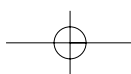
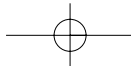


QUADERN CAPS



**Junta del CAPS**

Carme Valls Llobet, presidenta
Mercè Fuentes Pujol, vicepresidenta
Albert Ferrís Pellicer, vicepresidente
Esperanza Aguilà Ducet, secretaria
Josep Soler Amigo, tesorero
Izabella Rohlfis Barbosa, vocal
Margarita López Carrillo, vocal
Mercè Canet Ponsa, vocal
Glòria Borràs Boneu, vocal
Carme Borrell Thió, vocal

QUADERN CAPS es ahora una publicación no periódica del CAPS. Paris, 150 - 08036 Barcelona. Podéis solicitar ejemplares del antiguo Quadern (1984-2004) :caps@pangea.org o teléfono 933 22 65 54
www.caps.pangea.org

Reservados todos los derechos. Se puede reproducir mencionando: QUADERN CAPS, número, año y autoría, enviando copia al CAPS.

Como es habitual las opiniones expresadas son responsabilidad del autor o autora. QUADERN CAPS no estará obligadamente de acuerdo con ellas

Secretaría de redacción: Montserrat Cervera y Núria Agell

Producción editorial: CAPS

Traducción al catalán: Josep Maria Nin Lumbarres

Traducción al inglés: TAU Traduccions

Diseño gráfico: EGGE

Impreso en JNP Arts Gràfiques S.L.. Caracas, 23 08030 Barcelona

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como SOPORTE VÁLIDO. Ref.S.V.92016 R.

ISSN 0213 - 4462. Depósito legal: 44.331-1991

CAPS, París 150 - 08036 Barcelona - Tel.: 933 226 554 - caps@pangea.org

Esta publicación ha recibido el apoyo de

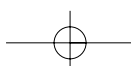


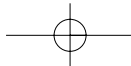
Generalitat de Catalunya
**Consell Assessor
per al Desenvolupament Sostenible**

y la colaboración de:




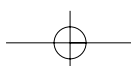
ACDSP-FADSP

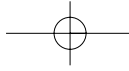




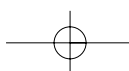
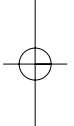
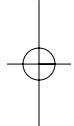
SUMARIO

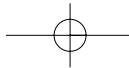
Presentación <i>Carme Valls Llobet</i>	5
Toxicidad ambiental y salud pública �Riesgos desconocidos o ignorados? <i>Eduard Rodríguez-Farré</i>	6
Riesgos para la salud de las radiaciones no ionizantes. <i>Emili Mayayo Artal</i>	22
 osiciones a sustancias químicas y salud. <i>Carme Valls Llobet</i>	28
Sustancias químicas, riesgos y derecho. <i>Núria Sancho Fortuny</i>	42





Q MEDIO AMBIENTE Y SALUD





PRESENTACIÓN

Carme Valls-Llobet

Presidenta del CAPS

¿La salud humana, puede tener relación con el medio ambiente?

Aunque cada vez estamos analizando más las consecuencias para la salud de la tierra provocadas por la acción indiscriminada de las personas sobre el medio ambiente, también hay bastantes pruebas científicas del hecho de que la salud humana puede sufrir consecuencias graves por la exposición a contaminantes ambientales: no sólo el cambio climático puede tener consecuencias para la salud, también el crecimiento industrial sin medidas limitadoras de las emisiones de gases o residuos que contaminan los ríos y territorios próximos, las emisiones de dioxinas de las antiguas incineradoras sin filtros, o las emisiones de hidrocarburos resultantes de la combustión de la gasolina de los coches.

Muchos problemas de salud se presentan de manera lenta e insidiosa. Por lo tanto, son difíciles de diagnosticar y de relacionar con la exposición previa a determinados productos. Falta, pues, investigación específica sobre el efecto de los tóxicos ambientales en la salud y una ciencia más sistematizada que nos permita hacer docencia y dar una formación adecuada a los profesionales sanitarios que después tienen que atender a la ciudadanía que accede a la consulta. En el momento presente, la historia laboral de las personas afectadas por exposiciones ambientales no se incorpora de manera sistemática a la

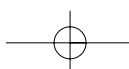
historia clínica, y cuando se presentan consecuencias como tumores y cánceres no se pueden relacionar con aquella, ni hacer estudios retrospectivos o prospectivos. Si no se incorporan sistemáticamente estas relaciones siempre faltará una ciencia más específica de la salud de los seres humanos en relación con el medio ambiente.

El CAPS (Centro de Análisis y Programas Sanitarios) ha estudiado desde su creación (1983) todos los riesgos biológicos, psicológicos, sociales, culturales y ambientales que afectan a la salud de la población, y por eso cre  una línea específica de investigación y de divulgación sobre esta  rea. Dando por supuesto que la colaboración con otras entidades hace más eficiente su tarea, en consecuencia se planificó durante el curso académico 2006-2007 un ciclo de conferencias sobre medio ambiente y salud que en parte se recogen en este Cuaderno. El ciclo fue organizado por el CAPS conjuntamente con ADQUIRA (Asociación de personas afectadas por productos químicos y radiaciones) ASDSP, (Asociación en defensa de la salud pública) y las Plataformas de Salud y Medio Ambiente de Ciutadans pel canvi. Agradecemos la colaboración de todas las entidades en la organización de los actos y queremos agradecer en especial al CADS (Consejo Asesor para el Desarrollo Sostenible) la oportunidad de poder editar las conferencias en catalán y su traducción al

castellano y el inglés.

Como se puede comprobar haciendo la lectura de sus páginas, el primer artículo del profesor Eduard Rodriguez Farré, sobre toxicidad ambiental y salud pública, nos señala los efectos sobre la salud de las dioxinas ambientales, tema muy importante por su gran difusión en la naturaleza y su lenta introducción en las personas; el del profesor Emili Mayayo, sobre las radiaciones no ionizantes, presenta sus investigaciones efectuadas en la Universidad Rovira i Virgili sobre las relaciones de las ondas de baja frecuencia y la salud, que tantas polémicas han suscitado en relación con la telefonía móvil sobre la salud; en mi artículo hablo de las influencias químicas sobre la salud y sus riesgos, y detallo un caso de afectación de personas en sus puestos de trabajo por aplicaciones repetidas; por último, la Profesora Núria Sancho, con su artículo sobre sustancias químicas, riesgos y derecho, nos explica los avatares que ha sufrido la Iniciativa Reach, y el futuro que tiene la aplicación de esta iniciativa en España y Cataluña.

Esperamos que el documento se convierta en un instrumento útil para todas las personas interesadas en la salud de las personas y en la prevención de riesgos.



TOXICIDAD AMBIENTAL Y SALUD PÚBLICA: EL CASO DE LAS DIOXINAS Y AGENTES POLIHALOGENADOS AFINES

Eduard Rodríguez-Farré

Unidad de Neurotoxicología Ambiental

Agrupación de Salud Ambiental, Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III e Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB), CSIC-IDIBAPS
erfncm@iibb.csic.es

1. Interacción xenobiótico-regulación génica.

Decía Paracelso en su Tertia Defensione que sólo la dosis hace el veneno¹. Si bien ello sigue siendo innegable, en la toxicología actual deberíamos añadir que también "el sujeto hace la dosis y la respuesta tóxica". El concepto científico debe considerar el fenómeno tóxico como la interacción entre el agente químico y el sujeto biológico, cuya respuesta estará condicionada en muchos casos por el polimorfismo genético de la especie.

Las denominadas genéricamente dioxinas (véase más adelante su definición) representan un paradigma de interacción entre un agente xenobiótico -sustancia química ajena a la vida- y los complejos sistemas de regulación de la expresión génica. De hecho pueden considerarse agentes prototipo de toxicidad epigenética, pues no dañan el genoma directamente, aunque muchas de sus manifestaciones simulan alteraciones genéticas. La investigación sobre estos compuestos ha permitido desvelar una serie de mecanismos de toxicidad insospechados y acuñar toda una serie de nuevos conceptos tóxicos, tales como los de agentes con acción de hormonas "ambientales" -

xenohormonas- o disruptores endocrinos, la carcinogénesis epigenética, la inmunosupresión tóxica, etc....

Asimismo, han planteado un conjunto de problemas insolventados tanto en el campo de la epidemiología y la toxicología como en el de la evaluación de riesgos ambientales y sanitarios por exposición a cantidades minúsculas de este tipo de xenobióticos, situándose en algunos casos los máximos admisibles diarios en el orden del picogramo (10--12 g; véase nota 5 con unidades). Desde una óptica general la noción de toxicidad epigenética se encuentra todavía en formación y requiere incorporar múltiples y nuevos conocimientos antes de poder cristalizar en una teoría conceptualmente coherente del fenómeno tóxico en este dominio biológico. Genéricamente puede considerarse que la epigenética abarca aquellos fenómenos en los cuales el funcionamiento de los genes y cromosomas es modulado o generado por factores distintos que la secuencia del ADN por sí misma (Lewin, 1998). Por consiguiente, los xenobióticos que inducen modificaciones epigenéticas no afectan a la estructura del ADN o los cromosomas -no son genotóxicos en sentido estricto-, pero alteran los procesos de expresión génica con el resultado final de un desequilibrio de la homeostasis celular y del organismo, desequilibrio que

puede conducir a la manifestación de diversas patologías. Los mecanismos de toxicidad epigenética que, en principio, suscitan mayor interés son aquellos en que los xenobióticos actúan sobre los procesos de metilación del ADN, de acetilación o fosforilización de las histonas y de la activación de los factores de transcripción, funciones todas ellas que juegan un papel central en la regulación de la expresión génica (Strahl y Allis, 2000; Jin et al, 2004). En la práctica, sin embargo, un gran número de investigaciones se ha centrado sobre los receptores citoplasmáticos de hormonas y otros señaladores endógenos que actúan como factores de transcripción activados por ligandos (moléculas que se fijan a la proteína receptora). Tras la activación y traslado al núcleo, estos factores de transcripción intervienen mediante diversos y complejos mecanismos en la regulación de la expresión génica. Numerosos xenobióticos pueden interaccionar con estos factores de transcripción originando ulteriormente una desregulación de la expresión de genes determinados. Esta constituye, al parecer, la forma más frecuente de toxicidad epigenética. Entre los factores de transcripción sobre los que actúan agentes tóxicos se encuentran el receptor X del pregnano, el de estrógenos, el constitutivo de androstano, el de ácido retinoico, el de glucocorticoides, el

¹"Dosis sola facit venenum" en la sintética y perdurable versión latina del original alemán de "Die Dritte Defension" (1538), en el cual se enuncia literalmente "Was ist das nit giftt ist? Alle ding sind giftt/und nichts ohn giftt/Allein die dosis macht das ein ding kein giftt ist" (¿Qué es lo que no es veneno? Todas las cosas son veneno/y nada carece de veneno/Tan solo la dosis hace que una cosa no sea veneno). Pilippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (Einsiedeln, Suiza, 1493; Taberna del Caballo Blanco, Salzburgo, Austria, 1541), alquimista y médico más conocido por Paracelso introdujo diversas terapéuticas y rompió con la práctica escolástica tradicional.

activado por los proliferadores de peroxisomas, etc... En todos estos casos existe un ligando fisiológico específico del receptor, al que da su denominación (Goodwin et al., 2002; Goodwin y Moore, 2004; Bombail et al., 2004). Existen por otra parte factores de transcripción para los que no se conoce la existencia de ligandos endógenos. El de mayor trascendencia toxicológica es el implicado en la toxicidad de dioxinas, cuestión sobre la que se centran los siguientes apartados.

2. Definiciones y terminología: qué son y origen de las dioxinas.

La denominación "dioxinas" debe considerarse un término impreciso, si bien útil, para designar genéricamente a un amplio conjunto de agentes químicos caracterizado por la analogía de sus efectos tóxicos y común mecanismo de toxicidad. Incluye un número superior a 500 compuestos, los cuales se agrupan en diversas categorías químicas.

El grupo más conspicuo está formado por aquellos agentes que dan nombre al conjunto y cuya estructura base la constituye el núcleo aromático dibenzo-p-dioxina polihalogenado, en especial por cloro o bromo (véase Fig. 1).

La estructura química consiste en dos anillos bencénicos conectados por un par de átomos de oxígeno. Cada uno de los 8 átomos de carbono sin enlace con el oxígeno puede unirse a átomos de otros elementos, halógenos en el presente caso. El número de átomos de cloro o bromo presente en las dioxinas oscila entre 2 y 8. Así, el grupo de las policlorodibenzo-p-dioxinas (PCDDs) constituye el más importante toxicoló-

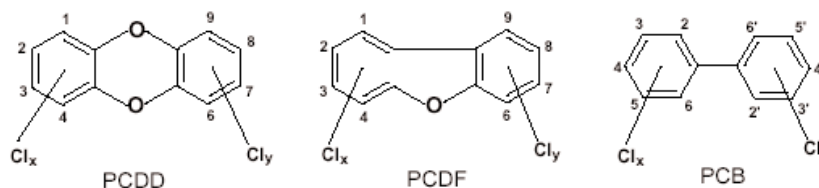


Fig. 1. Fórmula química general de las policlorodibenzo-p-dioxinas (PCDDs), los policlorodibenzofuranos (PCDFs) y los policlorobifenilos (PCBs). El número de átomos de cloro puede variar entre 1 y 4 para Cl_x y entre 0 y 4 para Cl_y en el caso de los PCDDs y PCDFs, situándose en distintas posiciones y dando lugar a 75 y 135 congéneres respectivamente. Cuando el Cl se encuentra en las posiciones 2,3 (Cl_x) y 7,8 (Cl_y) del PCDD da lugar a la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD), la molécula tóxica de referencia de todo el grupo. La cloración en los PCBs se sitúa entre 1 y 5 para Cl_x y entre 0 y 5 para Cl_y, pudiendo formarse 209 congéneres.

gicamente, encontrándose como un contaminante medioambiental ubicuo. Las diferentes posibilidades de cloración de la dibenzo-p-dioxina determinan la existencia de 75 congéneres de PCDD, siendo el agente más notorio la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD), uno de los compuestos más tóxicos conocidos y la dioxina de referencia. Existen también polibromodibenzo-p-dioxinas (PBDDs), agentes de alta toxicidad pero cuantitativamente menos presentes que las PCDDs.

El segundo grupo en consideración son los dibenzofuranos polihalogenados, cuya estructura difiere de la anterior en que los dos anillos bencénicos se encuentran unidos por un solo átomo de oxígeno y un enlace carbono-carbono, que forman el núcleo furano central (Fig. 1).

Los policlorodibenzofuranos (PCDFs) forman un grupo de 135 congéneres diferenciados por el grado y posición de la cloración. También se encuentran furanos bromados (PBDFs).

Tanto las dioxinas propiamente dichas como los furanos poseen la característica de tratarse de agentes que nunca han sido producidos intencionadamente (excepto en pequeña escala para

estudios de laboratorio). En todo caso se trata de subproductos generados inadvertidamente en diversos procesos industriales, tales como la fabricación de productos químicos clorados (herbicidas organoclorados² cloruro de vinilo y policloruro de vinilo, clorobenzenos, etc), blanqueo de la pasta de papel, procesos metalúrgicos y de fundición de metales, etc. Sin embargo, en las últimas décadas la principal fuente de generación y emisión de PCDDs/PCDFs la constituyen los procesos de combustión utilizados en las plantas de incineración de residuos urbanos, en las de residuos químicos o peligrosos, en las de desechos hospitalarios, etc., así como en los hornos de combustión que utilizan neumáticos usados y escombros plásticos para la generación de energía (práctica ampliamente en uso en las factorías cementeras). (US EPA, 1994 y 2000; IARC, 1997; Tuomisto et al., 1999).

El tercer grupo de importancia está integrado por los bifenilos polihalogenados, en especial los policlorados (PCBs: policlorobifenilos). En estos compuestos los dos anillos bencénicos están unidos por un enlace entre carbonos y la posibilidades de cloración

²Los herbicidas organoclorados se encuentran en el origen del conocimiento de las dioxinas. Durante la guerra de Vietnam el ejército de los EEUU utilizó una mezcla de herbicidas nombrada "agente naranja" para defoliar amplias áreas forestadas en las cuales fuerzas de la guerrilla del Viet Cong se ocultaban. El defoliante, diseminado en miles de toneladas desde aeronaves volando a baja altura, consistía en aproximadamente partes iguales de los ésteres butílicos de los ácidos 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) y 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T) sin purificar. Estos herbicidas se usaban en agricultura desde hacía décadas. El agente naranja también contenía proporciones relativamente altas de 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina, la cual era un subproducto de la manufactura del 2,4,5-T. Grupos de veteranos que manifestaron diversos trastornos al regresar de la guerra relacionaron sus problemas de salud con la exposición al agente naranja, y posteriormente los consideraron similares a los inducidos experimentalmente por el TCDD. Estos veteranos llevaron ante los tribunales a las siete empresas productoras del herbicida para el ejército de los EEUU. Las reclamaciones fueron solventadas extrajudicialmente mediante el establecimiento de un fondo de 180 millones de dólares para compensar a los veteranos y a sus familias por las discapacidades atribuidas a la exposición al citado Agente. Informes clínicos de Vietnam reportan millares de casos -sin compensación- entre la población local expuesta al agente. Los herbicidas citados fueron prohibidos alrededor de 1980.

alcanzan a formar 209 congéneres (Fig. 1). A diferencia de los agentes anteriores, los PCBs han sido producidos durante más de 50 años como productos comerciales -Aroclor, Kenechlor, Clophen, etc.- destinados a múltiples usos. En forma de mezclas de diferentes congéneres -caracterizadas por su contenido en cloro- han sido utilizados, dada su gran estabilidad química y baja inflamabilidad, como materiales aislantes en equipos eléctricos (aceites dieléctricos en transformadores), en productos plásticos, en fluidos hidráulicos, en materiales piroretardantes, etc. En prácticamente todas las mezclas de PCBs se encuentran como impurezas cantidades variables de dioxinas, especialmente PCDFs. Debido a su extremada persistencia en el medio ambiente, la producción de PCBs fue prohibida en muchos países a partir de 1980. Sin embargo, enormes cantidades siguen aún en uso en aplicaciones industriales y eléctricas, en edificios, pinturas, etc. (Tuomisto et al., 1999; Baars et al., 2004).

3. Diseminación y presencia ambiental de las dioxinas.

Dadas sus características físico-químicas, las dioxinas son compuestos lipofílicos muy estables frente a la degradación química y microbiológica constituyendo por ello un grupo de contaminantes orgánicos persistente y ubicuo en el medio ambiente. Tanto los PCDDs como los PCDFs y PCBs se han detectado en todo lugar del planeta y en prácticamente todos los medios (aire, agua, sedimentos, animales acuáticos y terrestres, etc). Ello incluye los productos de alimentación humana. Los contenidos más altos de dioxinas se encuentran en los sedimentos y en los ecosistemas biológicos, donde pueden biomagnificarse las concentraciones presentes en determinadas especies a través de las cadenas

tróficas. Las áreas más contaminadas corresponden a los países industrializados, donde se hallan las fuentes de emisión cuantitativamente más importantes y numerosas, si bien en los últimos años se observa una tendencia a la disminución como consecuencia de las legislaciones introducidas en los años 90 limitando las emisiones de las incineradoras a la atmósfera (dioxinas totales < 0,1 ng/m³) y, también, por el desplazamiento de las industrias contaminantes a países en vías de desarrollo con menores controles medioambientales.

Como se ha indicado en el apartado precedente, en la actualidad la principal fuente de emisión de dioxinas radica en la incineración de residuos. A principios de los años 80 se detectó que, junto a los contaminantes convencionales, las plantas de combustión de residuos generaban y difundían a la atmósfera PCDDs y PCDFs. Hasta entonces estos agentes se encontraban en el medio en cantidades pequeñas originadas por los usos citados anteriormente. Existe una amplia evidencia que muestra como en la década de los 80 la incineración de residuos se convirtió en la principal fuente planetaria de dioxinas ambientales, sustituyendo, en una escala muchísimo mayor, a la originada por la utilización de herbicidas organoclorados (primera causa hasta entonces).

Conviene tener presente que prácticamente no existen productos organoclorados naturales y, mucho menos, sustancias del tipo de las dioxinas, ausentes en la naturaleza biológica. Los análisis de sedimentos de series cronológicas seculares bien datadas muestran que la presencia de dioxinas es nula o ínfima hasta fines del siglo XIX o inicios del XX, cuando estos agentes comienzan a aparecer e incrementarse de forma ininterrumpida y paralela al desarrollo de la industria química y otras actividades que emplean productos clorados. Asimismo, ha podido

comprobarse que en tejidos humanos o animales antiguos bien conservados (momias, cuerpos congelados en el permafrost ártico, etc) los niveles de PCDDs/PCDFs determinados son nulos o muchísimo más bajos que los encontrados hoy en día (Ligon et al., 1989; Schaum et al., 1993).

La valoración de la diseminación ambiental y de la exposición a dioxinas requiere disponer de un conocimiento amplio de los numerosos y complejos factores que determinan la propagación del contaminante. El procedimiento utilizado por la EPA (1994) para este tipo de evaluación consiste en siete pasos e implica la integración de diversos modelos específicos. En la Figura 2 se esquematiza este modelo, construido para evaluar la exposición múltiple a dioxinas y su impacto ecológico y sobre salud humana. En él se representa el destino, transporte y relaciones de transferencia para las emisiones de dioxinas -y otros agentes, como metales pesados- a la atmósfera por parte de una planta incineradora de residuos. Los distintos pasos a caracterizar en este modelo de impacto ambiental y exposición humana son los siguientes: 1) identificación de la fuente, 2) estimación de las tasas de liberación, 3) valoración de las concentraciones en los puntos de exposición, 4) caracterización de los patrones de exposición y de los grupos de población expuestos, 5) integración de los diferentes escenarios de exposición, 6) estimación de la exposición total, y 7) valoración de las incertidumbres.

Por sus notables propiedades tóxicas y omnipresencia ambiental, tanto las dioxinas como los furanos y PCBs forman parte de los 12 principales contaminantes orgánicos persistentes (COPs)³ establecidos por el Convenio de Estocolmo de 2001 para su eliminación prioritaria (PNUMA, 2003). Asimismo, PNUMA (Programa de las Naciones Unidas para el Medio

³El Convenio de Estocolmo -ratificado en 2005- definió 12 COPs (POPs en inglés: Persistent Organic Pollutants) cuya eliminación es prioritaria. Estos son: aldrín, PCBs, clordano, DDT, dieldrín, dioxinas,

Tabla I
Valores estimados de la DL50/30 días (dosis oral única) de policlorodibenzo-p-dioxinas

Cloración	Cobayo		Ratón	
	µg/kg	µmol/kg	µg/kg	µmol/kg
2,8	> 300,000	> 1,180	—	—
2,3,7	29,444	120.41	> 3,000	> 10
2,3,7,8	2	0.006	283.7	0.88
1,2,3,7,8	3.1	0.009	337.5	0.94
1,2,4,7,8	1,125	3.15	> 5,000	> 14
1,2,3,4,7,8	72.5	0.185	825	2.11
1,2,3,6,7,8	70-100	0.178-0.255	1,250	3.19
1,2,3,7,8,9	60-100	0.153-0.255	> 1,440	> 3.67
1,2,3,4,6,7,8	> 600	> 1,400	—	—
1-NO ₂ -3,7,8	> 30,000	> 90	—	—
1-NH ₂ -3,7,8	> 30,000	> 99	—	—
1-NO ₂ -2,3,7,8	47.5	0.129	> 2,000	> 5.4
1-NH ₂ -2,3,7,8	194.2	0.576	> 4,800	> 14.2

Ambiente) está promoviendo la creación de inventarios de emisiones de dioxinas y furanos a escala internacional y nacional (PNUMA, 1999). Diversos países han publicado recientemente estos inventarios, cual es el caso de Argentina (SAyDS, 2004), Cuba (CITMA, 2003) o Uruguay (MVOTMA, 2002).

4. Toxicidad aguda de las dioxinas.

Los compuestos incluidos en el grupo de las dioxinas poseen una toxicidad aguda muy dispar según al agente y la especie animal considerada. El patrón de cloración -o halogenación- de los PCDDs/PCDFs y de los PCBs es de gran importancia para determinar el grado de toxicidad de la sustancia. Si bien entre las dioxinas se encuentran agentes cuya toxicidad aguda se sitúa entre las más potentes conocidas, especialmente la del compuesto prototipo, la TCDD (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina), el rango de toxicidad de los integrantes del grupo difiere en varios ordenes de magnitud. En la Tabla I pueden observarse estas diferencias en

función del número y posición de los átomos de cloro en la molécula de PCDD. Adviértase como la posición de la cloración puede modificar drásticamente la toxicidad: tal es el caso, por ejemplo, entre la DL50 (dosis letal 50)⁴ de la 1,2,4,7,8-PeCDD (pentaclorodibenzo-p-dioxina) -1125 µg/kg- y la de la 1,2,3,7,8-PeCDD -3 µg/kg-, en donde el simple cambio de un cloro de la posición 4 a la 3 incrementa unas 375 veces la potencia tóxica; en cambio, la DL50 de esta última es similar a la de la 2,3,7,8-TCDD (valores referidos al cobayo; análogo fenómeno ocurre en el ratón).

Pese a estas amplias diferencias, la toxicidad aguda de un número significativo de PCDDs y PCDFs es considerablemente elevada cuando se compara con la de otros agentes "clásicos" considerados altamente tóxicos (cotéjense con los 2000 µg/kg de la estricnina o los 500 µg/kg de la d-tubocurarina).

La toxicidad aguda de las dioxinas presenta la peculiaridad de ser diferida. Ninguna dosis por alta que sea mata al animal de experimentación en un breve lapso de tiempo, cual es el caso con la mayoría de agentes deletéreos.

Tras la administración de una dosis letal el animal desarrolla lentamente un síndrome de consunción, con anorexia, pérdida de peso, atrofia del timo, hepatomegalia, alteración del nivel de lípidos y aminoácidos, lesión hepática y porfiria en algunos casos, etc., muriendo al cabo de 3-4 semanas cuando su masa corporal ha disminuido hasta un 30-40% (Pohjanvirta y Tuomisto, 1994). No se dispone de una interpretación fisiopatológica de este síndrome. Debido a esta toxicidad aguda diferida, la DL50 de las dioxinas se expresa como mortalidad a los 30 días, tal como se enuncia en las Tablas I y II. Este tipo de toxicidad aguda es sumamente infrecuente, acaeciendo, por ejemplo, con las radiaciones ionizantes y el metilmercurio.

Otra característica de la toxicidad aguda de las dioxinas es su gran variabilidad entre especies e, incluso, intraespecie. Experimentalmente la DL50 de la TCDD se sitúa entre los 0,6 µg/kg y los 3-10 mg/kg según la especie animal considerada, calculándose en unos 70-100 µg/kg la dosis tóxica aguda para los humanos (similar a la de otros primates); en todo caso se trata de valores extremadamente tóxicos. Toxicidades aún mayores se han descrito en peces. La Tabla II muestra los valores de la DL50/30 días para diversas especies. Nótese como las diferencias entre cepas de la misma especie -rata Long-Evans frente a rata Han/Wistar o ratones C57 y DBA- son mayores que entre especies (Pohjanvirta y Tuomisto, 1994; Safe y Wormke, 2003)⁵.

La toxicidad de los diferentes compuestos de los grupos PCDDs, PCDFs y PCBs se expresa en relación a la del TCDD, definiéndose un factor de equivalencia tóxica (TEF: Toxic equivalency factor ó TCDD equivalency factor) para cada congénere, lo cual permite cuantificarlos en forma de con-

⁴ La DL50 es la dosis (expresada en mg ó µg/kg de peso corporal) que causa la muerte en el 50% de los animales expuestos en drín, furanos, heptacloro, hexaclorobenceno, mirex y toxafeno. Obsérvese que todos ellos son productos organoclorados.

centraciones de toxicidad equivalente a la del TCDD (Teq: TCDD equivalent quantity ó Toxicity equivalent). Los valores de TEF varían entre 1 (el propio del TCDD) y 0,00001. En la Tabla III se relacionan los valores asignados por la OMS a los diferentes congéneres de PCDDs, PCDFs y PCBs. Los valores TEF permiten expresar la toxicidad de mezclas de diversos agentes de estos grupos en forma de equivalentes tóxicos del TCDD (Van den Berg et al., 1998).

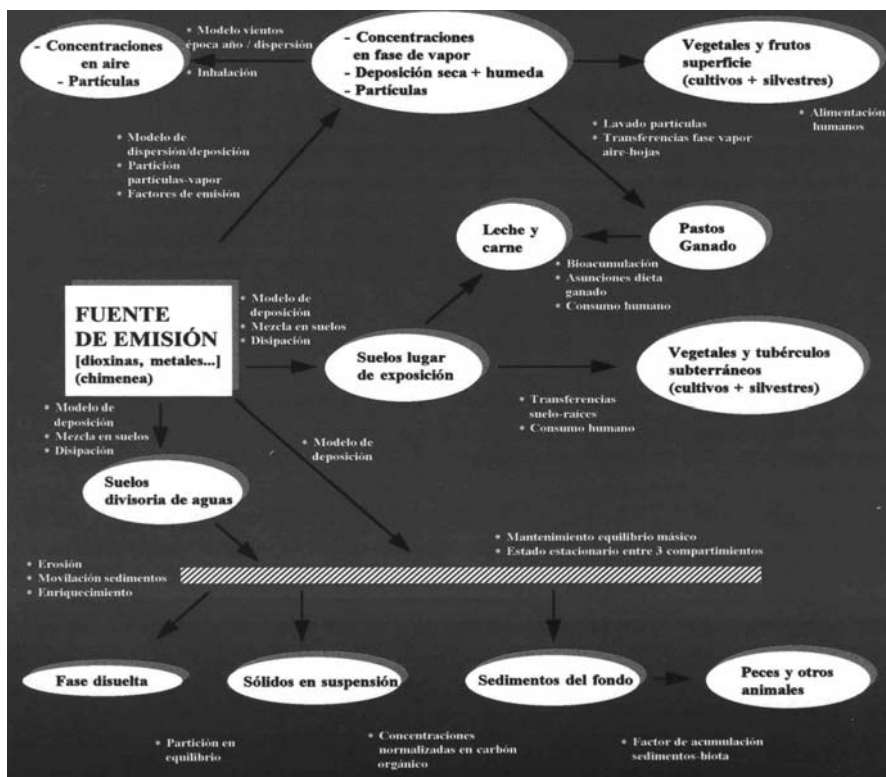


Fig. 2. Modelo de diseminación ambiental y exposición múltiple a dioxinas para evaluar su impacto ecológico y sobre salud humana.- El diagrama considera el destino, transporte y relaciones de transferencia para las emisiones a la atmósfera de una planta incineradora de residuos.

Especies	LD50(ug/Kg)
Trucha	0,074
Pez cebra	2,5
Pollo	22-50
Cobayo	0,6-2
Rata (cepas usuales)	22-45
Rata (Long-Evans)	10
Rata (Sprague-Dawwley)	60
Rata (Han/Wistar)	1000
Ratón (cepas usuales)	114-300
Ratón (C57Bl/6)	182
Ratón (DBA/2)	2570
Conejo	115
Hamster	1157-5051
Perro	100-200
Macaco resus	70-100

Tabla II
Valores de toxicidad agudas (DL50/30 días) de la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) en diferentes especies animales. Los valores de la DL50 corresponden a la dosis oral única administrada, excepto en peces en los que es calculada según la concentración de agente determinada en el saco vitelino.

⁵En las tablas y a lo largo del texto se utilizan unidades estándar del sistema métrico decimal. En la literatura toxicológica todavía puede encontrarse la expresión de cantidades o concentraciones en medidas no estándar como ppm (partes por millón), lo cual equivale, p. ej., a 1 mg/kg, 1 µg/g, etc. Conviene tener presente que el billón (billion) utilizado en inglés de los EEUU -y con frecuencia en el Reino Unido- equivale al millardo o mil millones en el sistema métrico decimal (10⁹) y que el trillón (trillion) es nuestro billón (10¹²), por lo cual las expresiones ppb (parte por billón) y ppt (partes por trillón) en inglés -utilizadas con frecuencia en la toxicología de dioxinas- prestan a confusión, pues corresponden a 1 µg/kg y a 1 ng/kg, respectivamente. Las unidades y abreviaturas aquí empleadas son: pg (picogramo)=10⁻¹² g; ng (nanogramo)=10⁻⁹ g; µg (microgramo)=10⁻⁶ g.

