna (Waliszewski *et al.*, 2009). Las diferencias con respecto a otros países pueden ser atribuidas a las diferentes condiciones climáticas, socioeconómicas y normativas (Pohl y Tylanda, 2000; Sonawane, 1995), como se discutió anteriormente, las cuales influyen en el régimen de exposición.

Debido a que existen variaciones interindividuales en la leche entera en cuanto al contenido de lípidos, es importante que la cantidad de plaguicidas en leche sea evaluado por unidad de grasa en ésta ya que así es posible comparar mejor la concentración de plaguicidas entre muestras de distintas mujeres y no se corre el riesgo de confundir que el mayor contenido de plaguicidas en la leche se deba a un mayor contenido de grasas en ésta. El tipo y la cantidad de lípidos de la leche materna puede variar por cambios en el índice de masa corporal, dieta, hábito de fumar, ejercicio intenso o la pérdida de peso (Pohl y Tylanda, 2000; Yu *et al.*, 2007), por lo que son factores que tendrían que ser considerados para determinar cómo afectan la concentración de plaguicidas en la leche materna.



RIESGOS A LA SALUD POR EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS ORGANOCOLORADOS DURANTE EL DESARROLLO PRENATAL Y LA LACTANCIA

Como se describió anteriormente (ver Tabla 7), diversas pruebas experimentales en modelos animales han sugerido que la etapa prenatal así como los primeros meses de vida son particularmente sensibles a los efectos causados por la exposición a plaguicidas organoclorados (OC).

Aunque actualmente la exposición humana a plaguicidas OC ha declinado en muchas partes del mundo, existen indicadores de que su presencia en el ambiente, y por tanto también en los alimentos. La exposición crónica a pequeñas dosis de OC durante un largo período puede ser más importante para una evaluación realista del peligro para la salud humana (Teufel, 1990), sobre todo considerando que son sustancias que ya no son masivamente utilizadas al menos en el país.

La exposición transplacentaria y por vía de la leche materna pueden ser factores de riesgo para infantes y niños debido a sus posibles efectos a nivel neurológico, endócrino e inmunológico (Glynn *et al.*, 2003). Su efecto como disruptores endócrinos adquiere una particular relevancia ya que durante el desarrollo, los órganos son especialmente sensibles a bajas concentraciones de andrógenos, estrógenos y hormona tiroidea, por lo que los cambios inducidos por problemas relacionados con su actividad son frecuentemente irreversibles, a diferencia de las variaciones hormonales que ocurren en los adultos (Bigsby *et al.*, 1999).

La mayoría de los estudios se han realizado con respecto al DDT o sus metabolitos. Pocas investigaciones han examinado las consecuencias sobre la salud humana en las primeras etapas de vida ocasionadas por la exposición crónica al resto de los plaguicidas OC incluidos en el Convenio de Estocolmo, encontrando resultados no concluyentes en lo referente al crecimiento prenatal y los nacimientos prematuros (Fenster *et al.*, 2006).

5.1 ESTUDIOS EN POBLACIONES MEXICANAS

La presencia de los plaguicidas OC en tejido adiposo y suero sanguíneo de mujeres mexicanas en etapa reproductiva, ha generado preocupación debido a la capacidad de que tienen para traspasar la placenta y llegar hasta el embrión/feto en desarrollo. Además, como son excretados principalmente a través de la leche, la lactancia supone un riesgo para los infantes. Parte de la grasa ocupada en la síntesis de la leche humana materna procede de los tejidos adiposos de la mujer, sitio donde se acumulan los compuestos OC. Así, mientras las madres disminuyen su carga corporal de plaguicidas, los infantes consumen leche más contaminada.

A continuación se detallan los estudios en poblaciones mexicanas que han investigado sobre la manifestación de efectos nocivos para la salud, durante el desarrollo prenatal o la etapa de la infancia, por exposición a los plaguicidas OC incluidos en el Convenio de Estocolmo.

Fueron consideradas aquellas publicaciones en que el grado de exposición a plaguicidas se obtuvo a partir de la cuantificación de marcadores biológicos de exposición en el suero de mujeres embarazadas, tras el parto o en la leche materna.

En primera instancia se compilaron los estudios en poblaciones mexicanas para conocer los niveles de exposición con los cuales se han encontrado efectos sobre la salud pre-natal o durante la infancia, por lo que el año de las tomas de muestra no fue considerado como criterio para su inclusión. Al final, fueron comparados con los estudios que únicamente han cuantificado plaguicidas OC en SM pero que no han evaluado efectos sobre los neonatos con la finalidad de estimar si los niveles de OC a los que han estado expuestos son de riesgo para su salud.

5.1.1 Nacimientos prematuros y bajo peso

Torres-Arreola *et al.* (2003) realizaron un estudio de casos y controles, en 1995 en la Ciudad de México, en el que encontraron una mayor incidencia de nacimientos prematuros cuando las madres presentaron niveles intermedios y altos (segundo y tercer terciles) de p,p'-DDE en suero. El riesgo estimado fue casi del doble con niveles séricos de p,p'-DDE de 111.6-228.8 ng/g (OR: 1.87) y más bajo (OR: 1.67), en niveles superiores (>228.8 ng/g). Los distintos niveles de HCB no mostraron efecto (mediana: 44.85 ng/g). Los resultados coincidieron con 4 estudios realizados en los años 70 y 80 (citados en la publicación). Los datos fueron ajustados para el número de embarazos previos con nacimientos prematuros, el peso de la madre antes del embarazo y la existencia o no de cuidados prenatales, para descartar que tales factores intervinieran en la respuesta encontrada.

En una zona agrícola en California (EUA) donde la mayoría de mujeres eran mexicanas (86%), de las cuales más de la mitad tenían un tiempo de residencia en Estados Unidos inferior o igual a cinco años, Fenster *et al.* (2006) encontraron en su estudio una asociación significativa entre los niveles séricos de HCB en las madres y la reducción del período de gestación, cuando los modelos multivariados utilizados fueron ajustados a distintas covariables (edad materna, embarazos previos, país de nacimiento, ingreso familiar, tiempo de cuidado prenatal, hábito de fumar y dimetilos totales en orina a las 26 semanas). La mediana del HCB para esta población fue de 64.8 ng/g. En cambio, se halló una asociación entre los niveles maternos de p,p'-DDE y el bajo peso al nacer ($p < 0.09$) y una relación significativa con el menor tamaño (longitud) del bebé ($p < 0.05$), únicamente cuando los datos no fueron ajustados a las covariables mencionadas. Otros plaguicidas también fueron evaluados (p,p'-DDT, aldrín, epóxido de heptacloro y mirex) sin encontrar asociación con alguno de los efectos descritos.

Un estudio realizado en la Ciudad de México en el período de 1994 a 1995 (Torres-Arreola *et al.*, 1999), encontró que los niveles más altos de p,p'-DDT y p,p'-DDE en la leche correspondían a aquellas mujeres cuyos hijos recién nacidos presentaron bajo peso en comparación con los bebés en peso correcto (≥ 2500 g), aunque la diferencia no fue significativa. En este caso, la muestra de leche fue tomada entre los días 7 y 15 posteriores al parto.

5.1.2 Efectos en desarrollo mental y psicomotor

El desarrollo psicomotor es la progresiva adquisición de habilidades en el niño. En cambio, el desarrollo mental es la maduración de aspectos como la memoria, el razonamiento y el proceso global del pensamiento. Diversos estudios en el mundo han realizado investigaciones respecto a la asociación de problemas en alguno de estos procesos con la exposición prenatal a plaguicidas OC, sin embargo esta literatura no muestra resultados concluyentes (Eskenazi *et al.*, 2008).

Un grupo de mujeres del estado de Morelos fueron monitoreadas a través del embarazo para registrar los niveles de DDE en cada trimestre (los detalles pueden verse en la Tabla 8) (Torres-Sánchez *et al.*, 2007b). Tras el parto, en el infante se practicó, en los meses 1, 3, 6 y 12 de edad, una evaluación del Índice de Desarrollo Psicomotor (IDP) y del Índice de Desarrollo Mental (IDM). Además de los niveles de exposición al plaguicida, fueron considerados otros factores que podrían haber influido en los resultados como el nivel materno de plomo en sangre, el coeficiente intelectual materno (IQ) y una Evaluación de la Calidad del Entorno/Casa (Escala HOME) que entre otros parámetros evalúa la interacción padres-hijos y ciertas experiencias de estimulación a las que está o no sujeto el infante en el hogar.

En los resultados, los niveles más altos de DDE durante el primer trimestre de embarazo afectaron negativamente el desarrollo psicomotor del infante en el primer año de vida. En este caso se observó una reducción de 0.52 puntos en el IDP conforme a cada duplicación en los niveles maternos de DDE en el primer trimestre (equivalente a una reducción de 2 puntos con cada incremento de 10 veces de DDE). En el rango de exposición de esta cohorte la magnitud del efecto representó una reducción de 4 puntos en el IDP, similar al que ha sido reportado para el plomo, de acuerdo con los autores. En el efecto negativo a los 3, 6 y 12 meses no hubo diferencias significativas, sugiriendo que la afectación no varió conforme a la edad. El IDM no mostró relación con la exposición prenatal a DDE.

En una población mexicano-americana residente de California (EUA) (Eskenazi *et al.*, 2006) se encontraron asociaciones entre los índices IDP e IDM con el p,p'-DDE, y aún más con el p,p'-DDT y o,p'-DDT. La mayoría de las mujeres del estudio nacieron en México (91%), en zonas costeras (50%) y tenían un tiempo de residencia en EU inferior a 5 años (53%). Las muestras de sangre fueron tomadas antes del parto y en los modelos finales fueron integradas distintas covariables (evaluación HOME, edad y examen psicométrico materno, etc.), que podrían influir en los efectos observados.

Los resultados indicaron que cada aumento de 10 veces en los niveles de p,p'-DDT y p,p'-DDE implicaba una reducción promedio significativa de 1.73 y 2.14 puntos, respectivamente, en el IDP a los 6 meses de edad, coincidiendo con lo descrito en el estudio anterior en el caso del DDE. En los niveles más altos de exposición de esta cohorte las reducciones en el IDP fueron de 5.9 y 6.5 puntos, respectivamente para cada metabolito. Sólo los efectos del p,p'-DDT continuaron siendo significativos en la evaluación a los 12 meses, encontrando un decremento en el IDP de hasta 7.9 puntos en el rango de exposición de esta población. Con respecto al IDM en la evaluación a los 6 meses no se encontraron efectos, sin embargo a los 12 meses por cada 10 veces de incremento de p,p'-DDT y o,p'-DDT se encontró una reducción en los resultados del IDM de 1.71 y 2.56, respectivamente.

Para ambos estudios fue ocupada la "Escala Bayley de Desarrollo Infantil" una prueba en que los reactivos para determinar el desarrollo mental (IDM) miden la agudeza perceptual, la memoria, el aprendizaje, capacidad para resolución de problemas, entre otros. En cambio con el Índice de Desarrollo Psicomotor (IDP) se evaluaron parámetros como el grado de control del cuerpo, coordinación, habilidades manipulativas y destreza.

5.1.3 Efectos en sistema reproductor

Los compuestos organoclorados han sido catalogados de manera general como disruptores endócrinos (Díaz-Barriga, sin fecha)²⁹.

Entre los potenciales efectos clínicos de la exposición humana a un antiandrógeno durante una etapa temprana de la vida están el criptorquidismo, hipospadias y la reducción en la fertilidad (Barraza *et al.*, 2008; Longnecker *et al.*, 2007); aún las implicaciones a la salud reproductiva de la descendencia de progenitores que han estado expuestos de manera crónica a compuestos tóxicos no están bien documentadas y, en general, los mecanismos de toxicidad aun se encuentran escasamente entendidos (Waliszewski *et al.*, 2005).

a) Criptorquidismo

Las propiedades antiandrogénicas del p,p'-DDE pueden estar relacionadas con un riesgo incrementado de padecer criptorquidismo, una alteración en que los testículos no descienden desde el abdomen hacia el escroto.

Waliszewski *et al.* (2005) realizaron una prueba de casos y controles en una población mexicana (no se indica la localidad). A partir de la evaluación de los niveles de p,p'-DDE, p,p'-DDT y HCB en el suero materno se hizo una aproximación a los niveles de exposición del embrión/feto durante su desarrollo. Los infantes a quienes les fue detectado criptorquidismo correspondieron mayormente al grupo de madres con mayor concentración de cada uno de los tres plaguicidas en sangre, sin embargo las diferencias con respecto a los controles sin el trastorno no fueron significativas, concluyendo que la exposición a plaguicidas organoclorados no es un factor causante de esta alteración. Los valores de riesgo relativo por la exposición *in utero* a HCB, p,p'-DDE, o,p'-DDT y p,p'-DDT fueron 1.16, 1.11, 1.49, 1.43 respectivamente, pero la diferencia no fue significativa en relación al grupo control de niños sanos.

Un estudio reciente en Veracruz (Bustamante *et al.*, 2010) incluyó 41 casos de infantes con criptorquidismo y 41 controles. Los resultados mostraron que el HCB, p,p'-DDE, o,p'-DDT y p,p'-

²⁹ Los disruptores endócrinos son sustancias químicas exógenas que alteran la estructura o la función del sistema endocrino y sus efectos pueden ser de tres maneras: a) Por la unión al receptor hormonal lo que causa inhibición o activación de una respuesta, b) Por inhibición de la síntesis de la hormona, c) Por la unión a proteínas en el plasma que deberían transporta a la hormona endógena lo que conlleva a un *aclaramiento* más veloz de la hormona en el plasma (Bigsby *et al.*, 1999). Dado que se han descrito al menos los dos primeros efectos en el caso de la exposición a plaguicidas organoclorados, será utilizado este término en vez de sólo hacer referencia a su actividad *como hormonas* (like-hormones).

DDT fueron superiores en el suero de las madres de los infantes con el padecimiento. El último de los isómeros enlistados presentó una diferencia significativa en los casos en comparación con los controles con una relación de riesgo de criptorquidismo significativamente mayor (OR: 1.79).

b) Distancia anogenital (DAG)

Tras el nacimiento se considera que la distancia anogenital (DAG) es una medida útil que refleja el *status* androgénico³⁰ prenatal en roedores. En seres humanos, el volumen testicular y las dimensiones del pene se han utilizado tradicionalmente como indicadores, mientras que la consideración de la distancia anogenital ha sido poco frecuente (Longnecker *et al.*, 2007). Sin embargo, aunque el impacto de xenoantiandrógenos en el desarrollo humano es desconocido (Torres-Sánchez *et al.*, 2008), datos recientes sugieren que la DAG puede relacionarse con la exposición a éstos en el útero (Longnecker *et al.*, 2007).

En una cohorte de 71 infantes (37 del sexo masculino y 34 del sexo femenino) del estado de Morelos, se practicó una evaluación de la DAG utilizando un "Índice de Distancia Anal no Dependiente de la Edad" (API, por sus siglas en inglés) (Torres-Sánchez *et al.*, 2008). Previo a ello, se midió la concentración de p,p'-DDE en el suero de las madres en cada uno de los trimestres de embarazo. El API en los infantes varones mostró reducción significativa conforme al incremento de los niveles del plaguicida en el primer trimestre de embarazo, no así en el caso de las niñas en el que no fue observado ningún efecto. De este modo, Torres-Sánchez *et al.* (2008) logran identificar una ventana de exposición crítica al efecto de interrupción hormonal del DDE en el desarrollo sexual.

Contrariamente, Longnecker *et al.* (2007) no encontraron que la exposición intrauterina a DDE en 781 infantes varones estuviera relacionada con efectos sobre la DAG o las dimensiones del pene al nacer, en un estudio llevado a cabo en Chiapas. En este caso no fue utilizado un índice independiente de la edad ni se dio seguimiento a los niveles del plaguicida en el suero materno a lo largo del embarazo, lo cual pueden ser factores que hayan afectado la evaluación de los datos, lo cual será discutido más adelante.

c) Hipospadias

Las hipospadias son una malformación congénita en la cual el meato urinario se encuentra en una posición anormal, ya sea en la parte ventral del pene, el escroto o el periné (Flores-Luévano *et al.*, 2003).

Un estudio realizado en la Ciudad de México durante el período 1997-1999 (Flores-Luévano *et al.*, 2003) investigó la posible relación entre la presencia de hipospadias y los niveles maternos de DDT y DDE sin encontrar diferencia en las concentraciones entre los casos y los controles.

³⁰ El estatus hormonal del varón en seres humanos a lo largo de toda su vida es fundamentalmente representado por los niveles plasmáticos de testosterona (Vela *et al.*, 2009). Niveles bajos de andrógenos están asociados con resultados adversos en la salud de los varones (Atlantis *et al.*, 2009).

Los casos seleccionados fueron pacientes de la unidad de pediatría con una edad inferior a los 18 años y mayor a 2 años, por tanto para algunas participantes la muestra de suero donde se determinó la concentración de plaguicidas fue obtenida mucho tiempo después de la exposición prenatal relevante puesto que nunca se midieron los niveles en cordón umbilical o en los niños.

Se ha estudiado al DDT y sus metabolitos, porque su efecto en la inhibición de los receptores androgénicos podría ser una de las causantes de esta malformación (Flores-Luévano *et al.*, 2003), por lo que los resultados negativos enunciados arriba serán discutidos más adelante.

5.1.4 Otros efectos

La reducción de la duración de la lactancia que ocurre a nivel mundial, y más notablemente en los países en desarrollo, ha sido considerada como un problema de salud pública. En Estados Unidos los altos niveles de DDE han sido señalados como uno de los factores asociados con el acortamiento de la lactancia (Gladen y Rogan, 1995).

En 1988-1989 se realizó un estudio en una población mexicana habitante de una zona agrícola al norte del país (Durango) donde se encontró que en aquellas mujeres que presentaron los niveles de DDE más elevados en leche se redujo significativamente el tiempo de la lactancia desde 7.5 meses (p,p' -DDE= 0-2.5ppm) a sólo 3 meses (p,p' -DDE=5.0-7.5ppm) (Gladen y Rogan, 1995). La razón más frecuente aducida por las mujeres participantes para haber dejado de amamantar fue la producción insuficiente de leche. El diseño del modelo utilizando los datos en crudo y excluyendo aquellos factores externos que podrían acortar la lactancia (enfermedad de la madre, problemas en las mamas, separación de la madre y el infante, uso de anticonceptivos, tratamientos hormonales y la percepción de la madre sobre que el niño estuviera demasiado grande como para seguir siendo amamantado) señalan que la razón de probabilidad (OR) de destete temprano, aumentan a partir de los niveles de 5.0-7.5 ppm de DDE (OR=1.9). Sin embargo, el análisis ajustado de estos datos (a la edad materna, IMC, embarazos previos, entre otros) descartando también los factores externos, disminuyen la OR calculada a 1.5.

En el estado de Chiapas, un estudio realizado entre 2002 y 2005 (Cupul *et al.*, 2008), del mismo modo que en el anterior, se encontró que en aquellas mujeres con los niveles más bajos de exposición a DDE la duración de la lactancia fue más prolongada (12.6 meses en el grupo que presentó una mediana inferior a 3 $\mu\text{g/g}$ y 8.8 meses para el grupo entre 3.01 y 6 $\mu\text{g/g}$), sólo para el caso de las mujeres que ya habían amamantado en ocasiones anteriores.

