



## Bifenilos policlorados y disrupción endocrina en la fauna salvaje

David Hernández-Moreno<sup>1</sup>; María P. Míguez-Santiyán<sup>1</sup>; Ana L. Oropesa-Jiménez<sup>1</sup>; Francisco Soler-Rodríguez<sup>1</sup>; J.H. van Wyk<sup>2</sup>; Marcos Pérez-López<sup>1</sup>

Recibido: 29 de junio del 2016 / Enviado a evaluar: 30 de junio del 2016 / Aceptado: 25 de octubre del 2016

**Resumen.** Los Bifenilos Policlorados son una amplia familia de contaminantes ambientales persistentes de enorme relevancia ambiental, pues a pesar de estar prohibidos, siguen encontrándose en concentraciones preocupantes en el medio ambiente, suficientes como para desencadenar programas de biomonitorización ambiental. Y en esta necesidad de seguir identificándolos y cuantificándolos se encuentra, en un punto destacado, su potencial efecto como disruptores endocrinos, tema de suma importancia desde el punto de vista de la reproducción de las especies de vida salvaje. De hecho, en las dos últimas décadas, se ha incrementado entre la comunidad científica el interés por investigar las posibles alteraciones en el funcionamiento del sistema endocrino de vertebrados e invertebrados como consecuencia de la exposición a productos químicos. En definitiva, la presente revisión resume los conocimientos más actualizados existentes sobre los Bifenilos policlorados cuantificados en la fauna salvaje, y sus principales efectos sobre la reproducción.

**Palabras clave:** Bifenilos policlorados; disruptor endocrino; fauna salvaje.

### [en] Polychlorinated biphenyls and endocrine disruption in wildlife

**Abstract.** Polychlorinated biphenyls are a broad family of persistent environmental pollutants of enormous environmental significance, because despite being prohibited, they are still found in alarming concentrations in the environment, enough to trigger environmental biomonitoring programs. Associated to this need to continue identifying and quantifying them, their potential effect as endocrine disruptors is of great relevance, being an important issue from the point of view of the reproduction of wildlife species. In fact, in the last two decades, the scientific community interest about investigating the alterations in the functioning of the endocrine system of vertebrates and invertebrates because of exposure to chemicals has increased. In short, the present review summarizes current date knowledge on polychlorinated biphenyls quantified in wildlife, and their main effects on reproduction.

**Key words:** Polychlorinated biphenyls; endocrine disruptor; wildlife.

<sup>1</sup> Unidad de Toxicología. Facultad de Veterinaria. Universidad de Extremadura (UEX)  
E-mail: marcosp@unex.es

<sup>2</sup> Department of Botany & Zoology, University of Stellenbosch (Sudáfrica)

## [fr] Polychlorobiphényles et perturbation du système endocrinien chez les animaux sauvages

**Résumé.** Les biphényles polychlorés sont une grande famille de polluants environnementaux persistants d'une énorme importance pour l'environnement, parce que bien qu'ils soient interdits, on trouve encore des concentrations alarmantes dans l'environnement suffisant pour déclencher des programmes de biosurveillance de l'environnement. Et ce besoin de continuer à identifier et quantifier eux est, dans un point culminant son effet potentiel comme perturbateurs endocriniens, question importante du point de vue de la reproduction des espèces d'animaux sauvages. En fait, au cours des deux dernières décennies, il a augmenté dans l'intérêt de la communauté scientifique enquêter sur d'éventuelles modifications dans le fonctionnement du système endocrinien des vertébrés et des invertébrés à la suite de l'exposition aux produits chimiques. En bref, la présente revue résume les connaissances de la date actuelle sur les polychlorobiphényles quantifiés dans la faune sauvage, et leurs principaux effets sur la reproduction.

**Mots clés:** Biphényles polychlorés; disrupteur endocrinien; la faune.

**Cómo citar.** Hernández-Moreno, D., Míguez-Santiyán, M.P., Oropesa-Jiménez, A.L., Soler-Rodríguez, F., Van Wyk, J.H. y Pérez-López, M. (2016): Bifenilos policlorados y disrupción endocrina en la fauna salvaje. *Observatorio Medioambiental*, 19, 91-109.

**Sumario.** 1. Introducción: los contaminantes ambientales persistentes. 2. Los bifenilos policlorados o PCBs. 3. Bifenilos policlorados: implicaciones ambientales. 4. PCBs y disruptores endocrinos. 5. Conclusiones. 6. Bibliografía.

### 1. Introducción: los contaminantes ambientales persistentes

Los contaminantes ambientales persistentes o sustancias tóxicas bioacumulativas persistentes (cuya abreviatura oficial PBT deriva de su denominación inglesa, *Persistent Bioaccumulative Toxicants*) son agentes químicos resistentes a la degradación en el medio ambiente a través de procesos fotolíticos, químicos o biológicos. Durante los años 1950 y 1960 hubo un enorme incremento en el uso de productos químicos en la agricultura, la industria manufacturera, y también en todas las actividades domésticas. Por ejemplo, el pesticida DDT se utilizó para eliminar los piojos y en el control de mosquitos, y otros pesticidas similares (con una elevada persistencia ambiental) se utilizaron para matar insectos y controlar malas hierbas, en un esfuerzo para mejorar el rendimiento de los cultivos. El plomo se añadía a la gasolina para hacer que los motores de los vehículos funcionaran mejor y también se añadía a la pintura de las casas para que esta última durara más tiempo. También se combinó con arsénico para rociar en los árboles frutales y así controlar las plagas. El mercurio era empleado en las fábricas de pulpa de papel para controlar los hongos y mohos, y así asegurar que el papel se mantuviera blanco. Las semillas de cereales fueron recubiertas con soluciones de mercurio para detener el crecimiento de los hongos del suelo. Y el desarrollo de más y mejores sistemas generadores de energía eléctrica requirió productos químicos que pudieran soportar el calor, algo que realizaron los bifenilos policlorados (Daniel, 2005). Todos estos productos químicos “parecían” ser seguros, pues las dosis de exposición se consideraban pequeñas, y los

estudios toxicológicos a esas dosis descartaban posibles riesgos agudos (Rosner y Markowitz, 2013).

Sin embargo, durante la década de 1970 los seres humanos comenzaron a apreciar que incluso una pequeña dosis era capaz de generar efectos negativos. En el libro “Primavera silenciosa” (“*Silent Spring*”) Rachel Carson plasmaba una de las primeras alarmas sobre los efectos de los contaminantes ambientales en todo nuestro entorno. La evidencia mostraba que un pesticida como el DDT podía causar efectos muy inesperados a largo plazo. De hecho el primero observado fue el adelgazamiento de las cáscaras de huevo de aves, lo que provocó una fuerte disminución de las poblaciones de aves depredadoras en el mundo más desarrollado. La propia Carson reconoció esta relación en su libro, señalando otros muchos casos “curiosos”, como que en la década de 1930 hubo numerosos brotes de hepatitis entre los trabajadores de la industria eléctrica norteamericana, causados por “un grupo especial de hidrocarburos, los cloro naftalenos” (Carson, 1962).

En ese momento el ser humano se dio cuenta del potencial de las exposiciones de bajo nivel a los productos químicos persistentes para causar enfermedades como el cáncer, que se manifiestan sólo después de muchos años (Rosner y Markowitz, 2013).