Tabla III

Factores de Equivalencia Tóxica (TEF) para las policlorodibenzo-p-dioxinas (PCDD), los policlorodibenzofuranos (PCDFs) y los policlorobifenilos (PCBs) con TEF>0 en relación a la toxicidad de la 2,3,7,8- TCDD. Para otros congéneres se considera que no inducen efectos tipo dioxinas.

Congéneres	TEF de la OMS
PCDDs	
2,3,7,8-TCDD	1
1,2,3,7,8-PeCDD	1
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.1
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.1
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.01
OCDD	0.0001
PCDFs	
2,3,7,8-TCDF	0.1
1,2,3,7,8-PeCDF	0.05
2,3,4,7,8-PeCDF	0.5
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.1
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.1
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.1
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.01
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0.01
OCDF	0.0001
PCBs (no orto)	
3,3',4,4'-TCB (77)	0.0001
3,4,4',5-TCB (81)	0.0001
3,3',4,4',5-PeCB (126)	0.1
3,3',4,4',5,5'-HxCB (169)	0.01
Mono-orto PCBs	
2,3,3',4,4'-PeCB (105)	0.0001
2,3,4,4',5-PeCB (114)	0.0005
2,3',4,4',5-PeCB (118)	0.0001
2',3,4,4',5-PeCB (123)	0.0001
2,3,3',4,4',5-HxCB (156)	0.0005
2,3,3',4,4',5'-HxCB (157)	0.0005
2,3',4,4',5,5'-HxCB (167)	0.00001
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB (189)	0.0001

- Valores TEF refrendados por la OMS (Van den Berg et al., 1998)
- Para los PCBs se indican entre paréntesis los números de referencia asignados a cada congénere por la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry)
- DD: dibenzo-p-dioxina. DF: dibenzofurano. B: bifenilo
- TC: tetracloro. PeC: pentacloro. HxC: hexacloro. HpC: Heptacloro. OC: octacloro

TEF (*TCDD equivalency factor* ó *toxic equivalency factor*): factor de toxicidad relativa aplicado a cada congénere de PCDDs, PCDFs o PCBs en relación con la toxicidad de la 2,3,7,8-TCDD. El TEF permite calcular la **TEQ** o **Teq** (*TCDD equivalent quantity* ó *Toxicity equivalent*), la cantidad o concentración de un congénere dado equivalente a la toxicidad del 2,3,7,8-TCDD. Se obtiene al multiplicar la cantidad determinada de un agente por su factor de equivalencia tóxica (TEF). Al 2,3,7,8-TCDD se le asigna el valor TEF=1. Así, por ejemplo, el 2,3,4,7,8-PeCDF (pentaclorodibenzofurano) con un TEF=0,5 debe doblar su dosis para inducir el mismo efecto que el 2,3,7,8-TCDD. El uso del TEF es muy útil para expresar la toxicidad de mezclas de congéneres, situación usual en la práctica, especialmente con los PCBs.

5. Toxicocinética.

La incorporación de las dioxinas al organismo puede producirse por inhalación de aire, partículas, ceniza o polvo contaminados. Sin embargo, la exposición directa por vía inhalatoria representa, por lo general, una pequeña proporción del total que ingresa en el organismo, cuya principal puerta de entrada es la oral con los alimentos contaminados. En el tracto gastrointestinal la absorción de las dioxinas es muy elevada (80-90%), aunque puede variar según las características lipofílicas de cada congénere. Tras su paso a

la sangre las dioxinas se distribuyen rápidamente por todos los órganos. El tejido adiposo constituye el principal depósito de dioxinas. A dosis elevadas, una parte importante se acumula también en hígado. Dada su alta liposolubilidad y prácticamente nula solubilidad en agua, las dioxinas no pueden ser excretadas por la orina. Por otra parte, su metabolización es ínfima o nula. La combinación de estos factores determina que su eliminación del organismo sea extremadamente lenta. En humanos la vida media de eliminación ($t_{1/2}$)⁶ se sitúa entre 6 y 10 años en el caso del TCDD y posee valores de magnitud similar para muchos otros

congéneres. La Tabla IV representa estos valores para algunos PCDDs y PCDFs. Unos períodos tan prologados de vida media de eliminación implican un alto poder acumulativo de las dioxinas en el organismo. De hecho, aún a bajas exposiciones, las dioxinas se acumulan en el organismo durante décadas llegando a alcanzar cantidades totales importantes (Tuomisto et al., 1999).

6. Mecanismos de toxicidad: alteración de la regulación de la expresión génica (toxicidad epigenética).

Si bien numerosos aspectos de los mecanismos de toxicidad de las dioxinas -sean PCDDs, PCDFs, PCBs o agentes polihalogenados similares- permanecen sin elucidar, los estudios experimentales desarrollados en la última década permiten establecer un cuadro general de la acción patogénica de estos xenobióticos. En síntesis, la actividad de las dioxinas se ejerce a través de una compleja cadena de interacciones con receptores citoplasmáticos y nucleares involucrados en la regulación de la expresión génica, cuya resultante final es la estimulación, la inhibición o la desregulación de la transcripción de numerosos genes lo cual da lugar a la expresión de múltiples respuestas tóxicas (véase esquema de Fig. 3). Los factores de mayor relevancia implicados en este mecanismo se describen a continuación.

Receptor de aril hidrocarburos. Las dioxinas que llegan a la célula se unen con altísima afinidad -Kd (constante de disociación) del orden pM (picomolar) las más tóxicas al nM o μ M las menos- a una proteína citoplasmática soluble denominada receptor de aril hidrocarburos (AhR, de sus siglas en inglés: aryl hydrocarbon receptor),

Tabla IV
Vidas biológicas de eliminación ($t_{1/2}$) de algunos PCDDs/PCDFs de importancia toxicológica.

CONGÈNERE	VIDA MEDIA EN AÑOS
2,3,7,8-TCDD	6 – 10
1,2,3,7,8-PeCDD	9 – 16
1,2,3,4,7,8-HxCDD	8
1,2,3,6,7,8-HxCDD	13 – >70
1,2,3,7,8,9-HxCDD	5 – 9
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	3 – 7
OCDD	6 – 7
2,3,7,8-TCDF	0 – 4
1,2,3,7,8-PeCDF	0.9
2,3,4,7,8-PeCDF	5 – 20
1,2,3,4,7,8-HxCDF	3 – 6
1,2,3,6,7,8-HxCDF	4 – 6
1,2,3,7,8,9-HxCDF	?
2,3,4,6,7,8-HxCDF	2 – 6
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	3 – 7
1,2,3,4,7, 8,9-HpCDF	3
OCDF	0.2 – 2

- DD: dibenzo-p-dioxina. DF: dibenzofurano.
- TC: tetracloro. PeC: pentacloro. HxC: hexacloro. HpC: heptacloro. OC: octacloro
- PCDD: policlorodibenzo-p-dioxina
- PCDF: policlorodibenzofurano

⁶La vida media $t_{1/2}$ representa el tiempo requerido para eliminar el 50% del agente (tóxico, fármaco...) presente en el organismo. Ante un exposición continua, se calcula que el equilibrio entre entrada y eliminación La vida media $t_{1/2}$ representa el tiempo requerido para eliminar el 50% del agente (tóxico, fármaco...) presente en el organismo. Ante un exposición continua, se calcula que el equilibrio entre entrada y eliminación se alcanza tras un periodo equivalente a 5 $t_{1/2}$. (Véase para éste y otros conceptos generales en Toxicología: Silbergeld, 2001) se alcanza tras un periodo equivalente a 5 $t_{1/2}$. (Véase para éste y otros conceptos generales en Toxicología: Silbergeld, 2001)

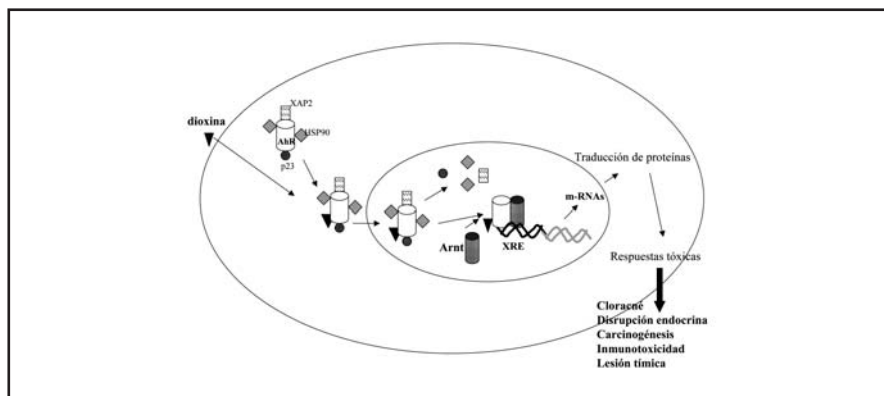


Fig. 3. Mecanismo de toxicidad de las dioxinas. El esquema representa la entrada de la molécula de dioxina a la célula y su unión al receptor de aryl hidrocarburos (AhR), que se encuentra en el citoplasma formando un complejo con dos proteínas de choque térmico (HSP90), una proteína X asociada 2 (XAP2) y una proteína de 23 kDa (p23). El complejo multiproteico [dioxina-AhR]-2HSP90-XAP2-p23 ingresa al núcleo y se disocia al interactuar con la proteína Arnt (translocalizador nuclear del receptor Ah), formándose un heterodímero [dioxina-AhR]-Arnt. El heterodímero se une a un elemento de respuesta a xenobióticos (XRE) del ADN e inicia la activación o la desregulación de diversos genes, cuya expresión dará lugar a las respuestas tóxicas (véase descripción en el texto)

también designada como receptor de dioxinas (Poland y Knutson, 1982; Whitlock, 1993). En sentido estricto el receptor Ah es un factor de transcripción cuya activación depende de su unión a ligandos. La masa molecular aparente de este receptor varía considerablemente entre las especies de vertebrados estudiadas, reportándose valores desde 95 kDa (ratón C57BL/6) hasta 145 kDa (trucha arco iris). En humanos y rata se sitúa alrededor de los 106 kDa (Pohjanvirta et al., 1999). El receptor Ah se encuentra acoplado a dos proteínas de choque térmico -también denominadas de estrés- HSP90 (Heat shock protein de 90 kDa), cuya función principal es asegurar un plegamiento adecuado del receptor, es decir, mantener la conformación tridimensional requerida para su función. Estas proteínas HSP se denominan a menudo chaperoninas. Asimismo, en el citoplasma otras dos proteínas se hallan ensambladas al receptor Ah: la proteína X asociada 2 (XAP2: X-associated protein 2) y una proteína de 23 kDa (p23), cuyas funciones son prácticamente desconocidas, postulándose que contribuyen a estabilizar el factor de

transcripción AhR en reposo (véase Fig. 3). (Denison y Nagy, 2003). La unión de la molécula de dioxina con el receptor Ah desencadena un proceso que traslada el complejo proteico descrito -[dioxina-AhR]-2HSP90-XAP2-p23- al núcleo celular. La naturaleza del proceso de traslación por el citoplasma y a través de la membrana nuclear es desconocida, si bien puede postularse la hipótesis de que la unión de la dioxina con el receptor Ah modifica la conformación de éste de tal forma que posibilita la translocalización del complejo al núcleo.

Conviene tener presente que la unión con el receptor Ah no es exclusiva de los agentes tipo dioxina aquí considerados. Numerosos xenobióticos de naturaleza muy dispar poseen afinidad por este receptor -en especial hidrocarburos aromáticos policíclicos (el 3-metilcolantreno es un prototipo)-, e incluso algunas sustancias naturales como flavonoides (p. ej., la β -naftoflavona). En cualquier caso, la afinidad de estos compuestos es mucho menor que la de las dioxinas -alrededor de un millón de veces inferior-, situándose sus Kd en el rango μ M (Denison y

Nagy, 2003).

Un aspecto notable a considerar en relación con el receptor Ah consiste en que hasta el momento no se ha identificado ninguna sustancia endógena -endobiótico- que sea su ligando fisiológico. Ello contrasta con los otros receptores identificados como factores de transcripción, que son activados por hormonas y otros agentes. Tratar de conocer cuál es la función fisiológica de un receptor de características tan complejas y con tan alta afinidad por agentes antropogénicos de reciente creación constituye un campo de investigación en continuo desarrollo.

Translocalizador nuclear del receptor de aryl hidrocarburos. Al llegar al núcleo el complejo multiproteico [dioxina-AhR]-HSP90-XAP2-p23 interactúa con una proteína denominada translocalizador nuclear del receptor Ah (Arnt: Ah receptor nuclear translocator). El Arnt es un factor de transcripción específicamente nuclear cuya masa molecular varía entre 90 y 130 kDa según las especies (97 kDa en células humanas). El resultado de la interacción es la formación de un heterodímero [dioxina-AhR]-Arnt y la disociación de las otras proteínas del complejo (HSP90, XAP2 y p23). La proteína Arnt se consideró anteriormente como un mero transportador del receptor Ah desde el citoplasma -donde se suponía que ocurría la disociación del complejo multiproteico- al núcleo (definiéndose como transportador AhR), pero de hecho sólo se une con el AhR cuando éste se encuentra ya en el interior del núcleo. Para la constitución del heterodímero proteico es indispensable que el receptor Ah se encuentre unido a la dioxina u otro ligando afín. El heterodímero formado se ubica -por la acción localizadora de ambos componentes- en un segmento específico del ADN denominado DRE/XRE (dioxin responsive element/xenobiotic responsive element), el cual responde a la acción del hetero-

dímero modificando la actividad de transcripción génica (Whitlock, 1999; Denison y Nagy, 2003; Safe y Wormke, 2003).

Elementos de respuesta a dioxinas/xenobióticos en el ADN.

Los factores de transcripción -proteínas celulares- se unen al ADN en lugares de reconocimiento específicos presentes en las regiones reguladoras de la expresión génica. Tal unión, en la usual dirección 5' del gen regulado por el factor de transcripción, desencadena el proceso que lleva a la expresión del gen en cuestión.

La región reguladora o promotora de numerosos genes contiene lugares de reconocimiento concreto para los factores de transcripción constituyentes del heterodímero [dioxina-receptor Ah]-Arnt. Estos lugares de unión del heterodímero son conocidos como elementos de respuesta a dioxinas (DREs) o también, de forma más genérica, elementos de respuesta a xenobióticos (XREs). Consisten en un corto segmento de ADN, cuya secuencia más frecuente es 5'-TXGCGTG-3' y en la cual X es usualmente T o A. Los componentes del heterodímero, sin disociarse, se unen a diferentes partes del DRE/XRE: el complejo [dioxina-AhR] al 5'-TNGC y el Arnt a 5'-GTG-3' (Whitlock, 1999), aunque esto sólo se ha mostrado en la transactivación de ciertos genes (los del citocromo P-450 1A1 o CYP1A1, un enzima hemoproteico del sistema metabolizador de xenobióticos presente en el retículo endoplásmico). La unión del heterodímero al DRE/XRE del ADN origina una cadena de eventos que llevan a la expresión -pero también a la inhibición o desregulación- de múltiples genes, lo cual a través de los ARNm se traduce en variaciones de la síntesis de las proteínas determinadas por dichos genes. Es de interés indicar que los DREs/XREs pueden estar ubicados a una distancia superior a miles de bases del lugar de iniciación de la transcrip-

ción del gen diana (Whitlock, 1999). Un ejemplo ilustrativo del incremento de la transcripción inducido por las dioxinas lo constituye la región reguladora del gen CYP1A1, la cual contiene múltiples XREs que dan cuenta del marcado incremento (más de 100 veces) en los niveles de ARNm y proteína CYP1A1 tras la exposición a ligandos del receptor Ah.

7. Manifestaciones tóxicas de la exposición a dioxinas (respuestas tóxicas).

Como se ha indicado previamente los DREs/XREs han sido descritos en las regiones reguladoras o promotoras de numerosos genes. Sin embargo, los mecanismos que llevan de la interacción dioxina-receptor Ah a la respuesta tóxica son extremadamente complejos, desconociéndose todavía la mayoría de sus factores y procesos. Por una parte la toxicidad parece depender del contexto celular y del ADN regulador o promotor, del estado de fosforilación, de la interacción con otros factores no dependientes del receptor Ah, etc. (Safe y Wormke 1993); por otra, de las características específicas del órgano o sistema en el que se manifiesta la respuesta y de su vulnerabilidad. En ratones transgénicos carentes de receptor Ah (AhR-null o knockout: gen AhR anulado) las dioxinas no inducen la mayoría de los efectos tóxicos que les son propios. En estos ratones no se detectan niveles de ARNm para el CYP1A1 y otras proteínas cuya expresión es regulada por regiones del ADN conteniendo DREs/XREs. Sin embargo, si bien la anulación del gen AhR confiere resistencia a la toxicidad de las dioxinas, los animales con esta condición manifiestan una serie de fenotipos anómalos. Entre los más patentes se encuentra una patología hepática asociada con altas tasas de apoptosis. Esta patología parece estar originada por una acumulación anormal de ácido retinoico que induce la

activación del factor β transformador del crecimiento celular (TGF- β : transforming growth factor-beta), lo cual resulta en una importante estimulación de la apoptosis. Asimismo, estos ratones presentan una notable deficiencia del sistema inmunitario periférico, con una baja tasa de células T. Ello lleva a la muerte prematura por infecciones oportunistas. Otros cambios fenotípicos incluyen fibrosis cardiaca, hiperqueratosis e hiperplasia cutáneas, expresión anómala de citocinas, etc. Las observaciones efectuadas en este tipo de ratones sugieren algunas de las funciones fundamentales del receptor Ah, de importancia en la homeostasis celular, aunque en la actualidad todavía no es factible trazar un cuadro adecuado de su papel fisiológico (González y Fernández-Salguero, 1998).

En relación con la función fisiológica de la proteína Arnt, el desconocimiento es aún mayor que con la del receptor Ah. En cualquier caso debe de ser importante, pues su carencia es letal. Los ratones con el gen Arnt anulado no sobrepasan el décimo día de desarrollo fetal (postembrionario), observándose graves anomalías en la vascularización del saco vitelino. Algunos autores postulan que esta letalidad refleja la participación del Arnt en múltiples vías de señalización, tales como las que intervienen en las repuestas de transcripción frente a una baja tensión de oxígeno (Whitlock, 1999).

La variabilidad de la respuesta tóxica a las dioxinas puede estar, al menos en parte, relacionada con el polimorfismo del receptor Ah y de la proteína Arnt que se ha descrito en cepas de rata. En la Tabla II se mostraba como las ratas Long-Evans son unas 1000 veces más sensibles a la toxicidad aguda del TCDD (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) que las ratas Han/Wistar (10000 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Esta mayor sensibilidad correlaciona con un elevado contenido citoplasmático de sitios de fijación específicos para el TCDD (receptor Ah) en hígado y pulmón de la

cepa Long-Evans en comparación con los que expresa la Han/Wistar. Asimismo, el receptor Ah de las primeras tiene una masa de 106 kDa - similar al de la mayoría de cepas de ratas de laboratorio- en contraste con los 98 kDa de las Han/Wistar. También la concentración de Arnt nuclear es tres veces superior en las Long-Evans que en las Han/Wistar. Queda por establecer cómo estas diferencias funcionales y estructurales del receptor Ah y la proteína Arnt confieren la notable resistencia a la toxicidad del TCDD que poseen las ratas Han/Wistar y si ello ocurre, como es probable, en otras especies (Pohjanvirta et al., 1999). Para evaluar los riesgos para la salud humana tienen gran importancia los efectos no agudos y las manifestaciones diferidas de las dioxinas. Hoy en día se considera que éstas actúan fundamentalmente como "xenohormonas". Si bien durante mucho tiempo se ha prestado gran atención a la inducción de cánceres por las dioxinas, hoy en día se concede mucha más importancia a las acciones inmunológicas (inmunodepresión), que junto con las alteraciones de la reproducción (infertilidad, actividad antiestrogénica, inhibición de la síntesis de testosterona, embriotoxicidad, etc) son los efectos conocidos más sensibles producidos por las dioxinas en los mamíferos, incluidos los humanos. Tales efectos se manifiestan con cantidades corporales de dioxinas unas 100 veces menores que aquellas asociadas a la inducción de neoplasias. Asimismo, las evidencias más recientes refuerzan la conclusión de que la sensibilidad de los humanos a los citados efectos de las dioxinas es similar a la observada en los animales de experimentación y que parece no existir un umbral para determinadas respuestas tóxicas a estos agentes. Dichas acciones son las que llevan a preconizar una disminución de las concentraciones máximas

permisibles de dioxinas en el medio y los alimentos (US EPA, 1994; IARC, 1997; WHO, 2000; EU-SCOOP, 2000).

En la Tabla V se relacionan diversas manifestaciones tóxicas observadas tras la exposición a dioxinas y relacionadas con los niveles de TCDD acumulados en el organismo. Algunas de ellas se describen sucintamente a continuación.

Cloracné. Una de las características tóxicas más patentes de la exposición a dioxinas, furanos, PCBs y agentes similares es la inducción de cloracné. Mucho antes de la identificación de estos compuestos se habían descrito manifestaciones cutáneas en trabajadores de la industria química subsiguientes a accidentes laborales. Tales manifestaciones se relacionaron con la exposición al cloro y de ello derivó la denominación de cloracné para un cuadro caracterizado por la presencia de comedones en la cara (alrededor de ojos y orejas principalmente), tórax y genitales. Asimismo, aparece hipertrichosis, hiperpigmentación, conjuntivitis y metaplasia de la glándula de Meibomio (glándula sebácea que lubrica los párpados). Los pacientes de Yusho (véase más abajo) desarrollaron esta sintomatología, también observada en personas expuestas a dioxinas tras el accidente de Seveso (Italia)⁷ El cloracné es una respuesta tóxica a dioxinas que se ha observado tan sólo en humanos y, en formas relativamente similares, puede ser reproducido experimentalmente en el macaco resus (*Macaca mulatta*), que desarrolla lesiones faciales similares a las de los humanos, y también en la superficie interior de la oreja del conejo aunque no en otras parte de la piel de éste. No se induce en la mayoría de las especies estudiadas en laboratorio (Safe et al., 2003).

Disrupción endocrina. El TCDD y demás dioxinas son prototipo de agentes disruptores endocrinos. Actúan con gran potencia modulando o interfiriendo directa o indirectamente con numerosas vías de señalización endocrina. Entre las respuestas tóxicas producidas por las dioxinas destacan manifestaciones similares a las observadas en la disfunción tiroidea. Experimentalmente se ha comprobado una disminución de los niveles circulantes de hormona tiroidea T4. Algunos PCBs se unen a la proteína fijadora de la hormona tiroidea e interfieren con su función. Por otra parte, el TCDD es un potente antiestrogénico, inhibiendo múltiples respuestas inducidas por los estrógenos en diversos tejidos (útero, glándula mamaria, etc). También se ha detectado una disminución de los niveles de testosterona y un incremento de la hormona luteinizante. Estas alteraciones tienen consecuencias sobre el funcionalismo del sistema reproductor. Experimentalmente se observan numerosas alteraciones secundarias a las alteraciones hormonales originadas por dioxinas. Sin embargo, los mecanismos de acción iniciales permanecen sin elucidar (Safe et al., 1998; Safe y Wormke, 2003; Miller et al., 2004).

Endometriosis. La endometriosis es un trastorno del sistema reproductor femenino, de etiología desconocida y causa importante de esterilidad. Consiste fundamentalmente en el crecimiento de células endometriales - componentes de la mucosa uterina sensibles a los estrógenos- en tejidos extrauterinos. En estudios llevados a cabo en macacos resus expuestos de forma crónica (4 años) a bajas cantidades de TCDD se ha mostrado que este agente induce la presencia de endometriosis, y que la afección persiste tras cesar la exposición (observada

⁷El accidente aconteció en 1976 en una fábrica ubicada en Seveso (cerca de Milán) cuando explotó un reactor de producción de triclorofenol y liberó varios kg de TCDD al medio en forma de nube química que diseminó el agente hasta a 6 km de la planta. La población del área afectada fue evacuada y desde entonces se ha efectuado un seguimiento epidemiológico de las personas expuestas.

Tabla V
Manifestaciones tóxicas en humanos y animales expuestos a dioxinas.
Relación entre efectos y niveles 2,3,7,8 - TCDD (OMS-TEQ) en organismo.

Efectos	Especie	Niveles en organismo ng/kg peso
Cloracné	Humanos	36–3000
Síndrome de consunción	Rata	5000 (ED₅₀)
Inmunotoxicidad (atrofia tímica)	Rata	5000 (ED₅₀)
Promoción tumoral	Rata	2500
Peso disminuido al nacer	Humanos	1400 (materno)
Disminución hormona tiroidea (T4)	Rata	3000 (ED₅₀)
Crecimiento disminuido	Humanos	47 (materno?)
Endometriosis	Macaco resus	27–69 (LOEL)
Cáncer	Hamster	100
Disminución número espermatozoides	Rata	64 (LOEL, fetal)
Neurotoxicidad del desarrollo (aprendizaje instrumental)	Macaco resus	42 (LOEL) (materno)
Tolerancia a la glucosa alterada	Humanos	13–110
Disminución testosterona	Humanos	13
Alteración subconjunto linfocitos	Marmoset	6–8
Susceptibilidad viral incrementada	Ratón	7–10 (LOEL)
Incremento de expresión de IL1β	Ratón	10 (LOEL)
Inducción del receptor EGF	Rata	3 (LOEL)
Inducción enzima CYP1A1	Rata	1 (LOEL)
	Ratón	23 (LOEL)
	Rata	300 (ED₅₀)
Fondo (sin efectos)	Humanos	9
Fondo (sin efectos)	Ratón	4

LOEL (*lowest observed effect level*): nivel –de dosis– más bajo al que se observa un efecto.
ED₅₀ (*median effective dose*): dosis efectiva 50, aquella que causa el 50% del efecto máximo.
 Datos de US EPA (1994) y Tuomisto et al (1999)

mediante laparoscopia 10 años después de suprimir el tratamiento con TCDD). En estos estudios se determinó que la incidencia de endometriosis correlaciona con la exposición al TCDD y que la gravedad del trastorno depende de la dosis administrada. Una endometriosis entre moderada y grave se constató en el 43% de hembras expuestas a 5 ng/kg y en el 71% de aquellas expuestas a 25 ng/kg de TCDD (Rier et al., 1995).

Inmunotoxicidad. Existen numerosas pruebas experimentales y epidemiológicas que muestran que el sistema inmunitario es una de las formaciones biológicas más sensibles a la acción de las dioxinas y agentes similares. Los efectos más notables consisten en atrofia del timo con la consiguiente pérdida linfocitaria, inmunosupresión, pancitopenia, caquexia y promoción tumoral. La inmunotoxicidad aparece a dosis bajas de dioxinas. En primates se han inducido respuestas inmunitarias con tan solo una dosis de 10 ng/kg de TCDD. En ratón se requiere repetir esta dosis cuatro veces para producir una inmunodeficiencia detectable. En todo caso, las alteraciones inmunitarias consecuentes a las dioxinas incrementan la susceptibilidad a las infecciones de todo tipo (Lundberg et al., 1990; EPA, 1994).

Carcinogénesis. Las dioxinas y los furanos -y en especial el TCDD- poseen actividad tumorigénica en los animales de laboratorio y son considerados carcinógenos humanos por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC, 1997). Dado que los PCDDs/PCDFs no son agentes genotóxicos, es decir, no causan mutaciones, se trata de carcinogénesis epigenética originada probablemente por su acción como promotores tumorales y mediada por el receptor Ah (Safe, 2001), aunque este mecanismo no permite excluir otras vías de actuación. Tal sería el caso observado en fibro-

blastos embrionarios carentes de receptor Ah, en los cuales los ligandos de alta afinidad por este receptor, cual es el TCDD, modifican la proliferación y diferenciación celular y alteran el control del ciclo celular en las fases G2 y M. Sin embargo, los mecanismos por los cuales el receptor Ah influye sobre la diferenciación y proliferación celular son mal conocidos. En células deficientes en receptor Ah la sobreproducción de TGF- β parece ser el factor primario que causa bajas tasas de proliferación e incrementa la apoptosis, lo cual sugiere que el receptor influye en la producción de TGF- β y en el control del ciclo celular (Elizondo et al., 2000).

En otro orden conceptual, el análisis de los diferentes datos epidemiológicos ha llevado a considerar a las dioxinas como carcinógenos "generales", con potencialidad en múltiples localizaciones, en las poblaciones humanas más altamente expuestas que han sido estudiadas (principalmente varones adultos). Estas observaciones son coherentes con los resultados experimentales obtenidos en animales de laboratorio y concuerdan con lo esperable del mecanismo de acción conocido de las dioxinas, especialmente su actividad carcinógena como promotor, es decir modificando las funciones celulares de tal forma que facilita la acción de otros agentes con capacidad cancerígena directa. La acción promotora -facilitadora- de las dioxinas probablemente se ejerce en la mayoría de tejidos.

Yusho. En 1968, alrededor de 1.200 personas en Japón consumieron aceite de arroz contaminado accidentalmente con PCBs y, como posteriormente se comprobó, con PCDFs. Estas personas desarrollaron un síndrome conocido como Yusho (aceite en japonés). Entre las manifestaciones de éste apareció el cloracné de forma prominente, así como alteraciones generales, especialmente un incremento en la excreción

de porfirina y cambios inmunológicos. Los datos epidemiológicos apuntan a un exceso de mortalidad por cáncer en los varones. Estas características del síndrome lo relacionan más con la exposición a altas concentraciones de TCDFs que con los PCBs. La exposición ha sido estimada en 154 ng (Teq)/kg/día. Similares características presentó la intoxicación por aceite de arroz contaminado con PCBs acaecida en Taiwán en 1979 y que afectó a 2069 personas (conocida en este caso como Yu-Cheng). La exposición fue del mismo orden de magnitud que en el Yusho. (EPA, 1994; Tuomisto et al., 1999).

Alteraciones del desarrollo. El momento del desarrollo del individuo en el que tiene lugar la exposición a dioxinas posee una importancia crítica, no sólo en la gravedad del efecto sino en la clase de efecto que se manifestará. La exposición prenatal de animales de laboratorio al TCDD causa graves alteraciones en el desarrollo embrionario y fetal, siendo característico la aparición de hidronefrosis y paladar hendido. Los estudios en ratones carentes de receptor Ah indican que la teratogenicidad del TCDD es mediada en parte por dicho receptor, pero que también otros mecanismos independientes de la presencia del AhR contribuyen a la toxicidad del TCDD sobre el desarrollo (Peters et al., 1999). Éste es uno de los campos donde mayores incógnitas subsisten acerca de la toxicidad de estos agentes organoclorados, especialmente en los aspectos relativos a la exposición fetal vía materna.

8. Exposición humana a dioxinas y evaluación del riesgo.

Las multiformes manifestaciones tóxicas producidas por las dioxinas (véase apartado anterior y Tabla V) presentan numerosos aspectos sin elucidar. Si bien se dispone hoy en día de cierta visión del mecanismo molecular de

toxicidad, éste se circunscribe especialmente a determinados aspectos, concretamente a la extrema inducción del CYP1A1, el parámetro más asequible experimentalmente. Por el contrario, existe todavía un gran vacío de conocimiento entre los procesos descritos de interacción con los factores de transcripción y modificación de la expresión génica y las manifestaciones nocivas observadas. No se dispone para la mayor parte de respuestas tóxicas de una explicación fisiopatológica que permita comprender el paso de la alteración de la regulación génica al trastorno clínico. Ante la falta de una aproximación fundamentada en los mecanismos de toxicidad subyacentes a los efectos concretos observados, la evaluación del riesgo se ha establecido en función de los datos empíricos disponibles, fundamentalmente a) la alta afinidad por el receptor Ah, b) la extremadamente prolongada vida media de eliminación, que conlleva una importante y permanente acumulación de dioxinas en el organismo y, por tanto, una continua acción, y c) los datos epidemiológicos y experimentales que muestran condiciones de vulnerabilidad en función de edad, sexo, fase del desarrollo, etc. El análisis y modelización de estos y otros parámetros llevó a la EPA (1994) primero y luego a la OMS (2000) a establecer límites máximos admisibles diarios (ADI: admisible ó average daily intake) del orden de 1 a 2 pg/kg (Teq por peso corporal). Los alimentos son la principal fuente

de exposición humana a dioxinas, especialmente aquellos de alto contenido en grasas. En la actualidad la carga corporal promedio de dioxinas se sitúa entre 30-60 ng/kg (expresados en Teq en grasa), lo que equivale a 300-600 ng (Teq) por persona. Estos valores se encuentran muy próximos a las concentraciones más bajas que pueden causar efectos sobre la salud. Algunos grupos de población (niños lactantes, personas con alto consumo de pescado, etc.) están expuestos a cantidades más elevadas de estos agentes y, por lo tanto, a mayor riesgo (Tuomisto et al., 1999; Porta et al., 2002; Baars et al., 2004; Rodríguez-Farré, 2006).