Otra clase de efectos fueron estudiados en una comunidad agrícola en San Luis Potosí (Alvarado-Hernández *et al.*, en preparación). En ésta se evaluó el daño genotóxico en binomios madres-hijos debido a la exposición a mezclas de plaguicidas organoclorados, totalizando 15 plaguicidas distintos de los cuales la concentración de 13 fue significativamente mayor en las muestras de suero de cordón umbilical. Para manejar un conjunto de variables relacionadas se ejecutó un análisis de componentes principales lo que permitió agrupar las sustancias evaluadas. Se encontró que el Componente Principal 1 (el grupo de plaguicidas que explicó el 37.77% de la varianza total de los datos) constituido por mirex, cis-clordano, β -HCH, epóxido de heptacloro, trans-clordano, γ -HCH, HCB y DDE, se correlacionó significativamente con el daño citogenético en linfocitos del cordón

umbilical. Esta asociación sugiere que el daño encontrado se debió a la exposición a dichos compuestos durante el desarrollo *in utero* y es congruente con los resultados de Ennaceur *et al.*, (2008) quienes determinaron que el DDT y sus metabolitos fueron capaces de inducir incremento significativo de micronúcleos en cultivos celulares de linfocitos primarios.

5.1.5 Organoclorados y la salud. Discusión

En pruebas experimentales, la exposición a plaguicidas organoclorados *in utero* o durante la lactancia ha sido asociada con alteraciones en el desarrollo y en la capacidad reproductiva, tales como nacimientos prematuros, reducción en el peso corporal fetal, reducción en la distancia anogenital y el peso de la próstata, disminución del peso de los órganos fetales, retraso en el inicio de la pubertad, alteraciones en la conducta e incremento en la mortalidad (Díaz-Barriga, sin fecha; Koepke *et al.*, 2004). De los plaguicidas incluidos en el Convenio de Estocolmo el DDT ha sido uno de los más ampliamente estudiados en animales, no así el DDE y el resto de sus metabolitos (Ribas *et al.*, 2006).

Aunque existe mayor depuración de organoclorados del organismo materno durante la lactancia, la exposición intrauterina transplacentaria frecuentemente tiene mayores consecuencias sobre el organismo en desarrollo quizá debido al proceso de formación y la inmadurez de los órganos y sus funciones (Przyembel *et al.*, 2000). Además, la exposición prenatal puede tener consecuencias de tal magnitud que difícilmente se sospecharían en estudios realizados sobre individuos adultos (Olea y Fernández, 2001).

a) Bajo peso al nacer y prematurez

En general, los estudios de asociación entre los niveles de *p,p'*-DDE en el suero materno y el cordón umbilical con problemas como nacimientos prematuros, bajo peso al nacer o retardo en el crecimiento intrauterino han mostrado resultados que no son concluyentes (Fenster *et al.*, 2006). En México, como se describió antes y se resume a continuación, los resultados de la asociación entre exposición a *p,p'*-DDE y el bajo peso al nacer tienen consistencia epidemiológica.

Torres-Arreola *et al.* (1999) describieron que en comparación con recién nacidos con un peso adecuado, los de bajo peso correspondieron a aquellas mujeres con mayores concentraciones de *p,p'*DDT y *p,p'*DDE en leche. El mismo grupo de trabajo (2003) encontró, posteriormente, que el riesgo de nacimientos prematuros aumentaba cuando los niveles de DDE maternos eran más elevados, no así para el HCB. Fenster *et al.* (2006) sólo vieron asociación entre los niveles séricos de HCB en las madres y la reducción del período de gestación, cuando los datos fueron ajustados. En este caso la mayor concentración de *p,p'*DDE en la madre correlacionó significativamente con un menor peso al nacer y con un menor tamaño del recién nacido, cuando los datos no fueron ajustados.

Se ha visto que mujeres con partos prematuros excretan más p,p'-DDT en su leche en comparación con aquellas que llegan al final de la gestación (Flores-Luévano *et al.*, 2003), lo cual es congruente con los resultados de Torres-Arreola *et al.* (1999).

Una relación inversa entre los niveles de p,p'-DDE en la leche materna y el peso del bebé al nacimiento así como una asociación significativa entre los niveles de p,p'-DDE en el suero materno y el retardo en el crecimiento intrauterino, fueron posteriormente descritos en poblaciones no mexicanas (Siddiqui *et al.*, 2002, 2003). Congruentemente, Longnecker *et al.* (2001) reportaron una fuerte asociación entre los niveles de p,p'-DDE en suero materno y el nacimiento de bebés prematuros y de bajo peso.

Mecanismos de acción propuestos

El mecanismo de acción del p,p'-DDE como causante de los nacimientos prematuros permanece incierto. El que estos disruptores endocrinos interfieran con la acción de las principales hormonas que regulan el desarrollo temprano, su interacción con el mecanismo de transporte de la placenta que resulta en un suministro insuficiente de nutrientes al embrión/feto y su capacidad para generar peróxidos de lípidos que afectan el desarrollo normal, son tres posibilidades que están en estudio (Siddiqui *et al.*, 2003). No obstante, la evidencia sobre la capacidad del DDE para dificultar la unión de la progesterona a sus receptores, podría afectar la duración del embarazo y conducir al nacimiento de bebés más pequeños respecto a su edad gestacional, dado que dicha hormona es fundamental para el mantenimiento del embarazo (Siddiqui *et al.*, 2003; Torres-Arreola *et al.*, 2003). Estudios prospectivos en mujeres no embarazadas han sugerido que el DDT y sus metabolitos podrían estar asociados con la disminución de los niveles de progesterona, lo que también puede ser crítico para el mantenimiento del embarazo en sus primeras etapas (Perry *et al.*, 2006).

Relevancia para la salud pública en México

Los nacimientos prematuros representan un grave problema de salud pública en México. De acuerdo con los datos más recientes del Sistema Nacional de Información en Salud de México (SINAIS2010), correspondientes a 2006, el bajo peso al nacer y los nacimientos prematuros se encuentran en el cuarto lugar de la lista de las principales causas de mortalidad antes del primer año de edad, tanto para varones como para mujeres.

De los partos prematuros pueden existir efectos colaterales, en este caso propiciados por la exposición a plaguicidas OC, que resultan importantes para dimensionar el riesgo aunque no sean consecuencias directamente atribuibles a los plaguicidas. Las mujeres cuyo parto ocurre antes del término de la gestación, llamado pre-término, producen una leche de composición diferente durante un tiempo prolongado. La lactoferrina y la IgA son más abundantes en ella. Sin embargo, en un recién nacido de muy bajo peso (menos de 1.500 kg), la leche de pre-término no alcanza a cubrir los requerimientos de calcio y fósforo, y ocasionalmente de proteínas (UNICEF, 1995). En todo caso, tampoco se han evaluado los riesgos para la salud de bebés prematuros expuestos a plaguicidas OC a través de la leche materna.

En comparación con los estudios más recientes reunidos en el presente trabajo, en los que únicamente se midieron los plaguicidas en suero materno, los niveles promedio de DDE son superiores a aquellos con los que fueron asociados los nacimientos prematuros (Figura 24).

Los niveles de HCB con los que no se hallaron efectos (Torres-Arreola *et al.*, 2003), fueron más bajos que los evaluados en el estudio de Fenster *et al.* (2006), en que si se encontró correlación con el acortamiento del tiempo de gestación. Tal situación podría ser más grave porque, como se discutió anteriormente, los niveles de HCB encontrados en el suero materno tienden a subestimar los del suero del cordón umbilical y por tanto a los que está expuesto el feto *in utero*.

Aunque el uso del HCB como plaguicida no está legalmente permitido, es un producto o una impureza en la fabricación de disolventes clorados, por lo que el HCB puede continuar entrando en el ambiente y su potencial toxicidad permanece como una amenaza para las poblaciones humanas (Fenster *et al.*, 2006).

Los otros plaguicidas con los que Fenster *et al.*, (2006) no encontraron efectos fueron el dieldrín, p,p´-DDE, p,p´-DDT, epóxido de heptacloro (4.8 ng/g), mirex (0.29 ng/g), de los cuales los últimos dos únicamente han sido medidos por el estudio realizado en San Luis Potosí, de las publicaciones incluidas en el presente trabajo, mostrando concentraciones considerablemente mayores (epóxido heptacloro: 4217.9 ng/g en suero materno y 8963.0 ng/g en cordón umbilical; mirex 17.7 ng/g en suero materno y 31.0 ng/g en cordón umbilical), ante lo cual tendrían que realizarse la evaluaciones correspondientes para dilucidar si tales concentraciones representan un riesgo para los bebés.

Numerosos factores como la edad materna, estilos de vida, poca ganancia de peso durante el embarazo, la condición socioeconómica, número de partos previos, entre otros, han sido asociados con el nacimiento de bebés de bajo peso y talla, o prematuros. Estos últimos son considerados criterios de valoración de la salud del embarazo y es necesario controlarlos en los estudios de exposición a riesgos ambientales (Windham y Fenster, 2008).

b) Neurodesarrollo

En las últimas décadas ha sido reconocido el potencial neurotóxico del DDT y DDE a partir de investigaciones experimentales en modelos biológicos aunque los estudios epidemiológicos al respecto no han mostrado resultados concluyentes (Eskenazi *et al.*, 2008).

Aunque la exposición a plaguicidas OC en el útero puede ser menor que a través de la lactancia, la exposición transplacentaria es más relevante como causante de afectaciones en el desarrollo físico y la función cognitiva (Przyemba *et al.*, 2000) ya que el feto puede ser más vulnerable que el infante al impacto de los agentes neurotóxicos (Eskenazi *et al.*, 2006). Una fuerte evidencia sugiere que si ocurre una exposición a compuestos neurotóxicos, a niveles que son poco riesgosos para adultos, durante el período prenatal en que se desarrolla el cerebro, el resultado puede ser la pérdida permanente de funciones cerebrales (NRC, 1993), como ocurre en el síndrome alcohólico fetal.

El desarrollo del sistema nervioso en el feto y en el infante puede ser particularmente vulnerable a los organoclorados (Eskenazi *et al.*, 2008). Diversos estudios han hallado que la exposición a lo largo de la vida intra y/o extrauterina puede asociarse con retrasos en el neurodesarrollo durante los primeros años de la niñez (Barraza *et al.*, 2008). En la niñez, el 50% de las diagnósticos de deficiencias neuroconductuales corresponden a alteraciones cognitivas, motoras o de comportamiento (Orton *et al.*, 2009).

Los estudios en animales sugieren que la naturaleza de las alteraciones es determinada por el estado de desarrollo del cerebro al momento de la exposición por lo que la identificación de periodos críticos o ventanas de vulnerabilidad tendrían que ser consideradas seriamente en la evaluación de efectos neurotóxicos (NRC, 1993).

En México, en el primero de los dos estudios referidos al respecto (Torres-Sánchez *et al.*, 2007b), realizados en poblaciones mexicanas, se encontró una asociación entre los niveles maternos de DDE durante el primer trimestre de embarazo y el decremento del puntaje obtenido en las pruebas de desarrollo psicomotor (IDP), aun cuando en el primer trimestre se presentó el nivel más bajo del metabolito en comparación con el segundo y tercero lo cual puede ser atribuido a que el primer trimestre de embarazo es crítico para el desarrollo del sistema nervioso central y neuronal (Torres-Sánchez *et al.*, 2007b).

Eskenazi *et al.* (2006) también hallaron una relación entre el aumento de los niveles de DDE y la reducción en el IDP en los infantes hasta los 6 meses de edad. Con el p,p'-DDT se asoció la misma tendencia, que permaneció siendo significativa desde los 6 hasta los 12 meses.

En ninguno de los estudios hubo relación entre los niveles de DDE y los resultados de las pruebas de desarrollo mental (IDM) antes de los 12 meses. En el segundo estudio, la concentración de p,p'-DDT no se asoció con el desarrollo mental en los infantes a los 6 meses, pero a la edad de 12 meses se logró evaluar la existencia de una relación inversa. Igualmente, a los 24 meses de edad, tanto para el p,p'-DDT, el o,p'-DDT y el p,p'-DDE se observó asociación con la reducción en los resultados de las pruebas de desarrollo mental ($p < 0.05$, $p < 0.01$ y $p < 0.10$, respectivamente). Los datos sugieren que este tipo de trastornos podrían comenzar a ser evidentes sólo en etapas del crecimiento más avanzadas.

Al respecto, en una población no mexicana, un estudio prospectivo en una cohorte de infantes mostró el efecto entre los niveles de DDE maternos antes del alumbramiento y daños tanto al desarrollo mental como psicomotor a los 13 meses de edad (Ribas-Fito *et al.*, 2003 citado en Torres-Sánchez *et al.*, 2007b). En otro caso (Ribas-Fito *et al.*, 2006) fue posible concluir que las concentraciones de DDT en el suero de cordón umbilical, al momento de nacer, se relacionaron de manera inversamente proporcional con el rendimiento de las habilidades verbales, memorísticas, cuantitativas y perceptivas a la edad de 4 años.

Es necesario reflexionar en la capacidad de las pruebas que aplicadas sólo durante el primer año pretenden detectar los efectos sobre el desarrollo de este tipo de habilidades o aptitudes que se presentan conforme al desarrollo del niño, meses o años después. De acuerdo con Orton *et al.* (2009), las deficiencias neurosensoriales, como problemas de atención e hiperactividad, son

complejas y a menudo sutiles, y pueden llegar a ser perceptibles hasta la edad escolar. Aun con la escasa evidencia, adquiere relevancia la urgencia de hacer estudios de cohorte que den seguimiento a los infantes que han estado expuestos a altas dosis de plaguicidas antes de nacer. Sólo de esta manera podrían reforzarse los cuidados y atenciones para corregir problemas del neurodesarrollo que llegan a disminuir las potencialidades de los niños que nacen en estas circunstancias y los coloca en una situación de desventaja a nivel social.

Por otra parte, Torres-Sánchez *et al.* (2009) observaron relación positiva entre la escala HOME (que evalúa la estimulación temprana en el hogar) y el IDM en el grupo de infantes de 6 meses expuestos a DDE de la misma cohorte de 2007 (Torres-Sánchez *et al.*, 2007b). Los datos sugieren que la estimulación en los primeros meses de vida potencia el desarrollo mental a pesar de la exposición a DDE y, aun cuando este resultado es alentador, debe señalarse que no se hicieron categorías para comparar si esos resultados se mantenían al comparar grupos alta y bajamente expuestos. Además, no se evaluó si con los otros metabolitos del DDT se obtiene el mismo efecto.

De acuerdo con los datos de Eskenazi *et al.* (2006), el o,p'-DDT mostró mayor efecto en cuanto a la reducción del IDM a los 12 y 24 meses, aún cuando el rango de su concentración en suero fue el más bajo (0.07 - 1878.1 ng/g) en comparación con el resto de los metabolitos (p,p'-DDT: 1.55 - 33 174.0 ng/g y p,p'-DDE: 48.8 -159 303.3 ng/g). Esto podría resultar particularmente alarmante ya que en la mayoría de estudios no se evalúan las concentraciones de este metabolito porque no suele representar una fracción importante en el Σ DDT.

En ninguno de los estudios presentados sobre desarrollo mental o motor durante la infancia se evaluó la cantidad de plaguicidas en leche materna. No obstante un dato interesante encontrado en ambos fue que la alimentación con ésta mostró un efecto positivo, estadísticamente significativo, sobre el IDM de los infantes, independientemente de los niveles de exposición prenatal a DDE.

Al respecto, estudios previos en poblaciones no mexicanas encontraron que los niveles de p,p'-DDE en el cordón umbilical se asociaron negativamente con el desarrollo psicomotor y, aun más, con el mental, de los infantes a la edad de un año (13 meses \pm 6 semanas) (Ribas *et al.*, 2003). Aquellos niños en que la lactancia tuvo una duración prolongada presentaron mejores resultados en ambos índices de neurodesarrollo (IDP e IDM) en comparación con los niños cuyo período de lactancia fue corto.

Se ha debatido sobre si el efecto de resultados más altos en la evaluación de la función cognitiva relacionado con la alimentación con leche materna se debe a los beneficios médicos que ésta aporta o al desarrollo psicosocial³¹ que el amamantamiento aporta. Aun más, permanece el cuestionamiento sobre si estos beneficios superan el riesgo para los niños en circunstancias en que las madres han estado altamente expuestas a compuestos tóxicos que se acumulan en la leche (Eskenazi *et al.*, 2006). Los resultados hallados en la presente investigación sobre los altos porcentajes en que la Ingesta Diaria Estimada supera la Ingesta Diaria Admisible a través de la leche materna señala la necesidad de abordar de manera integral la situación, ya que aunque la

³¹ Se le denomina desarrollo psicosocial al proceso de transformaciones que se dan en una interacción permanente el infante/niño con su ambiente físico y social. Este proceso comienza en el vientre materno, es integral, gradual, continuo y acumulativo (UNICEF, 2004).

lactancia pudiera moderar el efecto sobre desarrollo mental, se deben contemplar todos los aspectos en que dicha exposición puede impactar, como se discutirá más adelante, representando un riesgo para el desarrollo normal de los infantes.

Como se mencionó anteriormente, estos estudios tendrían que ser muy cautelosos ya que en comunidades rurales se ha determinado que la alimentación con leche materna aumenta significativamente las probabilidades de vida y salud de los infantes. La leche materna contiene todos los elementos necesarios para el crecimiento y desarrollo del bebé durante los primeros 6 meses de vida. Esta etapa crítica para su desarrollo posterior se vislumbra la importancia de evaluar y remediar, cuando no evitar, la contaminación de este alimento con productos químicos *per se* tóxicos.

Mecanismos de acción propuestos

El posible mecanismo que involucra al DDT y/o sus metabolitos con los problemas en el neurodesarrollo es el efecto directo sobre las fibras motoras y en el área motora de la corteza cerebral así como sus efectos como disruptor endócrino en el eje hipotalámico-hipofisiario (Torres-Sánchez *et al.*, 2007b). La hormona tiroidea juega un papel importante en el desarrollo cerebral, sirve como señal para la diferenciación y maduración neuronal, participa en los eventos de migración y proliferación neuronal así como en la mielinización, todos ellos, procesos que comienzan durante el primer trimestre del embarazo, lo cual pone de relieve el hecho de que el DDT altere la producción de la hormona tiroidea y su disponibilidad para los tejidos blanco (Torres-Sánchez *et al.*, 2007b).

Además, se ha propuesto que ciertos polimorfismos de enzimas que normalmente evitarían el estrés oxidante podrían causar susceptibilidad a los efectos nocivos del DDT en el neurodesarrollo ya que estudios experimentales han demostrado que el p,p'-DDT aumenta el estrés oxidante y la peroxidación lipídica en varios tejidos y el cerebro es particularmente susceptible a tales efectos debido a sus características bioquímicas y fisiológicas, incluyendo el alto contenido de lípidos y requerimientos de energía (Morales *et al.*, 2008). Se ha estudiado que la concentración de p,p'-DDT en el suero de cordón umbilical se asocia inversamente con el desarrollo de habilidades cuantitativas, memorísticas y cognitivas en niños portadores del alelo *GSTP1 Val-105* (Morales *et al.*, 2008). Sin embargo, aun se requieren más estudios al respecto.

En general, los insecticidas OC pueden actuar como disruptores endócrinos (Turusov *et al.*, 2002). Tanto el desarrollo sexual como del cerebro están bajo la influencia de hormonas estrogénicas y androgénicas por lo que los agentes químicos que interfieran con éstas durante el desarrollo pueden afectar dicho proceso (Tilson, 1998). El sistema nervioso es especialmente susceptible durante la gestación y su desarrollo es dependiente de conjuntos de señales con mediación endócrina en períodos críticos de su maduración (Tilson, 1998).

c) Efectos en sistema reproductor

La disrupción endócrina, *per se*, no es necesariamente un efecto adverso, sino que se trata de una modificación de la homeostasis hormonal que puede conducir a enfermedad. No obstante,

pequeños cambios en el balance hormonal podrían comprometer la función fisiológica normal (Olea *et al.*, 2002). Al respecto, sería prudente poner atención especial a la exposición a la que están sujetos los grupos de individuos de mayor riesgo, como en el desarrollo prenatal y la infancia, principalmente porque los resultados experimentales en modelos animales así como en la fauna silvestre han sido lo suficientemente concluyentes para indicar que el efecto disruptor es mucho más marcado si ocurre en alguna de esas fases del desarrollo (Olea *et al.*, 2002). Además se ha observado que existe una afectación diferencial entre individuos de sexo femenino y masculino, siendo los últimos los más sensibles (Fenster *et al.*, 2006).