Entre todos estos agentes con serias implicaciones ambientales, destaca específicamente el grupo de los Contaminantes Orgánicos Persistentes (COPs, en su forma española, o POPs, en su acrónimo inglés de *Persistent Organic Pollutants*) que han sido identificados como algunos de los mayores contaminantes medioambientales, resultado de la actividad humana (Herrera *et al.*, 1996; Van Wyk *et al.*, 2001). Dentro de este grupo se incluyen los bifenilos policlorados (PCBs) y los plaguicidas organoclorados (OCPs) entre otros. Dada su peligrosidad, la mayoría de ellos tienen restringido su uso o está prohibida su producción a lo largo del mundo (Ryan *et al.*, 2013; Addison *et al.*, 2014).

Para hacer frente a los problemas de salud pública y ambientales causados por estos y otros compuestos, los organismos gubernamentales han iniciado varios programas y reglamentos para controlar o restringir el uso de las sustancias ofensivas. Se aprobaron leyes para asegurar la prueba más rigurosa de los compuestos antes de su uso generalizado, aunque esta medida no ha sido del todo eficaz. Dos tratados mundiales que trabajan para abordar el uso de estos compuestos (o más específicamente de los orgánicos) son el Convenio de Estocolmo sobre contaminantes orgánicos persistentes (del que se hablará más en detalle en hojas sucesivas), y el Convenio de Rotterdam sobre el procedimiento de consentimiento previo aplicable a ciertos plaguicidas y productos químicos peligrosos objeto de comercio internacional. La Conferencia Diplomática para la firma del Convenio de Estocolmo tuvo lugar el 22 y 23 de mayo de 2001 en esa ciudad, y contó con la firma de más de 120 países. La Unión Europea y todos sus Estados Miembros firmaron el Convenio y las Resoluciones que lo acompañan, manifestando en este acto la importancia de este acuerdo internacional y su voluntad decidida para promover su entrada en vigor (para una referencia al respecto, es adecuado consultar la Decisión 2006/507/CE del Consejo, de 14 de octubre de 2004, relativa a la celebración, en nombre de la

Comunidad Europea, del Convenio de Estocolmo sobre contaminantes orgánicos persistentes).

El número de sustancias que regula el Convenio de Estocolmo ha ido creciendo a lo largo de los últimos años. Así, en la cuarta Conferencia de las Partes (2009) se aprobó la inclusión de nueve COPs, en la quinta (2011) se acordó incluir el Endosulfán y en la sexta (2013) se decidió que el Hexabromociclododecano fuera también incluido en sus anexos (Ryan *et al.*, 2013; Addison *et al.*, 2014; MAGRAMA, 2014). En definitiva, se incluyen doce compuestos recogidos en el convenio de Estocolmo, que (Yarto *et al.*, 2003) son los siguientes (Tabla 1):

1. Aldrín: Plaguicida utilizado en la lucha contra los insectos del suelo como las termitas, saltamontes, gusano de la raíz del maíz y otras plagas agrícolas.

2. Bifenilos policlorados: Estos compuestos se utilizan en la industria como fluidos de intercambio térmico, en transformadores y condensadores eléctricos y como aditivos en pinturas, papel autocopiante, selladores y plásticos. De ellos, obviamente, se hablará en detalle más adelante.

3. Clordano: Utilizado considerablemente en la lucha contra las termitas y como insecticida de amplio espectro en una serie de cultivos agrícolas.

4. DicloroDifenilTricloroetano (DDT): Se utilizó ampliamente durante la Segunda Guerra Mundial para proteger a los soldados y civiles del paludismo, el tifus y otras enfermedades propagadas por los insectos. En muchos países se continúa aplicando DDT contra los mosquitos, para luchar contra el paludismo.

5. Diédrín: Utilizado principalmente para luchar contra las termitas y las plagas que atacan a los textiles, el diédrín se ha empleado también para combatir las enfermedades propagadas por insectos y a los insectos que viven en suelos agrícolas.

6. Dioxinas: Estos productos químicos se generan de manera no intencionada por la combustión incompleta, así como durante la fabricación de algunos plaguicidas y otros productos químicos. Además, algunos tipos de reciclado de metales y blanqueo de pulpa de papel pueden generar dioxinas. Asimismo se han encontrado en las emisiones de automotores, y en el humo del tabaco y la combustión de turba y carbón de leña.

7. Endrín: Este insecticida se fumiga en las hojas de algunos cultivos como el algodón y los cereales. Se ha usado también como rodenticida, en la lucha contra, por ejemplo, ratones y campañoles.

8. Furanos: Estos compuestos se producen de forma no intencionada a partir de los mismos procesos que generan las dioxinas, y se encuentra también en las mezclas comerciales de PCBs.

9. Heptacloro: Utilizado principalmente para matar insectos del suelo y termitas, el heptacloro se ha empleado más ampliamente para combatir los insectos del algodón, saltamontes, otras plagas de los cultivos, y los mosquitos vectores del paludismo.

10. Hexaclorobenceno: Ataca los hongos que afectan a los cultivos alimentarios. Es también un producto secundario de la fabricación de determinados productos químicos industriales, y existe como una impureza en los procesos que generan dioxinas y furanos.

11. Mirex: Este insecticida se utiliza principalmente para combatir las hormigas rojas, y se ha empleado contra otros tipos de hormigas y termitas. Se ha utilizado también como pirorretardante en plásticos, caucho y objetos eléctricos.

12. Toxafeno: Este insecticida, también llamado canfecloro, se emplea en los cultivos de algodón, cereales, frutas, nueces y hortalizas. Se ha utilizado asimismo para luchar contra las garrapatas y los ácaros del ganado.

Y ya en la última conferencia, celebrada en mayo de 2015, esta cifra se ha incrementado, al añadirse hexaclorobutadieno, pentaclorofenol (y sus sales y ésteres) y neftalenos policlorados.

Tabla 1. Clasificación de Contaminantes Orgánicos Persistentes

Plaguicidas	Químicos industriales	Subproductos no intencionales
Aldrín Dieldrín Clordano DDT Endrín Heptacloro Mirex Toxafeno	<u>PCBs</u> HCB	Dibenzodioxinas Dibenzofuranos

Fuente: Adaptado de PNUD, 2001.

Los contaminantes orgánicos persistentes se distinguen por ser semivolátiles, lo que les permite presentarse en forma de vapor o adsorbidos por partículas atmosféricas, facilitando así su transporte a grandes distancias en la atmósfera, a través del aire, el agua o de algunas especies migratorias, antes de depositarse (Yarto *et al.*, 2003). Poseen una enorme persistencia ambiental y una gran capacidad de movilidad, lo que hace que se les identifique prácticamente en cualquier lugar del planeta, incluso en los casquetes polares del Ártico y Antártico o en islas remotas del Pacífico, en donde nunca han sido utilizados. Además su propiedad de ser bioacumulables hace que puedan extenderse, y poco a poco comenzar a concentrarse a medida que unos organismos consumen a otros a lo largo de la cadena alimenticia, alcanzando niveles sorprendentes (muy superiores al de los organismos iniciales) en pescados, aves, mamíferos y, por supuesto, en los seres humanos (Interim, 2002).