En la Tabla VI se muestran los valores estimados de ingesta diaria de dioxinas en algunos países. En EEUU el principal aporte de dioxinas proviene de la ingestión de carne bovina, 42,2 pg Teq/día -el 39,3% del total- (consumo medio diario durante todo el año de 88 gr/día de carne con un contenido de 0,48 pg Teq/g), seguido de los derivados lácteos y la leche (18,4% y 16,5% del total respectivamente). En Alemania y el Reino Unido la principal fuente de exposición a dioxinas corresponde también a la ingesta de carne y huevos (32 y 34% del total diario, respectivamente), mientras que en los Países Bajos se encuentra en el consumo de pescado (26%).

Por otra parte, el contenido de dioxinas en la leche materna representa en la actualidad el factor de exposición más

importante para los humanos, pudiendo sobrepasar en los niños lactantes los límites máximos de ingesta diarios establecidos en determinados países. Así, la leche humana en los Países Bajos contiene dioxinas entre 10-100 pg Teq/gramo de grasa, 11,4 pg Teq/g grasa en Suecia, 20 en Francia, 27 en Alemania, etc. Cifras similares o superiores se determinan también en la leche de vaca.

Dada la larga vida media de las dioxinas en el organismo humano (alrededor de 10 años cuando se promedian todos los congéneres; véase Tabla IV), se detectan cantidades apreciables en la mayoría de tejidos, especialmente en la grasa, con valores de 19-135 pg Teq/gramo de grasa en panículo adiposo.

Con la finalidad de lograr una reducción progresiva de la exposición a dioxinas y de la carga en el organismo humano de estos agentes, la Unión Europea estableció una regulación, en vigor desde julio de 2002, por la que establece límites máximos de dioxinas en una serie de productos alimenticios. Los valores de estos límites se muestran en la Tabla VII.

La evaluación de los riesgos para la salud humana determinados por las dioxinas implica un ejercicio de gran complejidad dados los numerosos factores e incertidumbres que intervienen en el proceso. Un modelo apropiado para este tipo de evaluación -en todo caso aproximada- consiste en la utilización de un sistema de análisis integrado como el representado en la Figura 4. Para ello se requiere una información muy detallada de los parámetros a considerar y la elaboración de algoritmos de previsión prospectiva (simulador LIMES). El sistema de predicción de riesgo está constituido por varios modelos matemáticos complejos que consideran en conjunto los aspectos más relevantes implicados en la evaluación, desde la emisión y dispersión de las dioxinas por el medio abiótico y el biológico hasta la exposi-

Tabla VI
Exposición diaria humana a las dioxinas en varios países
(valores medios de fondo estimados)

País pg Teq/día	Ingesta diaria en dieta
EUA	108
Alemania	85-158
Países Bajos	121-126
Canadá	140-290
Reino Unido	125

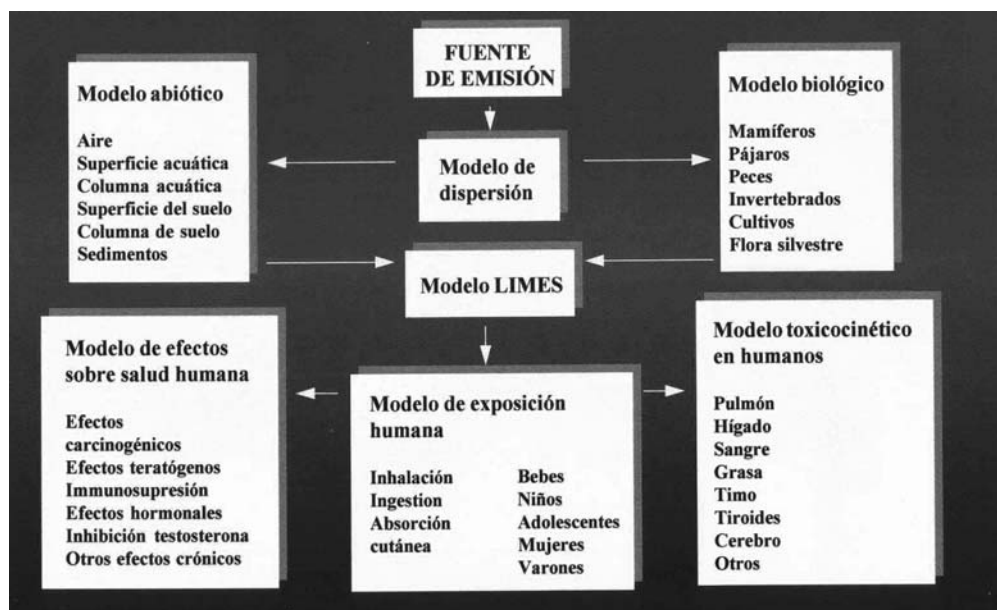


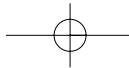
Fig 4. Modelo de sistema de análisis integrado para la evaluación de riesgos determinados por las dioxinas en humanos. El modelo utiliza un simulador LINES para elaborar e integrar los algoritmos generados por los distintos sub-modelos del sistema analizado.

Tabla VII
Límites máximos de dioxinas en alimentos
(Regulación de la Unión Europea en vigor desde Julio de 2002)

Productos	Niveles máximos de dioxinas (PCDDs + PCDFs) (pg WHO-PCDD/F-TEQ/g de grasa o de producto)
Carne y productos cárnicos procedentes de - Rumiantes (bovinos, ovinos) - Aves y caza de criaderos - Cerdos	3 pg WHO-PCDD/F-TEQ /g grasa 2 pg WHO-PCDD/F-TEQ /g grasa 1 pg WHO-PCDD/F-TEQ /g grasa
Hígado y productos derivados	6 pg WHO-PCDD/F-TEQ /g grasa
Carne (músculo) de pescado y productos de pesquerías y productos similares	4 pg WHO-PCDD/F-TEQ /g peso fresco
Leche y productos lácteos, incluido mantequilla	3 pg WHO-PCDD/F-TEQ /g grasa
Huevos de gallina y productos del huevo	3 pg WHO-PCDD/F-TEQ /g grasa
Aceites y grasas	
- Grasa animal	
-de rumiantes	3 pg WHO-PCDD/F-TEQ /g grasa
-de aves y caza de criaderos	2 pg WHO-PCDD/F-TEQ /g grasa
-de cerdo	1 pg WHO-PCDD/F-TEQ /g grasa
-grasa animal mezclada	2 pg WHO-PCDD/F-TEQ /g grasa
- Aceite vegetal	0.75 pg WHO-PCDD/F-TEQ /g grasa
- Aceite de pescado para uso humano	2 pg WHO-PCDD/F-TEQ /g grasa

Bibliografía.

- Baars AJ, Bakker MI, Baumann RA, Boon PE, Freijer JI, Hoogenboom LAP, Hoogerbrugge R, Van Klaveren JD, Kiem AK, Traag WA, De Vries J (2004). "Dioxins, dioxin-like PCBs and non-dioxin-like PCBs in foodstuffs: occurrence and dietary intake in The Netherlands". *Toxicol. Lett.* 151: 51-61.
- Bombail V, Moggs JG, Orphanides G(2004). "Perturbation of epigenetic status by toxicants". *Toxicol. Lett.* 149: 51-58.
- Perturbation of epigenetic status by toxicants. *Toxicol. Lett.* 149: 51-58
- CITMA (Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente)-PNUMA: Inventario nacional de fuentes y liberaciones de dioxinas y furanos.-Cuba, Año 2000. Informe Final. La Habana, Cuba, 2003. 102 pp. [Pueden obtenerse ejemplares de este Informe en: PNUMA, Productos Químicos, 11-13 Chemin des Anémones, CH-1219 Châtelaïne (Ginebra), Suiza; chemicals@unep.ch]
- Denison MS, Nagy SR (2003). Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 43: 309-334
- Elizondo G, Fernandez-Salguero P, Sheikh MS, Kim GY, Fornace AJ, Lee KS, Gonzalez FJ (2000). Altered cell cycle control at the G(2)/M phases in aryl hydrocarbon receptor-null embryo fibroblast. *Mol. Pharmacol.* 57:1056-1063.
- EU-SCOOP 2000: European Commission Scientific Co-Operation on Question Relating to Food. Assessment of dietary intake of dioxins and related PCBs by the population of the EU Member States. Task 3.2.5, Final Report Scoop/Diox/Report/1, 7 June 2000. European Commission, Directorate-General Health and Consumer Protection, Brussels 2000. 115 pp.
- González FJ y Fernández-Salguero P (1998). The aryl hydrocarbon receptor. Studies using the AHR-null mice. *Drug Metabol. Dispos.* 26: 1194-1198
- Goodwin B, Redinbo MR, Kliever SA (2002). Regulation of CYP3A gene transcription by the pregnane X receptor. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 42: 1-23
- Goodwin B, Moore JT (2004). CAR: detailing new models. *Trends Pharmacol. Sci.* 25: 437-441
- IARC (International Agency for Research on Cancer) Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 69, IARC Press, Lyon, 1997
- Jin B, Park DW, Nam KW, Oh GT, Lee YS, Ryu DY (2004). CpG methylation of the mouse CYP1A2 promoter. *Toxicol Lett.* 30:11-18
- Lewin B (1998). The mystique of epigenetics. *Cell* 93:301-303
- Ligon WV, Dorn SB, May RJ, Allison MJ (1989). CDD and CDF levels in Chilean mummies dated about 2800 years before present. *Environ.. Sci. Technol.* 23: 1286-1290
- Lundberg K, Grovnik K, Goldschmidt TJ (1990). 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters intrathymic T-cell development in mice. *Chem. Biol. Interact.* 74: 179-190
- Miller KP, Borgeest C, Greenfeld C, Tomic D, Flaws JA (2004). In utero effects of chemicals on reproductive tissues in females. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 198: 111-131
- MVOTMA (Ministerio de Vivienda, Ordenamiento Territorial y Medio Ambiente): Inventario Nacional de Liberación de Dioxinas y Furanos. Uruguay - 2000. MVOTMA, Montevideo 2002. 58 pp
- Peters JM, Narotsky MG, Elizondo G, Fernandez-Salguero PM, Gonzalez FJ, Abbott BD (1999). Amelioration of TCDD-induced teratogenesis in aryl hydrocarbon receptor (AhR)-null mice. *Toxicol. Sci.* 47:86-92
- PNUMA (Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente): Inventarios de dioxinas y furanos.-Emisiones nacionales y regionales de PCDD/PCDF. PNUMA, Ginebra, Suiza, 1999. 134 pp. [Pueden obtenerse ejemplares de este Informe en: PNUMA, Productos Químicos, 11-13 Chemin des Anémones, CH-1219 Châtelaïne (Ginebra), Suiza; chemicals@unep.ch]
- PNUMA (Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente): Eliminando los COPs del mundo: guía del Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes. PNUMA, Secretaría del Convenio de Estocolmo, Ginebra, Suiza, 2003. 22 pp. [Información disponible en ssc@chemicals.unep.ch y en <http://www.pops.int>]
- Poland A, Knutson JC (1982). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons, examination of the mechanism of toxicity. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 22: 517-554
- Pohjanvirta R, Viluksela M, Tuomisto JT, Unkila M, Karasinska J, Franc MA, Holowenko M, Giannone JV, Harper PA, Tuomisto J, Okey AB (1999). Physicochemical differences in the AH receptors of the most TCDD-susceptible and the most TCDD-resistant rat strains. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 155: 82-95.
- Pohjanvirta R, Tuomisto J (1994). Short-term toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals: effects, mechanisms, and animal models. *Pharmacol. Rev.* 46:483-549
- Porta M, Kogevinas M, Zumeta M, Sunyer J, Ribas-Fitó N (2002). Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española: el rompecabezas sin piezas y la protección de la salud pública. *Gac. Sanit.* 16:257-266
- Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Becker JL (1995). Immunoresponsiveness in endometriosis: implications of estrogenic toxicants. *Environ. Health Perspect.* 103 Suppl 7: 151-156
- Rodríguez-Farré E: Toxicidad epigenética de xenobióticos. En: *Genética Toxicológica* (Mudry MD & Carballo MA, Ed.). De los Cuatro Vientos Editorial, Buenos Aires 2006. Cap.XXIII, pp 575-603 [ISBN 987-564-563-X]
- Safe S, Wang F, Porter W, Duan R, McDougal A (1998). Ah receptor agonists as endocrine disruptors: antiestrogenic activity and mechanisms. *Toxicol. Lett.* 102-103: 343-347
- Safe S (2001). Molecular biology of the Ah receptor and its role in carcinogenesis. *Toxicol. Lett.* 120: 1-7
- Safe S, Wormke M (2003). Inhibitory aryl hydrocarbon receptor-estrogen receptor a cross-talk and mechanisms of action. *Chem. Res. Toxicol.* 16: 807-816
- SAyDS (Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable): Inventario nacional de liberaciones de dioxinas y furanos.-Argentina 2001. Publicado por SAyDS, Ministerio de Salud, Buenos Aires, 2004. 77 pp.
- Schaum J, Cleverly D, Lorber M, Phillips L, Schweer G: Sources of dioxin-like compounds and background exposure levels. En: H. Fiedler et al (Editors): *Dioxin'93.-*



Risk Assessment and Management. Organohalogen Compounds Vol 14, pp 319-325. Published by Austria Federal Environmental Agency, Vienna 1993. [ISBN 3-85457-132-1]

Silbergeld EK (directora del capítulo): Toxicología. Capítulo 33, Vol I. 83 pp. En: Enciclopedia OIT (Organización Internacional del Trabajo). Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo (directora de edición: JM Stellman). Edición española: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, Madrid, 2001. 4 volúmenes [existe edición electrónica de acceso libre en <http://www.mtas.es/insht/EncOIT/Index.htm>]

Strahl BD, Allis CD (2000). The language of covalent histone modifications. *Nature* 403: 41-45

Tuomisto J, Vartiainen T, Tuomisto JT:

Synopsis on dioxins and PCBs. KTL (National Public Health Institute), Division of Environmental Health, Kuopio, Finland. 1999. 52pp

US EPA: Health assessment document for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds. US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development. Washington DC, 1994. EPA/600/BP-92/001, 6 volúmenes [Revisiones, Septiembre 2000: <http://www.epa.gov/ncea/dioxin.htm>]

Van den Berg M, Birnbaum L.S, Bosveld ATC, Brunström B et al. (1998). Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ.Health Perspect.* 106: 775-792

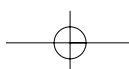
Whitlock JP (1993). Mechanistic aspects

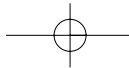
of dioxin action. *Chem. Res. Toxicol.* 6: 754-763

Whitlock JP (1999). Induction of cytochrome P4501A1. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 39:103-125

WHO: Interlaboratory quality assessment of levels of PCBs, PCDDs and PCDFs in human milk and plasma. WHO European Centre for Environment and Health, Bilthoven, The Netherlands, 2000.

Zaikin S, Fedorov L, Gordov A: Dioxin exposure around a chemical plant in Russia: Human risk assessment and limit concentrations forecast. En: H. Fiedler et al (Editors): Dioxin'93.- Risk Assessment and Management. Organohalogen Compounds Vol 14, pp 27-29. Published by Austria Federal Environmental Agency, Vienna, 1993. [ISBN 3-85457-132-1].





RIESGOS PARA LA SALUD DE LAS RADIACIONES NO IONIZANTES.

E. Mayayo Artal

Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona.
emilio.mayayo@urv.cat

Prólogo

Las controversias son lo que hacen avanzar al mundo. Las hay de todo tipo y en todos los campos, el mismo día a día es una gran controversia para unos puede ser un gran día y para otros un día de perros. A lo largo de la historia de la ciencia ha habido grandes e importantes controversias con unos autores a favor de un hecho y otros en contra o viceversa. Esto no solo ocurre en el campo de la medicina, sino también en cualquier campo de la ciencia, de las humanidades o de la vida social. Hay múltiples ejemplos de estas controversias que se han traducido en luchas dialécticas, discusiones en oratorias o en escritos y han llegado a generar batallas o a algunos autores a ser quemados en la hoguera. Basta con recordar las discusiones por la forma de la tierra, que para unos era plana y para otros era redonda.

En el tema que nos trae a colación, si las radiaciones no ionizantes o lo que es lo mismo la radiofrecuencia o los campos electromagnéticos tienen riesgos para la salud se está generando una gran controversia y esperamos que no se llegue a las batallas que se mencionaban más arriba. Hay bastantes científicos que opinan que no son nocivas y ello está firmemente apoyado por toda la industria de la telefonía móvil. Sin embargo otros, cada vez más numerosos, estamos convencidos que son nocivas y que tienen efectos negativos para la salud. Estos efectos no se

producen a corto plazo, sino que podemos decir son acumulativos y dañan a medio o largo plazo como veremos en el desarrollo del presente manuscrito. Exponemos un razonamiento lógico y mostramos los estudios realizados tanto en la esfera de la epidemiología como en la experimentación básica "in vivo" o "in vitro". Algunos de estos estudios son los que hemos realizado nosotros mismos bajo la dirección del prof. Leopoldo Anghileri y en el que hemos participado varios profesionales de las ciencias de la salud. Nuestro equipo multidisciplinario ha abordado el tema en un modelo experimental ya utilizado por otros investigadores y hemos llegado a claras conclusiones que las radiaciones de radiofrecuencia no son inocuas en animales modificados genéticamente y que entre otras patologías producen diversos tipos de cánceres entre ellos linfomas y leucemias.

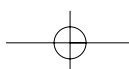
Introducción

La **patología ambiental** es un reto que tiene nuestra sociedad. Cada vez hay más factores que contaminan nuestro ambiente y hacen que este sufra multitud de cambios, muchos de ellos influyentes en el cambio climático que está experimentando nuestro mundo. No hace falta mencionar todas las secuelas que acontecen secundarias a estos efectos, entre ellas podríamos destacar las lluvias desmesuradas, los terremotos, los tsunamis, el efecto "el niño"

que están siendo noticias a diario en nuestros periódicos o telediarios. Pero cuando los médicos, los patólogos nos referimos a la patología ambiental lo hacemos refiriéndonos a aquellas causas que afectan al hombre y a su organismo. La contaminación del aire, las lesiones por medicamentos, los agentes patógenos no terapéuticos, la drogadicción y también **las radiaciones**, son algunos de los agentes que nos dañan y alteran el funcionamiento del cuerpo humano, ya sea de manera directa o indirecta. El daño puede ser agudo o crónico, leve o grave, focal o general, y dan un amplio abanico de patologías, siendo la más temible el cáncer. Hay otras patologías que se pueden considerar, que alteran nuestro organismo y son patologías serias para los que las sufren. Estos efectos son de muy diversa índole, entre los que podemos citar las cefaleas, el insomnio, la irritabilidad, la excitación, las náuseas, los vómitos, y un largo listado de patologías inespecíficas que hay autores, entre ellos el Dr. Gómez-Perretta, los han encuadrado en el llamado síndrome microondas.

Radiaciones

Tomando las **radiaciones** como causa de patología, estas se pueden dividir en dos grandes grupos: **Las radiaciones ionizantes y las radiaciones no ionizantes**. Las primeras son aquellas en las que las ondas durante la absorción pierden un electrón significando todo



ello alteraciones en las células del cuerpo humano. Estos cambios son suficientes para producir muchas y graves lesiones en el organismo, sobre todo en las uniones de las moléculas del DNA, con alteraciones en las proteínas y el RNA. Es bien conocido que estos pequeños cambios submoleculares pueden llevar a graves e importantes consecuencias sobre todo del tipo de mutaciones genéticas, malformaciones y diversos tipos de cánceres. Estas gravísimas consecuencias han sido, desgraciadamente posibles de estudiar en acciones de radiaciones atómicas como las ocurridas en Hiroshima y Nagasaki o en el mal recordado accidente de la central nuclear rusa de Chernobil. De todos es fácil recordar y hemos visto las nefastas consecuencias acontecidas en estas ciudades y sus alrededores en tantos y tantos reportajes realizados. Daño que va a perdurar durante decenas de años ya que las secuelas de la irradiación nuclear perduran por muchos, demasiados años. No solo los humanos, también otras especies de animales, plantas y sobre todo el medio ambiente son los sufridores de tan nefastas acciones. La aparición de numerosos cánceres, leucemias, malformaciones, alteraciones genéticas fueron y son gravísimas consecuencias de las radiaciones ionizantes. Pero, no solo la energía atómica está implicada, otro tipo de radiaciones como los rayos X o las radiaciones gamma son y dan patologías similares aunque no de forma tan aguda, son efectos a los largo de los años. Tomemos por ejemplo los rayos X que son muy útiles en medicina para el diagnóstico de patologías internas, si no se emplean con protección y cuidado provocan a la larga serias complicaciones, de ello se desprende que actúan por acumulación de energía. Se sabe que son necesarias más de 500.000 pequeñas dosis para poder llegar a producir cáncer, aunque no a todas las personas lo producen por igual. Hay otros factores coadyuvantes

como son los agentes co-carcinogénicos o los carcinogénicos, entre los que se deben citar los oncogenes.

Radiaciones no ionizantes

Pero, no es mi intención alargarme en las radiaciones ionizantes, ayudan a comprender mejor el probable daño o los efectos negativos de las radiaciones no-ionizantes que son el tema de este escrito. Se pueden definir a las radiaciones no-ionizantes a aquellas radiaciones que por la interacción con la materia no generan iones debido a que su contenido energético es relativamente bajo. Estas radiaciones electromagnéticas vienen determinadas por la frecuencia, la longitud de onda y la energía. Son fuentes de este tipo de radiación varios instrumentos o ingenios físicos que el hombre ha producido. Pero también lo son radiaciones naturales como el sol o las radiaciones ultravioleta, los famosos rayos UVA, que son bien conocidos como productores de lesiones en el cuerpo humano, sobre todo a nivel superficial o cutáneo produciendo degeneración de la colágena, carcinomas de piel o los melanomas. Algunos de los instrumentos fabricados por el hombre que son productores de radiaciones no ionizantes los podemos ver en la tabla nº 1.

Efectos de las radiofrecuencias.

Los efectos de estas radiaciones que se producen por los ingenios que hemos mencionado se han agrupado en tres tipos:

a) Efectos **térmicos**, que son los cambios que se producen en el organismo cuando se eleva un grado centígrado la temperatura corporal. Estos son excepcionales y se necesita una alta dosis de energía para producirlos. Pero hay que recordar que los hornos microondas elevan de forma muy rápida la temperatura y pueden llegar a la cocción de los alimentos que nosotros introducimos en ellos. También hay que recordar que un largo tiempo de conversión telefónica eleva la temperatura local con calentamiento de la zona periauricular.

b) Efectos **atérmicos**, son aquellos que produce el organismo para paliar el aumento de la temperatura por el aumento de un grado centígrado. Estos cambios no tienen efecto alguno y son necesarios para compensación, por ejemplo la elevación de la sudoración, el enrojecimiento o la sensación de calor.

Tabla nº 1
Algunos de los varios productores de radiaciones no-ionizantes

- Las torres de electricidad de alta tensión.
- Los microondas.
- Los rayos láser
- Las antenas de telefonía
- Los teléfonos móviles
- Las estaciones base de teléfonos móviles
- Los radares
- Los imanes
- La televisión y radio

c) Efectos **no térmicos**, que son muy discutidos y controvertidos ya que serían los específicos para producir el daño celular. Son efectos a largo plazo de tiempo y son los que muchos autores niegan, así como las empresas de telefonía móvil. Serían los cambios en las moléculas, en los iones o en las células de nuestro organismo. Estos efectos son los más importantes para nosotros.

Si se acepta la capacidad de que las radiaciones no ionizantes sean capaces de producir estos efectos sobre las estructuras celulares o tisulares, no solo de los humanos, si no también de animales o plantas, podemos deducir que existen efectos y cambios. Sin embargo, este es el caballo de batalla y son muchos los investigadores que niegan o no aceptan estos cambios, por unos u otros motivos. Hay que puntualizar que en muchos de los trabajos científicos publicados, a pesar de decir que no hallan cambios en los experimentos realizados o en sus observaciones epidemiológicas, cierran estas conclusiones con la frase de que no se puede certificar que a la larga puedan producir cambios y que son necesarios más estudios y observaciones para un conocimiento preciso de las acciones debido a que los efectos se producen al cabo de los años y como es bien sabido, estos deben reflejarse a más de diez años.

Autores más concienciados con esta grave problemática que nos aguarda son más objetivos en asegurar que hay efectos para la salud y comparan sus resultados con los acontecidos en otros aspectos de similar envergadura como son los efectos dañinos del tabaco, del asbesto, del mercurio, del plomo, de muchos y muchos productos nocivos para la salud. El gran problema que se tiene con las radiaciones no ionizantes es que por sus características físicas, el efecto no se puede ver y no se percibe por los sentidos. Es un gran defecto y esto puede llevar a especular sobre sus

efectos. Se necesitan instrumentos o detectores para poder apreciar la irradiación y si no se dispone de ellos se puede cuestionar ante el gran público la acción positiva sobre las personas. Puede que esto interese a la industria y se esté realizando un gran experimento que con el tiempo mostrará su veracidad, como ocurrió con el tabaco o los metales pesados. Sin embargo, en la actualidad ya disponemos de varias pruebas o ejemplos que nos pueden hacer reflexionar y de esta manera confirmar una acción positiva de la radiofrecuencia. Si tomamos dos aparatos de telefonía móvil en emisión y en medio ponemos un huevo, en un tiempo no muy prolongado de emisión ya se puede observar cambios que a la larga se traducen en un endurecimiento de las estructuras al igual que ocurre cuando lo calentamos con agua caliente, se puede decir que hay efectos térmico. Otro ejemplo puede ser si tomamos un tubo fluorescente de los utilizados en nuestras casas y lo ponemos debajo de un tendido eléctrico de alta tensión, sin conexión alguna a cables, este llega a encenderse. Recordemos que cuando tomamos un avión se nos advierte apagar los teléfonos móviles y otros instrumentos similares, ya que pueden interferir en la navegación de la nave. Mención especial se puede hacer a un tipo de radiofrecuencia que si se sabe de sus efectos y sus consecuencias, los LASER. Es bien conocido que cuando se emplea a potencia de vatios, el efecto producido en los tejidos es de destrucción y necrosis. Si se emplea a dosis de milivatios, como es el emitido por los láser de baja potencia, los efectos son bioestimulantes, pero a largo plazo de irradiación se puede llegar a producir efectos negativos sobre todo en zonas más sensibles o nobles como son los ojos. Resumiendo, si no fueran perjudiciales para la salud ¿Por qué este afán en camuflar las antenas o crear las pico-antenas? No solo estos ejemplos son un claro exponente de que hay efectos

dañinos, negados sobre todo por intereses de las grandes compañías, sino que hay otro tipo de compañías que actúan de manera totalmente opuesta. Son compañías que han creado o sacado al mercado diversos productos que sirven para neutralizar los efectos de las radiaciones no ionizantes. Así tenemos una importante compañía de cosméticos parisina que ha lanzado al mercado mundial un producto y según la propaganda repara los efectos de la radiofrecuencia, neutralizando los cambios en el colágeno y en consecuencia sobre el envejecimiento cutáneo. Otro de los ejemplos es la industria inglesa Exradia que ha sacado al mercado una batería especial cuya acción radica en la neutralización de las radiaciones no ionizantes producidas por los teléfonos móviles. El mismo director ejecutivo de esta empresa, James Lawler, en una entrevista realizada con motivo de la feria internacional 3GSM que tuvo lugar en Barcelona, dice con toda seguridad que si está bien probado que la telefonía móvil tiene efectos dañinos para la salud, pero que muchos callan. Sigue comentando que las moléculas de ADN se rompen de forma continua, pero que las radiaciones electromagnéticas impiden que el mecanismo que tiene nuestro cuerpo para reparar este daño funcione correctamente.

Hay muchos más ejemplos que nos hacen fuertes en la acción de los campos magnéticos o la radiofrecuencia en las estructuras del cuerpo humano. Desde hace tiempo se emplea en terapéutica médica, sobre todo en rehabilitación y fisioterapia la magnetoterapia o las microondas para paliar dolores o también como instrumento quirúrgico para destruir tumores y cánceres. De esto se desprende una deducción muy simple, que son ciertos los efectos sobre las células o el cuerpo humano. Su mecanismo no está muy bien definido, pero sus resultados son objetivables.

Datos científicos

¿Cómo surge la necesidad de conocer los efectos negativos de la radiofrecuencia?

La observación es el primer atributo de los científicos, pero no es exclusivo de ellos. Muchas personas mediante la observación han podido detectar y están detectando cambios en torno a los efectos de la radiofrecuencia

Dos son las vertientes que sufren de manera desmesurada estos efectos y podemos catalogarlos como personas electrosensibles, sobre los que se acentúa e manera desmesurada los efectos microondas de los que hablaremos más adelante y la electrocontaminación, esta contaminación invisibles que se produce en ambientes o esferas en relación a antenas y los moradores de las casas colindantes a las ubicaciones de las antenas sufren un marcado incremento de efectos negativos sobre todo padecimiento de cánceres o de un aumento de la mortalidad. Todo esto ha llevado a muchas personas o grupos de personas a manifestar su contrariedad a estas instalaciones. Si de manera poco científica, las personas han detectado y son conscientes de la alta incidencia de patologías en sus cuerpos como son las reflejadas en la tabla nº 2, los científicos han profundizado y están profundizando en estudios cuyos resultados resultan altamente convincentes de que la sospecha popular es real. Tenemos un amplio abanico de estudios científicos que si reflejan estos efectos negativos y que se pueden agrupar en estudios epidemiológicos y estudios experimentales. Los estudios clínicos no son posibles de realizar o se han realizado de forma parcial debido a que no hay casuística o no se deben realizar ya que entrarían en problemas éticos.

Estudios epidemiológicos. Vienen siendo publicados desde hace algunos años y son observaciones de profesio-

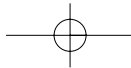
**TABLA Nº 2.
RIESGOS SOBRE LA SALUD HUMANA:**

- Cáncer
- Leucemia/linfoma
- Genéticas
- Aparato reproductor
- Esfera neuropsíquica
- Sistema inmunológico
- Aparato cardiovascular
- Sistema hematopoyético

nales de la sanidad que fueron alertados de los cambios producidos en sus pacientes. Uno de los primeros trabajos fue el del Dr. Milhard Jr, publicado en la prestigiosa revista de medicina New England Journal of Medicine cuyo trabajo refleja sus observaciones en trabajadores de campos eléctricos y magnéticos encontrando en ellos un aumento de leucemias. Posteriormente han ido apareciendo muchos otros trabajos en los que hacen hincapié en la incidencia de tumores y leucemias, pero también de patologías no tan graves. Cabe destacar al equipo de los doctores Hardell y Mild, oncólogos suecos que en estudios realizados en poblaciones se su Suecia natal han hallado un considerable aumento de tumores cerebrales en usuarios de telefonía móvil o telefonía inalámbrica. Hasta un 4.10 % más de gliomas y neurinomas del acústico, llegando a decir uno de estos autores, el dr Kjell Mild que "quienes usan asiduamente los teléfonos móviles tiene un 240% mas de riesgo que una persona normal en padecer un tumor maligno en el lado de la cabeza donde usan el teléfono". Resultados parecidos son los observados por Wolf y Wolf que en su estudio realizado en Israel, en la ciudad de Netanya, los residentes por varios años cerca de una estación base de telefonía móvil tienen un riesgo de

4.15% más de incrementar la incidencia de cáncer. El estudio en Alemania en concreto el realizado en la ciudad de Naila obtiene unos resultados similares con incremento de incidencia de cáncer. En Gijón un grupo de estudiantes de bachillerato llevó a cabo un estudio alertados de la alta incidencia de cáncer en determinadas zonas de su ciudad y llegan a la conclusión que estas altas incidencias se manifiesta en relación a la ubicación de las antenas. Para finalizar la muy larga lista de trabajos e investigaciones citar que varios de autores están planteando la posibilidad de incidir en la etiología de la enfermedad de Alzheimer.