Se han determinado efectos estrogénicos del p,p'-DDT y, mayormente, del o,p'-DDT y antiandrogénicos del p,p'-DDE (Díaz-Barriga, sin fecha; Mendonça *et al.*, 2007) y, aunque su estructura no se asemeja a la de las hormonas, son capaces de reaccionar con los receptores hormonales o bloquear los receptores androgénicos (Bustamante *et al.*, 2010).

En relación con los efectos disruptores de los plaguicidas fueron presentados tres tipos de trastornos en el aparato reproductor a los que han sido asociados y estudiados en poblaciones mexicanas.

- **Criptorquidismo**

Primeramente se expuso el caso del criptorquidismo, una condición en que los testículos de los varones no descienden. Se reserva para aquellos testículos que están localizados en cualquier lugar del trayecto normal y que no es posible hacerlos descender (Bustamante *et al.*, 2010). Durante el desarrollo fetal, los testículos primero aparecen en el abdomen a la altura de los riñones y alrededor del séptimo mes descienden hacia el saco escrotal, probablemente en respuesta a una influencia hormonal de andrógenos. Como esto ocurre tan solo faltando dos meses para el alumbramiento normal, el criptorquidismo es un problema presentado más comúnmente en infantes prematuros (Waliszewski *et al.*, 2005).

En el estudio de Waliszewski *et al.* (2005), se concluyó que la exposición prenatal a plaguicidas organoclorados no aumentó significativamente la probabilidad de presentar criptorquidismo. Posteriormente, Bustamante *et al.* (2010) señalaron que las concentraciones de p,p'-DDT en un grupo de infantes con criptorquidismo se relacionaba significativamente con el riesgo del padecimiento, en comparación con un grupo control. Es posible que el tamaño de la muestra (n=30) del primer estudio, u otras diferencias metodológicas, hayan influido en los resultados ya que la concentración promedio de p,p'-DDT en las muestras de éste fue mucho mayor (más de 80%) que en el segundo. Aún así, otros estudios también han obtenido resultados contradictorios (Bathia *et al.*, 2005; Damgaard *et al.*, 2006) que no abonan a la posibilidad de encontrar consistencia.

Una reflexión importante surge a partir de las determinaciones realizadas por Damgaard *et al.* (2006) en Dinamarca y Finlandia, donde analizaron infantes de ambos países y no encontraron asociación entre la incidencia de criptorquidismo y la concentración de cada uno de los plaguicidas OC presentes en la leche materna, usando este dato como indicador de los niveles de exposición prenatal. En cambio, al realizar el análisis estadístico de la mezcla de 8 plaguicidas hallados en

todas las muestras (p,p'-DDE, p,p'-DDT, β -HCH, HCB, α -endosulfán, cis-epóxido de heptacloro, oxiclordano y dieldrín), de un total de 27 plaguicidas analizados, mostró que su presencia fue significativamente mayor en las muestras de las madres cuyos infantes manifestaron el padecimiento, sugiriendo que la exposición a las mezclas de estos compuestos químicos, aun en bajas dosis, representa un factor de riesgo mayor. La importancia sobre la evaluación de la exposición a mezclas será abordada más adelante.

También la exposición a HCB puede estar asociada al riesgo de criptorquidismo (ATSDR, 2002a) aunque los estudios en México no hallaron una asociación (Bustamante *et al.*, 2010; Waliszewski *et al.*, 2005)

Mecanismos de acción propuestos

Las primeras doce semanas de gestación son críticas en la diferenciación sexual de los genitales externos del hombre por lo que es el período de mayor susceptibilidad a los efectos de compuestos que influyen en el balance hormonal; el descenso de los testículos es determinado por los andrógenos, por lo que se sugiere que la exposición materna a los xenoestrógenos ambientales como los plaguicidas OC influye en el desarrollo de los genitales masculinos en el útero (Bustamante *et al.*, 2010).

Relevancia para la salud pública en México

La importancia de evaluar el criptorquidismo radica en que está relacionado con la incidencia de cáncer testicular (López-Carrillo *et al.*, 2001) el cual es la neoplasia más común en hombres entre los 15 y 44 años y cuya incidencia aumentó marcadamente durante el siglo XX, prácticamente en todos los países en que se ha dado seguimiento (Waliszewski *et al.*, 2005). En México, el Instituto Nacional de Cancerología concluyó que hasta 2004, este tumor fue el más frecuente en varones de 15 a 34 años (SSA, 2008). Por tanto, mayores estudios respecto a la asociación entre plaguicidas y criptorquidismo podría coadyuvar en la identificación y seguimiento de grupos en riesgo principalmente porque se considera una neoplasia altamente curable cuando es diagnosticada en forma temprana y cuya referencia oportuna impacta directamente en la sobrevivencia de los pacientes (SSA, 2008).

- Distancia anogenital

La distancia anogenital (DAG) como indicador del estatus androgénico, Torres-Sánchez *et al.* (2008) encontraron una asociación, estadísticamente significativa, entre los niveles de p,p'-DDE del primer trimestre del embarazo y la reducción de la DAG (expresado por el índice API), como un indicador de disminución del status androgénico, en infantes varones pero no en las niñas.

Por el contrario, Longnecker *et al.* (1999) no observaron tal efecto en una muestra 10 veces mayor de infantes varones. A diferencia del estudio de Torres-Sánchez *et al.* (2008) la exposición fue estimada a partir de los niveles séricos de la madre en la etapa de post-parto por lo que no se conocieron los niveles de DDE durante el primer trimestre del embarazo, los cuales al parecer son determinantes para el efecto, conduciéndolos a la subestimación de la exposición y probablemente a los resultados negativos.

En un estudio previo, al igual que Torres-Sánchez *et al.* (2008), Longnecker *et al.* (1999) no detectaron cambios significativos de DDE en el suero materno conforme el transcurso del embarazo, sugiriendo que los niveles de exposición del feto durante su desarrollo intrauterino son homogéneos. Si bien es cierto que a lo largo del embarazo los cambios en la concentración no son significativos, la susceptibilidad del feto varía conforme a la etapa de gestación.

Mecanismos de acción propuestos

La asociación encontrada por Torres-Sánchez *et al.* (2008), entre los niveles de DDE en el primer trimestre y el efecto, corresponde con la etapa crítica para la diferenciación de los genitales externos, cuando el feto alcanza niveles muy altos de andrógenos, y el p,p´DDE es un conocido antiandrógeno. En contraste, el desarrollo genital externo de las niñas ocurre como consecuencia de la ausencia de andrógenos, lo cual explica la falta de efecto observado en la DAG femenina (API en niñas) (Torres-Sánchez *et al.*, 2008).

Relevancia para la salud pública en México

La DAG puede ser un indicador del estatus androgénico. Los bajos niveles de andrógenos se asocian con resultados adversos en la salud de los hombres. Por ejemplo, se han relacionado los bajos niveles en plasma de testosterona total y los niveles de aumento de la mortalidad, el síndrome metabólico incidente, diabetes mellitus y la depresión, aunque aún se debate si ésta relación es causal o consecuente (Atlantis *et al.*, 2009).

- Hipospadias

El estudio de las hipospadias mostró ausencia de relación de este efecto con los niveles de DDT o DDE. De acuerdo con la información reunida en la presente revisión, el diseño del estudio no permite tener una clara aproximación a los niveles de exposición transplacentaria a los que estuvieron sujetos los niños ya que la carga corporal de DDT en la madre que existía durante el embarazo puede ser distinta a la detectada al momento del muestreo si en ese lapso intermedio existieron otros embarazos, y las respectivas lactancias subsecuentes, puesto que los plaguicidas organoclorados son excretados por ambas vías. También podrían aumentar los niveles maternos, o disminuir con mayor lentitud, si las fuentes de exposición a organoclorados persistiesen. Si no existiera mayor exposición, se esperaría que conforme transcurriera el tiempo la relación DDT /DDE se modificara.

d) Niveles de riesgo

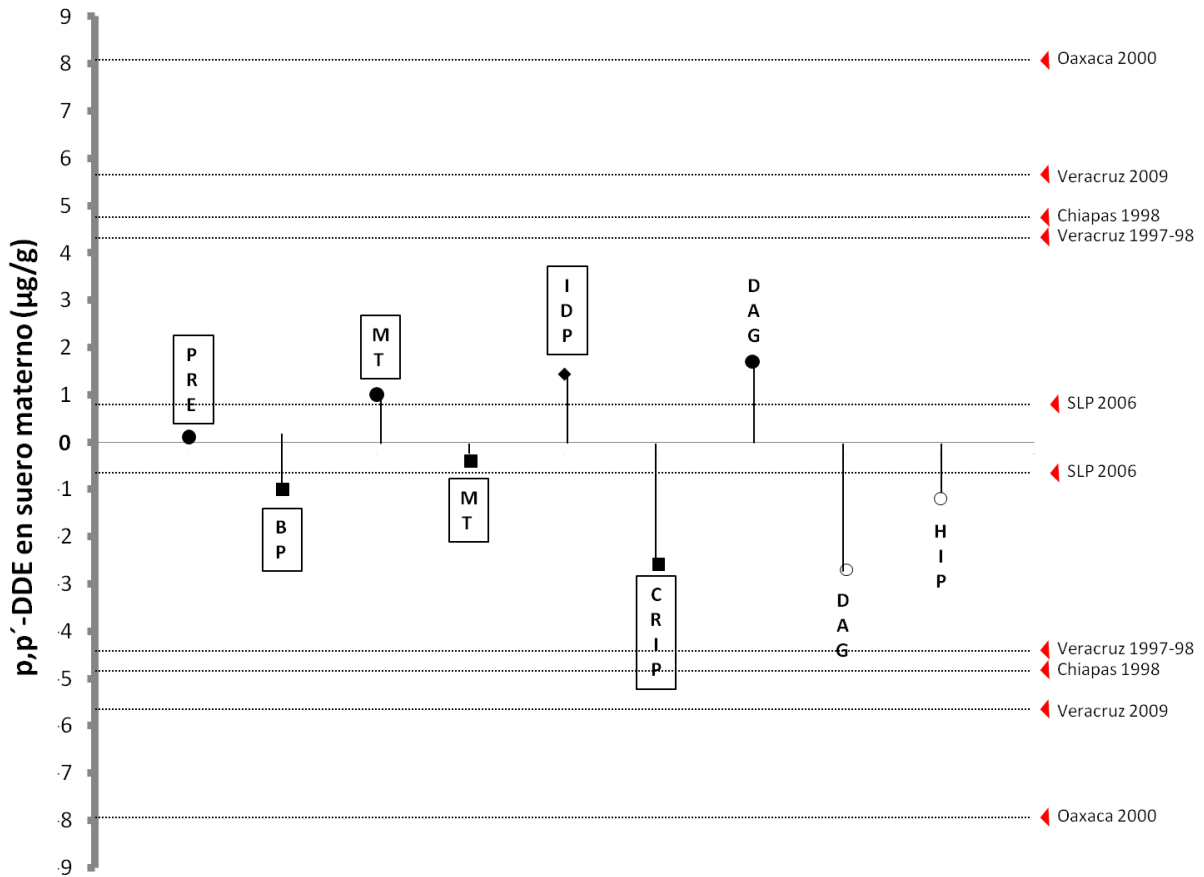
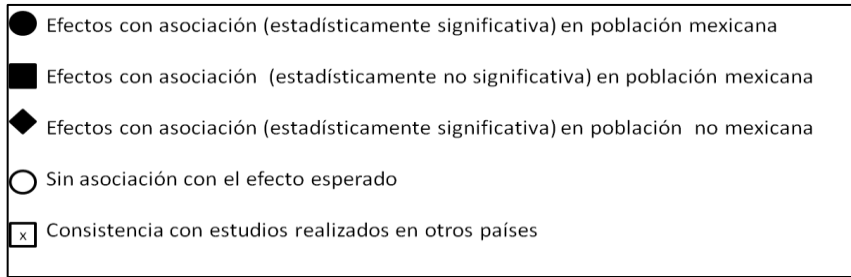
Aunque los estudios discutidos arriba principalmente se avocaron al DDT y DDE, entre los plaguicidas OC con evidencia de disrupción endócrina, que podrían afectar el desarrollo mental y/o el sistema reproductor también están el toxafeno, mirex y clordano, mientras que en la categoría de compuestos bajo sospecha de ser disruptores se encuentran el aldrín, dieldrín, endrín y heptacloro (Olea *et al.*, 2002), de los cuales prácticamente no existen estudios en poblaciones mexicanas sobre sus efectos en las etapas de desarrollo tratadas en la presente revisión. Como puede observarse por el estudio de San Luis Potosí (ver Tabla 8), durante el desarrollo prenatal hay una alta exposición a una gran variedad de plaguicidas³².

En la Figura 24 se realizó una comparación entre todos los estudios mencionados en esta sección, realizados en poblaciones mexicanas en donde se evaluó la asociación de los efectos en el neonato como consecuencia de la exposición *in utero* a p,p'-DDE, y aquellos estudios que se han hecho en México con la sola intención de cuantificar los plaguicidas OC en suero materno. Se seleccionó este metabolito porque ha sido el más frecuentemente estudiado no obstante habría que incrementar los estudios sobre los efectos del resto de OC.

Como puede apreciarse en la figura, los niveles promedio de p,p'-DDE cuantificados en distintas poblaciones del país superan los niveles promedio de riesgo para los productos en desarrollo que han sido reportados por otros estudios en México. Es importante considerar que en este caso únicamente se compara el promedio de la concentración de plaguicida en suero pero no la distribución de los datos encontrada en cada población por lo que tan sólo pretende señalarse qué poblaciones podrían presentar un nivel de riesgo mayor en tanto que en promedio su carga corporal del plaguicida es más elevada. Sería conveniente realizar un estudio de casos y controles en dichas poblaciones para conocer si los niveles de OC a los que se encontraron expuestos ha causado algún tipo de afectación a los niños a lo largo de su crecimiento y se corrobora que efectivamente

Algunos de los resultados sobre los efectos en los bebés tienen consistencia con respecto a los elaborados en otras regiones del mundo (marcados con un recuadro en la Figura 24). Todas las referencias ocupadas se encuentran enlistadas en la Tabla 8. Todos los detalles y análisis respecto a la gráfica se encuentran en el desarrollo del presente capítulo.

³² Para el presente trabajo sólo fueron retomados los plaguicidas incluidos en el Convenio de Estocolmo pero en total, en el estudio de Alvarado-Hernández se midieron 15 plaguicidas, que en conjunto su concentración en SCU superó la del SM.



Efectos en recién nacidos

Figura 24. Comparación de los niveles promedio de p,p'-DDE entre el suero materno de poblaciones mexicanas en las que no se han evaluado efectos en los infantes al nacimiento (líneas) y aquellas en las que si se han realizado estudios sobre la relación de p,p'-DDE y diversos efectos en los infantes al nacimiento (marcas en la gráfica):**PRE:** nacimiento prematuro; **BP:** nacimiento con bajo peso; **MT:** menor tamaño al nacimiento; **IDP:** afectación en el índice de Desarrollo Psicomotor; **CRIP:** criptorquidismo; **DAG:** Reducción de la distancia anogenital; **HIP:** hipospadias. El estudio presentado en población no mexicana sustituye el de Torres-Sánchez *et al.*, 2007b, realizado en México donde igualmente se encuentra una asociación significativa con la afectación del IDP pero que no puede ser representado en la gráfica ya que reporta en base húmeda (ng/ml) los niveles de DDE. Fuente: elaboración propia con datos de Tabla 8.

La exposición a la mayoría de los productos químicos en el ambiente ocurre en mezclas, lo cual dificulta relacionar los efectos a la salud con la exposición a una sustancia en particular (Tilson, 1998). Como se muestra en los estudios en México de los plaguicidas tanto en suero materno, cordón umbilical y leche materna, los fetos en desarrollo y los infantes al nacer están expuestos al conjunto de plaguicidas a los que la madre ha estado expuesta y ha almacenado a lo largo de su vida. De acuerdo con Glynn *et al.* (2003) las mezclas complejas (con más de dos compuestos) de OC no deberían ser consideradas como grupos homogéneos de sustancias en las evaluaciones de exposición ya que existen estudios que revelan que la exposición a mezclas de OC producen efectos mayores a los de cada plaguicida evaluado individualmente, como se ha observado en la inducción de proliferación celular (Payne *et al.*, 2001) y el padecimiento de criptorquidismo (Damgaard *et al.*, 2006). Esta evidencia apunta a la necesidad de que en la medición de plaguicidas OC se cuantifiquen varios de éstos, además del DDT y sus metabolitos, y que se considere la posibilidad de un efecto aditivo o sinérgico en el análisis de los datos. Como señalan Alvarado-Hernández *et al.* (en preparación), es necesario contemplar que el enfoque de la evaluación de riesgos para la salud por exposición a mezclas de plaguicidas es complicada, ya que incluye la interacción de múltiples factores y niveles; desde el molecular hasta ambiental y de los hábitos individuales a la configuración genética de la población

e) Otros efectos

- Acortamiento de la lactancia

Respecto a la probable reducción de la duración de la lactancia debido a la exposición a OC, Gladen y Rogan (1995) presentaron datos en que las mujeres con un alto contenido de DDE tuvieron un acortamiento de la lactancia, las madres principalmente reportaron como causa la insuficiente producción de leche. Sin embargo, el efecto sólo fue encontrado en aquellas mujeres que habían amamantado previamente y con niveles del plaguicida en suero que superan los reportados en años posteriores (ver Tabla 8), salvo por los niveles en Oaxaca en 2000 (Barraza *et al.*, 2008) y Chiapas en 1998 (Koepke *et al.*, 2004), con los cuales son comparables.

Cupul *et al.* (2008) describieron también la asociación en una población en Chiapas en mujeres que ya habían amamantado, sin embargo se cuestiona que el hecho de no encontrar el mismo efecto en el grupo de madres que amamantan por primera vez puede estar indicando que los resultados son producto de un sesgo relacionado con el historial del tipo de lactancia, es decir que las madres que amamantaron poco en períodos anteriores tienden a repetir el mismo patrón, siendo sus niveles séricos de DDE los más altos ya que lo excretan menos. No obstante, ya que Gladen y Rogan (1995) reportaron que la principal razón para el detenimiento de la lactancia en su población de estudio era la producción insuficiente de leche, el efecto podría no ser un artefacto. Un estudio retrospectivo (Karmaus *et al.*, 2008), realizado en poblaciones no mexicanas respalda dicho señalamiento, aunque la metodología es disímil a las anteriormente expuestas. En este caso, se obtuvo la información sobre la duración de la lactancia a partir de entrevistas telefónicas a mujeres cuyos niveles de plaguicidas en suero habían sido tomadas durante su embarazo entre el período de 1973 y 1991. Se encontró que las mujeres más altamente expuestas ($>10 \mu\text{g/L}$ de DDE en suero) presentaron una reducción de la duración de la lactancia durando ésta 13 semanas en comparación con las de baja exposición en donde la duración fue de 21.7 en promedio.