En general, el uso de estos compuestos se ha dado en aplicaciones donde se busca una combinación de propiedades entre las que se cuentan: elevada resistencia y estabilidad mecánica y química; alta conductividad eléctrica o constante dieléctrica; resistencia a la oxidación, al calor y al fuego (altas temperaturas de inflamación) y, en algunos casos, afinidad por disolventes grasos (Ritter *et al.*, 1995).

A finales de la década de los 60 del siglo XX, se empezó a manifestar interés y preocupación con respecto a los COPs cuando científicos e investigadores empezaron a recoger y compilar evidencias de los daños que causaban en peces, pájaros y mamíferos que vivían en los Grandes Lagos de Norteamérica y alrededores. En algunos de estos casos, las fuentes predominantes de COPs se encontraban

relativamente cerca; en otros casos estaban a miles de kilómetros de distancia. Los daños se presentaban predominantemente en las especies superiores de la cadena trófica.

En general, los efectos sobre la salud de exposiciones agudas derivadas de accidentes laborales, están bien documentados. Sin embargo, la exposición a bajos niveles y sus efectos poblacionales han sido más difíciles de estudiar, debido a que la población está expuesta a diversos COPs durante su vida, y la mayoría de los animales estudiados tienen ya niveles detectables desde su nacimiento (Ritter *et al.*, 1995; Yarto *et al.*, 2003; W.H.O./I.P.C.S., 2003).

## 2. Los bifenilos policlorados o PCBs

Los PCBs constituyen una familia de compuestos químicos representada por 209 congéneres que se diferencian en función del número y la posición del cloro en la estructura bifenilo, formada por dos anillos de benceno (Figura 1). El lugar que ocupen esos átomos de cloro, así como la posición de los anillos, son críticos en la determinación de la toxicidad de estos compuestos. Así, en relación estructural con la toxicidad, los PCBs se dividen en dos categorías distintas: los coplanares y los no coplanares. Los coplanares tienen una estructura bastante rígida, con los dos anillos situados en el mismo plano. El grado en que los anillos pueden girar está en función del impedimento estérico producido por los átomos de cloro en diferentes posiciones en los anillos (Andersson *et al.*, 1998). Esto le da a la molécula una estructura bastante similar a la de las dibenzo-p-dioxinas y los dibenzofuranos, y actúan como agonistas del AhR (Aryl Hidrocarbon Receptor) en los organismos vivos. Por otra parte, los PCBs no coplanares, con átomos de cloro situados en las posiciones orto, presentan una toxicidad más reducida y no relacionada con la activación del AhR (O'Hara y Rice, 1996).

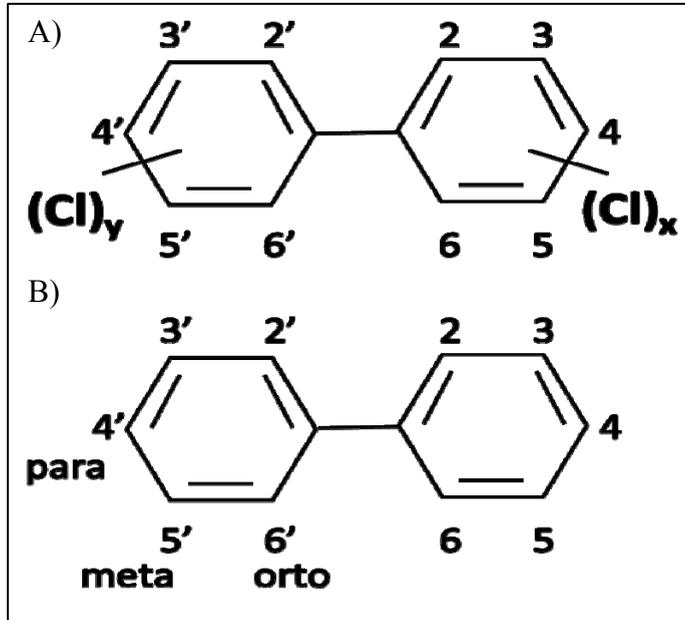
El término homólogo se refiere a todos los compuestos con el mismo número de átomos de cloro (por ejemplo, congéneres con tres cloros son llamados triclorobifenilos). Un homólogo dado con diferentes patrones de sustitución se llama isómero. Hay, por ejemplo, 12 isómeros en el homólogo diclorobifenilo (Ahlborg *et al.*, 1994; W.H.O./I.P.C.S., 2003).

Los PCBs suelen entrar en el medio ambiente como mezclas (Barron *et al.*, 1995). Los efectos tóxicos de estas mezclas en los seres vivos incluyen retrasos en el crecimiento, disminución de la atención paterna y efectos neurológicos, entre otros (Dahlgren *et al.*, 1972; Peakall y Peakall, 1973).

Los PCBs se han producido comercialmente desde 1929 (principalmente por parte de la empresa Monsanto Corporation), aunque se sintetizaron por primera vez en 1881, por Schmidt y Schultz (Bursian *et al.*, 2012). El uso industrial de los bifenilos policlorados (PCBs) ha sido muy extendido en equipos eléctricos, pinturas, plastificantes, revestimientos de superficies, tintas, adhesivos, retardantes de llama, pesticidas, aceites de inmersión y otros usos. Los 209 congéneres que forman la familia de PCBs, son compuestos orgánicos persistentes que se han transformado en

contaminantes muy difundidos y el descubrimiento de sus múltiples efectos adversos hacia el medio ambiente, la salud humana y animal (ATSDR, 2000; Muñoz-de-Toro *et al.*, 2006) condujeron a la necesidad de su completa erradicación.

Figura 1. Estructura química básica de los PCBs<sup>3</sup>



Fuente: Adaptado de SADSN, 2014.

A pesar de que los PCBs dejaron de fabricarse en USA en 1977 y la mayoría de los gobiernos de Europa Occidental prohibieron su uso en 1979, su decreciente pero continuada presencia en ciertas aplicaciones industriales ha dejado como resultado los límites de exposición a los que se ve sometida la población en general. De hecho, siguen presentes en el medio ambiente, y se estima que sobre el 31% del total de estos agentes producidos (unas 370 mil toneladas) se mantiene en el ecosistema mundial y que más de 780 mil toneladas se mantienen en viejos equipamientos eléctricos, abandonados en el campo o almacenados sin controles eficientes (Bursian *et al.*, 2012).

Los PCBs se evaporan lentamente y no son miscibles con el agua (Walker *et al.*, 2006). Sin embargo, son fácilmente transportados por el viento y arrastrados por las

<sup>3</sup> A) Estructura química básica de los PCBs. Los números 2-6 y 2'-6' representan posibles posiciones del átomo de cloro (Cl) dentro de cada anillo bencénico. B) Posición Orto, Meta y Para de los átomos de cloro en la estructura química de los PCBs

aguas donde permanecen prácticamente inalterables, por lo que se pueden encontrar extendidos por todo el planeta. Por el contrario, son compuestos solubles en grasas, y por ello se incorporan a la cadena alimenticia a través de los tejidos adiposos de los animales, donde se acumulan, pudiendo provocar efectos adversos sobre la naturaleza y los ecosistemas, por lo que han sido clasificados como “ecotóxicos”, neologismo sin embargo no demasiado extendido en el campo de la Ecotoxicología (Antón y Lizaso, 2001).