En nuestro país el Dr. Claudio Gómez Perretta y el equipo de investigación del hospital universitario La Fe de Valencia, también alerta de estos peligros y es su último estudio epidemiológico realizado en La Ñora, hallan que los paciente en relación a las antenas de telefonía presentan sintomatología que ellos denominas "síndrome microondas" con cefaleas, insomnio, vértigo, alteraciones visuales y de la marcha, desórdenes de la piel, tendencia depresiva, así como problemas cardiovasculares, dificultad de concentración y pérdida de apetito. Clínica que coincide con la presentada por muchos de los moradores de casas cercanas a ubicaciones de antenas o estaciones de



telefonía móvil.

Estos y muchos trabajos más nos alertan de efectos negativos del uso/abuso de los teléfonos móviles o de residir cercanos a estaciones bases. Esto ha motivado muchas reuniones y grupos de estudios como son REFLEX, CEMFEC, PERFORMA, INTERPHONE, BIOINITIATIVE que llegan a la conclusión de que la radiofrecuencia/campos magnéticos son posibles carcinógenos y que la exposición prolongada puede causar leucemia en los niños, entre otras patologías.

En línea más precisa se han desarrollado los **trabajos experimentales** experimentales tanto "in vivo" como "in vitro", no solo en modelos animales, también en cultivos de células o en algunos voluntarios que se han dejado irradiar para comprobar los cambios de registros en los encefalogramas, donde se ven alteraciones de las frecuencias de la actividad cerebral. Es en este apartado donde nosotros hemos realizado nuestras experiencias de las que pasamos a comentar nuestros resultados.

Los trabajos "in vitro" son los que se realizan en el laboratorio con muestras celulares y obtienen los resultados a expensas de estudios bioquímicos o de otro tipo similar, no objetivados con cambios morfológicos. Entre varios trabajos podemos destacar el de Tice y cols que tras radiar células sanguíneas observaron daño en el DNA de los linfocitos y presencia de micronúcleos que se traducen en lesión en los cromosomas. En 2001, Sykes y ayudantes observan que la radiación de radiofrecuencia daña la recombinación de la frecuencia de reparación del DNA. Más recientemente, en 2006, el equipo del dr. Szmigielski en Polonia demuestran un aumento significativo de respuesta a los mitógenos y una alta actividad inmunogénica de los monocitos, por lo que se deduce que las células del sistema inmunológico pueden ser

dañadas y las defensas de los individuos alteradas.

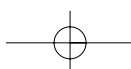
Referente a los trabajos "in vivo" se realizan en modelos experimentales sobre animales que sirven como referente y que han sido seleccionados al respecto. Habitualmente son ratones, ratas, cobayas, conejos o se puede trabajar con animales de mayor tamaño, pero esto genera menor posibilidad de número. Todo trabajo se plantea bajo los códigos de ética y bajo los controles de sanidad veterinaria, no pudiendo realizar estos trabajos si no se está habilitado para la manipulación animal. Varios han sido los trabajos realizados en observación de los efectos de la radiofrecuencia, el que es referente para nosotros fue el realizado por el dr. Repacholi en Australia. Después de más de dos años de intentar publicar sus resultados, en 1997 sale a la luz su trabajo realizado en ratones modificados genéticamente y que poseen mayor predisposición a desarrollar linfomas. Tras unas pautas de irradiación y una observación exhaustiva, valorando los controles, llegan a la conclusión de que la radiofrecuencia eleva el riesgo de sufrir linfoma en un modelo experimental utilizado. Otros trabajos posteriores han contradicho estos resultados, incluso llegando a negar efectos. Las experiencias del dr. Anghileri en Francia con el que yo he colaborado en los estudios histopatológicos y se han realizado a doble ciego, vuelven a reproducir los resultados obtenidos por Repacholi y ponen de manifiesto que hay linfomagénesis y carcinogénesis. Tras irradiar una hora semanal a grupos de ratones modificados genéticamente para desarrollar linfoma y por un periodo de cuatro meses, se controlaron estos grupos hasta los 18 meses (los ratones tienen una vida media de 24 meses) y luego se sacrificaron los que seguían con vida. Realizadas las autopsias se observaba un agrandamiento de muchos órganos, sobre todo linfoides,

con ascitis linfoide. En los estudios se pudo comprobar el aumento de infiltración linfoide atípica en muchos de los órganos vitales, así como un aumento de la celularidad linfoblástica en sangre y cavidades. Todo ello nos llevó a las conclusiones postuladas por Repacholi, que hay un incremento considerable de tumores, sobre todo linfoides en estos animales de experimentación. Además, estudiamos el posible mecanismo de acción y como el dr. Anghileri ha contribuido con numerosos trabajos científicos en hallar mecanismos de acción de la carcinogénesis, se constató que la alteración de ión calcio, ya descrita en 1945, era uno de los mecanismos de acción por el cual la radiofrecuencia de los teléfonos móviles produce sus efectos tumorales. En trabajos posteriores hemos podido comprobar que además hace falta una predisposición genética ya que otras especies de ratones no modificados genéticamente no son subsidiarias de desarrollar estas patologías. Tampoco hallamos afectaciones tumorales en cerebro salvo la infiltración leucémica de las meninges.

Todas estas experiencias se han puesto encima de la mesa en muchas reuniones de expertos realizadas para abordar las consecuencias de las radiaciones no ionizantes. Ciudades como Friburgo, Alcalá, Creta, Benevento han acogido a científicos, epidemiólogos, ecologistas que han plasmado sus discusiones en sendos manifiestos dirigidos a los gobernantes y alertado a la prudencia. Nuestro mundo y sus moradores no deben, ni pueden estar bajo el dominio de las ondas.

Conclusiones

He pretendido presentar un razonamiento a si las radiaciones no ionizantes o lo que es lo mismo la telefonía móvil tiene riesgo para la salud. Como toda controversia depende del puesto



de donde se mire. No pretendo ir en contra de los avances técnicos, pero como todo avance hay que tomarlo con prudencia, más cuando puede estar involucrada la salud de las personas y el medio ambiente. Ante hechos tan claros de que el abuso de las radiaciones no ionizantes, ya sean de radiofrecuencia, de campos magnéticos o de otro tipo, hay demasiadas evidencias que producen y provocan cambios en la salud de las personas. La observación, los estudios epidemiológicos, los estudios experimentales refuerzan la sospecha de los ciudadanos. Pensemos bien y no deduzcamos que las compañías de telefonía pretendan daño alguno para los usuarios y moradores cercanos a las estaciones base. Ellas van a lo suyo. Los científicos debemos alertar no alamar que hay efectos sobre la salud, bien se ha demostrado y se ha ratificado en trabajos científicos. Además, en reuniones de expertos como las realizadas en las ciudades de Friburgo, Alcalá, Creta, Benevento ha aunado sus esfuerzos para reclamar a los gobernantes que se debe regular las emisiones de las radiaciones a una normativa actual. Los expertos en telecomunicaciones poseen medios y técnicas para disminuir las emisiones. Solo hace falta una norma-

tiva adecuada a los tiempos y a las demandas de los estudios científicos. Indudablemente son necesarios más estudios y trabajos, mientras estos llegan, la prudencia es lo más coherente. Prudencia que sobre todo se debe tener con los más jóvenes, los que no han realizado su desarrollo corporal como son los niños y adolescente. El abuso de ahora puede tener graves consecuencias en un futuro. Ustedes lectores tienen la palabra.

Bibliografía

- 1.- Anghileri LJ et al. Radiofrequency-induced carcinogenesis:cellular calcium homeostasis changes as a triggering factor. *Int J Radiat Biol* 2005;81:205-9.
- 2.- Anghileri LJ et al. Evaluation of health risk caused by radio-frequency accelerated carcinogenesis: the importance of processes driven by calcium ion signal. *Eur J Cancer Prev* 2006;15:191-5.
- 3.- Anghileri LJ et al. Iron-radiofrequency synergism in lymphomagenesis. *Immunopharm Immunotox* 2006;28:175-83.
- 4.- Hardell L, Mild KH. Tumor risk associated with use of cellular telephones or cordless desktop telephones. *World J Surg Oncol* 2006;4:74-82.
- 5.- Mayayo E et al. Short term ultrastructural changes in soft tissue after LLLT Helium-Neon laser treatment. *Laser Therapy* 1989;1:119-25.
- 6.- Milham S Jr et al. Mortality from leukaemia in workers exposed to electrical and magnetic fields. *New Engl J Med* 1982;307:249.
- 7.- Repacholi MH et al. Lymphomas in mu-pim 1 transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields. *Radiat Res* 1997;147:631-40.
- 8.- Tice RR et al. Genotoxicity of radiofrequency signals. Investigation of DNA damage and micronuclei induction in cultured human blood cells. *Bioelectromagnetics* 2002;23:113-126.
- 9.- Trelles MA and Mayayo E. Bone fracture consolidates faster with low-power laser. *Laser Surg Med* 1987;7:36-45.
- 10.- Trelles MA and Mayayo E. Mast cells are implicated in low power laser effect on tissue. *Laser in Medical Science* 1992;7:73-8.

SALUD E INFLUENCIAS QUIMICAS DESDE EL MEDIO AMBIENTE.

Carme Valls-Llobet

Médica. Presidenta del Centro de Análisis y Programas Sanitarios.
caps@pangea.org

Por primera vez en la historia del mundo, todo ser humano está ahora sujeto al contacto con peligrosos productos químicos desde su nacimiento hasta su muerte1.

El crecimiento industrial de principios del siglo XX fue muchas veces desordenado y sin conocimientos de los efectos que a corto, medio y largo plazo tenían sobre la salud, los nuevos productos empleados en la agricultura, en la industria textil de tintes y estampación, en los hospitales y quirófanos, en las mismas industrias de producción de material de oficina, industrias químicas, farmacéuticas, etc. Los efectos sobre la salud de estas exposiciones se han empezado recopilar en los últimos veinte años. Es difícil establecer relaciones de causalidad entre producto empleado y consecuencias sobre la salud porque a veces las personas están expuestas en el lugar de trabajo, y también por exposición ambiental, sea en las grandes ciudades o en las zonas agrícolas.

A diferencias de las radiaciones ionizantes, el efecto de los productos químicos depende de las dosis y de la repetición de la exposición, y debemos partir también de la base que los avances en la síntesis de nuevas sustancias, sean insecticidas de nueva generación, desinfectantes, pinturas, o tintes, han supuesto una mejoría de la calidad de vida de muchas poblaciones del mundo, y que en esta industria en

constante renovación, muchas nuevas síntesis de sustancias menos dañinas para los seres humanos sustituyen a antiguas formulaciones, que o han sido prohibidas como ocurrió con el DDT en 1972, o las mismas casas comerciales ya no comercializarán su uso en ambientes doméstico, o en sectores de servicios, como es el caso del clorpirifos, que sólo se va a tolerar su uso en agricultura.

Formas de entrada de los productos que pueden ser nocivos para la salud:

Agua

Los contaminantes químicos hidrosolubles y los metales pesados pueden introducirse en los seres humanos y en los peces o moluscos a través del agua de ríos y mares. Muchos son los ejemplos de estos efectos como es el escaso desarrollo de los caracteres de los peces y moluscos machos, en las cercanías de los deltas de los ríos o de las rías gallegas. El hecho de haber encontrado en las aguas del río Ebro frente al pueblo de Flix, gran cantidad de detritus procedentes de las fábricas cercanas, con hexaclorobenceno y otras sustancias, y que los niños de esta localidad ya nazcan con niveles altos de estos productos en el cordón umbilical son ejemplos de cómo la contaminación ambiental puede afectar a los seres humanos y de la persistencia de contaminantes en las aguas² El hundi-

miento de barcos cargados con petróleo o subproductos como ha ocurrido con el Prestige, ha contaminado lentamente los mares, así como el desguace y limpieza de barcos grandes y de recreo, o el movimiento de tierras de los lechos de los ríos previamente contaminados que se dejan mar adentro, y que contienen niveles altos de dioxinas y metales pesados. El agua que procede de la lluvia ha sido evaporada de lugares potencialmente contaminados por lo que contiene ya algunos insecticidas en su seno, y dado que en las altas montañas se almacena en lagos, y que se deposita en las aguas más profundas muchos de los contaminantes se pueden encontrar en estas capas³.

Aire

A través del aire se pueden transmitir los contaminantes volátiles, como los insecticidas que por sus usos agrícolas o de desinsectación de locales, hoteles, escuelas, piscinas, servicios de transporte público, o containers que recogen residuos han de ser sometidos a frecuentes desinsectaciones. Pero también los hidrocarburos procedentes de la combustión de gasolina a través del tubo de escape de los coches son un contaminante ya que actúan como disruptor endocrino y contienen metales pesados como el plomo. Al uso extendido de las aplicaciones de insecticidas se une la procedente de emisión de gases de otros gases como óxido nítrico, el anhídrido carbónico, y los sulfatos procedentes de la industria química

o de las altas concentraciones de vehículos en las autopistas y autovías. Tanto en el caso del agua como en el del aire podríamos hablar de una verdadera globalización de la contaminación.

Alimentos

Los alimentos pueden contener algunos de los productos orgánicos persistentes que se disuelvan en medios grasos (liposolubles) como la carne, el pescado, la leche y derivados, de los medios en los que viven los animales que luego se utilizan para el consumo humano. También en casos de fraude contra la salud pública, se han descubierto contaminaciones por uso de piensos para cuya fabricación se han utilizado aceites industriales (recuérdese el caso de los pollos belgas) o antitiroideos, derivados estrogénicos, clenbuterol, u otros para simular un peso más alto de los animales en el momento de llevarlos al matadero. La presencia de contaminantes en los alimentos es una preocupación constante de las autoridades sanitarias y trabajo de vigilancia epidemiológica de la salud pública en cumplimiento del Convenio de Estocolmo que pasamos a describir. Los resultados de la presencia de contaminantes del Convenio de Estocolmo en Catalunya fueron publicados durante el año 2006 en el "Butlletí Epidemiològic de Catalunya"⁴. En estudios hechos en Estados Unidos por la agencia que controla la salud ambiental (EPA), la ingesta de dioxinas y bisfenoles policlorados (PCB) procedía en un 37 % de productos lácteos, y en un 26 % del pescado, seguidos de las conservas de atún y del pollo.

Convenio de Estocolmo.

El denominado Convenio de Estocolmo de 2001, ratificado en el año 2005, definió doce productos cuya eliminación sería prioritaria para todos los países del mundo dados sus efectos tóxicos, su presencia en muchos nive-

les de medio ambiente y su persistencia en el interior del cuerpo humano, dado que todos ellos son productos organoclorados. Se denominó a estas sustancias Contaminantes Orgánicos Persistentes (COP) (en inglés, POPs, Persistent Organic Pollutants). Estos productos son: aldrín, PCB, clordano, DDT, dieldrín, dioxinas, endrín, furanos, heptacloro, hexclorobenceno, mirex y toxafeno.

En Catalunya desde el año 2005, representantes del Departamento de Salud, junto con otros representantes del DARP (Departament d'Agricultura, Ramaderia i pesca), CSIC (Consell Superior d'Investigacions Científiques), ACA (Agencia catalana de l'Aigua) i ARC (Agència de Residus de Catalunya) y otros organismos, bajo la coordinación del Departament de Medi Ambient i Habitatge, trabajan en la vigilancia y el control de los contaminantes del Convenio de Estocolmo desde distintas vertientes: vigilancia de los alimentos, reducción de emisiones al medio ambiente, identificación y localización de las fuentes o sustitución de las sustancias contaminantes por otras inocuas.

Efectos negativos para la salud

- Teratógenos
- Genotóxicos
- Inductores de cambios en la salud reproductiva y en el desarrollo del feto
- Disruptores endocrinos
- Carcinogénicos
- Neurotóxicos
- Hipersensibilidad química múltiple
- Inductores de procesos autoinmunes y alteraciones de la inmunidad
- Inductores de fatiga crónica y de fibromialgia.

Todos los efectos son negativos para la salud, pero los cuatro primeros afectan también a la salud del feto en el caso de embarazo, y los seis últimos afectan sobre todo a la salud de las personas expuestas. Sin ánimo de ser exhaustiva, y dado el resto de ponencias que se exponen en este ciclo me centraré en la siguiente exposición a relatar las correlaciones que se han establecido en la literatura científica en relación a los productos cancerígenos y el tipo de cáncer que pueden producir, así como los riesgos de la exposición a insecticidas desde el punto de vista del análisis de la literatura científica como de la experiencia concreta de formar parte del equipo investigador que desde hace 10 años empezó a detectar en Catalunya personas expuestas y afectadas por la exposición laboral por accidentes de trabajo a los insecticidas.

Exposición a productos químicos y riesgo de cáncer.

Ha sido una de las correlaciones que aunque difíciles de obtener han cambiado el panorama de la prevención en salud laboral por permitir unas mejores estrategias de prevención. El CAPS (Centro de Análisis y programas Sanitarios) fue pionero en la divulgación de estas correlaciones en el Quadern CAPS publicado en el año 1987⁵. Desde la década de los 80 se empezó a conocer que la exposición a herbicidas como el Clorfenoxi podía producir sarcomas de tejidos blandos, la exposición a creosotas cáncer de piel, la exposición a dibromo cloropropano incremento de cáncer de pulmón, el dibromuro de etileno incidía en los linfomas, y el óxido de etileno en la aparición de leucemias, y cáncer de estómago y pulmón.

La exposición a formaldehído ampliamente usado en la industria de la madera, del mueble, en industria papera, textil, producción de plásticos, en

hospitales y laboratorios, puede tener consecuencias carcinogénicas amplias. Puede producir Enfermedad de Hodgkin, leucemias, cáncer de boca, faringe, pulmón, faringe, pulmón, nariz, próstata, nariz, vejiga de orina, cáncer de colón, de riñón, de piel y tumor cerebral.

La exposición a aceites minerales no tratados se ha asociado a la producción de cáncer de piel, escroto, nariz y senos, pulmón, vejiga, cáncer de colón, cáncer de faringe y cáncer de boca. En una correlación inversa y revisando las causas de cáncer de páncreas que está incrementándose entre los trabajadores expuestos a diversas sustancias químicas con un RR (Riesgo relativo) de 12.0 para la exposición de Nitrophenol, de 7,4 para personas expuestas a DDT más de 47 meses, de 5,0 para personas expuestas a ethylan, de 4,8 para personas expuestas algunas veces a DDT frente a las que no han estado expuestas nunca, de 4,5 para personas expuestas a nitrophenol, de 4,1 para personas expuestas a tetracloruro de carbono, y de 4,1 para personas expuestas a Dinocap⁶.

El incremento del cáncer ocupacional entre las mujeres.

Ha sido difícil evaluar el incremento en cáncer ocupacional en el sexo femenino, debido la inexistencia de trabajos de investigación en este campo en que se incluyan mujeres, tal como demostramos que había ocurrido con los problemas cardiovasculares de las mujeres.

Una revisión de 1.233 trabajos epidemiológicos sobre cáncer ocupacional publicados entre 1971 y 1990 puso de manifiesto que sólo un 14% presentaban algún análisis de resultados con mujeres blancas y el 2% con mujeres de otras etnias⁷. Por esta razón los documentos que se presentaron en el primer Congreso de Baltimore sobre

Salud de las Mujeres: Ocupación, Cáncer y Reproducción, fueron en su mayoría revisiones, y estudios deductivos más que estudios originales en que se estudiaran los problemas específicos de las mujeres en relación a sus trabajos.

La segunda conferencia de 1998 ya puso de manifiesto algunas relaciones causales que no habían sido relacionadas anteriormente: la exposición laboral y el incremento de cáncer de pulmón entre mujeres no fumadoras en Europa; el posible papel de los disolventes en la etiología del cáncer de mama y el cáncer de riñón; el incremento de melanomas, cáncer de vejiga urinaria entre las mujeres agricultoras en Italia; y el aumento de riesgo de cáncer de ovario, estómago y esófago entre mujeres expuestas al benceno, talco contaminado con asbesto, y otros productos en la industria de impresión en Rusia.

La última conferencia del 2002 estrechó el cerco en las relaciones entre incremento de cáncer y ocupación. Se confirma la relación entre mujeres que presentan leucemia y la exposición a benceno, otros solventes, cloruro de vinilo, fármacos antineoplásicos, pesticidas, empleadas de industrias de proceso de alimentos, industria textil o de la confección. Se observa incremento de cáncer de pulmón entre las mujeres expuestas a asbesto, metales (como arsénico, cromo, níquel y mercurio), trabajadoras de manufacturas de vehículos a motor, servicios de comidas, o cosmetología y peluquerías. El cáncer de vejiga urinaria se incrementa entre mujeres que trabajan en tintorerías, industria textil, de plásticos, de la piel, en la utilización de pinturas, limpieza en seco, y trabajadoras de la asistencia sanitaria. Los tumores cerebrales son más frecuentes entre trabajadoras de peluquerías, asistencia sanitaria, industrias químicas, industrias de plásticos y manufacturas

electrónicas y de computadores⁸. Los trabajadores de laboratorios biomédicos de Israel seguidos de 1960 a 1997⁹ presentan un incremento de cáncer de tiroides, de ovarios y de mama entre mujeres, y de próstata, melanoma y leucemia entre hombres. En las industrias de curtidos de Bielorrusia las mujeres presentan un incremento de cáncer de páncreas, de cuerpo y cérvix uterino, melanoma y cáncer de riñón¹⁰. Los embarazos entre médicas que trabajan en la especialidad de anestesia tienen más factores de riesgo con niños con bajo peso al nacer, índice más alto de mortalidad perinatal, e incremento de hijos con malformaciones congénitas del sistema cardiovascular¹¹⁻¹². Estos mismos autores ponen de manifiesto que los estudios sólo entre hombres no son suficientes para describir los riesgos entre las mujeres ya que existen muchas diferencias: relacionadas con la genética, el metabolismo y otros factores hormonales; relacionadas con los tipos de trabajos y las diferencias de distribución de tareas en un mismo trabajo, ya que no es lo mismo en el trabajo de jardinero/a transportar plantas en vehículo de tracción mecánica como hacen los hombres, o plantarlas una a una, con la consiguiente inhalación de pesticidas y contacto físico con ellos; relacionadas con el uso y eficacia del equipo protector suministrado ya que a las mujeres se les da un equipo con menor protección o no reciben ninguno; relacionadas con factores relacionados con las tareas que se desarrollan fuera del trabajo; o riesgos relacionados con el cáncer ginecológico o la salud reproductiva que no pueden ser estudiados entre hombres.

Se han descrito también efectos sobre la función tiroidea en personas de Flix (Catalunya) entre las mujeres y no en hombres. La función tiroidea estaba disminuida entre las mujeres que habían estado expuestas a Hexclorobenceno y PCB en fábrica,

frente a las que no habían trabajado. Los niveles de los dos productos en sangre se correlacionaban con la disminución del T4 libre y con el aumento de la TSH, indicadores de hipofunción tiroidea.

Susan Kennedy concluye que en la epidemiología de la valoración de las exposiciones a productos ambientales y posibles cancerígenos, se deberán explorar si existen diferencias de género, tanto por el tipo de trabajo realizado, como por las prácticas de trabajo y medidas protectoras, como por la necesidad de utilizar instrumentos de medida de las exposiciones sensibles a la diferencias de sexos, así como en la valoración de diferencias sobre las salud de las y los trabajadores que puede ser diferente. Las sustancias químicas liposolubles son más fáciles de acumular en las personas con más tejido graso (precisamente el sexo femenino presenta casi un 15 % de materia grasa superior al masculino) lo que hace a las mujeres que sean posibles bioacumuladores químicos de los productos que están en el medio ambiente y en los lugares de trabajo.

La exposición laboral o accidental a pesticidas y los efectos sobre la salud a corto y largo plazo.

Afecta en primer lugar a la población de trabajadores y trabajadoras de la agricultura, y a veces según una mala manipulación o por falta de información a sus familias y con más riesgo pueden afectar a los niños de corta edad e incluso durante el desarrollo fetal. Aunque en el mundo desarrollado los trabajos agrícolas son realizados en su mayoría por hombres, en África subsahariana y las zonas menos desarrolladas del mundo, el 75% del trabajo agrícola lo hacen mujeres. En estas zonas menos desarrolladas se están utilizando insecticidas que como

el DDT ya han sido prohibidos en el mundo occidental desde 1972. Afecta también a los trabajadores y trabajadoras que los fabrican, que los manipulan, que los aplican. Y pueden producir efectos sobre la salud a los trabajadores y trabajadoras de centros laborales en los que se han aplicado insecticidas sin seguir normas de aplicación, o sin respetar los métodos inocuos de limpieza posteriores a la aplicación. Por último la exposición más sutil y continuada se debe a la contaminación de agua y alimentos por pesticidas¹³ (Porta 2002).

· Cáncer y exposición ocupacional a pesticidas.

Los insecticidas organoclorados se han relacionado con el incremento de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas y con el incremento de riesgo de linfoma no hodgkiniano y Leucemia entre agricultores en Italia¹⁴. Uno de los primeros estudios que analizó la mortalidad en agricultores entre los años 1970-1979, señaló respecto a trabajadores de otras industrias que la mortalidad por linfoma no-hodgkiniano era muy elevado con una OR (Odd Ratio) de 11,2; seguido por el incremento de cáncer de riñón con una OR de 9,0, de cáncer de próstata con una OR de 2,1 y de cáncer de colon con una OR de 1,9¹⁵.

Posteriormente, un análisis de la mortalidad entre granjeros y granjeras¹⁶, que señala por primera vez diferencias de mortalidad entre sexos, puso de manifiesto el incremento de riesgo de cáncer de mama entre varones que trabajan en granjas con una OR de 1,72; de cáncer de testículos con una OR de 1,32; de cáncer de páncreas con una OR de 1,20; de melanomas con una OR de 1,22, y de cáncer de próstata con una OR de 1,14. En cambio, entre las mujeres que trabajan en granjas el cáncer de estómago fue el que produjo mayor mortalidad con una OR de 1,88,

seguido por el cáncer de riñón con una OR de 1,44, del melanoma con una OR de 1,18, y del mieloma con una OR de 1,10.

Entre la mortalidad en trabajadores expuestos a herbicidas del tipo Phenoxy, encontramos una alta incidencia de cáncer del sistema respiratorio con una SMR de 3,2; de cáncer de mama en hombres con una SMR de 2,56, y de mama entre mujeres expuestas al herbicida de 2,16; de sarcoma de tejidos blandos con una SMR de 2,03; de cáncer de riñón con una SMR de 1,6; de linfoma no-hodgkiniano con un SMR de 1,35 y de mieloma con un SMR de 1,21¹⁷.

· Cáncer infantil por exposición parental a pesticidas.

El efecto genotóxico de los pesticidas se ha puesto de manifiesto por el incremento de la presencia de muchos tipos de cáncer entre los hijos e hijas de los trabajadores agrícolas que han estado expuestos y expuestas a pesticidas. Varias revisiones han puesto de manifiesto un incremento del cáncer testicular con una OR de 8,5¹⁸, de los sarcomas de Ewing con una OR de 7,8¹⁹; de los tumores cerebrales con una OR de 6,7²⁰, de los tumores de Wilms con una OR de 3,24²¹, de las leucemias con una OR de 2,5²², y del osteosarcoma con una OR de 2,1 (19). Los trabajos que correlacionan estos tumores con la exposición de los padres a los pesticidas han supuesto una razón más para limitar las exposiciones repetidas que aunque aparentemente no perjudiquen la salud de los padres y las madres, sí afectan a la espermatogénesis y la carga genómica de los óvulos.

· Exposición doméstica a pesticidas y cáncer infantil.

Gracias a la recopilación de trabajos y

estudios que la profesora Marion Moses ha realizado en su centro de estudio para la investigación sobre la exposición a pesticidas en San Francisco (California) ha podido demostrar que determinados tipos de cáncer y tumores son más frecuentes entre niños y niñas que han sido expuestos en sus hogares a la presencia de pesticidas. Los más frecuentes con una OR mayor de 3,2 son el sarcoma de tejidos blandos, leucemias, tumores cerebrales, linfomas, tumor de Wilms, y cáncer testicular²³.

• **La salud reproductiva en peligro. El incremento de las malformaciones congénitas y exposición a pesticidas.**

Entre las madres expuestas a insecticidas en su lugar de trabajo se han encontrado incrementos de prematuridad, abortos espontáneos, bajo peso al nacer, y niños con una disminución del perímetro craneal. También se ha descrito incremento de malformaciones congénitas sobre todo de las genitales, con un aumento de epispadias, hipospadias y testículos en ascensor, porque su tamaño es más reducido. Se han descrito también el incremento de nacimientos con anencefalia, presencia de espina bífida, e incrementos de malformaciones de paladar y de labio leporino. En la zona de Iowa se ha descrito un gran incremento de la frecuencia de labio leporino, nueve meses después de la aplicación de insecticidas en los campos²⁴. Es muy interesante la siguiente revisión publicada en el 2006 sobre el efecto de la exposición a pesticidas y la disrupción de la función hormonal del sistema reproductivo de las mujeres²⁵. La disrupción se puede presentar en todas las fases de la regulación hormonal: en la síntesis, en la liberación y almacenamiento, en el transporte y eliminación, en el recono-

cimiento de la hormona y el receptor y su acoplamiento, en la activación hormonal postreceptor, en la función tiroidea y en el sistema nervioso central. La exposición a pesticidas también produce una disminución de la espermatogénesis, y una interferencia con la ovulación y con el déficit de fase luteínica, por lo que incrementa la esterilidad femenina y masculina.

• **La enfermedad de Parkinson y la exposición a pesticidas.**

La exposición a herbicidas está relacionada con la presencia de enfermedad de Parkinson, con una OR de 4,10. La exposición a insecticidas se relaciona con una OR de 3,55, y en general el trabajo en la agricultura incrementa la aparición de la enfermedad de Parkinson con una OR de 2,79, según un estudio realizado en Michigan en 1998²⁶. También se ha descrito en Alemania un incremento de la incidencia de enfermedad de Parkinson entre los trabajadores que utilizan organoclorados, fosfatos alquilados y preservantes de la madera²⁷.

De lo general a lo concreto. Estudio de exposición a insecticidas aplicados en lugares de trabajo¹.

Conocemos desde hace tiempo las dificultades que tiene la ciencia biomédica para tomar en consideración los problemas de salud de las mujeres. Desde la invisibilidad de los síntomas y patologías cardiovasculares (Healy B, 1991²⁸), por la ausencia de mujeres en las cohortes de investigación de la década de los 80 a los 90, hasta la invisibilidad de los problemas de salud en relación con las condiciones de trabajo, precisamente por la ausencia de investigaciones en salud ocupacional

en las que se incluyan mujeres (Messing K, Seifert A.M²⁹). En atención primaria es más probable que una queja sea considerada en primer lugar como psicósomática si la persona que la presenta es del sexo femenino (25 % de demandas de mujeres frente a 9% de las de hombres fueron consideradas psicósomáticas) (Bernstein, 2001³⁰).

El sesgo de género en atención sanitaria se ha debido a la falta de investigación en morbilidad diferencial y a la visión androcéntrica que tiene al varón como norma. La rigidez de la visión centrada sólo en el hombre ha producido sesgos en el momento del diagnóstico, tanto por considerar que enferman igual hombres y mujeres, cuando hay diferencias, como por considerar, inversamente, que como son diferentes no pueden tener problemas similares, o bien por no tener en cuenta los condicionantes bio-psico-sociales de las enfermedades (Valls-Llobet, 2001)³¹. Además de los sesgos en los diagnósticos, también se han producido sesgos de género en los métodos de exploración, en la valoración de la normalidad en los análisis clínicos, y en la aplicación de terapias sin ninguna diferenciación por sexo, ni en dosis ni en vía administrada. El proceso que vamos a relatar es el de la visibilización de la sintomatología de mujeres expuestas en el lugar de trabajo a la aplicación de insecticidas sin cumplir normas de seguridad, a la demostración de que sus síntomas no eran "históricos" o "psicósomáticos" sino a demostrar su relación con la exposición en el lugar de trabajo, el proceso de colaboración entre las mujeres afectadas, los sindicatos que las representaban, los expertos y expertas que elaboraron protocolos de diagnóstico y cuestionarios para detectar las personas afectadas en las exposiciones y los juristas que han conseguido las indemnizaciones en los tribunales de justicia. En definitiva

¹ Conste el agradecimiento a la colaboración de N. Moreno, F. López Crespi, J. Obiols, J. Márquez, J. Brosa, J. Peña, M. Juncadella y M. Baselga, sin cuyo trabajo y colaboración no se hubiera podido detectar la magnitud y extensión de este problema.

el proceso seguido desde la invisibilidad hasta la indemnización.