De acuerdo con Chen y Rogan (2003), una explicación plausible para dicho fenómeno sería el hecho de que ambos isómeros del DDE (o,p' y p,p') son estrógenos débiles, y los estrógenos inhiben el efecto estimulante de la prolactina en la síntesis de leche, incluso se ha observado una reducción en el volumen de leche en mujeres que reciben tratamientos hormonales con éstos. Además el DDE puede inducir la aromatasa, una enzima que cataliza la conversión de esteroides a estrógenos (Karmaus *et al.*, 2008). Normalmente, en la etapa inmediata al postparto la producción de estrógenos endógenos en la mujer se encuentra en niveles más bajos.

A pesar de ello, recientes estudios llevados a cabo en poblaciones mexicano-americanas residentes en Estados Unidos, han hallado resultados contrapuestos (Weldon *et al.*, 2010), por lo que el acortamiento de los períodos de lactancia por la exposición a elevadas concentraciones de DDE, permanece incierta.

La reducción del período de lactancia, si bien no afecta de manera directa la salud, puede ser un factor de riesgo para los infantes. En año 2000 la OMS condujo un análisis para evaluar el efecto de la lactancia en las tasas de mortalidad de niños e infantes. En éste se identificó que la alimentación con leche materna es un factor que protege contra la muerte infantil, tanto en los más pequeños como en los de 9 a 11 meses, particularmente por fallecimientos producto de enfermedades infecciosas que causan diarrea o infección respiratoria aguda baja (Chen y Rogan, 2003). En México, precisamente las infecciones intestinales y las respiratorias agudas bajas³³, constituyen la primera y segunda causas de morbilidad en infantes en el primer año de edad (DGAE, 2010) mientras que los últimos datos disponibles (2007) sobre las 10 principales causas de mortalidad ubican en el tercer lugar a las infecciones respiratorias agudas bajas y en el quinto a las enfermedades infecciosas intestinales (SINAIS, 2010), para los infantes en el mismo rango de edad. No obstante, es necesario estudiar aun más los efectos del consumo de leche materna cuando en ésta se encuentran contenidos plaguicidas en cantidades que superan la ingesta diaria admisible. De encontrarse que los efectos perjudiciales pueden superar los beneficios para la salud del infante existen alternativas como el acceso a bancos de leche que ya están implementándose en México (Valadez, 2011).

- **Carcinogenicidad**

Los plaguicidas DDT, heptacloro, clordano y toxafeno han sido catalogados como probables carcinógenos para humanos al ubicarse en la categoría 2B de la IARC (ATSDR, 1994, 1996b, 2002c, 2007) mientras que para el aldrín, dieldrín o endrín no se cuenta con la suficiente evidencia para poder afirmarlo (ATSDR, 1996a, 2002b).

Varios estudios han informado sobre las asociaciones positivas estadísticamente significativas entre la exposición de los padres a plaguicidas y el cáncer infantil en su descendencia (Davies y Ross, 2002). En los estudios epidemiológicos también se ha implicado la exposición residencial a plaguicidas como factores de riesgo de leucemia infantil u otros tipos de cáncer (Ward *et al.*, 2009). En la revisión de Zahm y Ward (1998) (Flower *et al.*, 2004), se concluyó que la exposición de los padres a plaguicidas fue muy consistentemente asociada con el desarrollo de leucemia infantil, mientras que, de manera congruente, Wigle *et al.* (2009) corroboran a partir de un meta-análisis

³³ El rubro incluye también la categoría de "otras mal definidas" (DGAE, 2010)

que el desarrollo de leucemia infantil correlaciona de manera significativa con la exposición materna a plaguicidas.

Desafortunadamente, en la mayoría de los estudios pocas veces se identifica de manera específica a los plaguicidas o el grupo químico al que corresponden, únicamente se clasifican de acuerdo a sus usos (insecticida, rodenticida, herbicida, etc.) y se basan principalmente en la información proporcionada por los padres a través de encuestas (Ward *et al.*, 2009). La dificultad que dichos estudios retrospectivos entrañan es justamente que la caracterización de la exposición a plaguicidas se ve limitada tanto por la corta vida media de los plaguicidas de uso actual (situación en la que no se presentan niveles medibles a menos que haya una exposición reciente) como por la larga vida media de los plaguicidas OC prohibidos (en cuyo caso es difícil determinar la fuente y el régimen de exposición) (Davies y Ross, 2002).

Aunque algunos estudios (Ward *et al.*, 2009) no han encontrado evidencia de la relación entre el riesgo de leucemia infantil por la exposición a DDT, DDE o clordano, otros han mostrado resultados más sugerentes.

Un estudio (Monge *et al.*, 2007) basado en la realización de entrevistas para la obtención de información, en el que además fueron incorporados modelos de evaluación de la exposición, reportó la elevación no significativa del riesgo a padecer leucemia en la infancia (OR= 1.7) asociado con el uso de plaguicidas OC por el padre, durante la gestación. De los plaguicidas considerados en este grupo solo el aldrín corresponde a los que forman parte del Convenio de Estocolmo.

Por otro lado, Flower *et al.* (2004) reportaron aumento, estadísticamente significativo, del riesgo de cáncer en niños asociado con la exposición de los padres (varones), antes de la concepción, al aldrín (OR = 2.66), sin embargo no fue posible asignar el riesgo a un tipo de cáncer en específico debido al bajo número de casos.

El reporte de una serie de casos clínicos mostró relación entre la exposición a clordano y el desarrollo de leucemia infantil en tanto que en un período similar, datos correspondientes a casos de anemia aplásica en México, la cual en algunos sujetos puede convertirse a leucemia, indicaba su relación con un historial de repetidas exposiciones a dieldrín (Infante *et al.*, 1978).

Ante el conjunto de resultados presentados arriba se plantea la necesidad de la realización de estudios adicionales para evaluar más a fondo cómo la exposición a plaguicidas OC se relaciona con el riesgo de padecer cáncer en la niñez y la infancia, considerando además que la exposición a clordano, dieldrín, toxafeno y heptacloro han sido relacionados con el riesgo a padecer diversos tipos de cáncer en adultos (Purdue *et al.*, 2007). Por las recurrentes asociaciones señaladas arriba, tendría que prestarse especial atención en el caso de leucemia infantil ya que es el tipo de cáncer más común en los niños y su etiología permanece aun sin ser completamente entendida (Monge *et al.*, 2007). Los estudios epidemiológicos respecto a las leucemias agudas en niños han señalado diversos factores de riesgo, lo que incluye causas genéticas, infecciosas o ambientales tales como plaguicidas, radiación, hidrocarburos, consumo de alcohol, cigarrillos o drogas ilícitas. Sin embargo, la mayoría de los factores ambientales han sido débilmente asociados a dicho padecimiento (Belson *et al.*, 2007).

Si estos hallazgos fueron hechos a partir de evaluaciones más o menos directas de la exposición, una asociación más precisa podría encontrarse si se desarrollaran estudios prospectivos que midieran marcadores de exposición a organoclorados.

f) Limitantes

En México no se ha dado un seguimiento constante, a través de las publicaciones científicas, sobre los efectos en infantes por la exposición a plaguicidas OC, que permita mejorar la consistencia de los resultados y respaldar la información descrita con mayor contundencia. Para ello, se requiere de estudios de cohorte, que sean parte de los programas de salud pública, como una forma para poder conocer todos los efectos nocivos que ocasionan estos compuestos y los posibles factores agravantes debidos a las condiciones de vida.

Aunque resultaría sumamente complicado, haría falta estudiar en un mismo trabajo todos los aspectos relativos a los efectos de los plaguicidas OC ya que:

- Generalmente los estudios se han dirigido hacia la búsqueda de un efecto particular y al hacerlo descartan la evaluación de niños que no manifiestan condiciones normales (p.e. bebés con bajo peso o nacimiento prematuro cuando se busca estudiar la disrupción endócrina) lo cual, aunque excluye factores que pueden ser confusores, también elimina del análisis individuos con efectos que han sido asociados a la exposición a plaguicidas, lo que puede representar un sesgo de muestreo. Incluso, por razones evidentes, se excluye de los estudios a los productos que no llegan a término y sufren un aborto espontáneo, sin embargo la alta concentración de plaguicidas OC, particularmente p,p'-DDE, en la madre ha sido asociada con una mayor incidencia de abortos (Mendonça *et al.*, 2007), por lo que podría haber un sesgo respecto a la posibilidad de estar evaluando sólo a infantes menormente expuestos o con mayor resistencia a los efectos. Existen una serie de mecanismos biológicos posibles a través de los cuales la exposición materna al DDT podría aumentar el riesgo de pérdida del embarazo. Sin embargo, ni la información obtenida en laboratorios, ni la evidencia epidemiológica limitada en apoyo de esta asociación sugiere una sola vía causal (Venners *et al.*, 2005). La actividad estrogénica y uterotrópica del p,p'-DDT, observada en modelos experimentales *in vivo*, podría aumentar el riesgo de aborto espontáneo y prematuridad (López-Carrillo *et al.*, 2001). La alteración causada por el p,p'-DDT y p,p'-DDE de las señales de progesterona, hormona crucial para el mantenimiento temprano del embarazo, podría ser otro factor (Venners *et al.*, 2005). Otro ejemplo son los estudios de criptorquidismo ya que, aunque algunos han encontrado una relación con respecto la mayor exposición a DDT, se sabe que este padecimiento es más común en los nacimientos prematuros, los cuales pueden ser ocasionados por una alta exposición a DDE, sin embargo en el diseño de los estudios se descarta a los recién nacidos prematuros por lo que la relación entre estos dos efectos no queda esclarecida.
- Podría existir una anidación de efectos, es decir, que hubiera efectos asociados a un factor inicial y que no son estudiados o atendidos. Por ejemplo, como se mencionó anteriormente, generalmente en los partos prematuros la leche materna tiene algunas deficiencias nutrimentales que de no ser suplidas podrían afectar el desarrollo del infante/niño; si el

DDE puede causar un acortamiento del período de gestación entonces la falta de calidad nutricional de la leche podría ser un factor de riesgo para la salud de los recién nacidos en las poblaciones con una carga corporal elevada. En estos casos los estudios de cohorte podrían aportar evidencias para conocer las implicaciones a largo plazo.

- Se debe tener en mente que se evalúan concentraciones promedio en muestras representativas, pero que mientras algunas mujeres presentan niveles muy bajos otras están muy por encima. Como se mostró en un par de estudios en que estratificaron los datos, el grado de exposición puede ser determinante para desarrollar alguno de esos efectos. Incluso la dosis y la ventana (período) de exposición podría ser un factor determinante sobre el tipo de efecto. Aunado a ello, como se discutió ampliamente, se ha visto que existe una variación de los niveles de ciertos OC durante el transcurso del embarazo de la mujer gestante, por lo que es imprescindible considerar que el feto/embrión está cambiando y que la exposición al tercer trimestre, cuando el desarrollo de sus órganos y sistemas está bastante avanzado, no será igual a la exposición en el primer trimestre. Si solo se toman en cuenta los niveles en el suero de la madre al momento en que da a luz, podrían subestimarse los niveles de algunos plaguicidas a los que estuvo expuesto el producto en el período prenatal.

Todos estos aspectos aún deben abordarse a través de estudios diseñados específicamente para esclarecer cuál es la contribución de los organoclorados en estos padecimientos. El establecimiento de cohortes en la que, desde el nacimiento (e incluso desde la concepción), se tomen muestras de suero para determinar xenobióticos y se evalúe el estado de salud general para posteriormente hacer seguimientos sobre su desarrollo físico y mental, permitirían dilucidar estas interrogantes.

En el caso de los problemas de desarrollo mental y psicomotor presentados al nacimiento, ha sido un reto en los programas de salud integrar el complejo sistema de elementos biológicos, médicos y ambientales que contribuyen en estas alteraciones (Orton *et al.*, 2009).

Considerando la extensa investigación sobre los efectos del DDT en los animales y el ambiente, una mayor investigación sobre los efectos en seres humanos sería de un valor incalculable. La mayoría de los estudios epidemiológicos humanos se han realizado en los países desarrollados que tienen muy baja exposición al DDT lo que podría ser una razón que explicaría la falta de resultados concluyentes sobre los efectos nocivos del DDT en los seres humanos (Jaga y Dharmani, 2003).

No obstante, los estudios revisados en el presente trabajo aportan información relevante al respecto, hallando en varios de ellos afectaciones a la salud durante las etapas mencionadas en poblaciones mexicanas, por lo que sería sumamente recomendable dar seguimiento a las investigaciones abordadas por estos trabajos por razones de salud pública y, a partir de ello, lograr impulsar las acciones de protección pertinentes dirigidas a los grupos en riesgo, por parte de instituciones gubernamentales y los diversos actores involucrados.

6

En el año 2004 entró en vigor el Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes (COP) con el propósito de acordar acciones encaminadas a reducir o eliminar su presencia ambiental. Al ratificar dicho acuerdo internacional, México se encuentra comprometido a generar y adoptar las medidas jurídicas y administrativas necesarias para cumplir los objetivos apuntados. Parte de los compromisos incluyen la vigilancia, por parte de los respectivos gobiernos, de la presencia de COP en el ambiente, en las personas y sus tendencias a través del tiempo así como la continua investigación respecto a sus efectos para el ambiente, la salud humana, repercusiones socioeconómicas y culturales, como señala el Artículo 11 del Convenio³⁴.

Desde 1991, con la prohibición y la restricción del uso de varios de los plaguicidas que posteriormente serían incluidos en el Convenio de Estocolmo, en el país comenzaron a establecerse las bases para su eliminación como contaminantes, lo cual fue reforzado con la instrumentación de diversas acciones entre las que cabe destacar los Planes de Acción Regional y la elaboración del Plan Nacional de Implementación del Convenio de Estocolmo. No obstante, como se discutió ampliamente en el presente trabajo, las evaluaciones sobre los niveles de plaguicidas en los individuos presuntamente no laboralmente expuestos revelan la existencia de regiones de mayor riesgo, ya sea por la elevada carga corporal de OC o la persistente exposición a los mismos.

Es factible suponer que en la mayoría de los casos la exposición de las poblaciones mexicanas a los plaguicidas en cuestión resulta principalmente de su persistencia ambiental y de su incorporación en la cadena alimentaria y que la carga corporal en el organismo humano resulta de su acumulación histórica en los tejidos grasos, no obstante no puede descartarse el continuado uso ilegal de algunos, como lo señalan publicaciones oficiales³⁵. La exposición crónica de las mujeres a los plaguicidas OC es una causa potencial de perjuicios a la salud de su progenie en caso de embarazo, por lo que tras su desuso aún figuran como un factor de riesgo.

Los tejidos ricos en grasa actúan como depósitos de los plaguicidas OC desde los cuales eventualmente son liberados hacia el resto del organismo. Éstos son excretados durante el embarazo, a través de la placenta, y de manera más eficiente en la lactancia, a través de la leche materna, lo que implica que la madre se vuelve la principal fuente de exposición tanto para el embrión/feto en desarrollo como para el infante durante sus primeros meses de vida.

Los resultados derivados de la presente investigación, a partir de una recopilación y análisis de los estudios realizados en poblaciones mexicanas, proporcionan información acerca de las tendencias en la carga corporal de las mujeres gestantes y los niveles de exposición de sus productos en desarrollo o durante la lactancia, a los 9 plaguicidas organoclorados (OC) considerados COP en el

³⁴ SCPOP 2001

³⁵ Romero *et al.*, 2009

Convenio. Igualmente se plantearon y discutieron los riesgos para la salud pública que esta situación genera, particularmente para los recién nacidos y los infantes.

Respecto a los niveles de plaguicidas en el suero de las mujeres gestantes el p,p´DDT, HCB y el metabolito p,p´DDE fueron los más frecuentemente medidos mientras que el aldrín, dieldrín, endrín, heptacloro, mirex y toxafeno prácticamente no fueron considerados, salvo en San Luis Potosí (SLP). Se encontró que tan solo en el estado de Veracruz se han realizado monitoreos de manera más rutinaria mientras que otros, como Chiapas y Oaxaca, donde incluso se han reportado concentraciones de DDE en suero comparables con las encontradas en Veracruz, han recibido poca atención.

Generalmente se han ocupado los niveles de OC en la madre para estimar los del feto *in utero*, lo cual ha sido pertinente para el caso del DDT y sus metabolitos ya que establecen un equilibrio en la circulación entre ambos compartimientos pero la probable acumulación del resto de los plaguicidas preferentemente en el suero del cordón umbilical alerta sobre la posible subvaloración del riesgo durante etapas críticas del desarrollo prenatal.

Sobre las evaluaciones del contenido de plaguicidas OC en la leche materna, también el p,p´DDE y el p,p´DDT fueron los más recurrentemente evaluados y en comparación con el resto, fueron los que presentaron los más altos porcentajes de muestras positivas. Aunque el resto de plaguicidas OC normalmente se presentaron en cantidades muy inferiores en comparación con el DDT y el DDE, dado que su Ingesta Diaria Aceptable (IDA) recomendada por FAO/WHO es también mucho más baja, la Ingesta Diaria Estimada calculada en el presente trabajo a partir de los estudios recabados superó desde 10 veces la IDA para endrín hasta casi 80 veces la IDA para aldrín+dieldrín, en comparación con el DDE en que el promedio más alto reportado superó la IDA de Σ DDT por casi 6 veces. Sin embargo no se han realizado estudios de seguimiento que hayan permitido identificar las consecuencias para la salud de esos niños a largo plazo.

Dado que los muestreos han sido realizados en pocas entidades federativas, las publicaciones existentes no son representativas de la situación a nivel nacional por lo que no es posible definir categóricamente si existe o no una tendencia general hacia la reducción de la carga corporal de las concentraciones de plaguicidas.

Las marcadas diferencias de las cargas corporales de plaguicidas OC, especialmente del DDE, o la falta de investigación sobre los otros plaguicidas no permiten definir de manera general una tendencia decreciente a través del tiempo en las poblaciones mexicanas, a partir de sus regulaciones en 1991, aunque los niveles son comparativamente menores que los reportados en las décadas de mayor uso de estos plaguicidas.

En vista de que los embriones/fetos difieren de los adultos de manera importante en la inmadurez estructural y funcional de los sistemas del cuerpo, la mayor toxicidad prenatal y en el lactante de los plaguicidas OC ha sido un tema de especial preocupación, principalmente estudiado en organismos experimentales de laboratorio. Las publicaciones científicas en México han encontrado asociación de la exposición prenatal plaguicidas OC con nacimientos prematuros, de bajo peso o con tallas más pequeñas de lo normal, anomalías en el sistema reproductor masculino como criptorquidias y problemas en el neurodesarrollo. La importancia de estos problemas para la salud pública en México, a saber que en el país los nacimientos prematuros y de bajo peso ocupan el

cuarto lugar de las causa de mortalidad en los infantes en el primer año de edad, que el criptorquidismo está relacionado con el posterior desarrollo de cáncer testicular que es la principal neoplasia en varones jóvenes y la innegable desventaja a nivel social que representan la inmadurez en el desarrollo mental y motor, pone de relieve la necesidad de realizar mayor investigación sobre la participación de dichos compuestos tóxicos en los padecimientos señalados así como vigilancia ambiental y epidemiológica más intensa. Las anomalías podrían estar relacionadas entre sí y tener una causa común pero ha sido difícil establecerlo en la medida en que los mecanismos de acción no se conocen completamente.

Además, existen otros efectos como la posible asociación con leucemia infantil o con el incremento en el riesgo de abortos que han sido tema de estudio en otros países pero no han sido debidamente explorados en las poblaciones mexicanas.