Debido a que los PCBs resisten a ácidos y álcalis y son relativamente estables al calor, se han utilizado también en fluidos dieléctricos, transformadores y condensadores (Afghan y Chau, 1989). Fueron fabricados y vendidos como mezclas con gran variedad de nombres comerciales, incluyendo Aroclor, Pyranol, Pyroclor (EE.UU.), Phenoclor, Pyralene (Francia), Clophen, Elaol (Alemania), Kaneclor, Santotherm (Japón), Fenclor, Apiopilo (Italia) y Sovol (antigua U.R.S.S.). El nombre del compuesto comercial va seguido de una serie de dígitos, de los cuales los dos primeros hacen referencia a la posición de los carbonos presentes en su molécula y los dos últimos hacen referencia al porcentaje de cloro que contiene la mezcla (Aroclor 1254, 54% de cloro) (Walker *et al.*, 2006). Por ejemplo, Monsanto Corporation produjo específicamente las moléculas Aroclor 1221, 1232, 1242, 1254 y 1260. Otras empresas manufactureras destacadas fueron Bayer en Alemania (produjo Clophen), Prodelec en Francia (Pheoclor y Pyralene), Caffro en Italia (Fenclor) y Kanegafuchi en Japón (Kaneclor) (Bursian *et al.*, 2012).

La contaminación ambiental por estos compuestos puede producirse a partir de la eliminación de los viejos aparatos eléctricos que contengan PCBs. La pirolisis de mezclas de PCBs producen hidrógeno, cloruro y dibenzofuranos policlorados (PCDF), además la pirolisis de mezclas de clorobenzenos (tales como algunos fluidos dieléctricos) también produce Dibenzodioxinas policloradas (PCDD) (W.H.O./I.P.C.S., 2003).

Los congéneres de PCBs más altamente clorados se absorben fuertemente en el suelo y los sedimentos, y en general son persistentes en el medio, con vidas medias desde meses a años. El grado de absorción de los PCBs aumenta con el grado de cloración del congénere y con el contenido en arcilla y carbono del suelo o sedimento (ATSDR, 2000). La volatilización y biodegradación (dos procesos muy lentos) son las principales vías de eliminación a agua y suelo. Son metabolizados por hidroxilación y conjugación posterior, las tasas de metabolismo y excreción posterior varían notablemente entre congéneres.

Los efectos tóxicos que pueden tener los PCBs son difíciles de predecir debido a la compleja naturaleza de los mismos y a las impurezas que generalmente llevan asociados. Están clasificados como probables carcinógenos humanos, y producen una amplia gama de efectos adversos en los animales, entre ellos: toxicidad reproductiva, inmunotoxicidad y carcinogenicidad. Los PCBs no similares a dioxinas (clásicos o no coplanares), tienen un perfil toxicológico distinto a las dioxinas y a los PCBs similares a dioxinas, y circulan fácilmente a través de los músculos y la sangre, afectando directamente al sistema nervioso y al desarrollo cerebral (especialmente en fetos y crías). Estas sustancias se encuentran entre 1000 a 10000 veces más

concentradas que las dioxinas en la biota acuática, como peces y crustáceos (Antón y Lizaso, 2001).

Entre los PCBs se presta especial atención a un pequeño grupo de compuestos denominados “PCBs similares a dioxinas”, que presentan una toxicidad similar a la de las dioxinas. Estos PCBs son los que no tienen cloro en las posiciones orto (PCBs coplanares), o los que solo tienen un átomo de cloro en una de las cuatro posiciones orto (PCBs mono-ortoclorados) (Antón *et al.*, 2001; Walker *et al.*, 2006; ATSDR, 2000).

Hay establecida una aditividad de efectos de los PCBs, lo que conduce al concepto de equivalencia de toxicidad total o toxiequivalencia (TEQ), basada en referir a la potencia de la dioxina más tóxica que se conoce (la 2,3,7,8-Tetraclorodibenzodioxina o TCDD) los restantes componentes clorados que se desean comparar (otras dioxinas, o PCBs, por ejemplo), y asignando a la 2,3,7,8-TCDD el valor de máxima toxicidad, 1, de forma que los otros compuestos químicos poseerán un valor inferior (Keck, 1998). Este criterio desarrollado para matrices bióticas con la intención inicial de estimar exposición y riesgo vía ingestión oral, tuvo sus primeros valores para humanos y mamíferos en 1993 (Ahlborg *et al.*, 1994).

En 1997 se revisaron varios valores de TEQ para mamíferos, se eliminaron los compuestos di orto sustituidos y se introdujeron los primeros valores para aves y peces (Van den Berg *et al.*, 1998). Se ha intentado extender a matrices no bióticas (suelo, sedimentos, etc.), pero los resultados por el momento no son todo lo adecuados que se desearía.

### **3. Bifenilos policlorados: implicaciones ambientales**

La detección e interpretación de contaminantes en tejidos de fauna salvaje pertenece al campo de la Ecotoxicología, una disciplina científica con una larga, compleja e ilusionante historia (Wax, 2006). Supone un reflejo de la preocupación por la contaminación del medio ambiente, inquietud que comienza en el siglo XIX, aunque inicialmente se centraba sobre todo en determinar la causa del problema, y no tanto en determinar las concentraciones tisulares de los contaminantes. Ya por esa época encontramos informes sobre mortalidad en faisanes (*Phasianus colchicus*) y en distintas aves acuáticas relacionadas con la ingestión de perdigones de plomo (Calvert, 1876; Grinell, 1894).

Como ya se ha indicado con anterioridad, los PCBs tienen un origen antropogénico y fueron fabricados y ampliamente utilizados hasta las últimas décadas del siglo XX. Pero pasado el ecuador del siglo XX empezaron a detectarse cantidades anormales de estos agentes. De hecho, mientras un gran número de laboratorios seguían investigando la contaminación ambiental por dioxinas, en 1966 durante un análisis por cromatografía de gases de unas muestras de DDT, el equipo del Dr. Jensen identificó una serie de congéneres de PCBs en grandes cantidades, como contaminantes ambientales (Jensen, 1996; Jensen *et al.*, 1969). Este hecho se asoció rápidamente a la cantidad de estos agentes producida: la acumulación estimada de

productos de PCBs en EE. UU., entre 1930 y 1975 fue de 700000 toneladas, con respecto a los 1.2 millones producidos en todo el mundo (Kimbrought, 1987; 1995; Safe, 1994).

Existen numerosas vías por las cuales los animales pueden verse expuestos a los PCBs. Algunos de los escenarios describen la ingestión de bajas concentraciones de los agentes químicos debido al consumo de comida contaminada de forma ambiental. Otros escenarios consideran la entrada en los alimentos a partir de exposiciones a altas concentraciones de PCBs. Entre los años 40 y 50 del pasado siglo, los silos se construyeron en no pocas ocasiones con cemento que era sellado con una pintura que contenía PCBs, la cual a veces se descascarillaba de las paredes y llegaba a contaminar el producto ensilado. Los animales que ingerían estos alimentos contaminados se expusieron a altas dosis del PCBs, que se acumulaba en sus tejidos adiposos. Y desde allí algunos productos alimenticios (leche, por ejemplo) acabaron contaminados con cantidades nada despreciables de estos compuestos químicos, llegando en última instancia a los seres humanos (Bursian *et al.*, 2012).