· La historia de las primeras exposiciones

El 8 de Agosto de 1994 en un laboratorio de microbiología de un hospital (edificio cerrado sin posibilidades de ventilación) de tercer nivel, aparecen hormigas. La empresa contratada para las desinsectaciones realiza una primera aplicación de insecticidas durante el final de semana, y los/las trabajadoras se sintieron bien al volver al trabajo. La plaga de hormigas se volvió a presentar el 21 de Agosto. Al día siguiente se realizó una segunda aplicación de insecticida que en palabras de la empresa "acabaría con todos los problemas". El 23 de Agosto los trabajadores (todas mujeres, enfermeras o técnicas de laboratorio) acuden a su lugar de trabajo. Sienten que el ambiente es irrespirable, y empiezan a sentirse mal. Aprecian irritación de garganta, nariz y ojos, tos irritativa que no mejora al salir de la habitación, sensación de náuseas, dolor abdominal, y estado de confusión mental. Las personas expuestas fueron 36, pero unas diez trabajadoras se sienten muchos peor desde el primer momento.

· La reacción del equipo de prevención.

Las trabajadoras acuden al servicio de medicina preventiva del mismo Hospital, donde en un primer momento se atribuyen los síntomas a fenómenos alérgicos individuales y no se recomienda que abandonen el lugar de trabajo ya que el servicio niega que exista ninguna clase de toxicidad. Dada la repetición de los síntomas a la semana siguiente, los trabajadores se cambian de lugar de trabajo a otro piso en la planta superior y la planta se limpia con una máquina de vapor caliente.

Las trabajadoras desplazadas y otras que no habían sido expuestas los primeros días empiezan a sentirse mal, con calambres, parestesias en extremidades y confusión mental, pérdidas de memoria, o empeoran de los síntomas respiratorios y neurológicos que presentaron el primer día. Acudieron de nuevo al servicio de medicina preventiva del hospital, que diagnosticó a las mujeres afectadas de "personas hipersensibles y nerviosas" y a todo el conjunto de afectadas como "fenómeno de histeria colectiva". En cambio, durante el mes de septiembre del año 1994 el Centro de Seguridad y Condiciones de Salud en el Trabajo (CSCST, que depende de la Consejería de Trabajo de la Comunidad Autónoma catalana, recibió una consulta del grupo de trabajadoras afectadas, por la aparición y persistencia de sintomatología posterior a tratamientos con plaguicidas en sus lugares de trabajo. En el momento de la consulta se desconocían los productos que se habían aplicado en sus lugares de trabajo. La certificación de la casa aplicadora, que se emitió posteriormente a la consulta, certificaba el uso de un solo producto (piretroide), a pesar de que analíticas posteriores evidenciaban la presencia de algún otro producto.

· La formación de la alianza de CAPS Y CC.OO.

La Dra. Neus Moreno, especialista en salud ocupacional que forma parte de la dirección del Sindicato Comisiones Obreras (CC.OO.) y también es socia del CAPS, trabajaba en aquel momento en el Centro Nacional de Condiciones de Trabajo en contacto con la Dra. Francisca López y el Dr. Jordi Obiols (biólogo y farmacéutico), y ante la duda del producto alegado por la empresa aplicadora (piretroide), decidieron obtener muestras del polvo de la habitación y del filtro del aire acondicionado donde se encontraron

restos de DIAZINON (organofosforado), incluido en pequeñas microbolas de cera para que su diseminación fuera más lenta. Esto explicó la rápida diseminación al aplicar vapor caliente que extendió la exposición por la vía del aire acondicionado al piso superior e inferior de la primera planta afectada.

En este momento la acción del sindicato mayoritario en el hospital y del comité de empresa fue decisiva para agrupar a todas las personas afectadas y para poder recoger las muestras de polvo en las habitaciones y en el aire acondicionado, y para poder agrupar las personas expuestas y las afectadas. Dado que existía confusión en los primeros resultados y la abigarrada clínica que presentaban las personas afectadas, el sindicato realizó una consulta al CAPS, para saber si se podría objetivar la patología de las pacientes, ya que se continuaba considerando que sufrían un "síndrome de histeria colectiva" y es leas etiquetaba como tales.

· Objetivo del estudio

Se consideró que el objetivo era verificar la exposición y diagnosticar la afectación. Dado que los síntomas que presentaron las primeras afectadas eran de tipo neurológico, con gran confusión mental, pérdida de fuerzas, exceso de olfato y trastornos de la menstruación, y era muy difícil encontrar pruebas objetivas, el CAPS formó un grupo de expertos en colaboración con los responsables de salud laboral del sindicato CCOO, de expertos en salud laboral, y de expertos y expertas del CAPS, que habían estudiado a fondo morbilidad de mujeres. Las personas afectadas formaron también un equipo de trabajo para expresar lo más ordenadamente posible sus síntomas, y participar en el proceso de investigación. El primer paso fue verificar que en las aplicaciones se habían utilizado productos que podían producir toxicidad neurológica, y en segundo lugar

diagnosticar qué tipo de afectación fisiopatológica se había producido en las personas afectadas. Además, la diseminación de la información hecha por los sindicatos y las afectadas, participando conjuntamente en ruedas de prensa informativas, permitió conocer otros casos que fueron estudiados con la misma metodología.

Metodología

a. Sindicato y Centro de Seguridad y Condiciones de Salud en el Trabajo (CSCST). Formación de la muestra.

El primer incidente, que en aquel momento parecía excepcional, fue conocido a través de la información que diseminó el mismo sindicato entre sus delegados de prevención, y entre la ciudadanía por medio de ruedas de prensa y alianzas entre los abogados y las personas afectadas. Se empezaron a detectar series de casos afectados por la misma sintomatología, que ponían de manifiesto una serie de factores del uso de plaguicidas en los interiores que se deberían considerar en futuras aplicaciones para evitar accidentes similares.

Habitualmente se tratan con plaguicidas zonas que posteriormente son ocupadas por trabajadores y trabajadoras que han de desarrollar su actividad laboral, y en muchos edificios y zonas de trabajo no se dispone de posibilidades de ventilación exterior. En otros casos la presencia continua de personas hace que no se puedan plantear determinados tratamientos, y sin embargo se han efectuado con las personas trabajando en su interior. La ocupación posterior rápida y sin haber sido ventilados los locales en que se han aplicado los plaguicidas ha desencadenado problemas médicos a muchos trabajadores, y en algunos casos de forma inmediata.

La casuística que se ha recogido es de

trabajadores que han sido víctimas de exposiciones accidentales, aunque es necesario comentar que otros usuarios de los centros tratados, no sólo los trabajadores, han podido estar expuestos. Se ha de tener especial atención cuando estos usuarios pueden ser personas con características especiales: niños, personas con diferentes minusvalías, personas mayores, enfermos o gestantes. El número de accidentes que llegaron al CSCST no podía ser atribuido a la casualidad sino a la sistemática aplicación de plaguicidas ambientales (no tan sólo cuando existe alguna plaga) y a veces a las aplicaciones incorrectas. Nuestra cultura urbana hace que no se acepte la presencia de insectos o parásitos que en otras culturas se aceptan. En muchos casos sus picaduras producen molestias y la necesidad de tratamientos médicos. En otros casos (sanidad, industria alimentaria, hostelería etc.) su ausencia se hace imprescindible. También pueden ser vectores de enfermedades. Se ha estudiado un total de 16 incidentes, de los que se definieron 10 como brotes y los otros seis casos han llegado de forma individual. El número de casos registrados en el CSCST de Barcelona hasta finales del 2000 fue de 314, de los que 262 fueron mujeres (83,4%) y 52 hombres (16,6%)

b. Desarrollo de los cuestionarios

En el año 1998 se revisó el primer grupo de trabajadores que habían llegado al centro oficial (CSCSTB) por denuncia a la autoridad laboral a causa de las desinsectaciones que habían generado quejas en los trabajadores usuarios de los locales de trabajo. De la revisión de la casuística sobre este riesgo, con una experiencia acumulada de 8 incidentes y 86 trabajadores implicados en los primeros tres años, constatamos la conveniencia de racionalizar la caótica (aparentemente), rica, profusa y difusa semiótica que presentaban. Esta primera revisión

fue solicitada por el Departamento de Sanidad para dar cumplimiento a una moción aprobada por el Parlament de Catalunya para alertar a la red sanitaria catalana. La revisión en el CSCSTB de los historiales médicos de los primeros 86 implicados permitió recuperar una acumulación de 1.927 síntomas que se podía agrupar en 201 síntomas diferentes a los que llamamos primarios y que recogían textualmente las quejas de los trabajadores implicados.

En un trabajo consensuado por dos médicos y un Diplomado en enfermería según la similitud y analogía de sus expresiones, los 201 síntomas primarios fueron comprimidos, agrupados y reducidos a 58 síntomas a los que nombramos "tipificados". Estos definieron los 58 ítems del Cuestionario Barcelona-Plaguicidas que así quedó diseñado. Esta reducción eliminaba la anárquica profusión semiótica primaria, facilitando la manipulación y al mismo tiempo evidenció una afectación difusa de casi todos los sistemas del organismo humano. Con la hipótesis de una fisiopatología neurógena, que era plausible teniendo en cuenta la toxicología de los insecticidas y que eran evidenciados por los resultados de los primeros estudios clínicos realizados en un servicio de Neurofisiología Hospitalaria (Hospital de Bellvitge) consensuadamente con un neurofisiólogo se clasificaron los síntomas tipificados fisiopatológicamente según el sistema orgánico del que podían ser expresión patológica. Cada uno de los 58 síntomas fue asignado a 14 sistemas que se definieron como posibles afectados y efectores responsables de su manifestación clínica.

Diseñado así el cuestionario Barcelona-Plaguicidas ha recibido una doble evaluación, una primera para comprobar su aplicabilidad, y otra para comprobar su utilidad. La evaluación primera se hizo aplicándolo a trabajadores aparente-

mente normales, como controles no expuestos a plaguicidas. Estos trabajadores aparentemente normales y sanos eran usuarios de un Circuito de Reconocimientos Médicos del CSCST de Barcelona. Esta evaluación se hizo dos veces: en mayo de 1998 con un grupo control de 86 aparejados con el grupo de implicados expuestos, y posteriormente se hizo otra comparación con un grupo doble de controles, un total de 172 controles. Por cada implicado dos controles apareados aleatoriamente por edad y sexo.

Con muestras de los controles -aleatorias y estratificadas por sexo, y grupos de edad- similares a las de los 86 implicados se compararon los resultados del cuestionario entre los dos grupos. En las dos comparaciones se constató la total aplicabilidad del Cuestionario. Era bien aceptado por los contestantes, se entendía y auto-contestaba en un tiempo medio de 20 minutos. Al hacer la explotación de los resultados se constató que para los síntomas de 12 ítems había diferencias significativas entre los controles y los implicados. Estos síntomas son los que se definieron como síntomas cardinales.

c. CAPS. Procedimientos diagnósticos.

Dada la sospecha de exposición a organofosforado que mata las plagas paralizando el sistema nervioso, disminuyendo los niveles de colinesterasa sérica y aumentando los niveles de acetilcolina, el primer objetivo fue objetivar si el sistema nervioso central estaba afectado. Las pruebas habituales como EEG y EMG no fueron concluyentes porque no estaban alteradas en todos los casos y porque sólo permiten detectar la afectación de troncos gruesos del sistema nervioso periférico. La colaboración del equipo de neurofisiología del Dr. J. Peña y después de la Dra. M. Juncadella y el Dr.

Ruben, aplicó una batería de pruebas que evalúan la función atencional, la función ejecutiva, la memoria y velocidad de procesamiento de la información, y que permiten analizar la pérdida fina de funciones cognitivas y de memoria, y objetivar problemas de pérdida de actividad del sistema nervioso central (se utiliza en el diagnóstico precoz del Alzheimer). También se realizaron potenciales evocados, sensoriales, visuales y acústicos RNM y SPECT.

La afectación de mucosas y árbol respiratorio se objetivó con exploración clínica y test de metacolina. La exploración de la posible disrupción endocrina, con batería de análisis que detecte disfunción hipofisaria e hipotalámica (GH, IgF1, Somatostatina, TSH, FSH, LH). Los trastornos menstruales con los niveles de 17-beta-estradiol y progesterona el día 22 del ciclo, y la curva de temperatura basal en mujeres y la testosterona total y libre en varones. La alteración de la inmunidad descrita en las exposiciones crónicas a organofosforados, con los ANA (Anticuerpos antinucleares y anticuerpos antitiroideos). La fatiga crónica, posible por la afectación mitocondrial directa de los organofosforados (Moreno, 1990), analizando la clínica por si cumplía los criterios de Fukuda, determinando los niveles de ácido láctico y pirúvico, y el test NIRS (Near-Infrared Spectroscopy).

Cuadro 1

Personas expuestas: 681	Mujeres 518 (75,9%) Hombres 163 (23,6%)
Personas afectadas: 302	Mujeres 291 (96,3%) Hombres 11 (3,7%)
Levemente afectadas.....	52 Mujeres y 7 Hombres.
Moderadamente afectadas....	107 Mujeres.
Gravemente afectadas.....	132 Mujeres y 4 Hombres.

Resultados. Las exposiciones.

a. Los diagnósticos.

El número total de personas expuestas hasta 2005 ha sido de 681, de las cuales 302 han resultado afectadas, (291 mujeres y 11 varones). (Cuadro 1).

Aunque inicialmente la clínica de las personas afectadas era muy abigarrada y se presentó de forma insidiosa, los síntomas que afectaban al sistema respiratorio y neurológico, se presentaron desde el primer momento de la exposición, y los que afectaban al sistema endocrinológico, autoinmune, y las alteraciones hipofisarias se presentaron de dos a cuatro meses después de la exposición o de las reexposiciones iniciales. Los síndromes iniciales se produjeron por la inhibición de la colinesterasa sérica que producen los organofosforados, que paralizan así el sistema nervioso de los insectos, incrementando los niveles de acetilcolina. (Namba, 1971; Coye 1986, Joffe 2001, Ranjabar 2002) y producen síntomas por el estímulo de los receptores nicotínicos y muscarínicos.

Para clarificar la aproximación clínica y los tratamientos hemos clasificado³³ la clínica que han presentado las personas afectadas en seis síndromes:

Síndrome respiratorio. Se manifiesta

con irritación de la mucosa nasal, bucal y faríngea, mucosidad nasal y bronquial, tos, dolor al tragar, disnea, salivación, lagrimeo y excitación del olfato. Lo presentó el 100% de las personas afectadas desde el primer momento de la exposición. La exploración clínica mostró faringes enrojecidas, hiperactividad bronquial, y test de metacolina positivos. Los síntomas eran parecidos a los descritos por la exacerbación de los receptores muscarínicos por el exceso de acetilcolina.

Síndrome neurológico. Se manifiesta con la presencia inicial de un estado de confusión mental, dolor de cabeza frontal, pérdida de rapidez de respuesta, pérdida de memoria y de capacidad de concentración, calambres y parestias en extremidades superiores e inferiores, pérdida de fuerza muscular y sensación de fatiga. Esto síntomas se presentaron inmediatamente después de las exposiciones y empeoraron progresivamente en las personas que habían estado reexpuestas aunque fueran con dosis bajas. Este síndrome ha sido descrito ya en la literatura como afectación crónica del sistema nervioso central inducido por organofosforados³⁴. El síndrome se ha presentado en el 100% de las personas afectadas. Las exploraciones clínicas han dado como resultado un enlentecimiento de los potenciales cognitivos y visuales, resultados alterados del test neuropsicológico, lentitud del flujo sanguíneo en la zona temporal y frontal objetivada por el SPECT, y alteraciones en la Resonancia Magnética cerebral con pérdida de mielina que se observa en un 60% de casos un año después de la exposición.

Síndrome de disrupción endocrina con exceso de secreción de estrógenos. Se manifestó en las mujeres afectadas con metrorragias, que se presentaron un mes después de la exposición, ciclos menstruales más cortos, presencia de coágulos, presencia o agrava-

ción del Síndrome Premenstrual, incremento de la mastopatía fibroquística, y medio año después incremento de fibromiomas uterinos. En los varones se observó dificultades en la erección, e impotencia sexual. En la exploración se encontró incremento de 17 beta estradiol en segunda fase del ciclo, deficiencia de progesterona, anemia y deficiencia de las reservas de hierro (ferritina bajas).

Síndrome de parasimpaticotonia hipotalámica con hipersecreción de hormona de crecimiento: Medio año después de las primeras exposiciones se observó en algunas personas expuestas un crecimiento del tamaño de los pies, ya que aumentaron un número en el tamaño de los zapatos que utilizaban. Al estudiar las hormonas hipofisarias se observó el incremento de la secreción de hormona de crecimiento (GH), dos o tres veces por encima de los valores normales, pero sin llegar a cifras compatibles con las observadas en la acromegalia. La secreción de IGF1 estaba disminuida, y la de somatostatina, el factor inhibidor de la GH, estaba disminuida o abolida en la mayoría de los casos. La exploración de la hipófisis señaló incremento del tamaño en un 30% de casos, y en diez personas que estuvieron expuestas a repetidas exposiciones, se ha tenido que extirpar una

tumoración hipersecretora de GH.

Síndrome de estimulación de autoinmunidad. A los seis meses de las primeras exposiciones, las personas afectadas desarrollan un incremento de fenómeno autoinmunes, con la aparición o incremento de títulos de anticuerpos antinucleares, anticuerpos antitiroideos, anticuerpos anticitomegalovirus, y anticuerpos antiEpstein-Barr. El hipotiroidismo se ha desarrollado en un 73% de las personas afectadas, y el hipertiroidismo en un 5%, cifra tres veces mayor que la población normal.

Síndrome de fatiga crónica (SFC). Al 80% de las personas afectadas se pudo diagnosticar a los seis meses un síndrome de fatiga crónica, que cumplía los criterios de Fukuda con alteración de la función mitocondrial, con bajos niveles de la secreción del ácido pirúvico, reflejando el daño mitocondrial directo que pueden provocar los organofosforados, tal como demostró Moreno (1990).

Hipersensibilidad Química Múltiple (HQM) o Intolerancia Ambiental idiopática³⁵. Un 70% de personas expuestas han desarrollado un síndrome de hipersensibilidad química múltiple, que persiste doce años después de la primera exposición. Esta afecta-

Cuadro 2

CONDICIONES QUE HAN AGRAVADO LAS EXPOSICIONES	
Aplicación en superficies absorbentes	100%
No se dan medidas de seguridad en las zonas tratadas	100%
Escasa información a las trabajadoras	93,8%
Limpieza posterior no correcta	84%
Tratamientos repetidos y preventivos	78,6%
Ventilación no correcta después de la aplicación	75%
Períodos de de seguridad desconocido, o no respetados	65%
Aplicación de ingredientes no autorizados	62,5%
Aplicación con personas presentes en la habitación	38,3%
Empresas aplicadoras no registradas	25%

ción ampliamente invalidante les impide poder acudir a centros comerciales, centros de ocio o desplazarse en determinados transportes públicos. Se reproducen síntomas ante muy diversos tipos de aerosoles, colonias, y otros productos volátiles. Se alteran el EEG y el SPECT funcionales. No se altera morfológicamente el sistema nervioso central a menos que sean organofosforados o neurotóxicos.

La afectación fue mucho mas intensa y las consecuencias sobre la salud fueron peores para las personas que fueron expuestas a dosis bajas y repetidas. Los síndromes más invalidantes para las personas afectadas han sido el COPIND, el SFC, y la HQM, ya que les impide realizar cualquier tipo de trabajo, por lo que su invalidez ha requerido indemnización. Un 20% de casos que pudieron ser tratados a la semana siguiente de las exposiciones se pudieron recuperar, aunque se ha observado una sensibilización a la exposición a organofosforados en lugares públicos (transportes públicos, restaurantes...).

b. Riesgos observados en las exposiciones

Para intentar evitar el incremento cre-

ciente de exposiciones que eran lesivas para las personas expuestas el equipo de expertos y expertas, junto con los representantes sindicales elaboraron un índice con la descripción de las exposiciones para conocer las causas más comunes que hicieron más persistente la exposición. Destaca sobre todo la aplicación en superficies absorbentes como moquetas, alfombras, cortinas, o papel, que hacen persistir la presencia de insecticidas en las habitaciones. La escasa información de las trabajadoras y trabajadores de los riesgos de la aplicación de insecticidas para su salud, y el hecho de que se han hecho muchos tratamientos preventivos con las personas que trabajaban en los lugares de trabajo, sin avisarlas y sin ventilar las habitaciones, han sido uno de los graves problemas detectados en escuelas, centros sanitarios, hoteles y juzgados.

Los plazos de seguridad para la aplicación de productos organofosforados y sobre todo de los que también contienen cloro, como los clorpirifos, no está bien establecido en relación con las posibles reexposiciones, por su especial persistencia en el tiempo (referencia), como se ha constatado en un estudio³⁶ en el que la persistencia del

clorpirifos activo encima de los juguetes de una guardería era de más quince días, cuando el plazo de seguridad establecido para el producto era de 48 horas como máximo. Las normas de seguridad exigen que nunca estén presentes personas en la habitación cuando se aplique el producto, y hemos constatado que a través del aire acondicionado se puede diseminar la exposición ambiental a las plantas superiores e inferiores. No se considera la difusión del producto a través de la ventilación en edificios cerrados.

Las personas más gravemente afectadas fueron las que fueron sometidas a varios días de la misma exposición, las que tuvieron que limpiar las zonas en que se había aplicado insecticida sin precauciones como mascarillas o guantes, y utilizando productos de limpieza clorados, cuando sólo se puede limpiar con agua, y las personas que habían estado sometidas a reexposiciones por utilizar los productos mensualmente con las trabajadoras o trabajadores en el interior.

c. Los resultados del cuestionario.

El análisis del cuestionario muestra que los síntomas de 12 ítems diferen-

Cuadro 3

Prevalencias porcentuales de la semiótica cardinal en el colectivo de personas afectadas sobre 184 afectados que acumulan 680 síntomas cardinales

Orden	Síntomas cardinales	%
1r	Cefaleas	71,7
2n	Asténia – fatiga crónica	52,7
3r	Dificultades respiratórias	42,9
4t	Trastornos olfativos	35,3
5è	Alteraciones menstruales	31,3
6è	Trastornos gustativos	27,1
7è	Náuseas – vómitos	25,5
8è	Disestesias linguales	21,2
9è	Fasciculaciones musculares	18,5
10è	Astenia muscular	18,5
11è	Diarreas	14,1
12è	Disestesias orolabiales	14,1

Cuadro 4

Prevalencias sistémicas de los afectados sobre 314 afectados que acumulan 1439 sistemas afectados

Sistemas orgánicos afectados	%
1º II. Dérmico y mucosas. Síntomas Irritativos	97,2
2º I. Neuropsíquico del Sistema nervioso central	100
3º III. Propioceptivo de dolor	88,0
4º V. Exteroreceptores sensoriales	83,2
5º IV. Síntomas generales	72,8
6º VIII. Colinérgico secretor	54,9
7º VII. Propioceptivo sensitivo disestesias	52,7
8º XII. Digestivo	43,5
9º X. Respiratorio	42,9
10º VI. Neuromuscular del sistema nervioso Periférico	40,8
11º XI. Dérmico tegumentari síntomas no irritativos	32,6
12º IX. Menstrual	31,3
13º XIII. Cardiovascular	24,5
14º XIV. Excretor, urinario	24,5

cian significativamente los controles y los implicados. Estos síntomas son los que se definieron como síntomas cardinales. La segunda evaluación se hizo aprovechando los datos de 67 implicados -de los 86- que habían sido estudiados por el Servicio de Neurología Hospitalario. Se utilizaron los diagnósticos finales de neurofisiología que valoraban los casos estudiados en cuatro grupos: no afectado, afectado leve, afectado moderado, afectado grave como "Gold Standard". Con la técnica de las Curvas ROC se intentó encontrar los valores de corte sobre el número de síntomas tipificados, de los síntomas cardinales y de los sistemas afectados para obtener un triple criterio que permitiera definir con el resultado del cuestionario los casos de no afectación, los casos sospechosos de afectación leve, los casos sospechosos de afectación moderada y de afectación más grave. La importancia de definir a los "no afectados" resultó de gran utilidad para tranquilizar a los trabajadores asintomáticos en la actuación en el accidente y para discriminar en su aplicación, en diferentes tiempos, a los que eran candidatos de estudio neurofisiológico más profundo para no colapsar el servicio público hospitalario que realizaba el seguimiento.

Los resultados fueron buenos con unos valores de aceptable y suficiente especificidad y sensibilidad. Los resultados de este método objetivo de vigilancia de la salud reactiva han sido satisfactoriamente válidos. El cuestionario ha de ser aplicado en diferentes tiempos después de la exposición accidental. El tiempo de observación para la aparición de quejas está en 28 días. La persistencia de quejas al cabo de tres meses hace sospechar ya cierta irreversibilidad del proceso desencadenado.

Todos los calificados inicialmente como graves están en situación de invalidez permanente o en trámites para su calificación. No se ha detecta-

do ninguna contradicción en los casos de "no afectados" Puede haber más oscilaciones en las zonas medias de la clasificación, la discriminación entre leves o moderados puede tener más dificultades por lo que se exige posteriormente atención clínica más directa por servicios especializados.

d. El uso de los resultados

Acción de los sindicatos, asociación de afectadas y acción parlamentaria.

La asociación de personas afectadas, que se denominó ADQUIRA (Asociación de Personas afectadas por Productos Químicos y Radiaciones Ambientales), junto con representantes sindicales, y el grupo de expertos del CAPS, a la vista de los resultados, de la demostración de la afectación a corto, medio y largo plazo, y conocidas las condiciones que favorecen los resultados adversos se propuso diseminar la información entre la población laboral de Cataluña y España, y proponer iniciativas legales para que no se realizaran más aplicaciones de insecticidas sin el control adecuado.

Para ello se realizó la presentación de una interpelación parlamentaria sobre los casos por una diputada que formaba parte del grupo de expertos. Con ella se consiguió una moción (Marzo del 2001), para que las personas afectadas fueran seguidas en un centro sanitario público de referencia y se instó al Gobierno para que tomara medidas de control sobre las empresas aplicadoras y a los sindicatos para una mejor formación de los delegados de prevención. Este mismo grupo fue llamado por el Gobierno autonómico a colaborar para elaborar un Decreto para evitar la aplicación indiscriminada de insecticidas. Asimismo el CAPS y Adquira, y el Instituto de la Mujer del estado español, promovieron un curso de formación para el seguimiento de personas afectadas entre medicas

y médicos de toda España que se realizó en Mayo del 2005 que se han incorporado a la Red CAPS, de profesionales sanitarias en salud y genero que agrupa a unas 175 profesionales del estado español, y a las que se mantiene informadas de las novedades.

Junto con la red europea PAN (Pesticidas Action Network) se realizó un Congreso en Noviembre de 2005, donde se comunicaron los resultados de este estudio, y donde se comprobó que España y en concreto Cataluña era una de los países europeos con mayor utilización de insecticidas, por las cifras de ventas que nos proporcionaron otros miembros de la red europea, ya eran datos no accesibles para nuestro equipo desde España. La cooperación internacional ha permitido concretar las sospechas que ya tenía el equipo de investigación. La misma red está presionando al Parlamento Europeo para mejorar la llamada Iniciativa REACH, para la reevaluación de sustancias químicas ambientales en su repercusión sobre la salud humana. Dentro de esta reevaluación se constituyó un grupo de trabajo entre los expertos y miembros de la Cátedra de veterinaria de la UAB (Universidad Autónoma de Barcelona) para determinar los efectos de los clorpirifos en la salud humana ya que conocimos que la UE quería autorizar su utilización en lugares cerrados sin restricciones. Al cerrar este artículo, hemos conseguido que la misma casa comercial, después de conocer los estudios que señalan la persistencia del clorpirifos en lugares cerrados, retire dicha aplicación y sólo se autorizará la utilización del producto en agricultura y con medidas de protección para los agricultores.

Indemnización de los casos.

Las personas gravemente afectadas 132 mujeres y 4 hombres, que fueron expuestos accidentalmente en su lugar de trabajo o como en el caso de un

hombre (aplicador de insecticidas) que sufrió un volcado del producto en el interior de su furgoneta, o de otro varón aplicador, al que no dieron ninguna tipo de instrucción sobre medidas de seguridad y no utilizaba mascarilla ni guantes, solicitaron indemnización por accidente de trabajo. Después de fracasar en el intento de acuerdo, los abogados de los sindicatos se reunieron con el colectivo de afectadas y con los expertos que habían estudiado los primeros casos y decidieron entablar demandas judiciales.

Las demandas se establecieron en los juzgados de lo social, y en 8 casos en el Juzgado de lo PENAL. La dificultad legal radicaba en establecer la relación causa-efecto entre los síntomas que presentaban las personas afectadas y la exposición, tal como ha ocurrido con otros tipos de demandas judiciales para indemnización de trabajadoras (Lippel 2004). Las empresas aplicadoras negaban la utilización de productos como los clorpirifos u otros organofosforados y alegaban sólo la utilización de piretroides. Para ello se formó un equipo de trabajo entre las trabajadoras, los expertos y los abogados, que prepararon las exposiciones cuidadosamente y unieron fuerzas. Se ha conseguido ya los juicios de 68 afectadas, y la indemnización y de 38 casos con el reconocimiento de accidente laboral y la invalidez absoluta de 27 de las personas afectadas. Otros juicios están en marcha sin resultados todavía

La visibilización social.

Las sinergias mutuas entre afectadas (formación de Adquira), expertos y expertas coordinados por el CAPS y los representantes de los sindicatos han conseguido la visibilización social del problema, que los problemas de las mujeres trabajadoras sean tomados con seriedad. Los juicios ganados y las indemnizaciones, o sea el hecho de que sea una compensación económica

ha hecho tomar en serio los problemas y síntomas que presentaron mayoritariamente las mujeres después de haber sido expuestas a los insecticidas. Se establecieron apoyos por medio de los sindicatos de periodistas, para el seguimiento en los medios de comunicación, prensa. Radio y televisión tanto de los juicios realizados, como de los resultados de la investigación. De los avances científicos, de los avances en los tratamientos, y de los cursos de formación se ha hecho un seguimiento continuado en la radio y prensa diaria.

Lecciones que podemos obtener de esta aproximación.

Una de las primeras lecciones es para las empresas aplicadoras y para las empresas que demandan la aplicación:

- No desinsectar de forma preventiva.
- En aplicaciones decir siempre la verdad del producto, o exigir la composición y el producto.
- Respetar los plazos de seguridad.
- Externar medidas de precaución.
- Revisar plazos de seguridad en según qué lugares (no son válidos en lugares cerrados).

Lecciones para las mutuas sanitarias laborales y para el sistema de asistencia sanitaria pública:

- Atender a los trabajadores enseguida cuando presenten síntomas.
- Utilizar métodos mejores en los servicios de urgencias-
- Tratar enseguida a las personas afectadas ya que sólo no han sufrido secuelas las trabajadoras que fueron tratadas antes de una semana de la exposición.

Lecciones para los sindicatos y las asociaciones de personas afectadas y para los trabajadores.

- La diseminación de la información y

la formación de los delegados de prevención y de los profesionales sanitarios ha sido hecha por los sindicatos a sus delegados de prevención y por la asociación de personas afectadas (ADQUIRA) con gran éxito de asistencia a sus cursos.

- No se podría haber avanzado si no fuera con los métodos de investigación participativa.

- La formación de los delegados de prevención ha de ser continuada porque la nueva incorporación de trabajadores hace que no estén avisados de los peligros que corren.

Consecuencias científicas e hipótesis de trabajo para futuras investigaciones

La respuesta a estas preguntas requerirá ulteriores investigaciones, pero dado que la primera causa de invalidez profesional son los problemas músculo esqueléticos, ni sindicatos ni gobiernos pueden dejar de estimular la investigación para responderlas.