La identificación de las poblaciones con mayor carga corporal de plaguicidas OC, y principalmente en las mujeres en etapa reproductiva, podría permitir identificar a los grupos cuya descendencia se encuentra en mayor riesgo lo cual justificaría plenamente el establecimiento de cohortes para evaluar de manera precisa la posible existencia de efectos a largo plazo y la planificación de programas más integrales de atención temprana. El muestreo biológico puede ser la forma más eficaz para conocer la relación entre la exposición a los contaminantes tóxicos y los riesgos a la salud.

Sería conveniente evaluar también a grupos poblacionales que podrían estar laboralmente expuestos ya que no siempre se tiene supervisión o control del uso y venta del tipo de agroquímicos empleados.

Resulta particularmente problemático que la mayoría de estos compuestos químicos se encuentran como mezclas en el suero sanguíneo y de esta manera son transferidos al feto/embrión o a través de la leche materna. Algunos estudios han encontrado efectos que sólo se asocian con las concentraciones elevadas cuando los plaguicidas son evaluados en conjunto (p.e. criptorquidismo, incremento de la proliferación celular, daño citogenético) mientras que en México dichas metodologías o análisis estadísticos han sido escasamente aplicados.

La comparación de los resultados de los estudios en México con aquellos reportados en otros países del mundo muestran que, aun en la última década, los niveles de DDE y HCB en el suero de mujeres embarazadas o en la leche materna de poblaciones mexicanas son superiores a los de otras naciones, principalmente aquellas catalogadas como economías desarrolladas.

Aunque en México se han tenido avances en materia legal para reducir la exposición a plaguicidas OC, mediante la prohibición de su uso y la ratificación del Convenio de Estocolmo, no existen estudios de monitoreo sistemático a escala nacional o al menos en las regiones donde antiguamente se ocuparon mayormente estos plaguicidas, de tal manera para que se hubieran constituido bases de datos que aportaran indicadores precisos del grado de exposición de las mujeres en etapa reproductiva.

Los resultados de los estudios a finales de la década de los 90 realizados en la Ciudad de México enfatizan la importancia de la determinación de las fuentes de exposición ya que aunque en dicho

momento no era ocupado el plaguicida DDT los datos indican un aumento en la carga corporal promedio de su principal metabolito. En México, las fuentes de exposición podrían ser residuales, debido a la persistencia ambiental de dichos compuestos y la subsecuente acumulación en alimentos o polvo cercano a las viviendas en zonas palúdicas, o debido a su uso activo e ilegal.

Además de conocer los sitios contaminados con OC y atender su limpieza y recuperación, es necesario tener una constante supervisión para que los alimentos no superen los Límites Máximos Permisibles de plaguicidas OC y caracterizar los factores de riesgo de las poblaciones en México que están expuestas ya que también deben considerarse aspectos como los regímenes de exposición y las condiciones socioeconómicas (tipo de vivienda, frecuencia del consumo de alimentos contaminados, acceso a servicios médicos) que podrían influir tanto en los efectos a la salud, como la capacidad de respuesta a nivel institucional para el control de enfermedades y padecimientos asociados con los plaguicidas OC.

Los resultados hallados en el presente trabajo apuntan hacia la necesidad de que las políticas públicas en materia de salud y medio ambiente, estén encaminadas a continuar evaluando la magnitud de la exposición a plaguicidas, tanto en zonas rurales como urbanas, así como los posibles efectos que ello puede acarrear sobre la salud de los bebés en gestación y los infantes durante su desarrollo.

Se requiere aún mayor investigación para caracterizar las fuentes de plaguicidas organoclorados en las zonas en México contaminadas con ellos, así como conocer qué proporción de la población presenta niveles más elevados de lo aceptable, lo que en México debería constituir una situación de primera importancia sobre todo por su amplio uso en el pasado y porque algunos de los efectos reportados, como la posible afectación al desarrollo mental, podrían llegar a comprometer no sólo la capacidad de los individuos para su pleno desenvolvimiento, sino el mismo desarrollo social.

La identificación de grupos de riesgo, mujeres gestantes con elevada carga corporal de plaguicidas OC, permitiría prever el tipo de atenciones que con mayor probabilidad tendrían que ser brindadas a los infantes que hayan estado altamente expuestos a plaguicidas durante su desarrollo *in utero* y la infancia. La intervención temprana para la corrección de los efectos causados por los plaguicidas podría ser clave para mejorar aspectos de salud pública en recién nacidos.

REFERENCIAS

- Albert, L. 1997. *Compuestos orgánicos persistentes*. En: Introducción a la Toxicología Ambiental. Albert, L (ed). México. pp: 333-358
- Albert, L. 1996. *Persistent pesticides in Mexico*. En: Reviews of environmental contamination and toxicology. Whitaker, G. (ed). Springer Verlag. EUA. **147**: 1-46.
- Albert, L. 2002. *Niños jornaleros y exposición a plaguicidas*. En: Foro Invisibilidad y conciencia: migración interna de niñas y niños jornaleros agrícolas en México. UAM-UNICEF. [En línea]: <http://www.uam.mx/cdi/foroinvisible/conferencistas/liliaalbert.pdf>
- Aballe, A; Guarino, M; Taggi, F; Traina, M; Urbani, E; Valentini, S. y E. De Felip. *Maternal blood levels of persistent organic pollutants can be used to estimate in utero exposure*. Ann Ist Super Sanità. 2008; **44** (3): 281-91
- Aguilar, Ma. J. 2005. Lactancia materna. Elsevier. España. pp: 47-52
- Aguirre, M. "Realidad y denuncia de los jornaleros agrícolas". *Cambio de Michoacán*. Diario. México. INSTITUCIÓN. Octubre 28 de 2009. [En línea]: <http://www.cambiodemichoacan.com.mx/editorial.php?id=2364>
- Alvarado-Hernández, D; Montero, R; Arellano, O. y L. Yáñez. *Exposure assessment to an organochlorine pesticide mixture and DNA damage in mother-child pairs in an agricultural community in San Luis Potosi, Mexico* (en preparación).
- Atlantis, E; Martin, S; Haren, M; O'Loughlin, P; Taylor, A; Anand-Ivell, A; Ivell, R. y A. Gary. *Demographic, physical and lifestyle factors associated with androgen status: the Florey Adelaide Male Ageing Study (FAMAS)*. Clin Endocr. 2009; **71**: 261-72
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry):
- 1994. *Toxicological profile for chlordane*. [En línea]: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp31.pdf>
 - 1995. *Toxicological profile for mirex and chlordane*. [En línea] : <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp66.pdf>
 - 1996a. *Toxicological profile for endrin*. [En línea]: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp89.html>
 - 1996b. *Toxicological profile for toxaphene*. [En línea]: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp94-c3.pdf>
 - 2002 a. *Toxicological profile for hexachlorobenzene*. [En línea] : <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp90.pdf>
 - 2002 b. *Toxicological profile for aldrin/dieldrin*. [En línea] : <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp1.pdf>
 - 2002c. *Toxicological profile for DDT, DDE and DDD*. [En línea] : <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp35.pdf>
 - 2005. *Toxicological profile for hexachlorocyclohexane*. [En línea] : <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp43-c4.pdf>
 - 2007. *Toxicological profile for heptachlor and heptachlore epoxide*. [En línea] : <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp12.pdf>

- Barraza-Vázquez, A; Borja-Aburto, V; Bassol-Mayagoitia, S; Monrroy, A. y R. Recio-Vega. *Dichlorodiphenyldichloroethylene concentrations in umbilical cord of newborns and determinant maternal factors*. J Appl Toxicol. 2008; **28**(1):27-34.
- Bejarano, F. 2004. *Guía ciudadana para la aplicación del convenio de Estocolmo*. RAPAM. México
- Bejarano, F. 2004b. *Daños crónicos a la salud provocados por los plaguicidas*. RAPAM/RAP-AL. México. pp: 3-10
- Bhatia, R; Shiau, R; Petreas, M; Weintraub, J; Farhang, L. y B. Eskenaz. *Organochlorine pesticides and male genital anomalies in the child health and development studies*. Environ Health Perspect. 2005; **113**(2):220-4
- Bloom, M; Buck-Louis, G; Schisterman, E; Kostyniak, P. y J. Vena. *Changes in maternal serum chlorinated pesticide concentrations across critical windows of human reproduction and development*. Environ Res. 2009; **109**(1):93-100
- Borrell, L; Factor-Litvak, P; Wolff, M; Susser, E. y T. Matte. *Effect of socioeconomic status on exposures to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) among pregnant African-American women*. Arch Environ Health. 2004; **59**(5):250-5
- Bouwman, H; Becker, P; Cooppan, R. y A. Reinecke. *Transfer of DDT used in malaria control to infants via breast milk*. Bull World Health Organ. 1992; **70**(2):241-50
- Bradman, A; Schwartz, J; Fenster, L; Barr, D; Holland, N. y B. Eskenazi. *Factors predicting organochlorine pesticide levels in pregnant latina women living in a united states agricultural area*. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2007; **17**(4):388-99
- Bustamante, L; Waliszewski, S; Hernández-Valero, M; Sanín-Aguirre, L; Infanzón-Ruiz, R. y A. García. *Exposición prenatal a los plaguicidas organoclorados y criptorquidia*. Ciênc saúde coletiva. 2010; **15** (1): 1169-74
- Campbell, N; Mitchell, L. y J. Reece. 2001. *Biología: conceptos y relaciones*. Prentice Hall. 3ª ed. México.
- Carson, R. 1962. *Silent spring*. Penguin. EUA. 317p.
- Carter, K. 2008. Situación de la Malaria en la Región de las Américas. En: V REUNIÓN DEL COMITÉ DIRECTIVO "Programa Regional de Acción y Demostración de Alternativas Sostenibles para el Control de Vectores de la Malaria sin el Uso de DDT en México y Centroamérica". OPS-OMS. México. [En línea]: http://www.mex.ops-oms.org/documentos/malaria/reunion/dia_1/1150%20Situacion%20de%20la%20malaria%20en%20la%20region%20de%20las%20americas.pdf
- Castro, J. y M. Díaz. 2004. *Avances del Convenio de Estocolmo en México*. En: Las sustancias tóxicas persistentes. Fernández-Bremauntz, A; Yarto, M. y J. Castro (compiladores). SEMARNAT-INE. México. pp: 33-44
- Cavieres, M. *Pesticide exposure and reproductive and birth defects. Critical analysis of epidemiological and experimental evidence*. Rev Med Chil. 2004; **132**(7):873-9
- CEC. 2010. *Historia del DDT en América del Norte*. [En línea]: <http://www.cec.org/Page.asp?PageID=1180&SiteNodeID=474>
- CEC. 2003. *Reporte del Taller de América del Norte sobre evaluación de riesgos y salud ambiental de la infancia*. México (19-21 Febrero)
- Chen, A. y W. Rogan. *Nonmalaria infant deaths and DDT use for malaria control*. Emerg Infect Dis. 2003; **9**(8):960-4
- CICOPLAFEST (Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas, Fertilizantes y Sustancias Tóxicas). 2009. *Catálogo de plaguicidas del 2004. Versión 5. México*. [En línea]: http://www.cofepris.gob.mx/wb/cfp/catalogo_de_plaguicidas

- CICOPLAFEST (Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas, Fertilizantes y Sustancias Tóxicas). 1998. *Catálogo Oficial de Plaguicidas*. México.
- Cortinas, C. Sin fecha. *Situación en México de las existencias de plaguicidas sujetos al convenio de Estocolmo*. [En línea]: http://siscop.ine.gob.mx/descargas/diagnos/diag_situacion_plaguicidas_convenio_estocolmo.pdf
- Covaci, A; Jorens, P; Jacquemyn, Y. y P. Schepens. *Distribution of PCBs and organochlorine pesticides in umbilical cord and maternal serum*. *Sci Tot Environ*. 2002; **298**: 45-53
- Cupul-Uicab, L; Gladen, B; Hernández-Avila, M; Weber, J. y M. Longnecker. *DDE, a degradation product of DDT, and duration of lactation in a highly exposed area of Mexico*. *Environ Health Perspect*. 2008; **116**(2):179-83
- Damgaard, I; Skakkebaek, N; Toppari, J; Virtanen, H; Shen, H; Schramm, K; Petersen, J; Jensen, T. y K. Main. *Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism*. *Environ Health Perspect*. 2006; **114**(7):1133-8
- Davies, S. y J. Ross. *Childhood cancer etiology: Recent reports*. *Med Pediatr Oncol*. 2003; 40:35-8
- Del Prado, M; Villalpando, S; Elizondo, A; Rodríguez, M; Demmelmair, H. y B. Koletzko. *Contribution of dietary and newly formed arachidonic acid to human milk lipids in women eating a low-fat diet*. *Am J Clin Nutr*. 2001; **74**: 242-7
- Deogracias, M; Yañez, L. y F. Díaz-Barriga. (Sin fecha). *Comportamiento ambiental del DDT y la deltametrina. "Informe técnico apoyado por la Comisión de Cooperación Ambiental de América del Norte"*. UASLP. [En línea]: <http://ambiental.uaslp.mx/docs/FDB-DDTAmbiental.pdf>
- DGAE (Dirección General Adjunta de Epidemiología). Anuarios de morbilidad 1984-2008. [En línea]: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>. (Consulta: Junio 2010)
- Díaz-Barriga, F. (Sin fecha). *Factores de exposición y toxicidad del DDT y de la deltametrina en humanos y en vida silvestre. Informe técnico apoyado por la Comisión de Cooperación Ambiental de América del Norte*. UASLP. [En línea]: <http://ambiental.uaslp.mx/docs/FDB-DDTEfectos.pdf>
- Dich, J; Hoar, S; Hanberg, A. y A. Hans-Olov. *Pesticides and cancer*. *Cancer Causes Control*. 1997; **8**: 420-443
- DOF (Diario Oficial de la Federación). 28-Diciembre-2004. Segunda Sección: Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. *Reglamento en materia de registros, autorizaciones de importación y exportación y certificados de exportación de plaguicidas, nutrientes vegetales y sustancias y materiales tóxicos o peligrosos*. [En línea]: <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regla/n109.pdf>
- Dutta-Roy, A. *Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta*. *Am J Clin Nutr*. 2000; **71** (Supl 1): 315S-22S
- Eckenhausen, F; Bennett, D; Beynon, K. y K. Elgar. *Organochlorine pesticide concentrations in perinatal samples from mothers and babies*. *Arch Environ Health*. 1981; **36**(2):81-92
- Edwards, G. *Mosquitoes, DDT, and Human Health*. 21st Century Science Technol Magazine. 2002
- Elvia, L; Sioban, H; Bernardo, H. y S. Carillo. *Organochlorine pesticide exposure in rural and urban areas in Mexico*. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2000; **10**(4):394-9
- Ennaceur, S; Gandoura, N. y M. Driss. *Distribution of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in human breast milk from various locations in Tunisia: levels of contamination, influencing factors, and infant risk assessment*. *Environ Res*. 2008; 108(1):86-93
- EPA. 2002. *Protecting children from pesticides*. [En línea]: <http://www.epa.gov/opp00001/factsheets/kidpesticide.htm>

- EPA (U.S. Environmental Protection Agency). 1972. *DDT ban takes effect*. [En línea]: <http://www.epa.gov/history/topics/ddt/01.htm> (Revisado en: Junio 2010)
- Eskenazi, B; Marks, A; Bradman, A; Fenster, L; Johnson, C; Barr, D. y N. Jewell. *In utero exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and neurodevelopment among young Mexican American children*. Pediatrics. 2006; **118**(1):233-41.
- Eskenazi, B; Rosas, L; Marks, A; Bradman, A; Harley, K; Holland, N; Johnson, C; Fenster, L. y D. Barr. *Pesticide toxicity and the developing brain*. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008; **102**(2):228-36
- FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations). [En línea]: www.fao.gov
- Fenster, L; Eskenazi, B; Anderson, M; Bradman, A; Harley, K; Hernandez, H; Hubbard, A. y A. Barr. *Association of in utero organochlorine pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population*. Environ Health Perspect. 2006; **14** (4): 597-602
- Ferreira, C; Oliveira, A. y F. Paumgarten. *Serum Concentrations of DDT and DDE among Malaria Control Workers in the Amazon Region*. J Occup Health. 2011 (publicación electrónica antes de imprimir)
- Filser, J; Baur, C; Csanady, A; Kessler, W. y P. Kreuzer. *Toxicokinetic modeling as a tool for risk estimation: 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin*. Int J Toxicol. 1997; **16** (4-5):433-48
- Flores, A; Badii, M. y G. Ponce. *Resistencia a insecticidas en insectos vectores de enfermedades con énfasis en mosquitos*. Rev Salud Pub Nutri (UANL). 2001; **2**(4)
- Flores-Luévano, S; Farías, P; Hernández, M; Romano-Riquer, P; Weber, J; Dewailly, E; Cuevas-Alpuche, J. e I. Romieu. *Concentraciones de DDT/DDE y riesgo de hipospadias: un estudio piloto de casos y controles*. Salud pública Méx. 2003; **45**(6): 431-8
- Flower, K; Hoppin, J; Lynch, C; Blair, A; Knott, C; Shore, D. y D. Sandler. *Cancer risk and parental pesticide application in children of Agricultural Health Study participants*. Environ Health Perspect **112**:631-5
- Galván-Portillo, M; Jiménez-Gutiérrez, C; Torres-Sánchez, L. y L. López-Carrillo. *Food consumption and adipose tissue DDT levels in Mexican women*. Cad Saude Publica. 2002; **18**(2):447-52
- Gladden, B. y W. Rogan. *DDE and shortened duration of lactation in a northern Mexican town*. Am J Public Health. 1995; **85**(4):504-8.
- Glynn, A; Aune, M; Darnerud, P; Cnattingius, S; Bjerselius, R; Becker, W. y S. Lignell. *Determinants of serum concentrations of organochlorine compounds in Swedish pregnant women: a cross-sectional study*. Environ Health. 2007; **6**:2
- Glynn, A; Granath, F; Aune, M; Atuma, S; Darnerud, P; Bjerselius, R; Vainio, H. y E. Weiderpass. *Organochlorines in Swedish women: determinants of serum concentrations*. Environ Health Perspect. 2003; **111**(3):349-55
- Goldmann, L. y J. Hopkins. 2004. *Childhood pesticide poisoning: Information for Advocacy and Action*. UNEP Chemicals (United Nations Environment Programme). [En línea]: <http://www.chem.unep.ch/Publications/pdf/pestpoisoning.pdf>
- González-Merlo, J; Lailla, J, Fabre, E. y E. González. 2006. Obstetricia. 5ª ed. MASSON. España
- González, S. "México, segunda nación de AL con más trabajadores agrícolas asalariados". *La Jornada*. Diario. Diciembre 27 de 2010. Pag. 20
- Guillette, E; Meza, M; Aquilar, M; Soto, A. e I. Garcia. *Anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico*. Environ Health Perspect. 1998; **106**(6):347-53