Las concentraciones de PCBs en tejidos procedentes de especies salvajes han sido usadas para evaluar las tendencias espaciales y temporales de la exposición ambiental (Muir *et al.*, 1992; 1996; 1999; Mossner *et al.*, 1997; Addison *et al.*, 2001; Tanabe *et al.*, 2003; Braune *et al.*, 2005; Martin *et al.*, 2006), proporcionando así importante información de su presencia y su biodisponibilidad en el medio ambiente (Basu *et al.*, 2010). Estos datos han permitido constatar los fenómenos de bioacumulación y biomagnificación de estos compuestos en las cadenas tróficas. También se ha constatado una variación en los niveles de PCBs asociados a las diferencias entre los hemisferios terrestres (Muir *et al.*, 1999), y que estaría muy relacionada con la desigualdad en la producción y uso de PCBs entre continentes y las grandes diferencias climáticas (Muir *et al.*, 2000; Anderson *et al.*, 2001).

#### **4. PCBs y disruptores endocrinos**

La secreción endocrina se define como aquella secreción hormonal que es vertida por una célula a la sangre y que actúa en otra célula a distancia, denominada célula blanco, provocando un efecto en esta última gracias a un receptor específico de membrana o en el núcleo que reconoce la hormona. Para realizar esta función vital, se dispone de un sistema con órganos especializados en la secreción de distintas hormonas con distintas funciones, los cuales actuarán como un todo e integrados para así mantener la homeostasis al interior del organismo (Del Mazo *et al.*, 2005).

Un disruptor endocrino (DE, también llamado componente endocrinoactivo, o más recientemente, alterador endocrino) es una sustancia o conjunto de sustancias exógenas, de origen natural o artificial, que altera la(s) función(es) del sistema endocrino de los animales y los seres humanos, alterando por ello la homeostasis del organismo entero y como consecuencia, causan efectos adversos en la salud de un individuo sano, o de sus descendientes (ISTAS, 2000). Los DEs pueden actuar de 4 formas distintas (Swedenborg y cols., 2009):

- Agonista a la acción de la hormona.
- Antagonista a la acción de la hormona.
- Alterando el patrón de síntesis y el metabolismo de la hormona.
- Modulando el nivel de los receptores correspondientes.

En las dos últimas décadas, se ha incrementado entre la comunidad científica el interés por investigar las posibles alteraciones en el funcionamiento del sistema endocrino de vertebrados e invertebrados como consecuencia de la exposición a productos químicos (Chacón *et al.*, 2007), algo que sin embargo ya había empezado a constatarse en los años 80 del pasado siglo XX. Si bien se han hecho estudios sobre los límites de exposición segura, estos son imprecisos. Aparte, los efectos observados son muy tardíos, algo que ocurre porque en condiciones naturales los seres vivos están expuestos a muy bajas concentraciones de estos agentes. Otro hecho no menos importante es que la cantidad de compuestos considerados DEs y su concentración tanto en el ambiente como en los seres vivos está aumentando en las últimas décadas (Oehlmann *et al.*, 2006).

Entre los DEs confirmados que maneja la UE se encuentran hormonas naturales y sintéticas, constituyentes de algunas plantas, pesticidas, productos utilizados en la industria de plásticos, o distintos subproductos industriales, entre otros (Commission of the European Communities, 2007). De hecho, la comisión Europea publicó una lista con 553 sustancias químicas que eran candidatos sospechosos de actuar como disruptores endocrinos. Las sustancias están clasificadas en tres categorías (I-III) según su evidencia.

Tabla 2. Sustancias consideradas como Disruptores Endocrinos

Sustancia	Productos que la contienen
<b>Plaguicidas y herbicidas</b>	Productos agrícolas. Fumigación. Limpieza
<b>Alquilfenoles</b>	Fabricación de detergentes. Agroquímicos.
<b>Bisfenol-A</b>	Fabricación de plásticos. Construcción
<b>Dioxinas</b>	Papel y pasta de papel. Metal.
<b>Disolventes</b>	Metal. Textiles. Productos de limpieza.
<b>Estireno</b>	Fabricación y transformación de plásticos.
<b>Ftalatos</b>	Cosméticos. Industria textil.
<b>PBB</b>	Electrónica. Cableado. Materiales ignífugos.
<b>PCBs</b>	Sector eléctrico. Metal. Residuos.
<b>Tributilestano</b>	Naval

Fuente: Adaptado de ISTAS, 2000.

La constatación del fenómeno de *Imposex* (un tipo de interrupción endocrina que consiste en la imposición de caracteres sexuales masculinos como un pene, conducto deferente, o la transformación del oviducto en una estructura parecida a vesícula

seminal en hembras de gasterópodos expuestas a DEs), la observación de malformaciones en los genitales de aligátos, o el desarrollo de procesos de feminización en peces afectados por los vertidos de plantas depuradoras, han puesto de manifiesto que algunos productos químicos pueden actuar como claros disruptores endocrinos sobre la fauna salvaje (Jenner 1979; Smith 1971).

En España tenemos múltiples evidencias de la presencia de DEs en el medio acuático, y de sus efectos sobre los peces, por ejemplo (de hecho, los estudios en el ecosistema acuático son, a distancia, los más relevantes en cantidad y calidad de los resultados). Por no extendernos en este campo, tan sólo se resaltarán un estudio reciente, que ha mostrado la existencia de alteraciones severas en el sistema endocrino de carpas capturadas en el curso medio-bajo del río Ebro, en áreas con influencia urbana e industrial (Lavado *et al.*, 2005). Las alteraciones encontradas (presencia de vitelogenina en plasma de peces macho, retrasos en la maduración sexual, alteraciones histopatológicas en gónadas, bajos niveles de hormonas circulando en plasma) se han relacionado con la exposición a contaminantes tales como nonilfenoles, compuestos organoclorados, o pesticidas de uso agrícola, y ponen de manifiesto la necesidad de tratar eficientemente los efluentes urbanos e industriales para asegurar la supervivencia de los organismos que viven en ese tramo del río Ebro. Aunque la mayor parte de estudios sobre el fenómeno de disrupción endocrina se han efectuado en aguas continentales, también hay algunas evidencias de alteraciones endocrinas en peces marinos de ecosistemas costeros. Así en un estudio efectuado en el Mediterráneo Noroccidental, se detectaron alteraciones significativas en el sistema endocrino de salmonetes de fango (*Mullus barbatus*), muestreados en las proximidades de la ciudad de Marsella y de su emisario, y se relacionaron con una exposición a concentraciones elevadas de PCBs y nonilfenoles, entre otros compuestos (Porte *et al.*, 2005).

La Comisión Europea reconoce la urgencia de abordar este problema y la falta de información suficiente, por lo que está realizando una ambiciosa campaña de investigación y documentación al respecto.