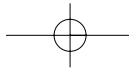
El problema de la aplicación de insecticidas en los lugares de trabajo sin seguir normas claras de prevención es un problema muy serio porque ha provocado consecuencias muy graves para la salud de 132 mujeres y 4 hombres. En primer lugar muchos años de sufrimiento hasta conseguir el diagnóstico y la demostración de que los problemas de salud que padecían estaban provocados por la exposición a insecticidas. En segundo lugar porque las personas que continuaron trabajando aunque expuestas a bajas dosis, tuvieron afectación más grave y crónica del Sistema Nervioso central, de la Fatiga crónica y han acabado en un 70% de casos afectadas de fibromialgia. Precisamente los trabajos de Pall³⁷ (2004) y Bell³⁸ (1998 y 2003) señalan la posibilidad de que un 70% de casos de fibromialgia sea debido a la exposición a sustancias químicas en los lugares de trabajo (insecticidas,

solventes y otros) que se asocian con frecuencia a la Hipersensibilidad Química Múltiple. La hipótesis fisiopatológica es la agresión repetida de la zona hipotálamo-hipofisaria por microtraumatismos físicos o químicos, que acaban produciendo disrupción endocrina, y alteraciones de la inmunidad.

Además el incremento de la exposición que se produce en la sociedad industrial, y el hecho de que las personas afectadas reproducían los síntomas en muy diversos lugares públicos, plantea un reto a la salud pública. ¿Están estas exposiciones en el origen de incremento de tumores y de enfermedades autoinmunes en población laboral, sobre todo entre mujeres? ¿Están relacionadas con el incremento del dolor muscular generalizado, de la fibromialgia y de los casos de fatiga crónica? La respuesta a estas preguntas requerirá ulteriores investigaciones, pero dado que la primera causa de invalidez profesional son los problemas músculoesqueléticos, ni sindicatos ni gobiernos pueden dejar de estimular la investigación para responderlas.

Bibliografía

- ¹Carson, Rachel L. (2005). Primavera silenciosa. Biblioteca de Bolsillo
- ²Ribas, N. y Sunyer, J. (2003). Breastfeeding, Exposure to Organochlorine Compounds, and Neurodevelopment in Infants. *Pediatrics*, 111, e580-e585.
- ³Grimalt, J. (1994). Risk excess of soft-tissue and thyroid cancers in a community exposed to airborne organochlorinated compound mixtures with a high hexachlorobenzene content. *Int. J. Cancer*, 56, 200-203.
- ⁴BEC. Butlletí epidemiològic de Catalunya. Presència de contaminants del Conveni d'estocolm en els aliments de Catalunya. Part I, i Part II. Números 2 i 3 del 2006.
- ⁵CAPS (1986). Carcinógenos en el medio laboral. *Quadern Caps*, 7 (monográfico).
- ⁶Garabrant, D. H., Held, J., Langholz, B., Peters, J. M. y Mack, T. M. (1992). DDT and related compounds and risk of pancreas cancer. *J Nat Cancer Inst*, 84, 764-771.
- ⁷Zahm, S. H. et Blair, A.. (2003). Occupational cancer among Women: Where Have Been and Where are We going?. *American journal of industrial medicine*, 44(6), 565-75
- ⁸Zahm, S. H., Ward, M. H y Blair, A. (1997). Pesticides and cancer. *Occupational Medicine*. 12(2), 269-89. Review.
- ⁹Shaham, J., Gurvich, R. y Kneshet, Y. (2003). Cancer incidence among laboratory workers in biomedical research and routine laboratories in Israel: Part II-nested case-control study. *Am J Ind Med*. 44(6), 611-26.
- ¹⁰Veyalkin, I. V. y Milyutin, A. A. (2003). Proportionate cancer mortality among workers in the Belarussian tanning industry. *American Journal of Industrial Medicine*, 44(6), 637-642.
- ¹¹Pharoah, P. D., Day, N. E., Duffy, S., Easton, D. F. y Ponder, B. A. (1997). Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 71, 800-9.
- ¹²Ribas-Fitó, N., Sunyer, J., Sala, M. y Grimalt, J. O. (2003). Cambios en las concentraciones de compuestos organoclorados en las mujeres de Flix, Tarragona. *Gac Sanit*, 17(4), 309-311.
- ¹³Porta, M., Kogevinas, M., Zumeta, E., Sunyer, J. y Ribas-Fitó, N. (2002). Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española: el rompecabezas sin piezas y la protección de la salud pública. *Gac Sanit*, 16, 257-266.
- ¹⁴Miligi, L., Costantini, A. S., Bolejack, V., Veraldi, A., Benvenuti, A. et al. (2003). Non-Hodgkin's lymphoma, leukemia, and exposures in agriculture: results from the Italian multicenter case-control study *Am J Ind Med*, 44(6), 627-36.
- ¹⁵Alavanja, M. C., Blair, A., Merkle, S., Teske, J. y Eaton, B. (1988). Mortality among agricultural extension agents. *Am J Ind Med*, 14(2), 167-76.
- ¹⁶Blair, A., Sandler, D., Thomas, K., Hoppin, J. A., Kamel, F. et al. (2005). Disease and injury among participants in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol*, 161(2), 121-35.
- ¹⁷Kogevinas, M., Becher, H., Benn, T., Bertazzi, P. A., Boffetta, P. et al. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols and dioxins: an expanded and updated international study. *Am J Epidemiol*, 145, 1061-75.
- ¹⁸Kristensen, P., Andersen, A., Irgens, L. M., Bye, A. S. y Vagstad, N. (1996). Testicular cancer and parental use of fertilizers in agriculture. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 5(1), 3-9.
- ¹⁹Hum, L., Kreiger, N. y Finkelstein, M. M. (1988). The relationship between parental occupation and bone cancer risk in offspring. *Int J Epidemiol*, 27(5), 766-71.
- ²⁰Cordier, S., Iglesias, M. J., Le Goaster, C., Guyot, M. M., Mandereau, L., Hemon, D. (1994). Incidence and risk factors for childhood brain tumors in the Ile de France. *Int J Cancer*, 59(6), 776-82.
- ²¹Sharpe, R. M., Fisher, J. S., Millar, M. M., Jobling, S. y Sumpter, J. P. (1995). Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ Health Perspect*, 103(12), 1136-43.
- ²²Meinert, R., Kaatsch, P., Kaletsch, U., Krummenauer, F., Miesner, A. y Michaelis, J. (1996). Childhood leukaemia and exposure to pesticides: results of a case-control study in northern Germany. *Eur J Cancer*, 32A(11), 1943-8.
- ²³Moses, Marion (1999). Cancer and Occupationa exposure to pesticides. Pesticide Education Center
- ²⁴New Genetic Mutations Found That May Cause Cleft Lip/palate. University of Iowa, Jeff Murray Lab/Bridget Riley) www.sciencedaily.com/releases/2007/03/070305202710.htm
- ²⁵Bretveld RW, Thomas CM, Scheepers PT, Zielhuis GA, Roeleveld N. Pesticide exposure: the hormonal function of the female reproductive system disrupted? *Reprod Biol Endocrinol*. 2006 May 31; 4:30. Review.
- ²⁶1998 Gorell, J. M., Johnson, C. C., Rybicki, B. A., Peterson, E. L. y Richardson, R. J. (1998). The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology*, 50(5), 1346-50.
- ²⁷Seidler, 1996 Seidler A et al. Possible environmental, occupational, and other



etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany *Neurology*. 1996 May;46(5):1275-84.

²⁸Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 274-5.1991; 325:274-5.

²⁹Messing K, Seifert AM, Escalona E. The 120-second minute: Using analysis of work activity to prevent psychological distress among elementary school teachers. *J-Occup-Health-Psychol*.1997;2(1):45-62.

³⁰1990Bernstein B, Kane R. (1981). Physicians' attitudes toward female patients. *Medical Care*, 19 (6), 600-8

³¹Valls-Llobet, Carme (2001). El estado de la investigación en salud y género. En: *Perspectivas de género en salud. Fundamentos científicos y socioprofesionales de diferencias sexuales no previstas*. Grupo de Salud del Seminario

Interdisciplinar de Estudios de la Mujer de la Universidad de Zaragoza. Minerva Ediciones.

³²López Crespí, F., Baselga, M., Brosa, J., Obiols, J., Márquez, J. y Valls-Llobet, C. (2000). Plaguicidas de uso ambiental: Un riesgo poco conocido. *Quadern CAPS*, 29

³³Valls-Llobet C.(2000). Consecuencias clínicas a corto, medio y largo plazo de fumigaciones en lugares de trabajo. *Quadern CAPS*, 29

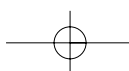
³⁴Jamal, G. A. (1997). Neurological syndromes of organophosphorus compounds. *Adverse Drug React Toxicol Rev*, 16(3), 133-70. Review

³⁵Sparks, P. J. (2000). Multiple chemical sensitivity/Idiopathic environmental intolerance. *Occupational Medicine*, 15(3), 601-9. Review

³⁶Pall, M. L. (2004). The simple truth about multiple chemical sensitivity. *Environ Health Perspect*, 112, A266-A267.

³⁷Pall, M. L. y Anderson, J. H. (2004). The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health*, 59(7), 363-75. Review

³⁸Bell, I. R., Baldwin, C. M. y Schwartz, G. E. (1998). Illness from low levels of environmental chemicals: relevance to chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Am-J-Med*, 105(3A), 74S-82-S.



SUSTANCIAS QUÍMICAS, RIESGOS Y DERECHO

Dra. Núria Sancho Fortuny

Doctora en Derecho. European Research Project Manager de Europainnova
iuriste_fille@hotmail.com; nsancho@europainnova.com

Introducción

Sólo se pretende aquí abrir el debate jurídico sobre la teórica prevención y el principio de precaución, de gran complejidad para los expertos, en relación con la toxicidad de las sustancias químicas. Nos vamos a referir al mayor y más importante escrutinio público y control de toxicidad que se haya producido nunca bajo el principio de legalidad y al amparo de la regulación europea.

Desde un punto de vista cuantitativo, el Reglamento relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH), aprobado por el Parlamento Europeo, ocupa casi 1.000 páginas de texto, obligará a registrar 30.000 sustancias durante los próximos once años; a testar en animales como mínimo un millón de sustancias más; y, en lo que respecta a los costes de asistencia sanitaria, se ahorrarán billones de euros. El proceso REACH identificará sustancias químicas potencialmente nocivas (como las que causan el cáncer o daños genéticos materiales) y las clasificará como sustancias que provocan "la más alta preocupación".

Al tratarse de un Reglamento comunitario, es un instrumento jurídico perteneciente a lo que se califica como

derecho secundario o derivado: acto típico descrito en el artículo TCE (y art. 161.1 TCEEA). De acuerdo con esta disposición, el Reglamento es un instrumento comunitario que se caracteriza por ser un acto obligatorio -ya que los reglamentos son actos jurídicos obligatorios en todos sus elementos, tanto en lo que respecta al resultado como a las modalidades de aplicación y ejecución del acto-, de alcance general -es decir, dirigido a destinatarios indeterminados, ya sean Estados miembros o personas físicas o jurídicas- y directamente aplicable en cada Estado miembro. Tienen efecto directo, ya que no se requiere su transposición por parte de los Estados miembros. Por último, se caracteriza porque se publica en el Diario Oficial de la Unión Europea (DOUE), y entra en vigor en la fecha que en él se determina o a los veinte días de su publicación. Su objetivo es garantizar la aplicación simultánea y uniforme del derecho comunitario en todos los Estados miembros.

Algunos expertos mantienen que no existe "la sustancia venenosa", sino que el veneno -el hecho de que algo sea nocivo, quiero decir- depende de la dosis¹ suministrada. En cambio, parece ser, siguiendo la opinión de cierta literatura científica que también tiene en cuenta el principio del "tamaño" del particulado, que este principio de la

toxicidad en función de la dosis es de lo más criticable. La primera crítica fundamental lanzada contra el sistema REACH para las nuevas sustancias químicas es que se orienta hacia un risk assessment basado en la producción por volúmenes. No obstante, parece ser que, entre las implicaciones sociales de las nanotecnologías y los nanomateriales, los pequeños volúmenes o cantidades de partículas a nanoescala de ciertas sustancias químicas -procesadas en productos de consumo, como juguetes para niños- pueden entrañar serios peligros y riesgos físicos para la salud. Por tanto, a veces, como se puede ver en la Figura 1, los daños personales físicos por causa ambiental pueden derivar de una cuestión de toxicidad que depende directamente del tamaño del particulado, y que no sólo se articula en función del tonelaje o cantidad de particulado, tal y como establece el REACH.

En esta línea, precisamente en las reclamaciones de quienes se encuentran a medio camino entre los "nanovisionarios" y los "nanoescépticos", los equipos de asesoría jurídica sobre derecho de seguros aportan una valiosísima información al respecto. Ellos se centran en los conceptos de comprender y controlar la taxonomía de la representación de los diferentes tipos de risk assessment con respecto a las sustancias químicas a nanoescala y su

¹En la toxicología de los pesticidas siempre se cita el viejo paradigma, imputable a Paracelso, considerado padre de la toxicología: "La dosis hace el veneno". El doctor en medicina Paracelso escribió que todas las cosas son venenosas y que, de hecho, nada deja de contener veneno: sólo la dosis permite que ciertas cosas no sean venenos. Es decir, según este eminente doctor, la regulación jurídica se tiene que basar en el principio de que las sustancias consideradas a menudo tóxicas pueden ser benignas o beneficiosas en pequeñas dosis, y a la inversa, una sustancia habitualmente benigna, como el agua, puede ser mortal si es consumida en exceso. Así es como Edward Farber identifica el pensamiento del doctor Paracelso en su libro *The Evolution of Chemistry* (Farber, 1952).

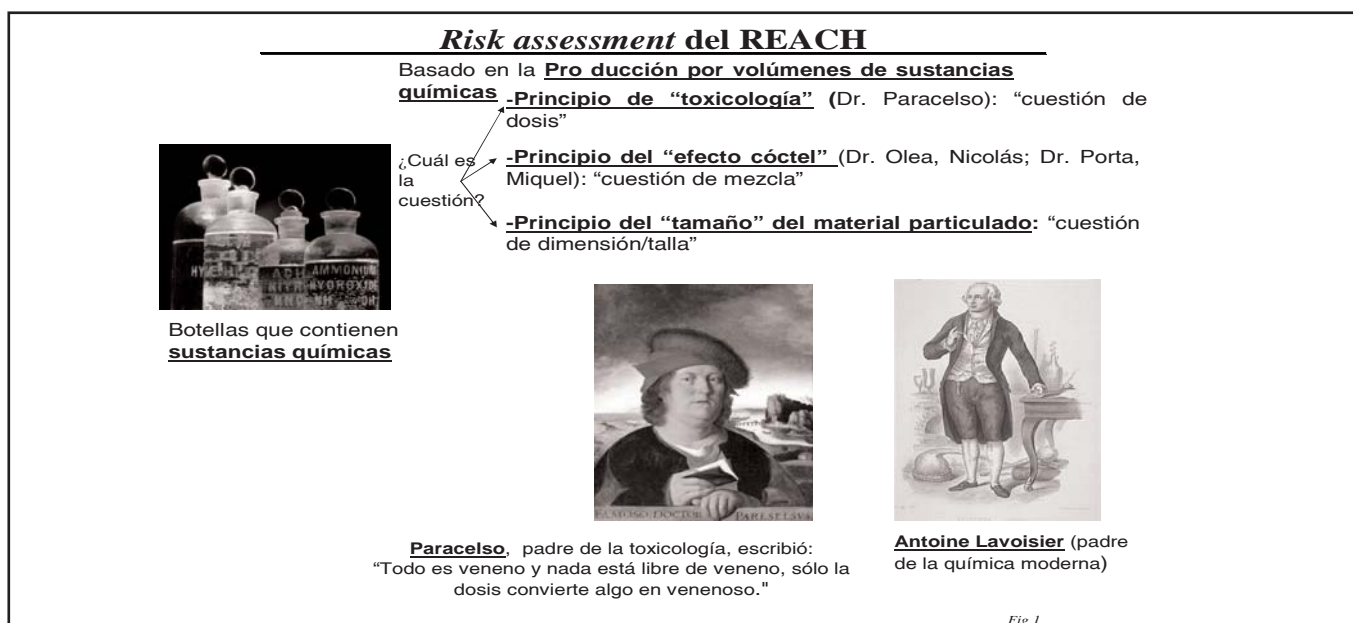
bioacumulación en el organismo de las personas junto con las partículas de sustancias químicas a escala convencional (a nivel macroscópico y microscópico, que, comparadas visualmente con las nanopartículas, son consideradas por los expertos como del tamaño de un elefante). Las compañías de seguros no se ven capaces de asumir los costes de asegurar ciertas categorías de daños personales provocados por las nanopartículas de algunas sustancias y preparados químicos, ni al amparo de la regulación especial del REACH, ni al de la Directiva sobre responsabilidad por daños ambientales (2004/35/UE), de 30 de abril de 2004², que prevé un régimen específico de responsabilidad por contaminación. Y es obvio que, si se aplican los principios *lex specialis derogat lex generalis* y *lex posterior derogat lex prior* -dejando aparte las transposiciones nacionales y la falta de obligatoriedad, por el momento, de la práctica mayoría de las obligaciones que impone- resulta muy inoportuno que no se haya procedido a la regulación de cualquier particulado que no llegue a las cantidades mínimas que exige el REACH en

función de las toneladas, tal y como se dispone en el calendario de Registro. La regulación no tiene actualmente en cuenta las categorías de daños ocasionados por estos riesgos y los posibles efectos en cascada que supone el particulado a nanoescala. De momento, lo único que se puede hacer en la defensa de litigios ambientales y de afectación de la salud ocupacional con respecto a la imputación de responsabilidades derivadas de los tratamientos de medicina legal en relación a un ecological tort, es relacionar el REACH con la Directiva de responsabilidad ambiental no transpuesta, ya que no existen otros instrumentos legales que cubran el vacío que existía para proteger la salud y la vida de las personas frente a los daños de tipo toxicológico y reactivo. En consecuencia, la aplicación de los principios *lex specialis derogat lex generalis* y *lex posterior derogat lex prior* reafirma esta postura, que es la que defiende de forma muy clara el propio sector asegurador.

En definitiva, aquí las respuestas jurídicas a las críticas al REACH sólo vienen de la mano del valioso análisis

neutral de los expertos, los investigadores y las empresas que invierten en I+D+I, y del desarrollo que el sector asegurador ofrezca de la "nanocitec" (nanociencia y nanotecnología) en democracia, sobre todo cuando se puede lanzar la hipótesis de que existen cantidades de particulado que quedan en un estado de "no-derecho", es decir, de "no-regulación", en caso de daños graves e irreversibles para la salud de las personas.

Se tiene que añadir que, para optimizar el desiderátum ratio coste/beneficio del REACH, hay expertos que solicitan, además, información toxicológica básica adicional sobre 20.000 sustancias en cantidades entre 1 y 10 toneladas (test de toxicidad aguda). También se solicita un informe de seguridad química -denominado Chemical Safety Report (CSR)- sobre las 30.000 sustancias cubiertas por el REACH, la reintroducción del principio de diligencia debida para todas las sustancias químicas, así como la estricta aplicación del principio de sustitución en la fase de autorización y la revisión o control de conformidad obligatoria en un número mínimo de expedientes



²Los estados miembros de la UE tienen que transponer esta Directiva antes del 30 de abril de 2007.

registrados. Me refiero a los expedientes que deben ser objeto del registro que impone el REACH.

De hecho, el estudio Sheffield demuestra que es muy importante contar con datos sobre la seguridad de las sustancias creadas en pequeñas cantidades. A la persona que se expone a la química en su puesto de trabajo, no le importa si el proveedor produce la sustancia en cantidades inferiores a las 10 toneladas o por encima de las 1.000 toneladas. Lo que cuenta y lo que debería someterse al escrutinio de los datos objeto del registro es el conjunto de propiedades de la sustancia.

Esta legislación que tendría que proteger la salud humana y el medio ambiente podría acabar perjudicando la economía europea. Los esfuerzos por encontrar el equilibrio se llevan a cabo desde hace ya tiempo y han dado pie a un encendido debate. Por una parte, los científicos han hablado del incremento de casos de cáncer, de mutación y de disrupción de nuestro sistema hormonal y, por otra, los expertos economistas sostienen que esta situación se inserta en una especie de espiral roja, en la que los precios suben y las pérdidas de puestos de trabajo son tan evidentes como el hecho de que los negocios se mueven y deslocalizan alejándose de Europa.

El hecho de que cada uno de los Estados miembros de la Unión Europea tenga que tomar decisiones y esté obligado a buscar la manera de aplicar el Reglamento REACH (que es obligatorio desde el mes de junio de 2007) nos sitúa en un contexto inédito. Por primera vez, nuestro derecho se relaciona con la materia de las sustancias químicas. Éstas se encuentran en todas partes: en los productos de consumo doméstico -desde los pijamas de

los niños, pasando por los ordenadores, hasta los televisores y productos de limpieza-. Pero, realmente, ¿cuál es la carga tóxica existente en nuestro entorno ambiental? Alrededor de 80.000 sustancias químicas son de uso corriente. Se calcula que aproximadamente un 0,5% de estas sustancias son cancerígenas. El uso de ciertas sustancias químicas significa poner en peligro la salud de las personas y existe la seria sospecha de que entre 4.000 y 8.000 de estas sustancias son potencialmente tóxicas. Cerca del 45% de los alimentos frescos presentan residuos de plaguicidas.

El peligro toxicológico que entrañan las sustancias químicas se vincula a la utilización de ciertos componentes que pueden ser ingeridos o inhalados. Aunque hay pocos estudios toxicológicos *in vitro* y en animales, éstos establecen la existencia de riesgos potenciales de toxicidad. Las reacciones inflamatorias localizadas y la aparición de modificaciones genéticas de las células, que pueden evolucionar hacia una disfunción más o menos importante de los órganos afectados, como un cáncer³, son objeto de dos informes británicos pioneros publicados en el ámbito toxicológico sobre las nanopartículas -nanosized particles (NSP;<100nm)- manufacturadas. En ellos se constata que las nanopartículas manufacturadas deberían ser tratadas como peligrosas hasta que no se demostraran inocuas. Pero el problema es que, en muchas ocasiones eso no se hace, y, además, requiere toda una serie de regulaciones, tanto dentro del laboratorio como fuera. En estos informes, los analistas reclaman que se reconozca por ley lo que muchos científicos hace ya tiempo que admiten: sustancias que son inocuas en grandes cantidades pueden ser peligrosas si se reducen a partículas de milmillonésimas

de metro. Nadie sabe si una determinada nanopartícula (UFP, ultrafines particles, es decir, partículas ultrafinas) puede hacer daño a los humanos o al entorno, pero se sabe que grandes dosis de algunas partículas pueden perjudicar a los animales. De momento, ya se ha demostrado que si se inhalan nanopartículas de carbono pueden llegar al cerebro. Ya es posible encontrar la presencia de nanopartículas en, por ejemplo, los humos de los motores o en las cremas que llevan un factor de protección contra los rayos solares. Los analistas están confrontando los resultados de antiguos estudios biocinéticos con NSP con estudios epidemiológicos y toxicológicos más recientes, realizados con UFP aerotransportadas, y todos afirman que es necesario informar con carácter urgente sobre la seguridad y los peligros potenciales.

Además, apenas sabemos cuál es el impacto de las sustancias químicas en la salud, que a menudo se manifiesta en forma de alergias (47% de los niños europeos las sufren), pero la falta de estudios clínicos tampoco permite evaluar con precisión otros riesgos como, por ejemplo, cánceres, asma y alteraciones del sistema reproductivo, enfermedades cutáneas, irregularidades endocrinas o irritaciones cutáneas, entre otros. Muchas sustancias químicas presentan lo que se denomina "Toxicidad Persistente Bioacumulativa" (PBT), es decir, la capacidad de acumularse en los tejidos grasos del cuerpo humano e irse concentrando a lo largo del tiempo, aunque la exposición sea a dosis mínimas. Otro grupo de productos químicos muy presentes en el aire de las casas (muy especialmente en los garajes adosados en los que se encierran vehículos de motor), escuelas y lugares de trabajo son los conocidos como "Componentes Orgánicos Volátiles"

³Günter Oberdörster, A Inhalation Toxicology; Günter Oberdörster, Eva Oberdörster y Jan Oberdörster, Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles, Environ Health Perspect 113, 2005, pp.823-839. Jim Giles, Nanoparticles in the Brain, Tiny particles enter the brain after being inhaled, NATURE, 9 JAN 04; Bergeson, LL y Auerbach B., 2004. The Environmental Regulatory Implications of Nanotechnology. Daily Environment Report N° 71. Washington, DC: Bureau of National Affairs, Inc.: http://www.lawbc.com/other_pdfs/The%20Environmental%20Regulatory%20Implications%20of%20Nanotechnology.pdf (acceso el 30 de marzo de 2007).

(VOC), como, por ejemplo, los óxidos de nitrógeno y azufre, el monóxido de carbono, el formaldehído, el benceno, el isopropanol, los fenoles, la acetona, etc., que se evaporan y permanecen en el aire que respiramos, provocan cefaleas, irritaciones en los ojos, en la garganta y en el aparato respiratorio, asma, depresiones, fatiga crónica e incluso cánceres; asimismo, las exposiciones prolongadas afectan al hígado, los riñones y al sistema nervioso y estimulan el síndrome de sensibilidad química.

Entre los productos químicos de origen antropogénico encontramos los retardadores de llama bromados en el queso, los ftalatos en el jamón y los metales pesados en el pescado que comemos. De hecho, los metales pesados son los productos químicos más nocivos y los más difíciles de eliminar. Las moléculas químicas tóxicas invaden nuestro régimen alimentario y la producción agrícola, contaminando al hombre y su entorno. Cánceres, desórdenes neurológicos, perturbaciones hormonales o alergias están cada vez más vinculadas a esta contaminación generalizada, que no suele ser visible, pero que no pasa inadvertida para nuestro organismo, que sufre sus efectos.

En definitiva, los mismos investigadores llegan a la conclusión de que nunca se ha efectuado investigación científica en esta línea con la finalidad de generar datos estadísticos sesgados a nivel toxicológico; por tanto, cuando se empieza a trabajar en ella, se tendrán que generar este tipo de datos. Creo que hay que interpretar que ésta es, de hecho, una obligación implícita que políticamente se deriva del propio Reglamento REACH. Por tanto, en caso de ausencia de este tipo de estu-

dio sobre la seguridad, se trataría de segregar, de diferenciar las diversas causas-daños ambientales. Obviamente esta tarea excede con mucho del objetivo de este artículo.

La falta de una ley que regule detalladamente el principio de precaución.

En estos momentos, lo que falta es una ley que regule detalladamente el principio de precaución. Esta carencia se compensa con el hecho de reclamar una adaptación permanente y continua del reconocimiento legal de la contaminación por productos químicos y de los daños para el cuerpo humano.

Entonces,  hasta qué punto la ley tiene en cuenta a las personas con síndrome de sensibilidad química, fibromialgia y dolor crónico? Jurídicamente, a no ser que se proceda a la regulación interna en cada Estado miembro del principio de precaución, estos cuadros clínicos y su etiología compleja no se tienen en cuenta. Así que el debate jurídico se enmarca en la falta de adaptación de la normativa a los riesgos de desarrollo y al principio de precauci n⁴. La ley no tiene presente estos trastornos que responden a una sintomatología compleja relacionada con los sistemas fisiológicos básicos: nervioso, hormonal, inmunitario, respiratorio, cardiovascular, óseo, digestivo, etc. Las personas que los padecen, después de haber estado sometidas a una determinada sustancia química, siempre han acabado por desarrollar un cuadro clínico conocido como sensibilidad química múltiple (SQM), también definido como intolerancia ambiental idiopática (IAI).

Lo cierto es que hasta ahora la indus-

tria no ha hecho más que sustancias químicas. Y éstas, siguiendo su propio camino, se han ido introduciendo en los alimentos que comemos procedentes del medio ambiente o del empaquetado. Y, tradicionalmente, el análisis de los efectos dañinos de estas sustancias se había realizado examinando los productos químicos uno por uno.

En un reciente estudio⁵ realizado con alimentos básicos de la lista de la compra, como el pan marrón, la mantequilla y la leche, se han encontrado dosis bajas de antiguas y nuevas sustancias químicas, entre las que aparecen pesticidas prohibidos como el DDT⁶ los retardadores de llama bromados⁷ los ftalatos, que son plastificantes, y olores artificiales. En la literatura científica se discute si estas sustancias, añadidas en cantidades mayores, son potencialmente dañinas para los seres humanos.

De hecho, se considera que el feto, a medida que se va desarrollando, es muy sensible a las partes por billón de sustancias químicas, y que éstas son preocupantes para su desarrollo neurológico. Pero además se tiene que añadir que el recién nacido puede verse todavía más afectado, ya que se ha comprobado científicamente que todas las personas estamos expuestas a un "cóctel" químico. En los análisis de sangre realizados previamente por algunas organizaciones ecologistas se ha detectado un alto nivel de estos productos químicos, incluido el pesticida DDT.

Los experimentos realizados en animales y en células del cuerpo humano sugieren que algunos productos químicos pueden ser un factor que influye en los cambios hormonales, los cánceres y las deficiencias inmunológicas. Los

⁴GRANDJEAN P., Implications of the precautionary principle for primary prevention and research. *Annu Rev. Publ. Health* 2004; 25: 199-223.

⁵The World Wildlife Fund UK. El profesor John Henry describe el impacto de ciertos productos químicos en el niño nonato y lo califica de "especulación". Las sustancias químicas est n presentes, generalmente, en una parte por billón o menos, y afirma que es necesario realizar una investigación más estricta, más severa, antes de exigir algunas modificaciones de la ley, pidiendo que sea más dura. Después del debate de la Unión Europea sobre sustancias químicas perjudiciales iniciado con el REACH, ahora se sigue pidiendo una legislación más firme, más rígida.

⁶PORTA, M., Conocer la contaminación por compuestos tóxicos persistentes y prevenir sus efectos:  utop as asequibles?. *Quadern CAPS* 2004; 32, pp. 76-84, especialmente sobre el efecto cóctel p.79. IBARLUZEA, J.J., FERNÁNDEZ, M.F., SANTA-MARINA, L., OLEA-SERRANO, M. F., RIVAS, A. M., AURREKOETXEA, J.J., EXPÓSITO, J., LORENZO, M., TORNE, P., VILLALOBOS, M., PEDRAZA, V., SASCO, A., J. AND OLEA, N., Breast cancer risk and the combined effect of environmental oestrogens. *Cancer Causes Control*, 2004, 15, pp. 591-600. (Véase en este artículo la Figura 1).

⁷Productos químicos incluidos en textiles y plásticos para reducir o limitar el riesgo de propagación del fuego.

doctores que han mezclado bajos niveles de compuestos químicos estrogénicos han comprobado que la fuerza hormonal de la mezcla es significativa⁸ Muchos científicos⁹ se preguntan cuál será el efecto de la combinación de productos químicos en nuestra dieta. Algunos creen que no supone ningún efecto añadido. Lo que podemos decir, ciertamente, no es tan simple, y pueden darse algunos efectos antagónicos. Hay personas que absorben los productos químicos y otras que no, y por lo tanto pueden manifestarse grandes diferencias en función del individuo. Así pues, se trata de un tema muy discutido por la mayoría de los científicos. Lo que ponen en duda es que los beneficios de algunos productos químicos compensen los riesgos, por ejemplo, en el caso de los perfluorocarbonos químicos (PFC), que se utilizan en materiales no adhesivos.

Podríamos recordar aquí que si la superficie que envuelve el alimento se quema y se adhiere a algo, se produce un gran número de agentes carcinógenos en el proceso.

¿Qué relación hay, de hecho, entre los PFC y los alimentos que se queman? Los PFC se utilizan en materiales con los que se envasan algunos alimentos y también se aplica como tintura repelente. Los PFC y sus precursores (un precursor es una sustancia que está formada por descomposición, deterioro o por una reacción química) se emplean para hacer envoltorios o para superficies antiadherentes para artículos de consumo, que pueden ir desde cazuelas para cocinar, recubrimientos que lleven una capa repelente en cualquier objeto, alfombras y muebles, pasando por las bolsas de palomitas que se hacen en el microondas hasta los

embalajes de comida rápida.