- Guimarães, R; Asmus, C. y A. Meyer. *DDT reintroduction for malaria control: the cost-benefit debate for public health*. Cad Saude Publica. 2007; **23**(12):2835-44
- Harris, C; Woolridge, M. y A. Hay. *Factors affecting the transfer of organochlorine pesticide residues to breastmilk*. Chemosph. 2001; **43**(2):243-56
- Henaó, S (dir). 1990. *Actividad colinesterásica en menores trabajadores*. Universidad de Antioquia- Instituto de Seguros Sociales. Lealon. Colombia. pp:11-17
- Herrera, E; Amusquivar, E; López-Soldado, I. y H. Ortega. *Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer*. Horm Res. 2006; **65** (Suppl 3): 59-64
- Herrero-Mercado, M; Waliszewski, S; Caba, M; Martínez-Valenzuela, C. y F. Hernández-Chalate. *Organochlorine pesticide levels in umbilical cord blood of newborn in Veracruz, Mexico*. Bull Environ Contam Toxicol. 2010; **85**(4):367-71
- Herrero-Mercado, M; Waliszewski, S; Caba, M; Martínez-Valenzuela, C; Gómez-Arroyo, S; Villalobos-Pietrini, R; Cantú Martínez, P. y F. Hernández-Chalate. *Organochlorine pesticide gradient levels among maternal adipose tissue, maternal blood serum and umbilical blood serum*. Bull Environ Contam Toxicol. 2011; **86**(3):289-93. (Epub 2011 Feb)
- Hjelmborg, P; Andreassen, T. y E. Bonefeld-Jørgensen. *Cellular uptake of lipoproteins and persistent organic compounds -An update and new data*. Environ Res. 2008; **108**(2):192-8
- IARC (International Agency for Research on Cancer). 1991. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Occupational exposures in insecticide application and some pesticides*. Vol. 53. Francia
- INE (Instituto Nacional de Ecología). 2007. *Programa de Monitoreo y Evaluación de Sustancias Tóxicas, Persistentes y Bioacumulables (PRONAME): Versión preliminar*. México
- INE. 2008a. *Características toxicológicas de los Contaminantes Orgánicos Persistentes incluidos en la Convención de Estocolmo*. México. [En línea]: http://www.ine.gob.mx/descargas/sqre/ctox_estocolmo.pdf
- INE. 2008b. *Los plaguicidas*. México. [En línea]: <http://www2.ine.gob.mx/publicaciones/gacetas/gaceta40/964062.html>
- INE. 2009. *Sistema de consulta de plaguicidas*. [En línea]: <http://www2.ine.gob.mx/sistemas/plaguicidas/> (Consulta: Noviembre 2009)
- INE- SEMARNAP. 1996a. *Lo que usted debe saber sobre el clordano y su situación en América Latina*. Serie Clordano No.1. México. 16p
- INE-SEMARNAP. 1996b. Cortina, C; Loredó, O. y A. Cristán (elaboración). *Lo que usted debe saber sobre el DDT y su uso en el combate actual al paludismo en México*. Serie DDT No.1. México
- Infante, P. y S. Epstein Jr. *Blood dyscrasias and childhood tumors and exposure to chlordane and heptachlor*. Scand J Work Environ Health. 1978; **4**(2):137-50
- Jaga, K. y C. Dharmani. *Global surveillance of DDT and DDE levels in human tissues*. Int J Occup Med Environ Health. 2003; **16**(1):7-20
- Jensen, R. *The lipids in human milk*. Prog Lipid Res. 1996; **35** (1):53-92
- JMPR-FAO/WHO. *Inventory of IPCS and other WHO pesticide evaluations and summary of toxicological evaluations performed by the Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR) through 2009*. JMPR Publications. [En línea]: http://www.who.int/ipcs/publications/jmpr/jmpr_pesticide/en/index.html (Consulta: Enero 2010)

- Juárez, M.E. 2004. *Informe Final de la Asesoría: INE-ADA-011/2004. Actualización de la base de datos de plaguicidas*. INE. [En línea] : <http://www.ine.gob.mx/dgicur/sqre/descargas/informe%20datos%20plaguicidas%20final.pdf>
- Karmaus, W; Davis, S; Fussman, C. y K. Brooks. *Maternal concentration of dichlorodiphenyl dichloroethylene (DDE) and initiation and duration of breast feeding*. Paediatr Perinat Epidemiol. 2005; **19**(5):388-98
- Klaassen, C. y J. Watkins III. 2006. Casarett & Doull: Fundamentos de toxicología. McGraw Hill- Interamericana. México
- Klajnbard, A; Szecsi, P; Colov, N; Andersen, M; Jørgensen, M; Bjørngaard, B; Barfoed, A; Haahr, K. y S. Stender. *Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period*. Clin Chem Lab Med. 2010; **48**(2):237-48.
- Koepke, R; Warner, M; Petreas, M; Cabria, A; Danis, R; Hernandez-Avila, M. y B. Eskenazi. *Serum DDT and DDE levels in pregnant women of Chiapas, Mexico*. Arch Environ Health. 2004; **59**(11):559-65
- LaKind, J; Berlin, C. y D. Naiman. *Infant exposure to chemicals in breast milk in the United States: what we need to learn from a breast milk monitoring program*. Environ Health Perspect. 2001; **109**(1):75-88
- LaKind, J; Berlin, C; Park, C; Naiman, D. y N. Gudka. *Methodology for characterizing distributions of incremental body burdens of 2,3,7,8-TCDD and DDE from breast milk in North American nursing infants*. J Toxicol Environ Health. Part A. 2000; **59**(8):605-39
- Lawrence, R. y R. Lawrence. 2007. Lactancia materna: una guía para la profesión médica. 6ª ed. ELSEVIER. España. pp: 94-101, 111-135
- Longnecker, M; Gladen, B; Cupul-Uicab, L; Romano-Riquer, S; Weber, J; Chapin, R. y M. Hernández-Avila. *In utero exposure to the antiandrogen 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) in relation to anogenital distance in male newborns from Chiapas, México*. Am J Epidemiol. 2007; **165**(9):1015-22
- Longnecker, M; Klebanoff, M; Gladen, B. y H. Berendes. *Serial levels of serum organochlorines during pregnancy and postpartum*. Arch Environ Health. 1999; **54**(2):110-4
- Longnecker, M; Klebanoff, M; Zhou, H. y J. Brock. *Association between maternal serum concentration of the DDT metabolite DDE and preterm and small-for-gestational-age babies at birth*. Lancet. 2001; **358**(9276):110-4
- López-Carrillo, L; Torres-Sánchez, L; Moline, J; Ireland, K. y M. Wolff. *Breast-feeding and serum p,p' DDT levels among mexican women of childbearing age: a pilot study*. Environ Res Sec. 2001; **87**: 131-35
- López-Carrillo, L; Torres-Arreola, L; Torres-Sánchez, L; Espinosa-Torres, F; Jiménez, C; Cebrián, M; Waliszewski, S y O. Saldate. *Is DDT use a public health problem in Mexico?*. Environ Health Perspect. 1996; **104**(6): 584-8
- Malarvannan, G; Kunisue, T; Isobe, T; Sudaryanto, A; Takahashi, S; Prudente, M; Subramanian, A. y S. Tanabe. *Organohalogen compounds in human breast milk from mothers living in Payatas and Malate, the Philippines: levels, accumulation kinetics and infant health risk*. Environ Pollut. 2009; **157**(6):1924-32
- Mangelsdorf, I; Buff, K. y J. Berndt. *Uptake of persistent environmental chemicals by cultured human-cells*. Biochem Pharmacol. 1987; **36** (13), 2071-8
- MARENA (Ministerio del Ambiente y los Recursos Naturales). 2007. *Inventario Nacional de Plaguicidas COP en Nicaragua*. Nicaragua. [En línea] : <http://www.marena.gob.ni/>
- Martínez, M. y M. Yarto. 2004. *Antecedentes*. En: Las sustancias tóxicas persistentes. Fernández, A; Yarto, M. y J. Castro (compiladores). Semarnat-INE. México. pp 17-31

- McIntosh, P. 2008. *A quiet woman whose book spoke loudly*. En: Rachel Carson, pen against poison. Clack, G (editor). U.S. Department of State. Bureau of International Information Programs. EUA
- Mena, P. *Suplementación nutricional en lactancia materna*. Rev Chil Pediatr. 2002; **73**(3):225-28
- Mendonça, R; Rodrigues, C. y A. Meyer. *DDT reintroduction for malaria control: the cost-benefit debate for public health*. Cad Saude Publica. 2007; **23**(12):2835-44
- Mohammed, A; Eklund, A; Ostlund-Lindqvist, A. y P. Slanina. *Distribution of toxaphene, DDT, and PCB among lipoprotein fractions in rat and human plasma*. Arch Toxicol. 1990; **64**(7):567-71
- Monge, P; Wesseling, C; Guardado, J; Lundberg, I; Ahlbom, A; Cantor, K; Weiderpass, E. y T. Partanen. *Parental occupational exposure to pesticides and the risk of childhood leukemia in Costa Rica*. Scand J Work Environ Health. 2007; **33**(4):293-303
- Montes, L; Waliszewski, S; Hernández-Valero, M; Sanín-Aguirre, L; Infanzón-Ruiz, R. y A. García. *Exposición prenatal a los plaguicidas organoclorados y criptorquidia*. Ciênc saúde coletiva [online]. 2010; **15**(suppl.1): 1169-74
- Morales, E; Sunyer, J; Castro-Giner, F; Estivill, X; Julvez, J; Ribas-Fitó, N; Torrent, M; Grimalt, J. y R. de Cid. *Influence of glutathione S-transferase polymorphisms on cognitive functioning effects induced by p,p'-DDT among preschoolers*. Environ Health Perspect. 2008; **116**(11): 1581-5
- Myers, A. y C. Norman. 2003. Taller de América del Norte sobre Evaluación de Riesgos y Salud Ambiental de la Infancia. Oax, México
- Myren, M; Mose, T; Mathiesen, L. y L. Knudsen. *The human placenta -An alternative for studying foetal exposure*. Toxicol In Vitro. 2007; **21**(7):1332-40
- Nelson, D. y M. Cox. 2008. Lehninger. Principles of biochemistry. Omega ediciones. 2009. pp: 648-650, 836-839
- Norén, K, y D. Meironyté. 2000. *Certain organochlorine and organobromine contaminants swedish human milk in perspective of past 20-30 years*. Chemosphere. 2000; **40**:1111-23
- Norén, K; Weistrand, C. y F. Karpe. *Distribution of PCB congeners, DDE, hexachlorobenzene, and methylsulfonyl metabolites of PCB and DDE among various fractions of human blood plasma*. Arch Environ Contam Toxicol. 1999; **37**(3):408-14
- NRC (National Research Council). 1993. Pesticides in the diets of infants and children. National Academy Press. EUA. pp 23-44, 127-156
- Olea, N; Fernández, M; Araque, P. y F. Olea-Serrano. *Perspectivas en disrupción endocrina*. Gac Sanit. 2002; **16**(3):250-6
- Olea, N. y M, Fernández. 2001. *Plaguicidas Persistentes*. Congreso: Implementación del Convenio de Contaminantes Orgánicos Persistentes. Madrid, España
- OPS (Organización Panamericana de la Salud. Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud). 2007. *Desarrollo sostenible y salud ambiental*. En: Salud en las Américas. Volumen I-Regional. [En línea]: <http://www.paho.org/hia/archivosvol1/volregionalesp/SEA07%20Regional%20SPA%20Cap%203.pdf>
- OPS-OMS. 2007. La salud en las Américas. Volumen I y II. México. [En línea]: <http://www.paho.org/hia/home.htm>
- Orton, J; Spittle, A; Doyle, L; Anderson, P. y R. Boyd. *Do early intervention programmes improve cognitive and motor outcomes for preterm infants after discharge? A systematic review*. Dev Med Child Neurol. 2009; **51**(11):851-9

- Palacios-Nava, M. y L. Moreno-Tetlacuilo. *Diferencias en la salud de jornaleras y jornaleros agrícolas migrantes en Sinaloa, México*. Sal Pub Mex. 2004; **46**:286-293
- Pantelakis, S; Cameron, A; Davidson, S; Dunn, P; Fosbrooke, A; Lloyd, J; Malins, J. y O. Wolff. *The diabetic pregnancy. A study of serum lipids in maternal and umbilical cord blood and of the uterine and placental vasculature*. Arch Dis Child. 1964; **39**:334-41
- Pardío, V; Waliszewski, S; Aguirre, A; Coronel, H; Burelo, G; Infanzon, R. y J. Rivera. *DDT and its metabolites in human milk collected in Veracruz City and suburban areas (Mexico)*. Bull Environ Contam Toxicol. 1998; **60**(6):852-57
- Payne, J; Scholze, M. y A. Kortenkamp. *Mixtures of four organochlorines enhance human breast cancer cell proliferation*. Environ Health Perspect. 2001; **109**(4):391-7.
- Perry, M; Ouyang, F; Korrick, S; Venners, S; Chen, C; Xu, X; Lasley, B. X. Wang. *A prospective study of serum DDT and progesterone and estrogen levels across the menstrual cycle in nulliparous women of reproductive age*. Am J Epidemiol. 2006; **164**(11):1056-64
- Pohl, H. y C. Tylenda. *Breast-feeding exposure of infants to selected pesticides: a public health viewpoint*. Toxicol Ind Health. 2000; **16**(2):65-77
- Polder, A; Skaare, J; Skjerve, E; Løken, K. y M. Eggesbø. *Levels of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in Norwegian breastmilk (2002–2006), and factors that may predict the level of contamination*. Sci Tot Environ. 2009; **407**: 4584-90
- Ponce, G; Cantú, P; Flores, A; Badii, M; Zapata, R; López, B. e I. Fernández. *Modo de acción de los insecticidas*. Rev Salud Publica y Nutrición (UANL). 2006; **7** (4)
- Prado, G; Díaz, G; Noa, M; Méndez, I; Cisneros, I; Castorena, F. y M. Pinto. *Niveles de pesticidas organoclorados en leche humana de la ciudad de México*. AGRO SUR. 2004; **32**(2): 60-69
- Prado, G; Diaz G; Vega, Y; León, S; González, M; Pérez, N; Urban, G; Gutiérrez, R; Ramírez, A. y M. Pinto. *Residuos de plaguicidas organoclorados en leche pasteurizada comercializada en Ciudad de México*. Arch med vet. 1998; **30**(1): 55-66. [revista en la Internet] Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=s0301-732x1998000100006&script=sci_arttext
- Prado, G; Mendez, I; Diaz, G, Noa, M; González, M; Ramírez, A; Vega y León, S; Pérez, N. y M. Pinto. *Factores de participación en el contenido de plaguicidas organoclorados persistentes en leche humana en una población suburbana de la ciudad de México*. AGRO SUR. 2001; **29**(2):128-40
- Proyecto: Huicholes y plaguicidas. Fotografías: http://www.huicholesyplaguicidas.org/huichol_cas/cont/proyecto.html
- Przyembel, H; Heinrich-Hirsh, B. y B. Vieth. 2000. *Exposition to and health effects of residues in human milk*. En: Short and long term effects of breastfeeding on child health. Koletzko, B; Fleischer, K. y O. Hernell (eds). Kluwer Academic/Plenum Publishers. EUA
- Purdue, M; Hoppin, J; Blair, A; Dosemeci, M. y M. Alavanja. *Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study*. Int J Cancer. 2007; **120**(3):642-9
- Ribas-Fitó, N; Cardo, E; Sala, M; Eulàlia de Muga, M; Mazón, C; Verdú, A; Kogevinas, M; Grimalt, J. y J. Sunyer. *Breastfeeding, exposure to organochlorine compounds, and neurodevelopment in infants*. Pediatrics. 2003; **111**(5 Pt1):e580-5
- Ribas-Fitó, N; Júlvez, J; Torrent, M; Grimalt, J. y J. Sunyer. *Beneficial effects of breastfeeding on cognition regardless of DDT concentrations at birth*. Am J Epidemiol. 2007; **166**(10):1198-202.

- Ribas-Fitó, N; Torrent, M; Carrizo, D; Muñoz-Ortiz, L; Júlvez, J; Grimalt, J. y J. Sunyer. *In utero exposure to background concentrations of DDT and cognitive functioning among preschoolers*. Am J Epidemiol. 2006; **164**(10):955-62
- Rodas-Ortíz, J; Ceja-Moreno, V; González-Navarrete, R; Alvarado-Mejía, J; Rodríguez-Hernández, M. y G. Gold-Bouchot. *Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls levels in human milk from Chelem, Yucatán, México*. Bull Environ Contam Toxicol. 2008; **80**(3):255-9
- Romero, T; Cortinas, C. y V. Gutiérrez. 2009. *Diagnóstico nacional sobre la situación de los Contaminantes Orgánicos Persistentes en México*. SEMARNAT-INE. México. pp 13- 283
- Romieu, I; Hernandez-Avila, M; Lazcano-Ponce, E; Weber, J. y E. Dewailly. *Breast cancer, lactation history, and serum organochlorines*. Am J Epidemiol 2000; **152**(4):363-70
- Rull, R; Gunier, R; Von Behren, J; Hertz, A; Crouse, V; Buffler, P. y P. Reynolds. *Residential proximity to agricultural pesticide applications and childhood acute lymphoblastic leukemia*. Environ Res. 2009; **109**(7):891-9
- Sattar, N; Greer, I; Loudon, J; Lindsay, G; McConnell, M; Shepherd, J. y C. Packard. *Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy: threshold effect of plasma triglyceride on appearance of small, dense low density lipoprotein*. J Clin Endocrinol Metab. 1997; **82**(8):2483-91
- SCPOP. 2001. *Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes*. [En línea]: http://www.pops.int/documents/convtext/convtext_sp.pdf
- SCPOP (Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants). 2009. [En línea]: <http://www.pops.int/> . (Consulta: Noviembre, 2009)
- SEMARNAP-INE. 1994. *Lo que usted debe saber sobre los plaguicidas*. Serie plaguicidas No.1. México.
- SEMARNAT. 2007. *Plan Nacional de Implementación del Convenio de Estocolmo: Resumen ejecutivo*. México. 67p
- SEMARNAT. 2010. *Educación e investigación científica y tecnológica ambiental*. En: Cuarto Informe de Labores-SEMARNAT. México. pp: 99, 240-278
- Siddiqui, M; Nigam, U; Srivastava, S; Tejeshwar, D. y Chandrawati. *Association of maternal blood pressure and hemoglobin level with organochlorines in human milk*. Hum Exp Toxicol. 2002; **21**(1):1-6
- Siddiqui, M; Srivastava, S; Srivastava, P; Mehrotra, P; Mathur, N. e I. Tandon. *Persistent chlorinated pesticides and intra-uterine foetal growth retardation: a possible association*. Int Arch Occup Environ Health. 2003; **76**(1):75-80
- SINAIS (Sistema Nacional de Información en Salud). *Diez principales causas de mortalidad en hombres y mujeres, por grupos de edad*. [En línea]: <http://www.sinais.salud.gob.mx/mortalidad/index.html>. (Consulta: Junio 2010)
- Smith, D. *Worldwide trends in DDT levels in human breast milk*. Int J Epidemiol. 1999; **28**(2):179-88
- Sonawane, R. *Chemical contaminants in human milk: an overview*. Environ Health Perspect. 1995; **103**(Suppl 6): 197–205
- Spindler-Vomachka, M. y M. Vodicknik. *Distribution of 2,4,5,2',4',5'-hexachlorobiphenyl among lipoproteins during pregnancy and lactation in the rat*. J Pharmacol Exp Ther. 1984; **230**(2):263-8
- SSA (Secretaría de Salud). 2008. *Diagnóstico oportuno del cáncer de testículo en el primer y segundo niveles de atención*. México. [En línea]: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html. (Consulta: Septiembre 2010)