Los PCBs son concretamente algunos de los productos químicos confirmados con capacidad de actuar como DEs, con claros efectos neuroconductuales, especialmente afectando al desarrollo neurológico y el rendimiento cognitivo. Además, también se han demostrado los efectos de los PCBs en las hormonas sexuales, asociándose además a cambios en los comportamientos reproductivos (Bell, 2014). La exposición crónica durante el desarrollo a través del consumo materno de pescado de un lago contaminado o incluso solamente con niveles de fondo durante mucho tiempo ha estado ligada a la reducción del crecimiento fetal y a problemas de desarrollo neurológico en los bebés y niños pequeños. Efectos similares se han encontrado en estudios más recientes que midieron congéneres específicos en la sangre materna o el tejido de la placenta en los seres humanos, apareciendo entre otros efectos, una reducción en la duración de la gestación, una reducción del índice de inteligencia y desarrollos motores más lentos. Sin embargo, estos efectos solamente se han puesto de manifiesto en seres humanos por ahora.

Con respecto a efectos directos de los PCBs en la fauna salvaje desde la perspectiva de la Disrupción Endocrina, la mejor evidencia se ha obtenido por ahora en mamíferos marinos, apareciendo un vínculo causal entre las alteraciones endocrinas y la exposición no solo a PCBs sino también a PCDD, en un estudio en el puerto del Mar de Wadden con focas comunes (*Phoca vitulina*). En estos animales, tanto la función reproductora normal como las funciones inmunes estaban claramente deterioradas. Los efectos en la reproducción generaron una disminución marcada de la población, mientras que la supresión de la función inmune probablemente estaba detrás de las muertes masivas debidas a infecciones por morbilivirus (Reijnders, 1986). Por lo que respecta a las aves, en águilas de cola blanca marinas (*Haliaeetus albicilla*) encontradas muertas en el archipiélago Stockholm se cuantificaron altos niveles de estos elementos, descubriéndose que el éxito reproductivo de la población se correlacionaba negativamente con los niveles de los contaminantes (Falandysz *et al.*, 1994).

Tabla 3. Algunos de los efectos reproductivos causados por los PCBs en mamíferos marinos y aves

<b>Efecto</b>	<b>Localización</b>	<b>Especie</b>	<b>Referencia</b>
<b>Criptorquidia</b>	Florida	Pantera	Facemire <i>et al.</i> , 1995
<b>Masculinización</b>	Spitsbergen	Oso polar	Wiig <i>et al.</i> , 1998
<b>Fallo reproductivo</b>	Varios países	Nutria europea	Leonards, 1997
<b>Fallo en implantación</b>	Mar Waden (Holanda)	Foca común	Reijnders, 1986
<b>Esterilidad</b>	Mar Báltico	Foca anillada	Helle, 1980
<b>Hermafroditismo</b>	Bahía St Law, Canadá	Belugas	Martineau <i>et al.</i> , 1988; De Guise <i>et al.</i> , 1994
<b>↓ niveles testosterona</b>	Océano Pacífico	Marsopas	Subramanian <i>et al.</i> , 1987
<b>Fallo reproductivo</b>	Mar Báltico (Suecia)	Águila de cola blanca	Helader <i>et al.</i> , 1982
<b>Fallo en el desarrollo</b>	Holanda, río Rhin	Cormorán	Van den Berg <i>et al.</i> , 1994
<b>Fallo en la incubación</b>	Lago Michigan (USA)	Charrán de Foster	Kubiak <i>et al.</i> , 1989
<b>Fallo reproductivo</b>	San Francisco (USA)	Garza	Hoffman <i>et al.</i> , 1996

Fuente: Adaptado de CSTEE, 1999.

Frente a todas estas evidencias, las autoridades competentes recomiendan actuaciones intensas y decisivas, para atajar futuros problemas (CSTEE, 1999):

- Evaluar claramente la significación ambiental de los DEs, incluyendo completos estudios acerca de los efectos en los ecosistemas terrestres y acuáticos, con especial interés en las especies de anfibios y reptiles (estas han mostrado una especial sensibilidad a los DEs).
- Desarrollar intensos trabajos de campo, combinados con estudios laboratoriales, que permitan descubrir claramente las relaciones de causa-efecto, algo sumamente complicado por el momento.
- Potenciar el establecimiento de redes de biomonitorización de los contaminantes con claro efecto de DEs, siempre desde una perspectiva internacional.

- Identificar los efectos a largo plazo de estos agentes contaminantes, dada la gran vida media que poseen, analizando los efectos no solamente a nivel individual, sino en el conjunto de las poblaciones.

Si todas estas medidas son de enorme interés, es evidente que una línea de actuación futura deberá centrarse en la evaluación del riesgo ambiental, en aquellos ecosistemas especialmente sensibles, o en poblaciones de especies particularmente vulnerables o en riesgo de extinción, más si cabe al confirmarse que detrás de muchos de los fracasos obtenidos en los programas de conservación y recuperación de especies está la presencia de estos y otros muchos contaminantes ambientales altamente persistentes y altamente dañinos para los seres vivos.

## 5. Conclusiones

En el presente trabajo se ha realizado una revisión completa acerca de una amplia familia de contaminantes ambientales que si bien prohibidos desde hace años, todavía siguen (como se ha podido comprobar a tenor de las concentraciones cuantificadas en los más diversos ambientes ecológicos) representando un problema medioambiental de primera magnitud, debido por una parte a su enorme ubicuidad y por otro lado asociado a su persistencia ambiental.

Pero un punto de máxima actualidad lo constituye el efecto de los PCBs como disruptores endocrinos. La presencia de pequeñas concentraciones de estos contaminantes en el momento “equivocado” del desarrollo de un ser vivo, y la alteración del normal mensaje hormonal, podrán afectar y dañar el desarrollo del organismo. Efectos de una enorme variabilidad, que van desde una mala adaptación al estrés, a trastornos de déficit de atención, reducción del tamaño del pene, desarrollo reproductivo femenino disfuncional, reducción del número de espermatozoides, fenómenos de masculinización de las hembras o de feminización de los machos, y en definitiva alteración de la capacidad reproductiva (entendida esta como a nivel individual o poblacional). Constituye por tanto un campo de gran interés y que no debe ser olvidado nunca por la comunidad científica relacionada con la evaluación de la presencia de sustancias potencialmente peligrosas en nuestros ecosistemas.

## 6. Bibliografía

- Addison, R., Muir, D., Ikonomou, M., Harwood, L., Smith, T., Alikamik, J (2014): Temporal trends in “legacy” organochlorine contaminants in blubber of ringed seals (*Phoca hispida*) from Ulukhaktok, NT, Canada between 1972 and 2010. *Science of the Total Environment* 466: 564-576.
- Addison, R., Sobo, W. (2001): Trends in organochlorine residue concentrations and burdens in grey seals (*Halichoerus grypus*) from sable Is., NS, Canada, between 1974 and 1994. *Environmental Pollution* 112: 505-513.