Otro ejemplo de sustancias químicas son los almizcles artificiales -que entran dentro del fenómeno denominado "consumerismo"-, que se utilizan cuando queremos que nuestra casa, sus habitaciones o nuestra ropa recién lavada tengan un olor particular. Probablemente, no sea muy justificable seguir utilizándolos en esta área, es decir, en el sector del hogar, ya que estos compuestos son tan persistentes como bioacumulables. Me explico: los expertos dicen que los PFC y los almizcles son sustancias persistentes. Si aplicamos el principio de sustitución, lo que correspondería hacer sería sustituirlos por sustancias no nocivas. Eso sería lo más correcto, pero la normativa no llega a ese punto de exigencia.

La Agencia de Estándares Alimentarios y la Asociación de Industrias Químicas afirman que los niveles de productos químicos no son individualmente nocivos, y ahora están empezando a estudiar cómo se agregan en nuestra dieta. No todos¹⁰ piensan que exista una razón para que el público pueda verse afectado excesivamente por los resultados obtenidos por los informes científicos. Por tanto, se debería seguir trabajando necesariamente para estudiar el efecto resultante de la adición de diferentes sustancias mezcladas, para observar cómo una sustancia puede reaccionar con otra, para descubrir, en definitiva, cuál es el último producto de esa reacción. El régimen existente hasta ahora, en cuanto a la cuestión de haber sido testado, no ha logrado hacerse con la confianza de la industria, la cual, obviamente, tampoco ha sabido ganarse la confianza de los consumidores, cuyos derechos ambientales, así como los

derechos de consumo de los diferentes artículos y productos comercializados en el mercado, están tan bien reconocidos, teóricamente, en los artículos 45 y 51 de la Constitución Española de 1978.

La legislación europea de 1981 exigía que todos los nuevos productos químicos hubiesen sido testados previamente. Pero la industria utiliza miles de sustancias químicas en sus productos y, en muchos casos, sus efectos en la salud humana y en el medio ambiente no han sido testados puesto que ya estaban en el mercado antes de 1981. Corresponde a las autoridades sanitarias públicas testar las sustancias que consideren peligrosas. La legislación que se ha discutido en el Parlamento Europeo, y que se tiene que implantar obligatoriamente durante este año, en lo que respecta al registro, evaluación y autorización de los productos químicos, procurará testar sustancias químicas muy antiguas e ir sustituyendo las sustancias químicas peligrosas y sometiéndolas a más controles.

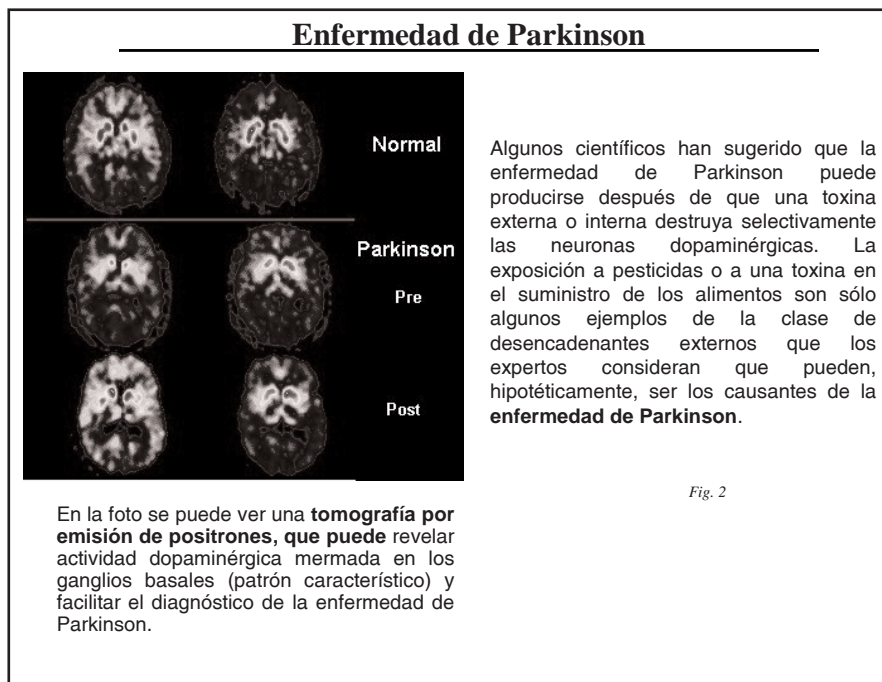
Con respecto a algunos grupos de sustancias químicas, podríamos preguntarnos, por ejemplo, cuáles son las que podemos encontrar en una cesta de la compra básica británica: 12 pesticidas organoclorados, incluido DDT, HCB, lindano¹¹, clordano; 44 bifenilos policlorados (PCB); 33 retardantes de llama brominados, incluidos 31 PBDE, HBCD y TBBP-A; 8 perfluorocarbonos químicos (PFC), incluidos PFOS y PFOA; 8 ftalatos, incluidos DEHP, DBP y BBP; 4 almizcles artificiales, AHTN y HHCB, almizcle de cetona (musk ketone MK) y almizcle xileno (MX); isómeros de alquifenoles, del nonilfenol (NP) y del octilfenol (OP); y 5 organotinos, incluido TBT (tributiltino). Y hay que tener en cuen-

⁸Andreas Kortenkamp, experto independiente en tóxicos de la Escuela de Farmacia de la Universidad de Londres.

⁹Colin Berry, patólogo y toxicólogo, fue presidente del Comité Consultivo del Reino Unido sobre Pesticidas, que aconseja al gobierno en esta materia.

¹⁰Steve Elliott (ejecutivo de la Asociación de la Industria de Productos Químicos).

¹¹Véase el Reglamento CE n.º 850/2004, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004, sobre contaminantes orgánicos persistentes (COP), por el cual se modifica la Directiva 79/117/CEE (publicado en el DOUE n.º L 229, de fecha 29 de junio de 2004), que entró en vigor para todos los Estados miembros el 20 de mayo de 2004. En él se establece un marco jurídico común con medidas destinadas a eliminar la producción, comercialización y uso de contaminantes orgánicos persistentes que asegure la coordinación comunitaria con los convenios de Estocolmo, Róterdam y Basilea. En él se prohíbe directamente la producción, comercialización y uso de los COP producidos de forma intencional y recogidos en el Convenio, y de otros tres más: clordecona, hexabromobifenilo y lindano.



ta que estas sustancias se han detectado en una cesta básica de alimentos británicos: mantequilla, queso, cerdo, salchichas, huevos, leche, aceite de oliva, pechuga de pollo, filetes de pescado, salmón, atún, miel, pan marrón y zumo de naranja.

Para poner otro ejemplo, podemos referirnos a los productos químicos que provocan riesgos cerebrales. Los investigadores afirman que los productos químicos tóxicos pueden causar una pandemia de desórdenes cerebrales a causa de una inadecuada regulación. Un informe identifica alrededor de 200 productos químicos industriales, incluidos los metales, los solventes y los pesticidas¹² que pueden causar daños en el cerebro. Los estudios han demostrado que la baja exposición a alguno de estos productos puede producir trastornos neurocomportamentales en niños¹³. De hecho, algunos expertos británicos siguen mostrándose divididos con respecto a los resultados. Uno de cada seis niños de todo el mundo desarrolla una incapacidad como el autismo o sufre parálisis cere-

bral. Se desconocen las causas, pero los investigadores buscan, a través de varios estudios anteriores y de datos estadísticos ya existentes, la forma de demostrar que algunos productos químicos pueden causar efectos en el cerebro. El equipo formado por investigadores de la Universidad del Sur de Dinamarca y de la Escuela de Medicina Mount Sinai, de Nueva York, afirma que determinar los efectos de la contaminación química industrial es extremadamente difícil porque es posible que los síntomas no se desarrollen hasta pasados muchos años.

Este informe afirma que el plomo, que fue utilizado en la gasolina a partir de 1960 hasta 1980, es un buen ejemplo del riesgo de los productos químicos industriales para los niños, incluso con una exposición baja a los mismos. Teniendo en cuenta lo que se sabe sobre los efectos tóxicos del plomo, es posible que hayan sido los responsables de la reducción del índice de inteligencia (IQ), de la disminución de la capacidad de concentración y de la

coordinación motora, así como del aumento de la agresividad. Los investigadores afirman que los cerebros que están en proceso de desarrollo -entendiendo por tales aquellos cerebros que se están definiendo, formando, desde el feto hasta la adolescencia- son mucho más susceptibles de resultar afectados por los productos químicos tóxicos que los de los adultos. Otros productos químicos, incluidos el metilmercurio, el arsénico y los bifenilos policlorados (PCB), también han sido estudiados en profundidad, y se ha demostrado que causan problemas neurocomportamentales. Los científicos identifican 202 productos químicos industriales potencialmente perjudiciales para el cerebro humano, y en el diagrama en el cual los investigadores representan nuestro conocimiento sobre las sustancias químicas neurotóxicas se observa que esto sólo sería la punta de un enorme iceberg. El conocimiento científico actual, acumulado gracias a diferentes trabajos de investigación, está demostrando que más de 1.000 sustancias químicas son neurotóxicas para los animales y que, por lo tanto, es posible que también lo sean para el cuerpo humano.

Entre diferentes peligros ocultos, podemos citar el plomo. Los efectos neurotóxicos del plomo en adultos ya eran bien conocidos en tiempos de los romanos y en un informe australiano de hace un siglo se ha encontrado la primera descripción de envenenamiento epidémico de niños. También podemos citar el metilmercurio y los bifenilos policlorados (PCB). El cerebro humano es un órgano precioso y vulnerable, y, dado que su función óptima depende de la integridad del órgano, aunque el daño sea limitado, puede tener serias consecuencias. Sólo hay unas cuantas sustancias, como el plomo y el mercurio, que están controladas con el fin de proteger a los niños. No existe ninguna regulación de otras

¹²Véase aquí la Figura 2, en la que se relacionan los pesticidas con la enfermedad de Parkinson.

¹³Véase el informe del equipo de la Universidad del Sur de Dinamarca y de la Escuela de Medicina Mount Sinai de Nueva York.

200 sustancias químicas, cuya toxicidad para el cerebro humano es conocida, con la que se pretenda prevenir los efectos adversos para el feto o los niños pequeños¹⁴.

De las 100.000 sustancias químicas registradas para su uso comercial en la Unión Europea en el año 1981 y de las 80.000 registradas en Estados Unidos, menos de la mitad han sido sometidas a los tests más básicos. Los investigadores que están llevando a cabo diferentes trabajos de investigación en este campo afirman que la situación ha empezado a cambiar muy recientemente con el programa REACH de la Unión Europea. Es obvio que con el REACH se debería conseguir la más estricta regulación de las sustancias químicas sospechosas de provocar efectos tóxicos serios. Por tanto, es muy probable que los investigadores tengan puesto el dedo en la llaga, ya que se trata de un ámbito importante y complejo, que no puede dejarse de lado¹⁵. Pero los resultados han sido extremadamente duros a nivel probatorio, ya que el efecto de las sustancias químicas no da lugar a casos de anomalías flagrantes, aunque sí puede contribuir a cambiar de alguna manera el funcionamiento habitual de los sistemas de control normales. No obstante, expertos en toxicología de la Universidad de Londres afirman que, aunque los autores de estas publicaciones han planteado un tema que debería suscitar una preocupación significativa, no deja de ser cierto también que al llegar a las conclusiones a la evidencia le falta cierto rigor¹⁶.

Debate sobre el reglamento REACH (CE) N.º 1907/2006, Relativo al registro, la evaluación, la autorización, y la restricción de las sustancias y preparados químicos.

REACH es el reciente Reglamento, aprobado el 18 de diciembre de 2006 en el seno de la Unión Europea por los veinticinco Estados miembros, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH). Entró en vigor el 1 de junio de 2007, momento a partir del cual es de obligada implantación¹⁷. Se debe tener en cuenta que REACH es un reglamento comunitario que integra el derecho derivado de los tratados, como acto jurídico dictado, procedente de las instituciones comunitarias. Es decir, al tratarse de un reglamento comunitario es obligatorio y vinculante para todos los Estados miembros y prevalece sobre la legislación nacional. Pero, ¿quién se encarga de supervisar que nuestras autoridades públicas lo apliquen en la normativa interna?, ¿quién se asegurará de comprobar que la Administración y las empresas cumplen el citado Reglamento REACH?

Aunque es verdad que se trata de un reglamento absolutamente inédito y pionero, nuevo en derecho, supone la culminación de un proceso de revisión de la política y la normativa europeas sobre sustancias químicas iniciado en el año 2001 con la publicación del Libro blanco. Estrategia para la futura política en materia de sustancias y preparados químicos¹⁸.

REACH es el acrónimo en inglés de

registro, evaluación y autorización de sustancias químicas, y con el reglamento que lleva este nombre se pretende sustituir la legislación caótica actual que permite prácticas agroalimentarias o higiénicas en las que se emplean determinados detergentes, el uso de pesticidas en la agricultura, o la venta de pinturas, fibras textiles, ordenadores o plásticos con sustancias tóxicas o sospechosas de inducir alergias, cánceres o infertilidad, entre otras enfermedades.

El registro incluirá 30.000 sustancias producidas o importadas por la Unión Europea en cantidades que superen la tonelada anual, aunque se sabe que muchas sustancias químicas son peligrosas en cantidades que no superan unos cuantos gramos. Así pues, el límite de una tonelada puede desvirtuar totalmente el espíritu del REACH como norma. Por tanto, el debate que lleva a cuestionar el principio de toxicidad sobre el que se estructura el REACH se basa en una cuestión de escala, de tamaño del particulado que respiramos, ingerimos y traspasamos a través de la piel. El principio complementario es el de que ciertas sustancias son peligrosas en función de la escala (la nanoescala).

-Así pues, desde el **1 de junio de 2007**, cuando entró en vigor el Reglamento, los usuarios intermedios tienen que prepararse para transmitir información a la cadena de suministro cuando sea necesario, incluidas las fichas de datos de seguridad (FDS). Teóricamente, en ese momento comenzó la responsabilidad de los usuarios intermedios de transmitir información de las sustancias químicas a la cadena de suministro.

¹⁴Philippe Grandjean & PJ Landrigan, Developmental neurotoxicity of industrial chemicals, The Lancet, Full article Published Online November 8, 2006, DOI:10.1016/S0140-6736(06)69665-7, <http://www.euractiv.com/ndbtext/Lancet.pdf>.

¹⁵Mark Hanson.

¹⁶Alan Boobis.

¹⁷Véase la versión en inglés. REACH Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 and Directive 2006/121/EC of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 amending Council Directive 67/548/EEC, were published in the Official Journal on 30 December 2006.

¹⁸Véase Commission of the European Communities: White paper, Strategy for a Future Chemicals Policy (COM2001 88 final, 2001). http://europa.eu.int/comm/environment/chemicals/pdf/0188_en.pdf (acceso el 28 de marzo 2007).

-Por consiguiente, a partir del **1 de junio de 2008**, se tendrá que iniciar el prerregistro de las sustancias en fase transitoria; en ese momento, la Agencia será operativa, lo que implica el inicio de los Foros de Intercambio de Información de Sustancias (FIIS), que se gestionarán a partir del sistema web RECH-IT, coordinado por la Agencia. También se dará comienzo al registro, aumentarán las responsabilidades de los usuarios intermedios y se iniciarán los procesos de evaluación y de autorización.

Con respecto al prerregistro, es muy aconsejable prerregistrar, ya que, de este modo, es posible acogerse al régimen transitorio, que concede plazos más largos para implantar las fases de registro en función del volumen y la peligrosidad. Dura 6 meses.

En relación con el inicio del registro, las sustancias que no se han prerregistrado y que se fabrican o importan en volúmenes superiores a 1 tonelada por año se tienen que registrar inmediatamente.

Entre las obligaciones de los usuarios intermedios está la de comunicar a la Agencia cualquier uso que no esté incluido en el escenario de exposición de la ficha de datos de seguridad.

Los usuarios intermedios que deseen que el uso que hacen de las sustancias sea incluido como uso identificado en la solicitud de registro deberán transmitir la información requerida a su proveedor antes del plazo de registro correspondiente.

En último lugar de esta primera etapa, al inicio del proceso de autorización, se identificarán las sustancias denominadas "muy preocupantes" y se establecerá la lista de candidatos a ser evaluados. Una vez se haya incluido una sustancia en la lista del anexo XIV, se podrá solicitar su autorización.

-El **30 de noviembre de 2008** finalizará el prerregistro para las sustancias y

preparados químicos en fase transitoria, y se dará inicio al intercambio de datos de ensayos en los FIIS. Es importante recordar qué se entiende por preparado químico: se trata de una mezcla o solución de dos o más sustancias químicas.

No obstante, una vez finalizado el prerregistro, los fabricantes, importadores o usuarios que fabriquen, importen o utilicen por primera vez una sustancia en fase transitoria tendrán la posibilidad de prerregistrarla, siempre que presenten en la Agencia la información requerida dentro de los seis meses siguientes a la primera fabricación, importación o uso, y nunca después de los doce meses siguientes.

En cuanto al intercambio de datos en los FIIS, será obligatorio compartir los datos sobre ensayos con animales vertebrados. Como máximo al cabo de un mes de que un miembro de los FIIS haya solicitado un ensayo, se le deberá proporcionar una prueba de su coste para determinar el precio que tienen que pagar todos los que necesiten los datos del ensayo.

-A partir del **1 de junio de 2009** comenzará el inicio del proceso de restricciones. A partir del **30 de noviembre del 2009**, finalizará el primer plazo para la comunicación de los usuarios intermedios referente a los usos de las sustancias en fase transitoria (para las que tienen que quedar registradas antes del **30 de noviembre de 2010**).

De hecho, se entiende que finalizado este primer plazo, los usuarios intermedios tendrán que comunicar al proveedor el uso que hacen de las sustancias. Como se puede ver en la gráfica, este primer plazo concierne a las sustancias que tienen que quedar registradas antes del **1 de diciembre de 2010**.

-A partir del **1 de junio de 2010**, se iniciará el inventario de clasificación y etiquetado. A partir del **30 de noviembre de 2010**, finalizará el primer perio-

do de registro para las sustancias en fase transitoria. Tendrán que quedar registradas las sustancias:

a) con volúmenes iguales o superiores a 1.000 toneladas/año; b) cancerígenas, mutágenas o tóxicas para la reproducción, con volúmenes iguales o superiores a 1 tonelada/año; c) peligrosas para el medio ambiente (R50/53), con volúmenes iguales o superiores a 100 toneladas/año.

Por tanto, al inicio del catálogo de clasificación y etiquetado, se tendrá que presentar la clasificación de todas las sustancias sujetas a registro y/o clasificadas como peligrosas.

En caso de que la clasificación y el etiquetado no sean homogéneos entre las diferentes empresas, se hará un esfuerzo con el fin de armonizarlas.

-En consecuencia, a partir del **30 de noviembre de 2010**, cuando finalice el primer periodo de registro para las sustancias en fase transitoria, será ilegal fabricar o importar cualquier sustancia de este grupo que no haya sido registrada.

-A partir del **1 de junio de 2011** comenzará el plazo para la notificación de sustancias contenidas en artículos, que acabará el **30 de noviembre de 2011**. A estos efectos, la norma entiende que un artículo es un objeto que, durante su fabricación, recibe una forma, superficie o diseño especiales que determinan su función en mayor medida que su composición química.

Durante el comienzo de la notificación de las sustancias contenidas en artículos, se tendrá que presentar en la Agencia una notificación de información sobre si una sustancia reúne los criterios para ser clasificada como muy peligrosa (presente en la lista de candidatas a ser autorizadas) y si está presente en un artículo en cantidades anuales superiores a 1 tonelada/año o en una concentración superior a 0,1%

en peso/peso. Se dispone de un plazo de 6 meses para la notificación a partir del momento en el que la sustancia sea incluida en la lista.

-A partir del **31 de mayo de 2012** finalizará el segundo plazo para la comunicación de los usuarios intermedios al proveedor relativa a los usos de las sustancias en fase transitoria (para las que deben quedar registradas antes del **1 de junio de 2013**).

-A partir del **31 de mayo de 2013** finalizará el segundo periodo de registro para las sustancias en fase transitoria. A partir de ese momento será ilegal fabricar o importar cualquier sustancia de este grupo que no haya sido registrada. Deberán ser registradas las sustancias con volúmenes iguales o superiores a 100 toneladas/año.

A partir del **31 de mayo de 2017** finalizará el tercer plazo para la comunicación de los usuarios intermedios al proveedor relativa a los usos de las sustancias en fase transitoria (para las

que tienen que quedar registradas antes del **1 de junio de 2018**).

-A partir del 31 de mayo de 2018 finalizará el tercer periodo de registro para las sustancias en fase transitoria. A partir de ese momento, será ilegal fabricar o importar cualquier sustancia de ese grupo que no haya sido registrada. Tienen que quedar registradas las sustancias con volúmenes de entre 1 y 100 toneladas/año.

El REACH funciona tanto para sustancias "existentes" como para sustancias "nuevas", y se basa en un sistema que combina esencialmente tres elementos:

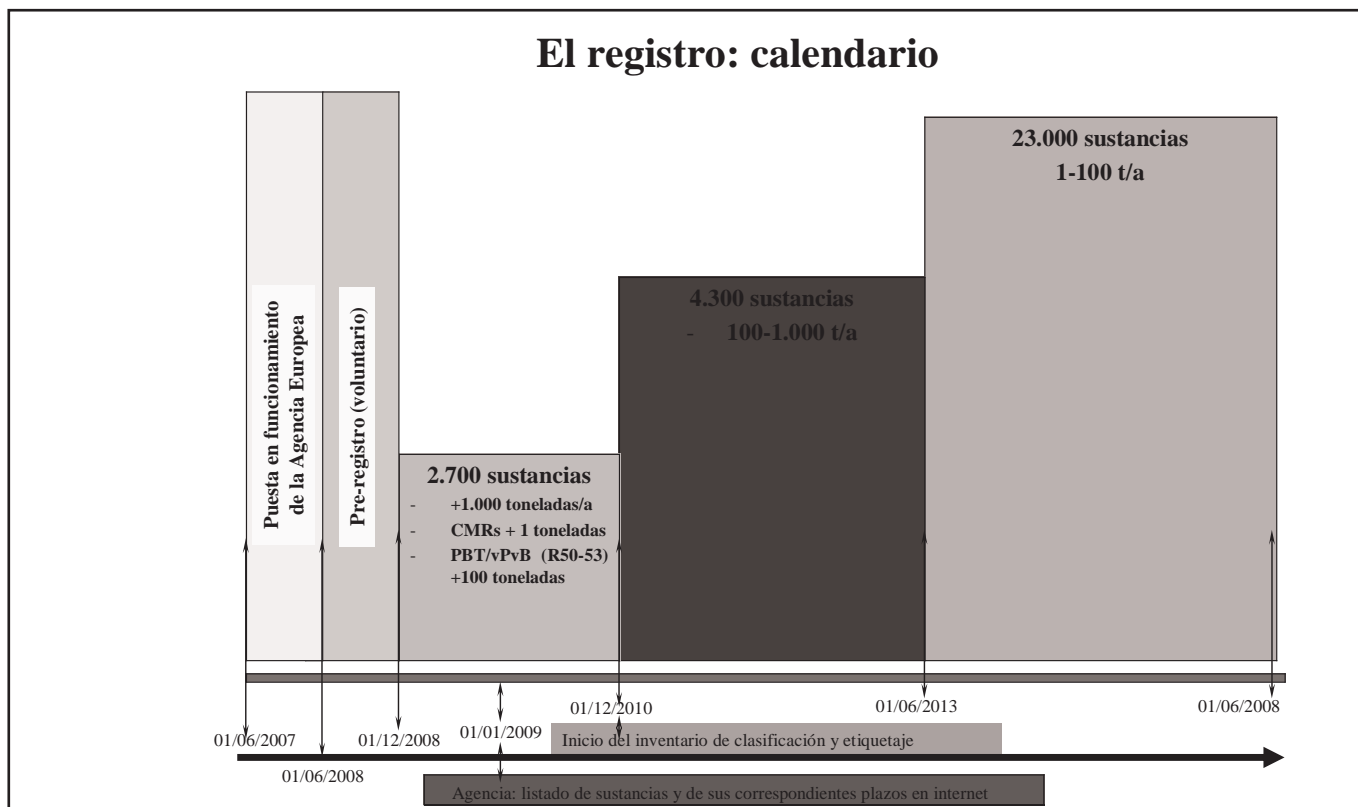
- Registro: fabricantes e importadores de sustancias en cantidades superiores a 1 tonelada/año tienen que presentar una solicitud de registro a la Agencia, proporcionando, entre otros, la información relativa a: la identidad de la sustancia, propiedades fisicoquímicas y toxicológicas, usos, volúmenes previs-

tos y propuesta de clasificación y etiquetado. Aquí conviene aclarar qué se entiende por "sustancia". Según el REACH, una sustancia es cualquier elemento químico y sus compuestos naturales o los obtenidos por algún proceso industrial.

- Evaluación: la Agencia lleva a cabo la evaluación de los expedientes de registro (evalúa, como mínimo, un 5%). Todas las propuestas de ensayos complementarios son evaluadas. Las autoridades competentes de los Estados miembros, junto con la Agencia, llevan a cabo la evaluación de las sustancias. De estas sustancias se evalúan las producidas o importadas en cantidades superiores a 100 toneladas/año y las que representan un riesgo importante para la salud humana y el medio ambiente (cancerígenas, mutágenas, tóxicas...), independientemente de las cantidades.

- Autorización: este procedimiento está destinado a las sustancias extremadamente preocupantes. La

El registro: calendario



En definitiva, todas las sustancias químicas deberían estar registradas, de hecho, entre 2007 y 2018 en la Agencia de control de Helsinki. El mayor problema es el planteado por las 2.000 sustancias que despiertan más inquietud. Durante el año 2005, en el Parlamento Europeo se aprobó su sustitución obligatoria, pero la presión de las empresas y los gobiernos (con Alemania al frente) han rebajado la resolución final. Así pues, las sustancias peligrosas seguirán siendo legales aunque existan alternativas menos nocivas.

Por otra parte, en relación con las nanopartículas, hay quien entiende que, con independencia de que queden sometidas al REACH, sería necesario disponer además de una regulación "nanoespecífica" tanto horizontal (aplicable a todos los usos) como verticalmente (con respecto a los productos específicos). Así que las exigencias técnicas dirigidas especialmente a los nanomateriales deberán aplicarse en función del sector específico de legislación (aplicable, por ejemplo, a los instrumentos médicos o a la cosmética), sin tener en cuenta otras consideraciones.

Se ha previsto la posibilidad de diferir las exigencias del REACH (en el caso de los productos que se encuentren en la fase de preregistro y registro), mientras siga pendiente el acuerdo sobre el método de test y las metodologías de gestión del riesgo, así como su definición. La ventaja de esta aproximación sería el anclaje con respecto a una base científica, y entre las desventajas se encuentra la presión pública para tomar medidas de precaución restrictivas (que me parecen totalmente justificadas dada la incertidumbre científica).

¿Como, dónde y porqué el legislador tiene que regular la contaminación química?

Desde un punto de vista epidemiológico,

el experto regulador se encuentra frente a una carencia absoluta en lo que respecta a la recopilación de datos objetivos e independientes relativos al número de enfermedades y muertes provocadas por la contaminación química o a sus posibles efectos acumulativos o en cascada a lo largo del tiempo (desde la inmediatez con la que se puede producir un daño para la vida o la salud de las personas hasta las más serias secuelas neurológicas, que pueden presentar un carácter irreversible y que pueden ir apareciendo después de una exposición tóxica). Así que, de entrada, se tendría que ver de qué manera el REACH puede contribuir a enmendar la falta de información existente sobre los daños y perjuicios para la salud de las personas. Sería necesario que el legislador examinara y creara los datos estadísticos, la frecuencia anual del perjuicio sufrido, el posterior aumento o no de los riesgos de enfermedad, las estimaciones y el índice de gravedad.

Por tanto se tendría que tener en cuenta datos y parámetros como los siguientes: epidemiología, exposición, ecotoxicología, toxicología, peligrosidad, nivel de tolerabilidad, aceptabilidad del riesgo, reducción de la probabilidad, datos actuariales, margen de error humano, margen de culpa de los responsables de la gestión, azar, datos registrados, número de accidentes, de heridos, de evacuados y de muertes estocásticas ocasionadas, riesgos crecientes o decrecientes, agravamientos, origen del accidente, productos...

También sería necesario saber si los datos son exactos -el país, el lugar...-, si las cifras que representan la realidad están o no completas. Asimismo, se deberían conocer los costes totales, los daños materiales -generalmente asegurados-, las pérdidas directas y las indirectas -a veces aseguradas-, los efectos económicos colaterales de contexto, la descontaminación o gastos de recuperación, la pérdida de clientes por mala publicidad, la pérdida de confianza

crediticia de los bancos o accionistas, el aumento de las primas del seguro, la retirada del mercado del producto, la obligación de tomar nuevas medidas preventivas, las medidas curativas (daños y/o indemnizaciones, controles y auditorías internas, tasa de accidentes, gastos adicionales...).

De hecho, es necesario: realizar una monitorización epidemiológica de enfermedades crónicas como el cáncer; estandarizar los procedimientos; solucionar los problemas de marcas de los productos ecológicos que sirven de identificadores; exigir la certificación ISO 14000 de AENOR (Asociación Española de Normalización y Certificación); aplicar los principios generales de monitorización (tal y como marca la Directiva IPPC) en la elaboración de productos, etc.

Esto puede parecerse un listado de términos sin conexión, pero están conectados y, en consecuencia, hay que ver qué los relaciona. Esta terminología se refiere, en su conjunto, a las normas técnicas o *lex artis*, y marca la responsabilidad según los parámetros de diligencia debida en función del estado del arte -la certificación o las ecoauditorías constituyen procedimientos de gestión de riesgos-.

Tampoco existen datos informativos sobre cuál es el tiempo de incubación, cuál es el de exposición en el origen de la contaminación o, en el caso de que se produzcan sucesivas exposiciones, cómo se pueden esclarecer jurídicamente los diferentes datos yuxtapuestos.

Realmente, existen alrededor de unas 30.000 sustancias químicas (como polvos finos, residuos de amianto, sustancias que provocan alergias, etc.). La cuestión es saber si el desarrollo actual de materiales químicos sintéticos es compatible con la salud. En el caso de la alimentación, los tóxicos de síntesis más perniciosos son los policlorobifenilos (PCB), las dioxinas (de 75 isómeros o policlorodibenzodioxinas y de 135 policlorodibenzofuranos) y los

insecticidas organoclorados (DDT o heptacloro). De los policlorobifenilos podemos decir que son derivados de la industria humanautizados en aceites para transformadores y máquinas hidráulicas. La única dioxina reconocida por la OMS como carcinógena es la 2.3.7.8 tetraclorodibenzodioxina (TCDD). En cuanto al DDT, podemos definirlo como un tóxico paradójico. Nadie duda de su impacto negativo en la cadena trófica, pero se tiene que reconocer que ha salvado tantas vidas como las sulfamidas o los antibióticos. Los límites permitidos para dioxinas en la UE son de 1pg/día, mientras que la OMS eleva el límite a 2pg/día. Se ha calculado que los europeos ingerimos una media de 0,95 pg/día de dioxinas, que están presentes en vegetales, carnes, huevos y peces. La cantidad de dioxinas de un pez es diez veces mayor que la de un huevo. Todas estas sustancias que son de uso común, presentes en nuestra vida cotidiana, y sus efectos en la salud de los trabajadores, consumidores y medio ambiente se desconocen por el momento.

En definitiva, si no se dispone de datos estadísticos, debería concederse mayor relevancia al nivel de investigación, desarrollo e innovación (I+D+I). Sin embargo, según los indicadores que prevén los economistas, el REACH no promociona lo suficiente este ámbito. Y la falta de información de análisis experimental es tanto cualitativa como cuantitativa con respecto a los datos. Se desconoce qué niveles hemáticos pueden alcanzar algunos tipos de polvaredas (sustancias químicas en el polvo en suspensión) de sustancias químicas, ni si estos niveles hemáticos

pueden acercarse a los niveles tóxicos.

Una cronología de los casos de accidentes provodos por sustancias químicas durante estos últimos veinte años.