- Syme, M; Paxton, J. y J. Keelan. *Drug transfer and metabolism by the human placenta*. Clin Pharmacokinet. 2004; **43**(8):487-514
- Terrones, S; Llamas, V; Jaramillo; Espino, L. y B. León. *DDT y plaguicidas relacionados presentes en la leche materna y otros tejidos de mujeres sanas con embarazos de término*. Ginecol Obstet Méx. 2000; **68**(3): 97-104
- Teufel, M; Niessen, K; Sartoris, J; Brands, W; Lochbühler, H; Waag, K; Schweizer, P. y G. von Oelsnitz. *Chlorinated hydrocarbons in fat tissue: analyses of residues in healthy children, tumor patients, and malformed children*. Arch Environ Contam Toxicol. 1990; **19**(5):646-52
- Tilson, H. *Developmental neurotoxicology of endocrine disruptors and pesticides: identification of information gaps and research needs*. Environ Health Perspect. 1998; **106**: 807-11
- Torres-Arreola, L; Berkowitz, G; Torres-Sánchez, L; López-Cervantes, M; Cebrián, M; Uribe, M. y L. López-Carrillo. *Preterm birth in relation to maternal organochlorine serum levels*. Ann Epidemiol. 2003;**13**(3):158-62
- Torres-Arreola, L; López-Carrillo, L; Torres-Sánchez, L; Cebrián, M; Rueda, C; Reyes, R. y M. López-Cervantes. *Levels of dichloro-diphenyl-trichloroethane (DDT) metabolites in maternal milk and their determinant factors*. Arch Environ Health. 1999; **54**(2):124-9
- Torres-Sánchez, L. y L. López-Carrillo. *Efectos a la salud y exposición a pp' DDT y pp' DDE. El caso de Mexico*. Cien Saude Colet 2007 (a); **12**(1):51-60
- Torres-Sánchez, L; Rothenberg, S; Schnaas, L; Cebrián, M; Osorio, E; Del Carmen-Hernández, M; García-Hernández, R; Del Rio-García, C; Wolff, M. y L. López-Carrillo. *In utero p,p'-DDE exposure and infant neurodevelopment: a perinatal cohort in Mexico*. Environ Health Perspect. 2007b; **115**(3):435-9
- Torres-Sánchez, L; Schnaas, L; Cebrián, M; Hernández, M; Valencia, E; García-Hernández, R. y L. López-Carrillo. *Prenatal dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) exposure and neurodevelopment: a follow-up from 12 to 30 months of age*. Neurotoxicology. 2009; **30**(6):1162-5
- Torres-Sánchez, L; Zepeda, M; Cebrián, M; Belkind-Gerson, J; Garcia-Hernandez, R; Belkind-Valdovinos, U. y L. López-Carrillo. *Dichlorodiphenyldichloroethylene exposure during the first trimester of pregnancy alters the anal position in male infants*. Ann N Y Acad Sci. 2008; **1140**:155-62
- Turusov, V; Rakitsky, V. y L. Tomatis. *Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): Ubiquity, Persistence, and Risks*. Environ Health Perspect. 2002; **110**(2):125-8
- UNICEF (United Nations Children's Fund). 1995. *La leche humana, composición, beneficios y comparación con la leche de vaca*. Extraído y adaptado del "Manual de Lactancia para Profesionales de la Salud" de la Comisión de Lactancia MINSAL, UNICEF Chile. Shellhorn, C. y V. Valdés (eds). [En línea] : <http://www.unicef.cl/lactancia/docs/mod01/Mod%201beneficios%20manual.pdf>
- UNICEF. 2004. *Desarrollo psicosocial de las niñas y los niños*. UNICEF-CELAM. Colombia
- UNICEF. 2009. [En línea]: <http://www.unicef.org/>
- Van Oostdam, J; Dewailly, E; Gilman, A; Hansen, J; Odland, J; Chashchin, V; Berner, J; Butler-Walker, J; Lagerkvist, B; Olafsdottir, K; Soininen, L; Bjerregard, P; Klopov, V. y J. Weber. *Circumpolar maternal blood contaminant survey, 1994-1997 organochlorine compounds*. Sci Total Environ. 2004; **330** (1-3):55-70
- Vandale-Toney, S; Rivera-Pasquel, M; Kageyama-Escobar, M; Tirado-Gómez, L. y M. López-Cervantes. *Lactancia materna, destete y ablactación: una encuesta en comunidades rurales de México*. Sal Pub Méx. 1997; **39**(5):412-9

- Vela, J; García, V; Pardo, M; Jiménez, P. y A. López. *Testosterona, función endotelial, salud cardiovascular y androgenodeficiencia del varón añoso*. Arch Esp Urol. 2009; **62** (3): 173-8
- Venners, S; Korrick, S; Xu, X; Chen, C; Guang, W; Huang, A; Altshul, L; Perry, M; Fu, L. y X. Wang. *Preconception serum DDT and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy*. Am J Epidemiol. 2005; **162**(8):709-16
- Vo, T; Gladen, B; Cooper, G; Baird, D; Daniels, J; Gammon, M. y D. Richardson. *Dichlorodiphenyldichloroethane and polychlorinated biphenyls: intraindividual changes, correlations, and predictors in healthy women from the southeastern United States*. Can Epidemiol Biom. (Prev) 2008; **17**(10):2729-36
- Waliszewski, S; Aguirre, A; Infanzón, R. y J. Siliceo. *Carry-over of persistent organochlorine pesticides through placenta to fetus*. Salud Publica Mex. 2000a; **42**:384-90
- Waliszewski, S; Aguirre, A; Infanzon, R. y J. Siliceo. *Partitioning coefficients of organochlorine pesticides between mother blood serum and umbilical blood serum*. Bull Contam Toxicol. 2000b; **65**:293-9
- Waliszewski, S; Aguirre, A; Infanzon, R. y J. Siliceo. *Persistent organochlorine pesticide levels in maternal blood serum, colostrum and mature milk*. Bull Environ Contam Toxicol. 2002b; **68**(3):324-31
- Waliszewski, S; Aguirre, A; Infanzon, R; Benitez, A. y J. Rivera . *Comparison of organochlorine pesticide levels in adipose tissue and human milk of mothers living in Veracruz, Mexico*. Bull Environ Contam Toxicol. 1999; **62**(6):685-90
- Waliszewski, S; Aguirre, A; Infanzon, R; Silva, C. y J. Siliceo. *Organochlorine pesticide levels in maternal adipose tissue, maternal blood serum, umbilical blood serum, and milk from inhabitants of Veracruz, Mexico*. Arch Environ Contam Toxicol. 2001; **40**(3):432-8
- Waliszewski, S; Bermudez, M. y R. Infanzón. *Niveles de DDT en tejido adiposo materno, suero sanguíneo y leche de madres residentes en Veracruz, México*. Estudio 1997-1999. Rev Int Contam Ambient. 2002a; **18**(1): 17-25
- Waliszewski, S; Infanzon, R; Gómez-Arroyo, S; Villalobos-Pietrini, R; Carvajal, O; Trujillo, P. y P. Hayward-Jones. *Persistent organochlorine pesticides levels in blood serum lipids in women bearing babies with undescended testis*. Bull Environ Contam Toxicol. 2005; **75**(5):952-9
- Waliszewski, S; Melo-Santiesteban, G; Villalobos-Pietrini, R; Gómez- Arroyo, S; Amador-Muñoz, O; Herrero-Mercado, M. y O. Carvajal. *Breast milk excretion kinetic of β -HCH, pp 'DDE and pp 'DDT*. Bull Environ Contam Toxicol. 2009; **83**:869-873
- Waliszewski, S; Pardo-Sedas, V; Chantiri, J; Infanzon, R. y J. Rivera. *Organochlorine pesticide residues in human breast milk from tropical areas in Mexico*. Bull Environ Contam Toxicol. 1996; **57**(1):22-8
- Walker, C; Hopkin, S; Sibly, R. y D. Peakall. 1996. Principles of ecotoxicology. Taylor&Francis. Gran Bretaña. pp: 67-87
- Wang, R; Jain, R; Wolkin, A; Rubin, C. y L. Needham. *Serum concentrations of selected persistent organic pollutants in a sample of pregnant females and changes in their concentrations during gestation*. Environ Health Perspect. 2009; **117**(8):1244-9
- Ward, M; Colt, J; Metayer, C; Gunier, R; Lubin, J; Crouse, V; Nishioka, M; Reynolds, P. y P. Buffler. *Residential exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides and risk of childhood leukemia*. Environ Health Perspect. 2009; **117**(6):1007-13
- Weier, N; He, S-M; Li, X-T; Wang, L-L. y S-F. Zhou. *Placental drug disposition and its clinical implications*. Curr Drug Metab. 2008; **9**:106-121

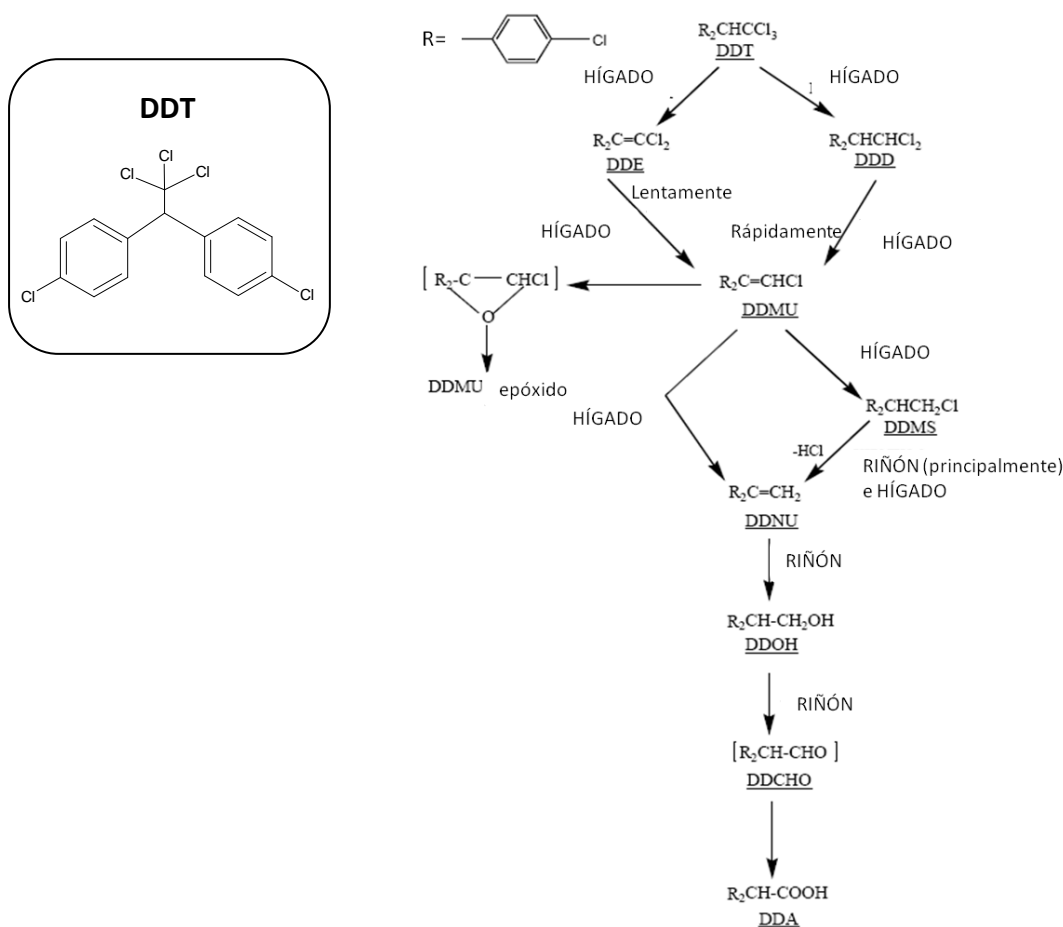
- Weldon, R; Webster, M; Harley, K; Bradman, A; Fenster, L; Davis, M; Hubbard, A; Barr, D; Holland, N. y B. Eskenazi. *Serum persistent organic pollutants and duration of lactation among mexican-american women*. J Environ Public Health. 2010. Epub 2010 Jun 30
- WHO (World Health Organization): <http://www.who.int/en/>
- Wigle, D; Turner, M. y D. Krewski. *A systematic review and meta-analysis of childhood leukemia and parental occupational pesticide exposure*. Environ Health Perspect. 2009; **117**(10):1505-13. Epub 2009 May 19
- Windham, G. y L. Fenster. *Environmental contaminants and pregnancy outcomes*. Fertil Steril. 2008; **89**(2 Supl): e111-6
- Yañez, L; Ortiz-Perez, D; Batres, L; Borja-Aburto, V. y F. Diaz-Barriga. *Levels of dichlorodiphenyltrichloroethane and deltamethrin in humans and environmental samples in malarious areas of Mexico*. Environ Res. 2002; **88**: 174–181
- You, L; Gazi, E; Archibeque-Engle, S; Casanova, M; Conolly, R. y H. Heck. *Transplacental and lactational transfer of p,p'-DDE in Sprague-Dawley rats*. Toxicol Appl Pharmacol. 1999; **157**(2):134-44
- Yu, Z; Palkovicova, L; Drobna, B; Petrik, J; Kocan, A; Trnovec, T. e I. Hertz-Picciotto. *Comparison of organochlorine compound concentrations in colostrum and mature milk*. Chemosphere. 2007; **66**(6):1012-8
- Zumbado, M; Goethals, M; Álvarez, E, Luzardo, O; Serra, L; Cabrera, F. y L. Dominguez-Boada. *Exposición inadvertida a plaguicidas organoclorados (DDT y DDE) en la población de las Islas Canarias*. Ecosistemas. 2004; **13**(3): 51-8

ANEXO 1. CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE LOS PLAGUICIDAS INCLUIDOS EN EL CONVENIO DE ESTOCOLMO

PLAGUICIDA	PROPIEDADES	PERSISTENCIA (VIDA MEDIA)	Log Kow*
Aldrín^a	PV: 7.5×10^{-5} mmHg(20°C) 1.2×10^{-4} mmHg(25°C) Solubilidad (20°C) 0.011 mg/L	Aire: 0.4 días Suelo: 10 años	6.5
Dieldrín^a	PV: 3.1×10^{-6} mmHg(20°C) 5.8×10^{-6} mmHg(25°C) Solubilidad (20°C) 0.11mg/L	Aire: 1.3-4.2 días Suelo: 6 años	6.2
Clordano^a	PV : 2.2×10^{-5} a 3.9×10^{-6} mmHg Solubilidad (25°C) 56 ug/L	Aire: 1.3-4.2 días Agua y suelo: 1.1-3.4 años †	5.54
Endrín^a	PV : 7×10^{-7} mmHg(20°C) Solubilidad (25°C) 220-260 ug/L	Aire: 2.2 días Agua: 1.0-4.1 años Suelo: 4-14 años	5.2
DDT^b	PV: 1.6×10^{-7} mmHg(20°C) Solubilidad (25°C) 1.2- 5.5ug/L	Aire: 4.2-12.5 días Agua: 0.34-1.14 años Suelo: 4-30 años	6.9
Heptacloro^a	PV: 7×10^{-7} mmHg (20°C y 25°C) Solubilidad (25°C) 0.05mg/L	Aire: 1.3-4.2 días Agua: 0.03-0.11 años Suelo: 0.11-0.34 años	6.1
Hexacloro-benceno (HCB)^a	PV: 1.09×10^{-5} mmHg (20°C) Solubilidad (25°C) 0.006mg/L	Suelo: 4 años	5.73
Mirex^a	PV: 3×10^{-7} mmHg(20°C) Solubilidad (25°C) 0.6mg/L	Aire: 4.2-12.5 días Agua: 0.34-1.14 años Suelo: >3.4 años	6.9
Toxafeno^a	PV: 4×10^{-6} mmHg(20°C) Solubilidad en agua (25°C) mg/L	Aire: 4.2-12.5 días Agua: >3.4 años Suelo: >3.4 años	4.8- 6.6

^a En anexo A del Convenio de Estocolmo: listado para eliminación; ^b En anexo B del Convenio de Estocolmo: listado para restricción de su uso; En 2010 entrará en vigor la contemplación de clordecona y HCH como parte del Convenio de Estocolmo en el ANEXO A. PV: Presión de vapor; Solubilidad: solubilidad en agua; LogKow: Log de coeficiente de partición octanol-agua † En algunos suelos puede permanecer hasta por 20 años (Pohl *et al.*, 2000). **Fuente:** elaboración propia con información de * SEMARNAP-INE 1994; INE 2008a; SCPOP 2009; ATSDR (1994, 1995, 1996a, 1996b, 2002a, 2002b, 2002c, 2005, 2007).

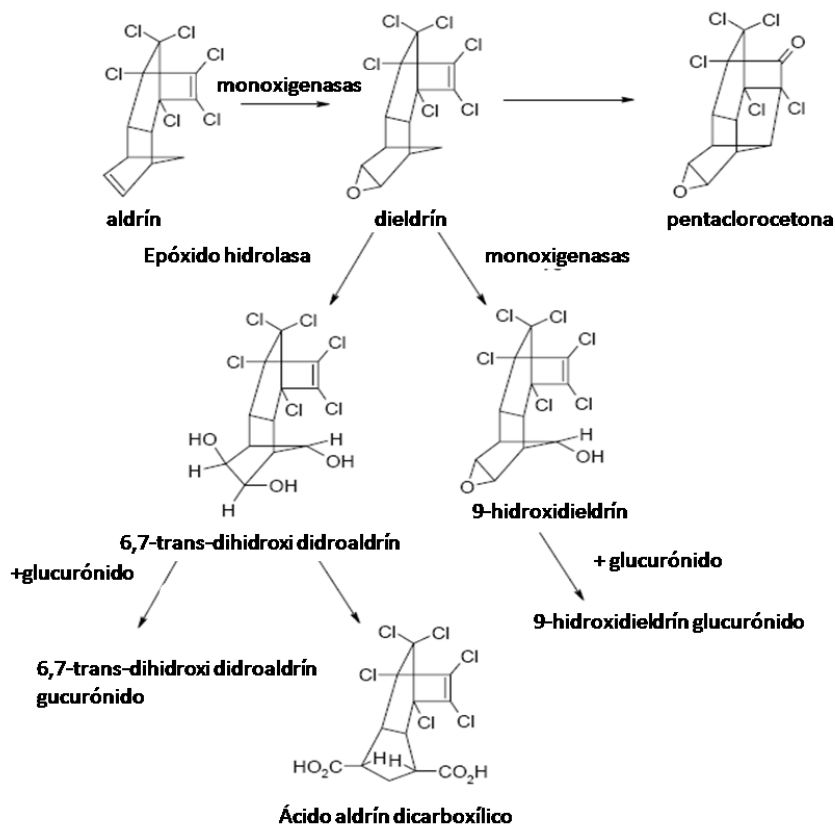
ANEXO 2. MODELO I: ESQUEMA METABÓLICO DEL DDT (1)*



* **(1)** El metabolismo del DDT en ratas, ratones y hámsters es similar al de los humanos; sin embargo no todos los metabolitos intermedarios identificados en animales han sido identificados en humanos. En el modelo propuesto arriba, el DDT es metabolizado en el hígado a dos metabolitos intermedarios: DDE y DDD. En las ratas, el DDE es lentamente convertido en el hígado a 1-cloro-2,2-bis(*p*-clorofenil)eteno (DDMU), y luego a DDA en el riñón a través de los pasos señalados en el esquema. Mientras, el DDD es rápidamente desintoxicado por la vía de DDMU a DDMS y luego a DDNU el cual continúa la vía hasta DDA. **(2)** En humanos el DDA es rápidamente excretado por la orina y las heces fecales, en cambio el DDE principalmente se almacena en los lípidos corporales, es eliminado del cuerpo a través de la leche materna y por vía transplacentaria hacia el feto en mujeres gestantes, o posterior a su eliminación por el intestino es reabsorbido a partir de la circulación enterohepática. El DDT también puede ser directamente excretado por leche materna y vía transplacentaria.

Fuente: **(1)** ATSDR . 2002. *Toxicological Profile for DDT, DDE, and DDD*; **(2)** Díaz-Barriga (sin fecha).