- Afghan, B.K., Chau, A.S.Y. (1989): Analysis of trace organics in the aquatic environment. Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 33-68.
- AHLBORG U.G., BECKING G.C., BIRNBAUM L.S., BROUWER A., DERKS H.J., FEELEY M., GOLOG G., HANBERG A., LARSEN J.C., LIEM A.K. (1994). Toxic equivalency factors for dioxin-like PCBs: Report on WHO-ECEH and IPCS consultation. *Chemosphere* 28: 1049-1067.
- Anderson M., Lic E., Derocher A.E., Belikov S.E., Bernhoft A., Boltunov A.N., Garner G.W., Skaare J.U., Wiig O. (2001). Geographical variation of PCB congeners in polar bears (*Ursus maritimus*) from Svalbard east to Chukchi Sea. *Polar Biology* 24: 321-238.
- Andersson O., Linder C.E., Olsson M., Reutergardh L., Uvemo U.B., Wideqvist U. (1988). Spatial differences and temporal trends of organochlorine compounds in biota from the northwestern hemisphere. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 17: 755-765.
- Antón A., Lizaso J. (2001). PCBs y Dioxinas. Fundación Ibérica para la Seguridad Alimentaria. Madrid, España.
- ATSDR (2000). *Toxicological profile for polychlorinated biphenyls (PCBs)*. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 765 pp.
- Barron M., Galbraith H., Beltman D. (1995). Comparative reproductive and developmental toxicology of PCBs in birds. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology* 112: 1-14.
- Basu N., Head J. (2010). Mammalian wildlife as complementary models in environmental neurotoxicology. *Neurotoxicology and Teratology* 32: 114-119.
- Bell M.R. (2014). Endocrine-disrupting actions of PCBs on brain development and social and reproductive behaviors. *Current Opinion in Pharmacology* 19: 134-144.
- Beyer N.M., Meador J.P. (2001). Environmental contaminants in biota: Interpreting tissue concentrations. Ed. Taylor and Francis. Nueva York (USA).
- Braune B.M., Outridge P.M., Fisk A.T., Muir D.C.G., Helm P.A., Hobbs K. (2005). Persistent organic pollutants and mercury in marine biota of the Canadian Arctic: an overview of spatial and temporal trends. *Science of the Total Environment* 351: 4-56.
- Bursian S., Newsted J., Zwiernik M. (2012). Polychlorinated biphenyls, polybrominated biphenyls, polychlorinated dibenzo-p-dioxins, and polychlorinated dibenzofurans. En: Ramesh C. Gupta (editor). *Veterinary Toxicology*. Academic Press, Oxford, pp. 779-796.
- Calvert J.H. (1876). Pheasant poisoning by swallowing shot. *The field* 47(1208): 189.
- Canadian Council of Ministers of the Environment (2001). Canadian tissue residue guidelines for the protection of wildlife consumers of aquatic biota: polychlorinated biphenyls (PCBs). Updated. Winnipeg (Canadá).
- Carson R. (1962). *Silent Spring*. Houghton Mifflin Company, Boston (USA).
- Chacón O., Cuevas F.C., De la Fuente C., Díaz F. (2007). Disrupción endocrina e Imposex. *Avances en Ciencias Veterinarias* 22: 42-48.
- Commission of the European Communities (2007). Commission Staff Working Document on the implementation of the "Community Strategy for Endocrine Disrupters" - a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife (COM (1999) 706), (COM (2001) 262) and (SEC (2004) 1372).

- CSTEE (Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment) (1999). CSTEE opinion on human and wildlife health effects of endocrine disrupting chemicals, with emphasis on wildlife and on ecotoxicology test methods. *Consumer Policy and Consumer Health Protection* DG XXIV: 1-96.
- Dahlgren R.B., Linder R.L., Carlson C. (1972). Polychlorinated biphenyls: their effects on penned pheasants. *Environmental Health Perspectives* 1: 89-101.
- Daniel P. (2005). Toxic drift: pesticides and health in the post-World War II South. Louisiana State University Press. Baton Rouge (USA).
- De Guise s., Lagace A., Beland P. (1994). Tumors in the St. Lawrence beluga whales (*Delphinapterus leucas*). *Veterinary Pathology* 31: 444-449.
- Decisión 2006/507/CE del Consejo, de 14 de Octubre de 2004, relativa a la celebración, en nombre de la Comunidad Europea, del Convenio de Estocolmo sobre contaminantes orgánicos persistentes. Diario Oficial de la Unión Europea L209, de 31 de Julio de 2006.
- Del Mazo J., Paz M., Gonzáles E., Escolar F., López-Casas P.P. (2005). Genómica funcional y proteómica en el desarrollo de testículo expuesto a disruptores endocrinos. VII Conferencia sobre disruptores endocrinos, A Coruña, 27 y 28 de Octubre de 2005. Sesión 1.
- Facemire C.F., Gross T.S., Guillette L.J.J. (1995). Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture? *Environmental Health Perspectives* 103: 79-86.
- Falandysz J., Yamashita N., Tanabe S., Tutsukawa R., Rucinska L., Mizera T., Jakuczum B. (1994). Congener-specific analysis of polychlorinated biphenyls in white-tailed sea eagles *Haliaeetus albicilla* collected in Poland. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 26: 13-22.
- Grinnell G.B. (1894). Lead poisoning. *Forest and Stream* 42(6): 117-118.
- Helander B., Olsson M., Reutergråd L. (1982). Residue levels of organochlorine and mercury compounds in unhatched eggs and the relationships to breeding success in white-tailed sea eagles *Haliaeetus albicilla* in Sweden. *Holarctic Ecology* 5: 349-366.
- Helle E. (1980). Lowered reproductive capacity in female ringed seals (*Phoca hispida*) in the Bothnian Bay, northern Baltic Sea, with special reference to uterine occlusions. *Annales Zoologici Fennici* 17: 147-158.
- Herrera A., Arino A., Conchello P., Lazaro R., BAYARRI S., Perez-Arquillue C., Garrido M., Jodral M., Pozo R. (1996). Estimates of mean daily intakes of persistent organochlorine pesticides from Spanish fatty foodstuffs. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 56: 173-177.
- Hoffman D.J., Rice C.P., Kubiak T.J. (1996). PCBs and dioxins in birds. En: Beyer WN, Heinz GH, Redmon-Norwood AW (eds.). *Environmental Contaminants in Wildlife - Interpreting Tissue Concentrations*. SETAC Special Publications Series, Lewis Publishers, CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 165-207.
- Interim (Secretariat of the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants) (2002). *Ridding the world of POPs: A guide to the Stockholm Convention on persistent organic pollutants*. United Nations Environmental Programme, Suiza.
- ISTAS (2000). *Disruptores endocrinos: Un Nuevo riesgo tóxico*. <http://www.redunidadesdeigualdad.udl.cat/fileadmin/Recursos/Salud/disruptoresendocrinos.pdf> (Consultado en mayo de 2015).