Desde el punto de vista jurídico, resulta muy interesante organizar una cronología sobre riesgos tecnológicos mayores, los accidentes provocados por sustancias químicas en los que la incertidumbre estuvo presente en el momento de acontecer los hechos. Por desgracia, las sustancias químicas han causado estadísticamente muchas muertes de inocentes en algunos accidentes. La única manera de entender cuáles son los hechos de fondo que han motivado el inicio de la actividad legislativa de la Unión Europea es presentando los casos judiciales vinculados a los costes económicos y a los problemas para asumir el coste de los daños. Esta actividad legislativa de la Unión Europea tiene la finalidad de prevenir los accidentes que se puedan producir en el ejercicio de la actividad de determinadas industrias por la presencia de sustancias peligrosas, limitando las consecuencias para la población y el medio ambiente y velando por la seguridad de los trabajadores en sus puestos de trabajo.

Como es evidente que carecemos de datos estadísticos, se tiene que poner en duda si será posible una aplicación eficaz del Reglamento REACH y del resto de normativa relacionada. En consecuencia es necesario hacer referencia a los siguientes casos, que se produjeron durante los últimos veinte años, ya que son relevantes por los

daños causados y porque en muchos de ellos no se llegó siquiera a iniciar un proceso judicial. Por tanto, es importante saber cuáles son esos casos judiciales.

1.- El caso del hexaclorofeno, conocido como el caso del talco Morhange, 1972. El hexaclorofeno está prohibido desde que el talco Morhange produjo en Francia la intoxicación de 204 recién nacidos, 36 de los cuales murieron y 8 sufren secuelas irreversibles.

2.- El caso Flixborough (Reino Unido), 1974. Se cobró la vida de 28 trabajadores. Es otro caso en el que, a la pérdida de vidas, se tiene que añadir el coste económico de los daños que de él se derivaron.

3.- El caso Seveso, 1976. En este caso están implicadas la tetraclorodibenzodioxina (TCDD) o las dioxinas (policlorodibenzoparadioxinas). Las dioxinas son contaminantes ambientales ubicuos -están en todas partes-. Se habla, en general, de dioxina, pero se han identificado ya más de 75 dioxinas diferentes. A raíz de este accidente se han aprobado las normas siguientes: la Directiva Seveso 82/501/CEE; la Directiva 96/82/CE del Consejo Europeo relativa al control de los riesgos inherentes a los accidentes graves en los que intervengan sustancias peligrosas, Seveso II; y la Directiva 2003/105 del Parlamento Europeo y del Consejo, Seveso III, por la que se modifica la Directiva 96/82/CE¹⁹.

4.- El caso Amoco Cádiz, 1978. Se han producido otros accidentes como éste, con el vertido de toneladas de

¹⁹El art. 12 de la Legge Testo Unico 1934, referente al seguro obligatorio frente a los accidentes laborales obliga a los industriales a declarar en el National Institute of Work Accidents (INAIL). Existe una lista (anexo 4 del Testo Unico) de los daños que deberían haber contado con un seguro.

²⁰Y, aparte de los accidentes como el de Bophal y otros incidentes, millones de personas se ven diariamente obligadas a vivir en atmósferas tóxicas e irritantes de fábricas, zonas industriales y megalópolis como México o São Paulo.

En algunas ciudades de Europa del Este y de Siberia, como Cracovia, Katowice o Miskolc, el aire contaminado se deja notar en las estadísticas sanitarias: menos esperanza de vida, tasa de mortalidad infantil más elevada, más cánceres respiratorios. El desastre de Chernobil, además de los muertos y heridos que produjo directamente, ha dejado una secuela muy importante en forma de alteraciones hormonales, inmunológicas y, probablemente, genéticas en Ucrania. Los habitantes de Cracovia asistieron impotentes a la destrucción por el ataque de la lluvia ácida de uno de los conjuntos monumentales más importantes de Europa, mientras en la vecina ciudad de Nowa Huta pocos trabajadores llegan sanos a la edad de jubilación.

En el caso de la atmósfera, generalmente se califica de contaminación o polución la existencia, en proporciones extremadamente elevadas, de compuestos químicos que forman parte del aire. El término se puede aplicar también a la presencia de sustancias nuevas y a la alteración de las condiciones físicas originales (temperatura, radiaciones, ruido, etc.).

El término "emisión" se refiere al foco en el que se origina la contaminación (fábricas, transportes, etc.) y el de "inmisión" tiene en consideración dónde se reciben sus efectos (ciudades, ríos, personas, etc.). Emisiones e inmisiones pueden tener significados diferentes, ya que durante el proceso de transporte de los contaminantes, éstos se pueden concentrar, dispersar o modificar.

petróleo (hidrocarburos del petróleo).

5.- El caso de Los Alfaques, 1978. Se trata de un accidente que se produjo en España por la explosión de un camión que transportaba propileno licuado frente al camping de Los Alfaques (Alcanar), en el Delta del Ebro, en 1978. El propileno es un gas extremadamente peligroso, asfixiante, inflamable y explosivo, que causó, en este caso, la muerte de 216 personas.

6.- El caso del gas licuado de México, 1984. El accidente se produjo en un almacén de gas licuado en México, en 1984, y causó la muerte de 500 personas, 7.000 heridos y 200.000 evacuados.

7.- El caso de AZF, 2001. La explosión en la fábrica química AZF de Toulouse, en Francia, el 21 de septiembre de 2001, provocó la muerte de 29 personas y devastó las instalaciones de muchos barrios.

8.- Chernobil, 1986. El accidente radioactivo de Chernobil de 1986 tuvo consecuencias aterradoras y no merece ser olvidado nunca.

También hay que destacar tres fugas de productos tóxicos que marcan un antes y un después: Bhopal, Seveso y Basilea. Estos casos han puesto de manifiesto la lentitud en los trabajos de reparación y la pesadez en los procesos de indemnización a través del seguro.

9.- El caso de Bhopal, 1984. En Bhopal (India), a causa de un accidente producido el 3 de diciembre de 1984, en una fábrica química de pesticidas propiedad de la compañía ameri-

cana Union Carbide, se produjo una fuga venenosa del gas isocianato de metilo que mató a cinco mil personas y afectó a otras 150.000 (MIC, methyl isocyanate)²⁰. Al menos 15.000 murieron por enfermedades relacionadas con el MIC²¹. Los supervivientes todavía sufren problemas crónicos respiratorios y otras enfermedades y dolencias. Por ejemplo, dolores en los ojos, ceguera o cataratas, náuseas, vómitos, dolores abdominales, diarrea, problemas reproductivos o mortalidad infantil.

En cuanto a la respuesta jurisdiccional, el caso Bhopal ilustra la escandalosa impunidad de la que gozan actualmente las compañías transnacionales. Es decir, en este contexto se tendría que haber habilitado una sala del Tribunal para tratar los contenciosos referentes a las deudas exteriores. Por tanto, este caso, como muchos otros, pone de manifiesto la falta de un grupo de instituciones jurídicas, que sería conveniente crear, que se encargaría de los casos relacionados con el derecho de los negocios. Por ejemplo, podríamos imaginar varias salas del Tribunal del Derecho de los Negocios de la ONU, con competencias específicas, una de las cuales, llamada sala de lo penal, juzgaría los actos económicos criminales.

Como se sabe, por otra parte, hace ya tiempo que existen una serie de tribunales internacionales de justicia, algunos de ellos creados antes incluso de la fundación de la ONU. El resto son consecuencia reciente de la denuncia de crímenes de guerra y crímenes contra la humanidad. De entre las diferentes propuestas sobre la institucionali-

zación de una justicia internacional, la doctrina afirma que convendría crear un grupo de instituciones jurídicas dirigido a consolidar los derechos de los individuos y de los pueblos reconocidos por Naciones Unidas. Podría inspirarse en el Tribunal Europeo de Justicia, al cual, en el ámbito de su competencia, podrían recurrir directamente las víctimas -individuos y colectivos- sin tener que pasar por la autorización previa del Estado del que dependen. Pero se podría -de hecho se debería- ampliar los ámbitos de competencia de la justicia internacional (para incluir los derechos sociales, entre otros) y prever a tal efecto unas salas específicas del Tribunal de los Derechos de los Individuos y de los Pueblos de la ONU.

10.- El caso del Agente Orange, entre 1962 y 1971. Hace referencia a las intoxicaciones de los soldados que lucharon en la guerra de Vietnam y que sufrieron importantes daños a causa de un herbicida que contenía dioxina. La cuestión acabó sin sentencia en forma de transacción por una cifra de 180 millones de dólares. Como en este caso, también en los de otros juicios, los daños acaban manifestándose de forma tardía -como sucede con el asbesto o la dioxina- y en la doctrina se conocen con la expresión: *delayed manifestation injured*.

11.- El caso del 11 de septiembre, 2001. Después de los atentados del 11 de septiembre contra las Torres Gemelas, se produjo la combustión de más de 2.400 sustancias químicas. Este caso cambió el ciclo de riesgos cubiertos por un seguro. Hay que tener

²¹Tim Edwards, forma parte de la International Campaign for Justice for Bhopal.

²²Al igual que la Directiva Restriction of Hazardous Substances Directive (RoHS) 2002/95/EC (Directive 2002/95/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 on the restriction of the use of certain hazardous substances in electrical and electronic equipment, artículo 4, sobre prevención, párrafo 3º), adoptada en el mes de febrero de 2003 por la Unión Europea. La Directiva RoHS tenía que empezar a producir efectos el 1 de julio de 2006, pero hay que recordar que no es una ley, sino simplemente una directiva comunitaria. Se ha calculado que en el caso de las Torres Gemelas se produjo la combustión de más de 2.400 sustancias químicas, en su mayor parte consideradas como "potencialmente tóxicas" para los humanos, por ejemplo: el asbesto, el plomo, el mercurio, las dioxinas y furanos, combustibles y aceites diesel, bencenos y otros compuestos volátiles orgánicos, COV (véase la Directiva 1999/13, relativa a la limitación de las emisiones de compuestos orgánicos volátiles debidas al uso de disolventes en determinadas actividades industriales). El Project Olive ReLeaf afirma que la mayoría de los individuos que estuvieron expuestos sufrieron serias dolencias: problemas respiratorios severos, problemas digestivos, erupciones en la piel, insomnio, ansiedad, depresión, aumento de peso y subida de presión sanguínea, letargia y recurrentes dolores de cabeza. El estudio del Mount Sinai revela que aproximadamente el 70 por ciento de los alrededor de 10.000 trabajadores que fueron testados desde 2002 hasta finales de 2004 sufrían nuevos y sustanciales empeoramientos de sus problemas respiratorios mientras estaban trabajando en esas condiciones y posteriormente (Environmental Health Perspectives, the journal of the National Institute of Environmental Health Sciences).

presente que la mayoría de seguros ambientales están absolutamente condicionados al límite asegurado y, por supuesto, los daños derivados del terrorismo quedan fuera de cobertura. Aquí, la tendencia a la subida de las primas está marcada por factores como las estadísticas, el problema del pricing de las primas y las indemnizaciones, la especulación o la falta de transparencia. Es decir, las cuantías de las primas de seguro de riesgo ambiental han experimentado una subida de precios para determinados riesgos como consecuencia de los atentados del 11 de septiembre. Cuando el coste es tan elevado que el riesgo se vuelve "inasegurable", la industria aseguradora muestra la tendencia a buscar la sobrecapitalización, la acumulación de beneficios.

La lista de actividades que generan sustancias químicas -que además de quedar sometidas al REACH, son objeto de la directiva de responsabilidad ambiental²² debería haber incluido todas las actividades que suponen un peligro para el medio ambiente, y extenderse al transporte, la minería, los pesticidas, los alimentos, los materiales de construcción de edificios, la radiación, la contaminación por carburantes, es decir, se tendría que estudiar el uso de todas las sustancias y actividades, para detectar, a través de los datos, cuáles son las peligrosas. En todos estos casos, desde el punto de vista de la responsabilidad técnica, hay riesgos que están cubiertos por un seguro. Pero, en la mayoría de las ocasiones, se pactan acuerdos para obtener indemnizaciones rápidas a través del seguro. En muchos casos, como en el de AZF, fue importante el número de víctimas no aseguradas. Lo que siempre se recrimina a los procedimientos de indemnización a través del seguro es que son muy lentos, ya que los peri-

tajes y contraperitajes paralizan las acciones judiciales.

Acuerdos y mejoras necesarias; vacíos y defectos legales.

¿Qué y cuántas sustancias químicas exactamente están reguladas por el reglamento REACH?

Los POP (Persistent Organic Pollutants), que son los denominados contaminantes orgánicos persistentes.

Los CMR son contaminantes químicos clasificados como carcinógenos, mutágenos o tóxicos para la reproducción por la Directiva 67/548/EEC del Consejo Europeo relativa a la clasificación, embalaje y etiquetado de sustancias peligrosas.

Los PBT son persistentes, bioacumulables y tóxicos.

Los vPvB (very Persistent, very Bioaccumulative) son muy persistentes y altamente bioacumulables.

En segundo lugar, nos interesa saber cuáles son los principios del Reglamento REACH, así como descubrir cuáles son los defectos de información que presenta. El Reglamento REACH instaura un sistema integrado único de registro, evaluación y autorización de las sustancias químicas. Este Reglamento contiene los principios jurídicos de base para el análisis de los riesgos que generan las sustancias químicas para la salud de las personas y el medio ambiente²³.

Se debe tener en cuenta que el desarrollo de muchas enfermedades actuales es consecuencia de la degradación del medio ambiente. La contaminación química es una amenaza grave para los niños y para la supervivencia del hombre. Si está en peligro nuestra salud, la de nuestros hijos y la de las generaciones futuras, la especie humana está en peligro. Por todo esto se tendría que

prohibir el uso de productos de carácter cancerígeno, mutágeno o tóxico para la reproducción del hombre. Está claro que debería aplicarse más y mejor el principio de sustitución, al igual que el principio de precaución, a los productos químicos que representan un presunto peligro grave e "irreversible" para la salud. Se debe promover la adopción de límites internacionales para la protección de los niños y el embrión. El principio de sustitución es probablemente uno de los de mayor importancia en términos de carga financiera y de costes de responsabilidad jurídica para el sector industrial y las pymes. Como se ha dicho en la introducción, este Reglamento tendrá que ser implantado en España durante 2007. Exactamente, obliga a regular la evaluación de riesgos ocasionados por sustancias químicas para la certificación y suscripción de seguros. Este Reglamento será el futuro pilar de toda la legislación relativa al registro, evaluación y autorización de sustancias químicas (REACH). A partir de su entrada en vigor, será obligatorio registrar todas las sustancias producidas o importadas que se elaboren en cantidades que superen la tonelada anual, exceptuando aquellas que no sean consideradas como peligrosas.

El REACH ha sido descrito por algunos como la ley más importante de la Unión Europea en las últimas dos décadas. El Parlamento Europeo en pleno votó la nueva legislación. Aunque contiene algunas mejoras y ha alcanzado la categoría de reglamento que asegura la protección frente a sustancias peligrosas, trata de responsabilizar a las empresas y al mundo de los negocios para que demuestren que los productos químicos que utilizan son seguros. También intenta fomentar la sustitución de productos químicos peligrosos por otros más seguros, para estimular el sector de los productos

²³Véase la versión en inglés: REACH Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 and Directive 2006/121/EC of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 amending Council Directive 67/548/EEC were published in the Official Journal on 30 December 2006.; Commission of the European Communities: White paper, Strategy for a Future Chemicals Policy (COM2001 88 final, 2001). http://europa.eu.int/comm/environment/chemicals/pdf/0188_en.pdf (acceso 28 de marzo de 2007).

químicos a investigar y a desarrollar nuevos productos.

El Reglamento REACH analiza todo lo referente a los datos identificativos, propiedades fisicoquímicas, toxicológicas y ecotoxicológicas, usos, exposición humana y ambiental, clasificación, etiquetado y envasado, ficha de datos de seguridad, evaluación de riesgos preliminar y propuesta de medidas de gestión de riesgos. El REACH abarca cualquier uso dado a una sustancia, desde su fabricación hasta su eliminación, y los riesgos que su empleo puede entrañar en los puestos de trabajo. Aunque su objetivo inicial es el de sustituir unas cuarenta normativas distintas ya existentes, en realidad no es más que un pequeño paso hacia un modelo innovador de gestión de sustancias químicas. Entre las nuevas medidas adoptadas, las empresas tendrán que aportar datos con respecto a los impactos en la salud y en el medio ambiente de las sustancias químicas que se tengan que importar o se produzcan en grandes cantidades. Además, la nueva legislación tiene un mecanismo que obliga a sustituir las sustancias químicas persistentes y bioacumulables siempre que existan alternativas más seguras. Los ciudadanos tienen el derecho a solicitar información sobre la presencia de determinadas sustancias químicas perniciosas en artículos de consumo. Antes, las empresas químicas podían sacar al mercado cualquier sustancia química sin suministrar información sobre su efecto para la salud y el medio ambiente. Además, las sustancias químicas peligrosas sólo se prohibían después de que se hiciera público algún escándalo sobre su elevada toxicidad.

Como parte negativa de este Reglamento, existen algunos vacíos legales que todavía permitirán la utili-

zación continuada de muchas sustancias que son conocidos cancerígenos o que provocan defectos. Por tanto, desde el prisma de la asesoría jurídica en litigios de responsabilidad, es obvio que el REACH tiene como objetivo reducir al mínimo los riesgos para los trabajadores, objetivo por el cual se ha adoptado la forma de Reglamento: éste supone la aplicación inmediata en los Estados miembros. A través de la Directiva 98/24/CE, los Estados miembros de la Unión Europea podrán establecer valores límites, los umbrales.

El acuerdo plasmado por el REACH y promovido por el Consejo Europeo precede al principio de obligatoria sustitución de las sustancias "extremadamente alarmantes" (disruptores endocrinos²⁴ sustancias carcinógenas, sustancias mutágenas, sustancias tóxicas...) siempre y cuando existan alternativas²⁵ A partir de ahora, los industriales deberán realizar un análisis de las posibles alternativas, pero no estarán obligados a proceder a la sustitución, si pueden probar que los riesgos están "válidamente controlados". Además, el Consejo Europeo votó la simplificación de los tests requeridos para las sustancias producidas en cantidades inferiores a 100 toneladas. Y, aunque el Parlamento haya adoptado definitivamente este Reglamento, será necesario esperar hasta el año 2008 para que esta reglamentación comience a ser aplicada.

Enmarcando el REACH en la legislación de prevención de riesgos laborales.

Se puede considerar que la nueva norma REACH mejorará la salud laboral de los trabajadores y trabajadoras y

la protección del medio ambiente, lo que supondrá un avance significativo con respecto a la situación actual relativa al control de las sustancias químicas. También supondrá un cambio importante en lo que respecta a la carga de la prueba o, dicho de otro modo, la demostración de que una sustancia no perjudica al medio ambiente ni a la salud de los trabajadores recaerá, a partir de ahora, en quien la produzca. La nueva norma unifica la legislación existente sobre las sustancias químicas y creará la Agencia de Seguridad Química. A partir de ahora, las empresas que quieran producir o importar alguna de las sustancias presentes en el mercado europeo en cantidades superiores a 10 toneladas tendrán que realizar una evaluación de los riesgos para la salud de los trabajadores y trabajadoras y para el medio ambiente, lo que implica la obligación de incluir un informe de seguridad química que se presentará en el momento de registrarla. A pesar de estos avances, resulta reprochable que el Parlamento Europeo haya rebajado considerablemente las exigencias iniciales de la norma REACH, y que haya cedido a las presiones de la industria. Así pues, la norma aprobada no contempla la obligatoriedad de eliminar las sustancias cancerígenas y mutágenas, aunque existan alternativas en el mercado, y sólo afectará a 30.000 de las 100.000 sustancias existentes. Tampoco será obligatorio el informe de seguridad química para las sustancias que se produzcan en cantidades inferiores a 10 toneladas. De todos modos, resulta positivo que, después de un debate que se prolongó durante más de siete años, se haya aprobado esta norma.

Aparte del Reglamento REACH tene-

²⁴¿Qué es un disruptor endocrino (ED, "endocrine disruption")? Es una sustancia o mezcla exógena que altera la función o funciones del sistema endocrino, causando efectos adversos para la salud de un organismo intacto o para su prole o poblaciones o subpoblaciones. (European Workshop on the Impact of Endocrine Disruptors on Human Health and Wildlife, Weybridge, 2-4/12/1996, OLEA, N., FERNÁNDEZ, M.F., ARAQUE, P., OLEA-SERRANO, F., (Perspectives in endocrine disruption), Perspectivas en disrupción endocrina, Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Clínico. Universidad de Granada, Gac. Sanit. 2002;16, 3, pp. 250-6.

²⁵Eso es lo que critica precisamente Le Curieux-Belfond, Olivier, REACH : vers une Europe chimique plus propre ? (http://www.cite-sciences.fr/francais/ala_cite/science_actualites/sites... - 19k. Acceso el 15/12/2006).

Q MEDIO AMBIENTE Y SALUD

mos que tener presente toda la normativa existente en materia de prevención de riesgos laborales, pues también regula los riesgos originados por las sustancias químicas para nuestra salud. El artículo 18 de la Ley 31/1995, de 8 de noviembre de Prevención de Riesgos Laborales (BOE n.º 269, de 10 de noviembre), y el artículo 9 del Real Decreto 374/2001 sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con agentes químicos en el trabajo, establecen la obligación del empresario de informar a los trabajadores sobre los riesgos derivados de la presencia de sustancias químicas peligrosas en el lugar de trabajo. Las etiquetas de los envases y las fichas de los datos de

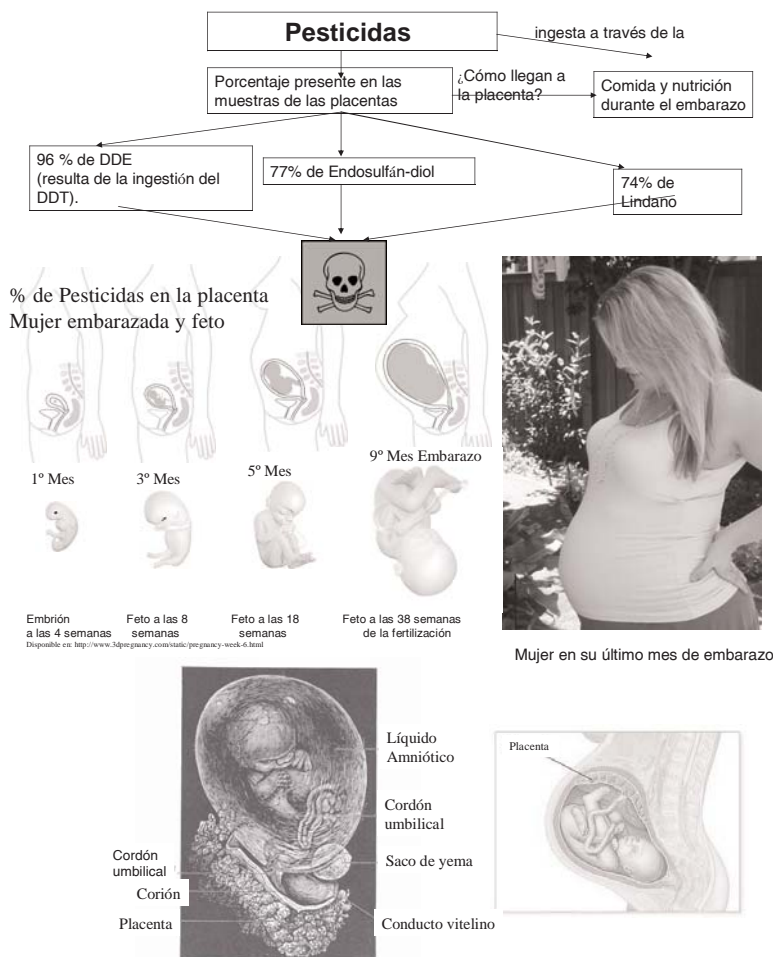
seguridad de los productos también aportan información sobre los riesgos que pueden entrañar para la salud y el medio ambiente, a la vez que informan de cómo evitarlos y reducirlos.

También se tiene que contar con el artículo 26 de la Ley de Prevención de Riesgos Laborales, que se titula "Protección de la maternidad", y con la posterior modificación de este artículo por la Ley 39/1999. Asimismo, se tiene que tener presente el Anexo I y II de la Directiva 92/85/CEE y el artículo 4 de la Directiva 92/85/CEE.

Estas normas ofrecen protección a las trabajadoras embarazadas y, a partir de ellas, se crea un listado no exhaustivo de los agentes físicos y biológicos y de los procedimientos y condiciones de

trabajo (en el artículo 6 de la normativa se citan las prohibiciones de exposición). Las trabajadoras embarazadas tienen que estar lo suficientemente protegidas contra estos agentes por su estado de inmunización frente a algunos agentes químicos contemplados, como pueden ser el plomo y derivados, en la medida en que estos agentes sean susceptibles de ser absorbidos por el organismo humano (afectando al estado inmunológico de la mujer).

La salud de la mujer gestante, la del feto y la del lactante pueden verse afectadas por la exposición a agentes químicos. Es decir, hay que tener en cuenta todas aquellas sustancias químicas que, por lo que se sabe de ellas, puedan poner en peligro la salud de las



un desprendimiento de la placenta, fatiga mental y física y otras cargas físicas vinculadas a la actividad de la trabajadora.

Se tienen que tener en cuenta los siguientes agentes químicos, puesto que es conocido que entrañan un riesgo para la salud de las mujeres embarazadas y del recién nacido todavía no nacido, aunque no figuren aún en el anexo II de esta Directiva, por ejemplo: las sustancias etiquetadas con las expresiones R40 (posibilidad de efectos irreversibles), R45 (pueden causar cáncer) y R46 (pueden causar alteraciones genéticas hereditarias); o los agentes químicos siguientes: 1. Auramina. 2. Hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en el hollín, el alquitrán, la brea, el humo o el polvo de hulla. 3. Polvo, humo o nieblas producidas durante la calcinación y el afinado eléctrico de matas de níquel. 4. Ácido fuerte en la fabricación de alcohol isopropílico. El mercurio y derivados. Los medicamentos antimitóticos. El monóxido de carbono. Los agentes químicos peligrosos de penetración cutánea formal. Estas sustancias se producen en los procedimientos industriales siguientes: en la fabricación de auramina; en trabajos que suponen exposición a los hidrocarburos aromá-

ticos policíclicos presentes en el hollín, el alquitrán, la brea, el humo o el polvo de hulla; en trabajos que suponen exposición al polvo, al humo o a las nieblas producidas durante la calcinación y el afinado eléctrico de las matas de níquel; y también en el procedimiento con ácido fuerte en la fabricación de alcohol isopropílico.

Bibliografía básica

- Grandjean P., Implications of the precautionary principle for primary prevention and research. *Annu Rev. Publ. Health* 2004; 25: 199-223.
- Ibarluzea, J.J., Fernández, M.F., Santa-Marina, L., Olea-Serrano, M. F., Rivas, A. M., Aurrekoetxea, J.J., Expósito, J., Lorenzo, M., Torne, P., Villalobos, M., Pedraza, V., Sasco, A.J. and Olea, N., Breast cancer risk and the combined effect of environmental oestrogens. *Cancer Causes Control*, 2004, 15, pp. 591-600.
- López, f., Olores que ponen enfermo, *Noticias IDI, El País Digital*, 5/2/2008.
- Olea, N., Fernández, M.F., Araque, P., Olea-Serrano, F., (Perspectives in endocrine disruption), *Perspectivas en disrupción endocrina, Laboratorio de Investigaciones Médicas. Hospital Clínico. Universidad de Granada, Gac. Sanit.* 2002;16, 3, pp. 250-6.
- Porta, M., Conocer la contaminación por compuestos tóxicos persistentes y prevenir sus efectos: ¿utopías asequibles?, *Quadern CAPS* 2004; 32.
- Porta, M., et al., The influence of lipid and lifestyle factors upon correlations between highly prevalent organochlorine compounds in patients with exocrine pancreatic cancer, *Environ Int, Elsevier*, 14 May 2007, doi:10.1016/j.envint.2007.05.005.
- Porta, M., Role of organochlorine compounds in the etiology of pancreatic cancer: a proposal to develop methodological standards. *Epidemiology* 2001;12, pp. 272-6.
- Porta M., Persistent organic pollutants and the burden of diabetes. *Lancet*, 2006, 368, pp. 558-9.
- Porta M., Zumeta E., Implementing the Stockholm treaty on POPs [editorial]. *Occup Environ Med* 2002, 59, pp.651-2.
- Porta M., Malats N, Jarrod M, Grimalt JO, Rifà J, Carrato A, et al. Serum concentrations of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Lancet* 1999° ,354, pp. 2125-9.
- Porta M., Guarner L, Carrato A, Rifà J, Salas A, et al. Association between coffee drinking and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *J Epidemiol Community Health* 1999b, 53, pp.702-9.
- Porta M, Costafreda S, Malats N, Guarner L, Soler M, Gubern JM, et al., Validity of the hospital discharge diagnosis in epidemiologic studies of biliopancreatic pathology. *Eur J Epidemiol* 2000, 16, pp. 533-41.

QUADERN CAPS (1983-2004)

- QUADERN CAPS n.1 Sobre la Reforma Sanitaria. (Agotado)
- QUADERN CAPS n. 2 La salud y el conflicto nuclear. (Agotado)
- QUADERN CAPS n. 3 Sistema sanitario y personal médico.
- QUADERN CAPS n. 4 Ordenación territorial de los sistemas sanitarios. (Agotado)
- QUADERN CAPS n. 5 El accidente nuclear de Palomares. 1966 1986.
- QUADERN CAPS n. 6 El reptre sanitari. In memoriam Jordi Gol.
- QUADERN CAPS n. 7 Carcinógenos en el medio laboral. In memoriam Josep M. Jaén.
- QUADERN CAPS n. 8 Tendencias actuales en Educación Sanitaria. (Agotado)
- QUADERN CAPS n. 9 Las radiaciones ionizantes y la salud.
- QUADERN CAPS n. 11 Los médicos en los hospitales públicos.
- QUADERN CAPS n.13 Acogida de la demanda de aborto.
- QUADERN CAPS n.14 Documento: Tecnología médica y Calidad de Vida (Simposium Internacional).
- QUADERN CAPS n.15 Documento: Medicina y Comunicación.
- QUADERN CAPS n.16 Documento: Mujer y Calidad de Vida. (Simposium Internacional). (Agotado)
- QUADERN CAPS n.17 Documento: La Salud en España: Problemas pendientes.
- QUADERN CAPS n.18 Documento: La medicina clínica. Una praxis a debate. (Agotado)
- QUADERN CAPS n.19 Documento: La Bioética como propuesta.
- QUADERN CAPS n.20 Documento: Muerte cerebral, Trasplante de Órganos (Agotado)
- QUADERN CAPS n.21 Documento: Mujer, Salud y Trabajo.
- QUADERN CAPS n.22 Documento: In memoriam Jesús Marcos.
- QUADERN CAPS n.23 Documento: La atención hospitalaria al enfermo moribundo.
- QUADERN CAPS n.24 Documento: Mujeres, Trabajo, Salud.
- QUADERN CAPS n.25 Documento: Estado de Bienestar.
- QUADERN CAPS n.26 Documento: Ética médica, aquí y ahora. (Agotado)
- QUADERN CAPS n.27 Documento: Atención primaria.
- QUADERN CAPS n.28 Documento: ONG y Cooperación en salud.
- QUADERN CAPS n.29 Documento: IV Conferencia sobre disruptores endocrinos. (Agotado)
- QUADERN CAPS n.30 Documento: Impacto del neoliberalismo en la relación profesional sanitario-paciente.
- QUADERN CAPS n.31 Documento: Género, desarrollo y salud reproductiva. Aprender para cooperar.
- QUADERN CAPS n.32 Documento: Inmigración y prevención de la salud: estrategias e instrumentos.

Las personas interesadas en recibir números atrasados de QUADERN CAPS pueden solicitarlo al CAPS, calle París 150 - 08036 Barcelona. Tel: 933226554 caps@pangea.org y se lo enviaremos al precio de 5 € gastos de envío incluidos. El pago se puede hacer ingresando en el número de cuenta 2100 0781 49 0200081043 o enviando un cheque a nombre de CAPS.

En nuestra web www.caps.pangea.org podéis encontrar colgados del número 28 al 32.