ANEXO 3. RUTA METABÓLICA PROPUESTA PARA ALDRÍN



En animales experimentales el primer paso de la biotransformación de aldrín ocurre formandose dieldrín, principalmente en el hígado, aunque también puede ocurrir en pulmones y piel. Una vez en el cuerpo, el aldrín cambia rápidamente a dieldrín el cual se almacena en el tejido adiposo y tiene una vida media en seres humanos de 369 días (Pohl y Tylenda, 2000). En mamíferos, las dos principales rutas que le siguen al dieldrín son (1) la oxidación directa resultando en 9-hidroxi dieldrín y (2) la formación de 6,7-*trans*-dihidroxi didroaldrín por epóxido hidrolasas. En el primer caso el producto final tras la glucuronidación, es 9-hidroxi dieldrín glucurónido el cual es excretado principalmente a través de las heces. En el segundo caso, puede formarse dos distintos productos, como se observa en el esquema. Tanto el aldrín como dieldrín pueden ser eliminados del cuerpo de una mujer gestante a través de la placenta o posteriormente en la leche. En ratas, se ha observado que la excreción del dieldrín es de tres a cuatro veces más rápida en machos que en hembras.

Fuente: ATSDR. 2002b. *Toxicological Profile for aldrin and dieldrin.*

ANEXO 4. CONCENTRACIÓN DE PLAGUICIDAS ORGANOCOLORADOS EN SUERO DE PAREJAS MADRE-HIJO (SANGRE MATERNA Y CORDÓN UMBILICAL) O DE MUJERES EMBARAZADAS DE POBLACIONES MEXICANAS. ESTUDIOS DESDE 1991

Localidad, año de colecta	Grupo de estudio	n	Periodo de colecta (trimestre)	Concentración de plaguicida o metabolito en suero									Unidades	Referencia	
				Σ DDT	pp-DDT	pp-DDE	HCB	Dieldrin	Heptacloro	Epóxido heptacloro	Clordano	Mirex			
Cd. de México 1995 ★	Mujeres embarazadas - Casos	100	Pos	SD	SD	0.189	0.044	—	—	—	—	—	—	μg/g †	Torres-Arreola <i>et al.</i> , 2003
	- Controles	133	Pos	SD	SD	0.152	0.045	—	—	—	—	—	—	μg/g †	
Cd. de México 1997-1999 ★	Mujeres embarazadas - Casos	41	Pos	SD	0.08	1.2	—	—	—	—	—	—	—	μg/g	Flores- Luévano <i>et al.</i> , 2003
	- Controles	28	Pos	SD	0.05	1.4	—	—	—	—	—	—	—	μg/g	
Aguascalientes 1997-1998	Mujeres embarazadas	10	Pos	0.6	SD	SD	—	0.11	0	—	—	—	—	μg/g	Terrones <i>et al.</i> , 2000
	Neonatos	10	Pos	1.32	SD	SD	—	0	0.66	—	—	—	—	μg/g	
Chiapas 1998	Mujeres embarazadas	52	Pre (3)	6.07	0.67	4.84	—	—	—	—	—	—	—	μg/g	Koepke <i>et al.</i> , 2004
Chiapas 2002-2003 ★	Mujeres embarazadas	781	Pos	SD	0.25 1.9	2.7 19.5	—	—	—	—	—	—	—	μg/g † ng/ml	Longnecker <i>et al.</i> , 2007; Cupul <i>et al.</i> , 2008
Oaxaca 2000	Mujeres embarazadas	86	Pos	—	3.14	8.01	—	—	—	—	—	—	—	μg/g †	Barraza <i>et al.</i> , 2008
	Neonatos	86	Pos	—	2.37	7.54	—	—	—	—	—	—	—	μg/g †	

Continúa...

Localidad, año de colecta	Grupo de estudio	n	Período de colecta (trimestre)	Concentración de plaguicida o metabolito en suero									Unidades	Referencia
				Σ DDT	pp'-DDT	pp'-DDE	HCB	Aldrin Dieldrin	Heptacloro	Epóxido heptacloro	Clordano	Mirex		
Veracruz 1997-1998	Mujeres embarazadas	64	Pre (3)	5.26	0.78	4.45	0.18	ND	ND	ND	ND	—	µg/g	Waliszewski <i>et al.</i> , 2000a
	Neonatos	64	Pos	5.59	0.88	4.70	0.29	ND	ND	ND	ND	—	µg/g	
Veracruz 1997-1998 †	Mujeres embarazadas	90	Pre (3)	SD	1.84	4.37	0.19	—	—	—	—	—	µg/g	Waliszewski <i>et al.</i> , 2000b
	Neonatos	90	Pos	SD	2.80	4.67	0.27	—	—	—	—	—	µg/g	
Veracruz SD	Mujeres embarazadas	60	Pre (3)	16.4	1.8	14.5	1.0	0	0	0	—	—	ng/ml	Waliszewski <i>et al.</i> , 2001
	Neonatos	60	Pos	6.8	0.8	6.0	0.8	0	0	0	—	—	ng/ml	
Veracruz 1997-1999	Mujeres embarazadas	112	Pre (3)	12.4	1.2	10.5	—	—	—	—	—	—	ng/ml	Waliszewski <i>et al.</i> , 2002a
Veracruz 2009	Mujeres embarazadas	70	Pos	6.4	2.2	5.8	—	—	—	—	—	—	µg/g	Herrero-Mercado <i>et al.</i> , 2010; Herrero-Mercado <i>et al.</i> , 2011
		70	Pos	7.2	5.9	6.9	—	—	—	—	—	—	µg/g	
Veracruz SD ★	Mujeres embarazadas	41	Pos	3.19	0.46	2.59	0.17	—	—	—	—	—	µg/g †	Bustamante <i>et al.</i> , 2010
	-Casos												—	
	-Controles	41	Pos	2.84	0.26	2.21	0.13	—	—	—	—	—	µg/g †	

Continúa...

Localidad, año de colecta	Grupo de estudio	n	Período de colecta (trimestre)	Concentración de plaguicida o metabolito en suero										Unidades	Referencia	
				Σ DDT	pp-DDT	pp-DDE	HCB	Aldrín	Heptacloro	Epóxido heptacloro	Trans-clordano	Cis-clordano	Mirex			
Morelos 2001 ★	Mujeres antes y durante el embarazo	25	Pre-concepción	SD	0	2.07	—	—	—	—	—	—	—	—	μg/g [†] ng/ml	Torres-Sánchez <i>et al.</i> , 2008
		31	Pre(1)	SD	0	1.56	—	—	—	—	—	—	—	—	μg/g [†] ng/ml	
		29	Pre (2)	SD	0	1.17	—	—	—	—	—	—	—	—	μg/g [†] ng/ml	
		22	Pre (3)	SD	0	1.15	—	—	—	—	—	—	—	—	μg/g [†] ng/ml	
Morelos 2001-2005 ★	Mujeres embarazadas	174	Pre-concepción	SD	—	6.8	—	—	—	—	—	—	—	—	ng/ml [‡]	Torres-Sánchez <i>et al.</i> , 2007 (b)
		213	Pre (1)	SD	—	6.4	—	—	—	—	—	—	—	—	ng/ml [‡]	
		172	Pre (2)	SD	—	6.8	—	—	—	—	—	—	—	—	ng/ml [‡]	
		181	Pre (3)	SD	—	7.8	—	—	—	—	—	—	—	—	ng/ml [‡]	
San Luis Potosí 2005	Mujeres embarazadas	49	Pos	SD	0.23	0.88	0.06	0.37	—	4.21	0.005	0.009	0.017	μg/g	Alvarado-Hernández <i>et al.</i> , (en preparación)	
	Neonatos	49	Pos	SD	0.47	0.39	0.15	1.52	—	8.96	0.015	0.029	0.031	μg/g		

Datos expresados como medias aritméticas, si no se especifica lo contrario: (†) mediana (‡) media geométrica. Pos: posparto; Pre: prenatal
SD: Sin datos; ND: no detectado debido al proceso de extracción; 0= debajo del límite de detección; — = No analizado. μg/g (en base lípida),
ng/ml (en base húmeda) ; dos artículos citados en el mismo monitoreo implica que se trata de la misma cohorte; Las estrellas señalan estudios en que también fueron evaluados defectos de nacimiento y que serán retomados en el capítulo 5 del presente trabajo.

ANEXO 5. USO DE DDT PARA EL CONTROL DE PALUDISMO EN MÉXICO (1988-1999)

ESTADO	*DDT AL 75 % (TONS)
CHIAPAS	1,365.305
OAXACA	1,301.530
GUERRERO	1,099.480
QUINTANA ROO	892.287
MICHOACÁN	797.460
VERACRUZ	739.510
SINALOA	668.956
TABASCO	534.962
CAMPECHE	350.238
PUEBLA	288.360
MORELOS	245.230
NAYARIT	189.649
HIDALGO	156.092
SONORA	146.69
JALISCO	121.05
COLIMA	109.97
SAN LUIS POTOSÍ	104.571
QUERÉTARO	61.99
CHIHUAHUA	59.117
ESTADO DE MÉXICO	44.799
DURANGO	38.306
ZACATECAS	26.462
TAMAULIPAS	16.308
GUANAJUATO	10.063
AGUSACALIENTES	2.41
NUEVO LEÓN	1.642
BAJA CALIFORNIA SUR	1.106
TOTAL	8,900.181

* 75% de DDT técnico (formulación directamente de fábrica donde el mayor componente es el ingrediente activo).

Fuente: Cortinas, C. sin fecha

**ANEXO 6. CONCENTRACIÓN PROMEDIO DE PLAGICIDAS ORGANOCLORADOS EN LECHE
MATERNA DE POBLACIONES MEXICANAS**

Localidad (año de colecta)	No. de muestras	Concentración de plaguicida o metabolito detectado en base lipida (mg/kg)										Colecta (días posteriores al parto) ¹	Referencia
		p,p'-DDT ²	p,p'-DDE	HCB	Aldrín	Dieldrín	Endrín	Heptacloro	Epóxido heptacloro	Clordano			
Cd. de México (1994-1995)	50	0.16	0.59	—	—	—	—	—	—	—	—	7-15	Torres-Arreola <i>et al.</i> , 1999
Cd. de México (1997-1999)	(zu) 37	1.11	1.06	—	0.3	1.74	0.52	0.4	0.64	—	—	>1	Prado <i>et al.</i> , 2004
	<i>muestras positivas (%)</i> :	37.80	32.40	—	54	62.20	18.90	48.60	40.50	—	—		
	(zs) 26	0.18	0.65	—	0.06	ND	0.42	0.13	0.12	—	—		
	<i>muestras positivas (%)</i> :	26.90	96.1	—	76.90	0	3.85	38.40	23	—	—		
Cd. de México (1999-2000)	(zs) 108	0.11	2.31	—	0.05	ND	0.07	0.12	0.13	—	—	>5	Prado <i>et al.</i> , 2001
	<i>muestras positivas (%)</i> :	40	93	—	67.60	0	4.60	66	37.90	—	—		
Veracruz (1994-1995)	43	SI	5.01	0.04	—	—	—	—	—	—	—	<60	Waliszewski <i>et al.</i> , 1996
Veracruz (1994-1995)	(zu)	0.50	1.98	—	—	—	—	—	—	—	—	1-60	Pardío <i>et al.</i> , 1998
	(zs) 300 (total)	3.0	6.94	—	—	—	—	—	—	—	—		
	(zr)	1.96	5.60	—	—	—	—	—	—	—	—		
Veracruz (1997-1998)	60	0.9	4.78	0.04	—	—	—	—	—	—	—	5	Waliszewski <i>et al.</i> , 1999 y Waliszewski <i>et al.</i> , 2001
	<i>muestras positivas (%)</i> :	100	100	100	—	—	—	—	—	—	—		
	60	0.65	4	0.03	—	—	—	—	—	—	—	30	
	<i>muestras positivas (%)</i> :	100	100	100	—	—	—	—	—	—	—		

Continúa...

Localidad (año de colecta)	No. de muestras	Concentración de plaguicida o metabolito detectado en base lípida (mg/kg)									Colecta (días posteriores al parto) [†]	Referencia
		p,p'-DDT	p,p'-DDE	HCB	Aldrín	Dieldrín	Endrín	Heptacloro	Epóxido heptacloro	Clordano		
Veracruz (zu) 1997-1999	112	0.39	2.10	—	—	—	—	—	—	—	—	Waliszewski <i>et al.</i> , 2002 (a)
	(zs)	0.76	4.09	—	—	—	—	—	—	—	—	
Veracruz (1998-1999)	100	0.83	4.21	0.04	—	—	—	—	—	—	5	Waliszewski <i>et al.</i> , 2002 (b)
	100	0.58	3.24	0.03	—	—	—	—	—	—	30	
Veracruz (SI)	40	0.53	1.8	—	—	—	—	—	—	—	4	Waliszewski <i>et al.</i> , 2009
		0.5	1.69	—	—	—	—	—	—	—	6	
		0.48	1.65	—	—	—	—	—	—	—	10	
		0.46	1.56	—	—	—	—	—	—	—	15	
		0.44	1.5	—	—	—	—	—	—	—	20	
		0.41	1.44	—	—	—	—	—	—	—	25	
Aguascalientes (1997-1998)	10	SI	2.05*	—	—	0.01	—	ND	—	—	10	Temones <i>et al.</i> , 2000
		0.40	1.42	—	—	—	—	—	—	—	30	
Yucatán (2005-2006)	38	0.21	3.04	0.09	0.28	0.30	0.29	0.58	0.15	1.18	28-147	Rodas-Ortiz <i>et al.</i> , 2008
muestras positivas (%):		29	42	55	13	29	5	58	47	—		

[†] La leche colectada entre los días 1-5 es denominada calostro, de los días 6-15 es transicional y del día 15 en adelante se considera como leche madura. zu= zona urbana; zs= zona suburbana; zr= zona rural; ND= no detectado; — = no analizado; SI: sin información; (%): Sólo se señala el porcentaje de muestras positivas de los estudios en que los autores lo mencionan; * El dato corresponde a \sum DDT (los autores señalan que el DDE fue el que más aportó a la suma)

ANEXO 7. CONCENTRACIÓN PROMEDIO (mg/kg) DE ALGUNOS PLAGUICIDAS ORGANOCORADOS EN LECHE HUMANA EN POBLACIONES DE DISTINTOS PAÍSES

País (Localidad)	Año	n	∑DDT	p,p'-DDT	p,p'-DDE	HCB	Aldrín	Dieldrín	Ref
Suecia (Estocolmo)	1997	Pool	0.14	—	—	—	—	—	2
Nueva Zelanda	1998	53	0.65	—	—	—	—	—	2
Tailandia*	1998	25	—	2.60	8.21	0.15	NA	NA	1
Jordania	1998	411	—	4.40	1.95	0.35	0.86	1.41	1
Japón	1998	49	0.29	—	—	0.014	—	—	6
Vietnam (norte)	2000-2001	48	2.2	—	—	0.003	—	—	6
Inglaterra (Londres)	2001-2003	27	0.24	—	—	—	—	—	2
China (Dalian)	2002	20	2.10	—	—	—	—	—	2
Túnez	2002-2003	87	—	1.01	2.42	0.26	NA	0.059	1
EUA (Massachusetts)	2004	38	0.065	—	—	—	—	—	2
Noruega	2002-2006	423	NA	NA	0.094	0.013	NA	NA	3
México (Ciudad de México)	1999-2000	108	2.55	0.11	2.55	NA	0.05	ND	4
México (Veracruz)	1998-1999	100	4.96	0.83	4.21	NA	NA	NA	5
México (Yucatán)	2005-2006	38	3.06	0.21	3.04	0.09	0.28	0.30	1

* Los resultados de base lípida fueron calculados del original (asumiendo 3.5% de lípidos en la leche)

Ref= Referencias: ¹Rodas *et al.*, 2008. ²Malarvannan *et al.*, 2009. ³Polder *et al.*, 2009. ⁴Prado *et al.*, 2001. ⁵Waliszewski *et al.*, 2002b; ⁶Ennaceur *et al.*, 2008. NA: No analizado en el original; --: no reportado en la referencia; ND: no detectado

ANEXO 8. CÁLCULOS DETALLADOS DE LA IDE (INGESTA DIARIA ESTIMADA) POR LECHE MATERNA*

Ref.	Consumo diario de leche (g)	grasa (%)	grasa en 800g de leche (g)	plaguicida medido (ug/g de grasa)	consumo de plaguicida en leche (ug)	peso niño (Kg)	IDE (ug/kg de peso/día)	IDA (ug/kg de peso/día)	IDE/IDA
ΣDDT									
1	800	3.5	28	0.89	24.92	5	4.984	10	0.4984
6	800	2.43	19.44	2.55	49.572	5	9.9144	10	0.99144
6	800	2.43	19.44	0.83	16.1352	5	3.22704	10	0.322704
8	800	2.57	20.56	2.55	52.428	5	10.4856	10	1.04856
3,4	800	3.5	28	4.7	131.6	5	26.32	10	2.632
7	800	3.5	28	3.79	106.12	5	21.224	10	2.1224
2	800	3.5	28	2.58	72.24	5	14.448	10	1.4448
2	800	3.5	28	10.46	292.88	5	58.576	10	5.8576
2	800	3.5	28	7.91	221.48	5	44.296	10	4.4296
5	800	3.5	28	2.49	69.72	5	13.944	10	1.3944
5	800	3.5	28	4.84	135.52	5	27.104	10	2.7104
9	800	3.5	28	3.06	85.68	5	17.136	10	1.7136
10	800	3.5	28	2.05	57.4	5	11.48	10	1.148
Aldrin +Dieldrin									
6	800	2.43	19.44	2.04	39.6576	5	7.93152	0.1	79.3152
6	800	2.43	19.44	0.06	1.1664	5	0.23328	0.1	2.3328
8	800	2.57	20.56	0.06	1.2336	5	0.24672	0.1	2.4672
Clordano									
9	800	3.5	28	0.97	27.16	5	5.432	0.5	10.864
Endrín									
6	800	2.43	19.44	0.52	10.1088	5	2.02176	0.2	10.1088
6	800	2.43	19.44	0.42	8.1648	5	1.63296	0.2	8.1648
8	800	2.57	20.56	0.08	1.6448	5	0.32896	0.2	1.6448
HCB									
3,4	800	3.5	28	0.03	0.84	5	0.168	0.6	0.28
7	800	3.5	28	0.03	0.84	5	0.168	0.6	0.28
9	800	3.5	28	0.09	2.52	5	0.504	0.6	0.84
Heptacloro + epóxido									
6	800	2.43	19.44	1.04	20.2176	5	4.04352	0.1	40.4352
6	800	2.43	19.44	0.25	4.86	5	0.972	0.1	9.72
8	800	2.57	20.56	0.26	5.3456	5	1.06912	0.1	10.6912

* La fórmula aplicada para calcular la Ingesta Diaria Estimada (IDE) es:

$[(\text{consumo de leche diario}) \times (\text{proporción de grasas en leche}) \times (\text{plaguicida medido en el estudio indicado})] / \text{peso del infante}$. Se consideró un peso promedio para los infantes mexicanos de 5Kg (Pardío *et al.*, 1998; Prado *et al.*, 2001) y un consumo diario de leche de 0.8Kg (Smith, 1999), de los cuales el 3.5% corresponde al contenido promedio de grasa en la leche de madres mexicanas (Pardío *et al.*, 1998) y se usaron como constantes debido a que en pocos trabajos se reportaron éstos datos sobre sus correspondientes grupos de estudio. Únicamente se hicieron dos excepciones, en los que se utilizaron los valores cuantificados, en el estudio original, del contenido de grasa en leche que en Prado *et al* (2001) fue de 2.57% y en Prado *et al* (2004) de 2.43%. los resultados para cada operación se encuentran en las casillas sombreadas