- Jenner, M.G. (1979). Pseudohermaphroditism in *Ilyanassa obsoleta*. *Science* 205: 1407-1409.
- Jensen S. (1996). Report of a new chemical hazard. *New Scientist* 32: 612.
- Jensen S., Johnels A.G., Olsson M., Otterlind G. (1969). DDT and PCB in marine animals from Swedish waters. *Nature* 224: 247-250.
- Kimbrough R.D. (1987). Human health effects of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 27: 87-111.
- Kimbrough R.D. (1995). Polychlorinated biphenyls (PCBs) and human health: an update. *Critical Reviews in Toxicology* 25: 133-163.
- Kubiak T.J., Harris H.J., Smith L.M., Schwartz T.R., Stalling D.L., Trick J.A., Sileo L., Docherty D.E., Erdman T.C. (1989). Microcontaminants and reproductive impairment of the Foster's tern on Green Bay, Lake Michigan-1983. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 18: 706-727.
- Lavado R., Thibaut R., Raldúa D., Martín R., Porte C. (2004). First evidence of endocrine disruption in feral carp from Ebro River. *Toxicology and Applied Pharmacology* 196: 247-257.
- Leonards P.E.G. (1997). PCBs in mustelids: Analysis, food chain transfer and critical levels. Dissertation. Free University of Amsterdam.
- MAGRAMA (Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente)(2014).Contaminantes Orgánicos Persistentes: COPs. Enlace web: <http://www.magrama.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/productos-quimicos/contaminantes-organicos-persistentes-cop/> (consultado en febrero 2015).
- Martin P.A., Mcdaniel T.V., Hunter B. (2006). Temporal and spatial trends in chlorinated hydrocarbon concentrations of mink in Canadian Lakes Erie and St. Clair. *Environmental Monitoring and Assessment* 113: 245-263.
- MartineaU D., Lagace A., Béland P., Higgins R., Armstrong D., Shugart L.R. (1988). Pathology of stranded beluga whales (*Delphinapterus leucas*) from the St. Lawrence Estuary, Quebec, Canada. *Journal of Comparative Pathology* 98(3): 289-311.
- Mossner S., Ballschmiter K. (1997). Marine mammals as global pollution indicators for organochlorines. *Chemosphere* 34: 1285-1296.
- Muir D., Braune B., Demarch B., Norstrom R., Wagemann R., Lockhart L., Hargrave B., Bright D., Addison R., Payne J., Reimer K. (1999). Spatial and temporal trends and effects of contaminants in the Canadian Arctic marine ecosystem: a review. *Science of the Total Environment* 230: 83-144.
- Muir D., Koczanski K., Rosemberg B., Beland P. (1996). Persistent organochlorine in Beluga whales (*Delphinapterus leucas*) from the St Lawrence River Estuary-II. Temporal trends, 1982-1994. *Environmental Pollution* 93: 235-245.
- Muir D., Norstrom R.J. (2000). Geographical differences and time trends of persistent organic pollutants in the Arctic. *Toxicology Letters* 112-113: 93-101.
- Muir D., Wagemann R., Hargrave B.T., Thomas D.J., Peakall D.B., Norstrom R.J. (1992). Arctic marine ecosystem contamination. *Science of the Total Environment* 122: 75-134.
- Muñoz-de-Toro M.M., Beldomenico H.R., García S.R., Stoker C., De Jesús J.J., Beldomenico P.M., Ramos J.G., Luque E.H. (2006). Organochlorine levels in adipose tissue of women from a littoral region of Argentina. *Environmental Research* 102(1): 107-112.

- Oehlmann J., Hagger J.A., Depledge M.H., Jobling S. (2006). Is there a causal association between genotoxicity and the Imposéx effect?. *Environmental Health Perspectives* 114: 20-26.
- O'hara T.M., Rice C.D. (1996). Polychlorinated biphenyls. En: Fairbrother A., Locke L.N. Hoff G.L. (eds.). *Noninfectious diseases of wildlife* (2nd edition). Iowa State University Press. Ames Iowa (USA), pp: 71-86
- Peakall D.B., Peakall M.L. (1973). Effect of a polychlorinated biphenyl on the reproduction of artificially and naturally incubated dove eggs. *Journal of Applied Ecology* 10: 863-868.
- Porte C., Janer G., Lavado R., Martin-skilton R., Thibaut R. (2005). Disruptores endocrinos en el medio acuático: Efectos sobre vertebrados e invertebrados. VII Conferencia sobre disruptores endocrinos, A Coruña, 27 y 28 de Octubre de 2005. Sesión 2.
- Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, PNUD (2001). Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes. UNEP.
- Reijnders P.J.H. (1986). Reproductive failure in common seals feeding on fish from polluted coastal waters. *Nature* 324: 456-457.
- Ritter L., Solomon K.R., Forget J., Stemeroff M., O'Leary C. (1995). A review of selected persistent organic pollutants. DDT-Aldrin-Dieldrin-Endrin-Chlordane, Heptachlor-Hexachlorobenzene-Mirex-Toxaphene, Polychlorinated biphenyls, Dioxins and Furans. *International Programme on Chemical Safety (IPCS) PCS/95.39*: 1-149.
- Rosner D., Markowitz G. (2013). Persistent pollutants: a brief history of the discovery of the widespread toxicity of chlorinated hydrocarbons. *Environmental Research* 120: 126-133.
- Ryan m., Stern G., Kidd K., Croft M., Gewurtz S., Diamond M., Kinnear L., Roach P. (2013). Biotic interactions in temporal trends (1992-2010) of organochlorine contaminants in the aquatic food web of Lake Laberge, Yukon Territory. *Science of the Total Environment* 443: 80-92.
- SADSN (Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable de la Nación. Argentina) (2014). Enlace web: <http://www.ambiente.gov.ar/?IdArticulo=353> (Consultado en Marzo de 2015).
- Safe S. (1994). Polychlorinated biphenyls (PCBs): Environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment. *Critical Reviews of Toxicology* 24: 87-149.
- Smith B.S. (1971). Sexuality of the American mud snail *Nassarius obsoletus*. *Proceedings of the Malacological Society of London* 39: 377-378.
- Subramanian A.N., Tanabe S., Tatsukawa R., Saito S., Miyazaki N. (1987). Reductions in the testosterone levels by PCBs and DDE in Dall's porpoises of Northwestern North Pacific. *Marine Pollution Bulletin* 18: 643-646.
- Swedenborg E., Rüegg J., Mäkelä S., Pongratz I. (2009). Endocrine disruptive chemicals: mechanisms of action and involvement in metabolic disorders. *Journal of Molecular Endocrinology* 43: 1-10.
- Tanabe S., Niimi S., Minh T.B., Miyazaki N., Petrov E.A. (2003). Temporal trends of persistent organochlorine contamination in Russia: A case study of Baikal and Caspian seal. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 44: 533-545.
- Van Den Berg M., Birnbaum L., Bosveld A.T., Brunstrom B., Cook P., Feeley M., Giesy J.P., Hanberg A., Hasegawa R., Kennedy S.W. (1998). Toxic equivalency factors (TEFs) for

- PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environmental Health Perspectives* 106: 775-792.
- Van Wyk E., Bouwman H., Van Der Bank H., Verdoorn G.H., Hofmann D. (2001). Persistent organochlorine pesticides detected in blood and tissue samples of vultures from different localities in South Africa. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology* 129: 243-264.
- W.H.O./I.P.C.S. (2003). Polychlorinated biphenyls: human health aspects. World Health Organization. Ginebra (Suiza).
- Walker C.H., Hopkin S.P., Sibly R.M., Peakall D.B. (2006). Principles of Ecotoxicology. Ed. Taylor and Francis. Londres (Reino Unido).
- Wax P.M. (2006). Historical principles and perspectives, 8<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill. New York (USA).
- Wiig Ø., Derocher A.E., Cronin M.M., Skaare J.U. (1998). Female pseudohermaphrodite polar bears at Svalbard. *Journal of Wildlife Diseases* 34: 792-796.
- Yarto M., Gavilán A., Barrera J. (2003). El convenio de Estocolmo sobre contaminantes orgánicos persistentes y sus implicaciones para México. *Gaceta Ecológica* 69: 7-28.